

National behandlingsvejledning vedrørende patienter med leverinsufficiens eller leversvigt, der modtager behandling, eller overvejes behandlet, på intensivafdeling.

Udarbejdet af arbejdsgruppe under **DASAIM** (Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin) og **DSGH** (Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi).

1. udgave 2025



Forfattere

DASAIM

- Rasmus Ehrenfried Berthelsen, Rigshospitalet
- Josephine Thomsen, Odense Universitetshospital
- Martin Faurholdt Gude, Aarhus Universitetshospital
- Maria Anker Thyø, Aalborg Universitetshospital
- Malte Roar Eriksen, Aalborg Universitetshospital
- Steen Kåre Stokbro Fagerberg, Aalborg Universitetshospital
- Anne Lindhardt, Sjællands Universitetshospital, Køge
- Thomas Ulrik Skram, Nordsjællands Hospital, Bispebjerg
- Talie Mollerup, Nordsjællands Hospital, Bispebjerg
- Michael Kristensen, Nordsjællands Hospital, Hillerød
- Therese Simonsen Straarup, Hospitalsenheden Midt, Viborg

DSGH

- Kirstine Bak-Fredslund, Aalborg Universitetshospital og Rigshospitalet
- Jens Otto Clemmesen, Rigshospitalet
- Anette Dam Fialla, Odense Universitetshospital
- Niels Kristian Muff Aagaard, Aarhus Universitetshospital
- Peter Holland-Fischer, Aalborg Universitetshospital
- Johan Rhode, Sjællands Universitetshospital, Køge
- Troels Malte Busk, Herlev Hospital
- Mette Munk Lauridsen, Esbjerg Sygehus, Syddansk Universitetshospital

Korrespondance:

Overlæge

Maria Anker Thyø

Aalborg Universitetshospital

maant@rn.dk

Ledende Overlæge

Peter Holland Fischer

Aalborg Universitetshospital

pahf@rn.dk

Status

Første udkast	14-11-2024
Aktuelle udkast 3.5	07-12-2025
Diskuteres på Hindsgavl Intensiv Symposiums Guidelinemøde:	22.01.2026
Godkendelse DSGH	xx.xx.xxxx
Revision	xx.xx.xxxx

Samling af kliniske rekommandationer

1 - Acute-In-Chronic-Liver Failure (ACLF)

ACLF definition og årsager – afsnit 1.1

1. ACLF er en akut svær dekompenisering hos patienter med levercirrose ledsaget af organsvigt og høj dødelighed (GRADE A1)
2. Patienten skal systematisk udredes for årsagen til ACLF så specifik behandling om muligt kan opstartes (GRADE A1)

Hepatisk encefalopati – afsnit 1.2

1. Patienter med HE grad III–IV skal behandles og monitoreres på intensivafdeling. GRADE 2A
2. Diagnosen HE er klinisk; andre årsager til bevidsthedspåvirkning (fx hypoglykæmi, infektion, medicinpåvirkning, intracerebral patologi) skal udelukkes systematisk. GRADE 2A
3. Laktulose er førstevalg ved alle grader af HE og rifaximin kan tillægges ved persisterende HE. GRADE 1A, 2A
4. Tidlig identifikation og behandling af præcipiterende faktorer (infektion, GI-blødning, obstipation, elektrolytforstyrrelser) er afgørende for reversibilitet. GRADE 2A

Respiratorisk svigt – afsnit 1.3

1. Almindelige årsager til respiratorisk svigt (pneumoni, ARDS, aspiration, sepsis, volumenoverload) skal udelukkes før mistanke om leverspecifik årsag. GRADE 1A
2. Respiratorisk svigt ved ACLF (udover HPS/POPH) behandles efter gældende intensivretningslinjer. GRADE 3B
3. Der findes ingen særlige ventilationsstrategier for leverpatienter ud over standard intensivprincipper. GRADE 3B
4. HPS og POPH bør overvejes som årsager til hypoksi ved respiratorisk svigt hos ACLF-patienter. GRADE 2B
5. Optimer væskebalancen og undgå volumenoverload for at reducere risikoen for pleuraeffusioner, ARDS og hypoksi. GRADE 2B

Cirkulation – afsnit 1.5

1. Start noradrenalin som førstevalg ved distributivt/cirkulatorisk svigt hos patienter med ACLF, når volumenresuscitation ikke er tilstrækkelig. GRADE 1B
2. Ved refraktært shock kan en vasopressin-analog overvejes i tillæg til noradrenalin. GRADE 2C
3. Ved cirkulatorisk svigt er behandlingsmålet et middelarterielt tryk (MAP) ≥ 65 mmHg. GRADE 1B

4. Iværksæt vasoaktiv behandling straks ved mistanke om eller bekræftet AVH– helst før akut endoskopi – og fortsæt i 2–5 døgn eller til 24 timer efter blødningsophør. GRADE 1A
5. Til vasoaktiv terapi er 1. valg: Terlipressin: 2 mg som i.v. bolus hver 4. time. 2. valg er octreotid: 25-50 µg/time som i.v. infusion (evt. forudgået af i.v. bolus 50-100 µg) GRADE 1B
6. Cirrotisk kardiomyopati (CCM) behandles efter generelle HFrEF-principper og overvej tidlig transplantationsvurdering. GRADE 2C

Gastrointestinalt, GI blødning, ascites og ernæring – afsnit 1.5

1. Indled behandling med væskeresuscitation, vasoaktivt lægemiddel og antibiotika ved mistanke om variceblødning. GRADE 1A
2. Endoskopisk banding som førstevalg og tidlig TIPS ved højrisiko varicer. GRADE 1A
3. Patienter skal risikostratificeres for ACLF og reblødning. GRADE 1B
4. Overvej konference med TIPS-center ved refraktær blødning eller høj risiko for reblødning. GRADE 1B
5. Alle cirrosepatienter med ascites bør have diagnostisk ascitespunktur for at udelukke SBP. GRADE 1A
6. Ved spændt ascites udføres terapeutisk paracentese ledsaget af albumin substitution for at forebygge cirkulatorisk dysfunktion/AKI. GRADE 1A
7. INR eller trombocytal forudsiger ikke procedurerelateret blødningsrisiko, undgå rutinemæssig brug af FFP før punktur. GRADE 1A
8. Tilstrækkeligt energi- og proteinindtag på henholdsvis 25-30 kcal og 1,5-1,8 g/kg/dag er et vigtigt mål i behandlingen. Vægt til beregning justeres for ascitesmængde. GRADE 1B
9. Ernæring etableres gradvist over 1-2 døgn, længere ved protraheret septisk shock. GRADE 1C
10. Enteral tilførsel foretrækkes. GRADE 1B
11. Risiko for refeeding syndrom er stor og patient screenes herfor (biokemi) dagligt under etablering af ernæringsterapi. Ved behov korrigeres elektrolytdeficits (kalium, magnesium, fosfat) og ernæringsmængde øges langsomt. GRADE 1C

Akut nyresvigt (AKI) og hepatorenalt syndrom – afsnit 1.6

1. Klassificér AKI og HRS efter KDIGO/ADQI-ICA-kriterier. GRADE 1A
2. Behandlingsmål: MAP 60–65 mmHg hos cirrose-patienter med AKI. GRADE 2B
3. Ved HRS-AKI
4. Behandl infektion (særligt SBP) straks for at forebygge HRS-AKI. GRADE 1A
5. Iværksæt albumin 20 % ved paracentese (> 5 L) og ved SBP som beskrevet. GRADE 1A

6. Ved AKI-AKI giv terlipressin som kontinuerlig infusion frem for bolus. GRADE 1A
7. Undgå terlipressin ved ACLF-3 eller svær hypoksæmi. GRADE 2B
8. Albumin bør ikke anvendes som primær resuscitation ved septisk shock. GRADE 2B
9. Ved AKI-HRS: Overvej CRRT ved behandlingssvigt trods optimal terapi. GRADE 2B

Infektioner, systemisk inflammation og adrenerg dysfunktion – afsnit 1.7

1. Hos ACLF patienter er infektioner hyppige og oftere med alvorligt forløb. Hurtig og ihærdig fokusjagt som skal inkludere ascitespunktur ved forekomst af ascites. Overvej empirisk antibiotikabehandling. GRADE 1A
2. Ved mistanke om spontan bakteriel peritonitis (SBP) skal ascitespunktur udføres akut; empirisk behandling med piperacillin/tazobactam og albumin dag 1 og 3 anbefales. (GRADE 1A)
3. Adrenerg dysfunktion er almindeligt forekommende hos ACLF patienter (48-72%)
4. Hos ACLF-patienter med refraktært shock trods væske og vasopressor bør relativ binyrebarkinsufficiens mistænkes. (GRADE 1C)
5. Initier empirisk steroidbehandling (hydrokortison, f. eks 50 mg x 4 i.v.) ved klinisk mistanke om binyrebarkinsufficiens. (Grade 1B)

Koagulation, trombose og tromboseprofylakse – afsnit 1.8

1. Cirrosepatienter har forlænget blødningstid og øget tromboserisiko – balanceret koagulopati. GRADE 1B
2. Tromboseprofylakse anbefales under hensyntagen til blødningsrisiko. GRADE 1B
3. Undgå FFP hos patienter med høj INR/forlænget PT uden aktiv blødning GRADE 1A
4. Viscoelastiske tests anbefales hos patienter med blødning. GRADE 2B
5. Forud for procedure kan rutinemæssig brug af fibrinogen eller cryoprecipitat kan ikke anbefales. GRADE 1C

Ekstrakorporal terapi inkl. dialyse og plasmaferese – afsnit 1.9

1. CRRT bør initieres ved ACLF efter almindelige intensiv-kriterier for AKI eller HRS. GRADE 1B
2. Ved behov for dialyse anbefales kontinuerlig frem for intermitterende behandling. GRADE 2B
3. Levererstatningsbehandling anvendes ikke i klinisk praksis, men kun forskningsmæssig sammenhæng. GRADE 1B

Prognostisering og risikostratificering – afsnit 1.10

1. ACLF scoren beregnes på 1. og 3. behandlingsdøgn for evaluering af sygdomsudvikling *under* organunderstøttende behandling. GRADE 1B

2. ACLF grad 3 og/eller CLIF-C ACLF værdi ≥ 70 efter 48 timer bør føre til behandlingsophør og palliation. GRADE 2B
3. Dokumentation af behandlingsmål skal inkludere scoringsdata (ACLF-score mm.) og vurdering af reversibilitet ved hver større behandlingsbeslutning. GRADE 1C
4. Alle patienter med cirrose bør vurderes for sarcopeni og frailty. Begge tilstande er uafhængige prædiktorer for mortalitet og udvikling af ACLF. GRADE 1B
5. Behandlingen af sarcopeni og frailty bør i intensiv regi omfatte optimering af ernæring. GRADE 1B
6. Komplexiteten af ACLF patienten kræver daglig klinisk vurdering og tæt samråd mellem intensiv speciallæge og speciallæge i gastroenterologi/hepatologi. GRADE 1C

2 - Acute Liver Failure (ALF)

1. Patienter med ALF eller ALI med organsvigt (renalt, cirkulatorisk, respiratorisk) skal indlægges på intensiv. GRADE 2C
2. Patienter med ALI skal aktivt screenes for HE med West-Haven-score mindst 2 gange i timen. GRADE 2C
3. HE > 2 , GCS < 9 eller hurtigt fald ≥ 2 point i GCS findes indikation for intubering og sedering. GRADE 1B
4. Intubation bør også overvejes før transport ved HE = 2 eller P-ammonium $> 150 \mu\text{mol/L}$. GRADE 2C
5. Intuberede patienter behandles efter neuroprotektivt regime. GRADE 2C
6. Respiratorbehandling med lungeprotektiv ventilation (lav PEEP $\leq 12 \text{ cm H}_2\text{O}$) GRADE 2C
7. Ved hypotension: volumenoptimering, dernæst vasopressor. GRADE 2C
8. Noradrenalin er førstevalg som vasopressor. GRADE 2B
9. Overhydrering skal undgås. GRADE 1B
10. Empirisk bredspektret antibiotika anbefales ved sepsis, progredierende HE/multiorgansvigt eller opskrivning til akut LTX. GRADE 1B
11. Alle patienter med ALF/ALI bør modtage NAC. GRADE 1A
12. Hypoglykæmi er ofte forekommende og behandles med glukose infusion mhp. BS 6-10. GRADE 2C
13. Efter stabilisering overflyttes patienter hurtigst muligt til 4131 med henblik på specialiseret vurdering og behandling. GRADE 2C
14. Ved ammonium $> 150 \mu\text{mol/l}$ startes højdosis CRRT. GRADE 1C
15. Hurtigst muligt efter ankomst til Rigshospitalet opstartes høj-volumen plasmaferese. GRADE 1B

3 - Levertransplantation hos patienter med ACLF og ALF

1. Levertransplantation kan overvejes hos patienter med ACLF grad 3 og CLIF-C ACLF score < 64 , når antallet af organsvigt ikke overstiger tre. GRADE 1C

2. Frailty og sarcopeni bør indgå som centrale elementer i transplantationsvurderingen, og kun patienter der retrospektivt kan vurderes som egnede kandidater før udviklingen af ACLF bør tilbydes transplantation. GRADE 2C

4 - Specielle Kliniske Situationer

Graviditetsrelateret leversygdom – afsnit 4.1

1. Graviditetsspecifikke leversygdomme kræver hurtig diagnostik og tværfaglig håndtering. GRADE 1C
2. Ved Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP) anbefales akut forløsning og intensiv støttebehandling. GRADE 1B
3. Ved Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) anbefales ursodeoxycholsyre (GRADE 1B) og tæt obstetrisk overvågning GRADE 2B.
4. Tidlig involvering af levertransplantationscenter ved leversvigt (fx INR >4, bilirubin >300 µmol/L, hepatisk encefalopati). GRADE 1C

Iskæmisk leverskade (shocklever) – afsnit 4.2

1. Prioritér kredsløbs- og iltningsterapi ved mistanke om iskæmisk hepatitis (shocklever). GRADE 1B
2. Afstå fra lever-“specifikke” behandlinger uden indikation; fokuser på årsagsbehandling. Iskæmisk hepatitis er en sekundær konsekvens af shock, ikke en primær leversygdom. GRADE 1C
3. Vurder prognosen ud fra varighed og grad af kredsløbsinstabilitet og monitorér for komplikationer. GRADE 2C

Indholdsfortegnelse

National behandlingsvejledning vedrørende patienter med leverinsufficiens eller leversvigt, der modtager behandling, eller overvejes behandlet, på intensivafdeling.	1
Forfattere.....	2
Status.....	2
Quickguide.....	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Indholdsfortegnelse.....	8
Introduktion til denne behandlingsvejledning og afgrænsning af emnet.....	9
1 - Introduktion til leveren og patofysiologi.....	11
1.1 Akut-i-kronisk leversvigt.....	18
1.2 Hepatisk Encefalopati.....	21
1.3 Respiratorisk svigt inkl. hepatopulmonalt syndrom (HPS) og portopulmonal hypertension (POPH).....	28
1.4 Cirkulation.....	30
1.5 Gastrointestinalt, GI blødning, ascites og ernæring.....	35
1.6 Akut nyresvigt (AKI), herunder hepatorenalt syndrom (HRS).....	43
1.7 Infektioner, systemisk inflammation og adrenerg dysfunktion.....	47
1.8 Koagulation, trombose og tromboseprofylakse.....	50
1.9 Ekstrakorporal terapi inkl. dialyse og plasmaferese.....	57
1.10 Prognostisering og risikostratificering.....	60
2 - Akut leversvigt (ALF).....	69
3 - Levertransplantation hos patienter med ALF og ACLF.....	74
4 - Specielle kliniske situationer.....	76
4.1 Graviditetsrelateret leversygdom.....	76
4.2 Iskæmisk leverskade.....	78
Referencer.....	82

Introduktion til denne behandlingsvejledning og afgrænsning af emnet

Lever-skade eller -svigt ses hos op til 20 % af patienter, der indlægges på intensiv afdeling. Det omfatter typisk patienter med levercirrose og organsvigt (acute-on-chronic liver failure, ACLF), sjældnere akut leversvigt (acute liver failure, ALF) hos patienter uden forudgående leversygdom, og endeligt patienter, hvor akut kritisk eller systemisk sygdom giver anledning til påvirket leverfunktion.

Denne nationale behandlingsvejledning omhandler således håndteringen af patienter med ACLF og ALF, men inkluderer også leverpåvirkning hos intensivpatienten sekundært til anden sygdom, behandling eller graviditet. For definition af ACLF, inkl. organsvigt, anvendes EASL (CLIF-C) nomenklatur som beskrevet i *EASL Clinical Practice Guideline on Acute-On-Chronic Liver Failure*¹, mens ALF-delen tager udgangspunkt i *EASL Clinical Practical Guideline on the Management of Acute (Fulminant) Liver Failure*.²

Behandlingen af patienter med leversygdom på intensiv afdeling er ofte kompleks. Dette skyldes både de omfattende fysiologiske ændringer ved leversygdom og de hyppige sociale og psykologiske udfordringer, som præger patientgruppen. Patienter med cirrose, der indlægges med akut forværring, har en markant risiko for at udvikle multiorgansvigt, hvilket er forbundet med høj mortalitet. En hurtig og målrettet behandling er derfor afgørende, og intensiv terapi er ofte nødvendig for at forbedre overlevelsen. Ved første vurdering til intensiv behandling anbefales det, at enhver tvivl om prognosen falder ud til patientens fordel, og at der ikke på forhånd pålægges terapeutiske begrænsninger.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at patienter med leversygdom fortsat oplever betydelig ulighed i sundhedsvæsenet, præget af stigmatisering, selvstigmatisering og lav sundhedskompetence.² Denne behandlingsvejledning har til formål at danne et fælles grundlag for den tværfaglige indsats, hvor tæt samarbejde mellem medicinske gastroenterologer og intensivister er centralt.

Vejledningen omfatter desuden den initiale behandling af akut leversvigt og kriterier for overflytning til Rigshospitalet med henblik på højt specialiseret behandling og transplantation samt håndtering af sekundære leverskader ved kritisk sygdom, herunder iskæmisk hepatitis ("shocklever"). Den hyppigste årsag til abnorm leverbiokemi hos patienter uden kendt leversygdom er leverdysfunktion sekundært til systemisk sygdom eller behandling – en problemstilling, der ligeledes belyses i denne vejledning.

De kliniske rekommandationer er graderet efter simplificeret GRADE-metode (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) som anvendes i EASL publikationer.³

Styrken af anbefalingen angives som:

1 = stærk anbefaling, som bør følges i de fleste kliniske situationer

2 = svag eller betinget anbefaling, hvor individuel klinisk vurdering er nødvendig

Evidensniveauet angives som:

A = høj evidens, baseret på flere veludførte randomiserede studier eller metaanalyser

B = moderat evidens, baseret på begrænsede randomiserede eller solide observationelle studier

C = lav evidens, baseret på ekspertkonsensus, case-serier eller indirekte data

Kombinationen (fx 1B) følger efter hver rekommandation.

1 - Introduktion til leveren og patofysiologi

Leveren spiller en central rolle i kroppens metabolisme, afgiftning, galdeproduktion og immunforsvar. Den regulerer omsætningen af kulhydrater, proteiner og lipider og er afgørende for homeostasen. Blodsukkeret stabiliseres ved, at leveren lagrer glukose som glykogen og danner glukose via glukoneogenese ud fra aminosyrer, laktat og glycerol. Leveren syntetiserer lipoproteiner og plasmaproteiner som albumin samt står for nedbrydning og nydannelse af aminosyrer.

Leveren metaboliserer og eliminerer lægemidler og andre kemiske forbindelser. Dette sker primært gennem oxidation og reduktion via cytokrom P450-systemet efterfulgt af konjugering (fx med glukuronsyre). Systemet kan induceres eller hæmmes af visse stoffer, hvilket påvirker omsætningen af andre medikamenter.

Galdeproduktionen er ligeledes en hovedfunktion. Galden består af galdesalte, fosfolipider, kolesterol og konjugeret bilirubin, og den muliggør absorption af fedt og fedtopløselige vitaminer (A, D, E, K). Konjugeringen af bilirubin bevares ofte selv ved udtalt leverdysfunktion, mens den energikrævende transport til galdevejene svigter og fører til ikterus.

Leveren lagrer desuden vitaminer og mineraler og inaktiverer flere hormoner, herunder insulin, glukagon og thyroideahormon.

Som et immunologisk organ modtager leveren blod fra både vena porta og arteria hepatica og fungerer som et filter for mikroorganismer og toksiner. Den indeholder mange immunceller, især Kupffer-celler, og producerer immunoglobuliner, akutfaseproteiner og cytokiner. Ved både akut og kronisk leversygdom udvikles **hepatisk immunparese**, som øger risikoen for infektion og svær sygdomsprogression.

Ved leverinsufficiens — akut eller kronisk — reduceres den effektive hepatocytmasse, hvilket kompromitterer alle ovennævnte funktioner. Ved kronisk leversygdom udvikles desuden portal hypertension, som sammen med den metaboliske dysfunktion danner baggrund for klassiske komplikationer som ascites, varicer, hepatisk encefalopati og hepatorenalt syndrom.

Leverbiokemi

Der findes en række biokemiske tests, som vi dagligt anvender til at evaluere leverens funktion og tilstand. Disse benævnes ofte "leverfunktionstests", men dette synes at være en misledende term, idet unormale værdier ofte kan forårsages af tilstande, der ikke er relateret til leversygdom. Derudover kan disse undersøgelser også udkomme med normale værdier, til trods for fremskreden leversygdom. Dette kan ofte medføre forvirring hvorfor en gennemgang synes indenfor denne guidelines afgrænsning.

Biokemiske tests der ofte anvendes (dagligt) på Intensiv Afdeling:

- ALAT og ASAT
- Basisk Fosfatase
- Bilirubin
- Protrombintid/INR
- Ammonium
- Albumin
- Glukose
- Laktat

Gamma-Glytaryl Transpeptidase (GGT) og Laktatdehydrogenase (LDH) vil ofte blive koblet til levertal.

Begge mangler specificitet og GGT bruges typisk til at vurdere om kilden til forhøjet BASF er leverrelateret. I tillæg til dette, findes der en række tests til undersøgelse for specifikke sygdomme, som ikke nævnes i nærmere detaljer her.

ALAT og ASAT: Alanin-aminotransferase og Aspartat-aminotransferase

Begge er intracellulære enzymer involveret i aminosyreomsætning. ALAT findes primært i hepatocytter og er den mest leverspecifikke markør, mens ASAT også findes i muskler, nyrer og lunger og derfor er mindre specifik. ALAT har en længere plasmahalveringstid (ca. 50 timer) og stiger typisk senere, men til højere niveau og i længere tid end ASAT. ASAT måles ikke rutinemæssigt i Danmark og bruges typisk ved bestemmelse af ASAT/ALAT ratio, som er øget bl.a. steatotisk leversygdom.

Begge enzymer frigives ved beskadigelse af leverceller og fungerer som følsomme markører for hepatocellulær skade. Den absolutte værdi korrelerer dog dårligt med graden af leverskade, og enkeltmålinger har begrænset prognostisk værdi. Det er mønstret og udviklingen over tid, der har størst klinisk betydning.

Svært forhøjede værdier (>10–50× referenceintervallet)

Ses ved tilstande med udtalt hepatocellulær nekrose:

- Hypoksisk hepatitis ("shocklever")
- Svær toksisk leverskade (paracetamol, svampeforgiftning, organiske opløsningsmidler)
- Akut viral hepatitis (især hepatitis B, sjældnere A eller E)
 - ALAT stiger typisk 1–2 uger før ikterus, topper omkring debut og normaliseres efter 4–8 uger.
- Svære tilfælde af autoimmun hepatitis
- Akut galdevejsobstruktion
- Wilsons sygdom og akut Budd–Chiari-syndrom

Moderat forhøjede værdier (5–10× referenceintervallet)

Hyppigst ved vedvarende eller kronisk leverpåvirkning:

- Akut hepatitis A, C eller E
- Kronisk viral eller autoimmun hepatitis
- Alkoholisk hepatitis
- Leversygdom under graviditet
- Infiltrativ eller kongestiv leversygdom (fx højresidig hjertesvigt, leverstase)
- Akut galdevejsobstruktion (ofte initialt i forløbet)
- Virusinfektioner som EBV og CMV
- Muskelpåvirkning efter kramper eller status epilepticus kan give lignende stigning

Let forhøjede værdier (2–5× referenceintervallet)

Meget almindeligt og ofte uspecifikt fund.

Hyppige årsager:

- Steatotisk leversygdom (alkoholisk eller metabolisk)
- Medicinbivirkninger, herunder naturlægemidler
- Hyperthyreose, hæmokromatose, cøliaki eller levermetastaser
- Længerevarende hård fysisk aktivitet (fx maratonløb kan føre til x 4 stigning)

Fejlkilder og biologisk variation

- Let falsk forhøjelse ved hæmolyse, langvarig venestase, nylig hård fysisk aktivitet eller stort protein-/fedtrigt måltid.
- Lave værdier har sjældent klinisk betydning, men kan ses ved udtalt vitamin B6-mangel.

BASF: Basisk Fosfatase

BASF dækker over op til 60 beslægtede isoenzymer, der tilsammen måles som basisk fosfataseaktivitet.

Enzymet findes i mange væv, især lever, knogler, tyndtarm og placenta, og spiller en rolle i knoglemineralisering samt transport af lipider og metabolitter.

De vigtigste kilder til plasmaaktivitet er:

- Hepatocytter – øget syntese og frigivelse ved kolestase og obstruktion af galdeveje
- Osteoblaster – øget produktion ved knogledannelse og osteoplastisk aktivitet
- Tarmepitel – begrænset bidrag under normale forhold
- Placenta – fysiologisk forhøjet under graviditet
- Andre væv (nyrer, germinalceller) – kun ved malignitet

I leveren findes enzymet på overfladen af de biliære canaliculi. Stigninger skyldes typisk øget syntese ved kolestase eller frigivelse ved påvirkning af galdesalte. BASF betragtes som en uspecifik markør for galdevejspåvirkning, og moderate stigninger ses hyppigt hos intensivpatienter.

Fysiologisk forhøjelse ses hos gravide fra ca. uge 20 og hos børn i vækst pga. knogle-isoenzymet.

Fortolkning af forhøjelser:

- **>4× øvre normalgrænse:** Ekstrahepatisk kolestase (galdesten, cholangitis, cancer capitis pancreatis), intrahepatisk kolestase (PBC, PSC), infiltrerende leversygdom (lymfom, metastaser, amyloidose) samt udtalt osteoblastisk aktivitet (Pagets sygdom, knoglemetastaser, rakitis).
- **2–4× øvre normalgrænse:** Akut eller kronisk hepatitis, alkoholisk leversygdom, steatose, graviditetskolestase, medicinbivirkning, mild D-vitamin-mangel, knoglemetastaser eller frakturpheling.
- **≤2× øvre normalgrænse:** Tidlige eller milde former af ovenstående samt ved reumatologiske sygdomme, hyperthyreose eller brug af p-piller.

BASF har en plasmahalveringstid på omkring én uge, hvorfor forhøjede værdier kan persistere efter behandling af galdevejsobstruktion.

Bilirubin: Konjugeret/ukonjugeret

Bilirubin er slutproduktet i nedbrydningen af hæg fra hæmoglobin og andre hæg-holdige proteiner. Efter fraspaltning af jern dannes ukonjugeret bilirubin, som er vandopløseligt og transporteres bundet til albumin i plasma.

I leveren optages det i hepatocytterne, konjugeres (primært via enzymet UGT1A1) og udskilles:

- Til galden (biliær udskillelse): Den primære og energikrævende eliminationsvej.
- Til urinen: En mindre andel, som resorberes i nyrerne.

Hos raske er næsten alt bilirubin i plasma ukonjugeret og albuminbundet, mens konjugeret bilirubin kun findes i meget små mængder.

Fortolkning af forhøjet bilirubin

Bestemmelse af konjugeret/ukonjugeret bilirubin kan give information om årsag:

- Ukonjugeret hyperbilirubinæmi skyldes oftest øget produktion (fx hæmolyse) eller medfødt nedsat konjugering (Gilbert's syndrom).
- Konjugeret hyperbilirubinæmi ses ved hepatocellulær dysfunktion (nedsat transport til galdeveje) eller galdevejsobstruktion.

Kan også klassificeres efter lokalisation af årsag:

- Præhepatisk: Hæmolyse og ineffektiv erythropoiese. Ukonjugeret hyperbilirubinæmi med normal farve af urin og afføring.

- Hepatisk: Nedsat optag, konjugering eller udskillelse (fx ved hepatitis, sepsis eller levercirrose). Urin er mørk og afføring har normal farve.
- Posthepatisk: Obstruktion i galdeveje (galdesten, tumor, PSC, PBC). Urin er mørk og afføring meget lys (kitfarvet)

Albumin

Albumin syntetiseres udelukkende i leveren og anvendes som markør for leverens syntesekapacitet.

Lave værdier kan indikere nedsat leverfunktion, men er uspecifikke og påvirkes af flere ikke-hepatiske faktorer.

Årsager til lav albumin:

- Nedsat syntese ved leverinsufficiens, systemisk inflammation eller langvarig faste (aminosyrebesparelse)
- Øget tab via nyrer (nefrotisk syndrom), tarm eller ved store sår/forbrændinger
- Fortynding ved overhydrering; omvendt kan dehydrering give tilsyneladende normale værdier

Albumin er en negativ akutfase-reaktant, og niveauet falder ofte ved alvorlig sygdom som led i det systemiske stressrespons – også ved bevaret leverfunktion.

Halveringstiden på ca. 20 dage betyder, at koncentrationen ændres langsomt og derfor ikke afspejler akut leversvigt umiddelbart.

Albumin indgår som komponent i Child-Pugh-scoren og bør fortolkes i sammenhæng med klinisk tilstand og øvrige leverfunktionsprøver.

Pro-Trombintid/INR

Leveren producerer de fleste faktorer der indgår i koagulationskaskaden bortset fra:

- Trombocytter
- Faktor III (Tissue factor)
- Faktor IV (Calcium)
- Faktor VIII
- Von Willebrand Faktor

Produktionen af antitrombotiske faktorer som Protein C og S er nedsat ved leverinsufficiens.

Antithrombin-produktion nedsættes, hvorimod TPA (Tissue plasminogen activator) øges pga. nedsat hepatisk clearance.

Trombocytital reduceres bl.a. pga. nedsat hepatisk trombopoitin sekretion samt splenomegali og er derved en vigtig markør for portalhypertension.

For nærmere gennemgang henvises til afsnit om koagulation 1.6.

Glukose

Leveren opbevarer glukose som glykogen og triglycerider, og kan mobilisere glukose til blodet efter behov. Hypoglykæmi er associeret med akut leversvigt. Ved kronisk leversvigt ses i stedet ofte hyperglykæmi pga. nedsat hepatocyt clearance af insulin og øget perifer insulin resistens.

Laktat

Vigtig redskab til vurdering af patienter med ACLF. Laktat fungerer som en følsom markør for både vævsperfusion og leverens metaboliske kapacitet. Hos disse patienter kan forhøjede laktatniveauer skyldes nedsat hepatisk clearance snarere end øget produktion alene, hvilket gør fortolkningen kompleks. Laktatstigning kan indikere begyndende kredsløbssvigt, sepsis eller progredierende leverdysfunktion. Seriel monitorering af laktat er ofte mere informativ end enkeltmålinger, idet manglende fald trods optimeret behandling er et dårligt prognostisk tegn. Et vedvarende laktatniveau >4 mmol/L er forbundet med øget mortalitet hos ACLF-patienter. Samtidig kan normalisering af laktat under behandling være et tidligt udtryk for bedret lever- og kredsløbsfunktion. Laktat bør dog altid tolkes i sammenhæng med hæmodynamik, iltning og leverparametre.

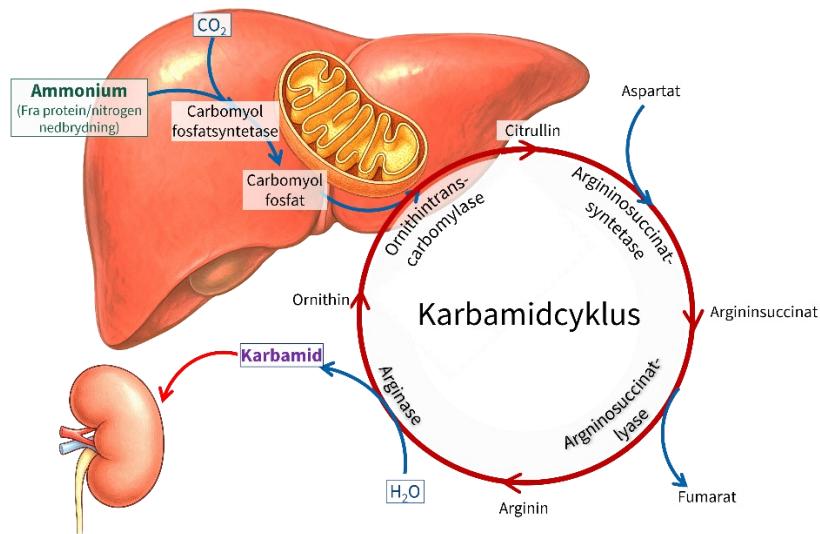
Ammonium

Er et slutprodukt og toksisk metabolit fra aminosyremetabolisme i leveren og mange andre væv. Produces i betydelige mængder 100-200 mmol/dag. Frit ammonium fjernes hurtigt fra cirkulationen af leveren og metaboliseres til karbamid (figur 1).

Ved test af ammonium tester man således for leverens evne til at eliminere ammonium, men den kan være forhøjet af mange andre årsager:

- Præ-analytisk fejl: forlænget præ-test transport eller opbevaring ved stuetemperatur
- Øget protein metabolisme, katabolisme eller indtag
- Bypass af normal metabolisme, f.eks. efter TIPS-procedure eller ved portosystemiske shunts.
- Øget produktion pga. ændret population af tarm-bakterier
- Nedsat clearance pga. nedsatte urinstof-cyklus enzymer i en ellers normalt fungerende lever.

- Øget reabsorption



Figur 1: Skematisk oversigt over karbamidcyklus

Normale kompensatoriske mekanismer mod forhøjet ammonium kan medføre cerebralt ødem, og menes derfor at spille en rolle i udviklingen af hepatisk encephalopati, men

- Ammoniumværdier i hjernen og i den venøse cirkulation korrelerer ikke ved stabil leversygdom, og
- Graden af hepatisk encephalopati korrelerer ikke til graden af ammoniumforhøjelse.

Bør måles i følgende leverrelaterede scenarier:

- Hepatisk encephalopati: værdi korrelerer ikke til graden af encephalopati. Kan muligvis bruges som serielle målinger for at følge behandlingsrespons, men kan for nuværende ikke anbefales.
- Hjerneødem ved ALF: Ved behov for dialyse for at kunne ordinere dialyse dosis.
- Ved defekter i urinstof-cyklus: kan være udløst af medikamina - ses f.eks. ved valproat overdosering.

Klinisk anvendelse og tolkning

De forskellige biokemiske tests, afspejler således forskellige dele af leverens funktion, der med rette kan inddeles i:

- Depotfunktion: Glukose, vitaminer, sporstoffer.
- Syntesefunktion: Albumin, Koagulationsfaktorer, Bilirubin, Lipoproteiner, Glukose, Ketoner, Kolesterol, ceruloplasmin, ferritin, karbamid, alfa-1-antitrypsin.
- Metabolisk funktion
- Immunologisk funktion

- Ekskretorisk funktion: Kolesterol, Bilirubin, forskellige ioner – primært natrium, flere medikamina, tungmetaller.

Test for direkte hepatocyttskade reflekteres i:

- Transaminaser
- GGT
- LDH

Tabel 1: Typiske biokemiske mønstre		
Mønster	Karakteristiske fund	Fortolkning
Kolestatisk	Disproportionel stigning i BASF og GGT ift. transaminaser. Bilirubin og synteseparametre kan være forhøjede.	Tyder på galdevejsobstruktion eller kolestatisk leversygdom.
Hepatocellulært (parenkymatøst)	Primær stigning i transaminaser ift. BASF. Bilirubin og syntese funktion kan være påvirket.	Ses ved viral, toksisk, iskæmisk eller autoimmun hepatitis.
Isoleret hyperbilirubinæmi	Forhøjet bilirubin med normale transaminaser og BASF.	Ses ved hæmolyse eller medfødte konjugeringsdefekter (fx Gilbert's syndrom).

De biokemiske forstyrrelser kan endvidere anskues ud fra varighed af forstyrrelsen. Typisk anvendes

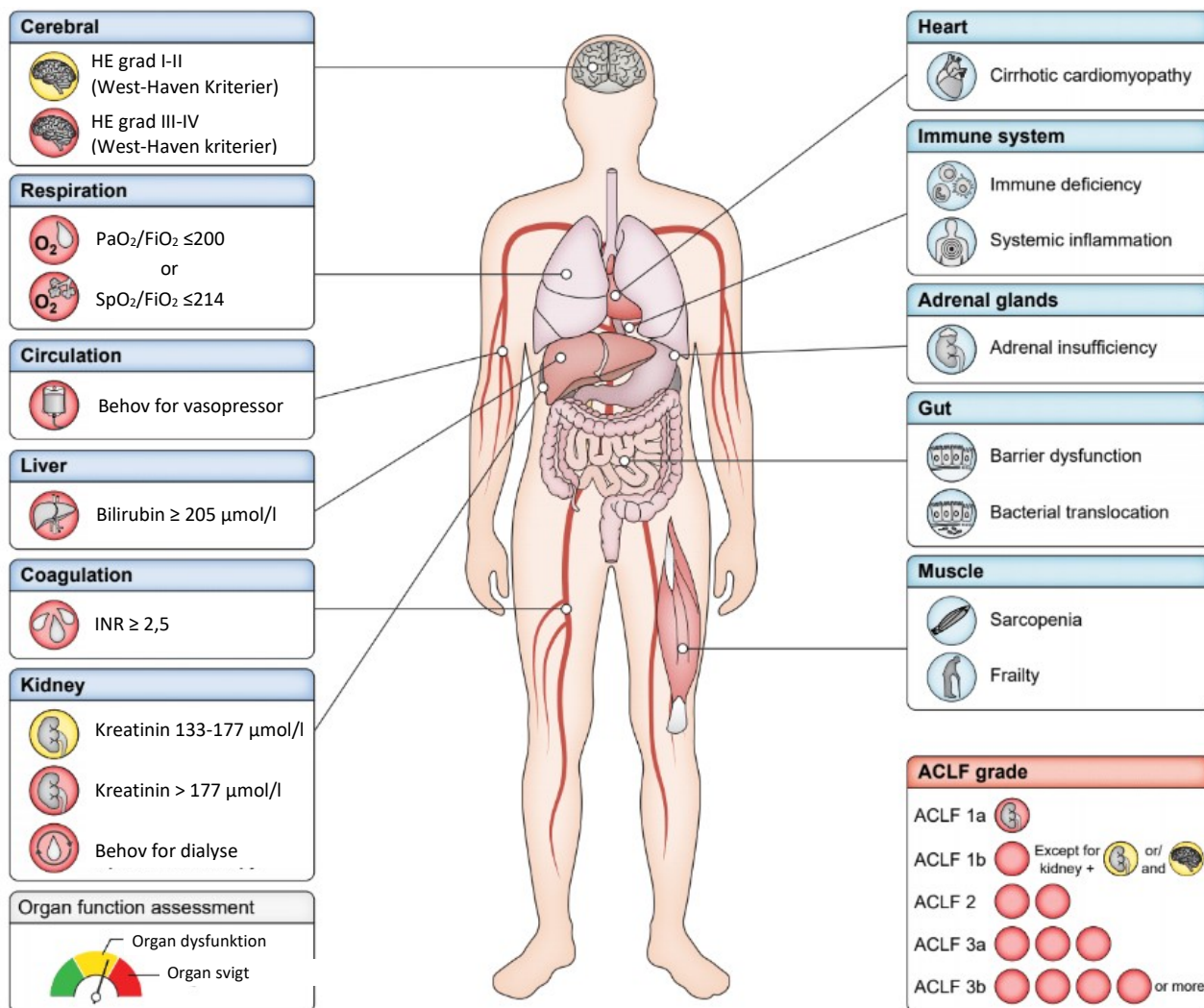
- Akut: Mindre end 6 uger
- Subakut: 6 uger til 6 mdr.
- Kronisk: Mere end 6 mdr.

1.1 Akut-i-kronisk leversvigt

Definition: Akut-i-kronisk leversvigt (ACLF) er en alvorlig akut dekompenisering hos patienten med cirrose som er ledsaget af høj mortalitet (20% efter 28 dage) og kendetegnet ved et eller flere svigt af følgende 6 organsystemer: hjerne, respiration, cirkulation, lever, koagulation og nyre.¹ I kontrast har cirrosepatienten som indlægges med akut forværring f.eks. ascites en lavere dødelighed (5% efter 28 dage). Definitionen af organsvigt er baseret på Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score og kan som denne anvendes løbende. Læs mere under afsnittet [1.10.1 Prognostiske scoringsredskaber](#).

Sværhedsgrad: Sværhedsgraden defineres ved, hvor mange af de 6 organer som opfylder kriterierne for svigt (figur 1.1.1.). Foruden organsvigt indgår nedsat nyrefunktion (kreatinin 133-176) og påvirket hjernefunktion (Hepatisk encefalopati (HE) WH grad I-II). Baseret på antallet af organsvigt, alder og leukocytal kan mortaliteten estimeres ved brug af f.eks. appen MDCalc. Bemærk at patienter som ikke

tidligere har været indlagt med ACLF har betydeligt dårligere prognose end patienten, som tidligere har overlevet en ACLF episode, og er kendetegnet ved at alkohol er en hyppig årsag til forværring og inflammatoriske markører er højere.



FIGUR 1.1.1: ACLF DEFINERENDE ORGANSVIGT SAMT PATOFYSIOLOGI - OPLÆG TIL FIGUR TAGET FRA¹

Årsag til ACLF:

Patienten skal systematisk udredes for årsag til ACLF, hvorved specifik behandling f.eks. antibiotika kan iværksættes.

Typisk er ACLF udløst af en eller flere faktorer: accelereret alkoholindtag, bakteriel, gastro-intestinal blødning, nefrotoksiske medikamina herunder diuretika behandling, medicin med cerebral påvirkning, infektion med hepatitis E og sjældnere (re)aktivering af hepatitis B. Oversigt i tabel 1.1.1

Tabel 1.1.1: Årsager til ACLF	
Udløsende årsag	Udredning
Bakteriel infektion	
Spontan bakteriel ascites	Ascitesdrænage eller -punktur hos alle med ascites, diagnosticeres ved celletal med > 250 neutrofile/ 10^9 l
Spontan bakteræmi	Positiv bloddyrkning uden påviselig infektion, vær opmærksom på fremmedlegemer
Pneumoni	Nytilkomne infiltrater, klinisk præsentation
UVI	Positiv urindyrkning
Kolangitis	Kolestase, smerter under højre kurvatur, ikterus, billeddiagnostik med galdestase
Svampe infektion	
Invasiv candidiasis	Fund i podning/dyrkninger (fra normalt sterile områder)
Alkoholisk hepatitis	Relevant alkoholanamnese, typisk ikterus og leukocytose. Leverbiopsi i tvivlstilfælde. Prednisolonbehandling efter vanlige retningslinjer. Se afsnit 1.10 for GAHS og Lille-score
GI-blødning med shock	Hæmatemese, melæna, lav Hb, hastigt fald i Hb, hypovolæmi. Endoskopi og glypressinbehandling ved mistanke
Medikamentelt hjernesvigt	Opstart, misbrug af benzodiazepiner og/eller opioider
Medikamentelt udløst nedsat nyrefunktion	Opstart/brug af nefrotoksisk medicin (NSAID), vancomycin, ACE-hæmmer, AT2-antagonist. Overbehandling med diuretika.
Sjældne årsager	
Autoimmun hepatitis (AH)	Kendt AH med reduktion af behandling eller non-compliance. Hyperakut debut. Svær parenkymatøs leverpåvirkning (ALAT). Fund af forhøjet IgG og autoantistoffer som SMA og LKM-1. Leverbiopsi anbefales. Behandles med prednisolon (Tbl. 40mg x 1)
Virussygdomme	EBV, CMV, hepatitis A eller E, reaktivering af hepatitis B, HIV. Parenkymatøs leverpåvirkning, positive autoantistoffer, fund af virusreplikation

Udredning bør som minimum bestå af blodprøver for leverstatus med albumin, INR, bilirubin, BASF og ALAT som suppleres med glukose, ammonium, syre-base status inkl. laktat, kreatinin, hæmoglobin, CRP og Na.

Dertil kommer relevant billeddiagnostik og der vil ofte være indikation CT thorax og abdomen til visualisering af infektions foci, men også HCC, vena porta trombose, store portovenøse shunts, og status på en evt. TIPS. Dette indebærer en CT-scanning med kontrast i flere faser.

Jagt på infektionsfokus er central, da infektion er en af de hyppigste præcipiterende faktorer og involveret i næsten halvdelen af alle ACLF-tilfælde. Relevant mikrobiologisk prøvetagning (blod, urin, mm), med øje for svampeinfektioner og andre 'atypiske' infektioner, da disse patienter er svært immuninkompetente. Ved ascites skal der foretages ascitespunktur obs spontan bakteriel peritonitis. Eftersyn og sanering af mundhule og tænder er centralt hos denne patientgruppe. Endelig inspiceres huden for infektioner (erysipelas, liggesår).

Klinisk rekommandationer 1.1 – ACLF introduktion

1. ACLF er en akut svær dekompenisering hos patienter med levercirrose ledsaget af organsvigt og høj dødelighed. GRADE A1
2. Patienten skal systematisk udredes for årsagen til ACLF så specifik behandling om muligt kan opstartes. GRADE A1

1.2 Hepatisk Encefalopati

Indikation for intensiv terapi ved ACLF/kronisk leversygdom

Hepatisk encefalopati (HE) **grad III–IV** kan være **indikation for intensiv behandling og monitorering**, da tilstanden kræver tæt observation og terapeutisk støtte, som ofte ikke kan varetages på almindeligt sengeafsnit.

Ved **grad I-II HE** kan observation og behandling finde sted på et sengeafsnit, som har erfaring med denne patientgruppe, forudsat stabil respiration og kredsløb.¹

Prævalens og Prognose

HE forekommer hos ca. 25–35 % af patienter med acute-on-chronic liver failure (ACLF).⁴⁵

Tilstedeværelsen af HE er et ugunstigt prognostisk tegn og indgår i CLIF-SOFA-scoren til vurdering af 28- og 90-dages mortalitet.⁶

Selv om HE generelt er associeret med høj dødelighed, ses betydelig individuel variation, idet mange patienter med ACLF er relativt unge og kan have reversible udløsende årsager.⁷⁸

Patofysiologi

Den hyppigste årsag til ændret bevidsthed hos patienter med kronisk leversygdom er HE.

Tilstanden skyldes primært ophobning af neurotoksiske stoffer, især ammonium, som følge af både øget produktion og nedsat hepatisk og renal elimination. Samtidig forekommer inflammation, oxidativt stress og astrocytært ødem, hvilket medfører forstyrret neurotransmission og cerebral dysfunktion.⁹¹⁰

Tarmen og mikrobiomet spiller en central rolle i ammoniumproduktionen. Desuden bidrager sarkopeni, infektion og nedsat nyrefunktion til reduceret ammoniakklaring og øget systemisk toksicitet.

Det samlede resultat er et inflammatorisk og metabolisk neurotoksisk miljø, der er forudsætningen for udvikling af HE.

Klinisk præsentation

HE er et organisk delir (ICD-10) og manifesterer sig med ændret kognition, adfærd og motorik i varierende grad.¹¹

Tilstanden kan klassificeres ud fra flere dimensioner:

Etiologisk klassifikation:

- Type A: Akut leversvigt (ofte med forhøjet intrakranielt tryk).
- Type B: Portosystemisk shunt uden cirrose.
- Type C: Cirrose-associeret HE (den hyppigste form).

Sværhedsgrad:

- Klassificeres efter **West Haven-kriterierne (tabel 1.2.1)** og evt. **Glasgow Coma Scale (GCS)**.
Grad I–II spænder fra let kognitiv påvirkning til desorientering, mens grad III–IV omfatter somnolens, stupor og koma.

Tidsforløb:

- Episodisk: HE-episoder med >6 måneders interval.
- Recidiverende: Episoder med <6 måneders interval.
- Persisterende: Konstant, men varierende grad af HE.

Præcipitering:

HE kan være præcipiteret (med udløsende årsag) eller ikke-præcipiteret.

Identifikation og behandling af præcipiterende faktorer (infektion, obstipation, GI-blødning, elektrolytforstyrrelser m.fl.) er en hjørnesten i behandlingen.

Tabel 1.2.1. West Haven Criteria (WHC) og ISHEN Criteria gradering af HE symptomer (tabel fra DSGHs guideline, 2022)			
WHC	Beskrivelse	Supplerende operative kriterier og kommentarer	
Grad 0	Ingen nuværende eller tidligere HE	Normale psykometriske tests	
Minimal HE	Diskrete ikke umiddelbart erkendelige ændringer i kognition og psykomotorisk hastighed	Abnorme fund ved psykometriske tests, forringet livskvalitet	Diagnosen baseres på lokal ekspertise og undersøgelsesmetoder
Grad 1	Latenstid, ændret døgnrytme, diskrete adfærdsændringer, irritabilitet	Orienteret i tid og sted, nedsat evne til at addere og subtrahere	Kliniske fund svære at reproducere
Grad 2	Konfusion, ændret personlighed med aparte opførsel, asterixis (flapping)	Ikke fuldstændig orienteret i tid	Kliniske fund varierer med kan delvist reproducere
Grad 3	Somnolent, reagerer på kraftige stimuli, svært konfus og desorienteret	Ikke orienteret i tid og sted	Kliniske fund kan ofte reproducere
Grad 4	Koma	Intet respons på smerte, hjernestammereflekser (fx. pupiller) er normale	Klinisk fund kan let reproducere

Symptomer

Symptomerne spænder vidt i intensitet og kan være behandlingsrefraktære, men anses som udgangspunkt for at være fuldt reversible. Ved HE ses ofte latens, irritabilitet, apati, samt reduceret bevidsthed og motorisk funktion. Søvnrytmen er ofte forstyrret. Ved progredierende sværhedsgrad findes desorientering i relation til tid og rum, upassende opførsel stigende til agiteret konfusion, somnolens og koma. Objektivt kan der ses pyramidale forandringer i form af hypertoni, hyperrefleksi og forekomst af Babinskis tåfænomen, evt. unilateralt, hvorimod de dybe reflekser helt kan forsvinde ved koma. Ekstrapyramidalt ses ofte hypomimi, muskelrigiditet, brady- og hypokinesi, langsom tale, og tremor. Tillige kan ved alle grader ses asterixis "flapping", som ikke er en tremor, men et rytmisk posturalt tonustab.¹¹

Diagnose

Der findes ingen enkeltstående test, der dækker hele spektret af hepatisk encefalopati (HE). Diagnosen er klinisk og afhænger af observation af bevidsthed, adfærd og motorik samt udelukkelse af andre årsager til cerebrale symptomer.

Grad I og minimal HE : Hos patienter, man kender fra tidligere, kan tidlige tegn være forlænget reaktionstid, ændret døgnrytme, irritabilitet eller diskrete adfærdsændringer — ofte først bemærket af

pårørende.

Minimal HE kan ikke erkendes klinisk, men kan påvises ved neuropsykologiske tests.

Et praktisk bedside-redskab er Animal Naming Test (ANT), hvor patienten nævner så mange dyr som muligt på ét minut.¹²

- < 15 dyr: patologisk
- 15–20 dyr: gråzone
- >20 dyr: Normal

ANT er velegnet til daglig vurdering af mental funktion hos vågne patienter.

Grad II: Overgangen fra grad I til grad II markeres ved **desorientering i tid, sted eller egne data**, hvilket ikke ses ved grad I. Der kan ses asterixis (flapping tremor), konfusion og ændret personlighed med aparte opførsel.

Grad III og IV HE: Ved svær HE med bevidsthedssvækkelse eller koma er diagnosen ofte oplagt.

Til gradering anbefales West Haven-kriterier (WHC) og Glasgow Coma Scale (GCS) med daglig dokumentation. Ammonium kan understøtte diagnosen, men et normalt ammonium hos en komatøs patient bør føre til revurdering af diagnosen. Se i øvrigt afsnit om leverbiokemi.

Formålet er at bekræfte HE, vurdere leverfunktion og udelukke differentialdiagnoser eller præcipiterende faktorer (se tabel 3).

Undersøgelser bør omfatte:

- **CT eller MR af cerebrum:** Udeluk strukturel årsag (blødning, trombose, tumor).
- **EEG:** Ved mistanke om epileptisk aktivitet eller ved tvivl; HE viser typisk lavfrekvent aktivitet.
- **Toksikologisk screening:** Gennemgå medicinliste for sedativa, benzodiazepiner, opioider og øvrige psykoaktive stoffer.
- Blod og urin for alkohol og toksiner.
- **Elektrolytstatus:** Særligt fokus på hyponatriæmi, som kan forårsage eller forværre encefalopati.

Tabel 3 Differentialdiagnoser og præcipiterende faktorer ved HE
Diabetes mellitus (hypoglykæmi, ketoacidose, hyperosmolært non-ketotisk koma)
Alkoholskader (akut forgiftning, abstinensdelir, Wernickes encefalopati)
Medicinintoksikation (benzodiazepiner, opioider, stoffer med sederende effekt, psykoaktive stoffer)
Neuroinfektioner (encefalitis, meningitis, absces)
Elektrolytderangering (hyponatriæmi)

Epilepsi
Intrakraniel blødning eller trombose
Organsvigt, hypoksi, hypotension, uræmi, GI-blødning/obstipation
Hjerneskode (traumatisk eller neoplasi)
Septisk encephalopati
Sarkopeni

Monitorering

Patienter med grad III–IV HE bør monitoreres tæt på intensivafdeling med fokus på både neurologisk status og organfunktion.

Neurologisk monitorering:

- Vurder HE-grad dagligt efter *West Haven-kriterier (WHC)* og registrér ændringer i bevidsthedsniveau.
- Gennemfør hyppige kliniske vurderinger af pupilreaktion, GCS og tegn på progression.
- Intubation bør overvejes ved grad III–IV HE, hvis patienten ikke kan beskytte luftvejene eller ved risiko for aspiration.

Generel behandling og overvågning:

- Giv symptomatisk, organunderstøttende terapi og søg altid reversibel udløsende årsag.
- Monitorér biokemi som anført i tidligere afsnit, med særligt fokus på blodsukker, da hypoglykæmi er hyppig og kan forværre encefalopati.
- Der er ingen indikation for rutinemæssig anvendelse af trykkrue til måling af intrakranielt tryk.

Behandling

Behandlingen skal iværksættes hurtigst muligt, så snart HE mistænkes. Diagnostiske resultater skal ikke afventes, da tidlig intervention forbedrer prognosen. En nasogastrisk sonde kan anvendes til administration af de fleste behandlinger.

Den overordnede strategi er at

1. Udelukke andre årsager til cerebral påvirkning end HE og start behandling heraf
2. Identificere og behandl præcipiterende/udløsende faktorer
3. Iværksætte specifik HE-behandling og optimer ernæring

Laktulose

Førstevalg ved alle grader af HE. Effekten skal monitoreres klinisk; overdosering kan give dehydrering og elektrolytforstyrrelser.

- Dosis: 20–30 ml p.o. eller via sonde x 3 dagligt.
- Mål: mindst 2 bløde afføringer dagligt.
- Ved aspirationsrisiko: 500 ml isotonisk opløsning (1 del laktulose : 5 dele NaCl/glukose) som rektalinfusion 2–3 gange dagligt.

Rifaximin

Tillægsbehandling til laktulose ved recidiverende eller persisterende HE.

- Dosis: 550 mg p.o. x 2 dagligt.
- Kan gives som knuste tabletter via sonde.
- Kan overvejes ved manglende bedring efter 2–3 dages standardbehandling.

Rifaximin ændrer tarmfloraen og reducerer produktionen af neurotoksiske metabolitter. Behandlingen er veldokumenteret som sekundær profylakse mod HE og har få bivirkninger.

Polyethylen glykol 3350 (PEG)

Alternativ eller supplerende behandling ved manglende effekt af laktulose.

- Dosis: 2–4 L PEG 3350-opløsning (fx Moviprep) givet via sonde, typisk 500 ml hver 4. time.
- Mulig hurtigere reduktion af HE symptomer ved brug i 1. indlæggelsesdøgn sammenlignet med laktulose

Effekten tilskrives hurtig tarmtømning og reduceret ammoniakoptag.¹³⁻¹⁵

Forgrenede aminosyrer (BCCA)

Supplerende ernæring og støttebehandling som består af valin, leucin og isoleucin.

- Dosis: ca. 0,25 g/kg/døgn fordelt på tre doser, fx til hovedmåltider.
- Gives p.o. eller via sonde som Bramino® (grøn ernæringsrecept)

BCAA forbedrer nitrogenbalance og kan reducere graden af HE hos underernærede patienter. Smagen tolereres dog dårligt.¹⁶

Transplantation:

Levertransplantation er den eneste kurative behandling og bør altid overvejes ved refraktær eller recidiverende HE trods optimal terapi.

Lukning af portosystemiske shunts og reduktion af TIPS diameter:

- Hos patienter med recidiverende HE og stor portosystemisk shunt (>8–10 mm) kan shuntlukning eller reduktion af TIPS-diameter overvejes.¹⁷
- Ved elektiv TIPS-anlæggelse anbefales rifaximinprofylakse startende 14 dage før og fortsættende i mindst 6 måneder efter proceduren hos patienter med høj HE-risiko.¹⁸

- HE er ikke en absolut kontraindikation mod TIPS.

Albumindialyse:

Kan reducere HE graden, mens det pågår og kortvarigt derefter, men der er ikke effekt på overlevelse hos patienter med ACLF.⁸ Se afsnit 1.9 om ekstrakorporal terapi.

Symptomlindring og sedation

- Ved uro og agitation anvendes haloperidol som førstevalg, hvis non-farmakologiske tiltag ikke er tilstrækkelige.
- Dexmedetomidin, olanzapin, risperidon eller klonidin kan anvendes med forsigtighed og tæt monitorering ved svære tilfælde, hvor sedation er nødvendig.
- Risikoen for over-sedation og vanskeligheder med neurologisk vurdering skal nøje overvejes.
- Der er ingen evidens for behandling med flumazenil.
- Lægeligt kørselsforbud skal nedlægges efter et HE-tilfælde.

Understøttende behandling:

- Infektion: Behandl aktivt; overvej antifungal terapi ved langvarig antibiotikabehandling.
- Biokemi: Korrigér anæmi, elektrolytforstyrrelser og hyponatriæmi iht. gældende retningslinjer.
- Hydrering: Sigt mod normohydrering. Undgå hypotone væsker ved risiko for cerebralt ødem.
- Kredsløb: Giv vasopressorstøtte ved behov for at opretholde MAP >65 mmHg.

Ernæring:

Tidlig og enteral ernæring bør prioriteres og der henvises til dette afsnit. Daglig afføring bør sikres, primært med laktulose.¹⁹

Der er ikke sikker evidens for at ACLF-patienter indlagt på intensiv afdeling bør have profylakse med PPI. Langvarig PPI ser ud til at øge risikoen for HE, men patienter med klinisk indikation til PPI, så som tidligere eller aktuelt ulcus eller bestyrket mistanke om dette, skal have behandles på lige fod med andre patientgrupper.²⁰

Kliniske rekommandationer – hepatisk encefalopati 1.2

1. Patienter med HE grad III–IV skal behandles og monitoreres på intensivafdeling. GRADE 2A
2. Diagnosen HE er klinisk; andre årsager til bevidsthedspåvirkning (fx hypoglykæmi, infektion, medicinpåvirkning, intracerebral patologi) skal udelukkes systematisk. GRADE 2A
3. Laktulose er førstevalg ved alle grader af HE og rifaximin kan tillægges ved persisterende HE. GRADE 1A, 2A
4. Tidlig identifikation og behandling af præcipiterende faktorer (infektion, GI-blødning, obstipation, elektrolytforstyrrelser) er afgørende for reversibilitet. GRADE 2A

1.3 Respiratorisk svigt inkl. hepatopulmonalt syndrom (HPS) og portopulmonal hypertension (POPH)

Respiratorisk svigt ved akut på kronisk leversvigt (ACLF)

Respiratorisk svigt er hyppigt hos patienter med ACLF og indgår som en central komponent i ACLF-klassifikationen. Mekanismerne omfatter systemisk inflammation, vasodilatation, øget kapillærpermeabilitet, væskeophobning, infektion og ventilations-/perfusions-mismatch. Hertil kommer hypoventilation sekundært til hepatisk encefalopati, nedsat respiratorisk drive, pleuraeffusioner og ascites.

Ud over almindelige årsager til respiratorisk svigt (pneumoni, ARDS, aspiration, sepsis, volumenoverload) ses to leverspecifikke pulmonale komplikationer:

- **Hepatopulmonalt syndrom (HPS):** Intrapulmonal vasodilatation og shuntning medfører hypoksæmi.
- **Portopulmonal hypertension (POPH):** Pulmonal vaskulær remodellering og øget modstand i små arterier giver pulmonal hypertension og risiko for højresidigt hjertesvigt.

Selv om begge tilstande relaterer sig til portal hypertension, adskiller de sig i patofysiologi, behandling og klinisk betydning.

HPS er karakteriseret ved nedsat arteriel iltning, mens POPH medfører forhøjet pulmonalt tryk. Andre årsager til pulmonal hypertension bør altid udelukkes.

Begge tilstande påvirker morbiditet, mortalitet og transplantationsvurdering. Systematisk screening og kendskab til deres patofysiologi og diagnostiske kriterier er derfor afgørende ved vurdering og behandling af patienter med avanceret leversygdom på intensivafdeling.

Diagnostiske kriterier og sværhedsgrad ^{21 22}

HPS (hepatopulmonalt syndrom)

- Leversygdom (oftest cirrose med portal hypertension)
- Positiv kontrastforstærket transthorakal ekkokardiografi (CE-TTE)^a
- Abnorm arteriel iltning:
 - Alveolær-arteriel iltgradient (AaO₂) ≥ 2,0 kPa (>2,7 kPa, hvis alder > 64 år)^b

HPS Gradering	pO ₂
Mild	≥ 10,67 kPa
Moderat	8,0 – 10,66 kPa
Svær	6,67 – 7,9 kPa
Meget svær	< 6,67 kPa

^a Kontrastforstærket TTE med mikrobobler anbefales til påvisning af intrapulmonal shunt. Ved HPS passerer mikroboblerne gennem dilaterede lungekar eller shunter og kan detekteres i venstre hjertehalvdel ≥ 3 hjerteslag efter de detekteres i højre hjertehalvdel.

^b Gælder, hvis der ikke findes andet end milde afvigelser i lungefunktionstest.

$$AaO_2 = PO_2(\text{alveolært}) - PO_2(\text{arterielt}) = [FIO_2 \times (P_{\text{atm}} - P_{H_2O}) - \frac{PaCO_2}{0,8}] - PaO_2$$

(NB under normal fysiologiske forhold og uden supplerende ilt er $PO_2(\text{alveolært})$ 13,3 kPa, FIO_2 = Inspiratorisk iltfraktion, P_{atm} = Atmosfærisk tryk (760 mm Hg), P_{H_2O} = Vanddamps tryk (i luftvejene), $PaCO_2$ = Arterielt kuldioxidtryk, PaO_2 : Arterielt ilttryk.

POPH (portopulmonal hypertension)

- Portal hypertension^c
- middel pulmonalt arterie tryk (mPAP) > 25 mmHg
- Pulmonal vaskulær modstand (PVR) > 3 Wood-enheder (240 dyn/s pr. cm^{-5})
- Indkilet pulmonalarterie tryk (PAWP) < 15 mmHg

POPH Gradering	mPAP
Mild	> 25 - < 35 mmHg
Moderat	≥ 35 - < 45 mmHg
Svær	≥ 45 mmHg

^c En klinisk diagnose (gastroøsofageale varicer, splenomegali, ascites) eller portaltryk.

Kliniske præsentation

- HPS: Dyspnø hos patient med længerevarende leversygdom, platypnø (forværret i stående stilling), ortodeoxi (fald i $PaO_2 \geq 0,5$ kPa eller ≥ 5 %). Ses hos 5–30 % af patienter udredt til transplantation. Ubehandlet 5-års overlevelse ≈ 23 %.
- POPH: Gradvis tiltagende dyspnø ved anstrengelse, ofte diagnosticeret ved TTE. Ses hos ca. 5 % af transplantationskandidater. Ubehandlet 5-års overlevelse ≈ 14 %.

Behandling

Der findes ingen specifik medicinsk behandling for HPS. Tilstanden bedres ofte efter levertransplantation, men op til 20 % udvikler postoperativ hypoksi med øget mortalitet. Iltbehandling gives symptomatisk.

Behandling af POPH følger principperne for pulmonal arteriel hypertension (PAH). Ved moderat til svær POPH (mPAP > 35 mmHg) øges mortalitetsrisikoen markant ved transplantation. Svær POPH (mPAP ≥ 45 mmHg) udgør en absolut kontraindikation, medmindre trykket kan reduceres under 35 mmHg med medicinsk behandling.

Optimal strategi er medicinsk stabilisering forud for transplantationsvurdering.

På intensivafdeling bør respiratorisk behandling udføres med forsigtighed, især ved høje intrathorakale tryk, da dette kan forværre højresidigt hjertesvigt. Hypoksi bør undgås for at forebygge hypoksisk vasokonstriktion og yderligere trykstigning. Samarbejde med kardiolog og transplantationscenter anbefales ved avanceret POPH.

Kliniske rekommandationer – respiratorisk svigt og HRS 1.3

1. Almindelige årsager til respiratorisk svigt (pneumoni, ARDS, aspiration, sepsis, volumenoverload) skal udelukkes før mistanke om leverspecifik årsag. GRADE 1A
2. Respiratorisk svigt ved ACLF (udover HPS/POPH) behandles efter gældende intensivretningslinjer. GRADE 3B
3. Der findes ingen særlige ventilationsstrategier for leverpatienter ud over standard intensivprincipper. GRADE 3B
4. HPS og POPH bør overvejes som årsager til hypoksi ved respiratorisk svigt hos ACLF-patienter. GRADE 2B
5. Optimer væskebalancen og undgå volumenoverload for at reducere risikoen for pleuræeffusioner, ARDS og hypoksi. GRADE 2B

1.4 Cirkulation

Patofysiologi og hæmodynamiske forandringer

Levercirrose er karakteriseret ved en række hæmodynamiske forandringer initieret af portal hypertension. Forskellige hypoteser har igennem årene været fremsat og i en lang årrække var "the peripheral arterial vasodilatation hypothesis" den mest fremherskende.²³

Hypotesen beskriver hvorledes hepatocellulær dysfunktion og portosystemisk shuntning medfører frigivelse af vasodilatorer som f.eks. nitrogenoxid. Dette fører til systemisk og splanknisk vasodilatation og nedsat centralt blodvolumen. Dette fører igen til aktivering af forskellige vasoaktive kompensatoriske mekanismer, såsom det sympatiske nervesystem, renin-angiotensin-aldosteron-systemet og vasopressin. I de fremskredne stadier af syndromet ses på grund af disse mekanismer dannelse af ascites og ultimativt vasokonstriktion i nyrene og nyresvigt i form af hepatorenalt syndrom. Hæmodynamisk er patienterne karakteriseret ved en hyperdynamisk cirkulation med øget minutvolumen, påskyndet hjerteaktion, lavt systemisk blodtryk, centralt blodvolumen og systemisk vaskulær modstand.²³

I nyere tid er der kommet øget fokus på betydningen af inflammation og infektion hos patienter med cirrose og portal hypertension jvf. "the systemic inflammation hypothesis".²⁴

Systemisk inflammation og hepatisk immunparese er centrale mekanismer ved ACLF. Immunparesen bidrager til øget infektionstendens, mens den systemiske inflammation driver udviklingen af organsvigt.

Bakteriel translokation gennem en kompromitteret tarmbarriere medfører frigivelse af mikrobielle produkter og cytokiner, hvilket udløser en inflammatorisk respons, der klinisk kan minde om svær sepsis.

Infektioner – særligt spontan bakteriel peritonitis og pneumoni – er hyppige udløserne af ACLF, men kan også opstå sekundært hos patienter med udviklet organsvigt.

Se afsnittet "*Infektion hos patienter med ACLF*" for håndtering og diagnostiske principper.

Vasopressorer

Patienter med ACLF har udtalt systemisk og splanknisk vasodilatation som følge af portal hypertension, inflammatorisk aktivering og adrenerg dysfunktion. Målet med vasopressorbehandling er at øge det effektive arterielle blodvolumen, sikre tilstrækkeligt perfusionstryk til vitale organer (særligt nyrer), samt reducere portalt inflow. Ved cirkulatorisk svigt er behandlingsmålet et middelarterielt tryk (MAP) ≥ 65 mmHg.

Vasopressorbehandling anvendes til behandling af **hepatorenalt syndrom (AKI-HRS)** og **variceblødning** og der henvises til disse afsnit

Præparater

Noradrenalin

Noradrenalin er førstevalg som vasopressor ved cirkulatorisk svigt hos patienter med ACLF i intensivt regi. Stoffet har potent α_1 -adrenerg (vasokonstriktorisk) og moderat β_1 -adrenerg (inotrop) virkning.

Det øger det arterielle tryk og dermed den renale perfusion uden at reducere hepatisk flow i samme grad som andre vasopressorer. Noradrenalin administreres som kontinuerlig intravenøs infusion titreret til klinisk respons (typisk start 0,02–0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Monitorér tæt for tegn på vævsiskæmi, særligt ved kombination med andre vasokonstriktorer.

Terlipressin (Glypressin®)

Terlipressin er en syntetisk vasopressin analog med selektiv V_1 -receptorvirkning, der inducerer vasokonstriktion i den splankniske og systemiske vaskulatur. Dette reducerer portalvenetrykket, redistribuerer blodvolumen til det systemiske kredsløb og øger det renale perfusionstryk.

Terlipressin er førstevalg ved hepatorenalt syndrom (HRS-AKI) i kombination med albumin og anvendes

desuden som standardbehandling ved variceblødning til kontrol af portal hypertension.

Administreres typisk som i.v. bolus 0,5–1 mg hver 4.–6. time eller som kontinuerlig infusion, afhængigt af klinisk setting.

Bivirkninger kan være alvorlige og inkluderer abdominalsmerter, diarré, perifer iskæmi og sjældent koronar vasokonstriktion. Anvend med forsigtighed ved iskæmisk hjertesygdom eller perifer arteriel sygdom. Som sidevirkning ses kontraktion af oesophagusmuskulaturen, hvilket via kompression af varicer kan medvirke til blødningskontrol¹.

Octreotid (Sandostatin®)

Syntetisk somatostatin analog. Inducerer splanknisk vasokonstriktion ved at hæmme frigivelsen af endogene vasodilatorer. Det anvendes primært som en del af behandlingen ved variceblødning, hvor det reducerer portal blodgennemstrømning og risiko for reblødning.

Effekten på systemisk cirkulation er beskeden, men i kombination med midodrin og albumin kan octreotid anvendes til patienter med tidlig cirkulatorisk påvirkning eller ved moderat HRS uden behov for intensiv vasopressorbehandling.

Midodrin (Gutron/Hypotron®)

Selektiv α -1 agonist hvis primære farmakologiske virkning er generel vasokonstriktion i perifere arterielle og venøse kargebeter. Midodrin er oftest anvendt i kombination med octreotid.

Shock

Anbefalinger vedr. vasopressorstøtte til ALF- eller ACLF-patienter med distributivt shock er baseret på afledte data fra store blandede patientpopulationer, da der kun foreligger få leverspecifikke data.

Noradrenalin (NA) er 1. valgs præparat ved patienter som ikke responderer sufficent på volumenresuscitation.

Adrenalin giver formentlig højere risiko end NA for mesenterial og hepatisk ischæmi hos patienter med leversvigt, ligesom det medfører øget muskulær laktatproduktion og dermed risiko for lactatophobning hos leversyge patienter med nedsat lactat clearance.

Vasopressin analog (terlipressin) kan forsøges anvendt i tillæg til noradrenalin hos patienter med refraktært distributivt shock; anbefalingen følger Surviving Sepsis guidelines².

Kliniske rekommandationer - Shock vasopressor-støtte 1.4.1

1. Start noradrenalin som førstevalg ved distributivt/cirkulatorisk svigt hos patienter med ACLF, når volumenresuscitation ikke er tilstrækkelig. GRADE 1B

2. Ved refraktært shock kan en vasopressin-analog overvejes i tillæg til noradrenalin. GRADE 2C
3. Ved cirkulatorisk svigt er behandlingsmålet et middelarterielt tryk (MAP) ≥ 65 mmHg. GRADE 1B

Akut variceblødning (AVH)

Vasoaktiv behandling forbedrer overlevelse og blødningskontrol og reducerer reblødningsrisiko og transfusionsbehov ved AVH³⁻⁴.

Vasoaktiv behandling bør iværksættes straks AVH mistænkes eller bekræftes, helst før akut endoskopi⁴⁻⁵.

Terlipressin/vasopressin vs. Octreotid/somatostatin

Adskillige guidelines anbefaler tidlig vasoaktiv behandling med enten vasopressin (analog) eller somatostatin (analog), men uden at anbefale én behandling frem for en anden^{4,6}. En nylig metaanalyse omfattende > 2.400 patienter med levercirrose og akut variceblødning fandt ingen forskelle i mortalitet (primært outcome, stærk evidens) eller i de sekundære outcomes: blødningskontrol, reblødningsrisiko, transfusions-behov og LOS (svag evidens). Risikoen for iskæmisk betingede bivirkninger var signifikant højere for terlipressin. Konklusionen var en anbefaling af octreotid/somatostatin grundet sikkerhedsprofilen, men med terlipressin/vasopressin som et brugbart alternativ forudsat tæt monitorering af bivirkninger³.

Kliniske rekommandationer - Akut Variceblødning 1.4.2

- 1.4.2.1. Iværksæt vasoaktiv behandling straks ved mistanke om eller bekræftet AVH – helst før akut endoskopi – og fortsæt i 2–5 døgn eller til 24 timer efter blødningsophør. GRADE 1A
- 1.4.2.2. Til vasoaktiv terapi er 1. valg: Terlipressin: 2 mg som i.v. bolus hver 4. time. GRADE 1B
2. Valg er octreotid: 25-50 μg /time som i.v. infusion (evt. forudgået af i.v. bolus 50-100 μg)

Cirrotisk kardiomyopati (CCM)

CCM er latent kardiell dysfunktion hos patienter med cirrose, uanset ætiologi og uden tidligere hjertesygdom. CCM er karakteriseret ved normal hjertefunktion i hvile og et nedsat systolisk og diastolisk respons under belastning. Den ledsages ofte af QT-forlængelse og autonom dysfunktion.

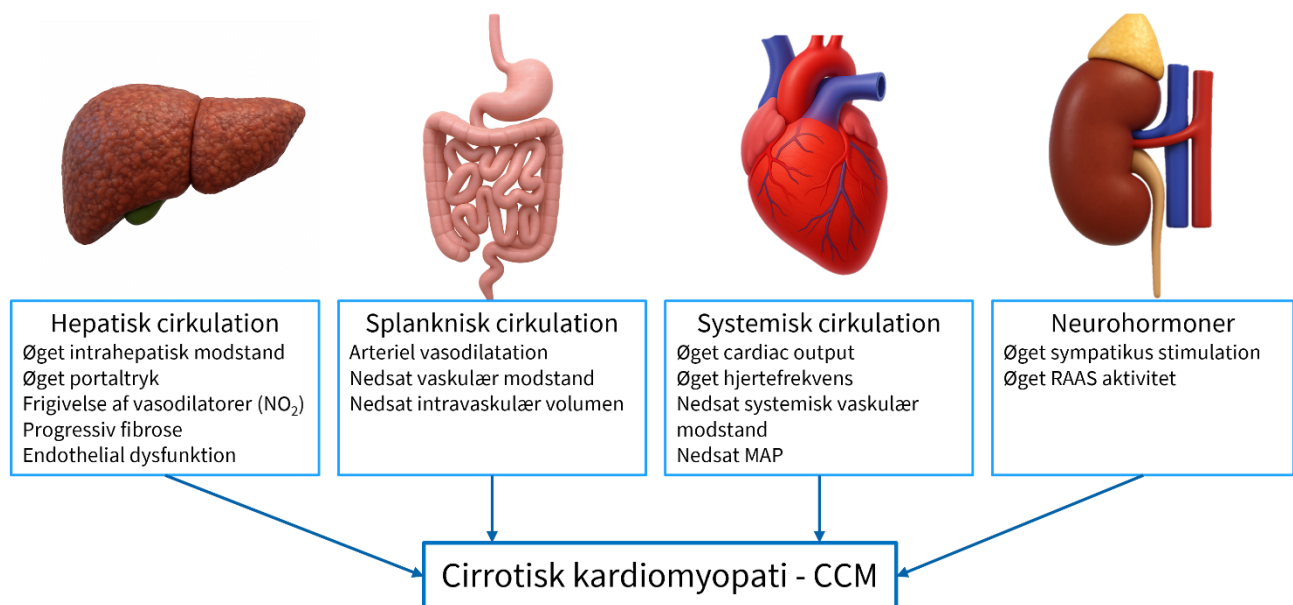
CCM ses hos op mod 40–70 % af patienter med cirrose, men prævalensen varierer afhængigt af diagnostiske kriterier (nyere estimerer 11–40 %).²⁵ Alkoholindtag og sværere leversygdom (MELD, Child-Pugh) øger risikoen. Op mod halvdelen af levertransplanterede patienter viser tegn på hjertesvigt postoperativt.²⁶

Patofysiologi (se figur 1.4.1)

Cirrose og portal hypertension medfører kardielle struktur- og signalændringer:^{27 28}

- Nedregulering af β -adrenerge receptorer og ændret myofilamentsammensætning.
- Øget kolesterol/fosfolipid-ratio og cytokinstimulation (TNF- α , IL-1 β) medfører nedsat kontraktilitet og forlænget QT-interval.
- Fibrose og hypertrofi øger myokardiets stivhed og giver diastolisk dysfunktion.
- Autonom dysfunktion med baroreceptordeaktivering bidrager til abnormt kardiovaskulært respons.

De fleste patienter er asymptomatiske pga. perifer vasodilatation, der maskerer hjertesvigt. Mistænk CCM ved Child-Pugh B/C med træthed, dyspnø og væskeretention. Tilstanden manifesteres oftest under stress (infektion, operation, fysisk belastning).



Figur1.4.1: Patofysiologiske elementer bag cirrotisk kardiomyopati²⁸

Diagnose:

CCM diagnosticeres ved kombination af systolisk og/eller diastolisk dysfunktion og EKG-forandringer, efter udelukkelse af anden hjertesygdom.²⁹ Ekkokardiografi med tissue Doppler imaging (TDI) er central.

Opdaterede (2019) Montreal-kriterier:

- *Systolisk dysfunktion*: LVEF < 50 % eller GLS < 18 %
- *Diastolisk dysfunktion*: ≥ 3 af følgende
 - e' septal/lateral < 7 cm/s
 - $E/e' \geq 15$

- LAVI > 34 mL/m²
- TR-jet > 2,8 m/s

Supplerende markører: QT-forlængelse, forhøjet BNP/pro-BNP, strukturelle ændringer ved EKKO.

Behandling:

Der findes ingen specifik behandling.

Behandlingen følger generelle principper for *Heart Failure with reduced Ejection Fraction* (HFrEF) med særlig forsigtighed ved cirrose.³⁰

- Diuretika (loop ± thiazid) ved væskeretention.
- Non-selektive β-blokkere (carvedilol) ved portal hypertension, men med tæt monitorering af MAP.
- ACE-hæmmer eller AT-II-antagonist kan anvendes ved mild leversygdom, men bør undgås ved Child-Pugh B/C pga. risiko for HRS.
- Ivabradin kan anvendes ved inadækvat pulsrespons.

Levertransplantation bør overvejes tidligt, da CCM ofte bedres efter transplantationen.³¹

Kliniske rekommandationer

1. Cirrotisk kardiomyopati (CCM) behandles efter generelle HFrEF-principper og overvej tidlig transplantationsvurdering. GRADE 2C

1.5 Gastrointestinalt, GI blødning, ascites og ernæring

Gastrointestinal blødning

Er en hyppig og alvorlig komplikation til levercirrose og kan være den udløsende hændelse for ACLF. Forekomsten af variceblødning blandt patienter med kendt cirrose er omkring 10–15 % pr. år, og mortaliteten ved akut episode er fortsat 15–20 % trods optimal behandling.

Både variceblødning og bakteriel translokation indgår i et tæt patofysiologisk samspil.³²

Øget intestinal permeabilitet og bakteriel translokation kan medføre systemisk inflammation, cytokinstigning og forværret portal hypertension, hvilket kan udløse eller forværre variceblødning.

Omvendt kan den akutte blødning i sig selv medføre iskæmi, hypoperfusion og yderligere translokation, som accelererer inflammationen og dermed udviklingen af ACLF.

Risikoen for infektion, nyresvigt og multiorgansvigt er markant forhøjet i ugerne efter en variceblødning, og både forebyggelse og tidlig behandling af infektion er derfor afgørende.

Typer af gastrointestinal blødning

- Variceblødning (oesophagus/gastriske varicer): hyppigste årsag hos cirrosepatienter.

- Portal hypertensiv gastropati (PHG): diffus, venøs slimhindeaffektion.
- Peptisk ulcus eller erosiv gastritis: kan ses som sekundær årsag, evt. forværret af NSAID eller stress.
- Hæmorrhoider eller rektal variceblødning: sjældnere, men vigtig differentialdiagnose.

Klinisk risikostratificering

Effektiv risikostratificering er afgørende for at vurdere både prognose, monitoreringsbehov og behandlingsintensitet hos patienter med cirrose og gastrointestinal blødning.

De vigtigste kliniske parametre relaterer sig dels til udvikling af ACLF, dels til reblødningsrisiko.

1. Faktorer forbundet med øget risiko for udvikling af ACLF

Patienter med cirrose, der udvikler akut variceblødning, har betydelig risiko for sekundær dekomensation og ACLF. Risikofaktorerne afspejler både leverfunktion, kredsløb og inflammation:

- sygdomsgrad: Child-Pugh B/C, MELD-score > 18–20^{1,33}
- Systemisk inflammation / bakteriel infektion: især SBP, urinvejsinfektion eller pneumoni, som kan både udløse og forværre blødningen³⁴
- Nyre- eller kredsløbsdysfunktion: AKI, MAP < 65 mmHg, laktat > 2 mmol/L
- Hyperbilirubinæmi (> 100 µmol/L) eller stigende INR
- Mangelfuld blødningskontrol eller behov for massiv transfusion
- Hypoalbuminæmi og malnutrition

Klinisk betydning:

Disse patienter skal betragtes som højrisiko for ACLF og bør monitoreres tæt på intensiv eller intermediært afsnit. Lav tærskel for tidlig opstart af antibiotika og albumin samt vurdering om patient er TIPS kandidat.

2. Faktorer forbundet med øget risiko for reblødning

Reblødning forekommer hos 20–30 % inden for 6 uger og er en stærk mortalitetsmarkør (Villanueva 2014; DSGH 2019). Risikofaktorer består af

- Større varicer / aktiv blødning ved endoskopi
- Child-Pugh C eller MELD > 18
- Tidligere variceblødning
- Manglende non-selektiv β-blokkerbehandling efter første episode
- Vedvarende portal hypertension (HVPG > 20 mmHg)
- Infektion eller systemisk inflammation – fremmer portal hypertension og koagulationsforstyrrelser
- Manglende eradikation af varicer ved tidligere banding

- Tidlig recidiv (< 5 dage) → indikation for TIPS eller gentagen endoskopi

Klinisk betydning:

Patienter med høj reblødningsrisiko bør vurderes for tidlig TIPS (inden 24–72 timer) og modtage profylaktisk β -blokker efter stabilisering. Tabl. Carvedilol 3,125 mg x 2 er førstevalg, med 6,25 mg x 2 som slutdosis.

Akut håndtering af variceblødning

Behandlingen skal initieres øjeblikkeligt ved mistanke om variceblødning, uden at afvente endoskopi.

Initial stabilisering

1. Restriktiv transfusionstrategi – undgå overtransfusion (mål Hb 4,3–5,6 mmol/L).³⁵
2. Initial væskebehandling (NaCl 0,9 % eller Ringer) anvendes til initial volumenstøtte.

Albumin anvendes ikke rutinemæssigt ved variceblødning. Væskebehandling skal være restriktiv og baseret på isoton krystalloid. Albumin kan overvejes ved samtidig SBP, HRS eller cirkulatorisk instabilitet med AKI, men evidensen herfor er begrænset. Ved ukompliceret variceblødning er der ingen dokumenteret overlevelsesgevinst ved albumin-substitution. Kolloider og hydroxyethylstivelse frarådes.

3. Farmakologisk behandling:

- Terlipressin 2 mg i.v. bolus, derefter 1–2 mg hver 4. time (eller kontinuerlig infusion).
- Antibiotikaproylakse: Ciprofloxacin 400 mg x 2 i.v. (500 mg x 2 som tabley) dagligt i 5–7 dage (reducerer risiko for reblødning, infektion og ACLF).

4. Korrigere koagulationsforstyrrelser ved aktiv blødning, jf. koagulationsafsnit.

Endoskopisk behandling

- Udføres indenfor 24 timer efter stabilisering.
- Varicer: Endoskopisk banding er førstevalg.
- Gastriske varicer: Cyanoacrylat-injektion eller ballon-tamponade som bro.
- PHG: Argon-plasma koagulation kan overvejes ved vedvarende blødning.

TIPS (Transjugulær Intrahepatisk Portosystemisk Shunt)

TIPS bør overvejes tidligt ved højrisikopatienter som del af en *preemptiv strategi*.

Indikationer for tidlig TIPS (indenfor 24–72 timer):

- Akut variceblødning hos Child-Pugh C (<14 point)
- Child-Pugh B med aktiv blødning ved endoskopi

- Manglende blødningskontrol efter endoskopi og farmakoterapi
- Refraktær blødning fra gastriske varicer

Kontraindikationer:

- Svær encefalopati
- Høj bilirubin (>150 µmol/L, relativ)
- Høj grad af hjertesvigt eller pulmonal hypertension
- Svær infektion eller sepsis

Henvisning og udførelse

TIPS-anlæggelse udføres i Danmark på specialiserede centre: Odense Universitetshospital (OUH), Aarhus Universitetshospital (AUH) og Rigshospitalet (RH). Henvisning bør ske akut ved vedvarende eller recidiverende blødning trods optimal medicinsk og endoskopisk behandling. Tidlig kontakt til TIPS-center anbefales ved vurdering af højrisikopatienter.

Kliniske rekommandationer Gastrointestinal blødning 1.5.1

1. Indled behandling med væskeresuscitation, vasoaktivt lægemiddel og antibiotika ved mistanke om variceblødning. GRADE 1A
2. Endoskopisk banding som førstevalg og tidlig TIPS ved højrisiko varicer. GRADE 1A
3. Patienter skal risikostratificeres for ACLF og reblødning. GRADE 1B
4. Overvej konference med TIPS-center ved refraktær blødning eller høj risiko for reblødning. GRADE 1B

Ascites – praktisk håndtering på Intensiv

Ascites er den hyppigste komplikation til cirrose og portal hypertension; op mod 60 % udvikler ascites inden for 10 år. Udvikling af ascites markerer dekomensation med øget morbiditet og mortalitet og har væsentlig prognostisk vægt.³⁶ Ascites skyldes portal hypertension med natrium- og vandretention; samtidig systemisk inflammation og hemodynamiske forandringer forværrer væskeretentionen og risikoen for organsvigt ved ACLF.¹

Symptomer og komplikationer

- Abdominal tryk/ubehag, nedsat appetit og tidlig mæthed, abdominal distension
- Respirationspåvirkning (basal atelektase, lav tidalvolumen)
- Spontan bakteriel peritonitis (SBP) – hyppig og prognostisk alvorlig komplikation
- AKI (inkl. HRS) ved udtalt natrium- og vandretention

Rolle for måling af intraabdominalt tryk (blæretryk)

Ved kritisk syge med spændt ascites og respirations- eller nyrekomplikationer bør man overveje måling af intraabdominalt tryk (IAP) via blæretryk for at identificere intraabdominal hypertension (IAH) eller abdominalt kompartmentsyndrom (ACS). ICU-guidelines anbefaler IAP-monitorering hos risikopatienter og protokolleret håndtering (drænage/LVP som første aflastning).

Praktisk håndtering og behandling

Diagnostisk paracentese

Alle indlagte cirrosepatienter med ascites bør have akut diagnostisk ascitespunktur (celletal, albumin/SAAG, dyrkning) for at udelukke SBP, også ved normale infektionstal.

Ascitesdrænage (terapeutisk paracentese) og albumin

Ved spændt/refraktær ascites er UL-vejledt ascitesdrænage førstevalg. Der gives albumin-substitution i form af 200 ml 20% human albumin. Udtømmes en stor mængde ascites (>5 l) eller registreres fald i blodtryk kan der suppleres med yderligere albumin (8 g pr. liter fjernet væske) ved for at reducere kredsløbsdysfunktion og AKI-risiko.

INR og trombocytaltal forudsiger ikke blødning ved ascitespunktur; rutinemæssig korrektion med FFP/trombocytter anbefales ikke.

Diuretika på intensiv?

Standard ambulant behandling er spironolakton ± furosemid. På intensiv er der ofte hemodynamisk ustabilitet, AKI eller hyponatriæmi, hvor aggressiv diuretika kan forværre perfusion/nyrefunktion. Her prioriteres gentagen/ultralyds-vejledt paracentese frem for eskalering af diuretika. Diuretika kan anvendes forsigtigt hos stabile patienter uden nyrepåvirkning og med tæt monitorering (vægt, Na⁺, kreatinin).

TIPS – også tidligt?

Ved refraktær eller hyppigt recidiverende ascites forbedrer TIPS asciteskontrol hos udvalgte patienter uden kontraindikationer (hjerter-/lungesygdom, svær bilirubinforhøjelse, udtalt encefalopati). I ACLF/ICU bør TIPS overvejes efter initial stabilisering, ikke i den ustabile fase. TIPS varetages på RH, OUH og AUH.

Kliniske rekommandationer – Ascites 1.5.2

1. Alle cirrosepatienter med ascites bør have diagnostisk ascitespunktur for at udelukke SBP. GRADE 1A
2. Ved spændt ascites udføres terapeutisk paracentese ledsaget af albumin substitution for at forebygge cirkulatorisk dysfunktion/AKI. GRADE 1A
3. INR eller trombocytaltal forudsiger ikke procedurerelateret blødningsrisiko, undgå rutinemæssig brug af FFP før punktur. GRADE 1A

Ernæring til ACLF-patienter som behandles i intensiv regi

Malnutrition er hyppig hos cirrosepatienter, især ved kritisk sygdom, og er forbundet med øget mortalitet.

Et tilstrækkeligt energi- og proteinindtag er centralt i behandlingen.

- **Energi:** 25–30 kcal/kg/dag
- **Protein:** 1,5–1,8 g/kg/dag

Ved beregning korrigeres vægten for ascites (fratræk 5 %, 10 % eller 15 % ved henholdsvis let, moderat og svær ascites).

Enteral ernæring har mange fordele og foretrækkes. Den kan administreres via nasogastrisk eller nasojejunal sonde. Mange patienter vil dog kræve parenteral ernæring som supplement.

Efter den akutte fase (1–2 døgn) anbefales gradvis optrapning mod fuld ernæring. Ved protraheret septisk shock tilstræbes 20–25 kcal/kg idealvægt/dag, indtil patienten er stabil.

Der skal følges tæt monitorering af blodsukker og metabolisk respons.

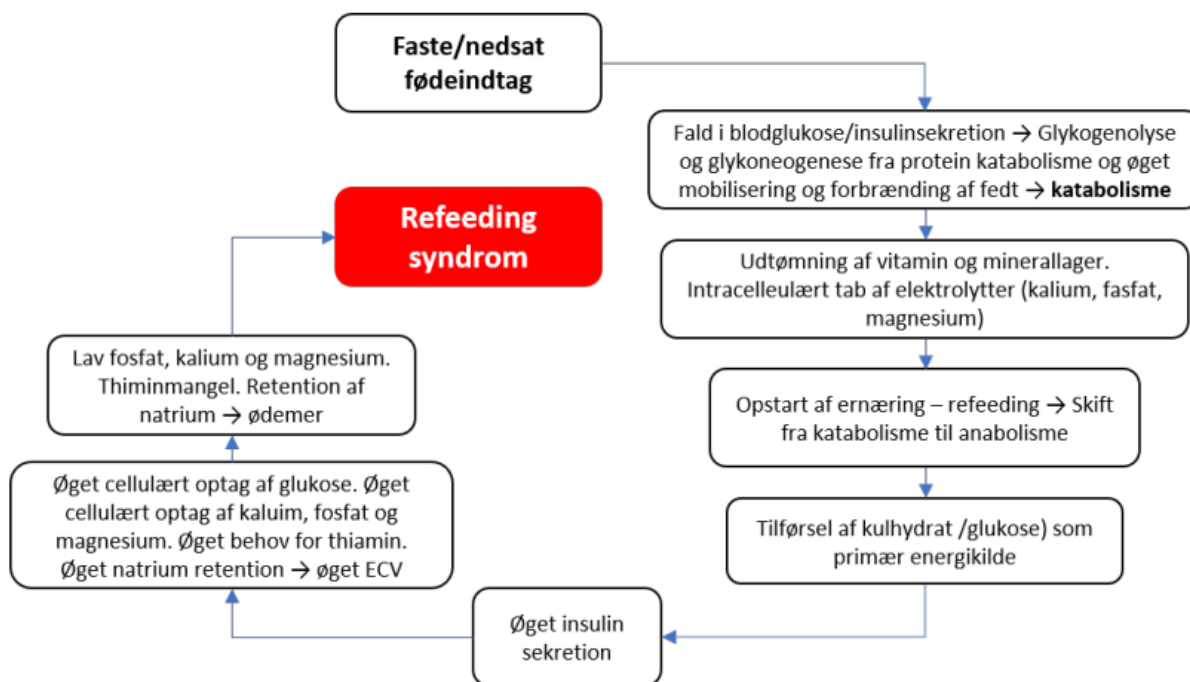
Refeedingsyndrom

Refeedingsyndrom (RFS) er en alvorlig, potentielt livstruende komplikation ved ernæringsopstart hos malnutrierede patienter. Patofysiologien fremgår af figur 1.7.3.1.

Patienter med cirrose, især med alkoholoverforbrug eller kronisk pancreatitis, har høj risiko for RFS.

Der anbefales:

- Gradvis optrapning af ernæring (som beskrevet ovenfor)
- Daglig monitorering af kalium, fosfat og magnesium og substitution efter behov
- Tiamin 400 mg i.v. dagligt før og 200 mg i.v. x 2 i 5 dage under opstart af ernæring



FIGUR 1.7.1 PATOFYSIOLOGI BAG REFEEDING

Mikronutrienter

Mangel på vitaminer og mineraler er almindelig ved cirrose og korrelerer med sygdomsgrad (leverfunktion, nedsat lagringskapacitet, nedsat fødeindtag og malabsorption).

Alle patienter med ACLF bør vurderes for mikronæringsstofmangel, da det er forbundet med dårlig prognose..

- Dagligt multivitamin- og mineraltilskud bør gives. Standard enteral ernæring dækker normalt behovet ved fuldt volumen, men ved lavt indtag eller malabsorption kræves ekstra tilskud.
- Parenteral ernæring alene dækker **ikke** behovet hos denne patient gruppe. Efter maksimalt 4 døgn bør tilskud i form af Tracel® 10 ml, Vitalipid® 10 ml og Soluvit® 1 hætteglas tilsættes hver ernæringspose
- Zink og magnesium bør gives rutinemæssigt, da mangel er hyppig og kan forværre encefalopati og muskelsvækkelse.
- Tiamin anbefales til alle patienter med leversygdom ved risiko for underernæring eller alkoholoverforbrug, og desuden rutinemæssigt under etablering og øgning af ernæring for at forebygge refeedingsyndrom.
- B-combin kan suppleres ved alkoholrelateret leversygdom.
- Ved kolestase kan optaget af fedtopløselige vitaminer (A, D, E, K) være nedsat; giv K-vitamin ved forhøjet INR.

Tabel 1.7.1 viser forslag til dosering af almindelige vitaminer og mineraler, men følg lokale instrukser.

Tabel 1.7.1: Forslag til dosering af hyppigt anvendte mineraler og vitaminer – følg lokale instrukser

	Per-oral	Intravenøst	Kommentar
Zink	Tbl. Zinklet 22 mg x 3 eller Mikstur zinksulfat (200 mg/ml) 1 ml x 3 i sonde		Sårheling, myopati
Magnesium	Tbl. Mablet 360 mg x 3 Mikstur magnesiumacetat (0,5 mmol/ml) 10 ml x 3	Gives som magnesiumsulfat (2 mmol/ml) – 0,5 mmol/kg/døgn. Opblandes i isoton glukose og gives over et døgn.	Muskelsvækkelse, kognitiv svækkelse, Hypokaliæmi
Fosfat	Mælk (95 mg eller 1 mmol pr. 100g), Evt. fosfat mikstur (1 mmol/ml, RH Apotek) – typisk 12 ml	Glycophos – 40 mmol (40 ml) i 500 ml isoton glucose eller NaCl, gives over 4 timer	Paræstesier, kramper, koma
Tiamin	Tbl. Tiamin 300 mg x 1	Inj. Tiamin 400 mg x 1 som bolus, herefter 200 mg x 2 (højere dosis ved mistanke om Wernickes encefalopati)	Wernickes encefalopati, muskelsvækkelse
B-vitaminer	B-combin stærk 1 stk x 3	Inj. B-combin ml x 2	Neurologiske symptomer (apati, hukommelsesbesvær og aparte opførsel) Paræstesier.
K-vitamin	Tbl. Vitacon 10 mg x 1 i 3 dage	Inj. Konaktion 10 mg x 1 i 3 dage	Høj INR, blødning
D-vitamin	Tabletter eller dråber. Typisk 50 µg/dag, juster efter vægt og p-25(OH)D-vitamin	Inj. Colecalciferol (D3-vicotrat) 100.000 i.m. hver 4. uge (hver uge i 4 uger ved svær mangel)	Mål D-vitamin. Muskelsvaghed, hypofosfatæmi og -calcæmi

Sporstoffer
 Vandopløselige vitaminer
 Fedtopløselige vitaminer

Ernæring ved gastrointestinal blødning og hos patienter med esophagusvaricer

Enteral ernæring kan teoretisk øge portaltryk, men der findes ingen evidens for øget risiko for blødning, heller ikke fra varicer. Sondeernæring kan derfor etableres, med forsigtighed ved aktiv blødning.

Tilstedeværelse af varicer bør ikke forsinke anlæggelse af ernæringssonde.

Kliniske rekommandationer - Ernæring til ACLF-patienter 1.5.3

1. Tilstrækkeligt energi- og proteinindtag på henholdsvis 25-30 kcal og 1,5-1,8 g/kg/dag er et vigtigt mål i behandlingen. Vægt til beregning justeres for ascitesmængde. GRADE 1B
2. Ernæring etableres gradvist over 1-2 døgn, længere ved protraheret septisk shock. GRADE 1C
3. Enteral tilførsel foretrækkes. GRADE 1B

4. Risiko for refeeding syndrom er stor og patient screenes herfor (biokemi) dagligt under etablering af ernæringsterapi. Ved behov korrigeres elektrolytdeficits (kalium, magnesium, fosfat) og ernæringsmængde øges langsommere. GRADE 1C

1.6 Akut nyresvigt (AKI), herunder hepatorenalt syndrom (HRS)

Forekomst og prognose

Akut nyresvigt forekommer hos op mod 50 % af patienter med cirrose, og blandt patienter med ACLF ses AKI hos 60–70 %. Udvikling af AKI er et centralt vendepunkt i sygdomsforløbet og er en af de væsentligste determinanter for mortalitet. Ved ACLF øger AKI dødeligheden markant, især når nyresvigt optræder i kombination med andre organsvigt (typisk cirkulatorisk, respiratorisk eller cerebral).

Hos patienter med HRS-AKI er 90-dages mortaliteten omkring 50–70 %, men kan reduceres betydeligt ved effektiv vasopressor- og albuminbehandling samt tidlig vurdering mhp. levertransplantation. HRS-AKI repræsenterer således både en komplikation og et prognostisk stadium i udviklingen af multiorgansvigt ved ACLF.

Definition og klassifikation

AKI (acute kidney injury) defineres i henhold til KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) som en stigning i kreatinin $> 26 \mu\text{mol/L}$ inden for 48 timer eller $> 50 \%$ fra baseline inden for 7 dage, eller diurese $< 0,5 \text{ mL/kg/time}$ i > 6 timer. Opdeles efter sværhedsgrad i stadie 1-3.

Vedvarende nyresvigt > 7 dage betegnes akut nyresygdom (acute kidney disease - AKD) og > 3 mdr kronisk nyresvigt (chronic kidney disease - CKD).³⁷

Hepatorenalt syndrom diagnosticeres efter Acute Disease Quality Initiative (ADQI)/International Club og Ascites (ICA) kriterier³⁸:

- Cirrose med ascites
- Opfylder KDIGO kriterier for AKI
- Manglende bedring efter 24 timer volumenresuscitation (hvis indiceret hos den hypovolæme patient) og seponering af diuretika.
- Ingen anden sandsynlig årsag til AKI herunder nefrotoksiske lægemidler, strukturel nyresygdom (proteinuri $> 0,5 \text{ g/d}$, hæmaturi $> 50 \text{ eryt/hpf}$) eller patologiske ultralydsfund

I nedenstående beskrives forholdene for HRS-AKI

Patofysiologi

AKI dækker over alle typer af akut nyresvigt og flere kan optræde samtidigt.³⁹ Hos patienter med cirrose skyldes AKI ofte en kombination af faktorer: kredsløbsinstabilitet, hypoperfusion og systemisk inflammation. HRS-AKI er karakteriseret ved udtalt splanknisk vasodilatation og sekundær renal vasokonstriktion i et hyperdynamisk kredsløb. Klinisk ses ofte lavt blodtryk, hyponatriæmi og ascites. Infektion – især spontan bakteriel peritonitis og sepsis – er den hyppigste udløsende faktor for HRS-AKI og skal altid udelukkes og behandles tidligt.⁴⁰ Klinisk ses ofte lavt blodtryk, hyponatriæmi og ascites.

Der er påvist en lineær sammenhæng mellem stigning i middelarterietryk (MAP) og sandsynligheden for at revertere HRS-AKI. En MAP-stigning > 15 mmHg fra baseline er i flere studier associeret med bedret outcome, men det ideelle mål er fortsat uafklaret.

Behandling

Generelle principper

Hovedmålet er at stabilisere det cirkulatoriske kredsløb og bevare nyregennemblødningen.

- **Mål:** MAP \geq 65 mmHg.⁴¹
- **Volumen:** Undgå hypovolæmi; giv væske ved klinisk mangel.
- **Infektion:** Behandl og sanér infektioner tidligt.
- **Ascites:** Ved spændt ascites udføres terapeutisk paracentese med albuminsubstitution (se albuminbehandling nedenfor)

Behandling af HRS-AKI

Behandlingen omfatter vasokonstriktor kombineret med albumin. Effektmålet i randomiserede studier er revertering af HRS, typisk defineret som reduktion af P-kreatinin til < 133 μ mol/L (< 1,5 mg/dL).

De bedst dokumenterede regimer er:

- Terlipressin + albumin
- Noradrenalin + albumin
- Octreotid + midodrin + albumin (mindre effektivt, anvendes primært ved moderat HRS uden behov for intensiv vasopressorbehandling).⁸⁻¹⁰

Terlipressin

Er en syntetisk vasopressinanalogue med selektiv V_1 -receptorvirkning, der forårsager vasokonstriktion i den splankniske og systemiske kredsløbspulje. Resultatet er øget systemisk blodtryk, forbedret renal perfusion og reduceret portalflow.

- Effekt: Reverterer HRS hos ca. 40 % af patienterne ¹¹, reducerer behov for dialyse og forbedrer transplantationsfri samt post-transplantationsoverlevelse ⁷.
- Administration: Kontinuerlig infusion foretrækkes frem for bolus pga. færre iskæmiske bivirkninger ¹².
- Start: 2 mg/døgn → gradvis dosisøgning hver 2.–3. dag op til maks. 6 mg/døgn, indtil kreatinin falder. Amerikansk guideline anbefaler op til 12 mg/døgn ¹³.
- Maksimal behandlingsvarighed: 14 dage. Stop 24 timer efter normaliseret nyrefunktion eller ved non-respons.
- Bivirkninger: Iskæmi, respirationssvigt, hyponatriæmi. Risikoen er øget ved ACLF-3 og hypoksæmi; anvend med forsigtighed.
- Specifik antidot: Nitroglycerin kan anvendes ved alvorlig iskæmi.

Terlipressin er desuden standardbehandling ved variceblødning. Læs mere om terlipressin under Cirkulation.

Noradrenalin

Noradrenalin er førstevalg i intensivt regi ved HRS-AKI og cirkulatorisk svigt. Midlet har stærk α_1 -adrenerg og moderat β_1 -inotrop effekt, hvilket øger systemisk tryk og renal perfusion uden at kompromittere hepatisk blodflow.

- Effekt er dokumenteret som ligeværdig med terlipressin mht. HRS-revertering, men uden signifikant forskel i overlevelse ^{10, 14–15}.
- Færre respiratoriske bivirkninger end terlipressin.
- Kan kombineres med albumin (20–40 g/døgn) for optimal volumenrespons.

Ved non-respons på monoterapi kan kombination af noradrenalin og terlipressin overvejes.

Octreotid og midodrin

Kombinationen af octreotid (somatostatinanalog) og midodrin (α_1 -agonist) anvendes i subintensivt regi til patienter med moderat HRS eller som overgangsbehandling efter seponering af intravenøse vasopressorer. Effekten er mindre udtalt end ved terlipressin og noradrenalin ^{8–10}.

Albuminbehandling

Albumin forbedrer det effektive arterielle blodvolumen, modvirker intravaskulær underfyldning og har antiinflammatoriske egenskaber.

- HRS-AKI: 1 g/kg på dag 1 (maks. 100 g), derefter 20–40 g/døgn ^{19–21}.
- Ved terapeutisk paracentese gives 200 ml 20 % human albumin (\approx 40 g). Ved drænage > 5 l suppleres med 8 g albumin pr. liter ekstra ascites. ^{30–33}.

- Spontan bakteriel peritonitis: dag 1 = 1,5 g/kg, dag 3 = 1 g/kg ³⁴.
- Sepsis/shock: Albumin kan anvendes som supplement til krystalloider, men ikke som førstevalgs til væskeresuscitation; monitorér for lungeødem ^{35, 36}.

Dialyse (CRRT)

Indikation som hos øvrige intensivpatienter. Modalitet vælges individuelt efter hæmodynamik, elektrolytstatus og leverfunktion. De fleste ACLF-patienter tåler antikoagulation med citrat til trods for at leversvigt angives som en relativ kontraindikation.

Se afsnit om ekstrakorporal terapi for dialyse ved forhøjet ammonium.

Praktisk tilgang til dialyse ved ACLF

Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) foretrækkes ved ACLF, da det tolereres hæmodynamisk bedre end intermitterende dialyse.

Indikationer

CRRT bør iværksættes efter almindelige intensivkriterier for AKI eller HRS-AKI, herunder:

- Vedvarende oliguri eller anuri (> 12 timer)
- Stigende kreatinin trods optimal volumenkorrektion og vasopressorbehandling
- Svær hyperkaliæmi, acidose eller væskeoverbelastning
- Tegn på uræmisk encefalopati, perikarditis eller refraktær hyperammoniæmi

Det betyder at CRRT ikke iværksættes alene på baggrund af hyperammoniæmi eller encefalopati, da der ikke foreligger evidens for mortalitetsgevinst i ACLF (i modsætning til ALF). Se afsnit om ekstrakorporal terapi.

Valg af modalitet

- **CRRT** foretrækkes pga bedre hæmodynamisk stabilitet.
- **IRRT** (intermitterende dialyse) kan overvejes i sen fase eller ved logistiske begrænsninger, men er forbundet med større hæmodynamisk belastning og lavere ammonium-clearance.

Antikoagulation

- Regional citratantikoagulation (RCA) er førstevalg pga. høj blødningsrisiko.
 - Overvåg *ioniseret calcium* præ- og postfilter samt *total Ca/iCa-ratio* (ophobning ved ratio > 2,3).
 - Ved stigende laktat eller acidose → overvej skift til heparin eller heparinfri behandling.
- Heparin (lavdosis) kun ved lav blødningsrisiko.

- Heparinfri CRRT kan anvendes med hyppige gennemskyld med NaCl ved aktiv blødning eller nylig varicebehandling.

Monitorering

Dagligt:

- Elektrolyt- og syre-base status
- Væskebalance, vægt, filterlevetid
- Ca, Mg, fosfat, laktat og ammonium
- Neurologisk status (encefalopati)

Revider indikationen dagligt – formålet er organstøtte, ikke ammoniumnormalisering alene.

Kliniske rekommandationer – akut nyresvigt AKI 1.6

1. Klassificér AKI og HRS efter KDIGO/ADQI-ICA-kriterier. GRADE 1A
2. Behandlingsmål: MAP 60–65 mmHg hos cirrose-patienter med AKI. GRADE 2B

Ved HRS-AKI:

3. Behandl infektion (særligt SBP) straks for at forebygge HRS-AKI. GRADE 1A
4. Iværksæt albumin 20 % ved paracentese (> 5 L) og ved SBP som beskrevet. GRADE 1A
5. Ved AKI-AKI giv terlipressin som kontinuerlig infusion frem for bolus. GRADE 1A
6. Undgå terlipressin ved ACLF-3 eller svær hypoksæmi. GRADE 2B
7. Albumin bør ikke anvendes som primær resuscitation ved septisk shock. GRADE 2B
8. Ved AKI-HRS: Overvej CRRT ved behandlingssvigt trods optimal terapi. GRADE 2B

1.7 Infektioner, systemisk inflammation og adrenerg dysfunktion

Infektion hos patienter med ACLF

Infektion er den hyppigste årsag til ACLF og øger dødeligheden markant. Identifikation og behandling er central i håndteringen.⁴² Vær opmærksom på, at den kliniske præsentation kan være atypisk.

Hepatisk immunparese

Hos patienter med cirrose og ACLF ses markant påvirkning af immunforsvaret med neutrofil dysfunktion, monocyt/makrofag-reprogrammering, komplementmangel og T-celledysfunktion. Vigtige elementer er systemisk inflammation og bakteriel translokation, som fører til, at monocytter og makrofager reprogrammeres til en immunsuppressiv M2-fænotype med nedsat ekspresion af HLA-DR og reduceret antigenpræsentation til T-celler.

Opmærksomhed på infektion, tidlig opsporing og behandling er derfor central i håndteringen af patienter med ACLF.

Spontan bakteriel peritonitis (SBP) repræsenterer en modelinfektion hos patienter med cirrose og ACLF og illustrerer konsekvenserne af den hepatisk immunparese. Infektionen opstår uden fokal intraperitoneal årsag som følge af bakteriel translokation fra tarmen til ascitesvæsken. Symptomerne er ofte uspecifikke, og patienterne kan fremtræde uden klassiske tegn på peritonitis. Selv lette abdominalsmerter, feber, forværring af encefalopati eller blot generel klinisk forværring bør medføre mistanke om SBP. Diagnosen stilles ved ascitespunktur med polymorfnukleære celler $>250/\mu\text{L}$, og empirisk antibiotisk behandling bør iværksættes straks ved mistanke.

SBP er forbundet med høj dødelighed, særligt hos patienter med ACLF, hvor infektionen både kan udløse og forværre organsvigt. Eftersyn og sanering af mundhule og tænder er centralt hos denne patientgruppe. Andre vigtige infektioner er listet i tabel 1.8.1.

Systemisk inflammation

Systemisk inflammation og hepatisk immunparese er centrale mekanismer ved ACLF.^{43 44} Immunparesen bidrager til øget infektionstendens, mens den systemiske inflammation driver udviklingen af organsvigt.^{45 46}

Bakteriel translokation gennem en kompromitteret tarmbarriere medfører frigivelse af mikrobielle produkter og cytokiner, hvilket udløser en inflammatorisk respons, der klinisk kan minde om svær sepsis.²⁴

Infektioner – særligt spontan bakteriel peritonitis og pneumoni – er hyppige udløserne af ACLF, men kan også opstå sekundært hos patienter med udviklet organsvigt.^{42 47}

Systemisk inflammation er således både en konsekvens af infektion og en selvstændig patofysiologisk mekanisme, som bidrager til kredsløbsinstabilitet, organdysfunktion og forværret prognose. Læs mere i afsnit om *Cirkulation*.

Infektionstype	Typisk fokus / patogenese	Klinisk præsentation	Særlige bemærkninger	Estimeret mortalitet / prognostisk betydning	Standard behandling
Spontan bakteriel peritonitis (SBP)	Bakteriel translokation fra tarmen til ascitesvæske	Ofte uspecifik: lette abdominalsmerter, feber, konfusion, klinisk forværring uden peritoneale tegn	Modelinfektion ved cirrose; diagnosticeres ved PMN >250/ μ L i ascites. Ofte dyrkningsnegativ	Høj - op til 30-40 %, højere ved ACLF	Piperacillin/tazobactam, samt albumin dag 1 og 3
Pneumoni	Aspiration, nosokomial eller samfundserhvervet infektion	Feber, åndenød, hypoksi; ofte diskrete symptomer	Kan både udløse og forværre ACLF; ofte Gram-negative bakterier	Meget høj (40-70 % ved ACLF)	Empirisk bred antibiotika efter lokale retningslinjer
Urinvejsinfektion (UVI)	Kateterrelateret eller ascenderende infektion	Asymptomatisk eller feber, konfusion, uspecifik forværring	Ofte udløsende årsag til systemisk inflammation	Moderat, men kan udløse ACLF	Empirisk bred antibiotika efter lokale retningslinjer eller efter resistens
Bakteriæmi / sepsis uden kendt fokus	Enterisk translokation, kateter, SBP eller pneumoni som udgangspunkt	Feber, hypotension, stigende CRP; kan være uden klart fokus	Ofte polymikrobiel; kræver hurtig empirisk dækning	Høj (30-50 %)	Bred empirisk antibiotika, fx piperacillin/tazobactam eller meropenem
Hud- og bløddelsinfektioner	Brudt hudbarriere, ødem, sår, katetre	Lokal rødme, hævelse, evt. sepsis uden fokus	Hyppigst på underekstremiteter; strepto- og stafylokokker	Moderat til høj ved sepsis	Empirisk bred antibiotika efter lokale retningslinjer
Clostridioides difficile-infektion	Antibiotikarelateret dysbiose i tarmen	Diarré, feber, forværring af encefalopati eller nyresvigt	Øget risiko pga. hyppig antibiotikabrug	Moderat til høj	Peroral vancomycin eller fidaxomicin. FMT i udvalgte tilfælde.
Neuroinfektion	Hæmatogen spredning eller sekundær infektion via katetre, immunsuppression	Konfusion, bevidsthedssvækkelse, feber, meningeal kan mangle	Sjælden, men høj mortalitet; ofte atypisk forløb; bør overvejes ved uforklarlig encefalopati og feber	Meget høj	Empirisk ceftriaxon + ampicillin \pm aciclovir; justeres efter mikrobiologi
Svampeinfektion (Candida spp.)	Langvarig antibiotikabehandling, TPN, centralvenøse katetre	Feber uden respons på antibiotika, sepsis, peritonitis	Ses især ved intensivbehandling og ACLF	Meget høj (>60 %)	Empirisk bred antifungal terapi afhængig af resistens og fokus

Adrenerg dysfunktion

I ACLF sammenhæng defineres Adrenerg dysfunktion som nedsat effektivitet af det adrenerge system i at opretholde kredsløbsstabilitet, som følge af både perifer katekolaminresistens, ændret receptorfunktion, og relativ binyrebarkinsufficiens. Cirrhotisk kardiomyopati med påvirket β -adrenerg signalering kan ses som en del af syndromet. Adrenerg dysfunktion er almindeligt og klinisk ses nedsat vaskulær respons på

noradrenalin/adrenalin, langsommere respons på behandling samt øget risiko for refraktært shock og multiorgansvigt. ACLF patienter kan i udvalgte tilfælde profitere af steroidbehandling.

Binyrebarkinsufficiens – identificering og behandling

Hos ACLF patienter med kredsløbssvigt, hvor der trods sufficient væskebehandling og højdosis vasopressorbehandling fortsat ses tegn på refraktært shock, bør relativ binyrebarkinsufficiens mistænkes. Diagnosen er vanskelig at stille sikkert i den akutte fase, og behandling initieres derfor ofte empirisk efter klinisk vurdering. Vær opmærksom på at forekomst af svær alkoholisk hepatitis eller mistanke om autoimmun hepatitis er selvstændige indikationer for behandling med prednisolon.

I overensstemmelse med danske intensivvejledninger for septisk shock kan behandling iværksættes som:

- Hydrokortison 50 mg i.v. hver 6. time (eller kontinuerlig infusion 200 mg/24 timer).
- Behandlingen fortsættes typisk i 5–7 døgn, eller til vasopressorer kan seponeres.
- Efter stabilisering bør dosis nedtrappes gradvist over 2–3 døgn for at undgå rebound-hypotension.

Klinisk respons ses oftest som reduceret behov for vasopressorer inden for 24–48 timer. Manglende respons bør føre til revurdering af den underliggende cirkulatoriske tilstand og eksklusion af irreversibel multiorgansvigt. Vær opmærksom på risikoen for sekundær binyrebarkinsufficiens ved behandling > 7 dage.

Kliniske rekommandationer – infektion, inflammation og adrenerg dysfunktion 1.7

1. Hos ACLF patienter er infektioner hyppige og oftere med alvorligt forløb. Hurtig og ihærdig fokusjagt som skal inkludere ascitespunktur ved forekomst af ascites. Overvej empirisk antibiotikabehandling. GRADE 1A
2. Ved mistanke om spontan bakteriel peritonitis (SBP) skal ascitespunktur udføres akut; empirisk behandling med piperacillin/tazobactam og albumin dag 1 og 3 anbefales. (GRADE 1A)
3. Adrenerg dysfunktion er almindeligt forekommende hos ACLF patienter (48-72%)
4. Hos ACLF-patienter med refraktært shock trods væske og vasopressor bør relativ binyrebarkinsufficiens mistænkes. (GRADE 1C)
5. Initier empirisk steroidbehandling (hydrokortison, f. eks 50 mg x 4 i.v.) ved klinisk mistanke om binyrebarkinsufficiens. (Grade 1B)

1.8 Koagulation, trombose og tromboseprofylakse

Balanceret koagulopati

Koagulationsforstyrrelser ved levercirrose er komplekse. Nedsat syntesefunktion giver øget INR/forlænget blødningstid som sammen med trombocytopeni giver øget blødningstendens, men samtidig ses også en

betydelig tromboserisiko.

Koagulationssystemet hos cirrosepatienter betragtes som **rebalanceret**, men patienterne er skrøbelige, og vil derfor være i risiko for både blødning og trombose. Mindre fysiologiske forstyrrelser – fx infektion, sepsis eller nyresvigt – kan bryde balancen og medføre både blødning og trombose.⁴⁸⁻⁵³

Forekomsten af både blødning og tromboser vanskeliggør behandlingen af disse patienter og samtidig er evidensen vedrørende kritisk syge cirrosepatienter er fortsat begrænset.

Øget blødningstendens ved cirrose og ACLF

Blødning skyldes ofte andre mekanismer end egentlig hypokoagulabilitet, herunder portal hypertension, endotheldysfunktion, bakteriel infektion og nyresvigt.

Patienter med **ACLF** har øget risiko for procedurerelateret blødning, især ved paracentese og efter varicebanding. Risikoen øges yderligere ved samtidig akut nyresvigt.⁵⁴⁻⁵⁸

Hæmostase

Hæmostasen er påvirket på flere niveauer:

- Reduceret syntese af koagulations-, antikoagulations- og fibrinolytiske faktorer.
- Trombocytopeni pga. nedsat trombopoietin, hypersplenisme og øget forbrug.
- Øget niveau af endothel-afledte hæmostatiske faktorer.
- Forbrug af koagulationsproteiner ved systemisk aktivering.
- Dysfunktionelle trombocytter, ændret endothelfunktion og påvirket glycocalyx.
- Ændringer i cirkulerende niveau af prokoagulante mikropartikler og påvirket neutrofil-/erytrocytfunktion.

Typiske laboratoriefund:

Forlænget aPTT og INR, trombocytopeni, lav fibrinogen og antitrombin, forhøjet D-dimer.

Rutineanalyser afspejler dog **ikke** den rebalancerede hæmostase og korrelerer dårligt med klinisk blødningsrisiko.

aPTT/INR

INR og aPTT vurderer kun dele af koagulationssystemet og er derfor uegnede til risikovurdering af blødning eller trombose ved cirrose (10, 17).^{59 60}

Høj INR kan dog indikere nedsat leverfunktion og bruges prognostisk (fx i MELD).

Vitamin K-mangel (særligt ved alkoholoverforbrug) kan forværre koagulationsforstyrrelsen.

Trombocytopeni

Årsager omfatter:

- Nedsat produktion grundet nedsat thrombopoietin syntese
- Knoglemarvssuppression (alkohol, infektioner, antiviral terapi)
- Sekvestrering i milten pga. portal hypertension og hypersplenisme

Trombocytfunktionen kan yderligere være påvirket af nyreinsufficiens, infektion og endotheliale forandringer. Øget vWF-niveau modvirker ofte den reducerede trombocytal.⁵⁰

Fibrinogen og fibrinolyse

Lavt fibrinogen korrelerer med øget blødningsrisiko og udtalt sygdomsgrad ved cirrose og ACLF.^{54 60} Det kan bruges til risikostratificering.

Fibrinolysen varierer markant hos cirrosepatienter og påvirkes af både leverfunktion og infektion.⁶¹⁻⁶⁶

ACLF-patienter kan være både hyper- og hypofibrinolytiske. Hypofibrinolyse medfører protrombotisk tilstand og er associeret med organsvigt og dårlig prognose.

Det er uafklaret, om antikoagulerende eller profibrinolytisk behandling er gavnlige i disse tilfælde.

Øget tromboserisiko ved cirrose og ACLF

Patienter med cirrose har en betydelig øget risiko for trombose, både venøs og portal, og mange har behov for antikoagulerende behandling — enten terapeutisk eller profylaktisk.^{67 68}

Trods dette modtager cirrosepatienter ofte mindre antitrombotisk behandling end øvrige patienter med samme tromboserisiko.

Protrombotiske forandringer:^{50 66 69 70}

Ved cirrose og ACLF forekommer en række forandringer, der samlet fremmer tromboseudvikling:

- Nedsat niveau af protein C, S, antitrombin og fibrinolytiske faktorer
- Øget von Willebrand-faktor (vWF) og plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)
- Nedsat ADAMTS-13-aktivitet
- Inflammatorisk endothel aktivering med øget prokoagulant aktivitet
- Forhøjet D-dimer pga. ændret fibrinolyse og nedsat hepatisk clearance
- Venøs stase, især i portalvenesystemet og underekstremiteter pga. ascites og ødemer
- Infektion og systemisk inflammation, som yderligere aktiverer endothel og hæmmer fibrinolyse^{50 66 69 70}

Standard koagulationstests (INR, aPTT) kan ikke effektivt måle disse forandringer.

Cirrose og ACLF medfører både hypo- og hyperkoagulative forandringer; nettoeffekten er protrombotisk.

Trombose ledsages af øget mortalitet og samtidig modtager patienterne i lavere grad end andre patienter

antitrombotisk behandling. Tromboseprofylakse anbefales til indlagte patienter med ACLF under hensyntagen til blødningsrisikoen.⁷¹⁻⁷³

ACLF vs. DIC

Ved leversygdom ses reduceret syntese af både pro- og antikoagulationsfaktorer, mens DIC skyldes pågående intravaskulær trombindannelse med forbrug af koagulationsfaktorer.

Klinisk og biokemisk kan de to tilstande være svære at adskille, og de kan forekomme samtidig – især ved sepsis, infektion eller malignitet. Se tabel 1.6.1.

- Faktor VIII er typisk normal eller forhøjet ved cirrose, men reduceret ved DIC.
- D-dimer er upålidelig markør ved leversygdom.
- DIC-score har begrænset anvendelighed ved ACLF.⁷⁴

Tabel 1.6.1 Biokemiske forskelle mellem ACLF og DIC		
	ACLF	DIC
Trombocytter	↓↓ – (↓)	(↓↓) – ↓
INR	(↑) – ↑↑	(↔) – ↑↑
aPTT	(↔) – ↑	↔ – ↑↑
Fibrinogen	↓↓ – (↓)	(↓↓) – ↔
D-dimer	↑ – (↑↑)	↑↑
Viscoelastiske tests (TEG/ROTEM)	Ofte normal, clotting time (CT, TEG=R) kan være forlænget, reduceret amplitude på FIBTEM (TEG=FF _{MA})	Forlænget clotting time (CT, TEG=R) og reduceret amplitude
Let påvirket: ↑, markant påvirket ↑↑, normal ↔, mindre hyppigt (), frit efter (30)		

Dynamiske koagulationsanalyser – TEG/ROTEM

Viskoelastiske analyser kan bekræfte bevaret hæmostase trods påvirkede standardprøver og dermed reducere unødvendigt blodproduktforbrug.⁷⁵⁻⁷⁷ Evidensen er dog begrænset,^{74 78} og analyserne kan undervurdere hæmostatisk kapacitet hos cirrosepatienter.^{50 53 79} Der mangler fortsat klinisk validering.⁶⁰

Behandling

Generel korrektion af koagulationsforstyrrelser

Korrektion af biokemi uden klinisk blødning eller trombose anbefales ikke.⁵⁹

Vitamin K bør kun gives ved mistanke om mangel (fx malnutrition, cholestase, antibiotika), men ændrer ikke dokumenteret risiko.⁵⁹

Blodprodukter

- FFP og trombocytter bør ikke gives rutinemæssigt/profylaktisk til ikke-blødende patienter.^{59 80 81}
- Risiko for transfusionsreaktioner og volumenbelastning skal tages i betragtning, da FFP kan øge portal hypertension.
- Ved uventede ændringer i INR/aPTT eller trombocytter bør udløsende årsag (DIC, TTP, HIT) afklares.

Profylaktisk substitution før procedurer?

Tidligere praksis har været at korrigere koagulationsparametre inden invasive procedurer hos patienter med cirrose – ofte med mål om INR < 1,5 og trombocytaltal > 50 × 10⁹/L. Denne strategi anbefales ikke som standard.

Biokemiske tests som INR, aPTT og trombocytaltal ikke kan forudsige post-procedural blødning, hverken ved større endoskopiske eller kirurgiske indgreb eller ved mindre procedurer som ascitespunktur. Mange patienter med cirrose har trods abnorme laboratorieværdier en bevaret eller endda hyperkoagulabel hæmostase, hvilket kan dokumenteres ved viskoelastiske analyser (TEG/ROTEM).

Viscoelastiske tests kan med fordel anvendes ved aktiv blødning eller før større indgreb, da de giver et mere retvisende billede af hæmostasen og kan reducere behovet for blodprodukter.

- **FFP** anbefales ikke profylaktisk – forbedrer sjældent hæmostasen og kan øge portal hypertension samt blødningsrisiko.
- **Trombocyttransfusion** bør ikke udføres rutinemæssigt; kan overvejes ved < 20 × 10⁹/L eller højrisikoprocedure. Giv så tæt på proceduren som muligt.
- **Cryopræcipitat/fibrinogen** kan overvejes ved fibrinogen < 3 mmol/L, men evidens for reduceret blødning er begrænset.
- **PCC** (prothrombinkompleks-koncentrat) frarådes rutinemæssigt pga. risiko for mikrovaskulær trombose.
- Tranexamsyre bør ikke anvendes profylaktisk.

Samlet set bør koagulationskorrektur kun overvejes ved aktiv blødning, ikke som rutine før procedurer, da laboratorieabnormiteter hos cirrosepatienter sjældent afspejler klinisk blødningsrisiko.

Tromboseprofylakse:

Som anført har patienter med cirrose har øget risiko for trombose.

- **Standard tromboseprofylakse** anbefales til indlagte patienter.^{82 83}
- **LMWH** er veldokumenteret som sikkert og kan reducere portalvenetrombose og risiko for dekompensation.^{55 59 67 84-86}
- Dosisjustér ved nyresvigt.

- Hos patienter med aktiv blødning eller meget lavt trombocytal kan profylakse udelades midlertidigt.

Øvrige antikoagulantia

- Ufraktioneret heparin: Effekt afhænger af antitrombin; monitorering med aPTT kan være vanskelig.
- LMWH: Foretrækkes pga. sikkerhed og enkel dosering.
- Warfarin: Kan anvendes, men monitorering vanskelig ved forhøjet baseline INR.
- DOACs: Delvis hepatisk metabolisme – bør anvendes med forsigtighed ved Child-Pugh B/C.
- Effekten af alle antikoagulantia kan være ændret ved cirrose og akut sygdom.
Behandling skal altid individualiseres.^{59 84 86-88}

Antikoagulantia ved leversygdom

Flere antikoagulantia metaboliseres helt eller delvist i leveren, og effekten kan derfor være ændret ved cirrose og akut sygdom.⁸⁸ Dosis og præparatvalg bør altid vurderes individuelt.

- Warfarin (Marevan): Dosis titreres ud fra INR, men monitorering kan være vanskelig, hvis baseline-INR allerede er forhøjet pga. leversygdom.
- DOACs: Metaboliseres delvist hepatisk. For Xa-hæmmere (fx apixaban, rivaroxaban) og dabigatran anbefaler produktresuméet forsigtighed eller undgåelse ved Child-Pugh B/C. Effekten kan være uforudsigelig ved avanceret leversygdom.
- Den farmakodynamiske respons på både pro- og antikoagulantia kan være ændret hos patienter med cirrose og akut sygdom.

Hos patienter med cirrose bør pladehæmmere og antikoagulantia håndteres som hos øvrige patienter ved invasive procedurer, men altid med individuel risikovurdering og tæt klinisk monitorering.⁵⁹

Behandling af trombose i v. porta og Budd-Chiari

Trombe i v. Porta

Portalvenetrombose (PVT) forekommer hos 5–16 % af patienter med stabil cirrose uden hepatocellulær cancer og ses hyppigst ved avanceret sygdom.^{84 89} Tromben kan være partiel eller komplet, akut eller kronisk. Portalvenetrombose skal mistænkes ved hastig dekompenisering (f.eks. ikterus, ascites, variceblødning) af cirrosetilstand.

Patogenesen er multifaktoriel og omfatter:

- Reduktion af naturlige antikoagulanter (protein C/S, antitrombin)
- Nedsat portalblodflow og endotheldysfunktion
- Abdominal kirurgi, traume eller infektion
- Trombofili og hepatocellulær cancer⁹⁰

Risikoen stiger med sygdomsgrad, især ved Child-Pugh C.⁹¹

Forebyggelse: Optimer leverfunktion, reducer portaltryk og fremme blodflow for at minimere stase.

Behandling: En metaanalyse fra 2017 viser, at antikoagulation er både sikker og effektiv ved PVT hos cirrosepatienter.⁹² Lavmolekylært heparin (LMWH) anbefales som førstevalg og kan anvendes sikkert.⁸⁴

Budd-Chiari

Budd–Chiari skyldes obstruktion af leverens venøse afløb, enten akut eller kronisk.

Tilstanden kan være sekundær til koagulationsforstyrrelser, malignitet, kemoterapi eller dehydrering.

Behandling:

- Behandl portal hypertension og evt. underliggende trombotisk eller malign sygdom.
- Genetabler venøst afløb medicinsk med LMWH eller trombolyse.
- TIPS eller levertransplantation kan overvejes ved manglende effekt af konservativ behandling.

Konklusion/anbefalinger

Patienter med cirrose og ACLF har øget risiko for både blødning og trombose, og begge tilstande kan være livstruende. Standard-koagulationsanalyser afspejler ikke den reelle hæmostatiske balance.

Der er generelt lav evidens og stor klinisk variation, hvorfor behandling bør ske ud fra en multidisciplinær og individuel vurdering.

Hovedprincipper:

- Begræns unødvendige transfusioner og vær restriktiv med præ-procedure profylakse.
- Optimer underliggende udløsende årsager til ACLF (fx sepsis, AKI, anæmi, metabolisk acidose).
- Ved ukontrollabel varice- eller sivblødning bør TEG/ROTEM anvendes til vurdering af koagulation.
- Vitamin K kan gives ved påvist mangel hos patienter uden K-vitamin-antagonistbehandling.
- Portalvenetrombose behandles med LMWH under indlæggelse.
- Variceblødning behandles efter gældende transfusionsregime — undgå overtransfusion, da dette kan øge portaltryk og dermed blødningsrisiko. Se afsnit og gastrointestinal blødning.
- Oversigt i tabel 1.6.2

Scenarie	Hvornår skal koagulationssystemet specifikt karakteriseres?	Hvad måler man?	Grænseværdier for behandling	Hvordan behandler man?	Opmærksomhedspunkter
Spontane blødninger hos patient med ACLF	Sivning fra indstiksteder, slimhindeblødninger, spontane hæmatomer	Hgb, INR/PT, APTT, trombocytter, fibrinogen, D-dimer, antitrombin, evt. TEG/ROTEM	Afhænger af kliniske tilstand. Overvej transfusion ved trombocytter	Optimer leverfunktion, giv vit. K, overvej fibrinogen- og trombocyttransfusion. Tromboseprofylakse oftest fortsat relevant.	Fokus på udløsende årsag og specifikke mangler.

			<20×10 ⁹ /L eller P-fibrinogen <3 mmol/L		
Variceblødning (øsofagus eller rektal)	Hgb-fald, frisk blødning eller mælena	Hgb, INR/PT, APTT, trombocytter, fibrinogen, D-dimer, antitrombin, evt. TEG/ROTEM	Afhænger af klinisk og hæmodynamisk status.	Balanceret transfusion iht. gældende retningslinjer for massiv blødning	Obs risiko for volumenoverload og forværring af portal hypertension. Kontroller evt. specifikke mangler.
Forud for procedurer/kirurgi	Historik, Ved højrisikoindgreb (fx ERCP, polypektomi, banding, tandudtrækning, blødningsrisiko ≥ 1,5%).	Biokemiske test kan ikke forudsige blødningsrisiko, men baseline-status anbefales. Brug evt. TEG/ROTEM..	Transfusion kan overvejes ved højrisikoprocedure og trombocytter <20×10 ⁹ /L eller P-fibrinogen <3 mmol/L.	Profylakse før procedurer anbefales som udgangspunkt ikke	Evt. transfusion med trombocytter gives tæt på procedurens start.
Antikoagulationsbehandling (AFLI, DVT, LE)	Afvej kontraindikationer (fx tidligere ICH) og varicestatus.	INR, trombocytter, eGFR	Individuel vurdering	Ofte LMWH under indlæggelse	
Tromboseprofylakse	Afvej blødnings- vs. tromboseisiko ud fra anamnese og tidligere komplikationer.	Hgb, INR, APTT, trombocytter, fibrinogen, D-dimer, antitrombin, eGFR	Individuel vurdering	Tromboseprofylakse med LMWH anbefales til indlagte cirrosepatienter, dog obs ved trombocytter <50×10 ⁹ /L.	
Portatrombose	Klinisk forværring, evt. tilfældigt fund.	Hgb, INR/PT, APTT, trombocytter, fibrinogen, D-dimer, antitrombin TEG/ROTEM Trombofiliudredning frarådes ved kendt cirrose	Afhænger af omfang af trombose og om pt. er transplantationskandidat	LMWH, VKA (sjældent på intensiv), evt. ingen behandling.	Optimer leverfunktion, reducer portaltryk og frem blodflow for at mindske stase.
Budd-Chiari	Afklaring af udløsende årsag	Trombofiliudredning kan i sjældne tilfælde overvejes		LMWH, evt. trombolyse. TIPS/transplantation kan overvejes.	Behandle portal hypertension og afklar evt. trombotisk eller malign sygdom

Kliniske rekommandationer – Koagulation og trombose 1.8

1. Cirrosepatienter har forlænget blødningstid og øget tromboseisiko – balanceret koagulopati. GRADE 1B
2. Tromboseprofylakse anbefales under hensyntagen til blødningsrisiko. GRADE 1B
3. Undgå FFP hos patienter med høj INR/forlænget PT uden aktiv blødning GRADE 1A
4. Viscoelastiske tests anbefales hos patienter med blødning. GRADE 2B
5. Forud for procedure kan rutinemæssig brug af fibrinogen eller cryoprecipitat kan ikke anbefales. GRADE 1C

1.9 Ekstrakorporal terapi inkl. dialyse og plasmaferese

Ekstrakorporal terapi omfatter en række teknikker, der midlertidigt kan understøtte leverens og/eller nyrefunktionen hos patienter med svær dekompenseret cirrose og ACLF. Behandlingen kan reducere toksiske metabolitter, afhjælpe inflammation og potentielt give tid til leverregeneration eller transplantation. Metoderne overlapper delvist dem, der anvendes ved akut leversvigt (se dette afsnit). Dette afsnit fokuserer på praktisk anvendelse og evidensgrundlag for ekstrakorporal terapi hos patienter med ACLF på intensivafdeling.

Konventionel dialyse

Konventionel hæmodialyse og kontinuerlig dialyse behandling (Continuous Renal Replacement Therapy - CRRT) eliminerer effektivt små, vandopløselige og ikke-proteinbundne stoffer som kreatinin og karbamid.⁹³

94

Da ammonium har tilsvarende biokemiske egenskaber og er associeret med hepatisk encefalopati og øget mortalitet ved både ALF og ACLF, har CRRT været foreslået som et muligt redskab til at reducere ammonium.⁹⁵ Men viden om effekt på prognose og mortalitet er sparsom.

- Retrospektive studier har vist, at CRRT kan reducere S-ammonium og muligvis mortalitet hos patienter med ALF.^{95 96}
- Effekten synes relateret til behandlingsintensiteten snarere end modaliteten.^{93 94}
- IRRT (intermitterende dialyse) reducerer ammonium mindre effektivt og har været forbundet med højere mortalitet.⁹⁵
- Et prospektivt studie bekræfter reduktion af ammonium proportionalt med dialyseintensitet.⁹⁷

CRRT's effekt synes uafhængig af, om der anvendes konvektion(CVVH), diffusion (CVVHD) eller kombination (CVVHDF) modalitet. Fælles for dem er at eliminationshastigheden for ammonium er lavere end for karbamid og kreatinin. Dette skyldes formentlig elektrostatiske interaktion mellem ammonium (NH_4^+) og negativt ladet filtermembran.⁹⁴

Klinisk betydning

Overordnet set kan CRRT reducere ammoniumniveauer effektivt, men der foreligger ingen sikker evidens for, at dette forbedrer mortaliteten hos patienter med ACLF. CRRT bør derfor ikke iværksættes alene på indikationen hyperammoniæmi eller encefalopati.

Den manglende dokumenterede effekt på mortalitet afviger fra fundene ved akut leversvigt (ALF), hvor flere studier har vist, at CRRT kan reducere både ammonium og mortalitet. Hos patienter med ACLF er evidensen derimod mere begrænset, og sammenhængen mellem reduktion af ammonium og klinisk bedring er uafklaret.

CRRT bør således anvendes ud fra almindelige intensive kriterier for AKI eller HRS (jf. kapitel 1.3).

Levererstatning

Formål

Ekstrakorporal leverstøtte har til hensigt at reducere systemisk inflammation og give leveren tid til regeneration eller som bro til transplantation. Levererstatningssystemerne fører blod fra patienten gennem et eksternt filter som fjerner toksiner (de artificielle systemer) og/eller tilfører biologisk aktive faktorer (de bio-artificielle systemer).

Typer af systemer

- **Artificielle systemer:** Prometheus, MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System), SPAD (Single Pass Albumin Dialysis) - alle baseret på albumindialyse til fjernelse af proteinbundne toksiner.
- **Plasmaferese:** Separation af plasma og udskiftning med frisk frosset plasma (FFP). Der pågår RCT på ACLF-patienter (NCT03702920).
- **Dialive:** Nyere kunstigt system målrettet ACLF.⁹⁸
- **Bio-artificielle systemer:** ELAD, HepatAssist – kombinerer toksinfjernelse med tilførsel af biologisk aktive substanser via stamcellederivede humane eller svinehepatocytter.⁹⁹

Klinisk anvendelse og evidens

Behandlingerne anvendes primært på intensiv eller semi-intensiv niveau.

Effekten er undersøgt i flere RCTs og metaanalyser.¹⁰⁰⁻¹⁰⁴ Disse viser ingen entydig effekt på overlevelse, selvom der ses forbigående biokemisk forbedring (bilirubin, ammonium, INR). De fleste systemer (MARS, Prometheus, ELAD) anvendes i dag meget begrænset eller udelukkende i forskningsregi.¹¹⁰⁵

Konklusion:

Der er ingen dokumenteret mortalitetsgevinst ved levererstatning, og behandlingen bør kun udføres i forskningssammenhæng eller som bro til transplantation hos selekterede patienter.

Kliniske rekommandationer – ekstrakorporal terapi 1.9

1. CRRT bør initieres ved ACLF efter almindelige intensiv-kriterier for AKI eller HRS. GRADE 1B
2. Ved behov for dialyse anbefales kontinuerlig frem for intermitterende behandling. GRADE 2B
3. Levererstatningsbehandling anvendes ikke i klinisk praksis, men kun forskningsmæssig sammenhæng. GRADE 1B

1.10 Prognostisering og risikostratificering

Hos ACLF patienter er der tidligt i forløbet behov for at skabe overblik over den forventede prognose for at undgå meningsløs (futile) behandling og sikre rettidig palliativ indsats. Prognostiske scores kan hjælpe til at vurdere sygdommens sværhedsgrad, behandlingspotentiale og beslutning om behandlingsophør.

Med introduktionen af den prognostiske ACLF-score og ACLF guideline kan anæstesiolog og hepatolog tage fælles beslutninger om behandling af ACLF-patienten.

Prognostiske scoringsredskaber

CLIF-C OF og ACLF score

CLIF-C OF (Chronic Liver Failure Consortium) scoren er en adaptation af SOFA scoren (*sequential organ failure assessment*) til leverpatienter. Scoren vurderer seks organsystemer: lever, koagulation, hjerne, kredsløb, nyre og respiration. Hvert organsvigt graderes fra 1-3 og den samlede score (6-18) korrelerer direkte med mortalitet. Scoren er afledt af CANONIC-studiet og er en forenklet version af SOFA.

CLIF-C OF anvendes til at definere om en patient har ACLF (se figur 1.1.1 og tabel 1.10.1) og i hvilken grad. Kombineret med patientens alder og total leukocytal udregnes **ACLF-scoren**.

Tabel 1.10.1 CLIF-C OF score og ACLF definition			
Organsystem	1 point	2 point	3 point
Total bilirubin (µmol/L)	< 103	103-205	> 205
INR	< 2,0	2,0-2,4	≥ 2,5
HE grad (West-Haven)	0	I-II	III-IV
Kreatinin (µmol/L)	< 177	177-310	> 310 eller dialyse
	(133-177)		
MAP (mmHg)	70	< 70	Vasopressor
PaO ₂ /FiO ₂ eller SpO ₂ /FiO ₂	> 300 > 357	201-300 215-357	≤ 200 < 214
Røde indikere organsvigt, gul nedsat funktion af organet. ACLF defineres ved enten 1) svigt af nyre 2) 1 ikke-nyre organsvigt + HE grad I-II eller nedsat nyrefunktion (kreatinin 133-177) eller 3) 2 organsvigt.			

En cirrosepatient har således ACLF ved svigt af nyre (ACLF 1a), ved 1 ikke-nyre organsvigt med samtidig nyre- eller hjernepåvirkning (ACLF 1b), ved 2 organsvigt (ACLF 2) eller ved 3 eller flere svigt (ACLF 3a og 3b). Opfylder patient ikke kriterier for ACLF kan man på EF CLIF-C hjemmesiden (se nedenfor) udregne AD-score (Acute Deterioration), som ved høj værdi (>50, benævnt pre-ACLF) forudsiger dårlig prognose.

ACLF-scoren bruges initialt og løbende til at estimere mortalitetsrisikoen hos patient med ACLF. Tidligere ACLF har ikke betydning for forekomst af nyt(e) tilfælde. Den har vist højere prædiktiv værdi end MELD, MELD-Na og Child-Pugh for 28- og 90-dages mortalitet.

Beregning af score - redskaber

Der findes en række hjælpe værktøjer på internettet smartphone apps.

- CLIF-ACLF calculator

<https://efclif.com/research-infrastructure/score-calculators/clif-c-of-aclf-ad/>

- CLIF-C-ACLF og AD score, samt forventet overlevelse i % (ulempe – internationale enheder)
- MDCalc Medical Calculator (styrke – SI enheder)



- HepCalc



- EASL Guidelines (ulempe - kræver login)



Child Pugh og MELD score

Valideret og udbredt score, der estimerer den postoperative risiko og prognose hos cirrose patienter. Den er begrænset ved ACLF, da andre organsvigt ikke indgår. Se tabel 1.10.2 for beregning og fortolkning.

MELD (Model of end-stage liver disease) estimerer 3 måneders overlevelsen ved cirrose. Modsat Child-Pugh udelukkende baseret på blodprøveværdier (kreatinin, bilirubin og INR, samt natrium for MELD-Na). MELD-Na anvendes fortsat ved transplantationsvurdering, men underestimerer mortalitet ved ACLF.

Tabel 1.10.2: Child–Pugh score			
Parameter	1 point	2 point	3 point
Bilirubin (µmol/L)	< 35	35–50	> 50
Albumin (g/L)	> 35	28–35	< 28
INR	< 1,7	1,71–2,30	> 2,30

Ascites	Ingen	Let/moderat (kontrolleret med diuretika)	Udtalt eller refraktær
Hepatisk encefalopati	Ingen	Grad I–II	Grad III–IV
Score 5-6 = klasse A (kompenseret), 7-9 = klasse B (dekomprimeret og 10-15 klasse C (avanceret)			

Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS) og Lille score

Begge er Prognostiske scoringssystemer ved alkoholisk hepatitis (AH). **GAHS** anvendes til at vurdere sygdommens sværhedsgrad og til at identificere patienter med alkoholisk hepatitis (AH), som potentielt kan have gavn af behandling med prednisolon. Det er en afvejning fra case til case om der skal behandles med binyrebarkhormon pga. begrænset effekt og potentielle bivirkninger.

Lille-score anvendes til at vurdere respons på prednisolon efter 7 dages behandling. Hos patienter med svær ACLF mister scoringen ofte praktisk relevans, da behandlingen kan ophøre inden evaluerings-tidspunktet, eller fordi patienten dør tidligt i forløbet. Desuden bruger intensivlæger også periodisk steroid som shock-reversal behandling der kan forstyrre fortolkningen.

Link alchepscores.com

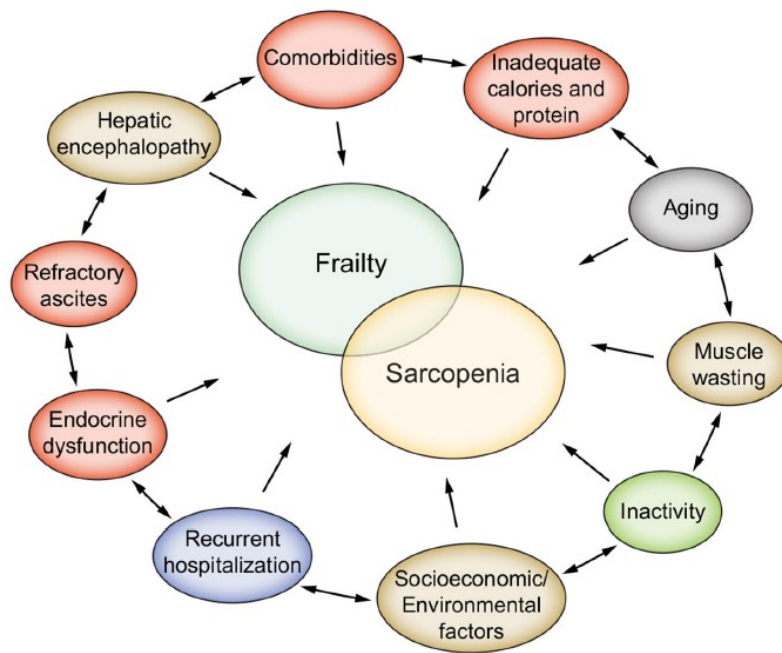
Score	Anvendelsesområde	Beskrivelse	Kommentar	Link
CLIF-C OF	Chronic Liver Failure – Consortium Organ Failure	Total bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), INR, HE grad, MAP (mmHg), Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$), PaO ₂ /FiO ₂ eller SpO ₂ /FiO ₂		https://efclif.com/research-infrastructure/score-calculators/clif-c-of-aclf-ad/
ACLF	Bruges initialt og løbende til at stratificere mortalitetsrisikoen hos patienter med ACLF	Tager udgangspunkt i CLIF-C OF og graderer ACLF i 5 kategorier (1a, 1b, 2, 3a og 3b), afhængig af antallet og typen af ledsagende organsvigt. Prognosen forværres i takt med graden.		MDCalc Medical Calculator App HepCalc App EASL Guideline App https://efclif.com/research-infrastructure/score-calculators/clif-c-of-aclf-ad/
CHILD PUGH	Postoperativ risiko for død hos cirrose patienter	5 parametre (ascites, hepatisk encefalopati, bilirubin, INR og albumin) som graderes fra 1 til 3 point. Jo højere værdi des større risiko for død	Øvrige organsvigt indgår ikke	MDCalc Medical Calculator App
MELD/ MELD-Na	Model of end-stage liver disease.	3 (4) parametre (kreatinin, bilirubin og INR, evt. natrium).	Lav kreatinin under dialyse og Natrium forskydninger	MDCalc Medical Calculator App

	Estimerer 3 måneders overlevelsen ved cirrose, specielt LTX prioritering	Værdier varierer fra 6- (>) 40 Jo højere værdi des dårligere transplantationsfri overlevelse	grundet diuretika indgår ikke i scoren	
GAHS	Vurdering af initial sværhedsgrad af alkoholisk hepatitis og indikation for steroidbehandling	Beregnes ved indlæggelse	≥ 9: alvorlig sygdom og høj mortalitet. Overvej prednisolon behandling	alchepscores.com
Lille	Respons på prednisolon behandling givet ved alkoholisk hepatitis	Udregnes på 7. dag for prednisolonbehandling	Ofte for sen evaluering ift. ACLF. Vurdering kan forstyrres af steroid givet af anden årsag (fx shock reversal)	alchepscores.com

Sarcopeni og Frailty ved levercirrose og ACLF

Sarcopeni beskriver tab af muskelmasse, styrke og funktionsevne som følge af aldring eller sygdom. Hos patienter med levercirrose er sarcopeni en hyppig og klinisk vigtig komplikation, der er forbundet med øget morbiditet og mortalitet. Tilstanden optræder både ved kompenseret og dekompenaseret cirrose og kan bidrage til udvikling af ACLF.

Årsagen er multifaktoriel og omfatter øget katabolisme, hormonelle forstyrrelser (lavt testosteron, insulinresistens), malnutrition, fysisk inaktivitet, kronisk inflammation, endotoksinæmi og hyperammonæmi. Hos cirrosepatienter er det anabole respons på fysisk træning nedsat, hvilket vanskeliggør genopbygning af muskelmasse trods intervention.



FIGUR 1.10.1 PATOFYSIOLOGI BAG SARCOPENI OG FRAILTY – FRA REF. 9

Frailty betegner et biologisk syndrom med nedsat fysiologisk reserve og øget sårbarhed over for stressorer. Tilstanden omfatter ikke kun det muskuloskeletale system, men også kardiovaskulære, neurologiske, endokrine og immunologiske funktioner. Begreberne sarcopeni og frailty overlapper betydeligt, og man anvender derfor ofte betegnelsen "compound" sarcopeni.

Forekomst og klinisk betydning

Prævalensen af sarcopeni blandt cirrosepatienter varierer fra 40–70 %, mens frailty ses hos 18–34 %. Den højeste forekomst findes ved alkoholisk cirrose. Variationerne skyldes forskelle i definitioner, populationsvalg og metoder.

Sarcopeni og frailty er begge uafhængige prædiktorer for komplikationer, forlænget indlæggelse, nedsat transplantationsoverlevelse og øget mortalitet. Hos patienter på venteliste til levertransplantation er der vist en 1-års incidens på 50 % for udvikling af ACLF ved tilstedeværelse af sarcopeni vurderet ved CT (L3 SMI) (12).

Diagnostik og vurdering

Metoderne til vurdering spænder fra klinisk inspektion til funktionelle og billeddiagnostiske målinger:

- Fysiske tests (håndgrebsstyrke, "timed chair stand", 6-minutters gangtest)
- CT- eller MR-baseret muskelindeks (L3 SMI), ultralyd af psoas
- Bioimpedansanalyse

De fleste data stammer fra ambulante populationer, og overførbareheden til intensivt behandlede ACLF-patienter er begrænset. Kliniske tests kræver patientens aktive medvirken, hvilket ofte er urealistisk i ITA/ICU-regi, mens billeddiagnostik er ressourcekrævende og har begrænset akut anvendelighed.

Liver Frailty Index (LFI)

LFI blev udviklet til at forudsige mortalitet hos cirrosepatienter på venteliste til levertransplantation (13, 14). Den kombinerer tre fysiske test (håndgreb, rejse-sig-fra-stol, balance). Scoren går fra 1,0–7,0, hvor højere værdier indikerer større frailty og mortalitet.

Cut-off værdier:

- < 3,2: robust
- > 4,5: frail

LFI korrelerer med MELD-Na, men forudsiger mortalitet bedre end MELD alene. Selv en stigning på 0,1 point per 3 måneder fordobler risikoen for død (16).

Hos hospitaliserede cirrosepatienter forudsiger LFI både mortalitet og genindlæggelse bedre end MELD-Na (17). Studier viser, at frailty er en stærkere prognostisk markør for ventelistedød end både ascites og encefalopati (24).

Begrænsningen er, at LFI først kan anvendes efter stabilisering af den udløsende årsag – men det afspejler realistisk klinisk praksis.

Klinisk håndtering

Målrettet behandling af sarcopeni og frailty er kompleks og ressourcekrævende og kan kun delvist gennemføres under intensiv behandling (17, 19, 20). Alligevel bør der altid fokuseres på optimering af basale forhold:

- Tidlig diætetisk vurdering og tilstrækkeligt proteinindtag – se afsnit om ernæring
- Sikring af energiindtag med hyppige måltider og sen aften-snack
- Tidlig mobilisering og fysioterapi, så snart klinisk muligt
- Gennemgang af medicin, da især β -blokkere og opioider kan forværre frailty (21, 22)

Den primære håndtering er således **optimering af ernæring, kredsløb og aktivitet**, parallelt med behandling af den udløsende årsag til ACLF.

Behandlingsvarighed og vurdering af futility

Beslutningen om behandlingsvarighed ved ACLF er individuel og afhænger af sygdomsudvikling, organsvigt og patientens overordnede prognose. I nogle tilfælde er behandlingssigte og varighed tydelige, mens andre forløb kræver løbende revurdering.

De tidligere beskrevne prognostiske scores (fx CLIF-C ACLF) kan understøtte den samlede kliniske vurdering og hjælpe til at afklare, om fortsat intensiv terapi er meningsfuld. I denne sammenhæng anvendes ofte begrebet futility, som bedst oversættes til *manglende behandlingsnytte*.

Studier af ACLF-patienter behandlet på intensiv afdeling viser, at udviklingen i organsvigt inden for det første døgn er afgørende for prognosen (25, 26). Denne tidlige udvikling kan derfor bruges som pejlemærke for beslutning om fortsat behandling.

I et studie af Sacleux et al. fandt man, at respiratorisk støtte i de første 7 dage og tiltagende antal organsvigt på dag 3 var stærkt forbundet med både øget mortalitet og lav sandsynlighed for levertransplantation.

- Patienter med 3 organsvigt inkl. respiratorisk svigt havde 85 % risiko for ikke at blive transplanteret.
- Ved >3 organsvigt inkl. respiratorisk svigt steg risikoen til 91 %.

Som tidligere beskrevet er CLIF-C ACLF-scoren en bedre prædiktør for 28-dages mortalitet end både Child-Pugh og MELD/MELD-Na.

En cut-off på ≥ 70 efter 48 timers intensiv behandling er forbundet med 100 % mortalitet ved dag 28 og kan dermed indikere behandlingsfutility.

Parameter	Tidsinterval for vurdering	Klinisk betydning / fund	Fortolkning
Udvikling i antal organsvigt	Første 24 timer	Stabilt eller faldende antal organsvigt associeret med bedre prognose	Tiltagende organsvigt indikerer dårlig respons og behov for revurdering
Respiratorisk støtte (invasiv ventilation)	Første 7 dage	Associeret med markant øget mortalitet og lav sandsynlighed for transplantation	Overvej behandlingsfutility ved respiratorisk svigt + flere organsvigt
Antal organsvigt ≥ 3 (inkl. respiratorisk svigt)	Dag 3	Mortalitet >85 % og lav sandsynlighed for transplantation	Overvej skift i behandlingsmål
Antal organsvigt >3 (inkl. respiratorisk svigt)	Dag 3	Mortalitet >90 %, næsten ingen transplanterede	Ofte uforeneligt med behandlingsgevinst

CLIF-C ACLF-score ≥ 70	Efter 48 timers intensiv behandling	28-dages mortalitet 100 % (28)	Definerer behandlingsfutility og kan støtte beslutning om behandlingsophør
MELD/MELD-Na / Child-Pugh	Baseline	Lavere prædiktiv værdi end CLIF-C ACLF	Kan anvendes som supplement, men ikke til futility-vurdering alene

Kliniske rekommandationer – prognostiske redskaber 1.10.1

1. ACLF scoren beregnes på 1. og 3. behandlingsdøgn for evaluering af sygdomsudvikling *under* organunderstøttende behandling. GRADE 1B
2. ACLF grad 3 og/eller CLIF-C ACLF værdi ≥ 70 efter 48 timer bør føre til behandlingsophør og palliation. GRADE 2B
3. Dokumentation af behandlingsmål skal inkludere scoringsdata (ACLF-score mm.) og vurdering af reversibilitet ved hver større behandlingsbeslutning. GRADE 1C
4. Alle patienter med cirrose bør vurderes for sarcopeni og frailty. Begge tilstande er uafhængige prædiktorer for mortalitet og udvikling af ACLF. GRADE 1B
5. Behandlingen af sarcopeni og frailty bør i intensiv regi omfatte optimering af ernæring. GRADE 1B

Kan ACLF patienten behandles på alle intensive afsnit?

Nedenstående tabel viser inddeling af multidisciplinære intensivafdelinger efter niveau. Den kan tjene til formål at afklare, på hvilke intensivafdelinger ACLF-patienterne kan behandles ud fra om kompetencerne er tilgængelige.

Niveau	Kommentar
1	Kan behandle patienter med moderat organpåvirkning (maksimalt et organsvigt), som ikke kræver overflytning til intensivafsnit på et højere niveau. Der skal være overensstemmelse mellem den behandling der kan tilbydes på den intensive afdeling og de lægelige specialer, der er på det pågældende sygehus. På sygehuse, hvor der ikke foretages akutte kirurgiske indgreb (og derfor ikke er kirurgisk vagttilstedeværelse), er det således uhensigtsmæssigt at modtage patienter på intensiv, som kan forventes at skulle undergå akut kirurgisk vurdering/behandling)
2	Kan behandle patienter med multiorgansvigt, som ikke kræver overflytning til niveau 3. Skal være på sygehuse, hvor der udføres større kirurgiske procedurer eller anden behandling af svært syge patienter, og hvor der er risiko for at patienterne vil få behov for intensiv medicinsk terapi og på sygehuse med fælles medicinske akutmodtagelser.

3	Kan udføre særligt avanceret og sjældent forekommende intensiv medicinsk terapi og kan behandle patienter med alle typer organsvigt. Forefindes på sygehuse med højt specialiserede funktioner. Børn under 2 år behandles på niveau 3 intensivafdelinger.
---	---

De fleste intensive afsnit har kompetence til at behandle flere samtidige organsvigt. Derfor, så længe der er gastroenterologisk/hepatologisk (samt kirurgisk) ekspertise til stede på det givne hospital, kan patienten behandles der. Hvis ikke, bør patienten overflyttes til et hospital, der opfylder de krav hurtigst muligt.

Kliniske rekommandationer – behandlingssted 1.10.2

1. Komplexiteten af ACLF patienten kræver daglig klinisk vurdering og tæt samråd mellem intensiv speciallæge og speciallæge i gastroenterologi/hepatologi. GRADE 1C

2 - Akut leversvigt (ALF)

Baggrund

Akut leversvigt (ALF) er en sjælden tilstand med estimeret incidens på 1-6 tilfælde pr 1 mio. indbyggere og med høj mortalitet (ca. 30%).¹⁰⁶ Overlevelse afhænger af tidlig, målrettet, understøttende behandling samt akut levertransplantation i de tilfælde, hvor leveren ikke regenererer.

Beslutningen om levertransplantation træffes tværfagligt (hepatolog, leverkirurg og intensivist), og tidlig overflytning til Rigshospitalet er en central del af behandlingen.^{2 106}

Denne nationale vejledning omhandler visitation, intensiv indlæggelse og overflytning af patienter med ALF.

Den videre intensive behandling foregår på **Rigshospitalets intensivafdeling 4131** og er beskrevet i lokal VIP ([Leversvigt - patienter indlagt på 4131](#)).

Vejledningen gælder voksne patienter med akut leversvigt, men udelukker tilfælde, hvor tilstanden er sekundær til hypoperfusion eller iskæmisk leverskade. Læs mere i afsnit 4.2 om [Iskæmisk hepatitis \(shocklever\)](#).

Behandling og prognose ved shock-lever afhænger af den udløsende årsag og ikke af leverspecifik terapi.¹⁰⁷ Der foreligger kun få randomiserede studier af ALF, og de fleste internationale retningslinjer bygger derfor på ekspertvurdering.¹⁰⁶

Følgende anbefalinger er primært baseret på de europæiske guidelines fra 2017.²

Definitioner:

Akut leverskade (ALI):

Forhøjede leverenzymmer med nedsat syntesefunktion (INR > 1,5, ikterus) hos en patient uden kendt leversygdom.²

Akut leversvigt (ALF):

Forhøjede leverenzymmer med nedsat syntesefunktion (INR > 1,5, ikterus) og hepatisk encefalopati (HE) opstået inden for 14 uger efter symptomdebut (ofte ikterus som første symptom) hos en patient uden tidligere leversygdom.²

ALF inddeles efter tid til HE:

- < 7 dage = *hyperakut*
- 7–28 dage = *akut*
- 4–14 uger = *subakut*¹⁰⁸

ALF er potentielt reversibel; behandlingen sigter mod at holde patienten i live, indtil der sker spontan regeneration eller levertransplantation.

Ved *hyperakut* forløb ses risiko for cerebralt ødem og inkarceration som følge af forhøjet intrakranielt tryk (ICP). ICP-stigning relateres til forhøjet P-ammonium og systemisk inflammation, hvorfor tidlig CRRT, plasmaferese og neuroprotektion er centrale elementer i behandlingen.

I Danmark skyldes ALF oftest medicin, især paracetamol, men kan også være forårsaget af virale infektioner (hepatitis A, B, D, E, HSV, CMV, EBV, VZV, adenovirus, parvovirus), metaboliske sygdomme (fx Wilsons sygdom, graviditetsbetinget), toksiner (Antabus®, grøn/hvid fluesvamp), DILI, naturmidler, helsekost eller akut autoimmun hepatitis.

Anbefalinger/kliniske rekommandationer:

Indlæggelse på intensiv

Akut leversvigt er en dynamisk og potentielt hurtigt progredierende tilstand. Udvikling af HE medfører en markant prognostisk forværring og bør føre til øjeblikkelig intensiv indlæggelse mhp. stabilisering og overflytning til specialiseret center (Rigshospitalet) [2].

- 2.1. Patienter med ALF eller ALI med organsvigt (renalt, cirkulatorisk, respiratorisk) skal indlægges på intensiv. GRADE 2C
- 2.2. Patienter med ALI skal aktivt screenes for HE med **West-Haven-score** mindst 2 gange i timen [6]. GRADE 2C

Stabilisering på intensiv

Patogenesen bag HE ved ALF forklares delvist ved ophør af karbamidcyklus og dermed akkumulering af ammonium. Ammonium passerer blod-hjerne-barrieren, omdannes til glutamin i astrocytter og udløser hjerneødem [7].

Indikation for intubation:

Ved HE > 2 er der risiko for aspiration, luftvejsobstruktion samt utilstrækkelig oxygenisering og ventilation hvilket yderligere øger risikoen for cerebral hypoperfusion og ødem. ^{2 106 108 109}

- 2.3. HE > 2, GCS < 9 eller hurtigt fald ≥ 2 point i GCS findes indikation for intubering og sedering. ^{106 108 109}
GRADE 1B
- 2.4. Intubation bør også overvejes før transport ved HE = 2 eller P-ammonium > 150 $\mu\text{mol/L}$ [2, 4].
GRADE 2C
- 2.5. Intuberede patienter behandles efter neuroprotektivt regime. GRADE 2C

2.6. Respiratorbehandling med lungeprotektiv ventilation (lav PEEP \leq 12 cm H₂O) [2, 12] GRADE 2C

Der anvendes **neuroprotektiv intubation** med dyb anæstesi og muskelrelaksation samt blodtrykskontrol (MAP \approx 80 mmHg) med vasopressor [8].

Forekomsten af ARDS blandt patienter med ALF er relativt lav og for at undgå iatrogen lungeskade anbefales lungeprotektiv ventilation med lav PEEP (\leq 12 cm H₂O)

Neuroprotektion jvf [8]:

Der findes ingen RCT'er af neuroprotektiv behandling ved ALF. ICP-monitorering øger interventionsraten, men ikke overlevelse, og indebærer risiko for intracerebral blødning [9, 10], hvorfor **rutinemæssig ICP-monitorering frarådes** [2].

Tiltagende hjerneødem er en veletableret del af patogenesen ved ALF. Behandlingen følger generelle principper ved forhøjet ICP: [11].

- Eleveret (15-30 grader), midtstillet hoved
- Sikre sufficient sedation og analgesi. Dette gælder særligt transport (til CTC eller andet hospital) som kan øge stress og derved ICP
- pO₂ 10-12 kPa og Pco₂ 4,5-5,5 Kpa
- MAP 80 mmHg
- P-Na 137–144 mmol/l. Undgå selv mindre fald i P-Na (fx \sim 4 mmol/l).

Kredsløb

Den akutte fase præges af hyperdynamisk, sepsis-lignende cirkulation med hypovolæmi og vasoplegi.

Ved hypovolæmi anvendes primært isoton NaCl for at undgå fald i P-Na; overhydrering øger risiko for leverstase og progression.

Laktat er oftest forhøjet pga. hypoperfusion, sympatikusaktivering og nedsat levermetabolisme [13, 14] — og er derfor en uspecifik markør.

2.7. Ved hypotension: volumenoptimering, dernæst vasopressor. GRADE 2C

2.8. Noradrenalin er førstevalg som vasopressor. GRADE 2B

2.9. Overhydrering skal undgås. GRADE 1B

Øvrig behandling

Antibiotika: Profylakse reducerer infektioner, men ikke mortalitet [15]. Infektionstegn kan være uspecifikke; CRP/procalcitonin påvirkes af leverfunktionen [16, 17].

- 2.10. Empirisk bredspektret antibiotika anbefales ved sepsis, progredierende HE/multiorgansvigt eller opskrivning til akut LTX [2, 18]. GRADE 1B

N-acetylcystein (NAC):

Paracetamol er hyppigste årsag til ALF [1, 18]. I Danmark indlægges årligt ca. 2000 patienter med paracetamol forgiftning, af hvilke en lille del udvikler akut leversvigt. Tidlig NAC-behandling anbefales straks ved mistanke, også ved normale S-PCM-værdier [19]. Ikke-PCM induceret ALF betegnes som en eksklusionsdiagnose. Selv ved ikke-PCM-ALF ses mulig overlevelsesgevinst [20].

- 2.11. Alle patienter med ALF/ALI bør modtage NAC. GRADE 1A

Hypoglykæmi:

Hyppig ved ALF pga. ophørt glukoneogenese i leveren [21]; associeret til AKI og mortalitet [22]. Behandl med glukoseinfusion (mål 6–10 mmol/L) og for at undgå natriumfald anbefales færdigblandet 0.9% NaCl med 5% glukose eller 50% glukose [8].

- 2.12. Hypoglykæmi er ofte forekommende og behandles med glukose infusion mhp. BS 6-10. GRADE 2C

Overflytning

Der findes ingen RCT'er om optimal timing af overflytning og anbefalinger bygger på ekspertvurdering og logistiske overvejelser omkring muligheden for LTX.

- Tilstedeværelse af HE hos patient med ALF er indikation for overflytning til RH.

Ved ALI (dvs uden HE) konfereres mhp. mulig overflytning

- 1) Patienter med paracetamol (PCM) induceret akut leverskade: Acidose ($\text{pH} < 7,3$ eller $\text{HCO}_3^- < 18$ mmol/l), $\text{INR} > 1,6$, AKI, hypoglykæmi eller laktat > 2 mmol uden respons på initial væskebehandling [2], [19].
- 2) For Ikke-PCM induceret akut leverskade: Acidose ($\text{pH} < 7,3$ eller $\text{HCO}_3^- < 18$ mmol/l), $\text{INR} > 1,8$, AKI, $\text{pNA} < 130$ mmol/L, Hypoglykæmi, Bilirubin > 300 $\mu\text{mol/L}$ eller skrumpende leverstørrelse [2].

Anbefaling:

- 2.13. Efter stabilisering overflyttes patienter hurtigst muligt til 4131 med henblik på specialiseret vurdering og behandling. GRADE 2C

Praktiske anbefalinger ifm. overflytning

- **Koordination:** Overflytning koordineres med hepatologisk bagvagt (3545 1032) og intensiv bagvagt (3545 1041) på Rigshospitalet.
Rigshospitalet har landsfunktion for behandling af patienter med akut leversvigt, og der vil som udgangspunkt altid kunne oprettes en intensivplads til patienter med ALF.
- **Dialysekateter:** Hvis tiden tillader det, kan anlæggelse af dialysekateter lette hurtig opstart af CRRT og plasmaferese efter ankomst til Rigshospitalet.
Proceduren må dog ikke forsinke overflytningen.
- **Ammonium:** Husk at måle p-ammonium inden afrejse.
- **Anamnese:** En grundig anamnese med fokus på præmorbidt funktionsniveau og eventuel psykiatrisk sygdom er vigtig for den endelige vurdering af, om patienten kan tilbydes levertransplantation.
- **Beslutningsstøtte:** Til støtte for visitation og vurdering kan anvendes ALF checklist-appen (iOS):
<https://apps.apple.com/app/id893806157>

Behandling på tertiært center (Rigshospitalet)

CRRT

Forhøjet ammonium øger risikoen for hjerneødem, inkarceration og død. Ammonium fjernes effektivt ved CRRT, og højdosisbehandling kan reducere niveauerne hurtigt og sikkert.

Højdosis CRRT (50–90 ml/kg/t) bør initieres ved p-ammonium >150 µmol/L og fortsættes, indtil der er sikker kontrol af ammoniumniveauet; behandlingen kan gives samtidig med plasmaferese. Hos patienter med p-ammonium <150 µmol/L anvendes CRRT efter sædvanlige nefrologiske indikationer.

Plasmaferese

Den hyperdynamiske shocktilstand og det progredierende organsvigt, der kendetegner ALF, er drevet af et systemisk inflammatorisk respons (SIRS) udløst af massivt cellehenfald i leveren. Dette medfører frigivelse af *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), herunder proinflammatoriske cytokiner [24].

Ved høj-volumen plasmaferese udskiftes plasma svarende til ca. 15 % af patientens kropsvægt. Herved fjernes proinflammatoriske cytokiner samt DAMPs, hvilket medfører betydelig immunmodulation med reduceret monocytaktivering og nedsat cytokinfrigivelse fra neutrofile granulocytter, CD4-T-celler og NK/NKT-celler [25].

Konsekvensen er en reduktion i SIRS-responsen, og data fra to randomiserede kontrollerede studier har vist øget transplantationsfri overlevelse efter plasmaferese [25, 26]. I disse studier var de hyppigste årsager til ALF henholdsvis paracetamolforgiftning og viral hepatitis (A, E og B).

2.14. Ved ammonium > 150 µmol/l startes højdosis CRRT. GRADE 1C

2.15. Hurtigst muligt efter ankomst til Rigshospitalet opstartes høj-volumen plasmaferese. GRADE 1B

Levertransplantation

Hos patienter, hvor leverfunktionen ikke genetableres, er akut levertransplantation livreddende.

Beslutningen om at opskrive patienter til transplantation træffes ud fra Kings College-kriterierne (Tabel 2.1) i samråd mellem hepatolog, leverkirurg og intensivist.

Tidlig identifikation af transplantationskandidater er afgørende — både for at øge sandsynligheden for, at der findes en egnet donor, og fordi progredierende organsvigt hurtigt kan gøre patienten uegnet til transplantation.

Udover vurderingen af selve leversvigtets prognose indgår også patientens komorbiditet, herunder somatiske og psykiatriske forhold, i den samlede vurdering.

Dette understreger vigtigheden af tidlig kontakt og overflytning til transplantationscenter for optimal behandling og vurdering.

Ætiologi	Kriterier	Kommentar
Paracetamol-induceret ALF	- Arteriel pH < 7,30 (uanset graden af encefalopati) eller - INR > 6,5, kreatinin > 300 µmol/L, og HE grad III–IV	Opfyldelse af ét af ovenstående kriterier indikerer meget høj mortalitet uden transplantation.
Ikke-paracetamol-induceret ALF	- INR > 6,5 (uanset encefalopati) eller Mindst 3 af følgende 5 kriterier: 1. Alder < 10 år eller > 40 år 2. Ætiologi: non-A, non-B hepatitis, idiosynkratisk lægemiddelreaktion 3. Varighed af ikterus før encefalopati > 7 dage 4. INR > 3,5 5. Bilirubin > 300 µmol/L	Kombinerer sygdomsdynamik og leverfunktion. Skal fortolkes sammen med klinisk vurdering og komorbiditet.

3 - Levertransplantation hos patienter med ACLF

Levertransplantation kan i udvalgte tilfælde forbedre overlevelsen hos patienter med ACLF, men nytte og risiko afhænger af sygdomsgrad, organsvigt og patientens præmorbiditet. Ifølge EASL anbefales, at transplantation kan overvejes hos patienter med ACLF grad 3 og en CLIF-C ACLF score < 64, forudsat at der ikke foreligger >3 organsvigt. Markant laktatforhøjelse og svær respiratorisk dysfunktion er stærke negative prognostiske faktorer og bør vægtes tungt i beslutningen.

Frailty og sarcopeni væsentlige determinanter for post-transplantationsoverlevelse og bør indgå i vurderingen. Patienten skal retrospektivt kunne vurderes som egnet kandidat til levertransplantation *før* udvikling af ACLF for, at proceduren kan anses som meningsfuld.

Patienten skal konfereres med Rigshospitalet, Afdeling for Transplantation og Sygdomme i Fordøjelsessystemet.

For patienter med ALF henvises til dette afsnit.

Kliniske rekommandationer 3.1 - Levertransplantation hos patienter med ACLF

- 3.1.1. Levertransplantation kan overvejes hos patienter med ACLF grad 3 og CLIF-C ACLF score < 64, når antallet af organsvigt ikke overstiger tre. GRADE 1C
- 3.1.2. Frailty og sarcopeni bør indgå som centrale elementer i transplantationsvurderingen, og kun patienter der retrospektivt kan vurderes som egnede kandidater før udviklingen af ACLF bør tilbydes transplantation. GRADE 2C

4 - Specielle kliniske situationer

4.1 Graviditetsrelateret leversygdom

Leversygdomme i graviditeten udgør en diagnostisk og behandlingsmæssig udfordring. Både graviditetsspecifikke og generelle leverlidelser kan give overlappende symptomer og laboratorieforandringer. Tidlig identifikation af årsagen til leverpåvirkning er afgørende for at reducere risikoen for maternel og føtal morbiditet og mortalitet.

Retningslinjen skal støtte intensivlæger i den initiale vurdering, udredning og behandling af gravide og nybagte mødre med leverpåvirkning. Den lægger vægt på tværfagligt samarbejde mellem intensiv, hepatologi, anæstesi, obstetrik og neonatologi.

Relevante graviditetsspecifikke tilstande inkluderer:

- Hyperemesis gravidarum
- Intrahepatisk cholestase i graviditet (ICP)
- Præeklampsi, eklampsi og HELLP-syndrom
- Akut graviditetsbetinget fedtlever (AFLP)
- Leversvigt sekundært til obstetriske komplikationer (DIC, massiv blødning)

Behandling af hypertensive graviditetstilstande (præeklampsi/HELLP) følger DASAIM's nationale vejledning. Ikke-graviditetsspecifikke årsager (viral hepatitis, autoimmun hepatitis, toksisk leverskade, sepsis, shock-lever, Budd–Chiari m.fl.) håndteres efter særskilte kapitler eller DSOG's retningslinjer.

Generelle behandlingsprincipper i intensivt regi

Behandlingen afhænger af den udløsende årsag, men omfatter som udgangspunkt:

- Opretholdelse af tilstrækkelig hepatisk perfusion og cirkulatorisk stabilitet
- Glukoseinfusion og tæt blodsukkerkontrol for at forebygge hypoglykæmi
- Monitorering og korrektion af koagulationsforstyrrelser
- Laktulose og ammonium-monitorering ved encefalopati
- Nefrologisk vurdering og evt. dialyse/CRRT ved oliguri eller hepatorenalt syndrom
- Undgå hepatotoksiske lægemidler
- Leverbeskyttelse, fx acetylcystein ved mistanke om toksisk skade
- Overvej obstetrisk intervention afhængig af gestationsalder og maternel tilstand (HELLP, AFLP, svær præeklampsi)
- Antibiotikaprofylakse ved AFLP

Ved vedvarende svigt trods behandling (f.eks. INR >4, bilirubin >300 µmol/L, encefalopati) bør levertransplantation overvejes tidligt, i samarbejde med Rigshospitalet.

Akut graviditetsbetinget fedtlever (AFLP)

AFLP er en sjælden, men alvorlig tilstand i tredje trimester, forårsaget af defekt fedtsyreoxidation (ofte LCHAD-mutation). Forekomst ca. 1:20.000 graviditeter. Tilstanden kan hurtigt udvikle sig til akut leversvigt med nyresvigt, koagulopati, hypoglykæmi og encefalopati.

Tidlig diagnose og **hurtig forløsning** er afgørende. Mortaliteten falder markant ved tidlig indsats.

Diagnose: klinisk/paraklinisk vurdering – ≥6 Swansea-kriterier støtter diagnosen (tabel 4.1.1)

Typiske fund: kvalme, opkast, epigastriske smerter, ikterus, encefalopati, hypotension.

Paraklinik: ALAT 300–500 U/L, bilirubin 50–300 µmol/L, hypoglykæmi, forhøjet INR/APTT, trombocytopeni, leukocytose, forhøjet ammonium og laktat. UL/MR: hyperekoisk, forstørret lever.

Differentialdiagnoser: HELLP, præeklamsi, viral hepatitis, sepsis, toksisk leverskade.

- Behandling:
- Akut forløsning (kurativ behandling). Vaginal fødsel kan forsøges, hvis mor stabil; ellers kejsersnit.
- Intensiv støttebehandling som angivet ovenfor.
- Tidlig kontakt til levertransplantationscenter ved fortsat leversvigt (INR > 4, bilirubin > 300 µmol/L, encefalopati).
- Postpartum ses typisk bedring inden for 3–4 dage.
- Genetisk rådgivning ved mistanke om LCHAD-mutation.

Tabel 4.4.1. Swansea-kriterier for akut graviditetsbetinget fedtlever (AFLP)
(≥ 6 kriterier taler for diagnosen)

Kliniske kriterier	Parakliniske kriterier
Opkast	Bilirubin > 14 µmol/L
Abdominalsmerter	Hypoglykæmi < 4 mmol/L
Polyuri / polydipsi	Urinsyre > 340 µmol/L
Encefalopati	Leukocytose > 11 × 10 ⁹ /L
Ascites eller lyst lever-UL	ALAT/ASAT > 42 U/L
Mikrovesikulær steatose på biopsi	Ammonium > 47 µmol/L
—	Kreatinin > 150 µmol/L eller
—	Koagulopati (PT > 14 s eller APTT > 34 s)

Intrahepatisk kolestase i graviditeten (ICP)

ICP er en graviditetsspecifik lidelse med kløe og forhøjede galdesyrer uden anden årsag. Ses hyppigst i 2.–3. trimester og regredierer efter fødslen. Maternel prognose er god, men der er øget risiko for præterm fødsel, føtal distress og intrauterin død.

Diagnose:

- Hepatisk kløe (særligt håndflader/fodsåler), ofte recidiverende (50–70 %)
- Galdesyrer > 10 µmol/L (ofte > 40 µmol/L ved svær sygdom)
- Let–moderat stigning i ALAT; bilirubin forhøjet hos 20 %

Udeluk differentialdiagnoser: præeklampsi, HELLP, viral hepatitis, galdestase pga. sten eller lægemidler. UL af lever/galdeveje anbefales.

Behandling:

- Ursodeoxycholsyre 10–15 mg/kg/døgn i 2–3 doser reducerer kløe og galdesyrer.
- Vitamin K 10 mg p.o. dagligt ved vedvarende kolestase.
- Regelmæssig fosterovervågning med CTG og ultralyd/flowprofiler afhængigt af galdesyreniveau og gestationsalder.
- Igangsættelse/fødsel ved uge 37 ved etableret sygdom eller føtal påvirkning.
- Symptomer og laboratorieforandringer normaliseres typisk inden for få dage postpartum.

Kliniske rekommandationer - Graviditetsrelateret leversygdom - afsnit 4.1

1. Graviditetsspecifikke leversygdomme kræver hurtig diagnostik og tværfaglig håndtering. GRADE 1C
2. Ved Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP) anbefales akut forløsning og intensiv støttebehandling. GRADE 1B
3. Ved Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) anbefales ursodeoxycholsyre (GRADE 1B) og tæt obstetrisk overvågning GRADE 2B.
4. Tidlig involvering af levertransplantationscenter ved leversvigt (fx INR >4, bilirubin >300 µmol/L, hepatisk encefalopati). GRADE 1C

4.2 Iskæmisk leverskade

Leveren modtager omkring 25 % af cardiac output. Vena porta leverer cirka to tredjedele af blodtilførslen, mens a. hepatica bidrager med den sidste tredjedel. Venøst afløb sker via leverbenerne til vena cava inferior og videre til højre hjertehalvdel.

Portablodet er rigt på næringsstoffer (glukose, aminosyrer, triglycerider), men relativt iltfattigt. Over halvdelen af leverens iltforsyning – og hele forsyningen til de store galdegange – stammer derfor fra a.

hepatica.

Leverens samlede ilttilførsel afhænger både af det perfunderende blod og af det samlede hepatiske flow. Ved faldende ilttilførsel øges iltekstraktionen i hepatocytterne som en autoregulatorisk kompensation. A. hepatica kan regulere sit flow efter behov, mens v. porta ikke har tilsvarende autoregulation.

Denne komplekse dobbelte blodforsyning og høje metaboliske aktivitet gør leveren særligt sårbar for kredsløbsforstyrrelser. Hepatisk iskæmi opstår, når ilttilførsel og -forbrug kommer i ubalance, eksempelvis ved sepsis, shock eller hypoksi.

Hos intensivpatienter ses ofte en eller flere af følgende Former for iskæmisk/cirkulatorisk leverskade:

- **Iskæmisk hepatitis** (shocklever, hypoksisk hepatitis)
- **Budd–Chiari syndrom**
- **Trombose i hepatiske vener eller v. cava inferior**
- **Sinusoidal obstruktionssyndrom**
- **Systemisk endothelskade** (f.eks. efter stamcelletransplantation)
- **Kardiogen leverpåvirkning**
- **Leverinfarkt**
- **Vena porta-trombose** (se afsnit *Koagulation og Trombose*)

Iskæmisk hepatitis (shocklever)

Defineres som diffus hepatocellulær skade efter akut hypoperfusion og ses hos 1–10 % af intensivpatienter. Alle former for shock eller hæmodynamisk instabilitet kan udløse tilstanden, men den er også beskrevet ved svær respirationssvigt, hypoksæmi, søvnapnø og ekstremitetsiskæmi.

Som regel kan en åbenlys hæmodynamisk instabilitet identificeres før patienten udvikler tegn på leverskade, men tilstanden opdages oftest biokemisk snarere end klinisk. Symptomer på akut leverskade kan inkludere kvalme, opkast, træthed og højresidige abdominalsmerter.

Typisk biokemisk mønster

- Hurtig, massiv stigning i transaminaser (25–250 × øvre normalgrænse)
– toppunkt indenfor 1–3 dage, normalisering efter 7–10 dage
- Tidlig og markant stigning i LDH
- Bilirubin kun moderat forhøjet ($\leq 3\text{--}4 \times$ normal)
- Basisk fosfatase sjældent $> 2 \times$ normal

- PT/INR som regel normal
- Syntesefunktionen er typisk bevaret

Differentialdiagnoser

- Paracetamol- eller toksininduceret leverskade
- Akut viral hepatitis
- Akut autoimmun hepatitis
- Reaktivering af kronisk hepatitis B
- Budd–Chiari syndrom
- HELLP eller akut fedtlever i graviditet
- Leverinfarkt
- Akut galdevejsobstruktion

Behandling og prognose

Behandlingen er korrektion af den udløsende hæmodynamiske årsag. Der findes ingen specifik behandling for leverskaden, som som regel er selvlimiterende. Mortaliteten overstiger dog 50 %, hovedsageligt pga. den underliggende systemiske sygdom snarere end leverskaden i sig selv.

I sjældne tilfælde kan tilstanden progrediere til akut leversvigt (ALF), især hos patienter med eksisterende leversygdom.

Leverinfarkt

Fokal iskæmisk leverskade, sjældnere end diffus hypoksisk hepatitis på grund af leverens dobbelte blodforsyning. Optræder typisk efter okklusion af en intrahepatisk gren af a. hepatica, hyppigst i højre leverlap.

Hyppige årsager:

- Iatrogen ligatur (fx ved laparoskopisk kolecystektomi)
- Tromboemboli eller aterosklerose
- Post-transplantationel arterietrombose
- Emboli (endokarditis, tumor, terapeutisk embolisering)
- Graviditet, seglcelleanæmi, antifosfolipid-syndrom, a. hepatica-aneurisme, kokain, aortadissektion

Ofte asymptomatisk og diagnosticeres tilfældigt ved billeddiagnostik.

Behandlingen er rettet mod den underliggende årsag.

Akut kardiogen leverskade

Ses ved højresidigt eller kombineret hjertesvigt, hvor venøs stase og lavt cardiac output medfører hepatisk hypoksi. Patienterne er ofte asymptomatiske, men kan præsentere sig med ikterus, abdominalsmerter eller ascites. Ved palpation kan hepatomegali forekomme. Diagnosen bør mistænkes hos patienter med hjertesvigt og ovenstående biokemiske forandringer, men andre årsager til lever dysfunktion bør naturligvis overvejes.

Biokemi

- Mild til moderat stigning i **bilirubin** (oftest ukonjugeret)
- **Transaminaser** 2–3 × normal; ved samtidig iskæmisk komponent højere
- **Basisk fosfatase** normal eller let forhøjet
- **GGT** let forhøjet
- **Albumin** lav hos 30–50 %
- **PT** let forhøjet og ikke K-vitamin-responsiv
- **Ammonium** kan være forhøjet

Behandling og prognose

Behandlingen er optimering af hjertesvigtet. Diuretika er centrale, men skal anvendes varsomt for at undgå reduceret leverperfusion.

Prognosen afhænger primært af sværhedsgraden af det underliggende hjertesvigt.

Kliniske rekommandationer - Iskæmisk leverskade – afsnit 4.2

1. Prioritér kredsløbs- og iltningsterapi ved mistanke om iskæmisk hepatitis (shocklever). GRADE 1B
2. Afstå fra lever-“specifikke” behandlinger uden indikation; fokuser på årsagsbehandling. Iskæmisk hepatitis er en sekundær konsekvens af shock, ikke en primær leversygdom. GRADE 1C
3. Vurder prognosen ud fra varighed og grad af kredsløbsinstabilitet og monitorér for komplikationer. GRADE 2C

Referencer

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2023;79(2):461–91. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.021 [published Online First: 20230624]
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical practice guidelines p, Wendon J, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66(5):1047–81. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003
3. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66(7):719–25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013 [published Online First: 20130109]
4. Hernaez R, Kramer JR, Liu Y, et al. Prevalence and short-term mortality of acute-on-chronic liver failure: A national cohort study from the USA. *J Hepatol* 2019;70(4):639–47. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.018 [published Online First: 20181225]
5. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041. doi: 10.1038/nrdp.2016.41 [published Online First: 20160609]
6. Amin A, Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: definition, prognosis and management. *Frontline Gastroenterol* 2020;11(6):458–67. doi: 10.1136/flgastro-2018-101103 [published Online First: 20191125]
7. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet* 2022;399(10319):61–116. doi: 10.1016/s0140-6736(21)01701-3 [published Online First: 20211202]
8. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2023;79(2):461–91. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.021 [published Online First: 20230624]
9. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):43. doi: 10.1038/s41572-022-00366-6 [published Online First: 20220623]
10. Bernal W, Karvellas C, Saliba F, et al. Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2021;75 Suppl 1:S163–s77. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.024
11. Mette Munk Lauridsen PB, Lise Hobolth, Peter Holland-Fischer, Niels Kristian Aagaard, Hendrik Vilstrup. Hepatisk Encephalopati ved Levercirrose - Dansk Selskab for Gastroenterologi Guideline. 2022
12. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2017 doi: 10.1002/hep.29146
13. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174(11):1727–33. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4746
14. Li M, Zhang Z, Chen Q, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Polyethylene Glycol Electrolyte Solution Versus Lactulose for Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2022;56(1):41–48. doi: 10.1097/mcg.0000000000001621
15. Hoilat GJ, Ayas MF, Hoilat JN, et al. Polyethylene glycol versus lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8(1) doi: 10.1136/bmjgast-2021-000648
16. Konstantis G, Pourzitaki C, Chourdakis M, et al. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2022;41(6):1171–90. doi: 10.1016/j.clnu.2022.03.027 [published Online First: 20220401]
17. Praktijnjo M, Simón-Talero M, Römer J, et al. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2020;72(6):1140–50. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.021 [published Online First: 20200115]

18. Friis KH, Thomsen KL, Laleman W, et al. Post-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Hepatic Encephalopathy-A Review of the Past Decade's Literature Focusing on Incidence, Risk Factors, and Prophylaxis. *J Clin Med* 2023;13(1) doi: 10.3390/jcm13010014 [published Online First: 20231219]
19. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70(1):172–93. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024 [published Online First: 20180823]
20. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, et al. Short-Term Proton Pump Inhibitor Use and Hepatic Encephalopathy Risk in Patients with Decompensated Cirrhosis. *J Clin Med* 2019;8(8) doi: 10.3390/jcm8081108 [published Online First: 20190725]
21. Raevens S, Geerts A, Devisscher L, et al. Recent advances in the approach to hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Acta Gastroenterol Belg* 2021;84(1):95–99. doi: 10.51821/84.1.200
22. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016;100(7):1440–52. doi: 10.1097/TP.0000000000001229
23. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8(5):1151–7. doi: 10.1002/hep.1840080532
24. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63(5):1272–84. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004 [published Online First: 20150717]
25. Karagiannakis DS, Stefanaki K, Anastasiadis G, et al. Prevalence of cirrhotic cardiomyopathy according to different diagnostic criteria: alterations in ultrasonographic parameters of both left and right ventricles before and after stress. *Ann Gastroenterol* 2023;36(5):564–72. doi: 10.20524/aog.2023.0824 [published Online First: 20230720]
26. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6(4 Suppl 1):S44–52. doi: 10.1002/lt.500060510
27. Voiosu A, Wiese S, Voiosu T, et al. Bile acids and cardiovascular function in cirrhosis. *Liver Int* 2017;37(10):1420–30. doi: 10.1111/liv.13394 [published Online First: 20170313]
28. Kaur H, Premkumar M. Diagnosis and Management of Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12(1):186–99. doi: 10.1016/j.jceh.2021.08.016 [published Online First: 20210821]
29. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, et al. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology* 2020;71(1):334–45. doi: 10.1002/hep.30875 [published Online First: 20191011]
30. Selskab DC. Kronisk hjertesvigt Cardio.dk: Dansk Cardiologisk Selskab; 2025 [Available from: https://www.cardio.dk/chf#afs5_5].
31. Izzy M, Oh J, Watt KD. Cirrhotic Cardiomyopathy After Transplantation: Neither the Transient Nor Innocent Bystander. *Hepatology* 2018;68(5):2008–15. doi: 10.1002/hep.30040 [published Online First: 20181013]
32. Ponziani FR, Zocco MA, Cerrito L, et al. Bacterial translocation in patients with liver cirrhosis: physiology, clinical consequences, and practical implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12(7):641–56. doi: 10.1080/17474124.2018.1481747 [published Online First: 20180606]
33. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406–60. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024 [published Online First: 20180410]
34. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(6):1189–96 e2. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.019 [published Online First: 20141121]
35. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76(4):959–74. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022 [published Online First: 20211230]

36. Aagaard NB, F; Grønæk, H; Hansen, JB; Møller, S; Schmidt, L. Ascites, bakteriel peritonitis, hepatorenalt syndrom og hyponatriæmi ved levercirrose: diagnostik og behandling: DSGH; 2021 [Available from: <https://dsgh.dk/wp-content/uploads/2022/06/Ascites.pdf>.
37. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: Executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Res Clin Pract* 2020;39(2):151–61. doi: 10.23876/j.krcp.20.393
38. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol* 2024;81(1):163–83. doi: 10.1016/j.jhep.2024.03.031 [published Online First: 20240326]
39. Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140(2):488–96 e4. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.043 [published Online First: 20100801]
40. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48(6):2064–77. doi: 10.1002/hep.22605
41. Maiwall R, Rao Pasupuleti SS, Hidam AK, et al. A randomised-controlled trial (TARGET-C) of high vs. low target mean arterial pressure in patients with cirrhosis and septic shock. *J Hepatol* 2023;79(2):349–61. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.006 [published Online First: 20230423]
42. Fernandez J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018;67(10):1870–80. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314240 [published Online First: 20170828]
43. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61(6):1385–96. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010 [published Online First: 20140815]
44. Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S, et al. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19(2):112–34. doi: 10.1038/s41575-021-00520-7 [published Online First: 20211026]
45. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol* 2021;74(3):670–85. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.048 [published Online First: 20201207]
46. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol* 2005;42(2):195–201. doi: 10.1016/j.jhep.2004.10.019
47. Wong F, Piano S, Singh V, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2021;74(2):330–39. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.046 [published Online First: 20200808]
48. Violi F, Ferro D, Basili S. Coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365(15):1453; author reply 53–4. doi: 10.1056/NEJMc1109231
49. Bikdeli B, Jimenez D, Garcia-Tsao G, et al. Venous Thromboembolism in Patients with Liver Cirrhosis: Findings from the RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica) Registry. *Semin Thromb Hemost* 2019;45(8):793–801. doi: 10.1055/s-0039-1697682 [published Online First: 20191015]
50. Lisman T, Caldwell SH, Intagliata NM. Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76(6):1291–305. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.004
51. Fisher C, Patel VC, Stoy SH, et al. Balanced haemostasis with both hypo- and hyper-coagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic-liver failure. *J Crit Care* 2018;43:54–60. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.053 [published Online First: 20170817]
52. Blasi A, Calvo A, Prado V, et al. Coagulation Failure in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure and Decompensated Cirrhosis: Beyond the International Normalized Ratio. *Hepatology* 2018;68(6):2325–37. doi: 10.1002/hep.30103 [published Online First: 20181109]

53. Campello E, Zanetto A, Bulato C, et al. Coagulopathy is not predictive of bleeding in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2021;41(10):2455–66. doi: 10.1111/liv.15001 [published Online First: 20210716]
54. Giannini EG, Giambruno E, Brunacci M, et al. Low Fibrinogen Levels Are Associated with Bleeding After Varices Ligation in Thrombocytopenic Cirrhotic Patients. *Ann Hepatol* 2018;17(5):830–35. doi: 10.5604/01.3001.0012.0775
55. Bianchini M, Cavani G, Bonaccorso A, et al. Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post-endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients. *Liver Int* 2018;38(7):1253–62. doi: 10.1111/liv.13728 [published Online First: 20180325]
56. Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(5):525–9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02387.x
57. Lin S, Wang M, Zhu Y, et al. Hemorrhagic Complications Following Abdominal Paracentesis in Acute on Chronic Liver Failure: A Propensity Score Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(49):e2225. doi: 10.1097/MD.0000000000002225
58. Intagliata NM, Rahimi RS, Higuera-de-la-Tijera F, et al. Procedural-Related Bleeding in Hospitalized Patients With Liver Disease (PROC-BLeED): An International, Prospective, Multicenter Observational Study. *Gastroenterology* 2023;165(3):717–32. doi: 10.1053/j.gastro.2023.05.046 [published Online First: 20230602]
59. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76(5):1151–84. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.003 [published Online First: 20220315]
60. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73(1):366–413. doi: 10.1002/hep.31646 [published Online First: 20210120]
61. von Meijenfeldt FA, Lisman T. Fibrinolysis in Patients with Liver Disease. *Semin Thromb Hemost* 2021;47(5):601–09. doi: 10.1055/s-0040-1718924 [published Online First: 20210326]
62. Blasi A, Patel VC, Adelmeijer J, et al. Mixed Fibrinolytic Phenotypes in Decompensated Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure with Hypofibrinolysis in Those With Complications and Poor Survival. *Hepatology* 2020;71(4):1381–90. doi: 10.1002/hep.30915 [published Online First: 20191024]
63. Agarwal S, Joyner KA, Jr., Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3218–24. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03299.x
64. Van Thiel DH, George M, Fareed J. Low levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with chronic liver disease. *Thromb Haemost* 2001;85(4):667–70.
65. Bedreli S, Sowa JP, Malek S, et al. Rotational thromboelastometry can detect factor XIII deficiency and bleeding diathesis in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2017;37(4):562–68. doi: 10.1111/liv.13254 [published Online First: 20161002]
66. Leebeek FW, Rijken DC. The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(5):474–80. doi: 10.1055/s-0035-1550437 [published Online First: 20150606]
67. Roberts LN, Hernandez-Gea V, Magnusson M, et al. Thromboprophylaxis for venous thromboembolism prevention in hospitalized patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2022;20(10):2237–45. doi: 10.1111/jth.15829 [published Online First: 20220810]
68. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2017;117(1):139–48. doi: 10.1160/TH16-06-0450 [published Online First: 20161020]
69. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365(2):147–56. doi: 10.1056/NEJMra1011170
70. Bos S, van den Boom B, Kamphuisen PW, et al. Haemostatic Profiles are Similar across All Aetiologies of Cirrhosis. *Thromb Haemost* 2019;119(2):246–53. doi: 10.1055/s-0038-1676954 [published Online First: 20190104]

71. Wei H, Child LJ. Clinical utility of viscoelastic testing in chronic liver disease: A systematic review. *World J Hepatol* 2020;12(11):1115–27. doi: 10.4254/wjh.v12.i11.1115
72. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Montomoli J, et al. Cirrhosis is Associated with an Increased 30-Day Mortality After Venous Thromboembolism. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6(7):e97. doi: 10.1038/ctg.2015.27 [published Online First: 20150702]
73. Jepsen P, Tapper EB, Deleuran T, et al. Risk and Outcome of Venous and Arterial Thrombosis in Patients With Cirrhosis: A Danish Nation-wide Cohort Study. *Hepatology* 2021;74(5):2725–34. doi: 10.1002/hep.32019 [published Online First: 20210909]
74. Northup PG, Lisman T, Roberts LN. Treatment of bleeding in patients with liver disease. *J Thromb Haemost* 2021;19(7):1644–52. doi: 10.1111/jth.15364 [published Online First: 20210606]
75. Rout G, Shalimar, Gunjan D, et al. Thromboelastography-guided Blood Product Transfusion in Cirrhosis Patients With Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol* 2020;54(3):255–62. doi: 10.1097/MCG.0000000000001214
76. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, et al. Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology* 2020;71(1):235–46. doi: 10.1002/hep.30794 [published Online First: 20190827]
77. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63(2):566–73. doi: 10.1002/hep.28148 [published Online First: 20151209]
78. Davis JPE, Northup PG, Caldwell SH, et al. Viscoelastic Testing in Liver Disease. *Ann Hepatol* 2018;17(2):205–13. doi: 10.5604/01.3001.0010.8635
79. Lisman T. Interpreting Hemostatic Profiles Assessed With Viscoelastic Tests in Patients With Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2020;54(4):389–91. doi: 10.1097/MCG.0000000000001327
80. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012;119(7):1757–67. doi: 10.1182/blood-2011-08-370932 [published Online First: 20111123]
81. Lisman T, Bernal W. Management of Hemostatic Disorders in Patients With Advanced Liver Disease Admitted to an Intensive Care Unit. *Transfus Med Rev* 2017;31(4):245–51. doi: 10.1016/j.tmr.2017.06.002 [published Online First: 20170623]
82. van den Boom BP, von Meijenfeldt FA, Adelmeijer J, et al. Heparins have adequate ex vivo anticoagulant effects in hospitalized patients with cirrhosis. *J Thromb Haemost* 2021;19(6):1472–82. doi: 10.1111/jth.15296 [published Online First: 20210409]
83. O'Shea RS, Davitkov P, Ko CW, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2021;161(5):1615–27 e1. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.015 [published Online First: 20210925]
84. Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143(5):1253–60 e4. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.018 [published Online First: 20120720]
85. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, et al. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):274–81. doi: 10.1038/ajg.2016.498 [published Online First: 20161101]
86. Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011;31(1):75–82. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02358.x [published Online First: 20101020]
87. Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ, et al. Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations. *Crit Care Med* 2020;48(3):e173–e91. doi: 10.1097/CCM.0000000000004192
88. Lisman T, Kleiss S, Patel VC, et al. In vitro efficacy of pro- and anticoagulant strategies in compensated and acutely ill patients with cirrhosis. *Liver Int* 2018;38(11):1988–96. doi: 10.1111/liv.13882 [published Online First: 20180530]

89. Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61(2):660–7. doi: 10.1002/hep.27546 [published Online First: 20150105]
90. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;156(6):1582–99 e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.265 [published Online First: 20190213]
91. Buresi M, Hull R, Coffin CS. Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2012;26(12):905–8. doi: 10.1155/2012/175849
92. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, et al. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153(2):480–87 e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.042 [published Online First: 20170504]
93. Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2020;46(1):1–16. doi: 10.1007/s00134-019-05783-y [published Online First: 20191007]
94. Fisher C, Baldwin I, Fealy N, et al. Ammonia Clearance with Different Continuous Renal Replacement Therapy Techniques in Patients with Liver Failure. *Blood Purif* 2022;51(10):840–46. doi: 10.1159/000521312 [published Online First: 20220118]
95. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, et al. Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology* 2018;67(2):711–20. doi: 10.1002/hep.29488 [published Online First: 20171226]
96. Deep A, Stewart CE, Dhawan A, et al. Effect of Continuous Renal Replacement Therapy on Outcome in Pediatric Acute Liver Failure. *Crit Care Med* 2016;44(10):1910–9. doi: 10.1097/CCM.0000000000001826
97. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int* 2014;34(1):42–8. doi: 10.1111/liv.12221 [published Online First: 20130620]
98. Agarwal B, Canizares RB, Saliba F, et al. Randomized, controlled clinical trial of the DIALIVE liver dialysis device versus standard of care in patients with acute-on- chronic liver failure. *J Hepatol* 2023;79(1):79–92. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.013 [published Online First: 20230531]
99. Thompson J, Jones N, Al-Khafaji A, et al. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: A multinational, prospective, controlled, randomized trial. *Liver Transpl* 2018;24(3):380–93. doi: 10.1002/lt.24986
100. Tan EX, Wang MX, Pang J, et al. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2020;26(2):219–45. doi: 10.3748/wjg.v26.i2.219
101. Ocskay K, Kanjo A, Gede N, et al. Uncertainty in the impact of liver support systems in acute-on-chronic liver failure: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2021;11(1):10. doi: 10.1186/s13613-020-00795-0 [published Online First: 20210118]
102. Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142(4):782–89 e3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.056 [published Online First: 20120113]
103. Banares 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(3):1153–62. doi: 10.1002/hep.26185 [published Online First: 20130215]
104. Banares R, Ibanez-Samaniego L, Torner JM, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12:1756284819879565. doi: 10.1177/1756284819879565 [published Online First: 20190927]
105. Ballester MP, Elshabrawi A, Jalan R. Extracorporeal liver support and liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2025;45(3):e15647. doi: 10.1111/liv.15647 [published Online First: 20230614]
106. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet* 2019;394(10201):869–81. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X

107. Ebert EC. Hypoxic liver injury. *Mayo Clin Proc* 2006;81(9):1232–6. doi: 10.4065/81.9.1232
108. Shingina A, Mukhtar N, Wakim-Fleming J, et al. Acute Liver Failure Guidelines. *Am J Gastroenterol* 2023;118(7):1128–53. doi: 10.14309/ajg.0000000000002340 [published Online First: 20230320]
109. Van Eldere A, Pirani T. Liver intensive care for the general intensivist. *Anaesthesia* 2023;78(7):884–901. doi: 10.1111/anae.15956 [published Online First: 20230112]