

# Hepatisk encefalopati – det akuta omhändertagandet

**Staffan Wahlin,**  
docent, överläkare,  
Gastrocentrum, sek-  
tionen för hepatologi,  
Karolinska universi-  
tetsjukhuset, Stock-  
holm  
● staffan.wahlin@  
karolinska.se

**Hepatisk encefalopati** definieras som ett spektrum av neurologiska eller psykiska störningar hos patienter med leversvikt och/eller portosystemisk shuntning där annan orsak uteslutits. Symtomen kan variera från subkliniska störningar till förvirring och koma.

Hepatisk encefalopati tillhör de minst uppmärksammade komplikationerna till avancerad leversvikt. Samtidigt är det en vanlig, handikappande och resurskrävande [1] komplikation med stor prognostisk betydelse. I en studie var ett- och treårsöverlevnaden 42 respektive 23 procent efter slutenvårdskrävande inläggning för overt (påtaglig) hepatisk encefalopati [2]. Bland patienter med cirros förväntas 35-40 procent utveckla overt hepatisk encefalopati [1] och upp till 80 procent minimal hepatisk encefalopati [3].

Att den vetenskapliga utvecklingen gällande hepatisk encefalopati inte har varit lika stark som för flera andra av komplikationerna till leversvikt har flera förklaringar. Den komplexa patofysiologin är inte helt klarlagd, standardiserad terminologi och klara definitioner har saknats, handläggning har mer vilat på lokala traditioner än på publicerade riktlinjer och betydande genombrott i behandlingen av hepatisk encefalopati har saknats.

Nyligen enades EASL (European Association for the Study of the Liver) och AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) om gemensamma kliniska riktlinjer [3], och dessförinnan publicerades rekommendationer för design av kliniska prövningar [4]. Denna bas för vetenskaplig och klinisk kommunikation ger goda förutsättningarna för stark utveckling också inom hepatisk encefalopati.

Det finns stora potentiella vinster med en strukturerad klinisk beskrivning, systematiskt omhändertagande och evidensbaserad behandling vid hepatisk encefalopati. Hälsoekonomi, livskvalitet och överlevnad kan förbättras.

## Klassificering och klinisk gradering

Tillståndet för en patient med hepatisk encefalopati bör beskrivas med hänsyn till fyra olika faktorer: underliggande sjukdom, förekomst av utlösande faktor, tidsförlopp och klinisk svårighet (Fakta 1).

Hepatisk encefalopati delas in i tre typer efter underliggande orsak: akut leversvikt (A), portosystemisk bypass (B) och cirros (C). I denna artikel diskuteras bara den vanligaste, typ C. Hepatisk encefalopati beskrivs också som spontan eller utlöst och efter tidsförlopp som episodisk, återkommande (inom sex månader efter senaste episod) eller persisterande (aldrig normaliserad mellan akuta försämringar).

Beskrivning av symtomens svårighetsgrad är av störst klinisk betydelse. De subjektiva West Haven-kriterierna (Fakta 2) används, för de sjukaste till-

sammans med Glasgow coma scale (GCS). De tidigare begreppen subklinisk hepatisk encefalopati och hepatisk encefalopati grad 0 har ersatts av begreppet minimal hepatisk encefalopati som diagnostiseras med speciella test. Eftersom gränsdragningen är svår mellan minimal hepatisk encefalopati och West Haven grad I kan man kliniskt göra en uppdelning mellan lågradiga och påtagliga symtom i »covert« respekti-

»Det är lätt att diagnostisera kognitiv dysfunktion hos patienten med leversjukdom men svårt att veta om den beror på hepatisk encefalopati.«

ve »overt« hepatisk encefalopati. Till svenska översätts covert måhända lämpligast med dold.

Precis kommunikation är en förutsättning för god och medicinskt säker vård. Möjligheten för en jourläkare att under en lördagsrond göra en adekvat bedömning av en okänd patient med hepatisk encefalopati påverkas avsevärt av hur tillståndet beskrivs i fredagens journal. Det är stor skillnad mellan beskrivningarna »mindre förvirrad på fredag eftermiddag« och »kvinna med episodisk hepatisk encefalopati typ C på grund av hepatit C, denna gång utlöst av urinvägsinfektion. På fredag eftermiddag West Haven grad III, GCS 12«.

## Akut handläggning

Akut omhändertagande av en cerebralt påverkad pa-

### HUVUDBUDSKAP

- Hepatisk encefalopati vid levercirros är vanlig, handikappande och prognostiskt ogynnsam.
- Hepatisk encefalopati är bara en av många orsaker till neuropsykiatriska symtom vid leversjukdom.
- Systematisk bedömning innefattar aktiv differentialdiagnostik och att leta efter utlösande orsaker.
- Ammoniumkoncentrationen i blodet är av begränsat kliniskt värde.
- Strukturerad beskrivning av tillståndet är viktig för medicinskt säker vård.
- Laktulos tillsammans med åtgärd av utlösande orsak är första linjens behandling.
- Tät strukturerad uppföljning är viktig för att minimera den höga frekvensen av återinläggning.

## FAKTA 1. Fyra faktorer i strukturerad klinisk beskrivning av patient med hepatisk encefalopati

### 1. BAKOMLIGGANDE SJUKLIGHET?

- Typ A: Akut leversvikt
- Typ B: Portosystemisk bypass
- Typ C: Cirros

### 2. SPONTAN ELLER UTLÖST?

- Spontan
- Utlösande faktor (specificeras)

### 3. TIDSFÖRLOPP?

- Episodiskt
- Återkommande
- Persisterande

### 4. KLINISK SVÅRIGHETS-GRAD?

- Overt (påtaglig)/dold
- MHE (minimal hepatisk encefalopati), West Haven-kriterier grad I-IV
- Glasgow coma scale, GCS, 3-15 poäng

## FAKTA 2. Klinisk indelning enligt West Haven-kriterier inklusive minimal hepatisk encefalopati

MINIMAL HEPATISK ENCEFALOPATI: Onormala testfynd men inga kliniskt märkbara förändringar.

WEST HAVEN GRAD I: Kognitiv eller beteendestörning jämfört med normalt tillstånd, enligt patient, närstående eller undersökare.

WEST HAVEN GRAD II: Uppenbar personlighetsförändring, nedsatt uppmärksamhet, desorientering gällande tid, dyspraxi.

WEST HAVEN GRAD III: Somnolens, uppenbar förvirring, desorientering gällande tid och plats, bisarrt beteende.

WEST HAVEN GRAD IV: Koma.

tient med leversjukdom sker enligt samma fyrstegsprincip som vid andra akuta tillstånd: 1) initiera omhändertagande och vård, 2) differentialdiagnostik, 3) identifiera eventuell utlösande orsak, 4) starta behandling.

**Initialt omhändertagande.** En patient med känd kronisk levercirros som uppvisar lindriga symtom eller koncentrationssvårigheter kan empiriskt behandlas med laktulos för att uppnå ett par avföringar dagligen och följas upp i öppenvården. Patienter med overta symtom behöver mer noggrann diagnostik och oftare slutenvård.

Vårdnivå diskuteras ofta på akutmottagningen. Inte sällan avgör lokala traditioner var det initiala omhändertagandet av patienter med leversjukdom och medvetandepåverkan sker. Vårdnivån beror på diagnos eller, om hepatisk encefalopati är sannolik, på utlösande tillstånd. En grundprincip är att högre vårdnivå, vanligen intensiv- eller intermediärvård, bör väljas om det finns risk för att patientens luftvägar inte kommer att kunna hållas fria.

**Diagnostik.** Det är lätt att diagnostisera kognitiv dysfunktion hos patienten med leversjukdom men svårt att veta om den beror på hepatisk encefalopati. Det är lätt hänt att man snabbt bestämmer sig för att en patient med cirros som söker för neuropsykiatriska symtom har hepatisk encefalopati. I två tidigare stu-

## FAKTA 3. Differentialdiagnoser

Vanliga icke-hepatiska differentialdiagnoser vid neuropsykiatriska insjuknanden hos patienter med kronisk leversvikt:

- Metabol encefalopati (hypoglykemi, elektrolytstörning, acidosis, uremi, sepsis).
- Toxisk encefalopati av alkohol (intoxikation, abstinens, tiaminbrist).
- Toxisk encefalopati av läkemedel (sederande, neuroleptika, opioider).
- Intrakraniella lesioner och infektioner.
- Epilepsi (icke-konvulsiv status epilepticus, status post-epilepticus).

## FAKTA 4. Tillstånd som kan utlösa insjuknande i overt hepatisk encefalopati.

Vanliga utlösande faktorer:

- Förstoppning
- Infektion
- Sederande läkemedel
- Gastrointestinal blödning
- Njursvikt, elektrolytrubbning
- Dehydrering
- Diuretikaöverdosering

dier med cirrospatienter med overt medvetandepåverkan var hepatisk encefalopati orsaken hos färre än hälften [5, 6]. Diagnosen hepatisk encefalopati kräver tecken som pekar på hepatisk encefalopati hos patient med sviktande leverfunktion (och/eller portosystemisk shuntning) som inte har andra uppenbara anledningar till cerebral dysfunktion.

I diagnostiken ingår alltså att utesluta och behandla icke-hepatiska differentialdiagnoser (Fakta 3). Bred provtagning och låg tröskel för datortomografi av hjärnan rekommenderas. Diagnostisk laparocentes för att utesluta spontan bakteriell peritonit är att betrakta som ankomstprov vid hepatisk encefalopati och samtidig ascites.

Asterix (flapping tremor) ses ofta vid overt hepatisk encefalopati men kan ibland också ses vid till exempel uremi och respiratorisk insufficiens. Asterix orsakas av oförmåga att hålla en jämn muskeltonus och testas exempelvis genom att be patienten hålla handen dorsalflekterad eller stadigt kramad om undersökarens. Oregelbundna tapp av tonus ses som ryckningar.

Ammonium i serum kan användas för att stärka misstanken om, men inte för att diagnostisera eller utesluta, hepatisk encefalopati. Mer än 40 procent blev feldiagnostiserade när endast ammoniumkoncentration användes för diagnostik i en studie [7]. Korrelationen mellan ammoniumkoncentration och grad av hepatisk encefalopati är svag men normal koncentration bör föranleda omvärdering av diagnosen.

Tomografi av hjärnan ger inte diagnostisk information men spelar en viktig roll för att utesluta flera differentialdiagnoser. I tveksamma fall kan EEG vara av

värde men undersökningen är sällan motiverad eller tillgänglig i akutskedet.

**Utlösande orsaker.** Hepatisk encefalopati kan uppkomma spontant men ofta finns en utlösande orsak (Fakta 4). För det mesta räcker behandling av den utlösande orsaken [8] för att åtgärda insjuknandet, men i praktiken behandlas oftast båda tillstånden. Inte sällan föreligger en kombination av orsaker eller så är kausaliteten osäker och den icke-hepatiska differentialdiagnosen utgör också utlösande faktor för hepatiske encefalopati. Exempelvis kan hepatiske encefalopati bidra till en fallolycka som ger upphov till cerebral skada, alkoholöverkonsumtion kan leda till försämrad leverfunktion, vilket utlöser hepatiske encefalopati, eller så kan en lindrig infektion ge lågradig hepatiske encefalopati som orsakar minskat intag av mat och dryck, vilket i sin tur bidrar till dehydrering, förstoppning och därmed höggradig hepatiske encefalopati.

**Behandling.** Laktulos är fortfarande basen i behandlingen av hepatiske encefalopati. Utöver den laxerande effekten anses surgörande och prebiotiska effekter vara betydelsefulla. Dosera för två eller tre avföringar dagligen. Om detta uppnått ger inte högre dos bättre effekt. I stället riskerar man komplikationer och förvärring av hepatiske encefalopati. Vid brist på effekt bör man leta efter oidentifierade utlösande orsaker eller alternativa diagnoser. Antibiotika är den vanligaste tilläggsbehandlingen till laktulos. I Sverige finns en lång tradition med metronidazol som oral korttidsbehandling, men evidensen för den är svag [9]. Oralt rifaximin är en ny bevisat effektiv tilläggsbehandling till laktulos för att minska risken för nytt overt skov av hepatiske encefalopati [10].

Få av de läkemedel som används för behandling av hepatiske encefalopati har genomgått strikt vetenskaplig prövning. För genomgång av övriga preparat och det aktuella evidensläget, se riktlinjerna från EASL och AASLD [3].

För närvarande rekommenderas läkemedelsbehandling bara vid overt hepatiske encefalopati. Behandling vid lågradig eller misstänkt hepatiske encefalopati sker efter individuell bedömning. Sekundärprofylax rekommenderas efter episod med overt hepatiske encefalopati. Vid återkommande episoder

liksom vid svårbehandlad hepatiske encefalopati bör levertransplantation övervägas.

Vid påtaglig agitation är haloperidol förstahandsval för sedering. Bensodiazepiner och närbesläktade sederande läkemedel riskerar att förvärra eller utlösa hepatiske encefalopati. Vid besvärlig sömnstörning anses hydroxyzin ha lindrigast riskprofil [11].

## Uppföljning efter inläggande vård

Risken för nytt overt skov av hepatiske encefalopati är hög efter utskrivning. I en studie var mer än var tredje patient återinlagd inom en månad, och var femte återinläggning bedömdes ha varit möjlig att förebygga [12]. Motsvarande siffror saknas för Sverige men de potentiella vinsterna med en bra uppföljning får förmodas vara stora även här.

Information och utbildning är viktigt. Patient och närstående bör uppmärksammas på tidiga symtom och känna till undvikbara utlösande faktorer liksom principer för och behandlingsrelaterade risker med läkemedelsanvändning. Även minimal hepatiske encefalopati gör patienten olämplig som bilförare [1]. Ofta behövs nutritionsstöd för att lindra malnutrition som kan förvärra hepatiske encefalopati [13]. Proteinrestrktion är potentiellt skadlig. Den idealiskt täta öppenvårdsuppföljningen av patienter med hepatiske encefalopati lämpar sig väl för skoterskeledda mottagningar.

## Förväntad stark utveckling inom området

Hepatiske encefalopati är ett område där vi sannolikt kommer att se en stark vetenskaplig utveckling under de närmaste åren. Nya farmakologiska behandlingar finns vid horisonten. Många kliniska prövningar pågår avseende läkemedelsbehandling vid både minimal och overt hepatiske encefalopati. Minimal hepatiske encefalopati är det område som tilldragit sig mest uppmärksamhet på senare år, och vi vet nu att detta tillstånd trots objektivt mycket diskreta kliniska fynd har stor inverkan på livskvalitet, arbetsförmåga och trafiksäkerhet för de drabbade [14]. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Staffan Wahlin har uppburit föreläsararvode från Norgine AB.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:DPCI

## Läs mer!

Engelsk sammanfattning på [Läkartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

## REFERENSER

- Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(Suppl):3-9.
- Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30:890-5.
- American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61:642-59.
- Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al; International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy - an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:739-47.
- Rahimi RS, Elliott AC, Rockey DC. Altered mental status in cirrhosis: etiologies and outcomes. *J Investig Med*. 2013;61:695-700.
- Montagnese S, Schiff S, Amodio P. Quick diagnosis of hepatic encephalopathy: fact or fiction? *Hepatology*. 2015;61:405-6.
- Gundling F, Zelihic E, Seidl H, et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol*. 2013;12:108-14.
- Strauss E, Tramote R, Silva EP, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*. 1992;39:542-5.
- Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut*. 1982;23:1-7.
- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1071-81.
- Spahr L, Coeytaux A, Giostra E, et al. Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled pilot trial. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:744-53.
- Volk ML, Tocco RS, Bazick J, et al. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:247-52.
- Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013;58:325-36.
- Prakash RK, Kanna S, Mullen KD. Evolving concepts: the negative effect of minimal hepatic encephalopathy and role for prophylaxis in patients with cirrhosis. *Clin Ther*. 2013;35:1458-73.

### SUMMARY

Hepatic encephalopathy causes significant impairment and morbidity. Hepatic encephalopathy is just one of many causes for altered mental status in patients with cirrhosis of the liver. The initial management at admission to hospital includes a search for differential diagnoses and precipitating factors. A structured description of the type, cause, time course and clinical severity is essential for achieving medically safe communication and care of the HE patient. Lactulose and correction of any precipitating factors is the basis for initial therapy. A post-discharge management which includes frequent monitoring, preventive measures as well as education of patient and caregivers may ameliorate the often very high readmission rate.