

Akut njursvikt är en vanlig komplikation vid levercirros

HANDLÄGG PROAKTIVT FÖR ATT FÖRHINDRA YTTERLIGARE FÖRSÄMRAD NJURFUNKTION

Hans Verbaan, docent, överläkare, sektionen för gastroenterologi, Skånes universitetssjukhus, Malmö
 ● hans.verbaan@med.lu.se

Per Sangfelt, docent, överläkare, sektionen för gastroenterologi och hepatologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Njursvikt i samband med levercirros är en välkänd komplikation, vilken beräknas uppstå hos 20 procent av sjukhusvårdade patienter. Detta i sin tur medför en flerfaldigt ökad mortalitet [1, 2]. Försämrad njurfunktion hos patienter med leversvikt är i huvudsak av funktionell natur, dvs det saknas som regel någon underliggande strukturell njurskada. Fokus har ofta varit på hepatorenalt syndrom, vilket dock ska betraktas som en speciell typ av akut eller subakut njursvikt som förekommer främst vid avancerad leversvikt. Därför har lättare njurpåverkan ofta förbisetts och insättning av adekvata åtgärder försenats.

Bakgrund

Under många år definierades njursvikt hos patienter med cirros som kreatininvärde $>133 \mu\text{mol/l}$, dvs kriteriet för hepatorenalt syndrom [3]. Hos patienter med cirros, och då i synnerhet patienter med dekompen-

ser ökning med ≥ 50 procent jämfört med basalt kreatininvärde) i stället för ett exakt gränsvärde på $>133 \mu\text{mol/l}$ som definition på njursvikt.

Även om det nu finns förslag på definition och handläggning av akut njursvikt, saknas ännu bevis för att föreslagna kriterier predicerar överlevnad bättre än traditionell bedömning, t ex Child-Pugh-klassifikationen.

Akut njursvikt

Överlevnaden hos patienter med levercirros och akut njursvikt är avhängig av inte endast graden av njursvikt vid inklusion (stadium 1-3; Tabell 1), utan i ännu högre grad av om kreatininvärdet fortsätter att stiga under vårdtiden, dvs progress till ett högre stadium. Överlevnaden var bättre hos de patienter som hade njursvikt vid inläggning på sjukhus än hos dem som utvecklade njursvikt under sjukhusvistelsen. Sjunkande kreatininvärde inom 48 timmar efter diagnos av akut njursvikt var förenat med bättre överlevnad [8].

Inte bara graden av akut njursvikt utan även orsaken till njursvikt har betydelse för överlevnad. Hos 375 patienter som vårdades på grund av dekompen- serad cirros diagnostiserades akut njursvikt hos 47 procent. Det fanns ett starkt samband mellan orsaken till njurpåverkan och överlevnad. Bäst överlevnad (76 procent överlevnad vid 3 månader) sågs hos patienter med njurtoxisk eller oklar genes, följt av patienter med hypovolemi (65 procent) till följd av blödning, diarré eller kräkningar, vilket också var den vanligaste orsaken till akut njursvikt. I gruppen patienter med infektioner överlevde 58 procent, medan endast

»Därför har lättare njurpåverkan ofta förbisetts och insättning av adekvata åtgärder försenats.«

rad cirros och »normalt« kreatininvärde trots reducerad muskelmassa, innebar detta att den glomerulära filtrationen ofta missbedömdes och vanligtvis över-skattades. Exempelvis hade patienter som väntade på levertransplantation med kreatininvärde $<88 \mu\text{mol/l}$ »äkta« GFR $34-163 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [4].

Avsaknaden av riktlinjer för hur lätt eller måttlig försämring av njurfunktionen ska handläggas har medfört att man i praktiken främst identifierat patienter med allvarligt sänkt glomerulär filtration. Därmed har patienter med lindrigare grad av njurpåverkan riskerat att underbehandlas.

Nu finns rekommendationer från International Ascites Club, vilka kan betraktas som en sammanvägning av de olika förslag för att definiera akut njursvikt vid levercirros som presenterats under de senaste 10 åren [5-7]. Dessa rekommendationer omfattar inte bara kriterier för akut njursvikt utan även indelning i olika stadier, progression, svar på behandling och definition av basalvärde på kreatinin (Tabell 1). Den viktigaste nyheten är att man fokuserar på dynamiken i kreatininstegringen ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ inom 48 timmar el-

HUVUDBUDSKAP

- Akut försämring av njurfunktionen är vanlig hos patienter med levercirros.
- Även en mindre försämring av njurfunktionen har betydelse för överlevnad.
- Nivån på kreatininvärdet vid akut njursvikt är individuell och inte ett för alla bestämt värde.
- Vid försämrad njurfunktion bör man agera proaktivt: Sätta ut eller dosjustera läkemedel som kan påverka njurfunktionen, rehydrera vid hypovolemi, aktivt söka efter och omgående behandla infektioner och om möjligt begränsa ingrepp och undersökningar som riskerar att påverka njurfunktionen.

37 procent av de patienter som diagnostiserades med hepatorenalt syndrom, med eller utan infektion, överlevde i 3 månader [9].

Hur vanligt är det då med njurpåverkan hos öppenvårdspatienter med cirros som undersöks eller behandlas med olika polikliniska åtgärder? I en studie följdes 90 dekomenserade patienter med blodprov var 4:e till 6:e vecka [10]. Dessa patienter var tämligen välmående, ingen hade vid inklusion i studien kreatininvärde >110 µmol/l. Under uppföljningstiden (i medeltal 14 månader) inträffade 82 episoder med akut njursvikt hos 49 patienter, där medeltoppvärdet av kreatinin höll sig inom referensintervallet. Trots att kreatininvärdet sjönk efter majoriteten av dessa episoder, fann man under uppföljningstiden signifikant försämrad njurfunktion, sjunkande systoliskt tryck och ökad mortalitet i gruppen med akut njursvikt jämfört med gruppen utan njursvikt. Den vanligaste orsaken till akut njursvikt var infektioner inklusive spontan bakteriell peritonit (28 procent), tappning av ascitesvätska (22 procent) och höjning av diuretikadosen (18 procent), medan orsaken var oklar i 15 procent av fallen [10].

Hepatorenalt syndrom

Hepatorenalt syndrom är kanske den mest misstolkade eller felanvända diagnosen inom hepatologin, trots att tillståndet är tämligen sällsynt. Detta är ett tillstånd med funktionell njursvikt på basis av prerena faktorer. Av Fakta 1 framgår de senaste diagnostiska kriterierna från International Ascites Club, vilka det tar minst 2 dygn att uppfylla.

Förändringen jämfört med tidigare diagnoskriterier är att man lämnat exakta gränsvärden för att diagnostisera hepatorenalt syndrom typ 1 och typ 2 och gått över till ett dynamiskt tänkande med indelning i stadium (Tabell 1), medan övriga kriterier är oförändrade.

Expertgruppen som tagit fram de nya rekommendationerna har inte kunnat enas om vilka patienter som ska behandlas med terlipressin i kombination med albumin. Gruppen är endast överens om att patienter med hepatorenalt syndrom i stadium 2 och 3 ska behandlas om kreatininvärdet är >133 µmol/l (gamla kriteriet) efter det att åtgärder vidtagits enligt Fakta 1.

FAKTA 1. Uppdaterade diagnoskriterier

Uppdaterade diagnoskriterier för hepatorenalt syndrom, enligt International Ascites Club [5]

- Cirros med ascites
- Diagnostik av akut njursvikt enligt kriterierna fastställda av International Ascites Club (Tabell 1)
- Ingen förbättring av kreatininvärdet

2 dygn efter det att diuretikabehandling i kombination med volymexpansion med albumin 1 g/kg/dag (max 100 g/dygn) avslutats

- Avsaknad av chock
- Ingen pågående eller nyligen avslutad behandling med njurtoxiska läkemedel (NSAID, aminogly-

kosider, intravenöst kontrastmedel m m)

- Avsaknad av parenkymatös njursjukdom (proteinuri >500 mg/dag, mikroskopisk hematuri och/eller patologiskt fynd vid ultraljud av njurarna). (Även om kriterierna uppfylls utesluter det inte strukturell skada såsom tubulär skada.)

»Att tidigt uppmärksamma och åtgärda även en mindre stegring av kreatininvärdet är en förutsättning för att förbättra prognosen ...«

Däremot finns ingen konsensus om att behandla patienter i stadium 1 i avsaknad av vetenskapliga bevis på att behandlingen ökar överlevnaden.

Kort om patofysiologi

En bidragande orsak till cirkulatorisk dysfunktion är förhöjd nivå av vasodilatatorer som orsakar dilatation av prekapillära sfinktrar i splanknikus, med ökat flöde och poolning av blod i bukens kärlsystem samtidigt som den systemiska vaskulära resistansen reduceras, med arteriell underfyllnad och hypovolemi som följd.

I ett försök att upprätthålla adekvat perifer cirkulation aktiveras olika vasokonstriktorsystem, tex sympatiska nervsystemet och renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Detta resulterar i bl a uttalad

TABELL 1. Ny definition för att diagnostisera och behandla akut njursvikt hos patienter med cirros, enligt International Club of Ascites [5].

Frågeställning	Definition		
● Basalt kreatininvärde	Kreatininvärde (om tillgängligt) från de 3 senaste månaderna kan användas som basalt utgångsvärde Om flera analysvar under de senaste 3 månaderna finns tillgängliga ska det senaste före inläggning användas		
● Definition av akut njursvikt	Ökning av kreatininvärde med ≥26,5 µmol/l inom 48 timmar eller med ≥50 procent jämfört med basalt kreatininvärde - ska ha inträffat inom de senaste 7 dagarna		
● Indelning av akut njursvikt	Stadium 1: Ökning ≥26,5 µmol/l eller ökning ≥1,5-2 gånger jämfört med basalt kreatininvärde Stadium 2: Ökning med >2-3 gånger jämfört med basalt kreatininvärde Stadium 3: Ökning med >3 gånger jämfört med basalt kreatininvärde eller kreatininvärde ≥354 µmol/l efter akut ökning med ≥26,5 µmol/l eller start av dialysbehandling		
● Utveckling av akut njursvikt	Försämring av akut njursvikt till högre stadium eller behov av dialys	Förbättring av akut njursvikt till lägre stadium	
● Svar på behandling	Ingen förbättring av akut njursvikt	Delvis förbättring av akut njursvikt med reduktion av kreatininvärdet till en nivå ≥26,5 µmol/l över basalt utgångsvärde	Förbättring av akut njursvikt med sänkning av kreatininvärdet till en nivå som inte överstiger 26,5 µmol/l jämfört med basalt utgångsvärde

FAKTA 2. Akut njursvikt vid levercirros

Att tänka på vid akut njursvikt hos patienter med levercirros

- Avsluta all medicinsk behandling som riskerar att försämra njurfunktionen. Fråga även om receptfria läkemedel
- Hypovolemi behandlas med intravenös rehydrering, eventuellt i kombination med albumin (1g/kg, max 100 g/dygn) under 2 dagar [3]
- Sök aktivt efter infektion för att tidigt kunna inleda behandling
- Vid antibiotikabehandling, anpassa doser efter njurfunktion
- Begränsa i görligaste mån användning av centrala infarter, katetrar och drän
- Var restriktiv med

kontrastförstärkta röntgenundersökningar

- Parenkymatös njurskada är en möjlig differentialdiagnos, även om kriterierna för hepatorenalt syndrom är uppfyllda (Fakta 1)
- Vid utveckling av hepatorenalt syndrom, behandla med terlipressin i stigande dosering i kombination med albumin. Startdos av terlipressin är 1 mg × 4–6, vilken kan ökas till 2 mg × 4–6 om kreatinivärdet inte sjunkit med minst 25 procent efter 3 dagar. Albumin 1 g/kg (max 100 g) första dagen, följt av 40 g dagligen. Behandlingsmål är att kreatinivärdet sjunker till ett värde

som är lägre än basalt utgångsvärde + 26,5 μmol/l. Vid uteblivet svar på behandlingen bör behandlingen avbrytas efter 2 veckor [11]. Det är kontroversiellt huruvida behandling med terlipressin + albumin ska ges även vid endast lätt stigande kreatinivärde för att försöka förhindra utveckling av hepatorenalt syndrom

- Överväg behandling med transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt vid hepatorenalt syndrom om kreatinivärdet åter stiger efter avslutad behandling med vasokonstriktor
- Överväg levertransplantation för de patienter där det är lämpligt

FAKTA 3. Prevention

Förebyggande åtgärder för att förhindra njursvikt hos patienter med levercirros

- Följ rekommendationer beträffande albuminsubstitution vid tappning av ascitesvätska
- Invasiva ingrepp ska utföras under strikt antiseptiska förhållanden
- Behandla inte med NSAID, ACE-hämmare eller icke-selektivt betablockerare vid spontan bakteriell peritonit

- Inför kontrastförstärkt röntgenundersökning bör eventuellt uppehåll i behandling med njurtoxiska läkemedel göras. Ge vätsketerapi om patienten visar tecken på hypovolemi
- Använd diuretika omdömesgillt och kontrollera kreatinivärdet och elektrolytbalansen regelbundet, i synnerhet vid behandlingsstart eller dosjustering

intrarenal vasokonstriktion, vilket i sin tur medför sänkt glomerulär filtration. En hemodynamisk konsekvens är hyperdynamisk cirkulation med ökning av hjärtats minutvolym, pulsstegring och sänkt blodtryck. Konsekvensen blir, om tillståndet inte hävs, multiorgansvikt med njursvikt i form av hepatorenalt syndrom men även bl a binjuresvikt, lungpåverkan och hjärtsvikt.

Behandling

Akut njursvikt hos patienter med levercirros är ett allvarligt tillstånd, ofta med snabbt förlopp och hög mortalitet. Att tidigt uppmärksamma och åtgärda även en mindre stegring av kreatinivärdet är en förutsättning för att förbättra prognosen (Fakta 2). Utmaningen är att sprida kunskapen till alla som handlägger leversjuka patienter (öppenvård, akutintag, IVA,

vårdavdelningar) för att få till stånd ett mer proaktivt, men samtidigt också förebyggande, förhållningssätt och inte avvakta till dess att skadan blivit irreversibel (Fakta 3).

Täta kontroller av S-kreatinin hos dessa patienter bör vara lika självklart som Hb-kontroller vid blödnings. Exempelvis har patienter med levercirros och ascites med stegring av kreatinivärdet från 60 till 90 μmol/l akut njursvikt enligt de senast föreslagna kriterierna, även om kreatinivärdet ligger inom referensområdet (Tabell 1) [5]. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

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

REFERENSER

1. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* 2012;56:810-8.
2. García-Tsao G, Parikh C, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48:2064-77.
3. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56:1310-8.
4. Francoz C, Prié D, Abdelrazek W, et al. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2010;16:1169-77.
5. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62:968-74.
6. Metha R, Kellum J, Shah S, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcome in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
7. Wong F, Nadim M, Kellum J, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60:702-9.
8. Belcher J, García-Tsao G, Sanyal A, et al; TRIBE-AKI Consortium. Association of AKI with mortality and complication in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2013;57:753-62.
9. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;59:474-81.
10. Tsién C, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut.* 2013;62:131-7.
11. Ginès P, Angeli P, Lenz K, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53:397-417.