Nationellt vårdprogram för levercirros

Nationellt programområde för mag- och tarmsjukdomar

Datum	Version/beskrivning av förändring
2022-10-21	Version 1

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning 3

1. Sammanfattning 7

1.1. Patogenes 7
1.2. Riskfaktorer 7
1.3. Kliniska tecken 8
1.4. Radiologiska förändringar 8
1.5. Diagnostik 8
1.6. Fortsatt handläggning 8
1.7. Ascites och hepatorenalt syndrom 9
1.8. Varixblödning 10
1.9. Hepatisk encefalopati (HE) 10
1.10. Bakteriella infektioner 11
1.11. Prognos 11
1.12. Omvårdnad 11

2. Inledning 12

2.1. Vårdprogrammets giltighetsområde 12
2.2. Standardiserade vårdförlopp 12
2.3. Lagstöd 12
2.4. Metodbeskrivning – så har vårdprogrammet arbetats fram 13

3. Mål med vårdprogrammet 18

4. Bakgrund och orsaker 19

4.1. Definition av levercirros 19
4.2. Epidemiologi 19
4.3. Etiologi 20
4.4. Patogenes 21
4.5. Förlopp 25

5. Primärprevention 27

5.1. Rekommendationer levnadsvanor för att förebygga cirros 27
5.2. Andra primärpreventiva åtgärder mot uppkomst av cirros 32

6. Screening för cirros 33

6.1. Riskgrupper där screening kan övervägas: högkonsumenter av alkohol och patienter med typ 2-diabetes 33
6.2. Nytta och fallgropar med screening 33
6.3. Rekommendationer, screening för cirros av riskgrupper 34

7. Ärftlighet för cirros 36

7.1. Genetiska leversjukdomar 36
7.2. Ärftlighet vid icke-genetiska leversjukdomar 38

8. Symtom och kliniska fynd 40

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

8.1. Symtom 40
8.2. Kliniska fynd 42
8.3. Differentialdiagnoser 46

9. Utredning 47

9.1. Utredning av misstänkt levercirros i primärvården 47
9.2. Diagnostik av cirros 51
9.3. Fortsatt utredning vid diagnostiserad cirros 56
9.4. Diagnosbesked 83

10. Primärpreventiva åtgärder mot cirroskomplikationer 85

10.1. Primärprofylax mot varixblödning 85
10.2. Primärprofylax mot infektioner 87
10.3. Primärprofylax mot hepatisk encefalopati (HE) 89
10.4. Primärprofylax mot portavens- och annan djup ventrombos 89

11. Behandling 90

11.1. Behandling av grundsjukdomen 90
11.2. Behandling av varixblödning 95
11.3. Behandling av ascites 100
11.4. Behandling av overt HE 107
11.5. Behandling av bakteriella infektioner 110
11.6. Behandling av njursvikt (akut njurskada – acute kidney injury – AKI) och hepatorenalt syndrom (HRS) 112
11.7. Behandling av portavenstrombos hos patienter med cirros 115
11.8. Behandling av hepatopulmonellt syndrom 117
11.9. Behandling av portopulmonell hypertension 118
11.10. Behandling av cirrotisk kardiomyopati 119
11.11. Behandling av osteoporos 119
11.12. Behandling av muskelkramper 120
11.13. Behandling av sexuell dysfunktion 121
11.14. Behandling av trötthet 121
11.15. Behandling av klåda 122
11.16. Nutritionsbehandling 123
11.17. Komplementär behandling 127

12. Uppföljning, övervakning och sekundärprevention 128

12.1. Mål med uppföljning och sekundärprevention 128
12.2. Sekundärprevention efter varixblödning 128
12.3. Sekundärprevention efter spontan bakteriell peritonit (SBP) 129
12.4. Uppföljning och sekundärprevention efter episod med overt hepatisk encefalopati (HE) 130
12.5. Ultraljudsövervakning för tidig upptäckt av hepatocellulär cancer (HCC) 130
12.6. Uppföljning av nutritionsstatus och mikronutrienter 132
12.7. Patientens självrapportering av symtom 134

13. Multidisciplinär konferens 135

13.1. MDK efter levertransplantationsutredning 135
13.2. MDK vid misstanke på hepatocellulär cancer (HCC) 135

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

14. Understödjande vård ... 136

14.1. Teamsynergi (primärvård – specialistvård) 136
14.2. Kuratorskontakt 136
14.3. Fysioterapi och fysisk aktivitet 138
14.4. Beroendevård vid cirros 139

15. Omvårdnad ... 141

15.1. Rekommendationer, omvårdnad 141
15.2. Evidensläge 141
15.3. Egenvård 142
15.4. Omvårdnad i slutenvård 143
15.5. Omvårdnad i öppenvård 144

16. Specifika situationer vid handläggning av patienter med cirros ... 146

16.1. Graviditet vid cirros 146
16.2. Blödningsrisk vid biopsier och dränage på patienter med cirros 149
16.3. Riskbedömning inför kirurgi hos patienter med cirros 152
16.4. Läkemedelsbehandling vid cirros 155
16.5. Akut-på-kronisk leversvikt 157

17. Palliativ vård ... 161

17.1. Syfte 161
17.2. Vilka behöver palliativ vård? 162
17.3. Hinder för palliativ vård vid cirros 164
17.4. Individuell vårdplan 164

18. Kvalitetsregister och kvalitetsindikatorer ... 167

18.1. Levercirrosregistret 167
18.2. Kvalitetsindikatorer och målnivåer 167
18.3. Patientrapporterade mått (PREM OCH PROM) 169

19. Underlag för nivåstrukturering avseende omhändertagandet av patient med cirros ... 171

20. Förslag för fördjupning ... 173

21. Nationell arbetsgrupp för levercirros ... 174

21.1. Nationella arbetsgruppens sammansättning 174
21.2. Nationella arbetsgruppens ordförande och medlemmar 174
21.3. Adjungerade författare 174
21.4. Externa granskare 175
21.5. Jäv och andra bindningar i arbetsgruppen 175
21.6. Vårdprogrammets förankring 176

22. Referenser ... 177

Appendix. Checklistor för kunskapsstöd cirros ... 1

Innehåll Appendix ... 1

1. Handläggning av cirros på akutmottagningen ... 3

1.1. Besöksorsak? 3
1.2. Anamnes 3
1.3. Status 3
1.4. Laboratorieprover 3
1.5. Undersökningar 3
1.6. Kontakta IVA vid: 4
1.7. Riktad handläggning 4

2. Handläggning av akut gastrointestinal blödning vid cirros 5

2.1. Generell målsättning 5
2.2. Gastrointestinal blödning vid känd eller misstänkt cirros 5
2.3. Initial bedömning enligt ABC-schema 5
2.4. Akut behandling 5
2.5. Fortsatt handläggning 6

3. Handläggning av ascites vid cirros 7

3.1. Diagnostik av nydebuterad ascites av måttlig till spänd grad av oklar genes 7
3.2. Diagnostik av ascites orsakad av portal hypertension 8
3.3. Behandling av ascites 9

4. Handläggning av akut njurskada (AKI) och hepatorenalt syndrom (HRS-AKI) vid cirros 12

4.1. Diagnos av AKI 12
4.2. Åtgärd utifrån stadium av AKI 13
4.3. HRS-AKI 14

5. Handläggning av overt hepatisk encefalopati vid levercirros 15

5.1. Överväg differentialdiagnoser 15
5.2. Verifiera diagnosen 15
5.3. Behandling 16
5.4. Animal naming test (ANT) 17

6. Nutrition vid cirros 18

6.1. Allmänna råd till alla patienter med cirros 18
6.2. Screening av alla patienter med cirros 18
6.3. Att tänka på hos patienter med cirros 18
6.4. Indikationer för nutritionsbedömning hos dietist 18
6.5. Nutritionsscreening vid cirros 20

7. Nybesök i öppenvård hos specialist vid misstanke på cirros 21

7.1. Verifiera diagnosen 21
7.2. Etiologisk utredning 21
7.3. Förekomst av esofagogastriska varicer? 21
7.4. Förekomst av signifikanta mängder ascites? 21
7.5. Förekomst av hepatisk encefalopati (HE)? 22
7.6. Initiera screening för tidig diagnos av hepatocellulär cancer (HCC) 22
7.7. Övriga åtgärder 22

8. Fortsatt handläggning hos specialist i öppenvård 23

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

8.1. Kliniska undersökningar och kontroller 23
8.2. Övrigt 23

9. Öppenvårdsbesök till sjuksköterska 24

9.1. Patientutbildning 24
9.2. Omvårdnad oavsett sjukdomsgrad 24
9.3. Kompenserad cirros 24
9.4. Dekompenserad cirros 25

10. Omvårdnadsåtgärder i slutenvård av patient med cirros 27

10.1. Patientutbildning 27
10.2. Nutrition 27
10.3. Ascites och/eller perifera ödem 27
10.4. Gastrointestinal blödning 28
10.5. HE 28
10.6. Bakteriell infektion 28
10.7. Akut njurpåverkan – AKI 28

1. Sammanfattning

Levercirros kan utvecklas efter en kronisk cellskada och innebär inlagring av bindväv (fibros) i leverparenkymet. Bindväven omsluter öar av hepatocyter och bildar nodulära formationer. De vanligaste orsakerna till cirros i Sverige är alkoholrelaterad leversjukdom, kronisk viral hepatit, autoimmun leversjukdom, kryptogen cirros och icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (NAFLD). Det övergripande målet med behandling av levercirros är att förhindra dekompensation.

1.1. Patogenes

Cirros ger upphov till en ökad tryckskillnad mellan vena porta och levervenerna, portal hypertension. När skillnaden uppgår till 10 mmHg eller mer, så kallad kliniskt signifikant portal hypertension, föreligger risk för utveckling av dekompensation. Kompenserad cirros är asymtomatisk med bevarad leverfunktion. Dekompenserad cirros innebär symtom som **varixblödning**, **ascites**, **hepatisk encefalopati** (HE) eller **recidiverande bakteriella infektioner**. En progressiv leverskada i kombination med en tarmderiverad inflammation leder till en kronisk systemisk inflammation, som är ett kännetecken vid dekompenserad cirros. Vid dekompenserad cirros bör man överväga utredning för levertransplantation [1].

1.2. Riskfaktorer

De viktigaste riskfaktorerna är känd kronisk leversjukdom, hög alkoholkonsumtion, tidigare intravenöst missbruk, obesitas eller typ 2-diabetes.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

1.3. Kliniska tecken

Exempel på kliniska tecken är spider nevi eller palmarerytem. Laboratoriemässiga tecken kan vara trombocytopeni, förhöjt PK(INR)och bilirubin, sänkt albumin, eller omvänd ASAT/ALAT-kvot (ASAT>ALAT).

1.4. Radiologiska förändringar

Radiologiska tecken är formförändrad lever med oregelbundet parenkym, venösa kollateraler eller splenomegali. Fynd av esofagusvaricer vid gastroskopi inger stark misstanke på cirros. Vid tecken på cirros bör patienten remitteras till gastroenterologisk/hepatologisk klinik.

1.5. Diagnostik

Patienterna diagnostiseras ofta i sent skede då cirrosen är dekompenserad. Vid tidig upptäckt kan grundsjukdomen behandlas och dekompensationen i bästa fall förhindras eller senareläggas.

Tidig upptäckt kräver att sjukvården uppmärksammar kliniska, laboratoriemässiga eller radiologiska tecken på cirros, speciellt hos individer där riskfaktorer föreligger.

Om det finns misstanke på cirros utan att diagnosen är säkerställd, är första steget ett icke-invasivt test för att utesluta cirros eller för att få underlag om vidare utredning. Som första test rekommenderas FIB-4.

Om testet inte kan utesluta cirros rekommenderas vidare utredning med elastografi. För elastografi remitteras patienten till gastroenterologisk/hepatologisk klinik. Om elastografin visar cirros eller avancerad fibros (även kallad kompenserad avancerad kronisk leversjukdom, på engelska cACLD) bör patienten handläggas på gastroenterologisk/hepatologisk enhet.

1.6. Fortsatt handläggning

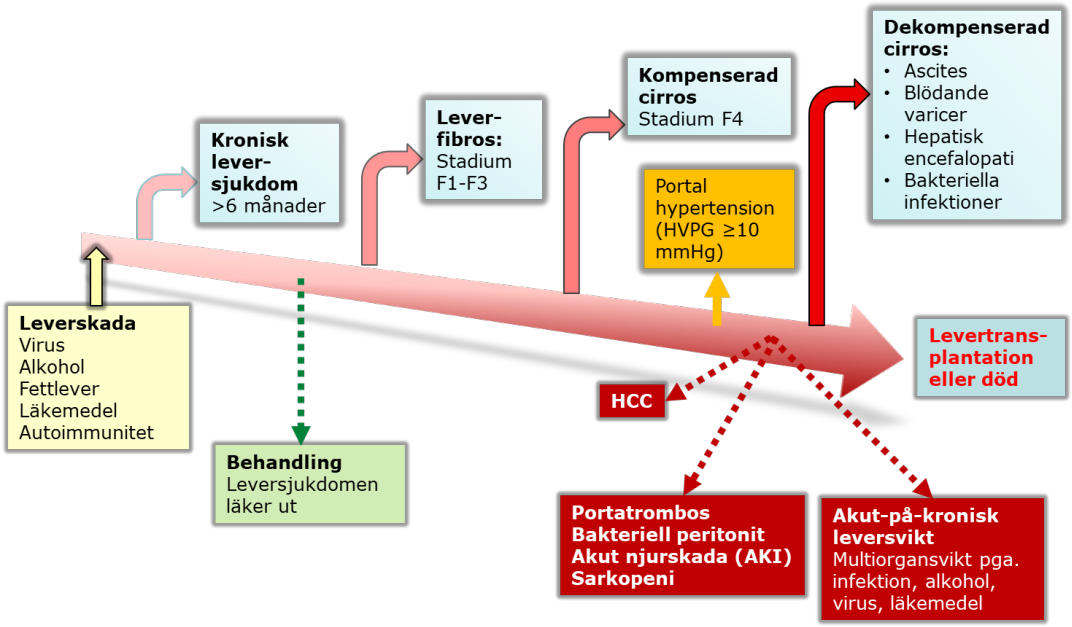
Vid diagnostiserad cirros rekommenderas att:

- behandla grundsjukdomen som lett till utveckling av cirros.
- bedöma leverfunktionen enligt Child-Pugh-klassifikationen.
- beställa bukradiologi (vanligen ultraljud buk) för att bedöma förekomst av portal hypertension, ascites, hepatocellulär cancer (HCC) eller portatrombos.
- bedöma eventuella varicer med gastroskopi (om leverstelheten >20 kPa eller TPK <150 x 10^9/L).
- initiera primärprofylax mot varixblödning med icke-selektiv betablockad eller ligaturbehandling, vid förekomst av medelstora/stora varicer.
- screena för undernäring och remittera till dietist vid risk för undernäring
- beställ bentäthetsmätning för att upptäcka eventuell osteopeni/osteoporos.
- informera patienten om absolut avhållsamhet från alkohol och remittera till beroendekonsult vid misstanke på beroendeproblematik.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

- ge allmänna livsstilsråd om till exempel proteinrik kost och fysisk aktivitet för att undvika sarkopeni eller obesitas, och ta ställning till substitution av mikronutrienter (till exempel vitamin D).
- ta ställning till ultraljudsövervakning för tidig upptäckt av hepatocellulär cancer (HCC).

Vid kompenserad cirros bör patienten kontrolleras på gastroenterologisk/hepatologisk mottagning, vanligen 1–2 gånger per år. Ultraljud buk utan kontrast bör göras halvårsvis om inga kontraindikationer för HCC-behandling föreligger. Om ultraljud visar misstänkt fokalitet bör en 4-fas datortomografi eller magnetkameraundersökning av levern göras utan dröjsmål enligt SVF levercancer.



Figur 1. Schematisk bild av tidsförloppet från uppkomst av leverskada, via leverfibros, till kompenserad och dekompenserad cirros. HVPG=hepatic venous pressure gradient (den venösa tryckgradienten mellan vena porta och levervenerna), HCC=hepatocellulär cancer, AKI=acute kidney injury.

1.7. Ascites och hepatorenalt syndrom

Det vanligaste dekompensationssymtomet är ascites. Vid nydebuterad symtomatisk ascites bör diagnostisk buktappning göras för bedömning av LPK, polymorfkärniga neutrofila leukocyter (Asc-LPK-poly) och albumin i ascitesvätskan. Vid hög halt Asc-LPK-poly (>0.25 x 10^9/L) föreligger spontan bakteriell peritonit som behandlas med antibiotika. En albumingradient mellan blod och ascites på >11 g/L styrker att ascites orsakas av portal hypertension och inte av malignitet.

Ascites behandlas med diuretika, ofta spironolakton och furosemid i kombination. Patienten bör minimera intaget av salt i kosten och få kostråd av dietist. Förutom ett minskat saltintag bör man säkerställa att patienten får i sig tillräckligt med energi och protein. Vätskerestriktion ordineras

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

endast vid uttalad hyponatremi, som beror på utspädning på grund av vätskeretention. Vid spänd ascites görs terapeutisk buktappning. Asc-LPK-poly bör kontrolleras vid varje tappningstillfälle.

Efter genomgången spontan bakteriell peritonit bör sekundärprofylax med antibiotika sättas in. Recidiverande/refraktär ascites behandlas med upprepade buktappningar, transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) eller levertransplantation.

Vid ascites föreligger ofta central hypovolemi och aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS) vilket kan leda till renal vasokonstriktion och hepatorenalt syndrom (HRS). Akut njurskada (eng. acute kidney injury, AKI) vid cirros har oftast andra orsaker än HRS, till exempel prerenal njursvikt eller akut tubulär nekros. Om njurpåverkan inte hävs med rehydrering och albumin kan HRS-AKI föreligga, vilket behandlas med vasoaktivt läkemedel, till exempel terlipressin, i kombination med albumin.

1.8. Varixblödning

Ett annat dekompensationsymtom är varixblödning. En akut gastrointestinal blödning hos en patient med cirros bör alltid behandlas som en varixblödning tills motsatsen är bevisad. I akutskedet ges vasoaktiv behandling med terlipressin eller oktreotid, samt antibiotika intravenöst. Gastroskopi bör göras senast inom 24 timmar, helst inom 12 timmar. Blödande esofagusvaricer behandlas med bandligaturer och gastriska varicer med cyanoakrylat. Hos patienter med Child-Pugh C (≤ 13 poäng) eller Child-Pugh B och pågående blödning vid gastroskopin, bör förebyggande TIPS övervägas för att undvika reblödning och minska mortaliteten. I dessa fall bör TIPS läggas snarast, helst inom 72 timmar. Vid reblödning eller bristfällig blödningskontroll trots ligaturbehandling och vasoaktiv behandling bör en akut TIPS läggas. Efter varixblödning ges sekundärprofylax med icke-selektiv betablockad tills vidare, och upprepade bandligaturer en gång per månad, tills varicerna inte går att ligera längre. Därefter görs kontrollgastroskopi det första året efter eradikering och sedan en gång per år om ingen ny blödningsepisod uppstår.

1.9. Hepatisk encefalopati (HE)

Screening för HE kan göras med animal naming test (ANT). Diagnosen icke-observerbar (dold, subklinisk eller kovert) encefalopati kan ställas med psykometriska tester, medan overt HE är observerbar. Vid misstanke på HE bör andra orsaker till medvetanderubbning uteslutas. Ett ammoniumjonvärde i serum <70 µmol/L talar för annan orsak. Vid akut overt encefalopati eftersöks och behandlas utlösande orsak till exempel förstoppning, blödning, infektion, dehydrering eller intag av sedativa. Behandlingen utgörs av laktulos, oralt eller rektalt, med tillägg av rifaximin vid återkommande eller persisterande encefalopati. Patienten bör bedömas av dietist och ordineras ett adekvat protein- och energiintag för att motverka proteinkatabolism. Proteinrestriktion är kontraindicerad. Överväg tillägg av grenade aminosyror.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

1.10. Bakteriella infektioner

Patienter med dekompenserad cirros har nedsatt immunförsvar och löper ökad risk att drabbas av upprepade bakteriella infektioner, ofta spontana. Symtom på infektion kan vara milda, varför bakteriell infektion ska misstänkas tidigt vid dekompensation och odlingar tas frikostigt. Detta gäller särskilt om patienten insjuknar i encefalopati. Empirisk antibiotikabehandling bör ges så snart som möjligt vid diagnos av infektion, eftersom en bakteriell infektion snabbt kan sprida sig och i värsta fall leda till multiorgansvikt, så kallad akut-på-kronisk leversvikt.

1.11. Prognos

Överlevnaden vid dekompenserad cirros är kraftigt reducerad. Vid tydligt nedsatt livskvalitet och svårbehandlad cirrossymtomatologi bör patienten utredas för levertransplantation. Kontraindikationer är pågående aktivt missbruk, bristande följsamhet, hjärt-, kärl- eller lungsjukdom som omöjliggör stor kirurgi eller malignitet utanför levern som inte är möjlig att behandla kurativt. Tidig kontakt med ett transplantationscentrum rekommenderas.

1.12. Omvårdnad

Patienter med dekompenserad cirros har ett omfattande vårdbehov, ofta med ett stort antal slutenvårdstillfällen. Slutenvårdsbehovet kan minska om patienten vårdas på en tvärprofessionell mottagning. Tillgång till sjuksköterska, gastroenterolog/hepatolog, kurator, fysioterapeut och dietist möjliggör tidig upptäckt och snar behandling av dekompensationssymtom, infektioner och malnutrition. En kontaktsjuksköterska bör fungera som koordinator. Dessa patienter har en nedsatt livskvalitet och en kort förväntad livslängd varför ett palliativt förhållningssätt bör implementeras. Detta inkluderar information till både patient och anhöriga om egenvård, hur man hanterar dekompensationssymtom och att ge stöd i juridiska, psykologiska och existentiella spörsmål. Även patienter som väntar på levertransplantation befinner sig i en livskris med risk för död, och behöver bemötas med ett palliativt och stödjande förhållningsätt.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

2. Inledning

2.1. Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet är utarbetat inom Nationellt system för kunskapsstyrning hälso- och sjukvård av nationell arbetsgrupp för cirros och fastställt av Nationellt programområde för mag- och tarmsjukdomar. Beslut om implementering tas i respektive region.

Vårdprogrammet vänder sig till samtliga vårdgivare som utreder och behandlar patienter med cirros hos vuxna.

2.2. Standardiserade vårdförlopp

För diagnosen cirros finns inga standardiserade vårdförlopp framtagna. För misstanke på levercellscancer som upptäcks inom ramen för detta vårdprogram finns Standardiserat vårdförlopp (SVF) Primär levercancer, gällande från och med 2018-09-11.

2.3. Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i hälso- och sjukvårdslagen (HSL 2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls.

God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt på begäran eller vid behov, samt vid allvarlig sjukdom information om möjlighet till ny medicinsk bedömning även inom annan region.

Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det så kallade patientrörlighetsdirektivet ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt vårdgarantin (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

2.4. Metodbeskrivning – så har vårdprogrammet arbetats fram

2.4.1. Arbetsgruppens sammansättning och arbetsformer

Detta vårdprogram är skapat på uppdrag av Nationellt programområde (NPO) mag- och tarmsjukdomar, som i samråd med professionsföreningarna nominerat och utsett experter till Nationell Arbetsgrupp (NAG) levercirros. Den nationella arbetsgruppen har bestått av sex specialister i medicinsk gastroenterologi och hepatologi, en specialistsjuksköterska, en specialistdietist, två patientrepresentanter samt ett processtöd från Västra sjukvårdsregionen. Specialistläkare i allmänmedicin, palliativ medicin, koagulationssjukdomar och medicinsk gastroenterologi och hepatologi samt sjukgymnast och kurator har anlitats som adjungerade författare och granskare. Samtliga Sveriges sex sjukvårdsregioner har varit representerade i arbetsgruppen. Det generiska ramverk som har tagits fram av Nationellt system för kunskapsstyrning av Sveriges regioner i samverkan har använts som metodstöd när vårdprogrammet utformats.

En särskild adjungerad arbetsgrupp har utvecklat dokumentet ”Min Vårdplan”. Detta dokument ingår inte i vårdprogrammet utan publiceras separat i digitalt format på 1177 i samband med implementeringen av vårdprogrammet.

2.4.2. Kvalitetsgranskning av befintliga vårdprogram och riktlinjer

Handläggningen av cirros omfattar flera olika processer från tidig upptäckt i primärvård till handläggning av komplikationer inom specialistvård och avancerad behandling inom högspecialiserad vård. Arbetsgruppen har identifierat de olika stegen i processen och markerat avgränsningar mot närliggande vårdprogram som avhandlar utredning av förhöjda leverprover, handläggning av hepatocellulär cancer, cirros hos barn samt utredning inför levertransplantation. Dessa områden omfattas inte av detta vårdprogram. Arbetsgruppen identifierade därefter specifika situationer som är unika vid handläggningen av patienter med cirros. Redogörelse för dessa är samlades i avsnitt 16 i detta vårdprogram.

Vidare har NAG identifierat befintliga vårdprogram och riktlinjer. Samtliga riktlinjer publicerade av de två internationella organisationerna för leversjukdom, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) och European Association for the Study of the Liver (EASL) listades och elva av dessa som berör cirros identifierades [2-12]. Svenska vårdprogram publicerade av Svensk Gastroenterologisk Förening (SGF) gicks igenom och två av dessa, som berörde handläggning av ascites och varicer, bedömdes aktuella för området [13, 14]. Vårdprogram levercellscancer har ett avsnitt om övervakning av patienter med cirros vilket också inkluderades i granskningen [15]. Arbetsgruppen beslutade att AGREE-bedöma de elva internationella riktlinjerna och 3 nationella vårdprogrammen samt en lokal riktlinje. AGREE II är ett validerat bedömningsinstrument, där olika domäner poängsätts [16]. AGREE-bedömningen gjordes av 2–3 personer per riktlinje/vårdprogram och diskuterades i gruppen för att uppnå konsensus.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Vårdprogram (referens samt ämne)	Antal granskare	Genomsnittlig gradering av variabler (A-D resp. 1–3)						
		A	B	C	D	1	2	3
5 (Dekompenserad levercirros)	3	5,3	5,7	6,0	5,3	5,7	6,0	6,0
6 (ALD)	3	6,3	6,7	6,3	6,7	6,7	6,3	6,3
3 (NAFLD)	3	5,3	6,7	5,7	5,0	5,3	5,7	6,0
10 (Ascites)	3	5,3	5,7	5,0	6,3	5,7	5,7	5,7
9 (HE)	3	5,3	6,0	5,7	4,0	5,3	4,3	4,0
14 (Varicer)	3	6,0	5,3	5,7	6,7	6,0	6,7	6,7
7 (Nutrition)	2	6,0	6,0	5,5	6,0	6,0	7,0	5,5
4 (Vaskulära leversjukdomar)	2	5,0	5,5	4,0	5,5	5,5	5,0	5,0
15 (HCC-övervakning)	2	5,0	5,0	5,5	5,5	5,0	6,0	5,0
2 (Icke-invasiva fibrostest del 1)	2	3,0	4,5	2,5	2,5	3,0	2,5	2,0
12 (Icke-invasiva fibrostest del 2)	2	5,5	6,0	5,0	5,0	6,0	5,5	5,5

Tabell 1. Lista över vårdprogram som granskats (numren hänvisar till referenslistan) och AGREE-variabler som graderats med 1–7 där 7 är högst. Variablerna har markerats med A-D respektive 1–3 enligt AGREE:

A. PROCESS OF DEVELOPMENT: Rate the overall quality of the guideline development methods.
B. PRESENTATION STYLE: Rate the overall quality of the guideline presentation.
C. COMPLETENESS OF REPORTING: Rate the completeness of reporting.
D. CLINICAL VALIDITY: Rate the overall quality of the guideline recommendations.
1. Rate the overall quality of this guideline.
2. I would recommend this guideline for use in practice.
3. I would make use of a guideline of this quality in my professional decisions.

2.4.3. Föredragande (områdesansvariga) i arbetsgruppen och litteratursökning

Arbetsgruppen delades in i områdesansvariga utifrån kompetens, vilka ansvarade för samanställning av brödtext, litteratursökning, evidensgradering och rekommendationer inom sitt respektive område. Patientrepresentant deltog aktivt i utformande av riktlinjer kring omvårdnad, PROM/PREM, egenvård och uppföljning, samt granskade övriga avsnitt. Områdesansvarig adjungerade vid behov utomstående specialister inom kunskapsfältet för textgranskning. I de fall där spetskompetens saknades i arbetsgruppen ombads en utomstående nationell expert på området skriva textavsnitt och rekommendationer.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Litteratursökning gjordes av respektive områdesansvarig via PubMed, vid behov med hjälp av medicinskt bibliotek på respektive sjukhus. Någon gemensam litteratursökning för hela arbetsgruppen har inte gjorts. Textavsnitt med referenser som respektive grupp tagit fram mejlades ut till samtliga i arbetsgruppen för granskning inför varje möte. Under mötena justerades textavsnitt, referenser togs bort och lades till och graden av evidens värderades. Någon systematisk bedömning av publikations-bias i de granskade publikationerna har inte gjorts.

2.4.4. Evidensgradering av rekommendationerna

För evidensgradering har arbetsgruppen använt samma gradering som European Association for the Study of the Liver (EASL) i deras riktlinjer för handläggning av dekompenserad cirros [5]. Efter diskussion med stödfunktionen inom Nationellt system för kunskapsstyrning beslutade arbetsgruppen att inte genomföra en ny värdering av det vetenskapliga underlaget enligt GRADE (”The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation”) [17]. En korrekt GRADE-värdering kräver omfattande arbete med systematisk detaljgenomgång av samtliga publikationer inom fältet. Kunskapsområdet cirros är alltför omfattande och arbetsgruppens resurser begränsade för en komplett GRADE-bedömning. Dessutom finns redan publicerade evidensgraderingar inom EASL och AASLD. För att harmonisera arbetsgruppens arbete med internationella riktlinjer beslutades att använda samma skala som EASL [5].

EASL:s gradering innebär att det vetenskapliga underlaget i rekommendationerna graderas enligt nedan:

- **Evidensgrad I** Randomiserade, kontrollerade studier
- **Evidensgrad II-1** Kontrollerade studier utan randomisering
- **Evidensgrad II-2** Kohortstudier. Observationsstudier. Fall-kontrollstudier.
- **Evidensgrad II-3** Multipla fallstudier. Experimentella data.
- **Evidensgrad III** Konsensusbedömningar av respekterade auktoriteter. Deskriptiv epidemiologi.

I de fall där arbetsgruppen inte funnit vetenskapligt underlag i form av publicerade studier, men rekommendationer enligt klinisk praxis, har detta angivits som Evidensgrad III.

2.4.5. Styrkan av rekommendationerna och konsensusprocessen i gruppen

EASL:s evidensgradering anger också styrkan i rekommendationerna, enligt nedan:

- **Stark**: Hög kvalitet i evidensgraden, alternativt bred klinisk erfarenhet eller klinisk praxis, i kombination med antagande av starkt utfall för patienten, och rimlig kostnad i förhållande till utfall.
- **Svag**: Variabilitet i preferenser och värde, högre kostnad – nytta kvot.

En rekommendation har angivits som ”Stark” i de fall då arbetsgruppen varit överens om hög evidenskvalitet i kombination med starkt utfall för patienten till en rimlig kostnad. ”Svag”

rekommendation har angivits när arbetsgruppen bedömt att utfallet för patienten varit svagt eller kostnaden hög i förhållande till nyttan. För flera rekommendationer saknas vetenskaplig evidens, vilket angivits som evidensgrad III. En sådan rekommendation kan ändå ha angivits som ”Stark” om den är grundad på bred klinisk erfarenhet i den tvärprofessionella arbetsgruppen i kombination med starkt utfall för patienten till en rimlig kostnad. På samma sätt kan en rekommendation ha angivits som ”Svag” tros hög evidensgrad, om arbetsgruppen bedömt utfallet för patienten som svagt.

Samtliga rekommendationer har diskuterats under möten med hela arbetsgruppen, med områdesansvarig som föredragande. I de fall gruppen varit oense om en rekommendation har underlaget bedömts på nytt till konsensus har uppnåtts. I enstaka fall har konsensus inte nåtts och rekommendationen har då bedömts som tveksam och utgått.

2.4.6. Kvalitetsindikatorer för vård av patienter med cirros

För framtagandet av kvalitetsindikatorer för vård av patienter med cirros gjordes först en genomgång av befintlig litteratur på området, där en nyckelreferens identifierades [18]. Därefter kontaktades styrgruppen för Svenska Registret för Levercirros (SRL) som är under uppbyggnad på Uppsala Clinical Research Center, för att erhålla de variabler som registreras i SRL. Arbetsgruppen tog därefter en lista på kvalitetsindikatorer som dels byggde på mätning av variabler i SRL, dels bedömdes kunna extraheras från framtida journalsystem. Listan gick ut på remiss till lever- gallvägs- och pankreasutskottet i Svensk Gastroenterologisk Förening och efter återkoppling kortades listan till cirka 20 process- och utfallsmått. Förslaget gick därefter ut på remiss till professionsnätverket SweHep med representanter för hepatologi vid Sveriges samtliga universitetssjukhus. Indikatorerna diskuterades vid SweHeps vårmöte mars 2021 och listan minskades till 14 process- och utfallsmått som bedöms kunna mätas i SRL och från befintliga journalsystem. Denna lista ingår i detta vårdprogram. I samråd med Svensk sjuksköterskeförening har tillägg gjorts av 4 processmått gällande omvårdnad.

2.4.7. Konsekvensanalys (appendix)

Konsekvensanalysen har utarbetats från publicerade prevalens- och incidenssiffror i en populationsbaserad studie i Skåne [19] samt statistik från Socialstyrelsen från 2019. Underlaget har varit behäftat med osäkerhet eftersom det finns ett stort antal oupptäckta fall av cirros i Sverige, och diagnosregistreringen inte är uniform. Samtliga bedömningar i konsekvensanalysen har gjorts av arbetsgruppen i konsensus. Den ekonomiska beräkningen har genomförts av arbetsgruppen i samarbete med hälsoekonom Jahangir Khan vid Göteborgs Universitet, inom ramen för stödfunktionen från Västra Götalandsregionen. Den ekonomiska beräkningen har syftat till att redovisa merkostnader inom specialistvården i förhållande till nuläget, och är en approximation som byggt på uppskattning eftersom precisa underlag har saknats.

2.4.8. Checklistor (appendix)

Checklistorna i slutet av vårdprogrammet har tagits fram som ett praktiskt verktyg för att underlätta i den kliniska vardagen. De bygger på de rekommendationer som angivits i vårdprogrammet, men checklistorna saknar referenser och värdering av evidens. De är ett komplement till vårdprogrammet som fastställts i konsensus.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

3. Mål med vårdprogrammet

Målet med vårdprogrammet är att förbättra livskvalitet och överlevnad för patienter med cirros genom att:

- standardisera diagnostik, behandling och uppföljning
- underlätta hög och likformig kvalitet på omvårdnad och behandling i hela landet
- samla tillgänglig kunskap för att underlätta implementering av ovanstående.

Varje region behöver skapa rutiner för att vårdprogrammet ska kunna anpassas och genomföras lokalt och regionalt.

Mätbara mål som syftar till att mäta förbättring presenteras i kapitel 18.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

4. Bakgrund och orsaker

4.1. Definition av levercirros

Levercirros kan utvecklas efter en kronisk cellskada och innebär inlagring av bindväv (fibros) i leverparenkymet. Leverarkitekturen byggs om med tillkomst av noduli med regenererande hepatocyter (regenerationsnoduli) omgivna av fibros. Cirros är således en histopatologisk diagnos men hos många patienter kan diagnosen fastställas utan leverbiopsi med hjälp av avbildande, elastografiska, endoskopiska och biokemiska undersökningsmetoder.

4.2. Epidemiologi

I en populationsbaserad studie från Skåne 2016 [19] beräknas incidensen av levercirros till 14,1/100 000/år för personer över 18 års ålder. Incidensen är obetydlig hos personer yngre än 35 år. Män har högre incidens av cirros än kvinnor, som högst cirka 45/100 000/år i åldersgruppen 60–69 år, medan incidensen är stabil för kvinnor mellan 50 och 80 års ålder (15–20/100 000/år).

I samma rapport beräknades prevalensen av cirros hos den vuxna befolkningen (≥18 år) till 67/100 000. I Socialstyrelsens statistik från år 2019 är prevalensen cirka 110/100 000 invånare. Viss dubbelregistrering av cirrosdiagnoser finns dock i den statistiken (bland annat K703 och K746). Siffrorna från Skåne och Socialstyrelsen motsvarar 5 500–9 000 personer med cirros som har kontakt med sjukvård i Sverige under loppet av ett år. Eftersom cirros är underdiagnostiserat är den verkliga prevalensen i befolkningen sannolikt högre.

I Sverige avlider varje år cirka 1 400 personer i leversjukdom, inkluderande hepatocellulär cancer (HCC). Det utgör en relativt liten andel (cirka 1,5 %) av det totala antalet dödsfall i Sverige. Trenden internationellt är emellertid att leversjukdomar orsakar allt fler dödsfall. Från Storbritannien har rapporterats att leversjukdom inom kort kommer att passera hjärt-kärlsjukdomar som den vanligaste dödsorsaken hos individer i arbetsför ålder [20]. Även om cirros orsakad av hepatit C kommer att minska tack vare effektiv behandling, finns det andra orsaker till fortsatt hög, och möjligen ökande, incidens av cirros såsom övervikt och typ 2-diabetes, vars incidens ökar.

Cirros utvecklas långsamt (10–50 år från debut av leversjukdom) och patienterna är ofta asymtomatiska innan de söker vård på grund av livshotande komplikationer associerade med dekompenserad cirros. I en studie från England sågs att 75 % av 5 000 patienter med cirros som remitterades akut till sjukhus aldrig haft kontakt med gastroenterologiska/hepatologiska enheter vilket tyder på att leversjukdomen tidigare var oupptäckt [21].

Arbetsgruppen betonar vikten av att man på patienter med cirros alltid lägger till ICD-koden för cirros K74.6 vid underliggande leversjukdom som saknar en underdiagnoskod för cirros, inte minst med hänsyn till statistik och framtida registerstudier.

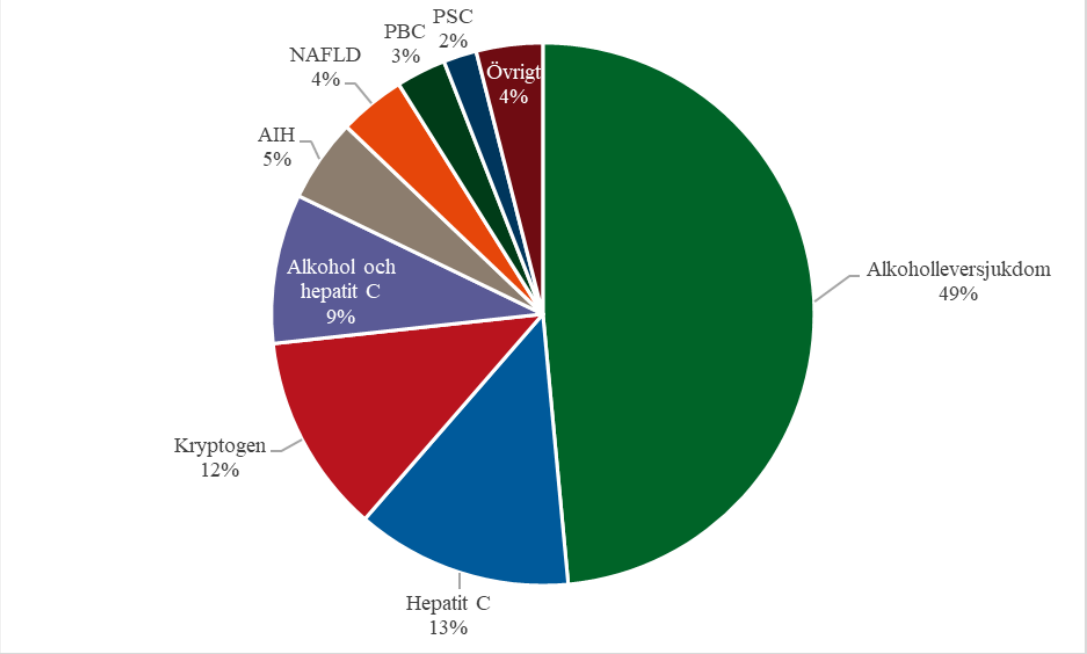
Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

4.3. Etiologi

De vanligaste orsakerna till cirros i västvärlden är alkoholrelaterad leversjukdom (ALD), kronisk viral hepatit, kryptogen cirros, icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (NAFLD)), samt autoimmun leversjukdom [22]. Fördelningen i den svenska studien illustreras i Figur 2. Det har föreslagits att de flesta patienter med kryptogen cirros sannolikt har NAFLD som bakomliggande etiologi men detta har ifrågasatts i en studie där man föreslår att kryptogen cirros är en separat entitet med okänd etiologi [23, 24].

Andra mindre vanliga orsaker till cirros är:

- hemokromatos
- α_1-antitrypsinbrist
- Wilsons sjukdom
- läkemedel (till exempel metotrexat, amiodaron, isoniazid)
- Budd-Chiaris syndrom
- cystisk fibros
- hjärtsvikt.



Figur 2. Bakomliggande orsaker till cirros i Sverige [19]. PSC=primär skleroserande kolangit, PBC=primär biliär kolangit, AIH=autoimmun hepatit, NAFLD=non-alcoholic fatty liver disease.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

4.4. Patogenes

4.4.1. Kronisk cellskada leder till fibros

En kronisk leverskada till följd av virus, autoimmun inflammation, oxidativ stress eller toxisk påverkan leder till en inflammatorisk reaktion med aktivering av leverns makrofager, Kupffercellerna och frisättning av cytokiner. Detta leder till att stellatcellerna i Disses spatium aktiveras, prolifererar och transformeras till myofibroblaster som producerar kollagen [25]. Den ökade produktionen av matrix balanseras av matrix-metalloproteinaser som bryter ner kollagen. Om den utlösande faktorn elimineras kan fibrosen minska. Om cellskadan är utdragen över många år, sker en successiv progress av fibrosen till cirros. Vid viral och autoimmun inflammation deponeras kollagenet vanligtvis periportalt, medan det vid alkoholleversjukdom och NAFLD främst ses centrilobulärt. För stadieindelning av fibros se avsnittet Diagnostik av cirros.

4.4.2. Patogenes bakom portal hypertension, varicer och systemisk inflammation

Portal hypertension är den direkta orsaken till uppkomst av ascites, varicer och varixblödning och bidrar till utvecklingen av övriga komplikationer vid cirros. Normalt är tryckskillnaden mellan vena porta och levervenerna låg, 1–5 mmHg. Vid högre tryckskillnad föreligger portal hypertension, som blir kliniskt signifikant vid ≥10 mmHg

Portatrycket mäts som den hepatiska venösa tryckgradienten (hepatic venous pressure gradient - HVPG), vilket innebär tryckskillnaden mellan vena porta och levervenerna, och bedöms enligt följande:

- 0–5 mmHg: Normalt
- >5 mmHg: Portal hypertension
- ≥10 mmHg: Kliniskt signifikant portal hypertension. Risk för utveckling av ascites och varicer
- >12 mmHg: Risk för varixblödning

Varicer är abnorma förbindelser mellan de portomesenteriella venerna och systemcirkulationen. De kan uppstå på många ställen i buken, men det område där blödningsrisken är som störst är i nedre esofagus och i magsäckens övre del. Varicer utvecklas antingen via neo-angiogenes eller genom att pre-existerande tunna kärl blir dilaterade på grund av tryckstegringen.

Cirros är den vanligaste orsaken till portal hypertension, och hypertensionen är då av sinusoidal typ. Detta betyder att det finns ett tryckfall över sinusoiderna med förhöjt tryck på portasidan medan trycket på levervensidan är normalt.

HVPG-mätning görs via levervenskateterisering med indirekt mätning av portatryck och direkt mätning av levervenstryck. Metoden är tillförlitlig endast vid sinusoidal portal hypertension (cirros) och ger felaktiga mätvärden vid hypertension av andra orsaker.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Portatrycket styrs av den intrahepatiska resistensen och det portala inflödet. Båda komponenterna ökar vid cirros med portal hypertension. Den ökade sinusoidala resistensen består av en statisk och en dynamisk komponent. Den statiska komponenten beror på ökad perisinusoidal fibrotisering, mikrotromber och kompression från cirrotiska noduli. Den dynamiska komponenten orsakas av kontraktion av perisinusoidala myofibroblaster.

Det ökade portala inflödet beror på dilatation av små och medelstora artärer inom splanknikusområdet. Den arteriella vasodilatationen orsakas av lokal produktion av kväveoxid via en interaktion mellan leverskadan och den tarmderiverade inflammationen. Detta leder till en kronisk systemisk inflammation, som är ett kännetecken vid avancerad cirros. Ett exempel är njurskada vid cirros. Njurskadan är delvis funktionell, orsakad av vasoaktiva substanser, och delvis orsakad av systemisk inflammation. Kompensatoriska antiinflammatoriska mekanismer balanserar den inflammatoriska reaktionen. En störd balans mellan dessa system ökar risken för bakteriella infektioner [26, 27].

En normal tarmslemhinna utgör en välfungerande barriär mot bakterier, lipopolysackarider och andra endotoxiner. Med progredierande cirrosutveckling försvagas tarmbarriären. Tarmmotoriken ändras, tunntarmen koloniseras av bakterier från kolon och tarmfloran blir mer patogen. Bakterier och bakteriella produkter passerar till portablodet och når levern. Cytokiner från levern försämrar tarmbarriären ytterligare. Skadorna i levern och tarmbarriären förstärker varandra vilket ökar graden av systemisk inflammation [28].

Splanknikusdilatationen leder till en nedsatt vaskulär resistens vilket orsakar arteriell hypotension och kompensatoriska mekanismer. Ökad hjärtfrekvens och slagvolym leder till högre hjärtminutvolym. Utsöndringen av noradrenalin, renin-angiotensin-aldosteron och antidiuretiskt hormon ökar. Detta resulterar i högre kärltonus, minskad glomerulär filtration och lägre utsöndring av natrium och vatten via njurarna i ett försök att öka plasmavolymen.

4.4.3. Patogenes bakom ascites och njurpåverkan

Den perifera vasodilatationen leder till central hypovolemi, sjunkande arteriellt blodtryck och sänkt organperfusion, där njurarna är mest utsatta. När den effektiva blodvolymen sjunker aktiveras baroreceptorer, som aktiverar det sympatiska nervsystemet, renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) och arginin-vasopressininsöndringen. Dessa hormoner leder till vasokonstriktion samt natrium- och vattenretention. Kombinationen av portal hypertension och natrium- och vattenretention leder till att ett proteinfattigt transsudat, ascites, läcker ut i bukhålan [5].

Den reflektoriska vasokonstriktionen i njurarna resulterar i en renal hypoperfusion som tilltar med sjunkande blodtryck. Substanser från patogener (pathogen-associated molecular patterns, PAMP:s) aktiverar bildning av proinflammatoriska cytokiner, till exempel TNF-α och interleukin-6. Leverskadan kan också ge upphov till ämnen (damage-associated molecular patterns, DAMP:s) som aktiverar immunförsvaret och ger upphov till tubulära njurskador och mikrovaskulär dysfunktion [26, 29]. Uttalad kolestas kan skada njurtubuli på grund av utfällning av gallsalter. Akut njurskada (eng. acute kidney injury, AKI) vid avancerad leversjukdom är associerad med dålig prognos. Prognosen beror på

etiologin till AKI. Prerenal orsak till AKI är vanligast. Hepatorenalt syndrom (HRS-AKI) är en specialform av prerenal njursvikt vid avancerad leversjukdom, som inte förbättras av rehydrering. Tidigare ansågs hepatorenalt syndrom vara enbart av funktionell karaktär. Nyare studier visar att orsaken är multifaktoriell och inkluderar både hemodynamisk dysfunktion och inflammation, samt att strukturella förändringar kan förekomma [5, 30].

4.4.4. Patogenes bakom hepatisk encefalopati (HE)

HE orsakas av leverns oförmåga att metabolisera ämnen som ammoniak vilket är toxiskt för det centrala nervsystemet. Det finns dock inte någon tydlig korrelation mellan blodnivåer av ammoniak och grad av encefalopati. Ammoniak produceras i mag-tarmkanalen genom bakteriell nedbrytning av aminosyror, aminer, puriner och urea. Enterocyter omvandlar också glutamin till glutamat och ammoniak genom inverkan av enzymet glutaminas. Under normala förhållanden omvandlas ammoniak till urea i hepatocyterna. Glutaminsyntetas kan också använda ammoniak för att syntetisera glutamin från glutamat [31]. Vid minskad levercellsmassa eller portosystemiska shuntar ansamlas ammoniak i kroppen. Skelettmuskulatur saknar ureacykel, men har glutaminsyntetas, som induceras vid cirros. Den muskelatrofi som ses i slutstadier av cirros bidrar till att halterna av ammoniak ökar [32].

Ammoniak, som vid fysiologiskt pH föreligger i form av ammoniumjoner, diffunderar till centrala nervsystemet och tas upp av astrocyterna. I mitokondrierna utövar ammoniak toxiska effekter genom reaktiva syreradikaler och genom att orsaka störningar i membranpermeabiliteten. Följden blir en astrocytär dysfunktion där störning av excitatoriska och inhibitoriska postsynaptiska potentialer ingår.

Bidragande faktorer till HE kan vara hyponatremi som medför sänkta halter intracellulärt myoinositol, hypokalemi som ökar ammoniumproduktionen i njurarna, metabolisk alkalos som ökar omvandlingen av ammonium till ammoniak som lättare diffunderar genom blod–hjärnbarriären, zinkbrist (zink är substrat i ureacykeln), infektion, vävnadsskada (cytokiner och reaktiva syreradikaler försämrar den intracellulära signaleringen i astrocyterna) och brist på grenade aminosyror som leder till ökad syntes av glutamin [33].

4.4.5. Patogenes bakom hepatopulmonellt syndrom (HPS)

HPS består av triaden leversjukdom, arteriell hypoxemi samt intrapulmonell vasodilatation och kan ses vid portal hypertension.

Patogenesen av HPS är okänd men troligtvis multifaktoriell. Bakteriell translokation och intestinal endotoxemi leder till frisättning av vasoaktiva mediatorer, till exempel kväveoxid, som ger en pulmonell vasodilatation. Den skadade levern kan inte metabolisera cirkulerande vasodilatorer. En systemisk inflammation bidrar till ackumulering av makrofager i lungornas mikrocirkulation. Genpolymorfismer involverade i angiogenesen kan öka risken för HPS [5].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

4.4.6. Patogenes bakom ökad infektionskänslighet

Den ökade infektionskänsligheten vid cirros beror på förändrad tarmflora, ökad intestinal permeabilitet, genetiska faktorer och cirros-associerad immundysfunktion. Förändringarna i tarmens mikrobiota kan vara kvantitativa (bakteriell överväxt) och kvalitativa (tarmdysbios). Bakteriell överväxt i tunntarmen är vanlig hos patienter med cirros. Nedsatt magsyrasekretion, minskad tarmmotilitet och portal hypertension bidrar till bakteriell överväxt [34].

Ökad intestinal permeabilitet är vanlig hos patienter med avancerad cirros och infektiösa/septiska komplikationer [34].

Toll-lika receptorer och Nod-lika receptorer känner igen extracellulära bakterier, vilket leder till frisättning av antimikrobiella peptider. Genetiska variationer i dessa receptorer är relaterade till ökad förekomst av infektioner vid cirros, till exempel spontan bakteriell peritonit [34].

Cirros-associerad immundysfunktion beror på dysfunktion av immuncellerna och systemisk inflammation. Dysfunktion av immuncellerna orsakas av endoteldysfunktion, minskad proteinsyntes och försämrad funktion av immunceller. Systemisk inflammation drivs av bakteriella och molekylära produkter som produceras av den skadade levern (se 4.4.3 Patogenes bakom ascites och njurpåverkan). Detta kan leda till immunparalyAkut-på-kronisk leversvikts, multiorgansvikt och sekundära infektioner [35].

4.4.7. Patogenes bakom portopulmonell hypertension (PPHT)

Patofysiologin vid PPHT är inte klarlagd. [5, 36]. Ett flertal teorier har föreslagits. Den mest vedertagna hypotesen bygger på en obalans mellan vasodilaterande och vasokonstriktiva mediatorer. De metaboliseras vanligtvis i levern men vid cirros med utvecklat kollateralsystem når de i stället den pulmonella cirkulationen. Detta leder till vasokonstriktion och minskat arteriellt blodflöde i lungkretsloppet. Andra orsaker till PPHT kan vara ökad proliferation av glatt muskulatur, ökad trombocytaggregation, tromboembolism sekundärt till cirros och portosystemiska shuntar samt genetisk predisposition.

4.4.8. Patogenes bakom cirrotisk kardiomyopati

Patofysiologin bakom tillståndet är inte klarlagd men tros vara en följd av flera molekylära, cellulära och cirkulatoriska avvikelser kopplade till cirros. Den underliggande systemiska inflammationen påverkar plasmamembran, receptorfunktion och myocytkonfiguration vilket orsakar nedsatt systolisk funktion, relaxationsstörning och elektrofysiologiska avvikelser [37]. Prevalensen är okänd eftersom tillståndet ofta är asymtomatiskt tills dess att patienten utsätts för större stress. Man uppskattar att upp emot 40 % av patienter med cirros uppfyller kriterierna [38].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

4.5. Förlopp

Asymtomatisk cirros benämns kompenserad (se Tabell 2).

Den kan delas upp i två stadier:

- stadium 1 utan esofagusvaricer
- stadium 2 med esofagusvaricer

5-årsmortaliteten är 1,5 % i stadium 1 och 10 % i stadium 2. Patienter i stadium 1 kan i sin tur grupperas in i de som har mild portal hypertension (HVPG 6–9 mmHg) och de med kliniskt signifikant portal hypertension (HVPG ≥10 mmHg). Patienter med kliniskt signifikant portal hypertension ligger således på gränsen till att övergå i stadium 2, det vill säga utveckla esofagusvaricer [39].

Kliniskt kännetecknas gruppen med kliniskt signifikant portal hypertension och stadium 2 av splenomegali, låga trombocyter (<150 x 10^9/L) eller förhöjd leverstelhet på elastografi (>20–25 kPa).

Akut dekompensation innebär att ascites, blödande varicer eller hepatisk encefalopati (HE) tillstöter (Stadium 3–4, se Tabell 2). Patienter som insjuknar i en varixblödning utan ascites eller HE har en 5-årsmortalitet på 20 %, medan de som insjuknar i antingen ascites eller HE (utan varixblödning) har en 5-årsmortalitet på 30 %. De som insjuknar i två eller fler dekompensationer samtidigt har en mycket hög 5-årsmortalitet (88 %) (Stadium 5).

Slutstadiet är det sena dekompenserade stadiet (Stadium 6) som kännetecknas av återkommande bakteriella infektioner, extrahepatiska organdysfunktioner (som kan utvecklas till akut-på-kronisk leversvikt, ACLF (se avsnitt Akut-på-kronisk leversvikt), refraktär ascites, persisterande HE eller ikterus. Patienter i detta stadium har en 1-årsmortalitet på 60–80 %.

Det som driver övergången från en kompenserad cirros med kliniskt signifikant portal hypertension till akut dekompensation med organpåverkan är dels en tilltagande portal hypertension och dels en systemisk inflammation. Det sistnämnda går ofta i skov med bakteriell translokation och är huvudorsaken till organdysfunktion och ACLF.

Över lag är överlevnaden vid cirros i Sverige efter 5 år 47 % och efter 10 år 27 %. Män har sämre överlevnad än kvinnor. Kryptogen cirros och alkohollevercirros har den sämsta prognosen. Nära hälften av patienterna har utvecklat dekompensation vid diagnos och denna grupp har i en studie från Skåne en 5-årsöverlevnad på endast 36 % [19]. Tillkomst av infektioner eller njursvikt innebär en ytterligare ökad risk med en årlig mortalitet på 67 % [39]. Vid upprepade komplikationer är cirros ett livshotande tillstånd där det enda botemedlet är levertransplantation.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Cirrosstadium	Definition	Mortalitet
Stadium 1	Kompenserad, inga varicer • 1a: HVPG 6–9 mmHg • 1b: HVPG ≥10 mmHg (=kliniskt signifikant portal hypertension)	5-års: 1,5 %
Stadium 2	Kompenserad, med varicer	5-års: 10 %
Stadium 3	Varixblödning (utan ascites eller HE)	5-års: 20 %
Stadium 4	Ascites **eller** HE (utan varixblödning)	5-års: 30 %
Stadium 5	≥2 akuta dekompensationer	5-års: 88 %
Stadium 6 (sent dekompenserat stadium)	• Återkommande bakteriella infektioner • Extrahepatiska organdysfunktioner • Refraktär ascites • Persisterande HE • Persisterande ikterus	1-års: 60–80 %

Tabell 2. Olika stadier av kompenserad och dekompenserad cirros och dödligheten i respektive stadium. Kompenserad cirros indelas i Stadium 1 och 2, och dekompenserad i stadium 3–5 samt sent stadium. Kliniskt signifikant portal hypertension kännetecknas av splenomegali, låga trombocyter (<150 x 10^9/L) eller förhöjd leverstelhet på elastografi (>20–25 kPa). Den systemiska inflammationen tilltar med respektive stadium av dekompenserad cirros. ACLF kan utvecklas i alla stadier av en utlösande händelse (till exempel svår infektion, alkoholhepatit, viral hepatit) (se avsnitt Akut-på-kronisk leversvikt).

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

5. Primärprevention

5.1. Rekommendationer levnadsvanor för att förebygga cirros

- Personer utan kronisk leversjukdom bör inte dricka mer än 168 gram alkohol per vecka (män) respektive 112 gram per vecka (kvinnor). Detta motsvarar 14 standardglas för män och 9 standardglas för kvinnor. **Evidensnivå II-2, rekommendation: Stark**.
- Personer med Wilsons sjukdom, icke-alkoholorsakad fettlever (NAFLD), kryptogen leversjukdom eller autoimmun leversjukdom som inte är i fullständig remission och utan cirros eller avancerad fibros (F3), bör ha en konsumtion som är lägre än de gränsvärden som rekommenderas för individer utan kronisk leversjukdom. **Evidensnivå II-2, rekommendation: Stark**.
- Personer med kronisk hepatit C, kronisk hepatit B, hemokromatos med kvarvarande järn-överskott och alkoholorsakad leverskada bör avhålla sig helt från alkohol. **Evidensnivå: II-2, rekommendation: Stark**.
- Personer med avancerad fibros (stadium F3) bör avhålla sig helt från alkohol. **Evidensnivå: II-2, rekommendation: Stark.**
- Personer med kronisk leversjukdom som lider av övervikt eller fetma bör stödjas till livsstilsförändringar som leder till viktnedgång (7–10 procent). **Evidensnivå: II-1, rekommendation: Stark**.
- Personer med fettlever som har metabolt syndrom rekommenderas behandling av metabola faktorer (hypertoni, diabetes, hyperkolesterolemi). **Evidensnivå: II-2, rekommendation: stark**.
- Personer med kronisk leversjukdom som röker bör rekommenderas att sluta. **Evidensnivå: II-2, rekommendation: Svag**.

5.1.1. Nationella riktlinjer vid ohälsosamma levnadsvanor

Primärprevention kan involvera både prevention mot att utveckla kronisk leversjukdom (som kan leda till cirros) och prevention mot att utveckla cirros hos individer som har en kronisk leversjukdom. Avsnittet om alkohol belyser båda dessa aspekter, medan övriga avsnitt fokuserar på prevention mot att utveckla cirros hos patienter med en kronisk leversjukdom (till exempel icke-alkoholorsakad fettleversjukdom, NAFLD). Observera att alla patienter med avancerad leverfibros (stadium F3), och de med cirros, bör avhålla sig helt från alkohol.

Ta del av mer Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor på Socialstyrelsens webbplats.

Ytterligare stöd finns i skriften ”Ohälsosamma levnadsvanor – Framgångsfaktorer för prevention och behandling”. Dessa omfattar levnadsvanorna tobaksbruk, riskbruk av alkohol, ohälsosamma matvanor och otillräcklig fysisk aktivitet [40]. Betydelsen av ohälsosamma levnadsvanor för utvecklingen av cirros belyses kort i texten nedan. Skriften Ohälsosamma levnadsvanor finns på SKR:s webbplats.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Våld i nära relationer kan utgöra hinder för att skapa goda levnadsvanor. För att öka patientens förutsättningar att ta hand om sig själv behöver stöd erbjudas för att ta sig ur våldet. Ta del om mer information på Socialstyrelsens webbplats Våld i nära relationer.

5.1.2. Alkohol

Alkohol är den främsta orsaken till leverskada och utveckling av cirros i Sverige [19]. Mängden intagen alkohol är den starkaste riskfaktorn för utveckling av cirros. Sambandet mellan intagen mängd alkohol och risk för kronisk leversjukdom är inte helt linjärt [41, 42] men det finns en tydlig korrelation mellan konsumerad mängd alkohol per capita och förekomst av cirros i befolkningen [43].

Risken för att utveckla cirros ökar påtagligt vid konsumtion >60 gram/dag i 10 år för män, och för kvinnor ses en tydlig riskökning redan vid konsumtion >20 gram/dag [44, 45] (Tabell 3). Även om man konsumerar dessa mängder så är risken att utveckla cirros relativt låg, mellan 6–41 % [45, 46]. I en italiensk studie sågs ökad risk för cirros hos individer som konsumerade >30 gram/dag och riskökningen för utveckling av cirros beräknades till 13,7 gånger jämfört med absolutister [44].

Mängd alkoholhaltig dryck	Gram alkohol	Enheter (”standardglas”) (=12 g)
33 cl mellanöl (4,5 %)	12 g	1
4 cl sprit (37 %)	12 g	1
50 cl folköl (3,5 %)	14 g	1,2
15 cl vin (14 %)	17 g	1,4
50 cl starköl (6 %)	24 g	2
75 cl vin (14 %)	84 g	7
70 cl starksprit (37 %)	224 g	19

Tabell 3. Mängden alkohol i gram respektive enheter (”standardglas”) i olika alkoholhaltiga drycker.

På basen av epidemiologiska data har man föreslagit att 168 gram alkohol/vecka (14 standardglas) och 112 gram/vecka (9 standardglas) är ”säkra” gränser ur leversynpunkt för män resp. kvinnor om de inte har en kronisk leversjukdom [47]. Men det finns andra data som tyder på att redan 56 gram/vecka (4–5 standardglas) kan vara associerat till ökad risk för cirros hos kvinnor [41]. Kvinnligt kön är, efter total mängd intagen alkohol, den näst starkaste riskfaktorn för utveckling av alkohollevercirros. Kvinnor får högre koncentration av alkohol i blodet när de intar samma mängd alkohol som män [48]. Detta kan förklaras av kvinnors högre procent kroppsfett och därmed lägre distributionsvolym för alkohol, samt hormonella faktorer.

Typen av alkoholhaltig dryck och konsumtionsmönstret kan eventuellt påverka risken att utveckla cirros. Stora mängder under kort tid, så kallat helgdrickande eller ”binge drinking”, ökar risken för svår leversjukdom jämfört med samma mängd under en längre tidsperiod [49]. Andra faktorer som ökar risken för utveckling av alkohollevercirros är malnutrition [50], obesitas [51] samt genetiska faktorer [52].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

5.1.3. Alkoholkonsumtion vid annan kronisk leversjukdom

Patienter som utvecklat cirros bör alltid avhålla sig helt från alkohol. Förekomst av andra leversjukdomar (utan cirros) ökar risken för utveckling av cirros vid konsumtion av alkohol. Detta gäller i synnerhet individer med hepatit C. Alkoholkonsumtion är också den främsta orsaken till akut dekompensation vid kronisk leversjukdom. På grund av risk för progressiv leverskada och dekompensation vid kronisk hepatit C, kronisk hepatit B, obehandlad hemokromatos [53] och alkoholleversjukdom rekommenderas total avhållsamhet från alkohol vid dessa diagnoser [54]. Detsamma gäller för svårbehandlad autoimmun leversjukdom. Alkoholrekommendationerna vid Wilsons sjukdom, välbehandlad autoimmun leversjukdom eller kryptogen leversjukdom är mindre tydliga men patienter med dessa diagnoser rekommenderas att vara försiktiga med alkohol [53].

Alkoholkonsumtion hos patienter med icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (NAFLD) är ett kontroversiellt område. Betydelsen av låg eller måttlig alkoholkonsumtion för sjukdomsprogressen vid NAFLD är omdebatterad [55-58]. Nya studier visar dock att även ett litet alkoholintag vid NAFLD innebär förhöjd risk för avancerad leversjukdom, ökad fibrosgrad och cancer [53, 59]. I väntan på större studier rekommenderas försiktighet med alkohol även hos patienter med NAFLD, och avhållsamhet om det föreligger signifikant fibros eller steatohepatit (NASH).

Personal inom sjukvården bör ha som rutin att fråga patienten om alkoholvanor vid medicinska diagnoser där alkoholkonsumtion är av betydelse [54]. Följande metoder ger stöd i samtal om alkoholkonsumtion:

- AUDIT-enkät [40, 54, 60].
- provtagning avseende fosfatidyletanol (PEth) [54].

Motiverande beteendeterapi kan vara framgångsrik [61] och behöver ofta kombineras med farmakologisk behandling. Vid utvecklad leverskada förbättras överlevnaden av alkoholabstinens [54, 62].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa nationella Alkohollinjen på telefonnummer 020-84 44 48. Ta del av mer information på alkohollinjens webbplats.

5.1.4. Rökning

Cigarettrökning är associerat med ökad fibrosutveckling i levern medan cannabis orsakar både steatos och fibros [63]. Rökavvänjningsinsatser är motiverade redan i tidigt stadium av en leversjukdom. Om patienten är rökare bör en dialog ske med patienten om rökningens negativa effekter. För hjälp med rökstopp hänvisas patienten någon av följande stödfunktioner:

- Rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården.
- Nationella Sluta-röka-linjen 020-84 00 00. Ta del av mer information på Sluta-röka-linjens webbplats.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

5.1.5. Kost och hälsosam vikt

Det vetenskapliga underlaget för att förändringar i kostens sammansättning påverkar risken för att utveckla cirros är svagt. Trots bristfällig evidens är det sannolikt att de kostråd som rekommenderas för att förebygga hjärtkärlsjukdom och diabetes är av nytta för att förebygga NAFLD och därmed även cirros.

5.1.5.1. Övervikt och fetma

Studier från andra länder visar att fetma (BMI ≥ 30 kg/m^2) är lika vanligt hos patienter med kompenserad cirros som i den allmänna befolkningen. Följande kända samband finns mellan fetma och utveckling av cirros:

- Fetma är en oberoende riskfaktor för progression av fibros hos personer med alkoholorsakad leversjukdom [64].
- Vid hepatit C ses en ökad risk för histologisk progression eller dekompensation med ökande BMI. Särskilt framträdande är detta när kroppsvikten ökar med över 5 procent på ett år [65].
- Viktnedgång hos överviktiga patienter som har kompenserad cirros minskar risken för dekompensation [66]. Vid övervikt kan viktnedgång rekommenderas hos patienter med kronisk leversjukdom för att minska risken för att utveckla cirros.

5.1.5.2. Icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (NAFLD)

Metabolt syndrom vid obesitas och typ 2-diabetes är kopplat till NAFLD, utveckling av NASH och cirros [63]. Fettinlagringen och fibrosutvecklingen är asymtomatisk vilket medför att personer söker hjälp i sent skede då leversjukdomen är irreversibel. Handläggning av personer med nyupptäckt NAFLD beskrivs i kapitel 9.1 Utredning av misstänkt levercirros i primärvården.

Den viktigaste åtgärden vid NAFLD och övervikt eller obesitas, är att minska energiintaget, oavsett sammansättning av makronutrienter. Följande kostrekommendationer bör ges till patienter med NAFLD och övervikt eller obesitas:

- En kost motsvarande medelhavskost, som till stor del liknar de nordiska kostråden, med en hög andel omättade fetter, fisk, nötter, bönor och linser samt fullkorn och grönsaker samt undvikande av transfetter [3, 67].
- Minskat intag av fruktos som är en beståndsdel i vanligt socker (sackaros). Ett samband finns mellan ett högt intag av fruktos och utveckling av NAFLD. Detta gäller inte ett måttligt intag av frukt utan i första hand livsmedel där mycket sackaros eller fruktos är tillsatt [67].

Vid övervikt eller fetma och NAFLD är målet 7–10 procents viktminskning, vilket leder till förbättring av leverenzymer och histologi. Hos patienter med NASH och/eller avancerad fibros som inte lyckas gå ner i vikt kan bariatrisk kirurgi övervägas. Framgångsrik viktminskning och alkoholabstinens är de främsta framgångsfaktorerna för att undvika fibrosutveckling och inflammation i levern [62, 66]. För mer stöd och råd kring viktnedgångsbehandling vid övervikt och fetma hänvisas till de nationella riktlinjerna för vård vid fetma från Socialstyrelsen.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

5.1.6. Fysisk aktivitet

Patienter med leversjukdom bör vara fysiskt aktiva enligt Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor på Socialstyrelsens webbplats [40]. Syftet är att optimera muskelstyrkan i den asymtomatiska fasen av leversjukdomen [40]. Aerob fysisk aktivitet bör ske i måttlig intensitet, upplevas som ”något ansträngande”, och omfatta 150 minuter/vecka. Exempel är promenad, cykling eller trädgårdsarbete. Detta bör kombineras med muskelstärkande träning minst 2 gånger i veckan.

Vid metabolt syndrom har fysisk aktivitet gynnsamma effekter på alla centrala komponenter. De långsiktiga effekterna är signifikanta avseende vikt, midjemått, kroppssammansättning, glukosomsättning och blodfetter. Ökad fysisk aktivitet utan viktminskning har fördelar vid NAFLD, men viktminskning med 7–10 procent bromsar också sjukdomens utveckling [68]. Vid fysisk aktivitet som metod för viktnedgång för patienter med övervikt eller fetma och NAFLD rekommenderas dubbla dosen aerob fysisk aktivitet, tillsammans med kostomläggning med ett minskat kaloriintag [3, 7, 67] Evidens för effekt av styrketräning på övervikt och fetma saknas.

För fysisk aktivitet finns stöd på webbplatsen Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling.

5.1.7. Kaffe och te

Kaffe har en viss antioxidativ effekt på levern. Ett regelbundet intag av kaffe är associerat med minskad risk för NAFLD. Vid NASH verkar kaffeintag bromsa fibrosutvecklingen [69]. Tre koppar kaffe per dag under antiviral behandling mot HCV gav förbättrat behandlingsresultat. Vid annan etiologi har intag av två koppar/dag minskat risken för levercellscancer (HCC) [70]. Dagligt intag av kaffe kan ha en skyddande effekt, men det är osäkert vilka mängder som krävs för att uppnå en sådan effekt.

Det finns begränsade och delvis motstridiga data om effekten av te på förekomst av leversjukdom. Populationsbaserade data från 2017 visar att användning av örtte kan vara associerad med minskad leverstelhet [71]. Användning av vissa téer har dock rapporterats leda till levertoxicitet och akut leversvikt. Longitudinella studier behövs innan säkra slutsatser kan dras.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

5.2. Andra primärpreventiva åtgärder mot uppkomst av cirros

- Vaccination mot hepatit B bör ges till alla spädbarn. **Evidensgrad I, rekommendation: stark**
- Patienter med hepatit C bör erhålla antiviral behandling. **Evidensgrad I, rekommendation stark.**

5.2.1. Förhindra smittspridning (hepatit)

Hepatit C-virusinfektion (HCV) är en av de vanligaste orsakerna till kronisk leversjukdom som kan leda till cirros. Nuvarande behandling av kronisk hepatit C leder till utläkning av infektionen hos >95% vilket resulterar i partiell eller total regress av leverfibros och kan förebygga cirrosutveckling [72, 73]. Behandlingsresultaten är extremt goda och alla patienter med HCV-infektion bör behandlas.

Personer med ökad risk för kronisk hepatit C bör identifieras och screenas. Spridningen av HCV kan minskas genom behandling av infekterade patienter som injicerar droger. Vid injektionsmissbruk kan spridning av hepatit C dessutom minska genom sprututbytes- och opioidsubstitutionsprogram [74, 75].

Personer med kronisk hepatit B löper ökad risk för utveckling av cirros och HCC. Systematisk screening och behandling av migranter från länder med medelhög eller hög prevalens av hepatit B är kostnadseffektiv och minskar leverrelaterad mortalitet [76]. Andra högriskgrupper för kronisk hepatit B bör också screenas. Antiviral behandling vid kronisk hepatit B hämmar virusreplikationen och minskar risken för cirrosutveckling [77]. Behandlingstiden är flerårig, kanske livslång och rekommenderas till dem med hög virusreplikation och långdragen inflammation. Läs mer i Behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket.

Kronisk hepatit B förebyggs effektivt med vaccination. Hepatit B-vaccination till nyfödda vars mödrar bär på hepatit B-virus ger 95 % skyddseffekt hos barnet [78, 79]. I Sverige vaccineras nyfödda vars mödrar bär på hepatit B-virus, och till övriga spädbarn ges hepatit B-vaccination tillsammans med övriga barnvaccinationer [80].

5.2.2. Specifik behandling av kronisk leversjukdom (innan cirros har utvecklats)

Framgångsrik behandling av grundsjukdomen kan leda till att fibrosutvecklingen i levern avstannar och att patienten aldrig utvecklar cirros. Se avsnitt 10.5 för beskrivning av behandlingar av underliggande leversjukdomar.

5.2.3. Genetiska tester för att hitta riskpatienter för cirrosutveckling

Det finns idag inga genetiska tester som används i klinisk praxis för att hitta individer med särskilt hög risk att utveckla cirros. Detta kan dock komma att ändras i framtiden, då flera genetiska polymorfier upptäckts som påverkar risken att försämras i leversjukdom. Se avsnitt 7 för beskrivning av ärftlighet och genetiska tester mer i detalj.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

6. Screening för cirros

6.1. Riskgrupper där screening kan övervägas: högkonsumenter av alkohol och patienter med typ 2-diabetes

Det är önskvärt att upptäcka cirros i tidigt stadium, det vill säga innan dekompensation uppkommit. Blodprover för analys av leverprover finns lättillgängliga i hälso- och sjukvården men kan inte användas i screeningsyfte på grund av otillräcklig sensitivitet. I en översikt publicerad 2017 framkom att 90 % av patienter med cirros inte upptäcks om rutinmässiga leverprover används som metod för screening [81].

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien rekommenderar att personer med potentiellt skadlig alkoholkonsumtion (400 gram/vecka för män respektive 280 gram/vecka för kvinnor) erbjuds undersökning med vibrationskontrollerad transient elastografi (till exempel Fibroscan) för att utesluta cirros [82]. Metoden har en tillfredsställande diagnostisk precision för att utesluta cirros oberoende av orsak. Vid ett värde på 14,6 kPa är det positiva prediktiva värdet 74 % [83].

Utöver personer med alkoholöverkonsumtion utgör patienter med typ 2-diabetes en tilltalande grupp att screena för cirros eftersom majoriteten av dem har fettlever och i selekterade material har man uppskattat att 15–20 % av dem har avancerad fibros [84].

6.2. Nytta och fallgropar med screening

6.2.1. Nyttan av screening

Kommer tidig upptäckt av cirros förebygga progress av sjukdomen? För vissa etiologier till leversjukdom finns effektiv behandling som minskar risken för framtida komplikationer. Till dessa hör hepatit C, hemokromatos, autoimmun hepatit och primär biliär kolangit. Vid NAFLD har man visat att viktnedgång $\geq$10 % är associerat med upphävd progress och till och med regress av leverfibros [85] vilket sannolikt kan minska risken för framtida dekompensation. Det kan vara lättare att motivera överviktiga individer med NAFLD till viktnedgång, med eller utan bariatrisk kirurgi, om de informeras om risken att utveckla cirros. Inom kort kan också antifibrotiska läkemedel bli tillgängliga vid NAFLD. Vid alkohollevercirros har man visat att 40–50 % av patienterna kommer att upphöra med alkoholkonsumtion när de får diagnosen, vilket minskar risken för framtida progress av leversjukdomen [86].

Mycket talar således för att screening för tidig upptäckt av cirros är rimligt att införa hos alkoholöverkonsumenter och patienter med typ 2-diabetes. Det finns emellertid aspekter som talar mot införande av screening.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

6.2.2. Fallgropar med screening

Vibrationskontrollerad transient elastografi (till exempel Fibroscan) är inte allmänt tillgänglig. Tekniken är dyr att införskaffa och även om det negativa prediktiva värdet för att utesluta cirros är mycket högt är det positiva prediktiva värdet betydligt lägre. Falskt positiva värden har rapporterats hos 29 % av personer med misstänkt alkoholleversjukdom [87]. Liknande siffror har även rapporterats vid NAFLD [88]. Detta innebär att en betydande andel av de screenade skulle behöva genomgå ultraljudsundersökningar och gastroskopi resten av livet i onödan på grund av felaktigt fastställande av cirrosdiagnos. Utöver detta tillkommer den psykologiska belastningen för ökad risk för framtida utveckling av levercellscancer som den felaktiga diagnosen cirros skulle innebära [89].

Vid typ 2-diabetes har man också föreslagit blodprovsbaserad screening med analys av fibrosalgoritmerna FIB-4 eller NAFLD fibrosis score vilka båda baseras på allmänt tillgängliga kliniska data och blodprover. Även analys av testet Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test har föreslagits [12]. Emellertid är dessa test också behäftade med svagheter med bland annat cirka 30 % risk för resultat av oklar signifikans (gråzon) [88, 90]. En stor andel av patienterna skulle därför behöva genomgå elastografi där ett högt värde innebär 20–30 % risk för falskt positiv diagnos av cirros. Alternativet skulle vara att alla med förhöjt värde på elastografin ska genomgå leverbiopsi för att utesluta eller bekräfta cirros. Detta är mot bakgrund av den stora populationen med typ 2-diabetes och/eller alkoholöverkonsumtion och de potentiella riskerna med leverbiopsi inte genomförbart i screeningsammanhang.

6.3. Rekommendationer, screening för cirros av riskgrupper

- Allmän screening för att påvisa cirros hos individer med typ 2-diabetes eller alkoholöverkonsumtion rekommenderas ej. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Patienter med typ 2-diabetes eller alkoholöverkonsumtion, liksom alla andra patienter, bör utredas för cirros när det föreligger klinisk misstanke på leversjukdom eller cirrosutveckling. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**

Nationella arbetsgruppen för cirros anser att det i nuläget inte ska införas allmän screening för cirros för individer med alkoholöverkonsumtion eller typ 2-diabetes i Sverige. Skälen till detta ställningstagande är flera. Definitionen för vad som ska anses som överkonsumtion av alkohol har i detta sammanhang inte preciserats, och inte heller hur konsumtionen ska värderas. Risken att utveckla cirros vid typ 2-diabetes har uppskattats från kohorter som behandlas på större sjukhus vilket inte nödvändigtvis avspeglar riskökningen hos de flesta patienterna med typ 2-diabetes i Sverige. Dessutom är precisionen för de diagnostiska metoderna som använts i screeningsammanhang otillräcklig. Förekomsten av cirros överskattas i populationer med låg prevalens vilket innebär att många personer utan cirros kommer att kontrolleras i onödan eller behöva genomgå leverbiopsi, en undersökning som kan vara obehaglig och riskabel.

I en populationsbaserad studie där man använt vibrationskontrollerad transient elastografi (Fibroscan) för att uppskatta förekomsten av signifikant leversjukdom fann man att 0,4 % hade tydligt förhöjda värden och därmed med stor sannolikhet cirros [91]. Betydligt fler uppvisade dock lätt till

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

måttligt förhöjda värden dvs. >8 kPa, ett värde som ofta används som beslutsgräns för att avgöra vilka individer som behöver närmare värderas av specialister i medicinsk gastroenterologi och hepatologi. Flera studier [91-94] har visat att 6–7 % av den allmänna befolkningen uppvisar värden >8 kPa. Emellertid har endast en minoritet av dessa individer (ca 7 %) avancerad fibros eller cirros när man genomfört leverbiopsi för att konfirmera misstanken om signifikant leversjukdom [91]. Utöver alkoholöverkonsumtion är typ 2-diabetes den faktor som är starkast associerad med förhöjda värden vid undersökning med vibrationskontrollerad transient elastografi [91]. I en studie visades att 17 % av patienter med typ 2-diabetes och leversteatos har värden >8 kPa [93].

Mot bakgrund av att förekomsten av cirros är låg även hos patienter med typ 2-diabetes och samtidig alkoholöverkonsumtion så rekommenderas inte screening vare sig hos dessa grupper eller i den allmänna befolkningen. Emellertid har patienter med typ-2 diabetes och/eller alkoholöverkonsumtion i relativa termer ökad risk för att utveckla cirros varför dessa individer, liksom alla andra patienter, bör utredas när det föreligger klinisk misstanke på leversjukdom eller cirrosutveckling, se avsnitt Utredning av misstänkt levercirros i primärvården.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

7. Ärftlighet för cirros

7.1. Genetiska leversjukdomar

7.1.1. Hereditär hemokromatos

Hemokromatos är ett samlingsnamn för sjukdomar där det ansamlas för mycket järn i kroppen. Den vanligaste orsaken till hemokromatos är hereditär (primär) hemokromatos, som i Sverige förekommer med en prevalens på mellan 1/200 och 1/2000. Den högsta frekvensen har påvisats i Jämtland.

Genen som orsakar hereditär hemokromatos (HH) i majoriteten av fallen benämns HFE. Sjukdomen ärvs autosomalt recessivt [95]. Cirka 90 % av patienterna har homozygoti för mutationen Cys282Tyr (C282Y; utbyte av cystein mot tyrosin). I norra Europa är 7 % av den kaukasiska befolkningen heterozygota för C282Y medan 0,3–0,5 % är homozygota. Alla individer som är homozygota kommer inte utveckla HH. Av männen saknar 20–30 % biokemiska tecken till järnöverskott medan motsvarande siffror för kvinnor är 30–50 %. De faktorer som påverkar penetransen är manligt kön och graden av alkoholkonsumtion. [96]. Heterozygoti för C282Y kan ge lätt förhöjda järnparametrar men leder inte progressiv järnackumulering eller utveckling av leversjukdom i frånvaro av någon annan mutation.

Ytterligare en mutation i HFE som har associerats med HH är His63Asp (H63D). Heterozygoti för H63D är vanligare än för C282Y (15–20 %) [95]. Sammansatt heterozygoti C282Y/H63D kan leda till utveckling av en mildare form av hemokromatos [95, 97] och ses hos 5 % av patienterna. De återstående 5 % som saknar mutationer i HFE diagnostiseras på klinisk bild, där man påvisar förhöjd transferrinmättnad och ferritin, samt påvisar järnöverskott i levern med leverbiopsi eller magnetkameraundersökning.

Risken för cirros är obefintlig vid normala transaminaser och ferritin <1000 µg/L. Vid ferritinvärden >1000 µg/L rekommenderas elastografi eller leverbiopsi för att utesluta cirros [96, 97]. Sjukdomen behandlas effektivt med venesectio (blodtappning) så att järnackumulering elimineras och förebyggs. Om sjukdomen upptäcks och behandlas i precirrotiskt stadium skiljer sig patientens överlevnad inte från normalbefolkningens.

7.1.2. α_1-antitrypsinbrist

α_1-antitrypsin är ett glykoprotein som syntetiseras huvudsakligen i hepatocyterna. Proteinet kodas av två oberoende alleler och genen benämns SERPINA1 (tidigare benämnd Pi). De vanligaste allelerna som ger normala halter α_1-antitrypsin i plasma är M-allelerna (M1-M6). Flera varianter som ger sänkt halt finns, men endast Z-allelen ger upphov till risk för att utveckla leversjukdom. Homozygoti avseende Z-allelen (ZZ) förekommer i Skandinavien med en frekvens av 1/1 500 i befolkningen. Homozygoti, det vill säga ZZ, ger 10–15 % av normal α_1-antitrypsinkoncentration i plasma. Cirka 1/22

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

är anlagsbärare av Z-allelen (heterozygoter) och dessa individer har cirka 50 % av normal α_1-antitrypsinkoncentration i plasma [98].

Kliniskt ses tidigt debuterande emfysem hos patienter med homozygoti, i synnerhet hos rökare. Cirka 85 % av individerna med ZZ-genotypen har tecken till kroniskt obstruktiv lungsjukdom, vilken ofta debuterar i 30–40 årsåldern. 10–20 % av individer med ZZ-genotyp får kliniskt betydelsefull leversjukdom som barn, medan upp till 70 % utvecklar patologiska levervärden under första levnadsåret [99]. Den kliniska bilden domineras av kolestatiska symtom som i regel går över spontant inom några veckor. Ett par procent progredierar till cirros med behov av levertransplantation under barndomen. Leverrelaterade symtom under barndomen är inte nödvändigtvis associerade med symtomatisk leversjukdom i vuxen ålder.

Cirka 35 % av individerna med ZZ utvecklar cirros varav majoriteten är män. De patienter som har cirros har i regel också lungsjukdom, som kan vara subklinisk. Risken för levercellscancer (HCC) är ökad.

Förstagradssläktingar bör erbjudas utredning. S-Pi-typning är förstahandsval. I denna ingår bestämning av fenotyp dvs. patientens α_1-antitrypsin baserad på isoelektrisk fokusering och en koncentrationsbestämning i serum. Pi-typning identifierar på ett säkert sätt Z-allelen och medger också mycket goda möjligheter att även identifiera andra, mindre vanliga antitrypsinvarianter . Om Pi-typning inte kan fastställa patientens Pi-typ på ett säkert sätt, kan kompletterande DNA-diagnostik övervägas. I Pi-typssvaret framgår då vilken DNA-analys som rekommenderas i det enskilda fallet.

Vid påvisande av ZZ bör man erbjuda årlig evaluering av leverfunktionen med blodprover och elastografi eftersom klinisk leversjukdom kan uppkomma snabbt trots tidigare symtomfrihet.

Personer som är anlagsbärare av Z-allelen i enkel uppsättning (heterozygoter) har en intermediär α_1-antitrypsinbrist och löper 8 gånger ökad risk för att drabbas av kronisk leversjukdom och 2–3 gånger ökad risk att drabbas av HCC. Intermediär α_1-antitrypsinbrist kan ge en sämre prognos vid vissa kroniska sjukdomar såsom hepatit C, NAFLD och alkoholleversjukdom [100-102].

7.1.3. Wilsons sjukdom

Wilsons sjukdom orsakas av en defekt kopparsekretion till gallan vilket orsakar skador på flera organ, framför allt lever, basala ganglier och njurtubuli. Individer som endast har en muterad allel uppvisar aldrig sjukdomssymtom. Gendefekten är lokaliserad till kromosom 13. Genen benämns ATP7B och fler än 200 sjukdomsspecifika mutationer har kartlagts. Majoriteten av patienterna har två olika muterade alleler, så kallad sammansatt heterozygoti [103, 104].

Sjukdomen är autosomalt recessivt ärftlig och anlagsbärare uppvisar aldrig sjukdomssymtom. I Sverige är prevalensen 1/100 000 och anlagsbärarfrekvensen 1/160. Wilsons sjukdom är sannolikt underdiagnostiserad.

Leversjukdom är initial manifestation hos cirka 40 % och är ofta den enda manifestationen hos unga patienter. Leversjukdom kan i sällsynta fall debutera i vuxen ålder. Sjukdomen kan yttra sig som akut

leversvikt, nästan alltid med mycket höga bilirubinnivåer till följd av uttalad toxisk hemolys som orsakas av den höga kopparkoncentrationen i blodet [103, 104]. Den kan också yttra sig som kronisk hepatit, ofta med cirros vid diagnostillfället. Cirros kan vara asymtomatisk hos patienten. Sjukdomen debuterar då i stället med neurologiska symtom.

Behandlingen är antingen kelerare, som eliminerar kopparöverskottet (trientin eller penicillamin), eller zink, som hämmar upptaget av koppar från tunntarmen [103]. Prognosen är utmärkt om behandling påbörjas innan symtom uppkommit. [103].

Släktutredning bör göras. Föräldrar, syskon och barn screenas med P-ceruloplasmin, leverstatus, U-koppar, spaltlampeundersökning och genetisk testning. Biokemisk screening ska inte genomföras hos barn yngre än 4 år eftersom falskt negativa resultat förekommer [103]. Genetisk testning finns tillgänglig på Kunskapscentrum för Wilsons sjukdom, Medicinkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

7.2. Ärftlighet vid icke-genetiska leversjukdomar

7.2.1. Icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD)

Genetiska studier har identifierat ett flertal genetiska områden (loci) som har associerats med NAFLD. De två mest studerade polymorfierna är patatin-like phospholipase domain-containing 3 (*PNPLA3*) och transmembrane 6 superfamily 2 (*TM6SF2*). *PNPLA3* kodar för adiponutrin, ett protein inblandat i intracellulär remodellering av lipider, medan genprodukten till *TM6SF2* bidrar till utsöndring av VLDL från hepatocyter. Båda generna har associerats till steatos, NASH och fibros [105, 106]. Dessutom har polymorfin i genen *PNPLA3* som leder till syntes av proteinvarianten I148M associerats till ökad risk för utveckling av HCC vid NAFLD [107-109].

Andra gener minskar risken för steatos och fibros. Till dessa hör mitochondrial amidoxime-reducing component 1 (*MARC1*), 17β-hydroxysteroid dehydrogenas 13 (*HSD17B13*), uncoupling protein 2 (*UCP2*), Kruppel-like factor 6 (*KLF6*) och MER protocol-oncogenetyrosine kinase (*MERTK*) [110].

Genetiska markörer kan komma att användas för att prognostisera förloppet vid NAFLD men fler studier behövs innan de kan användas kliniskt.

7.2.2. Alkoholrelaterad leversjukdom (alcohol-related liver disease - ALD)

Endast en liten grupp av de med hög alkoholkonsumtion utvecklar alkoholrelaterad leversjukdom (ALD). Det finns en stor interindividualitet i sjukdomsutveckling och progress. Genetiska loci som associerats med ökad risk för ALD är *PNPLA3*, *TM6SF2* och membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7 (*MBOAT7*). Samtliga är involverade i leverns lipidmetabolism [52, 108, 111]. Genetiska faktorer som kan minska risken för utveckling av ALD är varianter av de enzymer som är involverade i alkoholmetabolismen; alkoholdehydrogenas och aldehyddehydrogenas. Varianter av

dessa enzymer leder till ansamling av acetaldehyd vilket ger flera obehagliga symtom vid alkoholbruk. Bärare av dessa varianter brukar därför undvika alkoholintag [112].

7.2.3. Autoimmun leversjukdom

Släktingar till patienter med autoimmun leversjukdom har en mycket låg risk att utveckla samma sjukdom. Släktutredning behöver inte genomföras.

7.2.3.1. Autoimmun hepatit (AIH)

Det finns en tydlig HLA-association vid AIH. Bland nordamerikaner och européer har drygt 80 % av patienterna med AIH HLA-typerna HLA-DRB1*0301 eller HLA-DRB1*0401 jämfört med 42 % av normalbefolkningen. Den 10-åriga kumulativa risken för förstagradssläktingar att insjukna i AIH är 0,10 % medan den är obefintlig för andragradssläktingar [113].

7.2.3.2. Primär biliär kolangit (PBC)

Hos kvinnliga förstagradssläktingar till patienter med PBC är förekomsten av antimitokondriella antikroppar (AMA) hög (systrar 21 %, mödrar 16 %, döttrar 10 %) medan den är betydligt lägre hos manliga förstagradssläktingar (bröder 8 %, fäder 4 %, söner 0 %) [114]. Förekomst av diagnostiserad PBC hos förstagradssläktingarna är betydligt lägre (1,4–2,2 %). Bland individer med positiv AMA men med normalt alkalisk fosfatas (ALP) i serum kommer 16 % att utveckla PBC inom 5 år [115].

7.2.3.3. Primär skleroserande kolangit (PSC)

Endast 0,5 % av förstagradssläktingar till patienter med PSC diagnostiseras med sjukdomen. Den relativa risken att diagnostiseras med ulcerös kolit är förhöjd för förstagradssläktingarna men i absoluta termer är den låg (0,9 %) [116].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

8. Symtom och kliniska fynd

8.1. Symtom

8.1.1. Kompenserad cirros

Kompenserad cirros är vanligtvis symtomfattig, och ibland blir cirrosutveckling uppenbar först vid den första dekompensationen. Symtomen är ofta vaga och ospecifika. Patienterna kan känna sig trötta och beskriver en känsla av fysisk och psykisk utmattning och håglöshet. Andra symtom kan vara aptitlöshet och viktnedgång, vanligen minskad mängd muskulatur på både armar och ben, liksom nedsatt fysisk kondition. Nedsatt sexuell lust och förmåga förekommer också.

8.1.2. Dekompenserad cirros

Varixblödning, ascites och HE är symtom som definierar cirrosen som dekompenserad, och ofta inkluderas även upprepade bakteriella infektioner. Symtom på varixblödning omfattar blodiga kräkningar med röd eller svart (kaffesumpliknande) färg samt blodig avföring, svart eller röd. Patienterna kan försämras snabbt i sitt allmäntillstånd och utveckla blödningschock. Ascites syns som en tilltagande ökning av bukomfånget, ofta med samtidig bensvullnad. Buksmärtor förekommer. Samtidig tillkomst av feber och buksmärta vid uttalad ascites kan bero på spontan bakteriell peritonit. Symtomatologin vid HE kan vara varierande med störningar i både varseblivning, motorik och vakenhet. För en mer detaljerad beskrivning, se avsnitt Kliniska fynd och avsnitt Diagnostik av cirros.

8.1.3. Associerade symtom vid cirros

8.1.3.1. Ikterus

Ikterus, det vill säga synlig gulfärgning av hud och slemhinnor, kan iakttas om bilirubin i serum överstiger 50 µmol/L. Vid cirros ses huvudsakligen konjugerad hyperbilirubinemi, som främst orsakas av ett försämrat upptag i hepatocyterna på grund av perisinusoidal fibros och kollateraler samt nedsatt utsöndring från hepatocyterna till gallkanalikuli. Det känsligaste steget i omsättningen av bilirubin är utsöndringen från hepatocyterna. Den sker mot en koncentrationsgradient och är därmed energikrävande. Vid kolestatiska sjukdomar kan ikterus uppkomma utan att cirros utvecklats [11].

8.1.3.2. Bakteriella infektioner

Upprepade bakteriella infektioner betraktas som ett symtom på dekompensation vid cirros. Upp till 35 % av patienter med cirros som läggs in på sjukhus har eller utvecklar bakteriell infektion [34]. Se avsnitt Upprepade bakteriella infektioner.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

8.1.3.3. Dyspné

Dyspné hos patienter med cirros och portal hypertension kan ha många orsaker och differentialdiagnostiken kan vara svår. Utöver vanliga etiologier såsom astma, lungsjukdom, anemi och hjärtsvikt, bör man även överväga hepatopulmonellt syndrom, ascites, cirrotisk hydrotorax, portopulmonell hypertension och nedsatt kondition. Cirrotisk hydrotorax drabbar vanligen patienter med ascites och är oftast lokaliserad på höger sida. Hepatopulmonellt syndrom leder till hypoxi, nedsatt saturation och takypné. Portopulmonell hypertension kan vara asymtomatisk eller ge symtom i form av ansträngningsutlöst dyspné eller andra tecken till högerkammarsvikt. Portopulmonell hypertension leder till pulmonell arteriell hypertension (PAH). Vid PAH är symtombilden identisk oavsett underliggande genes men tröskeln till att misstänka diagnosen portopulmonell hypertension hos patienter med portal hypertension och dyspné bör vara låg [117]. Se avsnitt Behandling av portopulmonell hypertension.

8.1.3.4. Trötthet

Trötthet är ett mycket vanligt symtom vid kronisk leversjukdom och påverkar ofta individens livskvalitet. Det förbises ofta av vården och patienter upplever sig inte sällan missförstådda. Det är därför viktigt att bekräfta patientens upplevelse av ökad trötthet. Orsaken till trötthet är ofullständigt känd men involverar både perifera och centrala mekanismer. Perifer trötthet kännetecknas av reducerad muskelstyrka, muskulär uttröttbarhet och muskelsmärta samt långsam återhämtning efter träning. Central trötthet yttrar sig som koncentrations-och minnesstörning samt bristande motivation. Nedstämdhet och sömnstörning är också vanligt och samvarierar med tröttheten. En viktig differentialdiagnos är minimal HE. Se avsnitt Behandling av trötthet.

8.1.3.5. Klåda

Klåda är ett vanligt symtom som drabbar patienter med kronisk leversjukdom av alla etiologier. Upp till 20 % av patienter med kronisk virushepatit och NAFLD rapporterar klåda. Klåda är vanligast vid kolestatisk sjukdom, särskilt PBC, med en prevalens upp till 60 % [118]. Klådan kan vara lokaliserad eller generaliserad. Typiskt beskrivs leverrelaterad kolestatisk klåda framför allt drabba handflator, fotsulor, hårbotten, underarmar och underben. Intensiteten kan variera och symtomen försämras vid värmeexponering som varm dusch/bad eller bastubad. Det förekommer inga hudmanifestationer eller utslag men sekundära hudförändringar som exkoriationer är vanliga och patienter med svår klåda använder inte sällan verktyg som till exempel borstar för att klia sig. Klådan skapar ofta ett stort lidande med skamkänslor och försämrad livskvalitet. Inte sällan kan sömnstörning, depression och utmattning uppstå sekundärt till svår klåda. Klåda är dessutom ofta ett underbehandlat symtom [119, 120]. Se avsnitt Behandling av klåda.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

8.2. Kliniska fynd

8.2.1. Vanliga kliniska fynd vid kompenserad cirros

8.2.1.1. Statusfynd

Statusfynd vid kompenserad cirros är ospecifika. Spider nevi, palmarerytem och trumpinnenaglar kan vara ett uttryck för cirros. Hos män ses ibland gynekomasti. Avmagrade extremiteter är ett allvarligt fynd som indikerar undernäring. Förekomst av talrika blåmärken kan vara relaterad till trombocytopeni som är vanligt vid portal hypertension, liksom ökad teckning av prominenta bukvener.

8.2.1.2. Avvikande laboratorieprover

Oklar trombocytopeni där hematologisk genes uteslutits bör föranleda cirrosutredning. Omvänd ASAT/ALAT kvot (det vill säga >1) ses ofta vid cirros. Detta utnyttjas i biokemiska index som kan hittas på internet, till exempel FIB-4. Nedsatt syntesförmåga i levern avspeglas i stigande PK-INR och lågt albumin, som tillsammans med stegring av bilirubin kommer sent i förloppet, strax före dekompensation.

Kapaciteten för upptag och konjugering av bilirubin är överdimensionerad hos friska (2–10 gånger den dagliga normala produktionen av bilirubin) [121]. Hyperbilirubinemin vid cirros är i regel konjugerad. Av samma anledning är mätning av S-bilirubin ett relativt okänsligt test på leverfunktionen. Uttalad funktionsnedsättning kan föreligga trots normalt S-bilirubin.

8.2.1.3. Avvikande levermorfologi vid bilddiagnostik

Bukradiologi kan påvisa form- eller storleksförändrad lever med oregelbundet parenkym, eller indirekta tecken på portal hypertension (shuntar, splenomegali, fri vätska i bukhålan). Normal radiologi kan inte utesluta cirros då levern ofta har ett normalt utseende vid tidig cirros.

8.2.1.4. Portosystemiska shuntar och/eller splenomegali

Vidgade, slingriga bukvener, slingriga kollateraler och splenomegali är uttryck för portal hypertension som vanligen beror på cirros men har många andra potentiella förklaringar. Fynd av portal hypertension och en lever med normalt utseende bör föranleda utredning av andra orsaker till portal hypertension.

8.2.1.5. Varicer och portal hypertensiv gastropati

Endoskopiskt fynd av gastriska- eller esofagusvaricer liksom portal hypertensiv gastropati bör föranleda cirrosmisstanke. De flesta patienter med cirros kommer att utveckla varicer (årlig incidens 6 %) [122].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

8.2.2. Vanliga kliniska fynd vid dekompenserad cirros

8.2.2.1. Ascites

Ascites är den vanligaste första dekompensationen vid levercirros. Vid undersökning noteras buksvullnad, eventuellt med prominenta bukvener. Navelbråck är vanligt. Ofta ses även svullnad av anklar och underben. Förekomst av arteriell hypotoni är tecken till avancerad sjukdom. Buksmärta och palpationsömhet kan vara relaterad till stor ascitesvolym eller spontan bakteriell peritonit speciellt om patienten har samtidigt feber, njursvikt och/eller encefalopati.

Graden av ascites delas in i tre kategorier [5] (se Tabell 4.)

Grad 1.	Mild ascites: enbart synlig vid radiologisk undersökning
Grad 2.	Måttlig ascites: ger måttlig symmetrisk distension av buken
Grad 3.	Spänd ascites: ger kraftigt utspänd buk

Tabell 4. Gradering av ascites

Okomplicerad ascites kan framgångsrikt behandlas hos 90 % av patienterna, men cirros är ett progressivt tillstånd och ascites kan kompliceras med hyponatremi, spontan bakteriell peritonit, hepatorenalt syndrom eller refraktär ascites. Refraktär ascites förekommer hos <10 % av patienter med cirros [123, 124]. Följsamhet till ordinerad behandling måste kontrolleras innan diagnosen ställs. Refraktär ascites har dålig prognos med en medelöverlevnad på cirka 6 månader [125], och bör leda till skyndsamt övervägande om patienten är kandidat för levertransplantation.

8.2.2.2. Varixblödning

Blödningsrisken från varicer är relaterad till leversjukdomens svårighetsgrad (Child-Pugh klass), varicernas storlek och förekomst av röda fläckar eller röda stråk. Den årliga blödningsrisken är 5–15 % och mortaliteteten 15–20 % inom 6 veckor efter blödningen [126, 127]. Varicer i nedre esofagus (inom 5 cm från kardia) är det vanligaste blödningsstället. Blödning från gastriska varicer är mer sällsynt (omkring 10–20 % av varixblödningarna), är svårare att hantera och har allvarligare utgång [128-130].

Blödning från ektopiska varicer är sällsynt.

Varixblödning är en akut situation som kräver omedelbar handläggning, se checklista *Gastrointestinal blödning vid känd eller misstänkt cirros.* Diagnosen ställs med endoskopisk undersökning men behandlingen ska påbörjas redan vid misstanke om varixblödning. Varicerna bör betraktas som blödningskälla även om de inte visar tecken till blödning vid endoskopin, såvida man inte kan påvisa en annan mer sannolik blödningskälla.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

8.2.2.3. Hepatisk encefalopati (HE)

De kliniska fynden vid HE är extremt varierande från subkliniska fynd vid psykometriska tester till manifest koma. Encefalopatin kan graderas på många sätt. Inom hepatologin används vanligen West-Haven kriterierna, se Tabell 12. P-ammonium kan användas som vägledning, vid ett normalt eller lätt förhöjt P-ammonium (upp till 70 µmol/L) bör annan genes än HE efterforskas. Se checklista *Handläggning av overt hepatisk encefalopati vid levercirros.*

8.2.2.4. Upprepade bakteriella infektioner

De vanligaste infektionstyperna är pneumoni, urinvägsinfektion och spontant bakteriell peritonit (SBP) [131]. Cirros är en riskfaktor för sepsis. Spontana infektioner (spontan bakteremi, bakteriell pleurit eller peritonit) är vanliga vid cirros och kan ha en atypisk symtomatologi. Detta gäller särskilt SBP, då feber kan förekomma men är inte obligat. Vid SBP kan patienterna utveckla njurpåverkan och encefalopati. Kliniskt ses mer eller mindre uttalad buksmärta eller palpationsömhet. CRP och prokalcitonin är påverkade men ofta i mindre grad än hos leverfriska patienter. Svårt leversjuka patienter, ofta inlagda för annan dekompensation, kan utveckla septisk chock som första infektionstecken.

Majoriteten av infektioner hos cirrospatienter är vårdrelaterade [131]. Riskfaktorer är nedsatt leverfunktion, användning av protonpumpshämmare och antibiotika samt invasiva procedurer [132]. Vårdrelaterade infektioner är oftast urinvägsinfektioner, aspirationspneumonier eller Clostridioides difficile-enteriter [133].

8.2.2.5. Njursvikt

Tidig njursvikt ger oftast inga symtom, vilket gör diagnosen svår att identifiera vid klinisk undersökning. Kliniska symtom vid progredierande njursvikt inkluderar tilltagande vätskeretention med svullnad i anklar, underben eller ascites samt andningssvårigheter. Tidiga uremiska symtom kan vara försämrat allmäntillstånd, trötthet, illamående, kräkningar och aptitlöshet. Vid avancerad/terminal njursvikt kan både akuta neurologiska och kardiella komplikationer uppstå.

8.2.2.6. Hepatopulmonellt syndrom (HPS)

Prevalensen av HPS är 5–32 % hos patienter som genomgår levertransplantationsutredning. Intrapulmonell vasodilatation kan dock ses hos 50–60 % av patienterna som genomgår ekokardiografi som del av en transplantationsutredning [5].

Det finns inga kliniska tecken som är patognomona för HPS. Förutom bilden av kronisk leversjukdom ses tecken på hypoxi, det vill säga dyspné, platypne och ortodeoxi. Platypne och ortodeoxi ger en ortostatisk dyspné. Vid pulsoximetri minskar syrgasmättnaden från liggande till stående med >5 %.

Hepatopulmonellt syndrom är förknippat med dålig prognos. Femårsöverlevnaden uppgår till 23 % jämfört 63 % hos dem utan hepatopulmonellt syndrom [134]. Patienter med hepatopulmonellt syndrom som väntar på levertransplantation har dubbelt så hög mortalitet jämfört med dem utan

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

hepatopulmonellt syndrom [5]. Det är oklart vilka patienter med cirros och intrapulmonell vasodilatation som utvecklar hepatopulmonellt syndrom.

8.2.2.7. Portavenstrombos

De vanligaste tromboserna drabbar portasystemet, nedre extremiteternas vener eller lungkärlen [135]. Portavenstrombos är den mest frekventa, med en prevalens mellan 2–23 % hos transplantationskandidater med cirros [136]. Den årliga incidensen är 7,5–11 % [137, 138]. Den relativa risken för portavenstrombos är >7 gånger ökad hos patienter med cirros jämfört med normalbefolkningen [4].

Riskfaktorer för portatrombos är nedsatt portaflöde, avancerad leversjukdom (Child-Pugh C), genetiska polymorfier (till exempel G20210A polymorfism i protrombingenen), och tidigare genomgången skleroterapi av esofagusvaricer [4, 136, 138]. Portavenstrombos som ockluderar hela lumen i vena porta är associerad med en ökad mortalitet [139]. Tillståndet ökar risken för varixblödning och om detta inträffar är mortaliteten högre än vid varixblödning utan portavenstrombos [140]. Detta gäller speciellt stora tromboser som sträcker sig in i vena mesenterica superior, då det även finns risk för tarmischemi.

8.2.2.8. Portopulmonell hypertension (PPHT)

PPHT är ett tillstånd med pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos en patient med portal hypertension, och är en känd komplikation till cirros.

Incidens och prevalens varierar beroende på vilken population som studerats och vilka hemodynamiska definitioner som använts. Hos patienter som genomgått utredning inför levertransplantation ses en incidens på 3–10 % [5]. Studier talar för att kvinnor har upp till tre gånger högre risk att drabbas [117].

8.2.2.9. Sarkopeni, skörhet och undernäring

Sarkopeni är vanligt hos personer med cirros och förekomsten beror på ålder, kön och hur nedsatt leverfunktionen är. Sarkopeni karaktäriseras av en progressiv förlust av skelettmuskelmassa, minskad muskelstyrka och försämrad funktion (med risk för ökad mortalitet och morbiditet) [141]. Det är vanligare vid högre ålder och manligt kön samt vid svår dekompensation. Prevalensen vid cirros är 30–76 % [142, 143].

Hos personer med levercirros är skörhet (eng: frailty) vanligt. Det förekommer hos 18 % i öppenvården [144] och hos 43 % av patienter under utredning för levertransplantation. Skörhet är ett fysiologiskt tillstånd av sårbarhet som leder till minskad förmåga att klara av en dekompensation. Personer som utreds för levertransplantation bör genomgå screening för skörhet, se avsnitt Nutritionsbedömning [145].

Undernäring är vanligt förekommande, prognostiskt dåligt tecken och ofta underdiagnostiserat hos personer med levercirros. Bland personer aktuella för levertransplantation i Sverige är 30 % undernärda [146, 147]. Studier från andra länder har rapporterat högre prevalens. En översikt på 8

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

850 patienter med cirros före och efter levertransplantation visade att undernäring kan förutsäga dödlighet 7 gånger av 10 med en riskratio på 2,38 (95 % CI 1,96–2,89) [148]. Undernäring kan förekomma hos patienter med övervikt och fetma, eftersom vikten kan bestå av ökad mängd vätska eller en stor fettmassa och samtidigt liten muskelmassa.

8.2.2.10. Osteoporos

Cirka 30 % av patienter med kronisk leversjukdom har osteoporos. Prevalensen är högre hos patienter med kolestatiska sjukdomar (PBC och PSC). Osteoporos vid cirros definieras på samma sätt som hos befolkningen i övrigt, och utgår från bentäthetsmätning i höft och ländrygg. Osteoporos är den enda cirroskomplikation som kvarstår efter levertransplantation. Nutrition, hormoner, metabola, genetiska och inflammatoriska faktorer har betydelse för uppkomsten av osteoporos vid levercirros. Populationsdata från Danmark har visat en fem gånger ökad risk för höftfraktur hos patienter med alkoholcirros [149].

8.3. Differentialdiagnoser

Differentialdiagnostiken vid cirros kan vara svår. Förekomst av en bakomliggande leversjukdom utgör ett stöd för cirrosdiagnosen och stärks när flera olika fynd stödjer varandra.

Normal leverradiologi kan inte utesluta cirrosutveckling. Fynd av portal hypertension vid avbildande undersökning indikerar i de flesta fall cirros. Vid frånvaro av andra fynd förenliga med cirros bör andra orsaker till förhöjt tryck i portasystemet uteslutas.

Även om de flesta övre GI-blödningar vid cirros orsakas av rupturerade varicer förklaras cirka 20 % av blödningarna av ulkus.

Ascites kan ibland förklaras av hjärtsjukdom, infektion/inflammation eller malignitet, vanligtvis peritonealcarcinos eller gynekologisk cancer.

Differentialdiagnostiken vid HE måste utesluta annan orsak till medvetandepåverkan. Vid P-ammoniumjon <70 µmol/L är HE osannolikt. Utredningen bör då utvidgas.

Exempel på differentialdiagnoser till cirros vid specifika symtom:

- Portal hypertension: portatrombos, Budd-Chiari, kongenital leverfibros, bilharzia (snäckfeber, schistosomiasis).
- GI-blödning hos personer med levercirros: ulkus, esofagit, gastrisk antral vaskulär ektasi (GAVE), portal hypertensiv gastropati eller kolopati.
- Ascites: ovarialcancer, peritoneal carcinos, hjärtsvikt.
- HE: hypoglykemi, subduralhematom, alkoholabstinens, hyponatremi, läkemedelsbiverkan (till exempel bensodiazepiner).

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9. Utredning

9.1. Utredning av misstänkt levercirros i primärvården

I tidigt skede är cirrosen kompenserad och patienterna i regel asymtomatiska. Diagnosen ställs ofta då patienten söker på grund av komplikationer i dekompenserad fas.

Tidig upptäckt är önskvärt då det kan leda till insättning av åtgärder för att förebygga dekompensation. Uppmärksamhet på avvikande fynd i laboratorieprover, status och radiologiska undersökningar, särskilt vid förekomst av riskfaktorer, kan bidra till tidig diagnos i kompenserad fas.

Vid tecken till dekompenserad cirros (förekomst av ascites, blödande varicer, encefalopati eller recidiverande infektioner från luftvägar, urinvägar, huden inklusive sepsis) bör remiss utfärdas för omgående bedömning av specialist, i typfallet på sjukhus.

9.1.1. När ska cirros misstänkas?

Rekommendationer

- Personal inom hälso- och sjukvården ska vara särskilt uppmärksamma på kliniska tecken till cirros hos individer med alkoholöverkonsumtion, typ 2-diabetes eller övervikt/fetma. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Vid känd alkoholrelaterad leversjukdom eller icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (NAFLD) bör FIB-4 beräknas för att värdera risken för cirros hos patienter >35 års ålder. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Följande fynd vid fysikalisk undersökning (status) bör föranleda misstanke om cirros oberoende om patienten har en tidigare känd leversjukdom: spider nevi, palmarerytem, caput medusae/vidgade bukvener, splenomegali, samt ascites med eller utan perifera ödem. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Om ultraljud/DT/MR påvisar oregelbunden leverstruktur eller något fynd som talar för portal hypertension (ascites, kollateraler, splenomegali, vidgad v. porta) bör cirros misstänkas. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Följande laboratoriefynd bör föranleda misstanke om cirros, om inga andra rimliga förklaringar till avvikelserna finns: trombocytopeni, förhöjt PK(INR), lågt albumin eller konjugerad hyperbilirubinemi i frånvaro av gallgångspåverkan. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Vid kroniskt (>6 mån) lätt stegrade transaminaser ska, utöver etiologisk utredning för att diagnostisera leversjukdomen, värdering göras (se punkterna ovan) om patienten har utvecklat cirros. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.1.1.1. Riskgrupper för cirros

Överkonsumtion av alkohol, typ 2-diabetes, fetma och övervikt är riskfaktorer för utveckling av cirros. Hos patienter med dessa tillstånd bör man vara särskilt uppmärksam på laboratoriemässiga, radiologiska eller kliniska fynd som talar för cirros, vilka listas nedan. Förekomst av multipla riskfaktorer, till exempel kombinationen övervikt och alkoholöverkonsumtion, liksom medicinering med vissa läkemedel såsom metotrexat eller amiodaron, ökar sannolikheten för utveckling av cirros.

Screening för kronisk hepatit B och C rekommenderas för individer som fått blodtransfusion före 1990, som har intravenöst missbruk i anamnesen eller har härkomst från högendemiskt område av hepatit B eller hepatit C. Kontroll av anti-HCV och HBsAg rekommenderas vid sådan misstanke. Vid positiva fynd bör patienten remitteras till infektionsklinik, som övertar vidare utredning.

9.1.1.2. NAFLD eller alkoholrelaterad leversjukdom

Vid känd NAFLD eller alkoholrelaterad leversjukdom (ALD) är förhöjd uppmärksamhet på utveckling av cirros motiverad. NAFLD och ALD kan inte särskiljas radiologiskt eller histologiskt eftersom de patologiska förändringarna, till exempel steatos, som vid ultraljudsundersökning ses som ökad ekogenicitet i levern, är identiska. Anamnesen differentierar tillstånden. Vid en alkoholkonsumtion som överstiger 210 g (cirka 15–17 standardglas) respektive 140 g (cirka 10–12 standardglas) per vecka för män resp. kvinnor anses alkoholrelaterad leversjukdom föreligga vid steatos. Ett värde på fosfatidyletanol (PEth) i blod >0,20 µmol/L talar för en konsumtion över dessa gränser.

- Vid NAFLD rekommenderas beräkning av FIB-4 (se Tabell 5). Vid värde >1,3 om patienten är 35–64 år eller >2,0 om patienten är ≥65 år remitteras patienten till gastroenterolog/hepatolog för vidare utredning med elastografi. Användning av FIB-4 rekommenderas inte på patienter <35 år.
- Även vid ALD rekommenderas beräkning av FIB-4, men gränsvärdet för utredning ligger då högre (se Tabell 5) [12]. Vid värde >3,2 remitteras patienten till gastroenterolog/hepatolog för vidare utredning med elastografi.
- ELF test, som inom kort kan komma att bli tillgängligt på enstaka större sjukhus (se Tabell 5), har ett högt prediktivt värde vid alkoholrelaterad levercirros, men på grund av hög kostnad och låg tillgänglighet rekommenderas det inte i primärvården. Det kan bli ett alternativ till elastografi vid diagnostik av cirros [150, 151].
- Patienter med NAFLD och samtidig typ-2-diabetes eller hypertoni har en extra hög risk för cirrosutveckling (10–15 %), och risk för progress till ökad fibros över tid (>30 %). På dessa patienter kan upprepad kontroll av FIB-4 vart tredje år rekommenderas.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.1.1.3. Fynd som bör föranleda misstanke om cirros

Nedanstående kliniska fynd bör föranleda misstanke om cirros. Förekomst av multipla fynd ökar sannolikheten för cirros men även enstaka fynd bör uppmärksammas och utredas om inte annan förklaring är sannolik. Misstanke på cirros bör föranleda remiss till gastroenterolog/hepatolog.

Fynd i status:

- Spider nevi - kan även ses vid graviditet, akut virushepatit, intag av östrogeninnehållande läkemedel och hos friska.
- Palmarerytem - kan även ses vid hypertyreos, graviditet, intag av östrogeninnehållande läkemedel, leukemi, reumatoid artrit och hos friska.
- Caput medusae/vidgade bukvener - talar för portal hypertension, kan emellertid vara orsakad av sjukdomar som inte är relaterade till cirros, så kallad pre- eller posthepatisk portal hypertension, till exempel till följd av uttalad högersidig hjärtsvikt.

Radiologiska fynd:

- Ultraljud/DT/MR visar avvikande leverstruktur förenlig med cirros.
- Ultraljud/DT/MR visar ett eller flera fynd som talar för portal hypertension (ascites, kollateraler, splenomegali, vidgad v. porta). Splenomegali som isolerat fynd utan cirrosmisstanke bör remitteras till hematolog i första hand.
- Om ultraljud/DT/MR påvisar steatos, men inga av ovanstående fynd, föreligger i regel NAFLD eller alkoholrelaterad leversjukdom.

Laboratoriefynd:

- Lätt förhöjt P-ALAT och/eller P-ASAT: utredning kan genomföras i enlighet med algoritmen på sidan 3 i Nationella riktlinjer för utredning av patologiska leverprover samt tillhörande bakgrundsdokument. Majoriteten av leversjukdomarna handläggs på sjukhusbaserade klinker (se algoritm). Undantagen är NAFLD och alkoholleversjukdom, vilka i regel handläggs inom primärvården (se Tabell 5).

- Låga trombocyter (TPK): kan även ses vid benmärgssjukdomar, brist på vitamin B12, brist på folat, infektioner, autoimmuna/immunmedierade sjukdomar, hemolytiska sjukdomar och som läkemedelsbiverkan. Uteslut benmärgspåverkan (blodstatus), brist på B12 och folat samt läkemedelsbiverkan. Patienter med tillstånd som inger misstanke på cirros remitteras till gastroenterolog/hepatolog, övriga remitteras till hematolog.

- Förhöjt bilirubin: även diskret förhöjda värden utan ikterus kan tala för cirros. Hyperbilirubinemin vid cirros är i regel konjugerad. Om okonjugerad hyperbilirubinemi föreligger, det vill säga >65 % av total-bilirubin är okonjugerat, är orsaken i regel Gilberts syndrom eller hemolys. Vid konjugerad hyperbilirubinemi rekommenderas remiss för ultraljudsundersökning av buken. Vid förekomst av vidgade gallvägar eller tumör skrivs remiss till kirurgisk klinik (enligt SVF) annars till gastroenterolog/hepatolog. Okonjugerad hyperbilirubinemi kan utredas i enlighet med rekommendationer på sidorna 7 och 8 i Nationella riktlinjer för utredning av patologiska leverprover samt Utredning av patologiska leverprover – bakgrundsdokument.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

- Förhöjt PK(INR): ses även vid behandling med warfarin, K-vitaminbrist (malnutrition eller behandling med bredspektrumantibiotika), brist på eller antikroppar mot faktor II (protrombin), faktor VII och/eller faktor X. Disseminerad intravaskulär koagulation kan också ge förhöjt PK(INR). DOAKs (trombinhämmare och FXa-hämmare) kan ge lätt förhöjda värden vid terapeutisk dosering.

- Lågt S-Albumin: ses även vid inflammatoriska reaktioner, malnutrition/malabsorption, protein-loosing enteropathy, njursjukdomar (nefrotiskt syndrom) samt vid brännskador.

Algoritm (referens)	**Ingående variabler**	**Använd vid**	**Länk för kalkylator**
FIB-4 [152]	Ålder, TPK, ASAT, ALAT	Cirrosmisstanke vid NAFLD eller ALD. Remiss till gastroenterolog (för elastografi): • NAFLD 35–64 år: FIB-4 >1,3 • NAFLD ≥65 år: FIB-4 >2,0 • ALD >35 år: FIB-4 >3,2	https://www.fib4.se/
ELF [150, 151]	• Hyaluronsyra • Prokollagen III amino-terminal peptid (PIIINP) • Tissue inhibitor of matrix metallo-proteinase 1 (TIMP-1)	Alternativ till elastografi när detta inte finns tillgängligt eller vid svårtolkade värden (Rekommenderas ej i primärvården)	Kommersiell analys (beräknas inom kort finnas på avdelningar för klinisk kemi på enstaka större sjukhus).

Tabell 5. Icke-invasiva blodmarkörer som föreslås användas på individer med NAFLD eller ALD för att värdera sannolikheten för cirros eller avancerad fibros [12]. FIB-4 bör inte användas på patienter <35 år. Gränsvärdet vid NAFLD har nyligen justerats uppåt (från 1,3 till 2,0) för patienter ≥65 år pga. sämre specificitet vid högre åldrar.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.2. Diagnostik av cirros

I en leverutredning inom specialistsjukvården ingår att:

- påvisa etiologin till leversjukdomen
- att utvärdera om patienten har utvecklat avancerad fibros/cirros
- utvärdera vilka eventuella komplikationer till cirros som uppstått

Leverbiopsi har länge varit standardmetod för diagnostik av cirros men har i klinisk praxis ersatts av kliniska, biokemiska, endoskopiska och radiologiska undersökningar tillsammans med eventuell elastografi. Enbart biokemiska prover eller radiologi har inte tillräcklig träffsäkerhet för att ställa eller utesluta diagnosen cirros. I kombination med symtombild och kliniska fynd kan de dock ofta vara tillräckliga för att diagnosen ska kunna ställas utan leverbiopsi.

Dekompenserad cirros diagnostiseras i huvudsak på basen av symtom, kliniska fynd, radiologi och laboratorieprover medan kompenserad cirros diagnostiseras med leverbiopsi eller elastografi.

9.2.1. Leverbiopsi

Fibrosstadier indelas histologiskt enligt olika system. Enligt nationella kvalitetsdokumentet (KVAST) för bedömning av medicinska leverbiopsier rekommenderas i första hand klassifikationssystemet enligt Batts och Ludwig i Sverige [153]. Ett alternativ är klassifikationssystem enligt Ishak [154]. Bedömningen av fibros är likartad mellan de två systemen, där Batts och Ludwig har en 5-gradig skala medan Ishak har en 7-gradig skala (Tabell 6). Andra system som METAVIR, Brunt och Sheuer bygger på 4-gradiga fibrosskalor liknande Batts-Ludwig [155].

Utöver gradering av fibros kan leverbiopsi vara värdefullt vid den etiologiska utredningen, gradering av inflammation samt bedömning av gallgångspåverkan. Biopsin tas oftast perkutant men ibland transjugulärt eller laparoskopiskt [156]. Undersökningen har vissa nackdelar och begränsningar. Det rör sig om ett invasivt ingrepp med risk för komplikationer [156, 157] och är behäftat med felkällor såsom sparsamt biopsimaterial, urvalsfel och inter- och intraobservationell variabilitet [158-161]. En optimal biopsi för gradering av fibros bör vara minst 20 mm (1,6 mm i diameter) och innehålla åtminstone 11 portazoner [156, 158].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Fibros stadium	Batts-Ludwig terminologi	Metavir terminologi	Ishak grad	Ishak terminologi
F0	Ingen fibros	Ingen fibros	**0**	Ingen fibros
F1	Fibrotisk expansion kring portazoner	Periportal fibros	**1**	Fibrotisk expansion inom vissa portala områden, med eller utan korta fibrotiska septa
F2	Fibrotiska utlöpare med fåtal bryggor eller septa	Periportala septa (>1 septa)	**2**	Fibrotisk expansion av de flesta portala områden, med eller utan korta fibrotiska septa
			3	Fibrotisk expansion av de flesta portala områden, med fåtal portala till portala (P-P) bryggor
F3	Flertal fibrotiska bryggor och septa	Portala-centrala septa (=”bryggor”)	**4**	Fibrotisk expansion av portala områden med uttalad bryggbildning (P-P samt portala till centrala [P-C])
			5	Uttalad bryggbildning (P-P och/eller P-C) med fåtal noduli (inkomplett cirros)
F4	Kompletta noduli (cirros)	Kompletta noduli (cirros)	**6**	Fibros med kompletta noduli (cirros)

Tabell 6. Histologiska graderingssystem för olika stadier av fibros som används i Sverige (enligt Batts-Ludwig, Metavir respektive Ishak). Den vanligaste stadieindelningen är den 4-gradiga, där stadierna ofta benämns som fibrosstadium 1–4, eller F1–F4.

9.2.2. Mätning av leverstelhet (elastografi)

Elastografi beräknar leverns stelhet genom att mäta hastigheten av en mekanisk tryckvåg genom vävnaden. Elastografi kan baseras på ultraljud eller MR, där ultraljudbaserad vibrations-kontrollerad transient elastografi (TE), till exempel Fibroscan, och acoustic radiation force impulse (ARFI) är de vanligaste i klinisk praxis [162]. ARFI-tekniken används vid ultraljudsundersökning av levern, antingen som punktmätning (pSWE, point quantification shear wave elastography) eller mätning över ett större område (2D-SWE, two-dimensional shear wave elastography). Elastografi har i stor utsträckning ersatt leverbiopsi och är av värde både vid diagnostik av fibros, cirros och portal hypertension.

Elastografi är enkel att utföra, har hög träffsäkerhet och hög reproducerbarhet. Jämfört med olika biokemiska fibrosmarkörer är elastografi bättre på att detektera cirros [12]. Det är en effektiv metod för att utesluta höggradig fibros, men sämre på att bekräfta det.

Värden för stadieindelning av fibros skiljer sig mellan de olika elastografiska metoderna, och de varierar även mellan olika producenter av samma metod. Vid stadieindelning med TE påverkas också värdena av bakomliggande etiologi till cirrosen. Tabell 7 illustrerar ungefärliga intervall för tolkning av olika mätvärden vid TE. Vid ARFI-metoderna gäller andra gränsvärden. För att underlätta diagnostik av fibros och cirros finns mobilapplikationer som ofta kan laddas ner från tillverkaren. Den diagnostiska precisionen för pSWE och 2D-SWE är likvärdiga den för TE, men antalet studier genomförda med ARFI-metoderna är färre varför evidensen är sämre.

Flera olika felkällor kan störa mätresultatet. Den vanligaste orsaken till att undersökningen inte lyckas är obesitas [163]. Leverns stelhet ökar upp till 25 % efter matintag till följd av postprandiell hyperemi, varför det krävs 3 timmars fasta innan undersökningen utförs [164]. Andra felkällor är ascites, heterogent parenkym, akut hepatit, kolestas, högersidig hjärtsvikt och fulminant leversvikt [165, 166].

Leverstelhet enligt transient elastografi (TE)	**Fibrosstadium**	**Tolkning**	**Uppföljning***
<8 kPa	F0–F1(–F2)	**Låg sannolikhet för avancerad fibros**	Patienter med NAFLD eller ALD bör följas med FIB-4 till exempel vart tredje år.
8–15 kPa	F1–F3 (–F4)	**Måttligt hög sannolikhet för avancerad fibros** (hög vid TE >12 kPa)	Följ med årlig TE. Överväg leverbiopsi (särskilt vid TE >10 kPa)
>15 kPa	(F3)–F4	**Hög sannolikhet för cirros**	HCC-övervakning. Leverbiopsi om det påverkar handläggningen.
>20 kPa	F4	**Mycket hög sannolikhet för cirros**, och måttligt hög sannolikhet för kliniskt signifikant portal hypertension	Gastroskopi för varixdiagnostik

Tabell 7. Ungefärlig uppskattning av fibrosstadium vid olika mätvärden av vibrationskontrollerad transient elastografi (TE). Tabellen bygger på guidelines från EASL [12] och Baveno [167] samt ett expertseminarium publicerat i Lancet [1]. Observera att TE alltid bör utföras efter minst 3 timmars fasta. TE kan visa falskt förhöjda värden varför man bör basera bedömningen på två olika undersökningar som görs vid separata tillfällen. Om två mätningar visar olika resultat bör man välja den med det lägre mätvärdet. Värdena varierar också beroende på underliggande leversjukdom, där kolestatiska leversjukdomar och leversjukdomar med pågående inflammation har högre TE-värden vid motsvarande fibrosstadium. Kliniskt signifikant portal hypertension = HVPG ≥10 mmHg. Avancerad fibros = F3. Cirros = F4. ***Behandla också grundsjukdomen och riskfaktorer för leversjukdom (alkoholkonsumtion, övervikt, diabetes och metabolt syndrom).***

9.2.3. Radiologi

Bilddiagnostik är inte tillräckligt sensitiv eller specifik för att säkert fastställa eller utesluta cirros, och resultaten måste värderas tillsammans med andra fynd. Utöver direkt bedömning av leverns anatomi och morfologi kan bilddiagnostik användas för att påvisa indirekta tecken till cirros såsom portal hypertension (det vill säga splenomegali, ascites och venösa kollateraler). Radiologi kan även diagnostisera levervenstrombos och gallgångssjukdomar.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.2.3.1. Ultraljud i syfte att diagnosticera cirros

Ultraljud av levern bör ingå i utredning av misstänkt cirros då det är lättillgängligt, icke-invasivt och tolereras väl av patienten. Ökad ekogenicitet och nodulär leveryta med oregelbundet utseende är förenliga med cirros [154, 168]. Atrofi av höger leverlob och hypertrofi av vänster leverlob eller lobus caudatus talar också för cirros. En undersökning där dessa fynd saknas kan dock varken utesluta eller bekräfta en tidig cirros eller avancerad fibros (stadium 3). Modaliteten är även lämplig för värdering av bland annat shuntar, splenomegali, ascites, portatrombos och fokala leverförändringar (se 9.3.2 Ultraljud buk för diagnos av komplikationer till cirros).

9.2.3.2. Datortomografi (DT)

Datortomografi av buken ingår vanligen inte i cirrosdiagnostik men kan användas i de fall ultraljud inte är tillgängligt eller lämpligt. Undersökningen ger ungefär samma information som ultraljud men har nackdelar i form av strålning och kontrastexponering. Det kan dock vara av värde vid differentialdiagnostisk utredning. DT är också värdefullt vid kartläggning av levervens- och portavenstrombos.

9.2.3.3. Magnetresonanstomografi (MR)

Magnetkameraundersökning ingår vanligen inte vid cirrosdiagnostik och begränsas bland annat av låg tillgänglighet och hög kostnad. Studier har dock visat att modaliteten kan vara användbar vid diagnostik och gradering av fibros [169, 170]. MR enligt speciellt protokoll kan användas för att påvisa järninlagring i levern. MR med leverspecifik kontrast används vid tumördiagnostik samt för kartläggning av gallträdet vid gallgångssjukdomar som primär skleroserande kolangit. Vissa större sjukhus erbjuder MR-elastografi.

9.2.4. Laboratorieanalyser i blod

Avvikande laboratorieprover kan ibland vara första indikationen på att patienten har cirros. De avvikande proverna kan avspegla pågående leverskada, nedsatt funktionsnivå eller komplikationer till cirrosen.

9.2.4.1. Aminotransferaser (ASAT och ALAT)

Lätt stegrat ASAT och ALAT förekommer vanligen vid cirros, där ASAT stiger mer än ALAT. Vid cirros ses därför ofta en så kallad omvänd ASAT/ALAT kvot (>1). Omvänd ASAT/ALAT kvot ses även vid alkoholrelaterad leversjukdom utan cirrosutveckling. Normala transaminaser utesluter inte cirros.

9.2.4.2. Bilirubin

Bilirubin är vanligtvis normalt vid kompenserad cirros men stiger senare i förloppet, ofta strax innan dekompensation (se 9.1.1 När ska cirros misstänkas?)

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.2.4.3. Alkaliskt fosfatas (ALP)

ALP är vanligen lätt stegrat vid cirros, dock sällan mer än 2–3 gånger över den övre normalvärdesgränsen. Högre nivåer kan ses vid kolestatisk leversjukdom.

9.2.4.4. Gamma-glutamyltransferas (GGT)

Korrelerar ofta med ALP men kan vara kraftigt förhöjt vid alkoholrelaterad leversjukdom. Ökad produktion induceras av alkohol och vissa läkemedel.

9.2.4.5. Albumin

Albumin produceras endast i levern och nivåerna sjunker i samband med försämrad leverfunktion. Hypoalbuminemi kan förekomma vid andra tillstånd såsom malnutrition, hjärtsvikt, infektion och njursjukdom. Se avsnitt När ska cirros misstänkas?.

9.2.4.6. Protrombinkomplex enligt internationellt normaliserad ratio PK(INR)

De flesta koagulationsfaktorer produceras i levern och stegrat PK(INR) avspeglar således graden av leverdysfunktion. Detta kan leda till koagulopati. Den minskade proteinsyntesen påverkar emellertid både de pro- och antikoagulativa komponenterna i koagulationskaskaden så att den hemostatiska balansen ofta är bevarad hos patienter med cirros trots avvikande PK(INR). Det rör sig dock om en skör balans som lätt kan rubbas vid exempelvis en infektion. PK(INR) är således inte en bra indikator för blödningsrisk hos denna patientgrupp. PK(INR) bör bedömas först efter att en eventuell K-vitaminbrist har behandlats.

9.2.4.7. Trombocyt-partikelkoncentration (TPK)

Cirros med portal hypertension och bakomliggande etiologier (alkohol, hepatit C och autoimmuna leversjukdomar) kan ge upphov till olika cytopenier. Av dessa är trombocytopeni den vanligaste och tidigaste indikatorn på cirros [171]. Trombocytopenin beror både på sekvestrering i mjälten sekundärt till splenomegali och minskade trombopoietinnivåer då detta syntetiseras i levern. Vid alkoholrelaterad leversjukdom kan även hämmad benmärgsfunktion bidra. Det är dock ovanligt att trombocytnivåerna sjunker till kliniskt relevant brist (<50 x 10^9/L).

9.2.4.8. Natrium

Hyponatremi är vanligt vid avancerad cirros med svår ascites och beror på utspädning av blodet på grund av ökad insöndring av antidiuretiskt hormon (ADH), så kallad hypervolem hyponatremi (utspädningshyponatremi).

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.3. Fortsatt utredning vid diagnostiserad cirros

9.3.1. Bedömning av leverfunktion

9.3.1.1. Child-Pugh-klassifikationen

Child och Turcottes gradering av leverfunktionen från 1964 modifierades av R.N. Pugh 1973 [172] till den Child-Pugh-klassifikation som fortfarande används för prognostisering av överlevnad vid cirros på längre sikt (Tabell 8.). Femårsöverlevnaden vid Child-Pugh A är 80 %, vid Child-Pugh B 50 % och vid Child-Pugh C 35 %. En nackdel med denna klassifikation är att bedömningen av ascites och encefalopati är subjektiv.

Poäng	**1**	**2**	**3**
Encefalopati	Ingen	Grad 1–2	Grad 3–4
Ascites	Ingen (eller endast synlig på röntgen)	Lätt-måttlig (svarar på diuretika)	Svår
Bilirubin	<35 µmol/L	35–51 µmol/L	>51 µmol/L
- vid PBC	<68 µmol/L	68–171 µmol/L	>171 µmol/L
Albumin	>35 g/L	28–35 g/L	<28 g/L
PK(INR)	<1,7	1,7–2,3	>2,3

Tabell 8. Child-Pughs klassifikation av leverfunktionen vid cirros bygger på den sammanlagda poängen från två kliniska variabler och tre laboratorieprover. Child-Pugh A motsvarar 5–6 poäng, Child-Pugh B 7–9 poäng och Child-Pugh C 10–15 poäng.

9.3.1.2. Model for end-stage liver disease (MELD)

Model of end stage liver disease score (MELD) är ett instrument för att prediktera överlevnad hos patienter med cirros på kort sikt (månader) [173]. MELD inkluderar laboratorieparametrarna P-bilirubin, B-PK(INR) och P-kreatinin. MELD används för att prioritera patienter på väntelista för levertransplantation eller prognostisera överlevnaden vid akut alkoholhepatit. MELD-kalkylatorer finns att tillgå på exempelvis webbsidan lillemodel.com och som applikationer.

Formeln för MELD är:

=9,57 x log e (kreatinin mg/dl*) + 3,78 x log e (bilirubin mg/dl**) + 11,20 x log e (INR) + 6,4

* Kreatinin 1 mg/dl = 88,4 µmol/L
** Bilirubin: 1 mg/dl = 17,1 µmol/L

3-månadersöverlevnaden är >90 % vid MELD-score 20, 60 % vid MELD-score 30 och 10 % vid MELD-score 40. Hyponatremi påverkar också överlevnaden på kort sikt, och därför inkorporerades S-natrium i MELD (MELD-Na) vid prioritering på väntelista till levertransplantation i USA 2016 [174]. Denna uppdaterade MELD-score kan hittas på webbsidan MDCalc.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.3.2. Ultraljud buk för diagnos av komplikationer till cirros

Vid diagnostiserad cirros bör alltid en radiologisk kartläggning av levern och buken genomföras utan fördröjning (om det inte redan gjorts). I de flesta fall görs en ultraljudsundersökning. Undersökningen görs för att besvara följande frågor:

- Ses tecken till portal hypertension? Fråga efter intra-abdominella shuntar och mjältförstoring.
- Ses tecken till ascites? Fråga efter fri vätska.
- Ses tecken till fokalitet? Vid misstänkt fynd ska hepatocellulär cancer uteslutas eller bekräftas med en 4-fas datortomografi lever utan fördröjning.
- Ses tecken till portatrombos? Vid misstänkt fynd görs datortomografi eller magnetresonanstomografi för att kartlägga trombosens utbredning och om möjligt, ålder (färsk eller äldre).
- Är leverns morfologi förenlig med cirros? Observera att en normal morfologi inte utesluter cirros. Undersökningen görs för att utesluta annan mer ovanlig orsak till leverpåverkan (cystlever, gallgångsdilatation mm)

9.3.3. Diagnostik av varicer

9.3.3.1. Rekommendationer, diagnostik av varicer

- Diagnostik av varicer och efterföljande varixövervakning bör initieras vid diagnos av cirros. Vid kompenserad cirros bör gastroskopi göras när elastografi med Fibroscan visar >20 kPa och/eller TPK <150 x 10^9/L. **Evidensgrad I, rekommendation: Stark.**
- Vid tillkomst av dekompensation ska patienten genomgå gastroskopi utan dröjsmål **Evidensgrad II-2, Rekommendation: Stark.**

9.3.3.2. Gastroskopi

Gastroskopi är den enda tillförlitliga metoden för att påvisa förekomst av varicer, se Svensk Gastroenterologisk Förenings riktlinjer ”Varicer i esofagus och ventrikel - handläggning och behandling" (pdf)”) Regelbunden varixövervakning med gastroskopi påbörjas vid diagnos av kompenserad cirros. Vid tillgång till vibrations-kontrollerad transient elastografi bör övervakning initieras när leverelasticiteten är >20 kPa eller när TPK <150 x 10^9/L [175]. Vid undersökningen dokumenteras esofagusvaricernas storlek (stora/medelstora, försvinner inte helt vid luftinblåsning alternativt små, försvinner vid luftinblåsning). Blödningsrisken är relaterad till varicernas storlek, förekomst av röda fläckar (”red spots”) eller röda stråk (”red wale marks”) samt leverfunktion enligt Child-Pugh. Dessa tre faktorer påverkar behovet av primärprofylax mot varixblödning [167, 176-178].

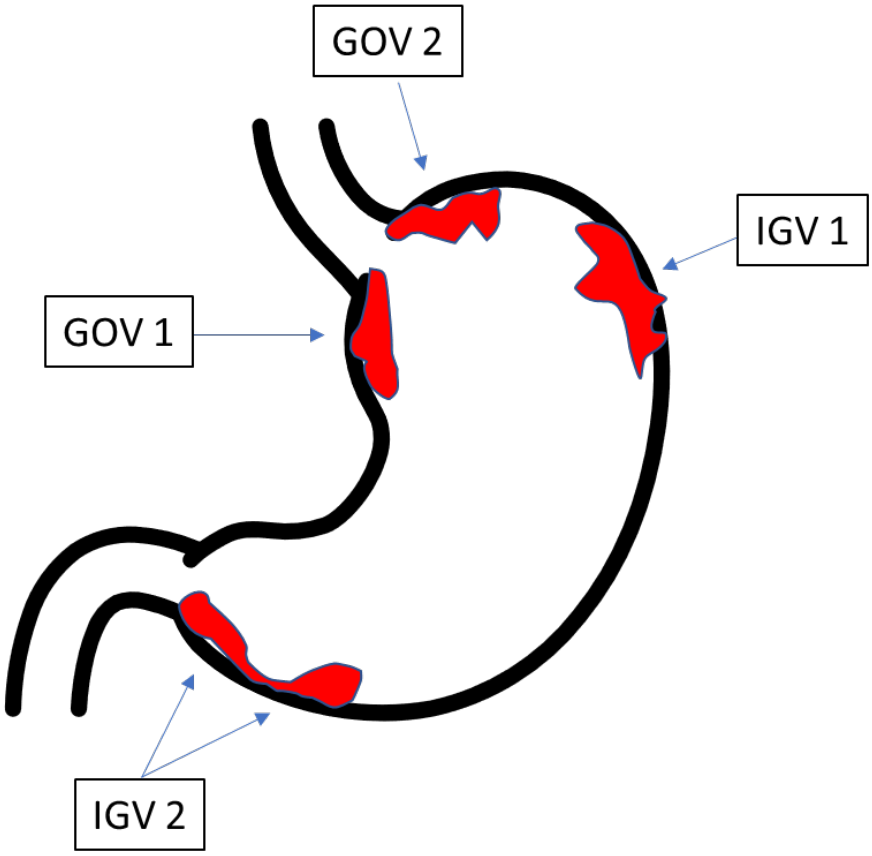
Om gastroskopin inte visar några varicer ska nästa kontroll göras efter tre år om patienten har en inaktiv leversjukdom (till exempel framgångsrikt behandlad hepatit C, alkoholabstinens) eller efter två år vid aktiv leversjukdom (fortsatt alkoholkonsumtion, icke kontrollerad hepatit, NAFLD). Om den första gastroskopin visar små varicer utan behov av primärprofylax görs nästa kontroll efter två

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

respektive ett år beroende på om leversjukdomen är aktiv eller inte [175, 179]. Om patienten utvecklar dekompensation bör en diagnostisk gastroskopi utföras utan dröjsmål om patienten inte behandlas primärprofylaktiskt [175, 179].

9.3.3.3. Gastriska varicer

Vid förekomst av gastriska varicer dokumenteras deras lokalisation enligt Sarins klassificering (se Figur 3), som delar in gastriska varicer gastroesofagala varicer (GOV) och isolerade gastriska varicer (IGV), vilka behandlas olika [129]. GOV 1 har kontinuitet med esofagusvaricer och sträcker sig 2–5 cm nedanför cardia längs curvatura minor. GOV 2 är kontinuerliga med esofagusvaricer längs curvatura major. IGV 1 är lokaliserade i fundus och IGV 2 i övriga delar av ventrikeln ner till pylorus.



Figur 3. Klassifikation av gastriska varicer enl. Sarin och Kumar *[180]*. GOV=Gastroesofageala varicer, IGV=isolerade gastriska varicer. GOV 1 och 2 står i förbindelse med varicer i esofagus.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.3.4. Diagnostik av nydebuterad ascites och cirrotisk hydrotorax

9.3.4.1. Rekommendationer, diagnostik av ascites

- Diagnostisk laparocentes rekommenderas på alla patienter med nydebuterad ascites av måttlig till spänd grad, vid försämring av ascites eller vid ascites hos patient med behov av sjukhusvård på grund av andra cirroskomplikationer. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Provtagning för polymorfkärniga leukocyter (Asc-LPK-poly) och odling bör tas för att utesluta bakteriell peritonit. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Provtagning för total-protein bör tas för att identifiera patienter med högre risk att utveckla spontan bakteriell peritonit (SBP). **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Svag.**
- Provtagning och beräkning av serum-ascites albumingradient (SAAG) bör göras när orsaken till ascites är oklar eller annan genes än cirros kan misstänkas. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Diagnostisk laparocentes med aspiration av ascitesvätska ska alltid genomföras vid nydebuterad ascites. Även om cirros är den vanligaste orsaken till ascites så har cirka 15 % andra orsaker än leversjukdom, såsom hjärtsjukdom eller malignitet, till exempel peritoneal carcinos eller gynekologisk cancer. Cirka 5 % har fler än en orsak till ascites [181].

9.3.4.2. Utseende och laboratoriediagnostik av ascites

Ascitesvätskans utseende bör noteras i journalen och kan ge viss differentialdiagnostisk vägledning. Blodtillblandad ascitesvätska kan uppstå vid stickblödning, tarminfarkt, pankreatit, trauma eller malignitet. Kylös ascites har en grumlig, vitaktig färg och kan uppstå vid ruptur av lymfkärl i buken till exempel vid trauma eller malignitet, vid infektion (främst mykobakterier) men även vid cirrotisk ascites. Förhöjda triglycerider i ascites (>2,25 mmol/L) talar för kylös ascites.

Vid cirros är proteinnivån i ascitesvätskan sänkt. Om total-proteinnivån är <15 g/L i ascites ökar risken för spontan bakteriell peritonit [182]. Vid proteinhalt >25 g/L ska annan genes än leversjukdom övervägas (se avsnitt Differentialdiagnoser) Förutom total-protein bör även albuminnivån i ascites mätas. Albuminnivån mäts i både ascites och serum för att beräkna differensen, benämnd serum-ascites-albumingradienten (SAAG). SAAG >11 g/L talar för cirros. Vid SAAG <11 g/L bör klinisk bild och radiologi styra provtagningen av ascitesvätska (Tabell 9.) [181, 183-185].

Vid diagnostisk laparocentes kontrolleras också leukocyt-partikelkoncentration (Asc-LPK) samt neutrofila polymorfkärniga granulocyter (Asc-LPK-poly) i ascitesvätskan för diagnostik av spontan bakteriell peritonit, se avsnitt Diagnostik av bakteriella infektioner. Vid klinisk misstanke om infektion tas odling (aerob och anaerob) från ascitesvätskan. Om tuberkulös infektion misstänks tas riktade prover för mykobakterier.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.3.4.3. Differentialdiagnoser till cirrotisk ascites

- Vid hjärtsvikt har de hepatiska sinusoiderna normal genomsläpplighet och nivån av total-protein är hög (>25 g/L) i kombination med SAAG >11 g/L. Serum-BNP (brain natriuretic peptide) >364 ng/L talar för hjärtsjukdom, och hjärtsjukdom kan uteslutas vid serum-BNP <182 ng/L [186].
- Vid misstanke på malignitet tas ascitesprov för cytologi, men andel positiva fynd varierar mellan 0–97 % beroende på typ av tumörsjukdom [187, 188]. Tumörmarkörer i ascites kan ibland förbättra diagnostiken, till exempel CEA (karcinoembryonalt antigen), CA 19–9 eller CA 15–3. Provtagning för CA-125 rekommenderas inte eftersom höga värden ses vid ascites oavsett orsak [187, 189].
- Vid riktad misstanke om pankreatit, främst vid pankreascystor, kan ett högt amylas i ascites (>16,7 μkat/L eller 6 gånger serum-amylas) styrka misstanken.

SAAG ≥ 11 g/L	**SAAG <11 g/L**
Cirros med portal hypertension Hjärtsvikt Portavenstrombos	Peritoneal carcinomatos Peritoneal tuberkulos Nefrotiskt syndrom Pankreatit Tarmperforation

Tabell 9. Gruppering av etiologi till cirros baserad på serum albumin ascites gradient (SAAG).

9.3.4.4. Recidiverande ascites

Recidiverande ascites definieras som återkommande ascites under minst 3 tillfällen under 12 månader trots saltrestriktion samt adekvat diuretikabehandling [5, 123].

9.3.4.5. Refraktär ascites

Refraktär ascites defineras som snabbt recidiv (inom en månad) efter terapeutisk buktappning eller intolerans (elektrolytrubbningar, njursvikt eller encefalopati), alternativt otillräcklig effekt av diuretika (se Tabell 10) [123, 124]. De diagnostiska kriterierna för refraktär ascites framgår av Tabell 11.

Typ av refraktär ascites	**Definition**
Diuretika-resistent ascites	Ascites som ej kan behandlas bort eller snabbt återkommer trots saltrestriktion och diuretika-behandling.
Ascites orsakad av behandlingsintolerans	Ascites som inte kan behandlas bort eller snabbt återkommer på grund av komplikationer till diuretika-behandlingen och som därmed förhindrar effektiv behandlingsdos.

Tabell 10. Definition av refraktär ascites.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Diagnostiska kriterier för refraktär ascites	Definition
Lång behandlingsduration	Minst en veckas behandling med höga doser diuretika (spironolakton 400 mg/dygn och furosemid 160 mg/dygn) och saltrestriktion (<90 mmol/dygn).
Bristande behandlingssvar	Viktminskning i <0,8 kg under 4 dygn, med lägre natriumutsöndring än natriumintag
Tidigt ascitesrecidiv	Återkomst av måttlig eller spänd ascites inom 4 veckor från laparocentes
Diuretika-orsakade komplikationer	• Diuretika-orsakad hepatisk encefalopati, som förekommer i frånvaro av annan utlösande orsak. • Diuretika-orsakad njurpåverkan som ger 100 % ökning av serum-kreatinin eller ökning >177 µmol/L hos patienter med ascites som svarar på behandling. • Diuretika-orsakad hyponatremi; minskning av serum-natrium >10 mmol/L till serum-natrium <125 mmol/L. • Diuretika-orsakad hypo- eller hyperkalemi; serum-kalium <3 mmol/L eller >6 mmol/L. • Invalidiserande muskelkramper.

Tabell 11. Diagnostiska kriterier för refraktär ascites.

9.3.4.6. Rekommendationer, diagnostik av cirrotisk hydrotorax

- Kardiopulmonell och primär pleurasjukdom bör uteslutas innan diagnosen cirrotisk hydrotorax ställs. Diagnostisk torakocentes bör genomföras vid misstanke om infektion. **Evidensgrad II-3, rekommendation: Stark**

Cirrotisk hydrotorax drabbar 5–12% av patienter med portal hypertension och definieras som en transudativ utsöndring av pleuravätska som inte beror på hjärt-, lung- eller pleurasjukdom [190]. Pleuravätskan bildas oftast på höger sida, troligen sekundärt till läckage av ascitesvätska genom små diafragmala defekter och negativt intratorakalt tryck vid inandning [5]. Kardiopulmonell genes till pleuravätskan bör uteslutas med sedvanliga metoder. Diagnostisk torakocentes genomförs för att utesluta bakteriell infektion och albumin- och proteinhalt i pleuravätskan bör kontrolleras. Vid okomplicerad cirrotisk hydrotorax Är proteinnivån i pleuravätskan sänkt och serum-pleuravätska albumin-gradienten (SPAG) är ≥11 g/L [190, 191].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.3.5. Diagnostik av hepatisk encefalopati (HE)

9.3.5.1. Rekommendationer, diagnostik av HE

- Screening för påvisande av ej observerbar (kovert) HE bör göras med Animal Naming Test (ANT) hos alla patienter med cirros. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark**
- Diagnosen kovert HE bör fastställas med flera neuropsykologiska test hos patienter vars arbete eller livsstil ställer höga krav på kognitiv funktion. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**
- Vid misstanke om observerbar (overt) HE bör noggranna differentialdiagnostiska överväganden göras. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Overt HE kan graderas genom en kombination av West Haven-kriterierna, Glasgow Coma Scale och förekomst av asterixis (flapping tremor). **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**

9.3.5.2. Gradering av HE

HE karakteriseras av ett brett spektrum av ospecifika neurologiska och psykiatriska avvikelser. För gradering av HE används ofta de så kallade West Haven-kriterierna (se Tabell 12.). Minimal HE och HE grad I sammanfattas i engelskspråkig litteratur med termen kovert (ej direkt observerbar) HE medan HE grad II-IV benämns overt (observerbar) HE. Termen kovert HE är inte allmänt vedertagen i Sverige men termen används i beteendevetenskaplig litteratur. I detta vårdprogram introduceras termen i syfte att standardisera terminologin vid HE och för att förtydliga jämförelsen mot overt (observerbar) HE.

Minimal HE	**Kovert (icke-observerbar) HE**	**Inga personlighets- eller beteendeförändringar. Minimala koncentrations- och minnesrubbningar som endast kan detekteras med psykometriska tester**
Grad I		Eufori, aggressivitet eller irritabilitet. Omvänd sömnrytm, försämrad koncentrationsförmåga. Asterixis (flapping tremor) kan förekomma.
Grad II	Overt (observerbar) HE	Långsamma reaktioner (kontaktbar vid tilltal), apati, desorientering i tid, personlighetsförändring, asterixis.
Grad III		Somnolent, men svarar på stimuli (kontaktbar vid kraftig stimulering), desorienterad i tid och rum, asterixis
Grad IV		Koma med eller utan smärtreaktion

Tabell 12. Gradering av hepatisk encefalopati (HE) enligt West Haven-kriterierna [9].

För att avvikelser vid neuropsykologisk testning eller symtom ska diagnostiseras som HE krävs att:

1. Signifikant nedsättning av leverfunktionen och/eller portosystemisk shuntning påvisats **och**
2. andra orsaker till symtomen har uteslutits eller förefaller orimliga, se punktlistan nedan.

9.3.5.3. Differentialdiagnoser till HE

- Alkoholutsättningssyndrom/opioidutsättningssyndrom
- Encefalopati relaterad till elektrolytrubbning till exempel hyponatremi, hyperkalcemi, hypokalcemi.
- Endokrin encefalopati till exempel hypotyreos, hypokortisolism.
- Hyperkapni
- Hyperosmotisk encefalopati
- Hypoglykemi, hyperglykemi
- Intoxikation (till exempel alkohol, bensodiazepiner, opioider, övriga psykoaktiva farmaka)
- Intrakraniell strukturell skada till exempel ischemi, blödning, tumör
- Infektioner (meningit, encefalit)
- Icke-konvulsivt status epileptikus
- Septisk encefalopati
- Uremisk encefalopati
- Wernickes encefalopati
- Funktionella symtom

9.3.5.4. Kovert HE

Kovert HE förekommer hos 30–70 % av patienter med cirros och predikterar ofta framtida overt HE. Dessutom är kovert HE associerad med nedsatt livskvalitet. Symtomen vid kovert HE är subtila och lindriga och diagnosen kan därför inte fastställas kliniskt, utan endast med specifika test.

Som grupp betraktad presterar patienter med kovert HE sämre vid bilkörning jämfört med patienter med cirros utan kovert HE. Diagnosen kovert HE innebär dock inte att patienten per automatik är olämplig att framföra fordon och utgör således ingen absolut indikation för läkare att förbjuda bilkörning eller skicka anmälan till Transportstyrelsen. En individuell bedömning ska göras i varje fall och diskuteras med patienten.

Kovert HE påverkar olika kognitiva funktioner som inte behöver vara nedsatta samtidigt vid en given tidpunkt. Därför rekommenderar International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism att fler än ett test används för diagnostik. Lokal tillgång och erfarenhet får avgöra vilka test man använder. Minst två positiva test krävs för diagnosen kovert HE.

Följande test kan användas:

1. **Psykometrisk hepatisk encefalopati score (PHES)**
   Detta test består av fem skriftliga uppgifter som värderar kognitiva och psykomotoriska funktioner samt visuomotorisk koordination [192]. Testet finns översatt till svenska och kan rekvireras från sverige@norgine.com. Det kan utföras av sjuksköterska på mottagningen. Tidsåtgång cirka 30 minuter.

2. **Animal naming test (ANT)**
   Patienten ombedes att under 60 sekunder räkna upp så många djurslag vederbörande kan. Färre än 15 uppräknade djur anses vara patologiskt [193]. Testet är lätt att utföra och kräver

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

ingen utrustning, förutom ett tidtagarur. Det har likvärdig diagnostisk precision som övriga test och predikterar senare utveckling av overt HE.

3. **Continuous Reaction Time (CRT) test**
   Detta test mäter patientens reaktionsförmåga vid upprepade tillfällen. Patienten trycker på en knapp när det hörs en ljudsignal i hörlur. CRT index, som är ett mått på reaktionstidernas variation, beräknas [194]. Vid kovert HE ses hög variation i responsen.

4. **Critical Flickering Frequency (CFF)**
   Patienten placeras i ett mörkt tyst rum. En portabel apparat producerar ett pulserande rött ljus med en initial frekvens på 60 Hz. Initialt uppfattar man detta ljus som ett fast sken men när frekvensen på pulsationerna gradvis sänks kommer man att uppfatta ljuset som blinkande. Patienten uppmanas trycka på en knapp när ljuset uppfattas som blinkande. Vid försämrad kognitiv förmåga relaterad till HE kommer frekvensen att behöva reduceras mer för att det blinkande ljuset ska uppfattas [195].

9.3.5.5. Overt HE

Värden av P-Ammoniumjon <70 µmol/L utesluter med hög sannolikhet HE. Det positiva prediktiva värdet är betydligt lägre varför diagnosen HE inte kan fastställas genom påvisande av förhöjda värden för P-Ammonium [196]. Differentialdiagnostik är därför viktig vid förhöjda värden. Exempelvis är risken för intrakraniell blödning ökad hos patienter med cirros och symtomen kan vara identiska med dem som ses vid overt HE. Frikostighet med bilddiagnostik av hjärnan rekommenderas i synnerhet vid fokala neurologiska fynd, abrupt insättande symtom, eller symtom som inte förbättras inom 12–24 timmar efter insatt behandling mot HE. Några specifika radiologiska förändringar i CNS ses inte vid HE [9].

Om differentialdiagnoser till HE uteslutits eller bedöms som osannolika kan overt HE diagnostiseras enligt algoritmen i Tabell 13**.** och graderas enligt Tabell 14**.** [197].

Test	Variabler	Tolkning
1. Utför Animal Naming Test (ANT) om patienten kan medverka	Antal djur på en minut: __ Vid utbildning <8 år, addera 3 djur Vid utbildning <8 år och ålder >80 år, addera 6 djur.	<10 djur kan diagnosen bekräftas >15 djur (normal ANT) = Ingen HE <15 djur (patologisk ANT), fortsätt till punkt 2. 10–15 djur överväg Psykometrisk hepatisk encefalopati score (PHES)
2. Orientering till tid	• Vilket år är det? • Vilken årstid är det? • Vilken månad är det? • Vilket datum är det? • Vilken veckodag är det?	Vid minst tre felaktiga svar=desorienterad till tid.
3. Orientering till plats	• Vilket land befinner vi oss i? • Vilket län befinner vi oss i?	Vid minst tre felaktiga svar = desorienterad till plats.

Test	Variabler	Tolkning
	• Vilken stad befinner vi oss i? • Vilken byggnad befinner vi oss i?	
4. Glasgow coma scale (GCS)	**Ögonrespons** Ingen ögonöppning vid smärtstimulering (1p) Ögonen öppnas vid smärtstimulering (2p) Ögonen öppnas vid tilltal (3p) Ögonen hålls spontant öppna (4p) **Svar på tilltal** Ingen reaktion (1p) Reagerar med oartikulerat ljud (2p) Reagerar med enstaka ord (3p) Reaktionen är konfusorisk eller desorienterad (4p) Fullt orienterad (5p) **Motorisk respons** Ingen reaktion vid smärtstimulering (1p) Extension i armbågen vid smärtstimulering (2p) Flexion i armbågen vid smärtstimulering (3p) Drar undan armen vid smärtstimulering av fingernagelbädd (4p) Lokaliserar smärta (5p) Följer uppmaningar (6p)	

Tabell 13. Algoritm för diagnostik av overt hepatisk encefalopati efter att annan genes uteslutits eller bedöms som osannolik. ANT=Animal Naming Test, GCS=Glasgow Coma Scale.

Resultat	Bedömning
ANT >15 djur	Ingen HE
ANT <15 djur, orienterad till tid och plats	Överväg kovert HE
ANT <15 djur, orienterad till plats, desorienterad till tid eller asterixis	Overt HE grad II enl. West Haven-kriterierna
ANT <15 djur, desorienterad till tid och plats, GCS >8p	Overt HE grad III enl. West Haven-kriterierna
ANT <15 djur, desorienterad till tid och plast, GCS <8p	Overt HE grad IV (koma) enl. West Haven-kriterierna

Tabell 14. Tolkning av resultat på animal naming test och olika grad av desorientering och medvetandepåverkan. ANT=Animal Naming Test, GCS=Glasgow Coma Scale.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.3.6. Diagnostik av bakteriella infektioner

9.3.6.1. Rekommendationer, diagnostik av bakteriella infektioner

- Infektion bör aktivt eftersökas och uteslutas hos alla cirrospatienter som försämras och läggs in på sjukhus. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Om patienten har ascites, bör en diagnostisk laparocentes genomföras snarast. Om antalet polymorfkärniga leukocyter i ascites (Asc-LPK-poly) >0,25 x 10^9/L i frånvaro av intraabdominellt infektionsfokus ställs diagnosen spontan bakteriell peritonit (SBP). **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Positiva ascitesodlingar behövs inte för att ställa SBP-diagnos men bör alltid tas för att styra antibiotikaval. **Evidensgrad II-2. Rekommendation stark.**
- Blododlingar x 2 bör tas samtidigt med ascitesodling. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Sekundär bakteriell peritonit bör misstänkas vid växt av flera organismer i ascites, väldigt högt Asc-LPK-poly eller högt albumin i ascites, eller vid uteblivet svar på antibiotika, och bör föranleda datortomografi av buken. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Diagnosen spontant pleuraempyem ställs vid positiva odlingar och polymorfkärniga leukocyter >0,25 x 10^9/L i pleuravätskan, eller vid polymorfkärniga leukocyter >0,5 x 10^9/L i pleuravätska när odlingar från pleuravätska är negativa och ingen lunginflammation föreligger. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Icke-SBP infektioner diagnostiseras enligt konventionella kriterier. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Intermediär- eller intensivvård bör övervägas för cirrospatienter med bakteriella infektioner som uppfyller Sepsis-3 och qSOFA kriterier. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

9.3.6.2. Odlingar och vårdnivå

Alla patienter med cirros som försämras och läggs in på sjukhus bör handläggas som potentiellt infekterade tills motsatsen är bevisad. Blododlingar, urinodlingar, och eventuella riktade odlingar bör tas och lungröntgen genomföras. Kombinationen av CRP och procalcitonin jämfört med endast CRP har visat sig öka sensitiviteten för infektionsdiagnos hos cirrospatienter. De nya kriterierna för definition av sepsis (Sepsis-3 och qSOFA*) är bättre på att prediktera sjukhusmortalitet hos infekterade cirrospatienter jämfört med traditionella kriterier baserade på systemisk inflammatorisk respons-syndrom [198]. Cirrospatienter med bakteriella infektioner som uppfyller Sepsis-3 och qSOFA kriterier har dålig prognos och intermediärvård eller intensivvård bör övervägas.

* qSOFA=minst två av följande uppfylls: mental påverkan, systoliskt blodtryck ≤100mmHg, andningsfrekvens ≥22/min).

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.3.6.3. Spontan bakteriell peritonit (SBP) och spontant bakteriellt pleuraempyem

SBP utgör 10–30 % av alla bakteriella infektioner hos hospitaliserade cirrospatienter [5]. SBP är associerad med en dålig prognos (10–50 % sjukhusmortalitet) och patienter som är transplantationskandidater bör genomgå levertransplantationsutredning. SBP kan ge lindriga eller inga symtom. Diagnostisk laparocentes bör genomföras så snart som möjligt och innan antibiotikabehandling påbörjas, hos alla patienter med cirros och ascites som kliniskt försämras. Fördröjd diagnostisk laparocentes (>12 timmar efter inläggning) är associerad med nästan tre gånger ökad mortalitet. SBP föreligger då neutrofilantalet i ascitesvätskan ≥0,25 x 10^9/L i frånvaro av intraabdominellt infektionsfocus [5]. Ascitesodlingar bör tas på alla patienter för att styra den fortsatta antibiotikabehandlingen. Positiv odling krävs dock inte för diagnos. Blododlingar bör också tas i samband med ascitesodling. Odlingsnegativ SBP har samma kliniska bild som odlingspositiv SBP och bör handläggas likadant. Bakterascites innebär en positiv ascitesodling med normalt antal neutrofiler. Det kan vara en övergående och reversibel asciteskolonisation. Det kan också representera första steget i SBP-utveckling. Sekundär bakteriell peritonit är en differentialdiagnos till SBP och orsakas av inflammation eller perforation i ett intraabdominellt organ. Det bör misstänkas vid växt av flera organismer i ascites, högt neutrofilantal eller högt albumin i ascites eller vid uteblivet svar på antibiotika. Vid misstanke på sekundär bakteriell peritonit bör datortomografi av buken genomföras.

Spontant bakteriellt pleuraempyem förekommer hos cirka 16 % av cirrospatienter med hydrotorax och är associerad med 38 % mortalitet. Diagnosen ställs vid positiva odlingar och neutrofilantal >0,25 x 10^9/L i pleuravätskan. Om odlingar från pleuravätska är negativa och patienten inte har pneumoni gäller en högre gräns för neutrofiler, >0,5 x 10^9/L, för att diagnosen pleuraempyem ska ställas. [5].

9.3.6.4. Andra infektioner (”icke-SBP”-infektioner)

De vanligaste infektionerna förutom SBP vid cirros är urinvägsinfektion, pneumoni, hud- och mjukdelsinfektion och bakteriemi [5]. Pneumoni, Clostridioides difficile-enterit och svampinfektioner kan förekomma som sekundära infektioner hos redan infekterade cirrospatienter och är associerade till hög sjukhusmortalitet [133].

9.3.7. Diagnostik av portavenstrombos hos patienter med cirros

9.3.7.1. Rekommendationer, diagnostik av portatrombos

- Vid tecken på portavenstrombos på ultraljud bör dess utbredning kartläggas med datortomografi eller MR-undersökning av lever- och bukkärl. **Evidensgrad II-2, rekommendation: Stark.**
- Alla patienter med cirros som är kandidater för levertransplantation bör undersökas med abdominellt ultraljud med doppler för att fastställa att vena porta är öppetstående. **Evidensgrad II-3, rekommendation: Stark.**

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.3.7.2. Indelning av portatrombos

Portavenstrombos kan vara nytillkommen (<6 månader gammal), kronisk (>6 månader) eller i form av kavernös transformation (givit upphov till portoportala kollateraler). Den kan vara komplett eller partiellt ockluderande. Den kan också vara regressiv eller progressiv på behandling. Nomenklaturen framgår av Tabell 15**.**

Tidsförlopp av portatrombosen	
Nytillkommen (eng. recent)	Sannolikt högst 6 månader gammal
Kronisk	Sannolikt äldre än 6 månader
Grad av ocklusion	
Komplett	Ockluderar hela lumen
Partiell	Ockluderar >50 % av kärlets lumen
Minimal	Ockluderar <50 % av kärlets lumen
Kavernös transformation	Stora portoportala kollateraler utan synlig trombos
Svar på behandling	
Progressiv	Tromben ökar i storlek (längd) eller i ocklusion av kärlet
Stabil	Ingen förändring av storlek eller ocklusion av kärlet
Regressiv	Tromben minskar i storlek (längd) eller i ocklusion av kärlet

Tabell 15. Rekommenderad standardiserad nomenklatur för beskrivning av portatrombos [8].

9.3.7.3. Diagnostik

Portavenstrombos är vanligen asymtomatisk hos patienter med cirros och upptäcks ofta vid rutinmässig ultraljudsundersökning. Den kan också diagnostiseras i samband med akut dekompensation av cirros [4].

Diagnosen ställs med ultraljudsundersökning med doppler för att undersöka blodflödet i vena porta [136]. Sensitiviteten för diagnostik av komplett trombos är 90 % (50 % för partiell). Därför rekommenderas datortomografi eller magnetresonanstomografi för att kartlägga trombosens omfattning, till exempel om den omfattar hela portasystemet och vena mesenterica superior.

Vid cirros är genesen för utveckling av portavenstrombos multifaktoriell. Lokala faktorer, som förlångsammat blodflöde i vena porta, bukinfektion eller obalanserad hemostas spelar in, speciellt hos patienter med dekompenserad cirros. Koagulationsutredning för att utesluta ökad trombosrisk görs vanligen inte på patienter med cirros men kan övervägas på utvalda patienter med anamnes på tidigare tromboser eller med kompenserad cirros och frånvaro av andra faktorer som kan förklara

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

trombosutveckling [4]. Portatrombos kan försvåra levertransplantation. På patienter som är aktuella för levertransplantation bör man kontrollera om vena porta är öppetstående.

Differentialdiagnos till portavenstrombos är malign makrovaskulär invasion i vena porta, ibland benämnt som ”malign trombos”, en term som kan orsaka missförstånd och bör undvikas. Tecken på makrovaskulär invasion är underliggande HCC, breddökad diameter av v. porta, kontrastuppladdning i artärfas i den trombliknande kärlinväxten eller artärliknande flöde i densamma på ultraljud med doppler [199, 200].

9.3.8. Diagnostik av akut njurskada (AKI) och hepatorenalt syndrom (HRS)

9.3.8.1. Mått på njurfunktion vid cirros

Bedömning av njurfunktion utifrån S-kreatinin vid cirros är problematisk på grund av nedsatt syntes av kreatinin (malnutrition och muskelatrofi), ökad tubulär sekretion av kreatinin via njurarna, ökad distributionsvolym (utspädning), och mätsvårigheter vid höga bilirubinnivåer, vilket innebär att S-kreatinin kan överskatta njurfunktionen hos patienter med cirros [201]. Uppmätt glomerulär filtrationshastighet (measured glomerular filtration rate [mGFR]) med iohexol-eller Cr-EDTA clearance [202, 203], ger bästa måttet på njurfunktionen, och rekommenderas vid till exempel levertransplantationsutredning i Sverige (se Vårdprogram Levertransplantation 2020 (pdf)), men är resurskrävande och kan därför inte användas regelbundet i klinisk vardag [204]. Vid behov av beräkning av eGFR, till exempel vid läkemedelsdosering, rekommenderas ändå kreatinin-baserade formler [5], främst Modification of Diet in Renal Disease-6 (MDRD-6), eller Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [205, 206]. Samtliga kreatinin-baserade formler tenderar att överskatta njurfunktionen vid cirros, mest uttalat vid lägre GFR (<30 ml/min/1.73m^2), men används fortfarande eftersom S-kreatinin är en enkel och kostnadseffektiv metod med god tillgänglighet. Beräkningsformler för eGFR baserade på Cystatin C eller en kombination av s-kreatinin och Cystatin C kan övervägas, till exempel Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [207], särskilt hos patienter med flera riskfaktorer för falskt lågt s-kreatinin. En nyligen föreslagen beräkningsformel, A Model for Glomerular Filtration Rate Assessment in Liver Disease (GRAIL) har visat sig vara ha bättre överensstämmelse GFR <30 ml/min/1.73m^2[208].

9.3.8.2. Diagnostik av AKI

Akut njurskada (eng. acute kidney injury, AKI) innebär en akut minskning av GFR, oavsett etiologi, som kan orsakas av antingen en strukturell eller funktionell njurpåverkan. De senaste 10–15 åren har definitionen på AKI vid cirros förändrats [209] [210]. Den aktuella definitionen av AKI visas i Tabell 15. [5, 29].

Graden av AKI delas in i tre stadier (se Tabell 16.) med stigande allvarlighetsgrad, utifrån graden av ökning i S-kreatinin. Stadium 3 har högst mortalitetsrisk, >60 % vid 3 månader och >80 % om dialys krävs [5, 211]. AKI stadium 1 delas vidare upp i stadium 1A respektive 1B utifrån en tydlig prognostisk skillnad med S-kreatinin 133 µmol/L som brytpunkt [212, 213], vilket också speglas i behandlingsrekommendationerna, se avsnitt Behandling.

AKI gruppering	Definition	
Baslinjenivå S-kreatinin	Använd S-kreatinin analyserat inom de 3 senaste månaderna, om tillgängligt, annars använd första värdet vid till exempel inläggning. Om flera analyssvar finns från de senaste 3 månaderna bör det senaste, innan inläggning, användas.	
Definition av akut njurskada (AKI)	**Ökning** av S-kreatinin med ≥26,5 µmol/L inom 48 timmar eller; **Ökning** av S-kreatinin med ≥50 % jämfört med baslinjenivå S-kreatinin inom de senaste 7 dagarna eller; **Urinproduktion** <0,5 ml/kg/h under minst 6 timmar (hos patienter med KAD)	
Indelning av akut njurskada (AKI)	**Stadium 1:** Ökning ≥26,5 µmol/L eller ökning ≥1,5–2 ggr jmf med baslinjenivå S-kreatinin • **Stadium 1A:** uppfyller kriterier för stadium 1 med S-kreatinin <133 µmol/L • **Stadium 1B:** uppfyller kriterier för stadium 1 med S-kreatinin ≥133 µmol/L **Stadium 2:** Ökning med >2–3 ggr jmf med baslinjenivå S-Kreatinin **Stadium 3:** Ökning med >3 ggr jmf med baslinjenivå S-Kreatinin eller S-kreatinin ≥354 µmol/L efter en akut ökning med ≥26,5 µmol/L eller start av dialysbehandling	
Utveckling av akut njurskada (AKI)	**Progress:** Försämring av akut njurskada till ett högre stadium eller behov av dialys	**Regress:** Förbättring av akut njurskada till ett lägre stadium

Tabell 16. Definition för att diagnostisera och behandla akut njurskada (AKI) hos patienter med cirros

9.3.8.3. Hepatorenalt syndrom med akut njurskada (HRS-AKI)

Hepatorenalt syndrom är en specialform av prerenal orsak till njursvikt som kan ses vid avancerad leversjukdom, vanligen cirros med ascites men även vid akut leversvikt, alkoholhepatit och ACLF (akut-på-kronisk leversvikt) med ascites. HRS-AKI beror på en kombination av hemodynamisk dysfunktion och inflammation [5, 29], se avsnitt Patogenes bakom ascites och njurpåverkan.

HRS delades tidigare in i typ 1 och typ 2, men dessa begrepp bör inte längre användas, eftersom de bygger på fasta och höga brytpunktsnivåer av S-kreatinin. Höga brytpunktsnivåer innebar avancerad njurskada, vilket innebär sen diagnos, sent insatt och därmed minskad effekt av vasoaktiv behandling

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

[214, 215]. I stället för HRS typ 1 rekommenderas termen HRS-AKI. Diagnosen ställs genom att patienten först uppfyller kriterierna för AKI och att annan genes till AKI har uteslutits. HRS-AKI är en uteslutningsdiagnos och det tar minst två dagar från diagnos av AKI med behandling och utredning för att ställa diagnosen.

HRS typ 2 benämnds nu HRS-non-AKI (HRS-NAKI) och innefattar patienter som uppfyller kriterier för HRS men inte för AKI (dvs det andra kriteriet i punkterna 9.3.8.4 nedan). [5].

9.3.8.4. Diagnostiska kriterier för HRS-AKI

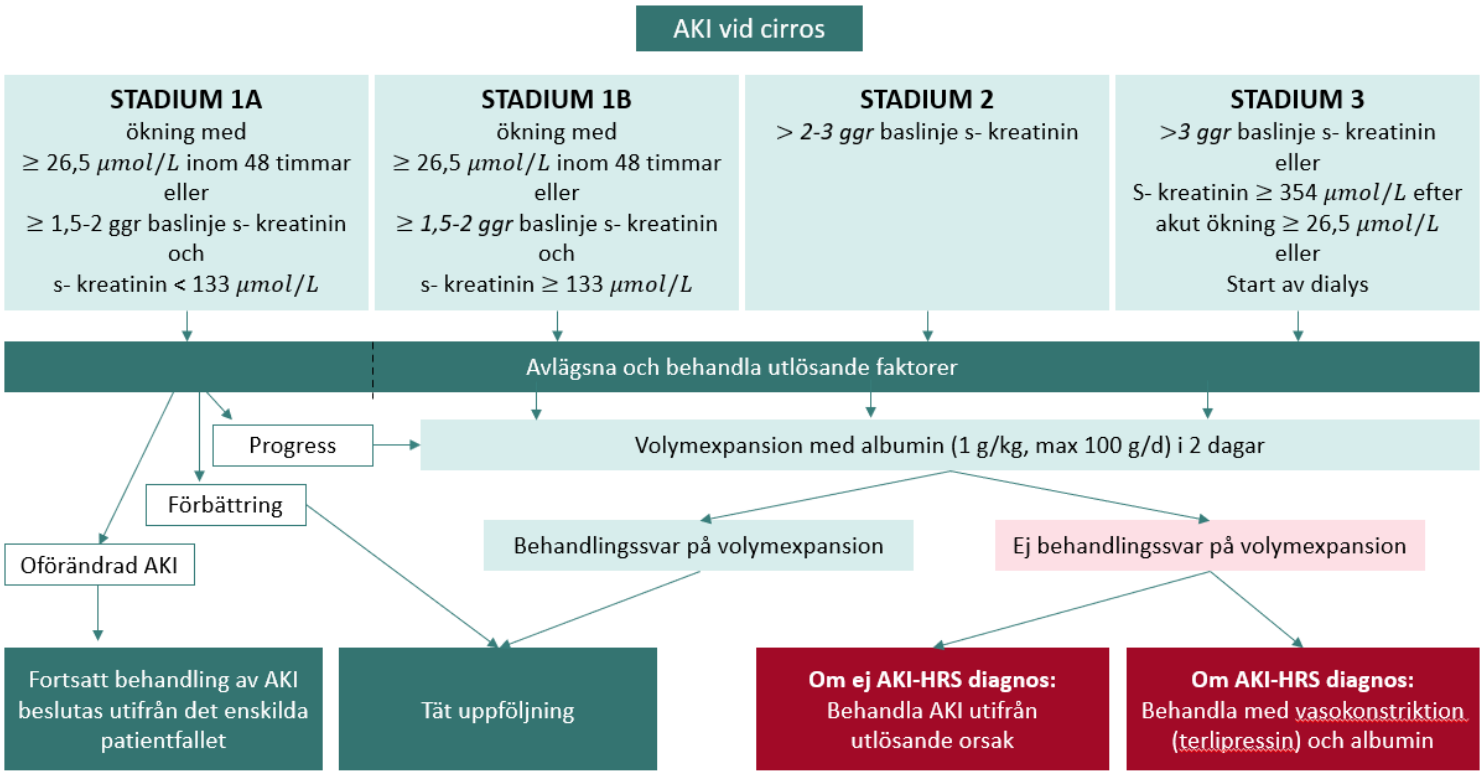
- Cirros med ascites (eller akut leversvikt; ACLF)
- Ökning av serum-kreatinin ≥26,5 µmol/L inom 48 timmar
    - eller ≥50 % ökning från baslinjenivån inom de senaste tre månaderna
    - och/eller urinproduktion <0,5 ml/kg/h under minst 6 timmar (hos patienter med KAD)
- Ingen eller partiell förbättring (se Tabell 16.) efter två dygns seponering av diuretika och rehydrering med albumin i dosen 1 g/kg kroppsvikt (max 100 g/dygn) under två dygn
- Avsaknad av chock
- Ingen pågående eller nyligen avslutad behandling med nefrotoxiska läkemedel
- Avsaknad av tecken till parenkymatös njursjukdom; proteinuri >500 mg/dygn, mikroskopisk hematuri och/eller patologiskt fynd vid ultraljud njurar. Biomarkörer i urin kan stödja diagnosen se 9.3.8.6 Biomarkörer för att differentiera mellan ATN och HRS-AKI

9.3.8.5. Differentialdiagnostik vid AKI och HRS-AKI

Njursvikt är vanligt hos patienter med cirros med en prevalens på 14–50 % [216, 217]. Vanligast är prerenal (70 %) och intrarenal (30 %) orsak, till exempel akut tubulär nekros [ATN], akut interstitiell nefrit, eller akuta glomerulära och vaskulitorsakade njursjukdomar. Postrenal orsak utgör endast <1 % [29, 218].

Etiologin till AKI spelar en viktig roll för prognos och behandling. Eftersom de flesta fall av prerenal njursvikt förbättras av rehydrering och postrenal orsak till AKI är ovanlig, brukar svårigheten vara att skilja mellan intrarenal, främst ATN, och HRS-AKI [5]. Utifrån den patofysiologiska situationen vid cirros och påverkan på njurarna finns det också en risk för att prerenal AKI och ATN föreligger samtidigt, eller att det finns inslag av kronisk njursjukdom (*eng.* Chronic kidney disease-CKD) vid samtidig AKI. Därav har en strukturerad och stegvis algoritm för utvärdering och behandling av AKI och HRS-AKI föreslagits, vilket visas i Figur 4.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN



Figur 4. Algoritm för utvärdering och behandling av akut njursvikt (AKI) och hepatorenalt syndrom med akut njursvikt (HRS-AKI) hos patienter med cirros.

9.3.8.6. Biomarkörer för att differentiera mellan ATN och HRS-AKI

De senaste åren har biomarkörer för att skilja ATN och HRS-AKI föreslagits, då njurbiopsi sällan genomförs vid AKI hos patienter med cirros [5]. Den mest studerade biomarkören för tubulär skada är neutrofil gelatinas-associerad lipocalin (NGAL) som kan mätas i serum eller urin. NGAL i urin (u-NGAL) är den markör som är mest studerad vid cirros, och en studie från 2019 har visat att u-NGAL ofta stiger över 220 µg/g på dag 3 efter AKI-diagnos vid ATN [219], men ännu saknas tillräcklig evidens (brytpunkts och referensvärden vid cirros) för att regelmässigt inkludera u-NGAL vid differentialdiagnostik mellan HRS-AKI och annan genes till AKI. Fraktionerad utsöndring (*excretion*) av natrium (FENa)* och också föreslagits kunna bidra till diagnostiken (brytpunkt FENa <0,2%) och mycket låga nivåer (FENa <0,1%) har ett gott prediktivt värde för HRS-AKI [29, 220].

*FENa = (u-Na x s-kreatinin) /(s-Na x u-kreatinin)

9.3.9. Diagnostik av hepatopulmonellt syndrom (HPS)

9.3.9.1. Rekommendationer, diagnostik av hepatopulmonellt syndrom (HPS)

- Pulsoximetri i liggande och stående kan användas som screeningsmetod för HPS på patienter med dekompenserad cirros. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Saturation <96% bör föranleda blodgasanalys. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid PaO_2 <10,7 kPa bör vidare utredning göras. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Intrapulmonell vasodilatation diagnosticeras med kontrastförstärkt transtorakal ekokardiografi. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

9.3.9.2. Screening och diagnostiska kriterier

Pulsoximetri i liggande och stående används som screeningsmetod för hepatopulmonellt syndrom hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom. Saturation <96 % bör föranleda blodgasanalys. Vid PaO_2 <10,7 kPa bör vidare utredning göras. Klassifikation och diagnostiska kriterier för hepatopulmonellt syndrom vid cirros visas i Tabell 17 och Tabell 18.

Diagnostiska kriterier för HPS vid cirros (både 1 och 2 ska vara uppfyllda)
1a. Hypoxi med PaO_2 <10,7 kPa (<9,3 kPa hos patienter >65 år) *eller* 1b. Alveolar-arteriell gradient ≥2 kPa på rumsluft (≥2,6 kPa hos patienter >65 år)
2a. Sen övergång av mikrobubblor från höger till vänster förmak (mellan 3–6 hjärtslag) vid ekokardiografi med kontrast *eller* 2b. Patologiskt upptag i hjärnan (>6%) vid lungperfusionsscanning (används inte som rutin i Sverige).

Tabell 17. Diagnostiska kriterier för HPS vid cirros.

Kontrastförstärkt transtorakal ekokardiografi med natriumklorid efter omskakning (görs i liggande och stående) är den bästa metoden för att detektera intrapulmonell vasodilatation. Lungröntgen, datortomografi av thorax och spirometri används för att utesluta andra diagnoser [5]. Normalt sker ingen kontrastövergång från höger till vänster förmak. Snabb övergång (oftast inom 3 hjärtslag) talar för intrakardiell shunt. Sen övergång av mikrobubblor från höger till vänster förmak (mellan 3–6 hjärtslag) efter perifer administrering av omskakad natriumklorid talar för pulmonell shunt. En annan diagnostisk metod är injektion av makro-aggregerat albumin och lungperfusionsscanning för mätning av shunt. Partiklarna läcker ut från onormala lungkapillärer och hamnar i hjärna, njurar och mjälte.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Metoden är mindre sensitiv och används inte som rutin i Sverige, men kan används som komplement på:

- Patienter med primär lungsjukdom och misstänkt HPS. En shunt >6 % talar för hepatopulmonellt syndrom.
- Patienter med svår hypoxi (PaO_2 <6,6 kPa) då en shunt >60 % är förknippad med dålig prognos efter levertransplantation. [221]

Transesofageal ekokardiografi kan differentiera mellan intrapulmonell och intrakardiell shunt och bör utföras på:

- Patienter med hypoxi (PaO_2<8 kPa) som inte svarar på 100% syrgastillförsel.
- Patienter med misstänkt arteriovenös kommunikation på datortomografi som kan åtgärdas med embolisering.

Klassifikation av hepatopulmonellt syndrom	**PaO_2**
Mild hypoxi	10,6 kPa
Moderat hypoxi	7,9–10,5 kPa
Svår hypoxi	6,6–7,8 kPa
Mycket svår hypoxi	<6,6 kPa

Tabell 18. Klassifikation av hepatopulmonellt syndrom.

9.3.10. Diagnostik av portopulmonell hypertension (PPHT)

9.3.10.1. Rekommendationer, diagnostik av PPHT

Patienter med cirros som övervägs för TIPS bör genomgå EKG och pro-BNP, och vid patologiska fynd, samt inför eventuell levertransplantation, bör screening för PPHT med transtorakal ekokardiografi göras. Vid ett värde >30 mmHg bör man bekräfta diagnosen med hjärtkateterisering. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**

PPHT bör övervägas hos patienter med känd portal hypertension där andra orsaker till förhöjt lungartär- eller ventryck har uteslutits.

9.3.10.2. Diagnostik och gradering

Transtorakal ekokardiografi (TTE) används vid screening och utredning av misstänkt PPHT [222]. Fynd av ett tryck i lungkretsloppet (<30 mmHg) vid TTE utesluter PPHT, medan ett högt tryck (>30 mmHg) är sämre på att bekräfta diagnosen. Hos patienter som planeras för högriskingrepp såsom TIPS eller levertransplantation, där TTE visar ett högt tryck, bör man därför gå vidare med hjärtkateterisering för att bekräfta diagnosen [223].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Värdering av graden av PAH baseras på medianvärdet av det pulmonella arteriella trycket (mPAP) vid samtidig förhöjd pulmonell vaskulär resistens [36]. Detta är viktigt för riskstratifiering inför ingrepp såsom TIPS och levertransplantation.

- Mild – mPAP ≥25 och <35 mmHg
- Måttlig – mPAP ≥35 och <45 mmHg
- Uttalad – mPAP ≥45 mmHg

För att ställa diagnosen krävs att man påvisar ett normalt ocklusionstryck i lungkretsloppet för att utesluta förhöjda fyllnadstryck i vänsterkammaren som orsak till det förhöjda lungtrycket.

9.3.11. Diagnostik av cirrotisk kardiomyopati

9.3.11.1. Rekommendationer, diagnostik av cirrotisk kardiomyopati

- Patienter med cirros som är aktuella för TIPS eller levertransplantation bör genomgå utredning av hjärtfunktion. **Evidensgrad II-2, rekommendation: Stark.**
- Om bedömning av systolisk vänsterkammarfunktion ska göras på patienter med misstänkt cirrotisk kardiomyopati bör det göras under belastning då undersökning i vila kan ge falskt negativa värden. **Evidensgrad II-1, rekommendation: Stark.**

9.3.11.2. Diagnostiska kriterier

Cirrotisk kardiomyopati är en specifik typ av hjärtdysfunktion som ses hos patienter med cirros oavsett etiologi och i frånvaro av annan hjärtsjukdom. Begreppet innefattar diagnostiska kriterier i form av systolisk- och diastolisk dysfunktion samt tilläggskriterier i form av elektrofysiologiska avvikelser [37, 224].

Diagnostiska kriterier för cirrotisk kardiomyopati

- Systolisk dysfunktion: nedsatt cardiac output vid arbete, volymsbelastning eller farmakologisk stimulering. EF <55 % i vila.
- Diastolisk dysfunktion: E/A kvot <1,0, decelerationstid >200 ms eller isovolumetrisk relaxationstid >80 ms.
- Tilläggskriterier: förlängd QTc-tid, kronotrop insufficiens, förstoring av vänster förmak, hjärtmuskelhypertrofi samt biokemiska avvikelser såsom förhöjt pro-BNP och troponin.

9.3.11.3. Diagnostiska metoder

Diagnosen ställs med olika modaliteter såsom arbets-EKG, doppler-EKO inklusive *speckle tracking* och mätning av *strain*, stress-EKO och MR-hjärta. I nuläget finns inte några standardiserade kriterier för värdering av systolisk- och diastolisk funktion hos patienter med cirros. Hos många patienter är vänsterkammarfunktionen normal till följd av en hyperdynamisk cirkulation och minskad afterload. För att värdera vänsterkammarfunktionen krävs därför en cirkulatorisk belastning i samband med

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

undersökning. EASL rekommenderar även att man vid värdering av diastolisk dysfunktion och samtidigt bevarad vänsterkammarfunktion använder de senaste kriterierna från American Society of Echocardiography: medelvärde av E/e'>14, flödeshastighet över trikuspidalis >2,8 m/s och indexerad förmaksvolym >34 ml/m^2.

Kännedom om diagnosen är relevant för att förstå mekanismerna bakom hjärtpåverkan i samband med exempelvis akuta infektioner, och för att möjliggöra optimering av behandling inför TIPS och levertransplantation [225]. Diagnosen har prognostiskt värde då hemodynamisk påverkan sekundärt till cirrotisk kardiomyopati är associerat med utveckling av njurskada och hepatorenalt syndrom [37, 226].

9.3.12. Nutritionsbedömning

Se checklista 6: Nutrition vid cirros.

9.3.12.1. Rekommendationer, nutritionsbedömning

- Om patienten vid nutritionsscreening med Royal Free Hospital Nutrition Prioritising Tool (RFH-NPT) (se avsnitt Omvårdnad) uppfyller kriterierna för att vara i riskzonen för malnutrition bör detaljerad nutritionsbedömning utföras av dietist. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Utgå från att risken för undernäring är hög hos personer med BMI <18,5 kg/m^2 samt personer med Child-Pugh C. Dessa individer bör alltid genomgå detaljerad nutritionsbedömning. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

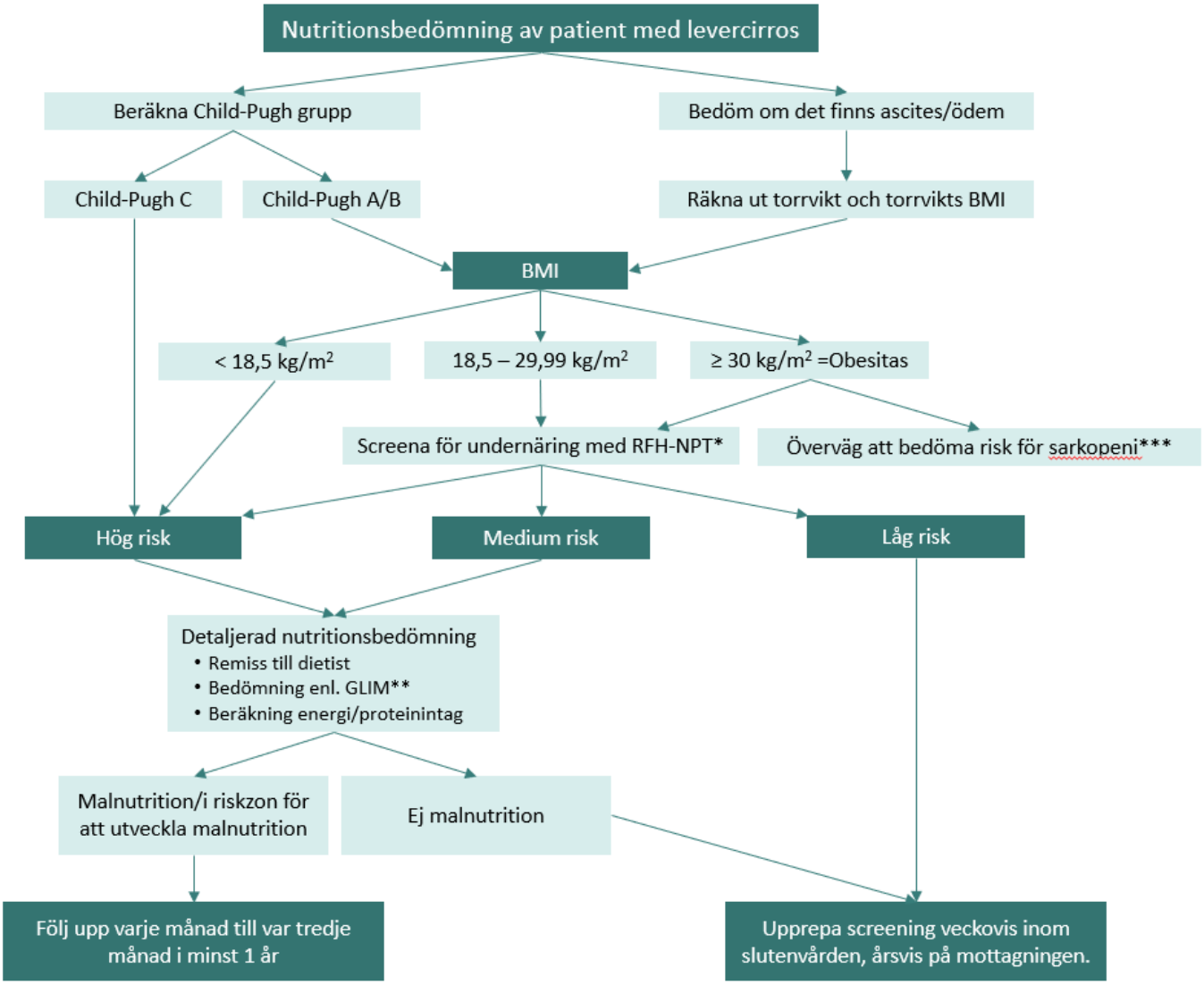
9.3.12.2. Nutritionsscreening med leverspecifikt instrument (RFH-NPT)

Socialstyrelsens riktlinjer [227] rekommenderar att bedöma risk för undernäring vid oavsiktlig viktförlust, ätsvårigheter och undervikt. Dessa tre nutritionsrelaterade tillstånd indikerar var för sig ogynnsamma kliniska förlopp. Sedvanliga metoder för bedömning av nutritionstillstånd kan vara olämpliga att använda på personer med cirros som lider av ödem och/eller ascites. Därför rekommenderas i första hand att personer med cirros nutritionsscreenas med ett leverspecifikt instrument, till exempel Royal Free Hospital Nutrition Prioritising Tool (RFH-NPT) [228], som är validerat för nutritionsscreening av personer med cirros (se Figur 12 i checklista 6: Nutrition vid cirros för en svensk översatt version).

9.3.12.3. Fortsatt nutritionsbedömning

Personer som vid screening bedöms ha risk för undernäring bör genomgå en mer detaljerad nutritionsbedömning, helst av dietist [229]. Figur 5 visar ett flödesschema för nutritionsbedömning av patient med cirros.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN



Figur 5. Flödesschema för nutritionsbedömning och nutritionsscreening av patient med cirros. För att screena för undernäring med RFH-NPT se flödesschemat Figur 12 i checklista 6: Nutrition vid cirros.

*RFH-NPT = Royal Free hospital nutrition prioritizing tool, screeninginstrument för att bedöma risk för undernäring som är validerat vid cirros [228].

**Bedömning om malnutrition föreligger eller ej kan göras med olika bedömningsinstrument, i första hand bör dock en metod användas där muskelmassan mäts då det är olämpligt hos personer med ascites och/eller ödem att enbart titta på BMI och viktförlust. På grund av detta rekommenderas att använda GLIM-kriterierna för malnutritionsbedömning (se Tabell 19).

*** Bedömning av muskelmassa hos personer med obesitas kan göras med bioimpedans om personen ej har ödem eller ascites. Vid obesitas och ödem/ascites bör datortomografi användas för att mäta muskulatur.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.3.13. Diagnostik av undernäring

9.3.13.1. Rekommendationer, bedömning av undernäring

- GLIM-kriterierna bör användas för att diagnosticera undernäring och bedöma graden av malnutrition (se Tabell 19). **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**
- Vid bedömning av undernäring bör hänsyn tas till mängd muskelmassa då enbart viktförändring och BMI kan ge felaktiga resultat hos personer med ödem/ascites. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

9.3.13.2. Nutritionsbedömning av dietist

Personer som riskerar undernäring enligt utförd screening bör få en detaljerad nutritionsbedömning av dietist. Bedömningen bör inkludera utvärdering av muskelmassa, en helhetsbedömning av individens nutritionsstatus (eng: global assessment tool) samt en detaljerad bedömning av kosten [229].

Undernäring hos personer med cirros bör bedömas enligt GLIM-kriterierna (Tabell 19**.** från Socialstyrelses riktlinje). I GLIM-kriterierna ingår en bedömning av muskelmassa utöver BMI och viktförlust [230]. Andra lokala riktlinjer kring hur undernäring ska bedömas kan förekomma.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Bedömning av risk för undernäring	Använd validerat instrument		
Utredning av diagnos	**Utredningskriterier**		
	Fenotypiska kriterier	Oavsiktlig viktnedgång i %	> 5 % viktförlust senaste 6 mån. eller > 10 % viktförlust längre än 6 mån. tillbaka
		BMI	< 20 om <70 år, eller < 22 om ≥70 år Asiatisk etnicitet < 18,5 <70 år, eller < 20 om ≥70 år
		Reduktion av muskelmassa.	Reducerad muskelmassa uppmätt med validerad metod för att mätning av kropps-sammansättning, jämfört med referensvärden.
	Etiologiska kriterier	Minskat kostintag eller minskat upptag av näringsämnen.	≤50 % av behovet >1 vecka, eller minskning över lag i >2 veckor. Kroniskt tillstånd i mag-tarmkanalen som påverkar absorption och upptag av mat.
		Inflammation[1]	Akut sjukdom eller skada[2]. Kronisk sjukdom[3].
Fastställa diagnos	*Kriterier för diagnos undernäring.*	Kräver att minst 1 fenotypiskt och 1 etiologiskt kriterium uppfylls.	
Svårighetsgrad	*Bedöm svårighetsgrad av undernäring.*	Steg 1, måttlig undernäring (1 kriterium behöver uppfyllas).	5–10 % viktförlust senaste 6 mån. eller 10–20 % längre tillbaka än 6 mån. eller BMI <20 om <70 år, BMI <22 om ≥70 år eller Mild till måttlig förlust av muskelmassa (mätt med validerad metod).
		Steg 2, svår undernäring (1 kriterium behöver uppfyllas)	>10 % viktförlust senaste 6 mån. eller >20 % längre tillbaka än 6 mån. eller BMI <18,5 om <70 år, BMI <20 om ≥70 år eller Svår förlust av muskelmassa (mätt med validerad metod).

Tabell 19. Diagnoskriterier för undernäring. Källa: GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community). Tabell från Socialstyrelsens riktlinje att förebygga och behandla undernäring 2019.

[1]CRP, albumin och prealbumin kan användas som stödjande labbvärde.
[2]Stora infektioner, brännskador, trauma, sluten huvudskada – allvarligt akut inflammation.
[3]Kroniska organsjukdomar till exempel hjärtsvikt, KOL, reumatoid artrit, njursjukdom, leversjukdom, cancer samt kronisk eller återkommande inflammation.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

9.3.14. Diagnostik av sarkopeni och skörhet

9.3.14.1. Rekommendationer, bedömning av sarkopeni och skörhet

- Alla personer med cirros bör screenas för sarkopeni. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Om något av följande symtom förekommer bör ytterligare utredning initieras: svaghetskänsla, långsam gånghastighet, svårighet att resa sig från sittande, viktförlust och/eller minskad mängd muskelmassa. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**
- Hos personer med något av ovanstående symtom bör handgreppsstyrka mätas. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**
- Vid nedsatt handgreppsstyrka bör individen remitteras till fysioterapeut samt dietist för detaljerad bedömning av muskelfunktion och mängd muskelmassa/nutritionsstatus. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**

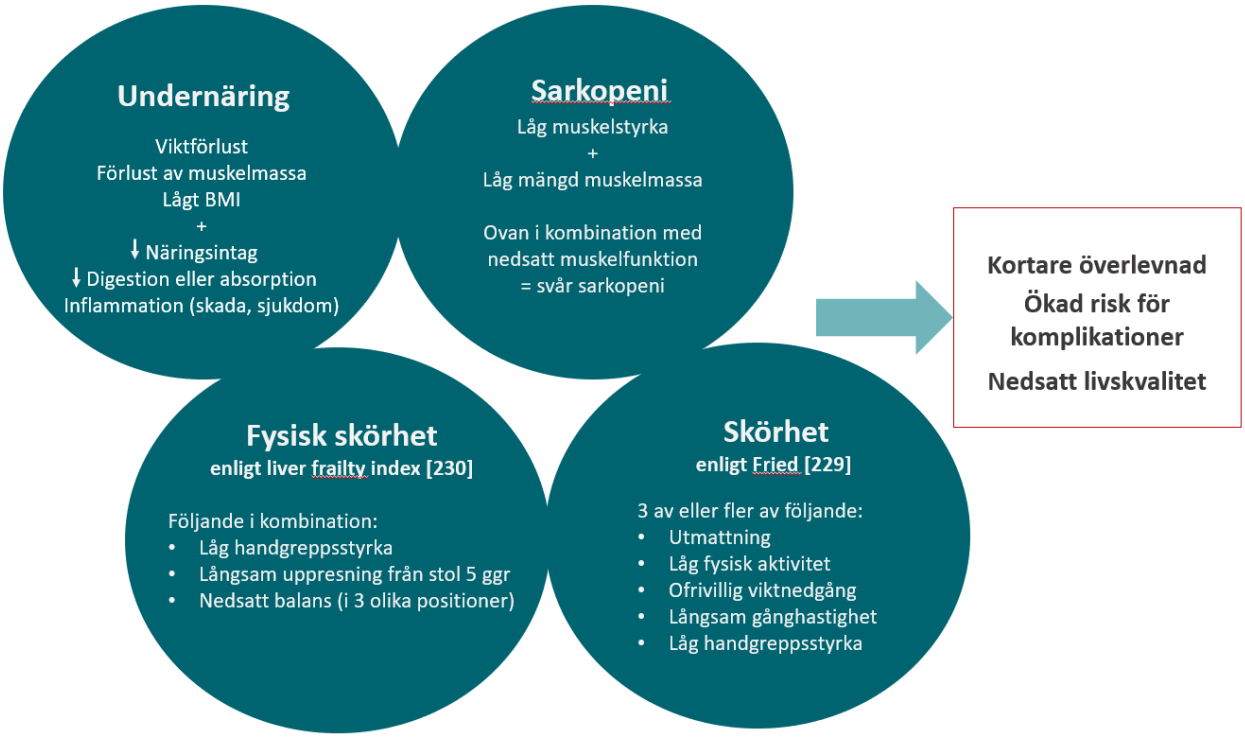
9.3.14.2. Uppmärksamma tecken på sarkopeni och skörhet

EASL och ESPEN rekommenderar att bedömning av sarkopeni bör ingå som en del av nutritionsbedömningen [229]. Ovanstående rekommendationer är en anpassning till den kliniska vardagen där det idag ej finns möjlighet för alla patienter med cirros att träffa dietist och fysioterapeut. Forskning stödjer vikten av att i ett tidigt skede uppmärksamma tecken på sarkopeni och skörhet då dessa tillstånd har ett samband med högre sjuklighet och högre risk för död. [231].

9.3.14.3. Metoder för diagnostik av sarkopeni och skörhet

Om datortomografi av buken är genomförd kan muskelmassa bedömas genom eftergranskning av röntgenbilden. Alternativa metoder är antropometriska mått som överarmens muskelomkrets, DEXA eller bioimpedans. Muskelstyrka och funktion bör bedömas, till exempel med handgreppsstyrkemätare för att mäta muskelstyrka och fysisk funktionsförmåga kan bedömas med till exempel gångtest eller uppresningstest. Sarkopeni kan förekomma hos den äldre befolkningen men även hos personer i yngre ålder som har en kronisk sjukdom såsom cirros. European Working Group on Sarcopenia in Older People rekommenderar att som ett första steg utvärdera handgreppsstyrka eller uppresning från stol. Personer som har nedsatta resultat från sådana tester bör utredas vidare kring om muskelmassa är nedsatt. Personer som har både nedsatt muskelstyrka samt nedsatt mängd muskelmassa lider av sarkopeni [141]. Undernäring, sarkopeni och skörhet är delvis överlappande tillstånd, där var och ett har ett samband med kortare överlevnad, högre risk för komplikationer och nedsatt livskvalitet [231-233]. Det är vanligare vid dekompenserad levercirros men kan också förekomma hos personer med kompenserad levercirros. De vanligaste diagnostiska kriterierna för skörhet hos äldre individer har presenterats av Fried [234]

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN



Figur 6. Schematisk beskrivning av undernäring, sarkopeni och skörhet.

Ett flertal leverspecifika instrument har utvecklats, till exempel Liver Frailty Index som har visat sig kunna förutsäga mortalitet hos personer med dekompenserad cirros [235].

9.3.15. Diagnostik av osteoporos

9.3.15.1. Rekommendationer gällande diagnostik av osteoporos

- DEXA används för att diagnostisera osteopeni/osteoporos hos patienter med cirros. Kotkompressioner diagnostiseras med hjälp av lateral projektion. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Alla cirrospatienter bör screenas med DEXA för osteoporos vid cirrosdiagnos. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Vid normal bentäthet bör DEXA upprepas efter 2–3 år. Om snabb bennedbrytning förväntas, bör DEXA upprepas årligen. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Bentäthetsmätning i höft och ländrygg med DEXA (Dual Energi X-ray Absorptiometry) är referensmetod för diagnos av osteopeni och osteoporos. Hos patienter med stora mängder ascites kan DEXA underskatta bentätheten som kan vara 4–7 % högre efter laparocentes. Vid ascites bör därför paracentes göras före bentäthetsmätning [236]. En lateral projektion (VFA-Vertebral Fracture Assessment) bör utföras för att möjliggöra bedömning av kotkropparnas höjder och diagnostik av

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

kotkompressioner. Röntgen av ryggraden är ett viktigt komplement för diagnostik av kotkompressioner. Nivåer av kalcium och vitamin D bör mätas initialt [7].

9.3.15.2. Screening för osteoporos

Enligt EASL:s rekommendationer bör alla cirrospatienter screenas för osteoporos med DEXA vid cirrosdiagnos. Hos patienter med normal bentäthet upprepas DEXA efter 2–3 år. Hos patienter med kolestastiska sjukdomar med mer än en riskfaktor för osteoporos (punktlistan nedan) eller hos patienter med nyligen påbörjad högdos steroidbehandling, bör DEXA kontroll utföras efter cirka 1 år. Därefter rekommenderas årlig kontroll med DEXA för patienter med avancerad cirros som är transplantationskandidater [7]. Risken för osteoporos korrelerar med cirrosens svårighetsgrad. Patienter med alkoholcirros löper hög risk för osteoporos [149]. Data om risken för osteoporos hos kompenserade patienter som inte har alkoholorsakad cirros eller kolestatisk leversjukdom saknas.

Riskfaktorer för osteoporos vid cirros:

- Alkoholkonsumtion
- Rökning
- BMI <19 kg/m^2
- Hypogonadism
- Tidig menopaus
- Sekundär amenorre >6 månader
- Hereditet för osteoporotisk fraktur
- Steroidbehandling (≥5 mg/dygn prednisolon i minst 3 månader)
- Hög ålder

9.3.16. Diagnostik av kolestatisk klåda

Orsaken till kolestatisk klåda är ofullständigt känd men uppstår då gallflöde hindras och pruritogena substanser (till exempel gallsalter och endogena opioder) når blodbanan. Gallstas kan uppstå på flera olika nivåer. Bristande sekretion av galla från hepatocyterna och intrahepatisk gallgångskada leder till intrahepatisk kolestas till exempel vid toxisk läkemedelspåverkan, graviditetskolestas PBC och PSC. Extrahepatisk kolestas uppstår vid obstruktion av gallträdet sekundärt till benigna strikturer (till exempel vid PSC eller ischemiska strikturer efter levertransplantation) eller tumörer.

Det finns inget diagnostiskt test för att säkerställa att klåda är leverrelaterad eller orsakad av kolestas. Förhöjda värden av gallsyror och bilirubin stärker misstanken men normala värden utesluter inte att klådan orsakas av leversjukdomen. Diagnosen ställs på kliniska grunder med typisk symtombild och uteslutande av andra orsaker. Viktiga differentialdiagnostiska överväganden är primära hudsjukdomar som ger klåda, till exempel eksem. Vid leverrelaterad klåda ses aldrig primära hudförändringar till skillnad från de olika dermatologiska differentialdiagnoserna. Andra orsaker till klåda som bör beaktas är till exempel läkemedelsbiverkningar, infektioner (skabb), kronisk njursvikt, hematologisk sjukdom, diabetes, tyreoidearubbning, och psykogena orsaker. Det är utmanade att utvärdera klådans intensitet och VAS-skalan kan användas. Klådan varierar över dygnet (ofta värst på kvällen eller natten) och med hormoncykeln hos kvinnor vilket ytterligare försvårar en objektiv

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

utvärdering av klådan. Detta är särskilt utmanande då olika behandlingsregimer ska utvärderas. Klådan avtar ibland med tilltagande leversvikt.

9.4. Diagnosbesked

Diagnosen skrumplever har en negativ laddning för många patienter och anhöriga. Det kan vara en fördel att för patienten introducera begreppet cirros, eftersom det är mindre laddat.

I många fall ställs diagnosen cirros när patienten är i det kompenserade stadiet. Diagnosbeskedet kan upplevas som en chock, eftersom patienten vanligen är asymtomatisk och välmående. Målet med diagnosbeskedet är att få patienten att förstå sjukdomen utan att känna sig stigmatiserad samt att förstå vikten av medicinering, uppföljning, livsstilsfaktorer och egenvård. Informera om försäkringsmedicinska möjligheter och utfärda intyg och utlåtanden om det är aktuellt.

9.4.1. Patogenes

Förklara vilka underliggande orsaker det finns till cirros. Berätta att man kan få cirros utan att dricka alkohol, att det finns ärftliga faktorer och att om orsaken tas bort så stannar ärrbildningen upp och kan bli bättre. Beskriv behandlingen som patienten har för grundsjukdomen (immunsuppression, ursodeoxycholsyra, avhållsamhet från alkohol, venesectio, antiviral terapi etcetera) och vikten av att den fullföljs samt vilken effekt den har på bromsandet av ärrbildningen.

9.4.2. Alkohol

Beskriv att den cirrotiska levern mycket känslig och inte tål alkohol alls. Resonera kring ett helnyktert liv, vilka uppoffringar som krävs och hur patienten upplever det. Erbjud stöd med beroendekontakt, kurator eller psykolog. Förklara att vi kontrollerar alkoholfrihet med blodprover av medicinska skäl för att leverfunktionen inte ska försämras.

9.4.3. Stadier

Berätta om de olika stadierna av cirros, och anpassa informationen till om patienten har en kompenserad eller dekompenserad cirros (se nedan).

9.4.3.1. Kompenserad cirros

Om patienten är asymtomatisk så kan samtalet kretsa kring livsstilsfaktorer och framtida kontroller. Förutom avhållsamhet från alkohol bör nutrition, motions- och sömnvanor gås igenom. Bedöm om det finns under- eller övervikt, tecken till sarkopeni eller ofrivillig viktförändring. Överväg remiss till dietist eller kurator. Förklara övervakningsprogrammen för att upptäcka varicer (med gastroskopi) och levercellscancer (med ultraljud).

9.4.3.2. Dekompenserad cirros

Här kretsar samtalet kring patientens symtom och de olika dekompensationerna. Beskriv ascites, varicer och encefalopati. Förklara uppkomstmekanismerna och behandlingen. Fråga efter oavsiktlig viktförlust och minskad mängd muskelmassa, svårigheter att äta och undervikt. Gör en nutritionsscreening och överväg remiss till dietist. Informera om vikten av regelbundna, proteinrika måltider inklusive tidig frukost och sent kvällsmål. Betona vikten av daglig lätt motion (promenader). Berätta om infektionsbenägenheten.

Om patienten har encefalopati, informera anhöriga om symtom, profylax och initial behandling med laktulos. Ta ställning till om patienten är olämplig att köra bil. Detta bör tas upp i tidigt skede. Remiss kan skickas till Trafikmedicinskt Centrum vid behov av ytterligare bedömning.

Diskutera möjligheten till framtida levertransplantation. Om patienten inte är en transplantationskandidat förklara varför transplantation inte går att genomföra. Redogör för de kontroller vi kan erbjuda framöver med till exempel återbesök, gastroskopi, ultraljud, buktappning, bentäthetsmätning, dietist, kurator.

9.4.4. Min vårdplan

Överväg att upprätta Min vårdplan i samband med diagnosbeskedet och säkerställ att patienten och vården gör en gemensam plan, även kallat patientkontrakt. Här beskrivs vad patienten kan göra för sin egen hälsa och vård och vad vårdgivaren ska göra. Min vårdplan ska dokumenteras i journalen och den samlade informationen ges både skriftligt och muntligt.

- Ge upprepad information. Det kan vara svårt att uppfatta mycket information vid ett tillfälle.
- Använd både muntlig och skriftlig patientinformation
- Uppmana patienten att vid behov ha en närstående med sig. Detta gäller i synnerhet vid encefalopati.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad den vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

10. Primärpreventiva åtgärder mot cirroskomplikationer

10.1. Primärprofylax mot varixblödning

Se checklista 7: Nybesök i öppenvård hos specialist vid misstanke på cirros.

Se checklista 8: Fortsatt handläggning hos specialist i öppenvård.

10.1.1. Profylax mot uppkomst av varicer

Det finns ännu inga tydliga rekommendationer för att förhindra uppkomst av varicer vid cirros. I en placebokontrollerad studie kunde behandling med den icke-selektiva betablockeraren timolol inte förhindra uppkomst av varicer [237].

10.1.2. Primärprofylax mot blödning från esofagusvaricer

10.1.2.1. Rekommendation, primärprofylax mot blödning från esofagusvaricer

- Primärprofylax mot blödning från esofagusvaricer bör initieras vid förekomst av så kallad ”hög-risk varicer”. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Patienter med små varicer med röda fläckar eller stråk, eller som har Child-Pugh C cirros, bör behandlas med icke-selektiv blockad. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Patienter med medelstora/stora varicer bör behandlas med icke-selektiv betablockad eller ligaturbehandling. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Icke-selektiv betablockad bör betraktas som förstahandsalternativ då den har mindre allvarliga biverkningar jämfört med ligaturbehandling och kan förebygga andra komplikationer till cirros. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Svag.**
- Valet mellan icke-selektiv betablockad och ligaturbehandling bör baseras på lokala resurser, patientens önskemål samt eventuella riskfaktorer och kontraindikationer. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**
-

Vid fynd av högriskvaricer i esofagus ska primärprofylax mot blödningar från dessa inledas. Som högriskvaricer räknas medelstora eller stora varicer (som vid endoskopisk undersökning inte försvinner vid inblåsning av luft) samt små varicer (som försvinner efter inblåsning) vid Child-Pugh C eller vid förekomst av röda fläckar (eng. red spots) eller röda stråk (eng. red wale marks) oavsett Child-Pugh-klass. Till gruppen lågriskvaricer räknas små varicer utan röda fläckar eller stråk vid Child-Pugh A eller B. Initiering av primärprofylax rekommenderas i nuläget inte vid lågriskvaricer.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

10.1.2.2. Metoder för primärprofylax

Det finns två evidensbaserade metoder för primärprofylax mot blödning från esofagusvaricer: icke-selektiva betablockare eller ligaturbehandling. Metoderna betraktas som lika effektiva [175, 178]. Det saknas evidens att kombinera icke-selektiva betablockerare och ligaturbehandling för bättre effekt varför denna kombination inte kan rekommenderas [175, 179]. Vanliga biverkningar relaterade till betablockad är yrsel, kalla fingrar, mardrömmar och bradykardi. Vissa patienter tolererar inte denna behandling [238]. Biverkningarna vid ligaturbehandling är färre men potentiellt allvarligare, speciellt GI-blödningar som kan inträffa om ligaturen släpper för tidigt [239]. Ligaturbehandling påverkar inte den portala hypertensionens naturalförlopp medan det finns evidens för att behandling med icke-selektiv betablockad kan medföra lägre risk för andra dekompensationer, framför allt ascites [240]. Fördelen med betablockad är också att endoskopiska kontroller inte behövs efter att dosen upptitrerats [179]. Ligaturbehandling måste normalt upprepas flera gånger innan varicerna är färdigbehandlade och därefter måste patienten genomgå regelbundna endoskopiska kontroller på grund av hög risk för recidiv av esofagusvaricer. Valet mellan dessa två alternativ beror på riskfaktorer, lokala resurser och patientens informerade preferens [175, 179].

Vid behandling med betablockerare eftersträvas blockad av β_2-receptorer vilket leder till vasokonstriktion i splanknikusartärer, minskat portalt inflöde och sänkt tryck i varicerna. β_1-selektiva betablockare saknar denna effekt och kan inte användas. Propranolol är det mest använda preparatet i Sverige. Behandlingen initieras med 20 mg 2 gånger dagligen och kan upptitreras med 2–3 dagars mellanrum. Den vanliga slutdosen är 40 mg x 2, men doser upp till 160 mg x 2 krävs ibland. Vid val av icke-selektiv betablockad som primärprofylax är dock karvedilol att föredra. Det kan doseras en gång dagligen och har en starkare portatrycksänkande effekt då den också sänker den intrahepatiska resistensen genom samtidig α_1-blockad. Den tolereras bättre generellt. Nackdelen är en kraftigare effekt på systemblodtrycket vilket är att beakta vid behandling av patienter med tendens till hypotoni. Startdosen är normalt 6,25 mg x 1 och kan titreras stegvis upp till 25 mg x 1 (eller lägre vid Child-Pugh C).

Målet vid upptitrering av propranolol är att med beaktande av biverkningar ha högsta möjliga dos som ger en vilopuls >55/min och ett systoliskt blodtryck >90 mmHg [179, 240]. Vilopulsmålet används inte vid upptitrering av karvediloldosen. Ligaturbehandling vid små varicer är tekniskt svårt och osäkert. Icke-selektiv betablockad rekommenderas för denna patientgrupp som primärprofylax i de fall de betraktas som högriskvaricer (röda märken eller stråk, eller Child-Pugh C) [179]. Evidens saknas för att rekommendera TIPS som primärprofylax.

För fördjupning se Svenska Gastroenterologisk Förenings vårdprogram ”Varicer i esofagus och ventrikel” (pdf).

10.1.3. Primärprofylax mot blödning från gastriska varicer

10.1.3.1. Rekommendation, primärprofylax mot blödning från gastriska varicer

- Gastro-esofageala varicer (GOV) typ 1 kan behandlas primärprofylaktiskt enligt samma principer som esofagusvaricer. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**
- Icke-selektiv betablockad rekommenderas för gastro-esofageala varicer (GOV) typ 2 och intragastriska varicer (IGV) typ 1. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**

Bristen på relevanta studier gör att tydliga rekommendationer för primärprofylax vid gastriska varicer inte kan ges. I brist på tydlig evidens har icke-selektiv betablockad rekommenderats som primärprofylax även mot blödning från gastriska varicer. Det finns en studie som tyder på att histoakrylbehandling är effektivare än betablockad vid gastro-esofageala varicer (GOV) typ 2 och intragastriska varicer (IGV) typ 1 men det behövs ytterligare studier innan formell rekommendation kan ges [241].

10.2. Primärprofylax mot infektioner

10.2.1. Rekommendationer, primärprofylax mot infektioner

- Alla cirrospatienter med gastrointestinal blödning bör behandlas profylaktiskt med antibiotika **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Primärprofylax mot spontan bakteriell peritonit (SBP) med ciprofloxacin 500 mg/dygn kan övervägas hos patienter med lågt ascites-protein (<15 g/L) och svår leversjukdom (Child Pugh ≥9 poäng och bilirubin ≥51 µmol/L) eller njursvikt (s-kreatinin ≥106 µmol/L) eller Na <130mmol/L. **Evidensgrad I. Rekommendation: Svag.**
- Primär- och sekundärprofylax med antibiotika mot SBP bör avslutas vid tydlig förbättring av leverfunktion med total regress av ascites. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark**
- Eftersom det är oklart om användning av protonpumpshämmare ökar infektionsrisken vid cirros, bör dessa läkemedel förskrivas endast vid evidensbaserad indikation. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Onödiga invasiva procedurer och antibiotikakurer bör undvikas hos cirrospatienter, och luftvägarna bör säkras vid svår leverencefalopati eller övre gastrointestinal blödning med målet att förebygga vårdrelaterade infektioner. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark**
- Alla cirrospatienter bör erbjudas vaccination mot pneumokocker, hepatit A och B samt influensa. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

10.2.2. Antibiotikaprofylax

Med hänsyn till hög risk för utveckling av resistenta bakterier, bör profylaktisk antibiotikabehandling endast erbjudas patienter med hög risk att utveckla infektion.

Antibiotikaprofylax vid gastrointestinal blödning minskar infektionsrisken till 10–20 % hos cirrospatienter, underlättar blödningskontroll, förebygger reblödning samt överlevnad [242], och bör därför alltid ges. Peroral behandling med kinoloner är förstahandsval (ciprofloxacin 500 mg x 2 i 7 dagar). Patienter med avancerad leversjukdom (åtminstone två av följande: ascites, malnutrition, encefalopati eller ikterus) bör i stället få profylax med cefotaxim (1 g x 2 i.v. i 7 dagar).

Primärprofylax med ciprofloxacin (500 mg/dygn i 12 månader) är relaterad till förbättrad 1-årsöverlevnad hos patienter med cirros och ett ascites-albumin <15 g/L i en placebokontrollerad studie [243]. Norfloxacin minskar risk för SBP-utveckling, hepatorenalt syndrom och förbättrar överlevnaden hos patienter med cirros och lågt ascites-protein (<15 g/L) och svår leversjukdom (Child Pugh ≥9 poäng och bilirubin ≥51 µmol/L), njursvikt (kreatinin ≥106 µmol/L), eller hyponatremi (Na <130mmol/L) [243]. EASL rekommenderar primärprofylax på dessa patienter, vilket baseras på en meta-analys som visar signifikant effekt med överlevnadsvinst vid tre månader (94% vs 62%, p = 0,003) men som avtar med tiden [244]. Norfloxacin är dock avregistrerat i Sverige [245].

Primärprofylax mot SBP kan övervägas på utvalda patienter, men nyttan med primärprofylax bör i det enskilda fallet vägas mot risken för utveckling av resistenta bakterier. Primärprofylax avslutas vid total regress av ascites.

Data på långtidsbehandling med antibiotika (>1 år) hos cirrospatienter saknas.

Det finns begränsade data som indikerar att rifaximin kan förebygga SBP-recidiv [246]. Det är dock fortfarande oklart huruvida rifaximin kan användas som primär eller sekundär SBP-profylax.

10.2.3. Protonpumpshämmare

Data är motstridiga huruvida användning av protonpumpshämmare ökar infektionsrisken vid cirros [247, 248]. Protonpumpshämmare används av upp till 50 % av cirrospatienter utan klar indikation [249]. Med hänsyn till potentiella risker med behandlingen, bör protonpumpshämmare användas hos cirrospatienter endast när det finns en evidensbaserad indikation.

10.2.4. Vårdrelaterade infektioner

En stor andel av vårdrelaterade infektioner kan förebyggas. Cirrospatienter bör därför inte utsättas för onödiga invasiva ingrepp eller antibiotikakurer utan klar indikation. Intubation bör övervägas hos cirrospatienter med svår mental påverkan på grund av leverencefalopati, eller övre gastrointestinal blödning, för att förebygga aspiration [133].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

10.2.5. Vaccination

Patienter med cirros oavsett etiologi löper hög risk för pneumoni orsakad av pneumokocker. Detta gäller i synnerhet cirrospatienter med pågående alkoholkonsumtion. I USA rekommenderas att alla cirrospatienter erbjuds pneumokockvaccin [250].

ACIP (Advisory Commitee on Immunization Practices) rekommenderar vaccination mot hepatit A och B till alla patienter med cirros. Reducerad immunrespons är vanlig hos patienter med dekompenserad cirros (serokonversion ses hos 49–66 %). Serokonversion vid hepatit B-vaccination är vanligare efter dubbel dos jämfört med enkel (75 vs 46 %) [251].

Kombinerat vaccin mot hepatit A och B används inte på patienter med avancerad cirros eftersom dubbel dos-vaccin mot hepatit B är att föredra. Patienter med cirros får bäst skydd när vaccinationer mot hepatit A och B ges så tidigt som möjligt i förloppet, det vill säga innan dekompensation uppstår.

ACIP rekommenderar vaccination med inaktiverat influensavaccin till alla patienter med cirros. Vaccinet är väl tolererat. Influensa hos patienter med cirros kan ha ett atypiskt förlopp och det har visats att influensavaccination förebygger dekompensation [252].

10.3. Primärprofylax mot hepatisk encefalopati (HE)

Primärprofylax mot HE rekommenderas inte annat än i samband med gastrointestinal blödning. I detta sammanhang är laktulos effektivt för att förebygga HE under efterföljande fem dygn [253]. Rifaximin har visats ha en liknande effekt [254].

10.4. Primärprofylax mot portavens- och annan djup ventrombos

Trombosutveckling påverkar prognosen negativt för patienter med levercirros. Retrospektiva observationsstudier på cirrospatienter som fått lågmolekylärt heparin i profylaxdos har visat varierande resultat på risken att utveckla trombos. Blödningsrisken förefaller dock inte öka [255].

I en jämförande öppen behandlingsstudie kunde enoxaparin (4 000 E/d) förebygga utveckling av portavenstrombos hos patienter med avancerad cirros (från Child-Pugh klass B-7 poäng till klass C-10 poäng) utan att öka incidensen av blödningskomplikationer [256].

Det behövs ytterligare evidens innan någon tydlig rekommendation kan ges. Trombosprofylax kan tills vidare övervägas från fall till fall för slutenvårdspatienter med cirros med ökad trombosrisk, såsom lång vårdtid, immobilisering, genomgången kirurgi, och manligt kön. Behandling

Se checklista 8: Fortsatt handläggning hos specialist i öppenvård.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11. Behandling

11.1. Behandling av grundsjukdomen

11.1.1. Alkoholrelaterad leversjukdom (ALD)

Alkoholabstinens utgör hörnstenen i behandlingen och förbättrar såväl den histologiska leverskadan som överlevnaden markant vid alla stadier av alkoholrelaterad leversjukdom [6]. En signifikant minskning av alkoholintag (det vill säga inte total avhållsamhet) kan förbättra prognosen hos patienter med alkoholrelaterad leversjukdom men total avhållsamhet från alkohol ska alltid betonas, och åtgärder för att uppnå och vidmakthålla alkoholfrihet är av yttersta vikt. Samtliga patienter med påvisad alkohollevercirros ska därför erbjudas remiss till beroendeenhet. Läs mer i avsnitt Understödjande vård.

11.1.1.1. Psykosocial behandling

Psykosocial behandling är ett samlingsbegrepp för samtalsbehandling, olika slags samhällsinterventioner (exempelvis att aktivera nätverk av människor runt patienten), eller behandling i sluten vård på behandlingshem med olika inriktning [257].

Behandlingarna som har dokumenterad effekt präglas av struktur och väldefinierade åtgärder, ofta baserade på detaljerade handböcker. För patienter med mindre uttalade alkoholproblem har korta, avgränsade behandlingsinsatser (så kallad kort intervention) samma effekt som mer omfattande behandling.

Vid behandling av beroende hos patienter med psykisk sjukdom samt personer som är bostadslösa eller våldsutsatta måste såväl beroendet som den psykiska störningen och andra livsproblem behandlas samtidigt. Stödboende eller slutenvård synes inte förbättra resultaten jämfört med behandling i öppna former.

11.1.1.2. Farmakologisk behandling

För farmakologisk behandling av alkoholbrukssyndrom hos patienter med alkoholrelaterad leversjukdom och cirros se avsnitt Induktions- och underhållsbehandling av alkoholbrukssyndrom hos patienter med cirros.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.1.2. Kronisk hepatit B

Tillgängliga läkemedel för behandling av kronisk hepatit B är pegylerat-interferon (peg-IFN) [258] och sex nukleosid-/nukleotidanaloger, lamivudin, telbivudin, adefovir, entecavir, emtricitabin, tenofovir och tenofoviralafenamid. Användning av de tre först nämnda preparaten är behäftad med resistenta mutanter i hög utsträckning varför de tre sist nämnda nukleosid/nukleotidanaloger föredras [77, 259]. Med farmakologisk behandling kan följande uppnås i varierande utsträckning:

- sjunkande till omätbart HBV-DNA i blod
- normalisering av S-ALAT
- minskad histologisk skada
- minskad risk för HCC men inte eliminering av risken
- eliminering av HBeAg med serokonversion och utvecklandet av anti-HBe hos den HBeAg-positiva formen
- eliminering av HBsAg med utvecklandet av anti-HBs.

Både peg-IFN och NA:s leder till serokonversion i e-systemet i likartad frekvens hos patienter med HBeAg-positiv kronisk hepatit B. Peg-IFN medför större chans till eliminering också av HBsAg jämfört med nukleosid/nukleotidanaloger. Emellertid är behandling med peg-IFN behäftad med fler biverkningar och kan dessutom inte användas vid dekompenserad cirros. Behandling med nukleosid/nukleotidanaloger orsakar inga eller mycket lindriga biverkningar men kan inte avbrytas utan stor risk för återfall. Behandlingen är därför i praktiken livslång hos de flesta. Undantaget är de patienter som serokonverterar i HBsAg och utvecklar anti-HBs. För fördjupning se Behandlingsrekommendationer hepatit B.

11.1.3. Kronisk hepatit C

Direktverkande antivirala substanser (DAAs) är standardbehandling för alla genotyper. Kombinationsbehandling med två DAA, i regel i samma tablett, medför en eradikeringsfrekvens överstigande 95 % efter 12 veckors behandling hos patienter med cirros [260, 261]. Alla proteashämmare, som ingår i samtliga kombinationer, är emellertid kontraindicerade vid Child-Pugh C-cirros och många också vid Child-Pugh B-cirros. Behandling av dessa patienter kan dock övervägas under noggrann monitorering av leverfunktionen på centra med tillgång till levertransplantation.

För lyckad eradikering efter genomgången behandling krävs negativt HCV-RNA-test vid avslutad behandling samt 12 veckor (eventuellt också 24 veckor) efter avslutad behandling. Mycket få patienter (<1 %) av dem som är HCV-RNA-negativa 12 veckor efter avslutad behandling får återfall. Riskökningen för utveckling av HCC reduceras efter lyckad eradikering men elimineras inte varför HCC-övervakning bör fortgå. De patienter som utvecklat esofagogastriska varicer innan eradikering ska fortsätta med farmakologisk profylax eller endoskopisk övervakning [261]. För fördjupning se Behandlingsrekommendationer hepatit C.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.1.4. Icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (Non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD)

Det finns i nuläget ingen farmakologisk behandling för indikationen NAFLD med syfte att förbättra prognosen för leversjukdomen. Majoriteten av patienterna har en eller flera komponenter associerade med det metabola syndromet och behöver således behandlas för hyperglykemi, hypertoni och hyperlipidemi. Det är emellertid inte klarlagt om behandling inriktad mot dessa tillstånd förbättrar leversjukdomen. Risken för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet är påtagligt ökad hos patienter med cirros sekundärt till NAFLD [262]. Behandling av kardiovaskulära riskfaktorer ska därför prioriteras.

I ett flertal studier har man studerat livsstilsintervention (minskat kaloriintag och ökad motion) [263]. En minoritet har varit kontrollerade och bara ett fåtal har värderat leverhistologi. Samtliga studier har visat reduktion av leverförfettning och transaminasvärden, ofta i kombination med förbättrad glukoskontroll. I en studie [85] har man visat att individer med NAFLD som uppnår viktnedgång >5 % signifikant oftare stabiliseras i leverfibros. De patienter som hade en viktnedgång >10 %, kunde till och med uppnå regress av leverfibros. Det är därför rimligt att rekommendera viktnedgång för patienter med kompenserad NAFLD-cirros, trots att långtidsdata saknas. Vid dekompenserad NAFLD-cirros är sarkopeni (muskelatrofi) vanligt [264]. Patienternas förmåga till fysisk aktivitet kan därför förväntas vara nedsatt. Viktnedgång hos dessa patienter kan förvärra sarkopenin och rekommenderas därför inte.

Hos individer med obesitas där livsstilsrelaterade åtgärder eller farmakologisk terapi inte har resulterat i viktnedgång är gastrisk bypass ett alternativ. Okontrollerade studier vid obesitas har påvisat reduktion av steatos och cirka hälften visar också minskad inflammation i levern. I en studie minskad även fibros [265]. Det behövs dock prospektiva kontrollerade studier innan bariatrisk kirurgi kan rekommenderas som behandling på indikationen NAFLD. Om bariatrisk kirurgi genomförs av andra skäl är komplikationsfrekvensen inte ökad hos patienter med Child A-cirros [266]. Vid mer avancerad cirros bör bariatrisk kirurgi inte genomföras.

11.1.5. Hemokromatos

Hemokromatos behandlas med venesectio (blodtappning). Vid varje tillfälle tappas 400–500 ml blod. Initialt genomförs venesectio en gång per vecka tills P-ferritin är 50–100 µg/L. Efter detta genomförs venesectio som underhållsbehandling, i regel 2–6 gånger per år, med samma målferritin. Behandling med deferoxamin eller deferasirox är indicerad vid kontraindikation mot venesectio, till exempel vid anemi och hjärtsvikt. Järninnehållande preparat, alkohol och järnberikade födoämnen bör undvikas [96, 97].

Regress av leverfibros efter venesectio har rapporterats hos 13–50 %, med bättre effekt vid lägre initial fibrosgrad. Vid manifest cirros ses vanligen ingen regress.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.1.6. α_1-antitrypsinbrist

Den enda specifika terapi som existerar i dag vid leversjukdom orsakad av AAT-brist är levertransplantation, som genomförs vid cirrosrelaterade komplikationer [98]. Efter transplantation normaliseras nivån av α_1-antitrypsin i plasma inom 1–3 dagar.

11.1.7. Wilsons sjukdom

Behandlingen baseras på läkemedel som antingen fungerar som kelatbindare (penicillamin, trientin) eller verkar genom att inhibera absorptionen av koppar i tunntarmen (zink). Kelatbindare mobiliserar upplagrat koppar från bland annat levern, varvid koppar utsöndras i urinen. Lever innehåller så pass höga halter koppar att patienterna helt avråds från att äta det. Skaldjur, choklad, svamp och nötter innehåller lägre halter koppar och patienterna ges rådet att äta det högst en gång i veckan efter 6–12 månaders behandling. Självfallet ska vitamin- eller mineraltillskott innehållande koppar inte intas. Man rekommenderar att vattnet som patienten regelbundet intar och använder till matlagning analyseras beträffande innehåll av koppar. Detta bör inte överstiga 0,1 mg/L [103, 267].

11.1.8. Autoimmun hepatit (AIH)

Behandlingen utgörs av kortikosteroider, vanligtvis prednisolon i initial dos 0,5–1 mg/kg, som sakta trappas ned till en underhållsdos motsvarande 2,5–7,5 mg prednisolon per dag. Ett alternativ till prednisolon för att minska de systemiska steroidbiverkningarna är att ge behandling med budesonid. Det är en kortikosteroid med mycket hög första passage-metabolism i levern som kan ges om patienten inte har tecken till portal hypertension med utveckling av portosystemiska kollateraler. Behandlingseffekten ses i nivåerna av aminotransferaser och IgG och man eftersträvar att de ska vara inom referensintervallet. Hos många patienter, i synnerhet yngre, krävs tillägg av azatioprin (1–2 mg/kg) för att uppnå adekvat kontroll av leverinflammationen och hålla nere dosen kortikosteroid. Underhållsbehandling med enbart azatioprin kan vara effektiv. En högre dos azatioprin (2–2,5 mg/kg/d) kan då behövas. Denna strategi kan vara att föredra hos patienter med hög risk för osteopeni och andra steroidbiverkningar [268]. Behandling anses minska riskerna för framtida komplikationer även om diagnosen ställs när patienten har utvecklat cirros, vilket sker hos ca 1/3 [268, 269]. Vid dekompenserad cirros har behandlingen troligen ingen effekt. För fördjupning se vårdprogram.

11.1.9. Primär biliär kolangit (PBC)

Behandling ges med ursodeoxicholsyra (13–15 mg/kg/d) vilket förbättrar leverproverna och den histologiska bilden samt reducerar risken för leverrelaterade komplikationer. Det finns flera biokemiska algoritmer framtagna för att värdera respons till behandling med ursodeoxicholsyra. Om respons inte uppnåtts efter ett års behandling kan man ge tillägg av obeticholsyra, som reducerar levervärdena hos knappt hälften av patienterna [120, 270]. Användningen av obeticholsyra försvåras dock av att preparatet för närvarande inte subventioneras inom ramen för läkemedelsförmånen.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Tilläggsbehandling med bezafibrat har också visat sig reducera levervärdena hos patienter med PBC som inte uppnått adekvat respons efter ett års behandling med ursodeoxicholsyra [271]. Substansen är dock inte registrerat på indikationen PBC. Det bör inte användas vid cirros med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

11.1.10. Primär skleroserande kolangit (PSC)

Det finns ingen dokumenterat effektiv farmakologisk behandling som bromsar sjukdomsprogressen vid PSC [11, 272]. Antibiotika sätts in vid misstanke om bakteriell kolangit, även vid negativa blododlingar (vilket är vanligt). Cirka 15–20 % utvecklar symtom som härrör från höggradiga extrahepatiska gallvägsstrikturer som ikterus, kolangit, klåda, övre buksmärta eller försämrade leverprover. I dessa fall finns indikation för att stenoserna dilateras endoskopiskt eller perkutant. Innan dilatation bör borstcytologi eller endoskopisk biopsi tas för att försöka utesluta malignitet.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.2. Behandling av varixblödning

Se checklista 1: Handläggning av cirros på akutmottagningen

Se checklista 2: Handläggning av akut gastrointestinal blödning vid cirros.

11.2.1. Rekommendationer, behandling av varixblödning

- Akut övre GI-blödning hos en patient med cirros medför hög mortalitet och bör därför åtgärdas utan dröjsmål. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Intravenös vätsketerapi bör initieras omgående för att säkerställa hemodynamisk stabilitet, **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Vid misstanke om varixblödning bör vasoaktiv behandling med terlipressin eller oktreotid påbörjas omedelbart och således före diagnostisk endoskopi. Behandlingen bör fortgå 3–5 dagar. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Omedelbar start av antibiotikaprofylax som bör pågå under 7 dagar rekommenderas vid övre GI-blödning hos patienter med cirros. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Restriktiv transfusionsstrategi rekommenderas med målsättning Hb mellan 70–90 g/L. Denna rekommendation gäller ej vid massiv blödning eller symtomgivande ischemisk hjärtsjukdom. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Diagnostisk och terapeutisk gastroskopi bör göras inom 24 timmar eller snarast möjligt vid massiv blödning eller hemodynamisk instabilitet. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid diagnos av blödning från esofagusvaricer ska endoskopisk behandling göras under samma seans. I första hand bör ligaturbehandling utföras. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Förebyggande TIPS (inom 24–72 timmar trots initial blödningskontroll) bör övervägas för högriskpatienter med funktionsklass Child-Pugh C eller Child-Pugh B med pågående blödning vid initial gastroskopi. **Evidensgrad I. Rekommendation: Svag.**
- Patienter som inte uppnår blödningskontroll under behandling med antibiotika, vasoaktiva läkemedel eller som får en tidig reblödning bör behandlas med akut inläggning av TIPS. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Självexpanderande täckt esofagusstent (till exempel Danis stent) kan användas vid massiv, svårkontrollerad blödning från esofagusvaricer som ett tillfälligt behandlingsalternativ inför terapeutisk gastroskopi eller TIPS-inläggning. Danis stent kan inte användas vid blödande gastriska varicer. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Sengstakensond kan vara ett tillfälligt behandlingsalternativ vid blödning från gastriska varicer av typ GOV1 och GOV2. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**
- Icke-selektiv betablockad och läkemedel med vasodilaterande effekt bör sättas ut under tiden behandling med terlipressin eller oktreotid pågår. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Antibiotika och vasoaktiv behandling rekommenderas även vid blödning från gastriska varicer. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Behandling med histoakryl eller motsvarande rekommenderas vid blödning från gastriska varicer. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Blödning från gastriska varicer kan i lämpliga fall kontrolleras med inläggning av TIPS med eventuell embolisering av relevanta portosystemiska kollateraler. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

För fördjupning se Svensk Gastroenterologisk Förenings riktlinjer ”Varicer i esofagus och ventrikel - handläggning och behandling” (pdf).

Varixblödning är förenad med hög dödlighet [128]. Överlevnaden har dock förbättrats kraftigt sedan 1980-talet då sjukhusmortaliteten nådde upp till 40–50 %. Orsakerna är förbättrade endoskopiska metoder, antibiotikaprofylax och vasoaktiva läkemedel samt intensivvårdens utveckling [127]. Vanligaste dödsorsakerna är själva blödningen, bakteriella infektioner och progressiv leversvikt. Mortaliteten är relaterad till leversjukdomens svårighetsgrad mätt med Child-Pugh eller MELD. Vid Child-Pugh A är överlevnaden nästan 100 % medan patienter med MELD >19 har 20 % 6-veckors mortalitet.

11.2.2. Akut omhändertagande

11.2.2.1. Initiala åtgärder

Tecken på GI-blödning hos patienter med känd eller misstänkt cirros ska betraktas som varixblödning tills endoskopisk undersökning visar motsatsen. Initialt omhändertagande omfattar syrgas, minst två grova iv-infarter för vätsketerapi, ventrikelsond och eventuell blodtransfusion samt beredskap för snabb intubation vid kraftig hematemes eller tilltagande leverencefalopati. Provtagning bör omfatta blod- och leverstatus, elektrolyter och infektionsparametrar. Blod- och urinodlingar rekommenderas liksom lungröntgen. Anamnes och status bör fokusera på tecken till leversjukdom, infektion samt eventuella kontraindikationer mot terlipressin, såsom instabil coronar- eller perifer kärlsjukdom. Vasoaktiv behandling med terlipressin eller oktreotid bör påbörjas snarast på akutmottagningen. Eventuell icke-selektiv betablockad bör sättas ut tillfälligt under tiden patienten behandlas med terlipressin eller oktreotid [5, 128, 179, 273]. Om blödningssituationen bedöms som stabil är tröskeln för erytrocyttransfusion 70 g/L med målsättning att hålla Hb-värdet mellan 70 och 90 g/L [274]. Övertransfusion kan förvärra blödningen. Gastroskopin ska göras inom 24 timmar, eller snarast om patienten är instabil [275]. Syftet med behandlingen är, förutom att stoppa själva blödningen, att minska risken för andra dekompensationer. Laktulos ska administreras för att motverka leverencefalopati.

11.2.2.2. Vasoaktiv behandling och antibiotika

Vasoaktiv behandling sänker portatrycket momentant och minskar risken för fortsatt blödning. Terlipressin är förstahandsalternativ, medan oktreotid används vid symtomgivande coronarsjukdom eller perifer kärlsjukdom samt vid graviditet. Antibiotikaprofylax sänker mortaliteten och ges rutinmässigt då många patienter har eller utvecklar en bakteriell infektion under vårdtiden. Cefotaxim intravenöst kan användas i situationer utan tydlig risk för resistenta bakterier.

11.2.2.3. Vårdnivå

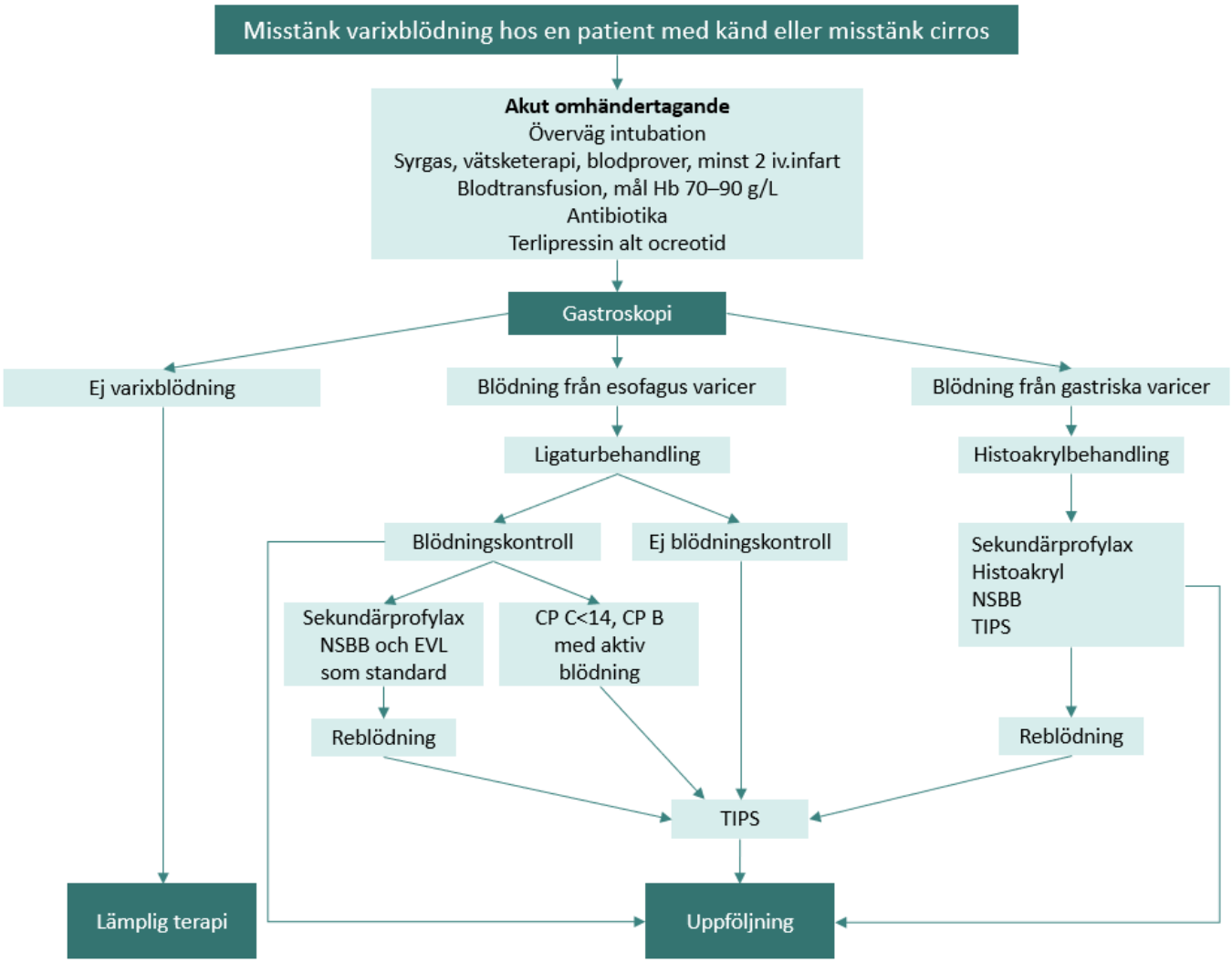
Hemodynamisk stabilisering med vätsketerapi säkerställer vävnadsperfusionen och minskar risken för akut njurskada (AKI). Systoliskt blodtryck >100 mmHg är en lämplig målsättning. Patienten bör vårdas på IVA eller annan avdelning med möjlighet till hemodynamisk monitorering och snabb

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

behandling av hypovolemi och andra komplikationer. Vid leverencefalopati och hematemes rekommenderas tidig intubation på grund av aspirationsrisk. Intubationsnarkos underlättar också diagnostisk och terapeutisk gastroskopi.

11.2.2.4. Koagulationsfaktorer

Behandling med plasma, trombocyter, desmopressin, cyklokapron eller koagulationsfaktorer rekommenderas inte generellt. Vid massiv blödning kan följande riktlinjer vara rimliga: TPK >50 x 10^9/L, INR <1,5 [276].



Figur 7. Algoritm för handläggning av akut gastrointestinal blödning hos patienter med cirros. NSBB=non-selective beta blocker (dvs. propranolol eller karvedilol), TIPS = transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt, EVL=endoskopisk varicer-ligaturbehandling, CP=Child-Pugh.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.2.3. Endoskopisk behandling

Behandlingen ska utföras av en person som behärskar diagnostik av blödning och de vanligaste metoderna för att behandla blödande varicer. Vid gastroskopin ska hela nedre esofagus, ventrikel och övre duodenum inspekteras. Väggfasta koagler, speciellt i fundus, kan dölja varicer och bör avlägsnas. Ligaturbehandling är förstahandsmetod för behandling av esofagusvaricer. Sklerosering är inte förstahandsmetod men kan bli aktuellt vid kraftig blödning och svårighet att identifiera varicernas exakta lokalisation [128]. Varicer kan blöda intermittent och utebliven behandling kan resultera i fortsatt blödning. Vid kliniskt säkerställd övre GI-blödning ska varicer behandlas endoskopiskt i följande situationer:

1. Om man identifierar en sprutande, sivande eller droppande blödning från en varix.
2. Om man ser ett koagel eller en vit ”fibrinknopp” på en varix.
3. Om man identifierar varicer utan tecken till pågående eller nylig blödning men inte någon annan mer sannolik blödningskälla.

Det saknas evidens för att behandling av esofagusvaricer ökar blödningsrisken från samtidiga gastriska varicer. Behandling av samtidiga gastriska varicer kan övervägas om det kan genomföras under den initiala endoskopin.

11.2.4. Fortsatt behandling av aktiv varixblödning

Efter lyckad endoskopisk blödningskontroll bör den vasoaktiva behandlingen fortgå sammanlagt 2–5 dagar och antibiotikaprofylaxen 5–7 dagar. Dosen terlipressin kan vanligen minskas efter framgångsrik endoskopisk behandling.

Vid tidig reblödning från esofagusvaricer kan ytterligare försök till endoskopisk behandling göras om den initiala behandlingen bedöms som icke-optimal. I annat fall, eller vid blödning från gastriska varicer, är akut inläggning av en transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) ofta det rimligaste behandlingsalternativet. Vid kraftig blödning kan situationen stabiliseras med i första hand ett Danis-stent i väntan på TIPS som bör ske snarast möjligt. Om detta inte är möjligt kan i sista hand kan en Sengstaken-sond användas i akutsituationen i väntan på TIPS.

11.2.5. Behandling av blödande gastriska varicer

Injektionsbehandling med histoakryl eller motsvarande substanser betraktas som standardbehandling av gastriska varicer och man uppnår primär hemostas i 86–100 % med 7–28 % risk för reblödning [128]. Pulmonell eller cerebral emboli är en allvarlig komplikation till denna behandling. Gastriska varicer av typ GOV 1 (se Figur 3) kan även åtgärdas med ligaturbehandling.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.2.6. Transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) vid varixblödning

11.2.6.1. Rekommendationer, indikationer för TIPS vid varixblödning

- Förebyggande TIPS (i syfte att förebygga reblödning) inom 24–72 timmar efter initial gastroskopi med blödningskontroll rekommenderas vid varixblödning från esofagus- och gastriska varicer hos patienter med Child-Pugh C ≤ 13. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark**
- Förebyggande TIPS bör också övervägas vid Child-Pugh B-cirros med pågående blödning från esofagus- eller gastriska varicer vid initial gastroskopi. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Svag.**
- Vid blödning från esofagus- och gastriska varicer som inte kan kontrolleras med ligaturbehandling och vasoaktiva läkemedel rekommenderas akut TIPS. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- TIPS som sekundärprofylax rekommenderas vid reblödning från esofagus- och gastriska varicer som behandlats med ligaturer och icke-selektiv betablockad. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**

Transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) är en artificiell förbindelse mellan en leverven och vena porta för att sänka det portala trycket. Ingreppet utförs endovaskulärt genom att en kanyl förs ned till levern via en halsven (v. jugularis interna). Efter punktion av levervävnaden appliceras en membranförsedd stent som expanderas med en kateterburen ballong till en diameter av 8–10 mm. Detta leder till att den portala hypertensionen momentant reduceras. En tryckgradient mellan vena porta och vena cava ≤12 mmHg eftersträvas i en blödningssituation.

11.2.6.2. Indikationer vid varixblödning

Vid varixblödning är TIPS indicerat då standardbehandling med endoskopisk ligaturbehandling och vasoaktiva läkemedel är otillräckligt för att uppnå hemostas. Förebyggande TIPS (eng: pre-emptive TIPS) <72 timmar efter blödning har i randomiserade studier visat sig minska risken för reblödning och död jämfört med standardbehandling för patienter med högriskvaricer (Child-Pugh C ≤13 p, MELD ≥19). Förebyggande TIPS vid Child Pugh B med pågående blödning vid index-gastroskopin minskar risken för reblödning men har inte säkert visat sig påverka mortaliteten jämfört med standardbehandling. Akut TIPS-inläggning (eng: rescue-TIPS) rekommenderas för patienter där blödningen inte kan kontrolleras med ligaturbehandling och terlipressin. Eftersom behandlingen görs på vitalindikation är anamnes på tidigare encefalopati och andra riskfaktorer inte lika viktig som vid TIPS-inläggning på andra indikationer. TIPS är också indicerat vid reblödning efter behandling med ligaturer och icke-selektiv betablockad [167, 277]

11.2.6.3. Kontraindikationer och riskfaktorer

Hjärtsvikt, uttalad pulmonell hypertension, obehandlad sepsis och overt encefalopati utan utlösande orsak (till exempel infektion, varixblödning) utgör absoluta kontraindikationer för TIPS. Anatomiska avvikelser inklusive tumörer är en relativ kontraindikation. Den vanligaste biverkan efter TIPS är HE

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

som drabbar 25–45 % av patienterna [9]. Behandlingen av encefalopati efter TIPS är densamma som för icke-TIPS-associerad HE med laktulos och rifaximin. Vid behandlingsrefraktär encefalopati bör reduktion av TIPS-shunten övervägas.

Inför elektiv TIPS bör en kardiopulmonell utvärdering med anamnes, status, EKG och NT-proBNP utföras [277]. Vid avvikande fynd bör ekokardiografi utföras.

Absoluta kontraindikationer	**Relativa kontraindikationer**
Hjärtsvikt	Anatomiska (multipla levercystor, tumörer, icke-avlastad gallvägsobstruktion, kavernom)
Svår pulmonell hypertension (MAP >45 mmHg)	Leversvikt (Child-Pugh ≥13 p, MELD ≥20, bilirubin >50 µmol/L, uttalad hyponatremi <125 mmol/L, TPK <75x10^9/L)
Okontrollerad sepsis	Hög ålder (>70 år)
Overt HE	Kovert (icke-observerbar) leverencefalopati

Tabell 20. Indikationer och kontraindikationer för TIPS.

11.2.6.4. Uppföljning efter TIPS-inläggning för varixblödning

Eftersom TIPS leder till momentan reduktion av portatrycket kan vasoaktiv medicinering (terlipressin, icke-selektiv betablockad) i regel omedelbart trappas ut. Flödet i TIPS brukar kontrolleras en månad efter ingreppet. Konsensus för hur fortsatta kontroller bör ske saknas.

Majoriteten av patienter som erhåller TIPS har cirros och genomgår HCC-övervakning med ultraljud, varför flödet i TIPS-shunten lämpligtvis kan kontrolleras i samband med detta. Ett lågt (<60 cm/s) eller högt (>180 cm/s) flöde indikerar shunt-dysfunktion och bör föranleda kontroll av varicer med gastroskopi och/eller kontroll att shunten är öppen med TIPS-flebografi eller DT-angiografi.

11.3. Behandling av ascites

Se checklista 3: Handläggning av ascites vid cirros.

11.3.1. Generella rekommendationer vid ascites

- Måttlig och spänd ascites är associerad med sänkt överlevnad. Levertransplantation bör övervägas vid dessa tillstånd. **Evidensgradering II-2. Rekommendation: Stark.**
- Undernäring och sarkopeni är vanligt vid ascites men svårt att bedöma varför dessa patienter alltid bör genomgå detaljerad nutritionsbedömning och få nutritionsbehandling med mål att tillgodose energi- och proteinbehov samt om möjligt minska saltintaget. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.3.2. Ascites grad 1 (mild ascites, detekterbar med radiologi men inte vid klinisk undersökning)

Det saknas i nuläget kunskap om behandling av asymtomatisk, mild ascites påverkar förloppet. Några behandlingsrekommendationer kan inte ges.

11.3.3. Ascites grad 2 (måttlig ascites)

11.3.3.1. Rekommendationer, behandling av ascites grad 2 (måttlig ascites)

- Saltrestriktion till 80–120 mmol/dygn (4,6–6,9 g salt) rekommenderas till patienter med måttlig, okomplicerad ascites, genom att undvika hel- eller halvfabrikat samt mat med extra tillsatt salt. **Evidensgradering I. Rekommendation: Stark.**
- Patienter med måttlig ascites bör behandlas med aldosteronantagonist (startdos spironolakton 100 mg/d) med stegvis ökning i steg om 100 mg/d var 3:e dygn (maxdos 400 mg/d) vid utebliven respons. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Hos patienter som inte svarar på behandling med aldosteronantagonist (viktminskning <2 kg/vecka) eller utvecklar hyperkalemi bör furosemid adderas i startdos 40 mg/d med stegvis ökning (i steg om 40 mg/d) till maxdos 160 mg/d. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark**.
- Hos patienter med långvarig eller återkommande ascites bör man inleda med kombinationsbehandling med aldosteronantagonist och furosemid, enligt ovan beskrivna stegvisa ökning. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Vid behandling av ascites med diuretika rekommenderas maximal viktminskning med 0,5 kg kroppsvikt/d om patienten inte har perifera ödem och maximalt 1 kg kroppsvikt/d vid perifera ödem. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- När ascites eliminerats (klinisk bedömning) bör dosering av diuretika minskas till minsta effektiva dos. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Under de första veckorna med nyinsatt behandling med diuretika bör patienten regelbundet bedömas kliniskt och biokemiskt (laboratorieprover), framför allt om patienten diagnostiserats med ascites för första gången. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Hos patienter med GI-blödning, njurpåverkan, HE, elektrolytrubbning (främst hyponatremi och hypo- eller hyperkalemi) bör behandling av tillståndet ske innan diuretika sätts in, och följas av regelbunden klinisk och biokemisk bedömning. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Behandling med diuretika rekommenderas inte vid persisterande overt HE. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Diuretika bör seponeras vid uttalad hyponatremi (serum-natrium <125 mmol/L), AKI, försämring av HE, eller uttalade muskelkramper. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**

11.3.3.2. Saltintag

Måttlig ascites utan komplikationer kan behandlas polikliniskt med rekommendation om minskat saltintag samt ökad utsöndring av natrium genom diuretikabehandling. Ascites mobiliseras inte genom vätskerestriktion, och det finns inget vetenskapligt underlag för saltrestriktion som

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

primärprofylax mot ascites. Begränsat natriumintag leder till resolution av ascites hos cirka 10 %, framför allt hos patienter med förstagångsepisod med ascites [278]. Även en måttlig saltrestriktion kan leda till minskat kaloriintag och försämrat nutritionsstatus om inte kompletta kostråd ges [279]. EASL rekommenderar saltrestriktion till 80–120 mmol/d (4,6–6,9 g salt), vilket motsvarar mat utan extra salt samt undvikande av hel- eller halvfabrikat. Syftet med dessa rekommendationer är att undvika överdrivet saltintag [5].

11.3.3.3. Diuretikabehandling

Diuretikabehandling syftar till att uppnå en negativ vätskebalans med viktförlust på maximalt 0,5 kg/d om patienten saknar perifera ödem och maximalt 1 kg/d om ödem finns. Viktförlusten ska ske långsamt för att undvika minskad intravasal volym med risk för hyponatremi och njursvikt [280]. Eftersom patienter med cirros har en sekundär hyperaldosteronism så är aldosteronantagonister den primära behandlingen mot ascites. Vid förstagångsepisod av måttlig ascites är spironolakton förstahandsval [281] med en startdos på 100 mg/d. Man kan öka stegvis med 100 mg var tredje dag eller glesare, på grund av den långa halveringstiden vid cirros. Den rekommenderade maximaldosen är 400 mg/d. Vid bristande behandlingssvar (definierad som viktminskning <2 kg/vecka) eller vid hyperkalemi rekommenderas tillägg av furosemid 40 mg/d med stegvis ökning med 40 mg per dag (eller glesare) till maximalt 160 mg/d.

Samtidig behandlingsstart med spironolakton och loop-diuretika har undersökts i två studier [281, 282]. Patienter med förstagångsepisod av ascites rekommenderades sekventiell behandling som initieras med aldosteronantagonist [281], medan de lite sjukare patienterna med långvarig eller återkommande ascites rekommenderas initial kombinationsbehandling [282]. Det ger snabbare mobilisering av ascites och lägre frekvens av biverkningar. Det är viktigt att följa natrium, kalium och kreatinin i serum regelbundet med tätare kontroller under den första månadens behandling samt vid dosjusteringar och i samband med dekompensationer [5].

11.3.3.4. Natrium/kalium-kvot i urin

Vid bristande svar på diuretikabehandling kan, utöver diskussion om saltintag, stickprov av natrium/kalium-kvoten i urin kontrolleras. Den har god överensstämmelse med dygnssamlad urin-natrium [283]. Om kvoten U-natrium/U-kalium >1 ökas furosemid i första hand. Om kvoten U-natrium/kalium <1 ökas spironolakton för att bryta den sekundära hyperaldosteronismen. Om patienten utsöndrar mindre än totalt 30 mmol natrium/dygn i urin (dygnsinsamling) är fortsatt diuretikabehandling inte indicerad [124]. Efter behandlingssvar bör dosreducering av diuretika göras för att nå lägsta verksamma dos och minska risken för biverkningar.

11.3.3.5. Biverkningar av diuretikabehandling

Komplikationer till diuretikabehandling är akut AKI, HE, elektrolytrubbningar (främst hyperkalemi) och besvärliga muskelkramper. Även gynekomasti, impotens och menstruationsrubbningar förekommer. Dosjustering eller tillfällig seponering av diuretika ska då övervägas. Byte från spironolakton till eplerenon (25–50 mg/d) kan övervägas vid biverkningar (främst gynekomasti), men har inte samma vetenskapliga underlag. Furosemid bör seponeras vid uttalad hypokalemi (serum-

kalium <3 mmol/L). Aldosteronantagonist bör seponeras vid uttalad hyperkalemi (serum-kalium >6 mmol/L).

11.3.4. Ascites grad 3 (spänd ascites)

11.3.4.1. Rekommendationer, behandling av ascites grad 3 (spänd ascites)

- Terapeutisk buktappning är förstahandsbehandling vid spänd ascites och fullständig ascitestömning bör göras vid ett och samma tillfälle. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Vid terapeutisk buktappning över 5 liter ascitesvätska rekommenderas infusion av albumin (8 g per liter uttappad ascitesvätska) för att undvika cirkulatorisk dysfunktion. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Vid terapeutisk buktappning mindre än 5 liter är risken för cirkulatorisk dysfunktion låg, men expansion av blodvolymen kan övervägas. I första hand rekommenderas användning av albumin även i dessa fall. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Efter terapeutisk buktappning rekommenderas insättning av diuretika i minsta möjliga dos som förebygger nybildning av ascites. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Vid behov kan terapeutisk buktappning genomföras även hos patienter med akut njurskada (AKI) eller spontan bakteriell peritonit. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**

11.3.4.2. Terapeutisk buktappning

Patienter med spänd ascites ska i första hand behandlas med terapeutisk buktappning vilket genomförs under sterila förhållanden i öppenvård eller slutenvård. Buktappning innebär få lokala komplikationer även om TPK <50 x 10^9/L och INR >1,5 [284] och evidens för användning av färskfrusen plasma eller trombocyter saknas. Kontraindikation för buktappning inkluderar graviditet, kraftig tarmdistension, uttalad koagulopati (kraftig fibrinolys eller dissiminerad intravaskulär koagulation - DIC), hudinfektion vid platsen för planerad punktion eller om patienten inte medverkar [285].

11.3.4.3. Plasmaexpansion

Vid buktappning av större mängder ascites (≥5 L) finns risk för hemodynamisk påverkan som kan leda till post- laparocentes cirkulatorisk dysfunktion som kliniskt manifesterar sig med AKI, hypervolem hyponatremi, HE och innebär sämre överlevnad [286]. Plasmaexpansion med albuminlösning har visats sig vara bättre än andra alternativ om ≥5 L ascites tappas, då albumin minskar både risken för cirkulatorisk dysfunktion, hyponatremi och mortalitet. Albumin (lösning 200 g/L) doseras 8 g per liter tappad ascites om 5 L eller mer tappas. Albumindosen beräknas utifrån totalmängd tappad ascites. Albumintransfusion ska påbörjas redan under pågående tappning, när det är tydligt att mer än 5 L ascites kommer att tappas.

Om patienten tappas på mindre än 5 L är risken för cirkulatorisk dysfunktion låg, men om plasmaexpanders ändå används rekommenderas albumin i första hand.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.3.4.4. Diuretika

Efter buktappning rekommenderas insättning av diuretika i lägsta effektiva dos för att minska recidiv av ascites, eftersom buktappningen inte påverkar de etiologiska mekanismerna bakom uppkomst av ascites.

Vätskerestriktion rekommenderas inte generellt vid ascites, men kan övervägas som del i behandlingen vid uttalad hyponatremi (<125 mmol/L).

11.3.4.5. Rekommendationer, behandling av refraktär ascites

- Levertransplantation bör övervägas hos patienter med refraktär ascites. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Upprepad terapeutisk buktappning med samtidig albuminbehandling (8 g per liter ascites som tappats ut) är förstahandsbehandling vid refraktär ascites. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Diuretika bör seponeras vid refraktär ascites om urin-natrium inte överskrider 30 mmol/d under diuretikabehandling. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Seponering av icke-selektiv betablockad bör övervägas vid svårbehandlad eller refraktär ascites. Höga doser betablockad (till exempel propranolol >80 mg/d) bör undvikas. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- TIPS rekommenderas vid recidiverande och refraktär ascites. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Behandling med diuretika och saltrestriktion ska fortgå efter TIPS-inläggning tills ascites eliminerats. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: stark.**

Se avsnitt Refraktär ascites för definition av refraktär ascites.

Intermittent buktappning med albumininfusion rekommenderas som första linjens behandling vid refraktär ascites, då det är en effektiv och säker behandling vid detta tillstånd. Behandling med diuretika ska i regel avbrytas när diagnosen refraktär ascites ställts. Enbart om patienten tolererar diuretika och utsöndrad natrium i urin överstiger 30 mmol/dygn kan diuretikabehandling fortgå [124].

11.3.4.6. Transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) vid recidiverande eller refraktär ascites

TIPS kan övervägas vid ascites som inte kan mobiliseras eller som recidiverar på grund av otillräcklig effekt eller intolerans mot diuretika (refraktär ascites). TIPS kan efter 4–6 veckor förbättra den hypovolemiska situationen samt njurfunktionen och därmed öka natriumexkretionen [287-289]. En randomiserad kontrollerad studie har visat förbättrad transplantationsfri överlevnad efter ett år med TIPS jämfört med terapeutisk buktappning hos patienter med recidiverande ascites, utan ökad förekomst av HE [290]. Nuvarande forskningsunderlag talar för att TIPS förbättrar överlevnad vid recidiverande ascites, men inte vid refraktär ascites [5]. Andra positiva effekter inkluderar förbättrad nutrition [291] och förbättrad livskvalitet [292]. Prognostiska riskfaktorer utgörs av hög ålder,

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

avancerad leversjukdom (Child-Pugh C), nedsatt njurfunktion före TIPS och overt HE. För kontraindikationer och biverkningar vid TIPS, se avsnitt Rekommendationer, behandling av varixblödning.

11.3.4.7. Uppföljning efter TIPS för recidiverande eller refraktär ascites

Om diuretika har använts så kan detta vanligtvis trappas ut gradvis under 6–12 månader efter TIPS. Tät klinisk uppföljning rekommenderas. I en meta-analys på 16 studier uppnådde 63 % av patienterna med ascites respons efter TIPS, varav 46 % erhöll komplett respons inom 6 månader efter TIPS-inläggningen [293].

Utöver sedvanlig klinisk uppföljning är det inte indicerat med ytterligare kontroller efter TIPS för refraktär ascites. Recidiv av ascites trots TIPS indikerar nedsatt eller upphävt flöde genom TIPS-shunten vilket motiverar flebografi och eventuell TIPS-revision.

11.3.4.8. Kvarliggande ascitesdränage

Ett kvarliggande ascitesdränage kan övervägas hos enstaka patienter med kontraindikation för levertransplantation eller TIPS, där intermittent buktappning inte fungerar väl. Peritoneovenös shunt innebär att en dränagekateter med backventil läggs från bukhålan till vena jugularis interna. Användningen är begränsad på grund av frekventa tekniska problem och ofta dålig funktion. Peritoneovesikal shunt (Alfapump) innebär att dränaget sker från bukhålan till urinblåsan med hjälp av en batteridriven pump. Ascitesvätskan elimineras via miktion. Användningen begränsas av tekniska problem (stopp) och hög kostnad. Båda behandlingarna kräver kirurgisk specialistkunskap, vilket begränsar användandet. Vid malign ascites kan behandling med permanent tunnelerad dränagekateter (PleurX) rekommenderas. PleurX har bra effekt och god säkerhet vid detta tillstånd [294]. Nya data visar god teknisk genomförbarhet även vid refraktär cirrotisk ascites, med en risk för icke-bakteriella komplikationer (hyponatremi, kreatininstegring) på <12 % och för bakteriella infektioner på 13–17 % [295].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.3.5. Behandling av cirrotisk hydrotorax

11.3.5.1. Rekommendationer, behandling av cirrotisk hydrotorax

- Levertransplantation bör övervägas hos patienter med cirrotisk hydrotorax. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Diuretika och torakocentes rekommenderas som förstahandsbehandling vid cirrotisk hydrotorax. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Terapeutisk torakocentes är indicerad hos patienter med dyspné. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Kroniskt pleuradränage bör inte användas på grund av frekventa komplikationer. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- TIPS bör övervägas i en selekterad grupp av patienter med återkommande cirrotisk hydrotorax. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Pleurodes kan övervägas hos patienter med återkommande cirrotisk hydrotorax som ej är lämpliga för levertransplantation eller TIPS, men på grund av frekventa biverkningar kan det vara aktuellt enbart för en selekterad grupp patienter. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Svag.**
- Behandling med diuretika och saltrestriktion ska fortgå efter TIPS-inläggning tills hydrothorax försvunnit. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

11.3.5.2. Behandling cirrotisk hydrotorax

Cirrotisk hydrothorax kan leda till respirationssvikt och medelöverlevnaden är cirka 8–12 månader, vilket inte avspeglas i prognostiska modeller som MELD eller Child-Pugh score [191, 296]. Förstahandsbehandling vid cirrotisk hydrotorax följer samma behandlingsstrategier som vid ascites, vilket innebär diuretikabehandling och/eller terapeutisk tappning. Återkomst av hydrotorax är inte ovanligt trots framgångsrik behandling av ascites (refraktär hydrotorax). Terapeutisk torakocentes krävs för att behandla dyspnén, men effekten är ofta övergående och upprepad torakocentes kan behövas. Detta innebär en ökad risk för komplikationer såsom pneumothorax, blödning, pleural- eller mjukdelsinfektion. Kroniskt pleuradränage rekommenderas inte på grund av frekventa komplikationer, vilket inkluderar ovanstående, men också njurpåverkan relaterat till vätskeförluster [297]. Levertransplantation bör övervägas vid refraktär cirrotisk hydrotorax. Förekomst av cirrotisk hydrotorax före transplantation har inte visats sig påverka överlevnaden efter transplantation [298, 299]. TIPS har använts som en framgångsrik behandling och även som brygga till levertransplantation [300]. Pleurodes kan erbjudas patienter med cirros som ej bedöms kandidater för TIPS eller levertransplantation, med god effekt (72 %) men också hög risk för komplikationer (82 %) [301]. Torakoskopisk behandling med nätinläggning kan övervägas hos en väl selekterad grupp patienter med klart avgränsade defekter i diafragma [302].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.4. Behandling av overt HE

Se checklista 5: Handläggning av overt hepatisk encefalopati vid levercirros.

11.4.1. Rekommendationer, behandling av overt HE

- Profylax mot eller behandling av infektioner, obstipation, dehydrering och gastrointestinal blödning förebygger HE. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Patienter med HE grad III-IV löper risk för aspiration och bör därför vårdas på intensivvårdsavdelning. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Uppkomst av HE är prognostiskt ogynnsamt varför ställningstagande till levertransplantation bör göras. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Eliminering och/eller behandling av utlösande faktorer såsom obstipation, gastrointestinal blödning, västkebalansrubbningar, syra-basrubbningar, infektioner och läkemedel kan vara tillräckligt för att häva en akut episod av HE. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Laktuloslavemang eller oral tillförsel av laktulos och/eller rifaximin kan påskynda tillfrisknandet vid en akut episod av HE. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Laktulos eller laktitol i dosering som ger upphov till 2–3 dagliga tarmtömningar är förstahandsalternativet för behandling av kronisk HE. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Rifaximin 550 mg x 2 kan användas hos patienter som är intoleranta mot laktulos/laktitol. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Rifaximin 550 mg x 2 ges som tillägg till laktulos/laktitol till patienter som utvecklar en ny episod av HE inom sex månader. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Hos patienter med persisterande eller ofta återkommande episoder av HE trots farmakologisk behandling bör man söka efter portosystemiska shuntar med doppler eller DT-angiografi, och om sådana påvisas bör de reduceras eller oblitereras. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Svag.**
- Proteinrestriktion ska ej användas vid HE. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark**
- Oralt tillskott av grenade aminosyror kan övervägas hos patienter med återkommande HE. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Svag.**
- Oralt tillskott av zink kan övervägas till patienter med zinkbrist. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Svag.**

11.4.2. Behandling av akut episod av overt HE

The National Institute for Health and Care Excellence genomförde år 2016 en genomgång av den vetenskapliga litteraturen och fann att evidensen för behandling av akut HE, till skillnad mot sekundärprofylax, var av låg eller mycket låg kvalitet [303]. Detta betyder dock inte att behandlingen är ineffektiv utan att det saknas jämförande studier av god kvalitet. De flesta studier är mer än 20 år gamla med risk att vara inaktuella eftersom intensivvården utvecklats betydligt under de senaste decennierna.

Patienter med HE grad III-IV enligt West Haven-kriterierna bör vårdas på intermediär- eller intensivvårdsavdelning eftersom risk för aspiration föreligger. Läkemedel kan ges via nasogastrisk

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

sond till patienter som inte kan svälja eller när det finns risk för aspiration. Behandling inriktas på att reducera produktion och absorption av ammoniak från gastrointestinalkanalen. En eller flera utlösande faktorer kan identifieras hos hälften av patienterna med akut HE. Eliminering eller behandling av dessa faktorer kan vara tillräckligt för att häva den akuta episoden. Sådana åtgärder kan vara att:

- Avlägsna eventuellt blod från magsäck och tarmen med sond.
- Hejda gastrointestinal blödning, till exempel medicinsk och endoskopisk behandling av esofagusvaricer.
- Korrigera hypovolemi, elektrolytrubbning (hypo- eller hyperkalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypofosfatemi) och syra-basrubbning. Tänk på att alkalos medför att ammoniak lättare diffunderar in över cellmembranen. Dosjustera eventuell diuretikabehandling.
- Eliminera sedativa, analgetika och hypnotika.
- Behandla eventuell infektion. Odla frikostigt från blod, urin och ascites. Vid ascites bör spontan bakteriell peritonit alltid uteslutas.

Minskad produktion och absorption av ammoniak från mag-tarmkanalen kan åstadkommas genom att ge:

- Lavemang: är det enklaste och snabbaste sättet att åstadkomma förbättring vid koma. Blanda till exempel 200 ml laktulos i en liter vatten.
- Laktulos: kan ges via sond om patienten inte kan svälja. Initialt ges 50–60 mL, vilket upprepas med 1/2–1 timmes intervall tills patienten fått en lös avföring. Dosen anpassas sedan så att patienten har två lösa avföringar per dygn (vanligen 40–160 mL per dygn). Laktitol ges initialt i dosen 0,5–0,7 g/kg kroppsvikt per dag uppdelat på 3 doser tillsammans med måltid.
- Rifaximin 550 mg x 2.

11.4.3. Behandling av kronisk eller recidiverande hepatisk encefalopati (HE)

Laktulos eller laktitol är förstahandsmedel för farmakologisk behandling av kronisk eller recidiverande HE [304]. Laktulos eller laktitol har positiv effekt vid HE men också vid andra komplikationer relaterade till cirros, exempelvis varixblödning, spontan bakteriell peritonit och hepatorenalt syndrom. Behandlingen är associerad med sänkt mortalitet [304]. En rimlig startdos av laktulos är 30 mL två gånger per dag som anpassas så att 2–3 dagliga tarmtömningar uppnås. Rektal tillförsel är också effektiv och kan ges till patienter med sväljningssvårigheter [305].

Rifaximin i doseringen 550 mg morgon och kväll ökar andelen patienter som tillfrisknar från HE, minskar risken för recidiv och reducerar mortaliteten [306]. Rifaximin används främst som tilläggsbehandling vid recidiverande episoder av HE trots behandling med laktulos. Långtidsbehandling (2 år) reducerar sjukhusinläggningar och mortalitet jämfört med placebo [307-309]. Andra antibiotika som neomycin, metronidazol och vankomycin rekommenderas inte på grund av risken för systemiska biverkningar.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Tillägg av zink kan övervägas till patienter med zinkbrist då en metaanalys [310] har visat förbättring vid psykometrisk testning, men däremot inte reduktion av nya episoder med HE.

Fekal transplantation har i två studier [311, 312] rapporterats ha positiv effekt vid HE men ytterligare studier behövs innan metoden kan rekommenderas.

Behandling med grenade aminosyror (eng: Branched Chain Amino Acids, ofta förkortat BCAA) utvärderades i en metaanalys av fem studier, och den visade effekt på HE. Dosen är 0,25 g BCAA/kg kroppsvikt och dygn. Effekten på livskvalitet, nutrition eller mortalitet kunde inte bedömas. Slutsatsen var att det behövs ytterligare randomiserade studier för att bedöma effekten av grenade aminosyror i jämförelse med laktulos eller rifaximin [313]. Probiotika har inte visat övertygande effekt. Intravenös tillförsel av L-ornitin-L-aspartat (LOLA) har i okontrollerade studier visat bättre effekt än placebo [314]. Jämförande studier med standardbehandling saknas dock, varför det inte kan rekommenderas i klinisk praxis.

Hos patienter med omfattande portosystemiska shuntar kan embolisering av dessa medföra förbättring av encefalopati hos upp till 91 %. Försämring av ascites och tillkomst av varicer sågs hos 40 % medan endast 2 % blödde från varicer [315]. Om patienten har en TIPS kan försnävning av dess lumen övervägas.

Mot bakgrund av att HE är en stark prediktor för död [316, 317] bör man alltid överväga om patienten är en lämplig kandidat för levertransplantation.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.5. Behandling av bakteriella infektioner

11.5.1. Rekommendationer, behandling av bakteriella infektioner

- Empirisk antibiotikabehandling bör startas så snart som möjligt efter diagnos av infektion **Evidensgrad II-2. Rekommendation stark.**
- Antibiotikaval baseras på infektionens epidemiologi, svårighetsgrad och eventuella riskfaktorer för resistenta bakterier. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Samhällsförvärvad spontan bakteriell peritonit (SBP) behandlas i första hand med i.v. cefotaxim (2 g x 2) och nosokomial SBP med i.v. piperacillin/tazobactam (4 g x 3–4) i 5–7 dagar. Okomplicerad, samhällsförvärvad SBP kan behandlas med kinoloner peroralt. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid SPB med misstänkt behandlingssvikt kan ny laparocentes göras 48 timmar efter insättning av antibiotika. Antalet neutrofiler (Asc-LPK-poly) bör ha sjunkit med ≥25 %. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid terapisvikt trots bredspektrumantibiotika bör svampinfektion misstänkas och utredas. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Albumin 1,5 g/kg dag 1, och 1 g/kg dag 3, rekommenderas till patienter med SBP. Bäst evidens finns för patienter med SBP och kreatinin >88 µmol/L eller bilirubin >68 µmol/L. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Behandling med albumin rekommenderas inte vid icke-SBP infektioner. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**

11.5.2. Antibiotika

Empirisk antibiotikabehandling bör startas så snart som möjligt efter infektionsdiagnos. Fördröjd antibiotikabehandling var associerad med hög mortalitet i en studie på cirrospatienter med septisk chock [318]. Antibiotikaval baseras på lokal resistensprofil, infektionens epidemiologi (samhällsförvärvad eller vårdrelaterad), infektionens svårighetsgrad och eventuella riskfaktorer för multiresistenta bakterier (nosokomial infektion, nylig behandling med betalaktamer eller profylax med kinoloner, tidigare infektion/kolonisation med resistenta bakterier, nylig utlandsvistelse i endemiskt område, sjukhusvård inom 3 månader, sjuklighet, eller hög ålder). Antibiotikadosen bör justeras utifrån patientens njurfunktion enligt Strama Nationella behandlingsrekommendationer.

11.5.3. Spontan bakteriell peritonit (SBP)

Vid samhällsförvärvad SBP utan riskfaktorer för resistenta bakterier är tredje generationens cefalosporiner, till exempel cefotaxim förstahandsval. Dosen på 4 g/dygn är lika effektiv som 8 g/dygn och 5 dagars behandling är lika effektiv som 10 dagars behandling [319, 320]. Peroral behandling med kinoloner är lika effektiv som cefotaxim intravenöst vid okomplicerad SBP utan njursvikt, leverencefalopati, gastrointestinal blödning, ileus eller chock [5]. Om riskfaktorer för resistenta bakterier föreligger eller vid svår infektion med behov av intensivvård bör behandling med

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

piperacillin/tazobactam eller karbapenemer ges i stället. Vid nosokomial SBP är piperacillin/tazobactam förstahandsval (4 g x 3–4 i.v. i 5–7 dagar). Patienter med positiv odling i ascites men Asc-LPK-poly <0,25 x 10^9/L (så kallad bakterascites) och allmänna tecken på inflammation/infektion bör behandlas med antibiotika som vid SBP. Även vid frånvaro av symtom bör bakterascites sannolikt behandlas. Befintliga data är dock begränsade i nuläget. Om ingen behandling mot bakterascites ges, bör ny laparocentes genomföras. Kvarstående positiva ascitesodlingar bör föranleda antibiotikabehandling oavsett neutrofilantal [5]. Effekten av antibiotikabehandling bör kontrolleras med ny laparocentes 48 timmar efter behandlingsstart, speciellt vid misstanke på behandlingssvikt. Man kan avstå från denna kontroll om den kausala organismen är känslig för insatt antibiotika och patienten förbättras kliniskt. Utebliven minskning av neutrofilantalet (Asc-poly) med minst 25 % indikerar behandlingssvikt. Det kan bero på sekundär peritonit eller resistenta bakterier och byte till bredspektrumantibiotika efter samråd med infektionsläkare rekommenderas. Antibiotikabehandling bör anpassas så snart resistensbestämning är klar. Spontant bakteriellt empyem behandlas på samma sätt som SBP.

11.5.4. ”Icke-SBP”-infektioner

Behandlingsrekommendationer enligt *Strama Nationell* gäller för cirrospatienter. Icke-SBP infektioner förekommer ofta vid akut-på-kronisk leversvikt, med hög mortalitet som följd. Vid terapisvikt trots behandling med bredspektrumantibiotika bör eventuell svampinfektion misstänkas och utredas. Riskfaktorer för svampinfektion hos cirrospatienter är tidigare diagnostiserad infektion, diabetes, intensivvård och njursvikt [321].

11.5.5. Kortikosteroider

Relativ binjurebarksvikt förekommer hos cirka 77 % av cirrospatienter och är associerad med högre risk för njursvikt, svår sepsis och död. I en studie hade dock cirrospatienter med höga nivåer av fritt kortisol en högre mortalitet [34]. Steroidbehandling hos infekterade cirrospatienter bör inte ges som rutin.

11.5.6. Albumin

Tillägg av albumin (1,5 g/kg vid SBP-diagnos och 1 g/kg dag 3) till behandling med cefotaxim är associerad med lägre förekomst av hepatorenalt syndrom typ I och lägre mortalitet vid SBP. Behandlingseffekten är tydligare hos patienter med S-bilirubin ≥68 µmol/L eller S-kreatinin ≥88 µmol/L vid SBP-diagnos [322]. Albuminbehandling som tillägg till antibiotikabehandling förebygger njursvikt och cirkulatorisk dysfunktion bland infekterade cirrospatienter i tre randomiserade studier. Någon effekt på överlevnaden kunde inte ses [323-325]. Behandling med albumin vid icke-SBP infektioner kan inte rekommenderas.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.6. Behandling av njursvikt (akut njurskada – acute kidney injury – AKI) och hepatorenalt syndrom (HRS)

Se checklista 4: Handläggning av akut njurskada (AKI) och hepatorenalt syndrom (HRS-AKI) vid cirros.

11.6.1. Rekommendationer, behandling av AKI vid cirros

- När AKI diagnosticerats bör orsaken utredas snarast för att undvika försämring. Även om orsak inte kunnat fastställas ska behandling inledas, med fokus på utredning och behandling av infektion. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Utsättning av diuretika och/eller betablockad samt andra läkemedel som kan ge AKI, såsom vasodilaterare, NSAID eller andra nefrotoxiska läkemedel rekommenderas. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Rehydrering rekommenderas utifrån orsak och omfattning av vätskeförluster och graden av dehydrering. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid AKI stadium >1A eller infektionsorsakad AKI rekommenderas infusion av albumin (200 g/L %) i dosen 1 g/kg kroppsvikt, maximalt 100 g/dygn, under två dagar. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Vid terapeutisk buktappning hos patienter med spänd ascites och AKI rekommenderas infusion av albumin (200 g/L) oavsett mängd tappad ascitesvätska. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**

Etiologin till AKI vid cirros bör utredas snarast möjligt för att undvika försämring. Beroende på stadium av AKI vid diagnos och respons på behandling behöver behandlingen anpassas (se Figur 4).

Åtgärd oavsett stadium av AKI vid diagnos:

- Seponera diuretika och nefrotoxiska läkemedel
- Överväg utsättning av betablockad
- Screena för och behandla ev. infektion
- Behandla eventuell dehydrering [326].
    - Beroende på genes till dehydrering ges kristalloid eller kolloid vätska vid AKI stadium 1A.
    - Vid AKI stadium >1A ska albumininfusion (200 g/L) ges i dosen 1 g/kg kroppsvikt/dygn (maximalt 100 g/dygn) under 2 dygn, med observans för tecken till övervätskning och påföljande andningspåverkan.
- Svar på behandling utvärderas regelbundet, se Tabell 21. Först vid utebliven förbättring av AKI efter två dygn ska annan genes till persisterande AKI övervägas, oftast akut tubulär nekros (ATN) eller hepatorenalt syndrom med akut njurskada (HRS-AKI). Se även Figur 4.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.6.2. Behandling av hepatorenalt syndrom

11.6.2.1. Rekommendationer, behandling av HRS vid cirros

- Terlipressin samt albumin rekommenderas som förstahandsbehandling för HRS-AKI. Terlipressin kan ges som intravenös injektion eller kontinuerlig infusionsbehandling. Om utebliven effekt (minskning <25 % från maximal s-kreatinin) två dagar efter start av behandling bör dosen ökas stegvis upp till maxdos 12 mg/dygn. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Albuminlösning (200 g/L) 20–40 g/dygn rekommenderas som underhållsbehandling vid HRS-AKI. Ha observans på övervätskning och tecken till cirkulatorisk eller respiratorisk påverkan. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Noradrenalin kan användas som alternativ till terlipressin vid HRS-AKI. Behandling med noradrenalin kräver intensivvård och central infart. **Evidensgrad I. Rekommendation: Svag.**
- Full behandlingsrespons av HRS-AKI innebär sänkning av S-kreatinin till en nivå som inte överskrider 26,5 µmol/L jämfört med baslinjenivån. Behandlingsrespons med partiell förbättring innebär reduktion av S-kreatinin till en nivå ≥26,5 µmol/L över baslinjenivån. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Biverkningar av terlipressin och noradrenalin inkluderar ischemiska och kardiovaskulära komplikationer. Utifrån grad av biverkning bör beslut om reducerad dos eller avbrytande av behandling göras. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Om HRS-AKI återkommer efter avslutad behandling rekommenderas att behandlingen upprepas. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Behandling med terlipressin och albumin rekommenderas inte vid hepatorenalt syndrom utan akut njurskada (HRS-NAKI, tidigare benämnt HRS typ 2). **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Tillräckligt underlag för att rekommendera TIPS vid HRS-AKI saknas, men kan övervägas hos en selekterad grupp med HRS-NAKI. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Svag.**
- Levertransplantation rekommenderas som det bästa behandlingsalternativet vid HRS oavsett behandlingssvar. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**

När diagnoskriterier för hepatorenalt syndrom med AKI (HRS-AKI) uppfylls ska behandling med terlipressin initieras tillsammans med underhållsbehandling med albumin 20–40 g/dygn [327].

Terlipressin kan antingen ges som intravenös bolusdos 0,5–1 mg var 4:e timme (maximalt 2 mg var 4:e timme), eller som intravenös infusion (löst i 5 %-glukoslösning, 500 ml) initialt med 2 mg/24 timmar , med stegvis ökning om S-kreatinin sjunker mindre än 25 % dag 3 efter start av terlipressin-behandling, upp till maximalt 12 mg/24 timmar [5]. Klinisk bedömning, inklusive EKG, rekommenderas innan insättning av behandling. Patienterna kan oftast behandlas på vårdavdelning, men individuell bedömning bör göras. Biverkan av behandlingen är vanligare vid bolus-behandling än vid infusionsbehandling och inkluderar diarré, buksmärta, övervätskning och kardiovaskulära ischemiska komplikationer [328]. Regelbundna kliniska kontroller av cirkulation, andning, vikt och urinproduktion bör göras under behandlingen för HRS-AKI. Noradrenalin är ett alternativ till

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

terlipressin, men det kräver intensivvård. Midodrin eller oktreotid kan användas som alternativ vid kontraindikationer till terlipressin men effektiviteten är lägre än med terlipressin.

Behandlingen fortsätter tills förbättring uppnås (se Tabell 21.) eller som längst i 14 dagar vid utebliven förbättring. Efter avslutad behandling kan HRS-AKI återkomma hos cirka 20 % av patienterna men återinsättande av behandling är ofta framgångsrik. Behandling av hepatorenalt syndrom utan AKI (HRS-NAKI) med terlipressin och albumin rekommenderas inte på grund av risken för recidiv och att det inte påverkar prognos [29].

Transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) kan förbättra njurfunktionen hos enstaka patienter med HRS-AKI [329], men många av dem har avancerad leversvikt vilket är en kontraindikation till TIPS. Tillräckligt underlag för att rekommendera TIPS vid HRS-AKI saknas i nuläget. TIPS har tidigare studerats vid HRS-NAKI [330] och vid refraktär ascites. Shunten har visat sig kunna förbättra njurfunktionen vid dessa tillstånd [329, 331].

Dialys kan övervägas vid AKI oavsett etiologi, med samma indikationer som hos patienter utan cirros; det vill säga hos patienter med uttalad elektrolyt- eller syra-basrubbning, uttalad hypervolemi och eller uremi samt vid HRS-AKI som inte svarar på vasoaktiv behandling [5]. Behandlingsindikationen ska individualiseras och inte styras av om levertransplantation är aktuell eller inte [332]. Tidigt insatt dialys vid avancerad leversjukdom och akut leversvikt kan förbättra överlevnaden [333, 334]. Både hemodialys (HD) och kontinuerlig dialys (CRRT) kan användas vid cirros, även om CRRT troligen tolereras bättre ur hemodynamisk synpunkt [5].

Levertransplantation är den bästa behandlingen för HRS [335], oavsett svar på vasoaktiv behandling. Patienter med HRS innan transplantation har sämre överlevnad efter levertransplantation jämfört med patienter utan HRS [336].

Svar på behandling		
Ingen förbättring	**Partiell förbättring**	**Förbättring**
Ingen förbättring av akut njurskada	Förbättring av akut njurskada med reduktion av S-kreatinin till en nivå ≥26,5 µmol/L över baslinjenivån	Sänkning av S-kreatinin till en nivå som inte överskrider 26,5 µmol/L jämfört med baslinjenivån

Tabell 21. Svar på behandling av akut njurskada.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.7. Behandling av portavenstrombos hos patienter med cirros

11.7.1. Rekommendationer, behandling av portavenstrombos vid cirros

- Behandling med antikoagulantia rekommenderas vid nytillkommen (<6 mån) symtomatisk portavenstrombos. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Behandling med antikoagulantia rekommenderas vid nytillkommen (<6 mån) komplett eller partiell (>50 % ocklusion av lumen) asymtomatisk portavenstrombos hos patienter aktuella för levertransplantation. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Antikoagulantiabehandling är inte indicerat vid kavernös transformation eller vid minimal portatrombos (<50 % av lumen, eller små intrahepatiska portagrenar). **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Antikoagulantiabehandling kan påbörjas innan profylax mot varixblödning givits med icke-selektiv betablockerare eller ligaturbehandling. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Svag.**
- Antikoagulantiabehandling bör ges i 6 månader vid portavenstrombos, medan man vid mesenterialvenstrombos bör överväga livslång behandling. Om man endast får partiell behandlingseffekt kan behandlingstiden förlängas. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Lågmolekylärt heparin i fulldos bör användas för behandling av portavenstrombos vid kompenserad cirros utan anamnes på tidigare blödning. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid dekompenserad cirros, nedsatt njurfunktion, tidigare blödningsanamnes eller trombocytopeni (TPK <50 x 10^9/L) bör dygnsdosen av antikoagulantia sänkas och delas upp (2-dos). **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Orala antikoagulantia kan sättas in efter det akuta skedet om fullständig blödningskontroll uppnåtts och eventuella varicer är färdigbehandlade. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Svag.**

11.7.2. Indikation för behandling av portavenstrombos

Spontan komplett rekanalisering av vena porta kan inträffa utan antikoagulantiabehandling, speciellt vid partiell trombos [337]. Hos patienter som inte är kandidater för levertransplantation och med partiell trombos utan symtom kan man därför överväga att avstå från behandling med antikoagulantia, speciellt vid trombocytopeni. Vid symtomatisk portavenstrombos, nytillkommen komplett trombos och hos transplantationskandidater rekommenderas antikoagulantiabehandling. Kronisk portatrombos eller kavernös transformation utgör ingen indikation för antikoagulantiabehandling [8].

I samband med start av antikoagulantiabehandling bör man kontrollera förekomst av varicer. Antikoagulantia kan påbörjas innan gastroskopin görs, eftersom blödning i samband med insättning är sällsynt [8]. Om varicer påträffas bör man ge blödningsprofylax med icke-selektiv betablockerare, alternativt ligaturbehandling [4]. TIPS kan övervägas i enstaka fall. Portavenstrombos är ingen absolut kontraindikation för TIPS. Möjligheten får bedömas från fall till fall om indikation föreligger, till exempel vid blödande varicer eller refraktär ascites [4, 338, 339].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.7.3. Effekt av behandling av portavenstrombos

Effekten av antikoagulatiabehandling vid portavenstrombos har studerats i fem kohortstudier [137, 339-342]. Rekanalisering sågs hos 55–75 % efter en mediantid på 6 månader [339]. Den viktigaste framgångsfaktorn var att man påbörjat antikoagulantiabehandling inom 6 månader efter diagnos. Recidiv av portavenstrombos sågs hos 38 % efter avslutad behandling [341]. Blödningskomplikationer förekom i 5 % av fallen och korrelerade med förekomst av portal hypertension. I en multicenterstudie sågs korrelation mellan låga trombocyter (TPK <50 x 10^9/L) och blödningsrisk [341].

Behandlingstidens längd bör vara minst 6 månader. Hos patienter med samtidig trombos i vena mesenterica superior med misstanke på tarmischemi i det akuta skedet bör dock livslång antikoagulantiabehandling övervägas**.** Man kan också överväga fortsatt antikoagulantiabehandling vid partiell rekanalisering av vena porta, men riktlinjer för behandlingstidens längd saknas i dessa fall. Patienter som är aktuella för levertransplantation bör behandlas med antikoagulantia fram till transplantationen. Hos transplantationskandidater där trombosen progredierar trots antikoagulantiabehandling kan TIPS övervägas. Om behandlingen leder till komplett regress av portavenstrombos bör man övergå till trombosprofylax eller avsluta antikoagulantia helt, vilket får avgöras från fall till fall med hänsyn till eventuella komplikationer vid ny trombos, framtida levertransplantation med mera.

11.7.4. Substansval

Lågmolekylärt heparin kan användas i fast dosering [343]. Plasma från cirrospatienter förefaller känsligare för den antikoagulerande effekten av lågmolekylärt heparin, trots lägre nivåer av antitrombin. I klinisk praxis ges full dos till patienter med kompenserad cirros utan tidigare blödningsanamnes eller trombocytopeni (TPK <50 x 10^9/L). Vid dekompenserad cirros, blödningsanamnes, TPK <50 x 10^9/L eller nedsatt njurfunktion bör dosreduktion göras. Den exakta dosen får då avgöras från fall till fall. Vid hög blödningsrisk kan profylaxdos av lågmolekylärt heparin ges. Hos högriskpatienter kan dosen också delas upp på två dostillfällen per dygn för att minska den maximala serumkoncentrationen. Ofraktionerat heparin bedöms mindre lämpligt vid cirros på grund av svårigheten att monitorera effekten med APT-tid hos dessa patienter [4].

Vitamin K-antagonister kan användas efter att man fått fullständig kontroll på eventuell blödningsproblematik och behandlat klart eventuella varicer [4]. Terapeutiskt intervall för INR är svårvärderat om patienten redan före behandlingsstart ligger förhöjt i INR. Trots risken för underbehandling i sådana fall brukar man ändå eftersträva ett terapeutiskt intervall på INR på 2,0–3,0. Ett alternativ till vitamin K-antagonister är direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) [344]. Prospektiva studier saknas men retrospektiva studier indikerar att de är lika effektiva och säkra som vitamin-K antagonister hos patienter med kompenserad cirros [345-347]. Jämförande studier på patienter med dekompenserad cirros saknas, varför DOAK bör undvikas på patienter med cirros Child-Pugh C.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.8. Behandling av hepatopulmonellt syndrom

11.8.1. Rekommendationer, behandling av hepatopulmonellt syndrom

- Kronisk syrgasbehandling rekommenderas hos patienter med hepatopulmonellt syndrom och svår hypoxi (PaO_2 <7,4 kPa). **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Patienter med hepatopulmonellt syndrom och PaO_2 <8 kPa bör bedömas avseende levertransplantation vilken är den enda effektiva behandlingen i nuläget. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Blodgasanalys bör kontrolleras var sjätte månad hos patienter med hepatopulmonellt syndrom i väntan på levertransplantation eftersom PaO_2 <6–6,6 kPa är förknippad med hög mortalitet efter transplantationen. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Det finns ingen farmakologisk behandling mot hepatopulmonellt syndrom. Effekten av TIPS är fortfarande oklar och inga rekommendationer kan därför ges. Kronisk syrgasbehandling är den enda tillgängliga behandlingen för patienter med svår hypoxi (PaO_2 <7,4 kPa), även om data på kostnadseffektivitet, compliance och överlevnad saknas [5]. Behandlingen är symtomatisk och indikationerna desamma som vid svår hypoxi sekundärt till kronisk lungsjukdom.

Levertransplantation är den enda effektiva behandlingen mot hepatopulmonellt syndrom. Den leder till total regress eller signifikant förbättring hos 85 % av patienterna med svår hypoxi. Alla patienter med svårt hepatopulmonellt syndrom med PaO_2 <8 kPa bör därmed bedömas avseende levertransplantation [5]. Med hänsyn till den dåliga prognosen utan levertransplantation, rekommenderas att patienter med PaO_2 <8 kPa, prioriteras på väntelistan för transplantation [348]. Mycket svår hypoxi med PaO_2 <6-6,6 kPa predikterar hög mortalitet efter levertransplantation [221]. Hypoxin förvärras gradvis med en minskning av PO_2 på 0,7 kPa per år. EASL rekommenderar därför blodgasanalys varje sjätte månad hos patienter som väntar på levertransplantation för att underlätta prioriteringen [5].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.9. Behandling av portopulmonell hypertension

11.9.1. Rekommendationer, portopulmonell hypertension (PPHT)

- Vid PPHT bör behandling med betablockerare avslutas och varicer behandlas endoskopiskt. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Måttlig PPHT är en relativ kontraindikation till TIPS och uttalad PPHT en absolut kontraindikation. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Patienter med mild PPHT med bevarad högerkammarfunktion kan övervägas för levertransplantation. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Uttalad PPHT är en absolut kontraindikation mot transplantation, oavsett behandling. **Evidensgrad II. Rekommendation: Stark.**
- Patienter med måttlig PPHT där man överväger transplantation bör först erhålla riktad behandling mot PPHT. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Risk för försämring av leverfunktion och ökad risk för varicerblödning bör beaktas vid behandling mot PPHT. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Behandling av PPHT skiljer sig inte från behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) av annan genes. Generella åtgärder såsom motion, rökfrihet och vaccination mot luftvägspatogener bör uppmuntras. Symtomlindrande behandling såsom diuretika och syrgas kan övervägas vid behov. Många patienter med portal hypertension behandlas med betablockerare men vid samtidig PPHT bör dessa sättas ut för att öka hjärtminutvolymen och på så sätt lindra andfåddheten [349]. Varicer bör i stället behandlas endoskopiskt.

Specifik behandling mot PPHT kan vara av värde, men data är begränsade och kommer, med ett undantag [350], från studier på PAH av annan genes. Endotelinreceptorantagonister, 5-fosfodiesterashämmare och prostacyklinanaloger är effektiva vid PAH men har nackdelar vid samtidig cirros. Endotelinreceptorantagonister bör användas med försiktighet då det finns risk för försämrad leverfunktion.

11.9.2. TIPS och PPHT

TIPS hos patienter med verifierad PPHT ger ökade fyllnadstryck i högerkammaren och ökad hjärtminutvolym vilket i sin tur kan leda till stegrat PVR och överbelastning av lungkretsloppet [351, 352]. Måttlig PPHT är en relativ kontraindikation till TIPS medan uttalad PPHT utgör en absolut kontraindikation [351].

11.9.3. Levertransplantation och PPHT

Levertransplantation var tidigare kontraindicerat vid PPHT då utfallet ofta var mycket dåligt. Framsteg i diagnostik och behandling av PAH har dock möjliggjort att man i utvalda fall kan överväga ingreppet.

- Vid mPAP <35 mmHg och bevarad högerkammarfunktion kan transplantation övervägas.
- Vid mPAP ≥45 mmHg är transplantation kontraindicerat [353, 354].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

- Vid mPAP 35–44 mmHg bör riktad behandling påbörjas för att sänka mPAP och normalisera högerkammarfunktionen [353, 355]. Patienter där denna behandling sänker mPAP till <35 mmHg och PVR <400 dynes/s cm^{-5} kan övervägas för transplantation. Patienter där behandling inte sänker mPAP <35 mmHg men leder till normaliserad PVR <240 dynes/s cm^{-5} kan också övervägas för levertransplantation. I Sverige och stora delar av Europa används Wood units i stället för dynes (1 Wood unit = 80 dynes/s cm^{-5})

11.10. Behandling av cirrotisk kardiomyopati

Det finns i dagsläget ingen specifik behandling för cirrotisk kardiomyopati. Sedvanlig hjärtsviktsbehandling rekommenderas för att minimera riskerna vid invasiva ingrepp hos denna patientgrupp [356]. Hjärtdysfunktionen vid cirrotisk kardiomyopati kan förbättras efter levertransplantation [357, 358].

11.11. Behandling av osteoporos

11.11.1. Rekommendationer, osteoporos

- Bisfosfonater, i kombination med kalcium och vitamin D bör ges till cirrospatienter med etablerad osteoporos (med frakturer), till transplantationskandidater med osteoporos, och till dem med osteopeni om de har riskprofil för osteoporos. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Testosteronsubstitution kan övervägas till manliga patienter med hypogonadism (till exempel på grund av hemokromatos). **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Svag.**

11.11.2. Kalcium och vitamin D

Patienter med cirros är ofta malnutrierade och förbättrad nutrition kan motverka utveckling av osteoporos. Substitution med kalcium 1000–1500 mg/dygn och vitamin D 400–800 IE/dygn bör övervägas. Vid brist ges den dos som krävs för att återställa normala nivåer i serum. Kolestyramin kan hämma absorptionen av vitamin D och bör inte ges samtidigt. Fysisk aktivitet bör uppmuntras och riskfaktorer för osteoporos elimineras, inklusive användning av alkohol och tobak. Dosen av kortikosteroider bör minskas till den lägsta möjliga [7].

11.11.3. Farmakologisk behandling av osteroporos

Enligt de senaste europeiska behandlingsrekommendationerna (EASL) bör farmakologisk behandling påbörjas hos patienter med manifest osteoporos (med frakturer), hos patienter med osteoporos som är transplantationskandidater och hos cirrospatienter med osteopeni som har riskfaktorer för osteoporos [7].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Bisfosfonater (alendronsyra eller risedronsyra peroralt) tolereras väl av cirrospatienter och allvarliga biverkningar har inte rapporterats hos denna patientgrupp. De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala, främst slemhinneretning i esofagus och ventrikel. Bisfosfonater bör användas med försiktighet hos patienter med kända varicer och särskilt hos dem med nylig varixblödning eller bandligering (för att undvika esofagusskada) [7]. Hos dessa patienter kan zoledronsyra, som ges som intravenös infusion årligen vara ett alternativ. Bra effekt av både alendronsyra och parenterala bifosfonater (pamidronat och zoledronsyra) har rapporterats hos levertransplanterade patienter men data på cirrospatienter saknas [236]. Bisfosfonater bör inte användas hos patienter med GFR <35 ml/min. Alla patienter som behandlas med bisfosfonater bör få tillägg av kalcium och vitamin D (samtidigt intag bör undvikas då kalcium binder och inaktiverar bisfosfonater).

Denosumab, en human monoklonal antikropp, ökar bentäthet och minskar risken för kotfraktur och höftfraktur hos postmenopausala kvinnor. Den kan ges till patienter med sänkt njurfunktion. Denosumab ökar bentätheten hos patienter med autoimmuna leversjukdomar utan några biverkningar [359]. Effekten av denosumab är inte studerad hos cirrospatienter och inga rekommendationer kan ges.

Raloxifen, en selektiv östrogenreceptormodulator, minskar risken för kotkompressioner (men inte andra frakturer) hos postmenopausala kvinnor. En biverkan är underbenstrombos. Raloxifen resulterade i ökad bentäthet i en pilotstudie på postmenopausala kvinnor med PBC [360]. Effekten hos cirrospatienter är inte studerad och därmed kan inga rekommendationer ges.

Östrogenbehandling förebygger bennedbrytning och ökar bentäthet hos patienter med PBC, cirros sekundärt till autoimmun hepatit, och hos postmenopausala kvinnor efter levertransplantation [7, 361]. Data för cirrospatienter saknas.

Manliga patienter med hemokromatos löper högre risk för osteoporos om de har hypogonadism. Hos dessa patienter är behandling med testosteron effektiv [7, 236, 361].

11.12. Behandling av muskelkramper

11.12.1. Rekommendation, behandling av muskelkramper

- Baklofen eller albumininfusioner kan användas till cirrospatienter med muskelkramper. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**

Smärtsamma muskelkramper förekommer hos upp till 88 % av cirrospatienter. De inträffar oftast i vila och nattetid och är associerade med nedsatt livskvalitet. Patofysiologin är okänd. Muskelkramper uppstår oavsett cirrosetiologi, diuretikabehandling eller elektrolytrubbning [362]. Magnesiumnivåer i serum korrelerar inte med muskelkramper vid cirros [363], och det finns ingen evidens att substitutionsbehandling med magnesium leder till minskning av muskelkramper hos cirrospatienter.

Kinidin (400 mg/dygn po) resulterar i signifikant minskning av muskelkramper hos cirrospatienter jämfört med placebo i en randomiserad studie, men en tredjedel av patienterna utvecklade diarré,

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

vilket ledde till utsättning av behandlingen [364]. I en icke-randomiserad studie kunde albumininfusion lindra muskelkramper hos personer med cirros [365]. Baklofen som metaboliseras främst via njurarna var effektivt och vältolererat i en randomiserad studie. Startdosen var 10 mg/dygn po som upptitrerades veckovis med 10 mg/dygn till 30 mg/dygn [366]. En dosberoende minskning i duration och frekvens av muskelkramper hos cirrospatienter under behandling med L-carnitine har också rapporterats [367]. I en randomiserad studie publicerad 2018 hade taurin (2 g/dygn po) signifikant effekt på muskelkramper hos cirrospatienter utan några rapporterade biverkningar [368]. Även zink och vitamin D har rapporterats vara effektiva mot muskelkramper vid cirros, men kontrollgrupp saknades i dessa studier. Även om större randomiserade, kontrollerade studier behövs innan någon specifik behandling mot muskelkramper vid cirros kan rekommenderas, förespråkar EASL:s riktlinjer användning av baklofen eller albumininfusion (100 ml albumin 200 mg/ml, en gång per vecka i 4 veckor) [5].

11.13. Behandling av sexuell dysfunktion

Cirros är associerad med hypogonadism vilket kan predisponera för sexuell dysfunktion. Behandling med icke-selektiva betablockare och diuretika är vanliga hos cirrospatienter och kan leda till erektil dysfunktion. Erektil dysfunktion påverkar livskvaliteten hos män och har rapporterats hos upp till en tredjedel av manliga cirrospatienter. Prevalensen korrelerar till cirrosens svårighetsgrad och inte till etiologin. Hos patienter med kompenserad cirros skiljer sig inte prevalensen från den i den allmänna befolkningen [369]. Riskfaktorer för erektil dysfunktion vid cirros är hög MELD score, portal hypertension, diabetes och hypertoni. Studier på effekten av hormonbehandling hos cirrospatienter med sexuell dysfunktion saknas. Det saknas också studier på effekten av behandling med fosfodiesterasinhibitorer på cirrospatienter med erektil dysfunktion. Sildenafil kan leda till ett minskat medelartärblodtryck hos patienter med cirros men utan att den portala hypertensionen minskar. Blodtrycket bör därför kontrolleras om sildenafil förskrivs till patienter med cirros [370]. Fosfodiesterasinhibitorer bör inte användas hos patienter med Child-Pugh C-cirros.

11.14. Behandling av trötthet

Specifik behandling av trötthet vid cirros saknas och behandlingen bör inriktas på stödjande åtgärder. Andra orsaker till ökad trötthet ska eftersökas och behandlas. Det gäller till exempel anemi, hypotyreos, oro/depression, läkemedelsbiverkningar (exempelvis betablockad), diabetes, sömnapné (kan ses vid NAFLD), eller malnutrition. Optimering av leverrelaterade symtom som klåda är också viktigt. Den ökade trötthet yttrar sig ofta som somnolens under dagtid. Råd för god sömnhygien med minskning av stimuli på kvällstid, som skärmaktivitet eller intag av kaffe, är viktigt. Copingstrategier för att hantera trötthet omfattar stöd till upprätthållande av dagliga rutiner, sociala strukturer, regelbundna kost- och motionsvanor samt att undvika skiftarbete [371]. Efter levertransplantation minskar ofta patientens trötthet avsevärt men trötthet försvinner sällan helt. Trötthet är ensamt inte indikation för levertransplantation [372].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.15. Behandling av klåda

11.15.1. Rekommendation, behandling av klåda

- Klåda ska efterfrågas och utvärderas hos patienter med kronisk leversjukdom särskilt vid kolestas. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Klåda ska behandlas stegvis med i första hand kolestyramin, i andra hand rifampicin och i tredje hand bezafibrat. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**

Vid extrahepatisk kolestas där radiologi visat gallgångsobstruktion med proximalt vidgade gallvägar görs endoskopisk dilatation. Läkemedelsbehandling av klåda vid intrahepatisk kolestas ska ske genom en stegvis behandling [119, 120]. Allmänna råd är viktiga och ges till alla. Regelbunden mjukgörande kräm rekommenderas, då torr hud kliar mer, liksom svala löst sittande kläder och att undvika triggerfaktorer som bastubad eller varm dusch. Kalla mjukgörande krämer från kylskåp upplevs ibland som mer lindrande. Behandlingsregimer vid kolestatisk klåda redovisas i Tabell 22.

Gallsaltsbindare som kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam har endast effekt vid måttlig klåda och har gastrointestinala biverkningar och tolereras ofta inte i de högre doserna. Problem med minskat upptag av övriga läkemedel påverkar också den praktiska administreringen. Rifampicin och bezafibrat har i randomiserade kontrollerade studier visat effekt vid kolestatisk klåda. Bezafibrat ska inte användas vid njursvikt eller vid stadium Child-Pugh C [373]. Rifampicin kan vara hepatotoxiskt varför leverstatus ska kontrolleras regelbundet under behandlingen [374]. Naltrexon kan prövas men har ofta inte särskild god effekt och ger i början av behandlingen opioidabstinensliknande besvär varför initial låg dos med upptrappning rekommenderas. Enstaka patienter har så svår klåda att levertransplantation blir enda utvägen.

Behandlingsregim	Läkemedel	Dos	Observera
Första linjen	Gallsaltsbindare som kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam	Olika doseringar	Påverkar intestinal absorption – tas minst 4 timmar innan annat läkemedelsintag
Andra linjen	rifampicin	150–300 mg/d	Kontrollera leverstatus efter 2 och 4 v. Risk för hepatotoxicitet. Interaktion med andra läkemedel
Tredje linjen	bezafibrat	200–400 mg/d	Ska inte användas vid njursvikt eller Child-Pugh C
Fjärde linjen	naltrexon	25–50 mg/d	Kan ge opioid-utsättningssyndrom
Femte linjen	sertralin	75–100 mg/d	
Experimentell behandling	Nasobiliär sond, UVB-behandling, aferes		

Tabell 22. Behandlingsregimer vid kolestatisk klåda [11].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.16. Nutritionsbehandling

11.16.1. Rekommendationer gällande generell nutritionsbehandling vid cirros

- Energibehov bör uppskattas till 35 kcal/kg kroppsvikt hos personer som ej har obesitas **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Personer med obesitas rekommenderas inte ökat energiintag, utan mätning av energibehov bör utföras med indirekt kalorimetri om möjligt. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**
- Personer med kompenserad cirros som ej lider av undernäring bör inta 1,2 gram protein/kg kroppsvikt per dag. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid undernäring och/eller sarkopeni bör 1,5 gram protein/kg kroppsvikt per dag intas. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid dekompenserad cirros och samtidig undernäring bör patienten få nutritionsstöd med näringsdrycker. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Dietistens bedömning av matintag bör inkludera kvalitet och kvantitet av mat och tillskott, vätska, natrium i kosten, och antal måltider. Tidpunkter för måltider samt hinder för matintag (ätsvårigheter) bör inkluderas i bedömningen. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Saltrestriktion vid ascites bör genomföras med hänsyn till kostintaget som helhet. Patienten bör få en dietistkontakt och ej enbart råd om saltrestriktion. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Undernäring, sarkopeni och skörhet är tillstånd kopplade till nutritionsstatus som kan drabba personer med cirros [231]. Vid undernäring är framför allt kostbehandlingen i fokus, medan det vid sarkopeni och skörhet behövs insatser med både nutritionsbehandling, såsom högt energi- och proteinintag, sent kvällsmål och tillskott av grenade aminosyror, i kombination med fysisk aktivitet. TIPS kan också leda till förbättring av nutritionsstatus [375].

Energiintag behöver balanseras mot den totala energiförbrukningen som bestäms av energiförbrukning i vila, matrelaterad termogenes och energiförbrukning relaterad till fysisk aktivitet. Många patienter med svåra sjukdomstillstånd är fysisk aktiva i lägre grad vilket resulterar i ett lägre energibehov. Vid cirros kan energiförbrukningen i vila vara ökad vilket ger ett ökat energibehov. All energibehovsberäkning är uppskattningar som bör följas upp och korrigeras om patienten inte förbättras. Om det finns möjlighet kan indirekt kalorimetri användas för att mäta energibehovet. Man bör räkna på 30 kcal/kg kroppsvikt när målet är att bibehålla nuvarande nutritionsstatus och 35 kcal/kg kroppsvikt till individer där målet är att nutritionsstatus ska förbättras, till exempel vid undernäring, sarkopeni och eller vid risk att utveckla undernäring. Mängden ascites bör beaktas vid beräkning av energibehovet.

Vid cirros varierar den totala energiförbrukningen mellan 28–37,5 kcal/kg kroppsvikt och dygn. Målet att ge 35 kcal/kg aktuell kroppsvikt (med korrigering för ascites) kan vara svårt att uppnå varför ett multidisciplinärt team bör arbeta tillsammans för att hjälpa patienten.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

En detaljerad bedömning av kosten bör utföras av dietist. Bedömningen bör omfatta kvantitet och kvalitet av matintag och kosttillskott, vätska och natriumintag, antal måltider och tidpunkter för måltider samt symtom som kan vara ett hinder för att äta [229].

Symtom som påverkar förmågan att äta kan ha kommit smygande och blivit ett normalläge för patienten. Ju fler symtom desto större är risken för undernäring och försämrad livskvalitet. I en studie av patienter under utredning för levertransplantation rapporterade 90 % minst ett symtom som kan påverka ätande och 51 % rapporterade fyra eller fler symtom de senaste två veckorna [376]. Symtom som kan påverka ätande bör systematiskt undersökas och behandlas för att motverka undernäring.

Utöver en energi- och proteinrik kost är det viktigt att inta frekventa måltider och minska fasteperioderna. Förmågan att lagra glykogen i levern är nedsatt vid cirros och därför bör ett sent kvällsmål och en tidig frukost rekommenderas.

Utöver salt, bör kanel undvikas i stora doser vid cirros. Kanel innehåller kumarin som kan vara skadligt för levern om det intas i stora mängder. Vuxna individer bör begränsa sin konsumtion av kanel till ungefär en tesked per dag [377]. Detta gäller kassai-kanel som är den vanligaste kanelsorten i livsmedelsbutiker i Sverige (se mer information kring kanel på www.livsmedelsverket.se). Det finns fallbeskrivningar där högt intag av energidrycker som innehåller koffein, ginseng, grönt te mm misstänks ha orsakat leversvikt. På grund av detta bör personer med cirros rekommenderas att undvika regelbundet intag av energidrycker.

11.16.2. Rekommendationer gällande nutritionsbehandling med enteral och parenteral nutrition

- Hos patienter med cirros och undernäring som ej kan försörja sig per os rekommenderas en period av enteral nutrition. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Parenteral nutrition bör ges till personer med cirros som ej kan försörja sig oralt eller enteralt. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Esofagusvaricer är ingen kontraindikation för nasogastrisk sond. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**
- PEG bör ej sättas på personer med ascites eller esofagusvaricer. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**

Indikationer för oral näring, enteral nutrition och parenteral nutrition är samma hos patienter med cirros som hos andra patientgrupper. Däremot kan enteral eller parenteral nutrition behöva initieras tidigare än hos andra patientgrupper på grund av den försämrade förmågan att lagra glykogen och ökad risk för proteinkatabolism efter en natts fasta [67]. Ett adekvat energi- och näringsintag är det viktigaste målet med nutritionsbehandlingen. Om näringsbehov ej tillgodoses av mat eller mat i kombination med näringsdrycker så rekommenderas i första hand enteral nutrition. Enteral nutrition förbättrar överlevnad och leverfunktion [378-380].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Parenteral nutrition bör ges till patienter med cirros som ej kan försörja sig per os eller med enteral nutrition [67]. Försiktighetsåtgärder bör vidtas för att minska risken för infektioner via intravenösa infarter då personer med cirros har högre risk för infektioner.

11.16.3. Rekommendationer gällande nutritionsbehandling vid hepatisk encefalopati (HE)

- Proteinrestriktion ska ej användas vid HE. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Mål för näringsintaget vid HE bör vara energiintag 35 kcal/kg kroppsvikt, proteinintag 1,2–1,5 gram/kg kroppsvikt. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Vid HE grad 3–4 bör enteral eller parenteralt nutritionsstöd ges. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Oralt tillskott av grenade aminosyror (0,25 g/kg kroppsvikt och dygn fördelat på 3 doser per dag) kan övervägas hos patienter med återkommande HE. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Svag.**
- Alla patienter med nytillkommen HE bör remitteras till dietist för nutritionsbehandling för att uppnå ovanstående mål. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**

Personer som lider av undernäring har en högre risk att utveckla HE. Det beror på att proteinförluster från muskulaturen ökar ammoniumhalten i blodet. Muskulaturen spelar stor roll i omhändertagandet av ammonium, genom ökad glutaminsyntes. Patienter som lider av sarkopeni (se avsnitt Sarkopeni, skörhet och undernäring) löper en högre risk att utveckla HE efter behandling med TIPS. Personer med HE bör alltid få en adekvat nutritionsbehandling med mål att bibehålla muskulatur eller om möjligt öka mängden muskulatur. I en randomiserad nutritionsinterventionsstudie gav nutritionsbehandling med 30–35 kcal/kg/dag samt 1,0–1,5 gram vegetabiliskt protein/kg/dag förbättrat resultat i tester av minimal encefalopati och reducerade risken för utveckling till overt encefalopati jämfört med ingen nutritionsbehandling [381]. Patienter med HE bör rekommenderas att undvika långa fasteperioder och dela upp sina mål i mindre portioner men äta flera gånger per dag. Det är viktigt att både frukost och sent kvällsmål innehåller proteinrika livsmedel för att uppnå ett fullgott proteinintag. Tillägg av grenade aminosyror vid encefalopati har också bedömts kunna ge en förbättring, bland annat genom att bidra till ett högre kväveintag. Protein från vegetabilier och mjölk har inte visat någon tydlig fördel jämfört med animaliskt protein, varför patientens preferenser och möjligheter till att förändra sin kost bör vara utgångspunkt för kostråden.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.16.4. Rekommendationer gällande nutritionsbehandling vid cirros och obesitas

- Viktnedgångsbehandling kan initieras hos patient med övervikt och kompenserad cirros där inga riskfaktorer finns för undernäring. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Svag.**
- Vid viktnedgångsbehandling rekommenderas en moderat hypokalorisk diet (minus 500–800 kcal/dag) samt ett adekvat proteinintag på >1,5 gram protein/kg ideal kroppsvikt. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Svag.**
- Personer med dekompenserad cirros och obesitas bör ej ordineras en hypokalorisk diet i syfte att uppnå viktnedgång eftersom de har hög risk för att utveckla undernäring. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**

Data från olika studier stödjer att en minskning i kroppsvikt hos personer med kompenserad cirros och övervikt kan förbättra prognosen eller minska risken för progression av cirrosen [66]. Kostbehandlingen har varit inriktad mot en moderat kalorirestriktion samtidigt som proteinbehovet tillgodoses. Det saknas större studier på området och evidensen för olika insatser är svag. Hänsyn bör därför ta hänsyn till i vilket skede av leversjukdomen patienten befinner sig. Även muskelmassan bör bedömas, då det är viktigt att undvika nedbrytning av muskulatur vid viktnedgångsbehandling.

11.16.5. Rekommendationer gällande nutritionsbehandling vid cirros och samtidig njursjukdom

Vid cirros och kronisk njursvikt stadium 3–5 bör en gemensam diskussion ske med nefrolog kring lämplig proteinnivå. Ett ökat proteinintag kan behövas för att behandla undernäring vid dekompenserad cirros samtidigt bör man även beakta om patienten har proteinuri samt om uremiska symtom föreligger. Vid uremiska symtom kan ett något minskat proteinintag förbättra patientens välmående. Det saknas forskning inom nutrition på patienter som lider av både cirros och kronisk njursjukdom varför en individuell bedömning får göras med hänsyn till patientens helhetssituation. Om enbart hänsyn tas till njursjukdom kan en proteinreducerad kost ibland initieras. Njursvikt innebär dock inte att patienten per definition ska ha proteinreducerad kost. Därför rekommenderas diskussion med specialist inom njurmedicin.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.17. Komplementär behandling

Komplementär medicin (KAM) är ett samlingsnamn för olika metoder som oftast inte finns tillgängliga inom ramen för den vanliga hälso- och sjukvården. KAM kan delas in tre huvudgrupper: kropp- och själmetoder, naturpreparat och övriga KAM såsom traditionell kinesisk medicin, ayurvedisk medicin och antroposofisk medicin. När det gäller personer med cirros finns mycket få studier på människor och KAM. Det saknas tillräckligt underlag för att bedöma dessa olika metoders effekter och risker. Kosttillskott är ofta en koncentrerad form av ett ämne. Vitaminer och mineraler i koncentrerad form kallas kosttillskott men även olika örter och växtextrakt i koncentrerad form kan säljas som kosttillskott, och dosen kan variera. Vissa naturpreparat kan vara direkt olämpliga då vissa substanser metaboliseras i levern och kan då innebära en risk för sjukdomsprogress. Ett vanligt naturläkemedel som johannesört kan påverka blödningstid och kan interagera med många läkemedel. Naturläkemedel kan innehålla substanser som inte är deklarerade på innehållsförteckningen och många substanser kan ge oväntade effekter.

I en amerikansk studie på 1 040 personer med kronisk leversjukdom rapporterade 27,3 % att de intog minst ett KAM-preparat [382]. Den största andelen intog någon form av vitamin eller kosttillskott (18,1 %) följt av örtpreprarat (16,8 %) och homeopatiska preparat (1,5 %). De vanligaste örtpreparaten som intogs var mjölktistel, echinacea, johannesört, vänderot och ginkgo biloba. Hur vanligt det är med intag av olika former av kosttillskott i Sverige är okänt. Resultatet från denna studie stödjer dock rekommendationen att patienter bör tillfrågas om de intar någon form av kosttillskott, naturläkemedel eller preparat som inte är förskrivet av läkare.

Personer med cirros bör avrådas från komplementär behandling med naturläkemedel eller kosttillskott då det finns risk för leverpåverkan av flera preparat varav många är okända. KAM är mycket vanligt i Asien och vissa produkter har en risk för hepatotoxitet [383]. I en amerikansk artikel över vilka kosttillskott och örter som kan vara levertoxiska, rapporterades 21 örter och 12 kosttillskott medföra risk för leverskador för vissa individer [384]. Mer information om en mängd olika substanser kan hittas på webbsidan livertox.nih.gov.

Silymarin (mjölktistel) är ett tillskott som har diskuterats om det kan ha en positiv effekt i form av att skydda leverceller mot skada eller underlätta leverregeneration. En dubbel-blind randomiserad studie på personer med NASH utan cirros som fick tillskott av silymarin under 48 veckor visade dock ingen positiv effekt avseende histologisk förbättring [385], varför silymarin ej bör användas till personer med cirros.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

12. Uppföljning, övervakning och sekundärprevention

12.1. Mål med uppföljning och sekundärprevention

Uppföljningen syftar till att identifiera om behandlingen har fått förväntad effekt och att följa upp eventuella komplikationer eller särskilda symtom. Förutom övervakning av varicer och sekundärprevention mot varixblödning syftar uppföljningen av patient med cirros på mottagningen till att förebygga och tidigt upptäcka dekompensationstecken (ascites, spontan bakteriell peritonit, hepatisk encefalopati (HE)), utveckling av hepatocellulär cancer samt nutritionsstatus.

Vissa komplikationer till cirros ger inga symtom och måste därför övervakas aktivt med regelbundna undersökningar. Till dessa hör utveckling av varicer och hepatocellulär cancer samt biokemisk försämring av leverfunktionen vilket kan signalera begynnande leversvikt. Sekundärprevention efter varixblödning syftar till att förhindra reblödning, vid ascites att förhindra spontan bakteriell peritonit, och vid HE till att förhindra nya episoder.

12.2. Sekundärprevention efter varixblödning

12.2.1. Sekundärprevention efter blödning från esofagusvaricer

12.2.1.1. Rekommendationer, sekundärprevention efter varixblödning

- Kombinationsbehandling med icke-selektiv betablockerare och endoskopisk ligaturbehandling rekommenderas som sekundärprofylax efter blödning från esofagusvaricer. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- TIPS rekommenderas vid reblödning trots adekvat sekundärprofylax enligt ovan **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**

Patienter som överlever sin första varixblödning har en risk på cirka 60 % att få nya blödningar under det första året och med mortalitet upp till 33 % [179]. För att minimera denna risk ska sekundärprofylax inledas innan patienten skrivs ut från sjukhuset. Kombinationsbehandling med endoskopisk ligaturbehandling och icke-selektiv betablockerare rekommenderas [128, 175, 179, 273]. Propranolol är den mest använda betablockaren men karvedilol är sannolikt effektivare men har samtidigt större risk att orsaka arteriell hypotension. Karvedilol rekommenderas av British Society of Gastroenterology [128] , men inte av AASLD eller EASL. De uppmuntrar i stället till försiktighet vid användning av karvedilol som sekundärprofylax eftersom patienter som är i behov av sekundärprofylax har ofta lägre blodtryck än de som behandlas med primärprofylax, och säkerhetsaspekterna avseende sekundärprofylax är något oklara [175, 179, 273]. Tillägg av långverkande nitrater rekommenderas inte [179, 386]. Kombinationsbehandling med endoskopisk

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

ligaturbehandling och icke-selektiv betablockerare ger den bästa effekten mot reblödningar samtidigt som enskilda studier och metaanalyser visar att den icke-selektiva betablockaden är den viktigaste komponenten i behandlingen. Icke-selektiv betablockad kan användas som monoterapi om ligaturbehandling inte kan genomföras.

I händelse av intolerans mot betablockad rekommenderar både EASL och AASLD [179, 273] TIPS, i synnerhet om patienten även har ascites. Bavenogruppen bedömer att ligaturbehandling inte ska användas som monoterapi men ger inga tydliga rekommendationer i frågan [175].

I en randomiserad studie minskade pantoprazol storleken på ulcerationer efter ligaturbehandling men inte utgången i övrigt [128, 387]. Protonpumpshämmare ökar sannolikt risken för encefalopati och bakteriella infektioner vid cirros och ska endast användas på vedertagna indikationer.

Patienter som reblöder från esofagusvaricer trots adekvat sekundärprofylax bör erbjudas TIPS [128, 175, 179]. TIPS-behandling minskar risken för fortsatt blödning, men har ingen tydlig effekt på mortalitet och medför högre risk för HE [388].

12.2.2. Sekundärprevention efter blödning från gastriska varicer

Det saknas studier på behandling med icke-selektiv betablockad som sekundärprofylax efter blödning från gastriska varicer men det är rimligt att använda dem också efter blödning från gastriska varicer. GOV 1 (se Figur 3) kan behandlas med endoskopisk ligatur om varixen kan sugas in i hylsan i sin helhet. Denna behandling är olämplig för GOV 2 och IGV där injektion med vävnadslim innehållande cyanoakrylat (Histoakryl eller Glubran) bör användas om ytterligare endoskopisk behandling anses nödvändig. TIPS är ett rimligt alternativ vid ny blödning efter histoakrylbehandling eller om patienten har stora eller multipla gastriska varicer [128].

12.3. Sekundärprevention efter spontan bakteriell peritonit (SBP)

12.3.1. Rekommendationer, sekundärprofylax efter SBP

- Sekundär antibiotikaprofylax bör ges till alla cirrospatienter med tidigare SBP. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Sekundärprofylax med antibiotika kan avslutas om leverfunktionen förbättras påtagligt och ascites går i total regress. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**

Patienter som överlever en episod av SBP löper 70 % risk för recidiv inom ett år. Behandling med norfloxacin (400 mg/dygn per os) minskar risken för SBP-recidiv [389, 390]. I Sverige används i stället ciprofloxacin 500 mg/d per os.

Det finns begränsade data som tyder på att rifaximin kan förebygga recidiv av SBP [246]. Det är dock oklart huruvida rifaximin kan användas som primär eller sekundär profylax mot SBP. Data om potentiella risker och nyttan med kombinationsbehandling med rifaximin och kinoloner saknas.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

12.4. Uppföljning och sekundärprevention efter episod med overt hepatisk encefalopati (HE)

12.4.1. Rekommendationer, sekundärprofylax efter episod med HE

- Laktulos eller laktitol i dosering som ger upphov till 2–3 dagliga tarmtömningar är förstahandsalternativet för sekundärprevention av HE. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Rifaximin 550 mg x 2 kan användas som sekundärprofylax hos patienter som är intoleranta mot laktulos/laktitol. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Rifaximin 550 mg x 2 ges som tillägg till laktulos/laktitol till patienter som utvecklar en ny episod av HE inom sex månader. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Hos patienter med persisterande eller ofta återkommande episoder av HE trots farmakologisk behandling bör man söka efter portosystemiska shuntar med doppler eller DT-angiografi. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark**.
- Hos patienter med persisterande eller ofta återkommande episoder av HE trots farmakologisk behandling och påvisade portosystemiska shuntar bör man reducera eller obliterera shuntarna. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark**.

Sannolikheten för recidiv efter en episod av overt HE är mycket hög och utgör en av de huvudsakliga anledningarna till återinläggning på sjukhus för patienter med cirros [391]. Sekundär profylax ska ges med laktulos eller laktitol [392, 393]. Dosen anpassas så att 2–3 dagliga tarmtömningar uppnås. Var uppmärksam på att inte dehydrering uppstår vilket kan utlösa nya episoder av HE. Vid recidiverande HE, dvs. mer än ett skov inom sex månader, rekommenderas tillägg av rifaximin [394].

12.5. Ultraljudsövervakning för tidig upptäckt av hepatocellulär cancer (HCC)

12.5.1. Rekommendationer, HCC-övervakning

- Övervakning rekommenderas för patienter med cirros Child-Pugh A-B oavsett genes. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Övervakning rekommenderas inte vid cirros Child-Pugh C, såvida inte patienten är aktuell för levertransplantation. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Patienten som erbjuds övervakning bör ha en tillräckligt god följsamhet och allmäntillstånd för att kunna genomföra kirurgisk eller lokalablativ behandling vid upptäckt av HCC. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Övervakning bör ske med ultraljudsundersökning av levern utan kontrast var sjätte månad. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid misstänkt fynd på ultraljud bör HCC bekräftas eller uteslutas med 4-fas datortomografi eller magnetkameraundersökning med kontrast utan dröjsmål (enligt SVF). **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

HCC-övervakning (eng. HCC-surveillance) innebär upprepad screening av en utvald riskgrupp för att upptäcka HCC i ett tidigt skede och därmed möjliggöra behandling med kurativ intention. Screening innebär att applicera ett diagnostiskt test (till exempel ultraljud) på patienter med en ökad risk, i detta fall dem med ökad risk att utveckla HCC.

HCC-övervakning rekommenderas för patienter med cirros Child-Pugh A-B oavsett genes. Övervakning rekommenderas inte till patienter med cirros Child-Pugh C, såvida de inte är aktuella för levertransplantation [395, 396]. Den patient som genomgår övervakning ska ha tillräckligt gott allmäntillstånd, bra leverfunktion och god följsamhet för att en upptäckt av HCC ska leda till en aktiv behandling (resektion, levertransplantation, lokal ablation eller kemoembolisering).

Den radiologiska metod som rekommenderas av AASLD och EASL för HCC-övervakning är ultraljud utan kontrast var 6:e månad [395, 396]. Kontrastundersökning kan användas som tredjehandsmetod vid diagnostik av oklara fynd (efter DT eller MR) [395, 397]. Alfafetoprotein (AFP) i serum används som ett diagnostiskt test vid HCC, men har för låg sensitivitet och specificitet för att rekommenderas som ett screeningtest vid HCC-övervakning [395, 398].

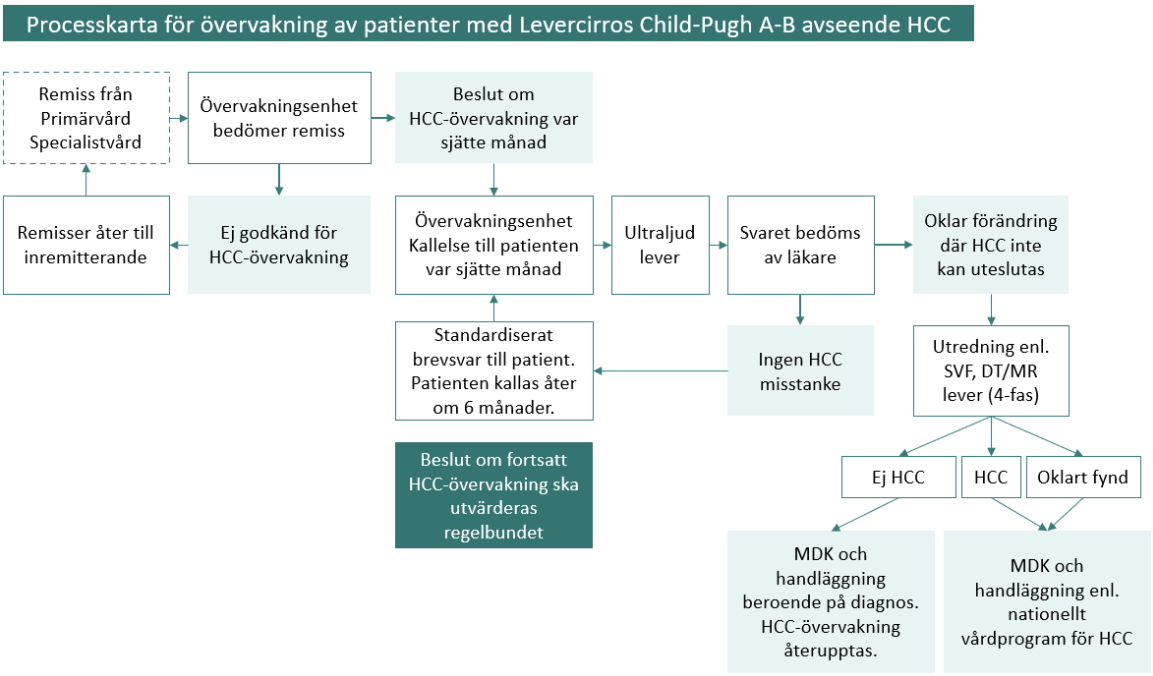
Ultraljudsövervakning kräver en hög undersökarkompetens eftersom riskpatienter med cirros är svårundersökta på grund av nodulärt leverparenkym. Tolkning av svar och handläggning av positiva fynd kräver kännedom om differentialdiagnostik och naturalförloppet vid HCC. Sjukhus eller enheter som sköter HCC-övervakning bör ha tillgång till ultraljudsapparatur av hög kvalitet och undersökare med adekvat kompetens. Nationella riktlinjer samt AASLD och EASL förespråkar omedelbar remiss till 4-fas datortomografi eller MR-undersökning av levern vid misstänkta fynd vid ultraljudsövervakning [395, 396].

Vissa patienter är svårundersökta med ultraljud på grund av till exempel obesitas eller skymmande tarmgas. AASLD och EASL föreslår då annan screeningmetod. Såväl DT som MR har dock nackdelar (till exempel stråldos, hög kostnad). Nyligen har ett förenklat MR-protokoll utan kontrast föreslagits för HCC-screening på svårundersökta patienter [399]. Även om metoden ter sig lovande är det för tidigt att ge en rekommendation, då bekräftande studier behövs. Val av metod för uppföljning av dessa patienter och intervallet mellan screeningundersökningarna (en eller två gånger per år) får tills vidare beslutas från fall till fall med hänsyn till strålexposition, cancerrisk och kostnad.

HCC-övervakning bör genomföras likartat i samtliga regioner för att alla individer med hög HCC-risk ska få samma uppföljning oavsett bostadsort. För att detta ska vara möjligt krävs:

1. En tillräcklig kvalitet avseende undersökarkompetens (ultraljud) och skyndsamhet vid handläggning av misstänkta fynd (omedelbar DT/MR lever 4-fas enligt SVF Levercancer).
2. En fungerande modell för att genomföra upprepad kallelse utan fördröjningar, återkoppling till patienten samt snabb handläggning av misstänkta fynd (enligt standardiserat vårdförlopp, SVF Primär levercancer). Exempel på en sådan modell kan vara så kallade HCC-övervakningsenheter som finns på vissa av de större sjukhusen (se Figur 8). För närvarande är HCC-övervakningen organiserad på olika sätt i olika regioner i Sverige.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN



Figur 8. Exempel på organisation med flöde för HCC-övervakning av patient med cirros Child A-B. Surveillance=övervakning (upprepad screening av riskgrupp)

12.6. Uppföljning av nutritionsstatus och mikronutrienter

12.6.1. Rekommendationer, uppföljning av nutritionsstatus och mikronutrienter

- Nutritionsstatus bör regelbundet följas upp och utvärderas. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- 25-OH-D-vitamin, zink, järn och magnesium bör kontrolleras hos personer med cirros och eventuell brist substitueras. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Vid långvarig kolestas och förhöjt PK(INR) bör vitamin K-substitution ges parenteralt. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Tiamin bör ges till patienter med cirros och bristfälligt näringsintag och alltid vid misstanke på Wernickes encefalopati. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**

12.6.2. Nutritionsscreening

Nutritionsscreening bör upprepas veckovis hos personer med levercirros som vårdas inneliggande på sjukhus och minst årligen inom öppenvården samt vid eventuell försämring i leverfunktion eller

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

sjukdomstillstånd. Muskelmassa bör mätas varje till var tredje månad hos personer med sarkopeni och eller malnutrition.

12.6.3. Vitaminer

I takt med progredierande leversjukdom ökar risken för brist på vitaminer [400]. Låga nivåer av vitamin D är associerat med svårare leversjukdom och död [401]. Vid kolestatisk leversjukdom finns risk för brist på fettlösliga vitaminer. Vid sjukdomsprogress minskar förmågan till lagring i levern, dessutom försämras patientens matintag vanligen och malabsorption kan föreligga.

Nivåer av vitamin D påverkas av nivån av plasmabindande proteiner, men vitamin D-brist kan också bero på malnutrition. Cirrospatienter är ofta malnutrierade och förbättrad nutrition kan motverka utveckling av osteoporos. I dessa fall bör substitution med kalcium 1 000–1 500 mg/dygn och vitamin D 400–800 IE/dygn ges. Man bör vara frikostig med kontroll av S-25-OH-vitamin D hos patienter med cirros, särskilt vid cirros sekundärt till underliggande NAFLD eller kolestatisk leversjukdom. I enlighet med rekommendationer för kolestatiska sjukdomar, är det rimligt att behandla vid värden under 20 nmol/L med målet att S-25-OH-vitamin D ligger över 50 nmol/L [229].

K-vitaminbrist bör beaktas hos patienter med ikterus eller kolestatisk leversjukdom. K-vitamin substitueras parenteralt vid långvarig kolestas och förhöjt PK(INR).

B-vitaminbrist förekommer både vid alkoholrelaterad – och icke alkoholrelaterad leversjukdom. Man har framför allt sett brist på tiamin (vitamin B1) [229]. Substitution kan övervägas till patienter med cirros, speciellt vid bristande nutrition. Tiamin bör alltid ges vid minsta misstanke på Wernicke’s encefalopati.

12.6.4. Spårämnen

Spårämnen som järn, zink, magnesium och kalcium bör substitueras vid behov. Vissa patienter med cirros kan ha förhöjda järndepåer i levern, men de kan också ha järnbrist sekundärt till bristande nutrition och gastrointestinala blödningar. Substitution med järn bör ges vid blödningsanemi, eller vid påvisad järnbrist. Ferritin kan vara falskt normalt vid cirros, varför transferrinmättnad bör kontrolleras vid misstänkt järnbrist och substitution ges vid låga värden.

Lägre nivåer av zink och magnesium ses vid svårare grad av cirros. Zinkbrist är associerad till utveckling av HE. Det finns en metaanalys som tyder på förbättrat mentalt status efter zinksubstitution hos patienter med cirros (6). Magnesiumbrist är också vanlig särskilt hos patienter med alkoholcirros som fortsätter dricka alkohol. Det finns dock inga studier som har undersökt effekten av magnesiumsubstitution på förekomst av komplikationer eller överlevnad vid cirros. Sammantaget bör man kontrollera kalcium, zink och magnesium i serum hos patienter med dekompenserad cirros och överväga substitution vid låga värden.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

12.7. Patientens självrapportering av symtom

Patienten och anhöriga bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och genast söka akutsjukvård om följande symtom uppstår:

- blodig kräkning eller svart avföring.
- tillkomst av feber eller buksmärtor vid känd ascites
- förvirring, somnolens, koma.

Kontakta öppenvårdsmottagningen där patienten har fast vårdkontakt om följande symtom uppstår:

- Ökad vikt eller bukomfång
- Svullna fötter eller underben
- Andfåddhet
- Gulsot
- Nedsatt aptit
- Muskelsvaghet
- Förändrat beteende, koncentrations- eller minnessvårigheter
- Yrsel
- Diarré
- Klåda
- Muskelkramper
- Sömnsvårigheter

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

13. Multidisciplinär konferens

Patienter med cirros remitteras till multidisciplinär konferens (MDK) i två specifika situationer: för ställningstagande till levertransplantation samt vid misstanke på hepatocellulär cancer.

13.1. MDK efter levertransplantationsutredning

Patienter med cirros och nedsatt leverfunktion (Child B-C eller MELD>14) eller tecken till dekompensation (varixblödning, ascites, hepatisk encefalopati (HE), förlust av muskelmassa eller upprepade bakteriella infektioner) bör remitteras för levertransplantationsutredning om inga kontraindikationer föreligger. Transplantationsutredningens innehåll framgår av *Nationellt vårdprogram för Levertransplantation* utgivet av Svensk Gastroenterologisk Förening, se länk nedan. Utredningen syftar dels till att göra en risk-nyttabedömning inför ställningstagande till det kirurgiska ingreppet, dels till att ge patienten och anhöriga fördjupad information om ingreppet, dess följder samt för- och nackdelar inför behandlingsbeslut. Utredningen bygger på en tvärprofessionell och multidisciplinär bedömning. Utredningen avslutas med en MDK tillsammans med patienten och anhöriga. Ansvarig läkare går då igenom utredningsresultaten och teamets rekommendation. Beslutet om det är aktuellt att patienten sätts på väntelista för transplantation eller inte är gemensamt och fattas av teamet, patienten och anhöriga.

Nationellt vårdprogram för levertransplantation (pdf) finns publicerat på Svensk Gastroenterologisk Förenings (SGF:s) webbplats.

13.2. MDK vid misstanke på hepatocellulär cancer (HCC)

Patienter med cirros där ultraljudövervakning visat oklar fokal förändring i levern ska omgående remitteras för 4-fas datortomografi lever eller magnetkameraundersökning av levern enligt SVF Levercancer. Denna undersökning bör demonstreras på MDK med närvarande kirurg, radiolog, hepatolog, onkolog och kontaktsjuksköterska. Inför konferensen bör patientens komorbiditet, allmäntillstånd (performance status), leverfunktion (Child-Pugh klass) samt följsamhet (eventuell beroendeproblematik) ha bedömts på ett mottagningsbesö k. Dessa patientdata, tillsammans med den radiologiska bilden, behövs för ett välgrundat behandlingsbeslut. Inför start av behandling bör spridningsutredning med DT thorax-buk ha genomförts. MDK fastställer en behandlingsrekommendation. På basis av rekommendationen fattar patienten och behandlande läkare tillsammans behandlingsbeslutet vid efterföljande återbesök. Ett nationellt vårdprogram finns för levercellscancer där detta beskrivs ytterligare.

Nationellt vårdprogram för levercellscancer (pdf) finns publicerad på webbplatsen Regionala cancercentrum i samverkan.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

14. Understödjande vård

14.1. Teamsynergi (primärvård – specialistvård)

Flertalet professioner med överlappande och kompletterande kompetenser behöver samarbeta för att patienter med cirros ska få en adekvat vård [402]. Utöver medicinsk ansvarig läkare och sjuksköterska inom gastroenterologi/hepatologi bör patientens behov styra teamets sammansättning. Samsjuklighet innebär teamarbete med primärvård eller annan specialistsjukvård. Inför levertransplantation utökas teamet även med högspecialiserad vård. Patientens kognitiva och fysiska status samt behandling avgör om hemsjukvård ska involveras. Vid behov av fallpreventiva åtgärder involveras arbetsterapeut eller fysioterapeut. Sjuksköterskan föreslås koordinera teamets insatser utifrån patientens behov [402, 403]. Vid svåra situationer som till exempel overt HE är information och tät kontakt mellan läkare/sjuksköterska och involverade närstående, hemsjukvård och/eller hemtjänst särskilt viktigt för patientens säkerhet samt för att undvika frekvent återinläggning på sjukhus. Stöd behöver också etableras vid identifierad våldsutsatthet för att underlätta genomförande av förändrade levnadsvanor eller egenvård.

Läkaren bör informera om försäkringsmedicinska möjligheter såsom närståendepenning och utfärda intyg och utlåtanden när det är aktuellt.

Gällande teamsynergi vid palliativ vård, se avsnitt Palliativ vård.

14.2. Kuratorskontakt

14.2.1. Rekommendationer kring psykosocialt stöd vid cirros

- Vårdgivare bör rutinmässigt fråga personer med cirros om deras psykiska hälsa och psykosociala situation i syfte att fånga upp eventuella behov av stöd. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark**
- Vårdgivare bör rutinmässigt undersöka närståendes behov av information, råd och stöd. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Vårdgivare bör fråga om minderåriga barn finns i hemmet och undersöka barns behov av information, råd och stöd. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**

Att få diagnosen cirros är för de flesta en omskakande upplevelse, som kan påverka livssituationen, både för patienten och för närstående. Ibland räcker patientens egna resurser och strategier inte till för att hantera den påfrestande situationen varpå en kris kan inträda. Kris kan uppstå plötsligt, eller utvecklas successivt där episoder av försämring i tillståndet slutligen leder till att de egna resurserna inte räcker till. Alla människor reagerar olika vid kriser och det finns inga reaktioner som är rätt eller fel. Reaktionerna kan vara fysiologiska, kognitiva, emotionella eller beteendemässiga.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Patienter med cirros upplever att sjukdomen har stor inverkan på livskvaliteten. I takt med att leverns funktion försämras och symtomen ökar, uppstår även en negativ inverkan på det psykologiska välbefinnandet [404]. Vid dekompenserad cirros förekommer depression och ångest i hög grad. Även insomnia, fatigue och sexuell dysfunktion är vanligt och kan påverka livskvaliteten och det psykologiska välbefinnandet [405].

Att leva med cirros kan även påverka de närstående. Den psykosociala stressen för nära familjemedlemmar ökar ofta i takt med att patientens tillstånd försämras [406]. Även minderåriga barn påverkas när en förälder blir allvarligt sjuk. Enligt Hälso- och sjukvårdslagen §2 g, har hälso- och sjukvården skyldighet att beakta barns behov av information, råd och stöd om barnets förälder, eller någon annan vuxen som barnet varaktigt bor med, har en psykisk störning, psykisk funktionsnedsättning, beroendeproblematik eller allvarlig fysisk skada eller sjukdom. Vården bör rutinmässigt fråga om minderåriga barn finns i hemmet och undersöka barnets behov av information, råd och stöd.

14.2.2. Kurator - psykosocialt stöd och behandling

Det saknas i nuläget forskning kring psykosocialt stöd och behandling för personer med cirros. Texten nedan beskriver därför psykosocialt stöd och behandling för personer som drabbats av allvarlig kronisk sjukdom, vilket är tillämpbart även för personer med cirros.

Det psykosociala behandlingsarbetet syftar till att stärka patientens resurser att handskas med sjukdomen och dess konsekvenser. Kuratorskontakten bygger på praktiska sociala åtgärder, information och rådgivning samt psykosociala samtal som stöd och för förändring [407]. Det psykosociala behandlingsarbetet utgår från ett psykologiskt, relationellt och socialt/samhälleligt helhetsperspektiv med patientens behov i centrum. Viktigt är att kuratorn tillsammans med patienten identifierar en gemensam målsättning för kontakten och arbetar mot målet [408].

Eftersom stora delar av livssituationen berörs bör stödet dessutom utformas utifrån ett biografiskt perspektiv: Hur var livet tidigare, vilka framtidsplaner fanns innan sjukdomsdebuten och hur upplevs livssituationen nu? För patienten kan samtalen skapa en begriplig bild av vad som sker och ge en viktig bekräftelse på att det är naturligt att förutom de kroppsliga konsekvenserna, uppleva både sociala och personliga svårigheter i samband med sjukdomen. För att patientens sociala situation ska få lika stort utrymme som de medicinska frågorna bör kuratorskontakt erbjudas redan när behandling inleds [408].

Kurator kan erbjuda stöd vid:

- krisreaktioner hos patient eller närstående i samband med sjukdomsdebut eller vid försämring av sjukdomstillståndet.
- omständigheter i livssituationen som påverkar personens förmåga att hantera sjukdomen eller följa den medicinska behandlingen.
- ångest och depression.
- behov av livsstilsförändringar, till exempel gällande stress och sömn.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

- behov av motiverande samtal kring att ta emot hjälpinsatser från socialtjänst eller beroendevård vid alkoholbruksyndrom.
- behov av samtal med patient eller annan vuxen om minderårigt barns behov
- behov av samhällelig eller socialjuridisk information och hänvisning.

Det är viktigt att patienter med alkoholorsakad cirros och pågående moderat till svårt alkoholberoende remitteras till beroendevården för att få hjälp med sin beroendesjukdom. Kuratorskontakt bör erbjudas om patienten är ambivalent till att avbryta eller genomgå behandling för sitt alkoholbrukssyndrom. Det gäller både under öppenvård och slutenvård. Kuratorn utreder då patientens sociala situation och inställning till alkoholstopp närmare, informerar om de insatser som socialtjänst och beroendevård kan erbjuda, samt arbetar med motiverande samtal för att stödja patienten till att ta emot hjälp.

Efter inneliggande vård bör behov av kuratorkontakt uppmärksammas särskilt för att patienten ska kunna få krisstöd, samhällelig eller socialjuridisk information, samt råd och hänvisning efter slutenvårdstillfället.

14.3. Fysioterapi och fysisk aktivitet

En vanlig komplikation vid cirros är minskad muskelmassa och minskad muskelstyrka, detta påverkar förmågan till dagliga aktiviteter och är även prognostiskt ogynnsamt. Än så länge saknas långtidsdata för fysisk träning vid cirros och den forskning som finns är mestadels utförd på patienter med kompenserad cirros [409]. I en Cochrane-rapport från 2018 påverkade inte fysisk aktivitet dödlighet eller livskvalitet, men hade inga skadliga effekter [410]. En prospektiv interventionsstudie på 39 patienter med Child-Pugh A eller B-cirros visade att en 12 veckor lång behandling med motståndsträning gav ökad muskelstyrka och muskelstorlek jämfört med en kontrollgrupp [411]. En annan studie visade att 8 veckors hemträning gav ökad uthållighet samt gav ökad mängd muskelmassa i låren [412]. Träning bör initieras som tillägg till nutritionsbehandling och kan förbättra muskelmassa och funktion [409]. Det saknas dock forskning på personer med dekompenserad cirros.

Uthållighetsträning förbättrar muskelfunktionen men inte nödvändigtvis muskelmassan. Muskelträning av större muskelgrupper ger positiva effekter på muskelmassa, fysisk kapacitet och livskvalitet hos patienter med cirros [411].

Vid samtidig hjärt-kärlsjukdom rekommenderas kontakt med fysioterapeut med kompetens inom hjärtrehabilitering. Fysisk aktivitet på recept (FaR) kan ordineras av legitimerad sjukvårdspersonal, såsom läkare, sjuksköterska, fysioterapeut eller arbetsterapeut. Vid behov kan fysioterapeut vara behjälplig med förskrivning av hjälpmedel.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

14.4. Beroendevård vid cirros

14.4.1. Rekommendationer, beroendevård

- Behandling av alkoholbrukssyndrom hos patienter med cirros bör vara multidisciplinär och inledas snarast möjligt innan dekompensation inträffar. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Kombinationen av psykologiska interventionsmetoder och farmakologisk behandling bör användas. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark**
- Bensodiazepiner med kort halveringstid bör användas vid alkoholabstinens. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Disulfiram och naltrexon rekommenderas inte för behandling av alkoholbrukssyndrom hos cirrospatienter på grund av risk för levertoxicitet. **Evidensgrad III. Rekommendation: Svag.**
- Akamprosat och topiramat bör inte användas hos patienter med njurpåverkan. **Evidensgrad III, Rekommendation: Svag.**
- Baklofen är effektiv för behandling av alkoholbrukssyndrom och kan användas även av patienter med avancerad cirros och ascites. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark.**
- Läkemedel mot alkoholbrukssyndrom bör inte ges till patienter med HE innan den har gått i regress. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Total avhållsamhet från alkohol är den viktigaste åtgärden för behandling av patienter med alkoholcirros och en förutsättning för att levertransplantation ska bli aktuell. Fortsatt alkoholkonsumtion är den viktigaste riskfaktorn för progress av leverskada och uppkomst av cirroskomplikationer. Diagnoserna alkoholmissbruk eller alkoholberoende har internationellt ersatts av Alcohol Use Disorder (AUD) (på svenska, alkoholbrukssyndrom). Diagnosen alkoholbrukssyndrom ställs utifrån DSM-5 kriterier (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), se Missbruk/Beroende - Praktisk Medicin. Estimering av konsumerad alkoholmängd och mönster av alkoholkonsumtionen görs med hjälp av Time-Line Follow-Back interview, AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) frågeformulär, se Audit_org_pdf (psykiatristod.se), samt provtagning avseende fosfatidyletanol (PEth). AUDIT-C är en förenklad version av AUDIT som lämpligen kan användas på patienter med cirros [413]. Förhållningsättet bör vara vänligt och empatiskt, lyssnande och icke-konfrontativt.

Behandling av alkoholbrukssyndrom bör vara multidisciplinär. Psykosociala interventionsmetoder (kuratorskontakt, kognitiv beteendeterapi, Anonyma Alkoholister, motiverande samtal, tolvstegsprogram, aktivering av nätverk runt patienten, återfallsprevention) är viktiga men betydligt mer effektiva när de kombineras med farmakologisk behandling (se avsnitt Behandling av grundsjukdomen) [414]. Dessvärre är flera läkemedel mot alkoholbrukssyndrom behäftade med risker och biverkningar hos patienter med cirros på grund av nedsatt leverfunktion och förekomst av cirroskomplikationer [413].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

14.4.2. Alkoholabstinens

Symtom på alkoholabstinens måste skiljas från HE, som kan ses hos patienter med dekompenserad cirros och där behandling med bensodiazepiner är kontraindicerade, se avsnitt Diagnostik av hepatisk encefalopati (HE). Behandling med bensodiazepiner är motiverad vid medelsvår och svår abstinens det vill säga vid Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar) >15 poäng (se CIWA-skalan (pdf)). Bensodiazepiner med kort halveringstid som lorazepam och oxazepam är mer lämpliga än diazepam vid alkoholabstinens. Dosen bör titreras upp efter behov. Behandlingstiden bör inte överstiga 10–14 dagar på grund av risk för beroende och HE [6]. Ascites per se är ingen kontraindikation för användning av bensodiazepiner med kort halveringstid men försiktighet rekommenderas vid cirros med akut njurskada (AKI) [413].

14.4.3. Induktions- och underhållsbehandling av alkoholbrukssyndrom hos patienter med cirros

Manifest HE, hepatorenalt syndrom och grav ikterus utgör cirroskomplikationer där användning av läkemedel mot alkoholbrukssyndrom är problematisk eller kontraindicerad. Andra cirroskomplikationer, till exempel infektioner, föranleder sjukhusinläggningar vilket medför att farmakologisk behandling mot alkoholbrukssyndrom behöver senareläggas. Det är därför viktigt att farmakologisk behandling mot alkoholbrukssyndrom påbörjas innan dekompensation inträffar [413].

Disulfiram bör undvikas på grund av potentiell levertoxicitet med mortalitet upp till 28 %. Det finns begränsade data om användning av naltrexon vid alkoholbrukssyndrom hos cirrospatienter. På grund av potentiell risk för läkemedelsinducerad skada kan detta läkemedel inte rekommenderas vid cirros [6]. Akamprosat, som utsöndras via njurarna kan inte säkert rekommenderas eftersom det blockerar NMDA-receptorer och kan inducera HE [413]. Till skillnad från dessa preparat, har baklofen (en GABA B-receptoragonist) en gynnsam biverkningsprofil hos patienter med cirros. Baklofen (startdos 5 mg x 3 peroralt med upptrappning till 10 mg x 3 efter 3 dagar) visade sig i en randomiserad studie vara effektivare än placebo på att inducera och underhålla nykterhet hos patienter med cirros [415]. Patienter med encefalopati eller hepatorenalt syndrom exkluderades från studien. Baklofen är dock inte registrerat på denna indikation, och optimal dos är inte fastställd. Hos patienter med alkoholhepatit kan behandling med baklofen påbörjas i lugnt skede efter att leverfunktionen har förbättrats. Enligt EASL:s rekommendationer kan baklofen användas hos patienter med avancerad cirros och ascites, men preparatet bör undvikas hos patienter med HE [6, 414]. Behandlingen kan ges efter att HE har gått i total regress. Baklofen utsöndras via njurarna och därmed bör den lägsta doseringen (5 mg x 3) användas hos patienter med hepatorenalt syndrom [413]. Topiramat är ett off-label läkemedel som verkar ha gynnsam biverkningsprofil hos patienter med cirros. Topiramat utsöndras via njurarna och kan därmed inte användas hos patienter med nedsatt njurfunktion eller vid AKI. Randomiserade studier om topiramat som behandling mot alkoholbrukssyndrom hos patienter med cirros saknas. Vid användning av dessa preparat på denna indikation är noggrann rapportering av eventuella biverkningar till Läkemedelsverket ett krav.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

15. Omvårdnad

15.1. Rekommendationer, omvårdnad

- Vid dekompenserad cirros bör patientutbildning och regelbunden, strukturerad interprofessionell mottagning implementeras för att minska antalet slutenvårdstillfällen.
  Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.
- Omvårdnadsåtgärder vid cirros bör inriktas på symtomkontroll och förbättrad livskvalitet utifrån en holistisk grund.
  Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.
- För att identifiera risken för malnutrition och sarkopeni bör sjuksköterskan inom slutenvården utföra screening med RFH-NPT inom 24–48 timmar från inskrivning och därefter veckovis. Vid poäng ≥2 remittera till dietist.
  Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.
- För att identifiera risken för malnutrition och sarkopeni bör sjuksköterskan inom öppenvården genomföra nutritionsscreening med RFH-NPT vid nybesök på mottagningen. Därefter årsvis samt vid klinisk försämring. Vid poäng ≥2 remittera till dietist.
  Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.
- Personer med cirros bör rekommenderas vara fysiskt aktiva utifrån sin aktuella funktionsnivå. Vid tecken till nedsatt muskelfunktion eller styrka bör fysioterapeut eller dietist konsulteras för individuell rådgivning.
  Evidensnivå III. Rekommendation: Stark.
- Patientutbildning bör anpassas utifrån patientens behov och förmåga att ta emot hälso- och sjukvårdsbudskap.
  Evidensnivå III. Rekommendation: Stark.

15.2. Evidensläge

Cirros påverkar livskvaliteten ur både fysiskt och mentalt perspektiv. Dekompenserad cirros med symtom på ascites, benödem, muskelkramper samt sömnproblem är främsta orsakerna till försämrad livskvalitet. Att aktivt uppnå symtomkontroll och motverka malnutrition vid cirros är avgörande för förbättrad livskvalitet [416]. Det mentala perspektivet av livskvaliteten utgörs av oro och sorg [417] samt upplevelse av stigmatisering [416]. Stigmatisering påverkar självkänslan samt förmågan att hantera sjukdomen genom egenvård [416]. Patienter som upplever stigmatisering tenderar att i lägre utsträckning söka hjälp från hälso- och sjukvården eller sitt sociala nätverk [418]. Cirroskomplikationer medför kognitiva nedsättningar samt minskad självständighet vilket är orsaken till frekventa inläggningar på sjukhus [416]. Läs mer i avsnitt Symtom och kliniska fynd.

De egenvårdsprogram som studerats vid cirros bygger på mindre interventioner på små grupper av svårt sjuka patienter, samt konsensusutlåtanden från expertgrupper varför innehållet fortfarande saknar stark evidens [416, 419, 420]. Ett interprofessionellt omhändertagande tycks minska behovet av slutenvård, förbättra ettårs-överlevnaden efter en dekompensation och sänka den totala vårdkostnaden [420]. Efter slutenvård rekommenderas snar uppföljning på sjuksköterskemottagning [416, 420].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

15.3. Egenvård

15.3.1. Egenvårdsbehov och patientutbildning

Generellt sett har patienter med cirros behov av adekvat kunskap om sin sjukdom. Kunskap är grunden för att genomföra egenvård [417] samt att söka lämplig vårdnivå utifrån aktuella symtom. Läs mer i avsnitt 11.7 Patientens självrapportering av symtom. Sjuksköterskan bör erbjuda information om undersökning, behandling och eventuella efterkontroller. Råd om egenvård behöver individanpassas utifrån behov, risker (Tabell 23) [416] och förmåga att ta emot och tillgodogöra sig information [421]. Utbildning behöver individanpassas, ges på ett ändamålsenligt språk och kompletteras med skriftligt material [421, 422]. Läs mer i avsnitt 9.4.4 Min vårdplan.

Vid kompenserad cirros bör patienten informeras om värdet av en hälsofrämjande livsstil för att motverka framtida dekompensation [416]. Läs mer i avsnitt 10.20 Nutritionsbehandling och avsnitt 13 Understödjande vård.

Vid dekompenserad cirros ökar egenvårdsbehovet samtidigt som förmågan kan begränsas av fysiska besvär. Om förmåga sviktar bör närstående eller andra stödfunktioner i hemmet involveras [416]. Tidig mättnadskänsla eller kognitiv svikt riskerar båda att påverka mat- eller läkemedelsintaget negativt [416, 422]. Egenvårdsinsatserna bör syfta till att stabilisera aktuella symtom och motverka återkommande episoder av dekompensation [416, 420].

Egenvårdsbehov	Information till patient/närstående/externa vårdgivare
Generell kunskap om cirros	Komplikationer till cirros, tidiga tecken och alarmsymtom
Nutrition	• Förkorta fastetid över dygnet genom intag av sent kvällsmål och tidig frukost • Öka intaget av energi och proteinrika livsmedel
Sarkopeni	• Bibehåll fysisk aktivitetsnivå för att behålla muskelmassan • Förebygga fallolyckor med hjälpmedel och/eller anpassning i hemmet • Eventuellt tillägg av daglig fysisk aktivitet
Läkemedelsbehandling	• Syfte och biverkningar av aktuell läkemedelsbehandling • Identifiera strategier för att säkerställa läkemedelsintag såsom till exempel dosett, påminnelselarm eller extern hjälpinsats • Lämplig smärtlindring samt att undvika NSAID.
Ascites	• Undvika extra salt i kosten samt identifiera alternativ till saltrika livsmedel • Vid tidig mättnadskänsla, dela upp måltider och lägg till mellanmål • Dagligen följa kroppsvikt vid spänd ascites • Kontakta öppenvårdsmottagningen om vikten ökar under tre dagar i följd

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Egenvårdsbehov	Information till patient/närstående/externa vårdgivare
Benödem	• Dagligen använda stödstrumpor
Varicer	• Definiera situationer när akutsjukvård behöver sökas • Tecken på gastrointestinal blödning, melena och förändrat allmäntillstånd • Försiktighet med aktiviteter som medför högt buktryck (vid medelstora eller stora varicer)
Hepatisk encefalopati	• Tidiga tecken och utvärdering av symptom av hepatisk encefalopati • Uppmärksamhet på eventuella utlösande faktorer • Rutin för att uppfylla nutritionsbehovet • Tarmtömning 2–3 gånger/dag samt dosanpassning av laktulos • Se över sömnrutiner
Bakteriella infektioner	Observera och rapportera tidiga symtom på infektion: feber, buksmärta, tidiga tecken på hepatisk encefalopati, andnings- eller miktionsbesvär

Tabell 23. Information till patient, närstående och externa vårdgivare vid dekompenserad cirros med individuell anpassning utifrån aktuella symtom och patientens förutsättningar.

15.3.2. Psykosociala aspekter

Cirros innebär en stor oro för den framtida hälsan, för familjen och för att eventuellt behöva genomgå en levertransplantation [416]. För en framgångsrik behandling behövs lyhördhet för psykosociala aspekter hos patienten och närstående. Vid behov involveras kurator i vården. Läs mer i avsnitt 13.2 Kuratorskontakt.

15.4. Omvårdnad i slutenvård

Se checklista 10: Omvårdnadsåtgärder i slutenvård av patient med cirros.

Slutenvård vid dekompenserad cirros orsakas främst av symtom som uppstår till följd av portal hypertension, hepatisk encefalopati (HE), infektion eller njursvikt. Vid infektion eller gastrointestinal blödning riskerar patienten att ytterligare dekompensera med ascites, njursvikt eller HE. Läs mer i avsnitten Vanliga kliniska fynd vid dekompenserad cirros, Behandling av ascites samt Behandling av overt HE. Omvårdnadsåtgärder riktas mot att kontrollera, planera och utvärdera sjukdomstillståndet och behandlingen samt att ge patient och närstående utbildning om sjukdomen (Tabell 23) [416].

Vid akut dekompensation är risken för malnutrition stor och nära samarbete med dietist är nödvändig för att tillgodose fullgott protein- och kaloriintag. I omvårdnaden ingår nutritionsscreening med RFH-NPT inom 24–48 timmar från inskrivning och därefter veckovis (se checklista Nutritionsscreening vid cirros). Vid poäng ≥2 involveras dietist för att tillgodose energibehov och utvärdera det sammanlagda orala-, enterala- eller parenterala intaget. Perioder utan födointag under dygnet behöver förkortas eller undvikas [416]. Läs mer i avsnitt Nutritionsbehandling.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Vid måttlig till spänd ascites rekommenderas saltfattig kost vilket riskerar att göra maten smaklös och bidra till att energiintaget blir otillräckligt. För att erbjuda patienten en smakrik kost, rekommenderas i stället att förhöja maten med kryddor. Kontrollera vätskebalans och vikt. Ascites kan ge upphov till navelbråck, vilket kan lindras av bråckbandage. Stödstrumpor eller lindade ben avhjälper benödem [416]. (läs mer i avsnitt Behandling av ascites).

Vid akut gastrointestinal blödning observeras vitalparametrar och åtgärder vidtas för att stabilisera cirkulationen. Förebygg HE genom medicinering och daglig kontroll av att tarmtömning sker [416]. Läs mer i avsnitt 10.6 Behandling av varixblödning.

Risken att HE uppstår vid dekompenserad cirros motiverar daglig kontroll av kognitivt status hos alla individer som vårdas inneliggande. Vid bekräftad HE behöver vården anpassas utifrån den aktuella graden av HE. Vid HE grad I-II registreras tarmtömning med målet 2–3 tömningar per dag. Åtgärder för att minska risken för fallolyckor behöver vidtas. Näringsbehov och korrekt läkemedelstillförsel behöver tillgodoses. Vid HE grad III-IV blir patienten alltmer okontaktbar och omvårdnaden inriktas på att säkerställa andningsvägar, tillgodose basalt omvårdnadsbehov inklusive munhälsa, öka antalet tarmtömningar samt förebygga trycksår. Dessa patienter har behov av tät monitorering och observation. Efter en episod av HE behöver patienten information om hur nya episoder kan förebyggas [416]. Läs mer i avsnitt Behandling av overt HE.

Akut njurskada (AKI) vid cirros är en allvarlig komplikation med stor risk för ytterligare dekompensation. Omvårdnaden innebär tät monitorering av vitalparametrar, urinmätning samt kontroll av kognitivt status [416]. Läs mer i avsnitt 10.10 Behandling av njursvikt. Med undantag för AKI så bör urinkateter undvikas vid dekompenserad cirros på grund av den stora risken för bakteriella infektioner [416].

För närstående kan dekompenserad cirros upplevas skrämmande och de är hjälpta av att involveras och kontinuerligt informeras. Beakta att närstående är betydelsefulla för att förstå patientens habitualtillstånd [416]. Läs mer i avsnitt Teamsynergi (primärvård – specialistvård) och avsnitt Kuratorskontakt,

15.5. Omvårdnad i öppenvård

Se checklista 9: Öppenvårdsbesök till sjuksköterska.

För att reducera antalet återinläggningar på sjukhus vid dekompenserad cirros föreslås patientutbildning och strukturerad uppföljning via besök eller telefon med sjuksköterska inom öppenvården [416, 420]. Omvårdnaden inriktas på att optimera effekten av den medicinska behandlingen samt förbättra patientens livskvalitet [416]. Öppenvårdsbesök till sjuksköterskan bör utformas enligt personcentrerad vård med individbaserade åtgärder utifrån patientens behov [423]. Sjuksköterskan erbjuder upprepad information, regelbunden avstämning samt stöd för att genomföra egenvård (Tabell 23) [416]. Risken för sarkopeni behöver tidigt uppmärksammas och förebyggas. Sjuksköterskan bedömer regelbundet risken för malnutrition, minskad muskelstyrka och inaktivitet [416, 420]. RFH-NPT används för nutritionsscreening vid nybesök på mottagningen,

därefter årsvis samt vid klinisk försämring (se checklista Nutritionsscreening vid cirros. Vid avvikelser erbjuds information om åtgärder och vid RFH-NPT poäng ≥2 remitteras till dietist [228]. Remiss till fysioterapeut kan övervägas vid adekvat nutritionsstatus. Läs mer i avsnitt Nutritionsbedömning, Nutritionsbehandling samt Fysioterapi och fysisk aktivitet.

Vid ascites eller benödem bedömer sjuksköterskan regelbundet effekter och eventuella bieffekter av medicinsk behandling, symtom och inverkan på det dagliga livet. För att uppnå saltreducerad kost behövs i samarbete med dietist en kontinuerlig dialog med patient och närstående. Läs mer i avsnitt 10.20 Nutritionsbehandling. Sjuksköterskan behöver även inventera att till exempel kroppsvåg finns i hemmet [416].

I den primär- eller sekundärpreventiva behandlingen av varicer deltar sjuksköterskan vid insättning och titrering av icke-selektiv betablockad. [416].

Psykometriska tester och symtomutvärdering enligt West Haven-kriterierna används för att identifiera tidiga tecken på HE samt för att utvärdera effekten av medicinsk behandling enligt Tabell 12i avsnitt Hepatisk encefalopati (HE). Vid bekräftad HE behöver omvårdnaden inriktas på att motverka malnutrition. Utöver patienten, behöver närstående eller utomstående vårdgivare delges information om egenvård [416].

Vid besök till sjuksköterskan görs en individuell bedömning av behov av insatser från till exempel läkare, fysioterapeut, kurator, arbetsterapeut, hemsjukvård eller hemtjänst. Läs mer i avsnitt 13.1 Teamsynergi (primärvård – specialistvård). Sjuksköterskan har även en koordinerande roll när vården övergår från understödjande till palliativ vård. Läs mer i avsnitt 16 Palliativ vård. Teamsamarbetet i öppenvård kan vara professionsöverskridande genom delegering från läkare till sjuksköterska gällande titrering av icke-selektiva betablockerare eller diuretika inklusive blodprovstagning.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

16. Specifika situationer vid handläggning av patienter med cirros

Detta avsnitt beskriver handläggning av specifika problem och utmaningar som kan uppstå i vården av patienter med cirros.

16.1. Graviditet vid cirros

Oregelbunden eller utebliven menstruation och ägglossning är vanligt hos kvinnor som drabbas av cirros i fertil ålder. Kvinnor med kompenserad cirros har oftare en regelbunden menstruation och därmed högre fertilitet än dem med dekompenserad cirros [424]. Dessa kvinnor, liksom personalen inom vården, behöver vara informerade och delges den kunskap som finns för att kunna diskutera lämpliga preventivmedel om en graviditet vill undvikas. På samma sätt bör information och en bedömning erbjudas de kvinnor med cirros och dennes partner som funderar över möjligheten att genomgå en graviditet.

16.1.1. Rekommendationer, riskbedömning och profylax inför graviditet vid cirros

- Alla personer med cirros i fertil ålder bör erbjudas information om lämpliga preventivmedel. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- En prekonceptionell rådgivning och bedömning bör ges till den kvinna med cirros och hennes partner med önskan om en graviditet. Denna rådgivning bör ske multidisciplinärt (gastroenterolog/hepatolog och obstetriker). **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- En översyn av läkemedel förenliga med graviditet bör göras. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Kompenserad cirros utgör ingen indikation för att avråda från graviditet. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Svag.**
- Screening med gastroskopi för förekomst av varicer bör utföras innan konception (inom 6 månader). Portal hypertension eller dekompenserad cirros utgör en ökad risk för komplikation under graviditet. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid fynd av medelstora till stora varicer utförs ligaturbehandling och uppföljning enligt profylaxprogram. Vid små varicer bör icke-selektiv betablockerare ges som profylax under graviditeten. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Undersökning av trombocyttal och förekomst av splenomegali bör utföras innan konception. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Vid MELD-score ≥ 10 eller dekompenserad cirros bör kvinnan informeras om ökad risk för maternella komplikationer vilket kan innebära avrådan från graviditet. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Till följd av förbättrad vård och kunskap kring graviditet vid cirros har den maternella mortaliteten sjunkit från 20 till cirka 2 % [425, 426]. Blödning från varicer och i undantagsfall rupturerat mjältartäraneurysm är svåra och livshotande komplikationer. Prekonceptionellt MELD-score ≥10 kan prediktera risken för leverdekompensation under graviditet (83 % sensitivitet respektive specificitet) [427]. Anamnes på tidigare dekompensation utgör ökad risk för försämrad leverfunktion eller leverrelaterad komplikation under graviditet och som kan kvarstå postpartum [425, 427]. Angiografisk rekanalisering av portavenstrombos kan övervägas prekonceptionellt.

16.1.2. Rekommendationer, uppföljning och behandling under graviditet vid cirros

- En första bedömning bör ske cirka graviditetsvecka 12 på Specialistmödravård vid regionsjukhus. En planering utformas för fortsatta kontroller och behandling under graviditeten tillsammans med gastroenterolog/hepatolog. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Gastroskopi anses säkert att utföra under graviditet. Midazolam, fentanyl (till exempel Rapifen), och propofol kan användas för kortare sedering. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Gastroskopi bör utföras graviditetsvecka 16–20 om det inte är utfört prekonceptionellt. Medelstora till stora varicer behandlas med ligaturbehandling och upprepad gastroskopi under graviditeten. Icke-selektiv betablockerare (propranolol) bör ges som prevention vid små varicer. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark**
- Klinisk kontroll och blodanalyser bör planeras var 4:e-6:e vecka för att följa eventuell utveckling av dekompensation. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark**
- Kontroller av foster sker enligt planering av obstetriker. **Evidensgrad I. Rekommendation: Stark** Förlossningssätt sker utifrån obstetrisk bedömning.
- Vid akut GI-blödning rekommenderas oktreotid, antibiotika och endoskopisk ligaturbehandling. Terlipressin bör undvikas. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark**

Redan graviditetsvecka 22–24 har en gravid kvinna ökat sin blodvolym 40 %, vilket innebär ytterligare ökat tryck i porta- och bukcirkulationen vid cirros. Med uterus tillväxt ökar det intraabdominella trycket ytterligare. Sammantaget ökar risken för portal hypertension och dekompensation. Av den anledningen rekommenderas icke-selektiva betablockerare under graviditet vid fynd av små varicer. Vid medelstora till stora varicer rekommenderas ligaturbehandling framför behandling med icke-selektiva betablockerare. Terlipressin försämrar placentagenomblödningen med risk för bestående påverkan på fostret. Vid varixblödning används i stället oktreotid. Terlipressin bör endast användas på vital indikation vid terapisvikt på initial behandling vid akut GI-blödning. Danis stent (eller i andra hand Sengstakensond) kan användas för att överbrygga till TIPS, som kan bli aktuellt vid terapiresistent blödning. TIPS-inläggning vid graviditet finns beskrivet i en mindre fallserie på fem patienter, men är komplicerat på grund av det ändrade blodflödet [428].

Graviditet är ett hyperkoaguabelt tillstånd med möjlig utveckling av trombos i buk- och portacirkulation, vilket kan vara svårvärderat på grund av ändrad koagulationsbalans vid cirros.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Graviditet vid cirros ger ökad risk för iatrogen förtidsbörd, kejsarsnitt, graviditetsrelaterad hypertoni och låg födelsevikt hos barnet. Det fetala utfallet är avhängigt moderns tillstånd [429, 430]. Ställningstagande bör tas till försäkringsmedicinsk bedömning och utfärdande av aktuella intyg och utlåtanden.

16.1.3. Rekommendationer avseende kompatibla läkemedel under graviditet vid cirros

- Läkemedel som är kompatibla vid graviditet inkluderar: azathioprine, 6-merkaptopurin, tacrolimus, ciklosporin, prednisolon, ursodeoxycholsyra, kolestyramin, antihistaminer, propranolol, oktreotid och lågmolekylärt heparin. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**

Vid terapiresistent klåda har rifampicin eller naltrexon prövats efter övervägande av specialist. Registrering avseende läkemedel under graviditet ska ske för möjlig uppföljning. Speciell hänsyn avseende vaccination av barn som intrauterint exponerats för betydande immunmodulerande läkemedel bör tas.

16.1.4. Rekommendationer, antikonception till kvinnor med cirros

- Hormonspiral (levonorgestrel), kopparspiral eller barriärmetod kan användas av kvinnor med cirros. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark**
- Så kallat ”akut p-piller” innehåller endast gestagen och kan användas vid cirros. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**

Enligt Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi samt Läkemedelsverket rekommenderas inga hormonella alternativ som preventivmedel vid cirros. Den gestagena hormonspiralen är ett möjligt undantag. Detta skiljer sig från andra internationella rekommendationer där alla hormonella metoder kan övervägas vid kompenserad cirros, medan patienter med dekompenserad cirros endast bör rekommenderas de gestagena metoderna, med förutsättning att övriga kontraindikationer avseende val av preventivmedel är beaktad.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

16.2. Blödningsrisk vid biopsier och dränage på patienter med cirros

16.2.1. Rekommendationer vid invasiva ingrepp vid cirros

- Handläggningen inför invasiva ingrepp anpassas till ingreppets risknivå (låg eller hög risk) (Tabell 24). **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Vid pågående behandling med antikoagulantia eller trombocythämning bör behandlingen reverseras. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Vid känd blödningsrubbning, till exempel hemofili och von Willebrands sjukdom, bör koagulationsjour kontaktas. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**
- Vid lågriskingrepp utan riskfaktorer behöver inte provtagning eller profylaktisk behandling initieras. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Svag.**
- Vid högriskingrepp eller förekomst av riskfaktorer kontrolleras Hb, TPK, PK(INR), fibrinogen, D-dimer, kreatinin samt CRP. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Riskfaktorer såsom njursvikt, infektion, anemi, dekompenserad leversjukdom och vitamin K-brist, bör åtgärdas före ingrepp. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Trombopoetinreceptoragonister bör övervägas vid svår trombocytopeni i god tid inför särskilda högriskingrepp. **Evidensgrad I. Rekommendation: Svag.**
- Vid högriskingrepp och fibrinogen <1,0 g/L eller TPK <20–30 x 10^9/L tas individuell ställning till fibrinogenkoncentrat, trombocyttransfusion eller annan trombocythöjande åtgärd. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark.**
- Vid eventuella postoperativa komplikationer bör lokal intervention, coiling, trombocyttransfusion, fibrinogenkoncentrat, tranexamsyra eller desmopressin övervägas med ledning av svar på utgångsprover ovan. **Evidensgrad II-1. Rekommendation: Stark**.

16.2.2. Bakgrund

16.2.2.1. Hemostas vid cirros

Vid cirros föreligger en speciell hemostatisk balans. De flesta koagulationsfaktorer och koagulationshämmande proteiner bildas i hepatocyterna. Vid nedsatt leversyntesfunktion påverkas därför nivåerna av både faktorer och hämmare [431]. Undantaget är von Willebrand faktor och Faktor VIII som bildas i endotelceller och nivåerna ökar vid cirros. Detta sker särskilt vid inflammation och portal hypertension [432]. Trombocytnivåerna ligger ofta lågt, ned mot 30–50 x10^9/L, till följd av hypersplenism och sänkta nivåer av trombopoietin [433]. Det fibrinolytiska systemet kan vara påverkat både i hyper-och hypofibrinolytisk riktning vid cirros [434, 435].

Vid traditionell preoperativ provtagning brukar man endast screena för nivåer av koagulationsfaktorer, till exempel APTT, PK(INR) och eventuellt fibrinogen. Man utgår då från att hämmarsystemet är intakt och att avvikelser i screeningproverna skulle kunna innebära en ökad blödningsrisk. Detta gäller dock inte vid cirros eftersom de samtidiga förändringarna i hämmarsystemet kan kompensera för de avvikande screeningproverna. Sammanfattningsvis kan

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

förhöjt PK(INR) och lågt fibrinogen vid cirros kompenseras av att hämmarna antitrombin, protein S och protein C är låga. Låga trombocytnivåer kan till del kompenseras av att von Willebrandsfaktor och Faktor VIII är höga [436] .

De flesta patienter med cirros har därmed en balans i det hemostatiska systemet, ”rebalanced hemostasis”, trots avvikande koagulationsprover [436]. Balansen är dock skör och kan tippa mot både ett protrombotiskt tillstånd och mot ökad blödningsrisk beroende av andra riskfaktorer. Ökad blödningsrisk kan ses vid till exempel njursvikt, dekompenserad leversjukdom, infektion/sepsis, hematologiska sjukdomar och vid vitamin K-brist sekundärt till malnutrition, kolestas eller antibiotikabehandling. Varicerblödningar beror dock främst på ökat tryck i portakretsloppet.

Lågriskingrepp	**Högriskingrepp**
• Angiografi • Ascitesdränage • Ledpunktioner • Pleuradrän • PleurX • Rotblockad och facettledsblockad • Skelettbiopsi • Suprapubiskateter (okomplicerad) • Transjugulär leverbiopsi • Ytligt abcessdrän	• Cholecystostomi • CVK/CDK-inläggning (tunnelerade) • Djup abscessdrän • Mellannål- eller grovnålsbiopsi, exv lever- njur- tumörbiopsier • Nefrostomi • Perkutan ablation • PTC • TACE • TIPS • Finnålspunktion av mjälte och binjure (övriga bedöms i stort sett riskfria och kräver inga åtgärder)

Tabell 24 Risknivåer för olika typer av ingrepp vid cirros [437].

16.2.3. Invasiva ingrepp vid cirros

Många patienter med cirros behöver genomgå olika invasiva ingrepp. Dessa är förenade med olika grad av blödningsrisk och konsekvenserna av eventuella blödningskomplikationer skiljer sig dessutom åt. Detta behöver beaktas vid planering av dessa ingrepp, men de flesta av ingreppen har relativt låg grad av blödningsrisk om de utförs av van personal. I retrospektiva studier anges blödningsincidens till 0,2–0,4 % vid ascitesdränage och pleuradränage, och 0,2–0,6 % vid perkutan leverbiopsi [438].

16.2.3.1. Preoperativ bedömning

Typ av ingrepp: Inför ingrepp bör hänsyn tas till ingreppets risknivå (se Tabell 24) [437]. Eftersom patienter med cirros ofta är sköra och individuell blödningsrisk svårförutsägbar bör van interventionist utföra ingreppet och om tillämpligt ultraljudslett för att minimera blödningsrisk.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Patienter som har behandling med antikoagulantia eller trombocythämning: Antikoagulantia och trombocythämmande behandling blir allt vanligare även för patienter med cirros och ställningstagande till reversering bör göras inför ingrepp i enlighet med separata riktlinjer.

Leverrelaterad koagulopati och trombocytopeni: Med ökad kunskap om rebalanserad hemostas vid cirros börjar allt fler centra frångå specifika gränsvärden för rutinmässig blödningsförebyggande behandling inför invasiva ingrepp. Det finns ett stort vetenskapligt stöd för att INR-nivån inte korrelerar med blödningsrisk i frånvaro av vitamin K-brist. AASLD, AGA och ACG avråder från korrigering av INR inför hög-riskingrepp [8, 439, 440]. AASLD avråder även från rutinmässig profylax vid fibrinogenbrist eller låga trombocyter [8].

Vid fibrinogen under 0,6 g/L är dock data osäkra. Det är ännu inte visat om dessa nivåer indikerar ökad blödningsrisk som kan korrigeras genom förebyggande behandling eller om de bara är markörer för svårare sjukdom [441-443]. Vid uttalat låga fibrinogennivåer (<1,0 g/L) bör därför en individuell bedömning göras [8].

Trombocytopeni <20–30 x 10^9/L) är ovanligt vid leversjukdom och bör föranleda utredning avseende annan bakomliggande genes. Vid dessa nivåer bör individualiserad blödningsprofylaktisk behandling övervägas inför högriskingrepp [8]. Vid preoperativ trombocyttransfusion ges denna inom en timme före ingrepp. Andra sätt att höja trombocytnivån inför elektiva åtgärder kan vara att påverka den portala hypertensionen med TIPS eller mjältembolisering.

Övriga riskfaktorer: Andra riskfaktorer för blödning (inklusive njursvikt, infektion, dekompenserad leversjukdom) bör om möjligt åtgärdas före ingrepp. Vid misstanke om vitamin K-brist sekundärt till malnutrition, kolestas eller antibiotikabehandling bör vitamin K1 10 mg i.v. ges, med preoperativ kontroll av INR inom 12–24 timmar.

Risker med eventuell preoperativ behandling: Profylaktisk behandling i syfte att korrigera koagulationsstatus och trombocytnivå är inte riskfri. Faktorkoncentrat riskerar att tippa patienten i protrombotisk riktning med risk för utvecklande av portaventrombos. Trombocyttransfusion kan utlösa TRALI (transfusions-relaterad-skada). Färskfrusen plasma riskerar att öka portatryck och utveckling av varicerblödning och effekten på koagulationen är dessutom svårförutsägbar [8].

16.2.3.2. Framtida behandlingsalternativ

Trombopoietinreceptoragonister har nyligen godkänts av FDA och EMA för att höja trombocytnivå inför elektiva invasiva ingrepp vid cirros. Full effekt på trombocytnivå fås inom 12 dygn. En italiensk metaanalys med 1953 patienter visade ingen ökad risk för portaventrombos av avatrombopag eller lusutrombopag, men för eltrombopag sågs en ökad risk [444]. Avatrombopag eller lusutrombopag kan komma att bli behandlingsalternativ vid uttalad trombocytopeni inför invasiva ingrepp med mycket hög blödningsrisk till exempel inför neurokirurgi och ögonkirurgi.

16.2.3.3. Potentiell behandling vid eventuell blödningskomplikation

Vid blödningskomplikation bör lokal åtgärd inklusive till exempel coiling övervägas om tillämpligt. Med ledning av basala prover (inklusive Hb, TPK, PK(INR), fibrinogen, D-dimer och kreatinin) bör

trombocyttransfusion övervägas vid trombocytopeni och fibrinogenkoncentrat vid fibrinogenbrist i samband med blödningskomplikation. Tranexamsyra bör vid sådan situation övervägas vid tecken till hyperfibrinolys och desmopressin vid trombocytdysfunktion sekundärt till njursvikt.

16.3. Riskbedömning inför kirurgi hos patienter med cirros

16.3.1. Bakgrund

Individer med cirros har en ökad risk för morbiditet och mortalitet efter kirurgiska ingrepp. Cirros utgör en unik patofysiologi som medför olika grader av påverkad cirkulation, hemostas och immunförsvar, ändrad läkemedelsmetabolism och ofta försämring av nutritionsstatus och sårläkning. Alla dessa delar påverkar förmågan att hantera det trauma som kirurgi innebär.

Det finns olika vetenskapliga stöd för att bedöma risknivå, välja kirurgisk metod och optimera vården så att utfallet blir det bästa möjliga. Brister i metodernas underlag gör att prognostisering och riskvärdering är en utmanande konst.

16.3.2. Olika cirrosrelaterade faktorers påverkan på kirurgiska risker

1. Leverfunktionen, ofta sammanfattad som Child-Pugh (CP) klass eller MELD-score, har stor betydelse för de kirurgiska riskerna [445]. Högre CP-klass och MELD medför högre risker. Förekomst av ascites kan påverka ventilation vid sövning, infektionsrisk, risken för njurfunktionsnedsättning och sårläkning. Njurfunktionen kan tillsammans med nedsatt proteinsyntes påverka läkemedelsmetabolism. Vid cirros är risken ökad för både blödning och trombos. INR speglar leverns syntesfunktion mer än den sekundära hemostasen. Med hypersplenism och perifer trombocytopeni anses TPK <50 (–100) x 10^9/L, och fibrinogen <1 g/L öka blödningsrisken vid större kirurgi [442]. Malnutrition ingår inte i någon risk-score frånsett som albumin i CP-klass. Aktiv terapi har visats minska mortalitet efter kirurgi [446].

2. Som vid all kirurgi påverkar komorbiditeter. Dessa grupperas som ASA-klass. Högre ASA-klass medför högre risk [447]. Cirrossjukdomen i sig innebär oftast ASA-klass II-IV.

3. Portahypertension, kliniskt bedömt som förekomst av varicer eller uppmätt som hepatisk venös tryckgradient (HVPG), ger högre risk för kirurgisk blödning [448]. Placering av en TIPS-shunt sänker portatrycket men i brist på robusta data rekommenderas inte preoperativ TIPS som del av standardvård för att minska kirurgiska risker [449, 450].

4. Olika typer av kirurgi medför vitt skilda risker [451], där öppen bukkirurgi och mindre ortopediska ingrepp representerar olika ändar av spektrat. Ingrepp som medför betydande visceralt trauma, cirkulationspåverkan och risk för blödning anses farligast [452]. Ofta överskattas riskerna vid mindre ingrepp medan riskerna vid stor kirurgi underskattas.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

5. Timing har stor betydelse. Akuta ingrepp på en mer påverkad patient och begränsad tid för preoperativ optimering medför högre risk [453, 454]. Riskerna minskar om kirurgi kan skjutas upp i väntan på optimering. Å andra sidan ökar riskerna vid till exempel bråckkirurgi om man med hänvisning till ökade risker avstår åtgärd och problemet senare i stället blir akut på grund av inklämning [455].

6. Även eftervården påverkar utfallet. Cirros motiverar specialiserad bedömning inför kirurgiska ingrepp. Goda insikter i hantering av cirrosrelaterade komplikationer ger bättre möjlighet att minimera riskerna [456, 457].

Figur 9. Några av de faktorer som påverkar risk och utfall vid kirurgi av patienter med cirros.

16.3.3. Kalkylatorer och guidelines

De två främsta kalkylatorerna för att sätta siffror på postoperativ mortalitetsrisk är Mayo Risk Score (MRS) [447, 458] och VOCAL-Penn model [459, 460]. Mayo Risk Score väger in MELD, ålder och ASA-klass medan VOCAL-Penn också tar hänsyn till albumin, TPK, BMI, NAFLD, typ av kirurgi och om ingreppet är akut eller elektivt.

Nackdelen med Mayo Risk Score är att den bara beräknar risk vid omfattande kirurgi, baseras på data fram till 2004 och inte väger in kirurgisk endovaskulär och minimalinvasiv metodutveckling sedan dess. Mayo Risk Score anses därför överskatta mortalitetsrisken [461]. VOCAL-Penn baseras på

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

senare retrospektiva data men nästan helt på patienter med CP-A och MELD <10 och anses tillförlitlig bara för dessa patienter.

American Gastroenterological Association (AGA) har publicerat ”clinical practice update” [462].

16.3.4. Förslag på klinisk strategi i den preoperativa bedömningen

Risker utgör ett multifaktoriellt kontinuum. Det finns inga absoluta gränser för när sjukdomen kontraindicerar kirurgi. Några tumregler kan dock formuleras. Bedömning inför och efter kirurgi på patient med cirros kan ske enlig nedan (Tabell 25).

<table>
<tr><td colspan="3">Preoperativ bedömning och optimering
Akut/elektiv – finns tid för optimering av ascites, njurfunktion, cirkulation, encefalopati?
CP-klass, MELD-score, portahypertension?
Typ av kirurgi – finns mindre invasivt alternativ?
Risk-kalkylatorer – Överväg att konsultera VOCAL-Penn model resp. Mayo Risk Score
Komorbiditeter – ASA-klass, kardiopulmonella eller andra riskfaktorer?
Koagulopati – Behövs åtgärd/behandling?</td></tr>
<tr><td>Oftast rimlig risknivå
CP-A utan ascites
MELD <8
Elektiv kirurgi</td><td>Högre risknivå
CP-B, MELD ≥8
Ascites, encefalopati
Portal hypertension
Akut kirurgi</td><td>Kirurgi kontraindicerad
CP-C, MELD >20
ASA-klass V
Akut svår hepatit
Svår koagulopati
Svår komorbiditet</td></tr>
<tr><td colspan="3">Optimering av eftervård
Konsultera specialist med erfarenhet av cirrosvård
Optimerad och anpassad behandling av vätskebalans
Beakta ökad infektionsrisk
Beakta vikten av fullgod nutrition
Undvik NSAID</td></tr>
</table>

Tabell 25 Preoperativ riskbedömning och optimering av eftervård vid kirurgi på patienter med cirros

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

16.4. Läkemedelsbehandling vid cirros

Det existerar inga internationella riktlinjer för läkemedelsbehandling av patienter med cirros, och prospektiva studier saknas. De rekommendationer som finns härrör från fallstudier, farmakokinetiska data eller expertutlåtanden. Läkemedelsbehandlingen bör individualiseras beroende på leverfunktion (mätt som Child-Pugh klass), njurfunktion, nutritionsstatus, patientens följsamhet till ordinationer, eventuell pågående alkoholöverkonsumtion och eventuella läkemedelsinteraktioner [463]. Se avsnitt Behandling, samt avsnitt Graviditet vid cirros för läkemedelsbehandling i specifika situationer. Här nedan redovisas generella principer.

16.4.1. Läkemedelsbehandling vid kompenserad cirros

Vid kompenserad cirros (Child-Pugh A) utan portal hypertension kan i stort sett alla läkemedel användas, inklusive NSAID, statiner och metformin [464]. I klinisk praxis brukar man sänka dosen något även vid kompenserad cirros enligt försiktighetsprincipen för analgetika, SSRI-preparat, opiater och sedativa. Exempelvis förordas en maximal dygnsdos av paracetamol på 3 gram per dag och diklofenak på 50–100 mg per dag. Detta baseras helt på klinisk praxis, evidens för exakta dosgränser för olika preparat finns ej. Efter insättning av statiner, östrogen eller antidepressiva läkemedel bör leverstatus kontrolleras.

16.4.2. Läkemedelsbehandling vid dekompenserad cirros

Vid dekompensation av cirrosen adderas ett antal faktorer som påverkar läkemedelsmetabolismen [463, 465]:

- Blodflödet genom levern minskar på grund av shuntning till följd av tilltagande portal hypertension, eventuellt TIPS.
- Sänkt cytokrom P450-aktivitet (minskad levercellsmassa).
- Minskad proteinbindning i plasma (lågt albumin).
- Ökad distributionsvolym (ascites, perifera ödem).
- Minskad gallutsöndring (vid ikterus).
- Minskad urinutsöndring (vid njurpåverkan, såsom akut njurskada eller hepatorenalt syndrom).

Ytterligare faktorer som påverkar risken för biverkningar vid dekompenserad cirros:

- Ökad blödningsrisk (gastrointestinal blödning vid medicinering med NSAID eller acetylsalicylsyra på grund av varicer eller portal hypertensiv gastropati).
- Ökad risk för njurpåverkan (vid hyperdynamisk cirkulation, hypotoni).
- Ökad risk för HE (vid medicinering med sedativa, opioider).
- Allvarligare konsekvens av läkemedelsutlöst leverskada (eng: drug-induced liver injury, DILI).

Risken för DILI vid kronisk leversjukdom är i stort sett densamma som för andra individer när det gäller de flesta läkemedel. Emellertid har en något ökad risk för DILI rapporterats för tuberkulostatika

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

(isoniazid, rifampicin), metotrexat, valproat, vitamin A, samt vissa HIV-läkemedel (highly active antiretroviral therapy). Konsekvensen av en DILI blir dock allvarligare med en nedsatt leverfunktion som utgångläge [464, 466].

Child-Pugh klassifikationen kan användas som en grov skala på hur försiktig man bör vara med läkemedel vid cirros. Patienter med Child-Pugh C är i allmänhet mycket känsliga för analgetika och sedativa och då bör mycket stor försiktighet iakttas.

16.4.2.1. Smärtbehandling vid dekompenserad cirros

- Paracetamol har låg första passagemetabolism i levern och låg proteinbindningsgrad och kan användas i reducerad dos vid dekompenserad cirros. Med tanke på minskad levercellsmassa med risk för små glutationdepåer så bör den maximala dygnsdosen inte överstiga 2 gram per dygn.
- Morfin kan användas vid cirros. Morfin har en hög första passagemetabolism i levern varför plasmakoncentrationen kan stiga vid dekompensation. Dosen bör därför sänkas och dosintervallet förlängas vid dekompenserad cirros. Detsamma gäller oxykodon som bör dosreduceras minst 50 %. Metadon har en låg första passagemetabolism men en högre proteinbindningsgrad vilket kan öka plasmakoncentrationen vid lågt S-albumin, varför dossänkning rekommenderas vid cirros. [467].
- Kodein bör undvikas eftersom det är en prodrug som metaboliseras till aktiva metaboliter i levern och effekten är därför svårförutsägbar. Fentanyl har hög proteinbindning och bör undvikas vid lågt S-albumin [467].
- NSAID och acetylsalicylsyra bör undvikas helt vid dekompenserad cirros på grund av risk för blödningar och njursvikt.
- Vid neuropatisk smärta kan nortriptylin 10 mg till natten prövas [467].
- Patienter med HE i anamnesen kan vara mycket känsliga för centralt verkande analgetika. Opioider bör sättas in på strikt indikation, i låg dos och med långsam dostitrering och beaktande av vakenhetsgrad.

16.4.2.2. Sedativa vid dekompenserad cirros

- Generellt gäller stor försiktighet med sedativa vid dekompenserad cirros. Sedativa bör undvikas på patienter med HE i anamnesen, men om ett lugnande preparat behövs i en akut situation på patient med HE kan haloperidol ges kortvarigt (risk för ackumulation vid långvarig användning) [464].
- Patienter utan anamnes på HE kan ges hydroxizin (underhållsdos 10 mg/d) i första hand. Kortvarig behandling med låg dos oxazepam kan ges i andra hand. Zopiklon kan ges till natten i reducerad dos (2,5–5 mg) och med kortvarig användning på grund av risk för ackumulation [464].
- För antidepressiva gäller dosreduktion till 50 % av normaldos vid dekompenserad cirros. Citalopram ges initialt i dosen 10 mg/d (maxdos 20 mg/d) och mirtazapin i maxdos 15 mg/d [468].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

16.4.2.3. Diuretika vid dekompenserad cirros

- Furosemid och spironolakton behöver inte dosreduceras generellt vid dekompenserad cirros. Man bör dock beakta risken för dehydrering och för spironolakton, även hyperkalemi och njurpåverkan. Vätskebalans och njurfunktion bör monitoreras regelbundet vid diuretikabehandling.

16.4.2.4. Antihypertensiva vid dekompenserad cirros

- Undvik ACE-inhibitorer eller angiotensin-receptorblockerare hos patienter med ascites eller hyperkinetisk cirkulation, som har ett aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem. ACE-inhibition hos dessa patienter ökar risken för hypotoni och njursvikt [464].
- Behandling med icke-selektiv betablockad bör omprövas vid refraktär ascites, spontan bakteriell peritonit, njursvikt, blodtryck <90 mmHg eller S-Na <130 mmol/L [469].

16.4.2.5. Riktlinjer för andra läkemedel vid dekompenserad cirros

- Protonpumpshämmare kan öka risken för bakteriella infektioner vid dekompenserad cirros och bör endast ges på strikt indikation. Rekommenderad underhållsdos högst 20 mg/d [470].
- Statiner bör sättas ut vid dekompenserad cirros. Simvastatin har en hög hepatisk extraktion och atorvastain ger risk för ackumulation [471].
- Antibiotika piperacillin/tazobactam, cefotaxim och ciprofloxacin behöver inte dosreduceras vid dekompenserad cirros om patienten har en normal njurfunktion. Metronidazol bör ges med förlängt dosintervall (400 mg x 2), liksom rifampicin. Aminoglykosider bör undvikas. Klaritromycin bör undvikas vid cirros Child-Pugh C [464].
- Metformin bör sättas ut på grund av risken för laktacidos.
- Karbamazepin metaboliseras i levern och dosering får ske efter mätning av plasmanivå.
- För läkemedel mot alkoholberoende, se avsnitt Teamsynergi (primärvård – specialistvård).

16.5. Akut-på-kronisk leversvikt

16.5.1. Rekommendationer, handläggning av patienter med akut-på-kronisk leversvikt (*eng. acute-on-chronic liver failure - ACLF*)

- Diagnosen akut-på-kronisk leversvikt (ACLF) innebär att en patient med cirros har försämrats med en akut dekompensation och utvecklat organsvikt(er) enligt Tabell 27**. Evidensgrad II-2, rekommendation: Stark.**
- Eventuella utlösande faktorer ska identifieras och behandlas. Ofta kan ingen utlösande faktor identifieras. **Evidensgrad II-2. Rekommendation: Stark.**
- Patienter med ACLF grad 2–3 och som är potentiella transplantationskandidater bör transporteras till sjukhus med möjlighet till levertransplantation. **Evidensgrad II-3. Rekommendation: Stark.**
- Det finns ingen specifik behandling för ACLF. Organstödjande behandling ges enligt vanliga principer. Levertransplantation är ett behandlingsalternativ i selekterade fall. **Evidensgrad III. Rekommendation: Stark.**

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

16.5.2. Definition

Akut-på-kronisk leversvikt (*eng: Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF*) är allvarligt tillstånd med snabb progress och hög mortalitet. I en studie rapporteras tre månaders transplantationsfri överlevnad på 56 % [472]. ACLF ses hos patienter med kronisk leversjukdom, oftast men inte alltid med cirros, som utvecklar en akut dekompensation och en eller flera organsvikter. ACLF ska skiljas från slutstadiet vid cirros (eng: end-stage liver disease) som karakteriseras av återkommande dekompensationer med viss återhämtning mellan dessa perioder. Patienter som har avancerad cirros med ascites och cirkulatorisk dysfunktion med lågt blodtryck har hög risk att utveckla ACLF. Samtidigt är många patienter med ACLF påfallande unga och utvecklar tillståndet i anslutning till sin första dekompensation [473]. Eventuellt finns det genetiska faktorer som bidrar till en ökad risk. Patofysiologin är inte helt klar men den tarmderiverade systemiska inflammationen anses vara ett starkt bidragande faktor till utveckling av ACLF.

Organ	**Gräns för organsvikt**
Lever	Bilirubin >200 µmol/L
Njure	Kreatinin >180 µmol/L eller dialys
Koagulation	INR> 2.5 eller TPK <20 x 10^9/L
CNS	HE III-IV enligt West Haven gradering
Cirkulation	Behov av inotropi
Lungor	PFI-kvot (SPO_2 (kPa)/FiO_2) <-28.5

Tabell 26. Gränser från organsvikt vid ACLF, modifierad efter Moreau, Gastroenterology 2013 [473].

Det finns ett stort antal definitioner på ACLF. Ingen av dessa baseras på patofysiologiska mekanismer utan på kliniska komplikationer, det vill säga pågående organsvikter [474]. Detta omöjliggör en tidig diagnos av ACLF och insättande av tidiga åtgärder som skulle kunna begränsa förloppet [475]. Den i Europa mest använda definitionen baseras på den så kallade *Canonic*-studien och utgår från patienter med cirros som insjuknade med akut dekompensation, oftast med en utlösande faktor [473]. Cirka 30 % av patienterna utvecklade en eller flera organsvikter. Syftet med studien var att definiera en grupp patienter med hög 28-dagarsmortalitet (>15 %) och följaktligen behov av extraordinära vårdinsatser. Gränserna för vad som ansågs som organsvikt definierades utifrån denna utgångspunkt (Tabell 26). Antalet organsvikter definierades i fyra olika grader (Tabell 27) med stigande 28- och 90-dagarsmortalitet [473].

Ej ACLF	• Patienter utan organsvikt, eller • Patienter med leversvikt, koagulationssvikt, cirkulationssvikt eller respiratorisk svikt med S-kreatinin <130 µmol/L och utan hepatisk encefalopati, eller • Patienter med CNS-svikt och S-kreatinin <130 µmol/L

ACLF 1	• Patienter med njursvikt, eller
	• Patienter med en organsvikt och
	  ○ S-kreatinin 130–175 µmol/L (renal dysfunktion) och/eller
	  ○ Hepatisk encefalopati grad 1–2 (cerebral dysfunktion)

ACLF 2	• Patienter med två organsvikter
ACLF 3	• Patienter med tre eller flera organsvikter

Tabell 27. Stadieindelning av akut-på-kronisk leversvikt (ACLF), Gastroenterology 2013 [473].

Kategorisering av patienter enligt denna algoritm möjliggör identifiering av patienter med omfattande och omedelbart vårdbehov men har samtidigt uppenbara nackdelar. Ett problem med denna definition av ACLF är att den förutsätter förekomst av cirros och utesluter stora grupper patienter utan cirros men med ett förlopp typiskt för ACLF. Det kan till exempel gälla patienter med reaktivering/försämring av hepatit B eller patienter med NAFLD som har en leverskada utan cirros, och som till följd av till exempel en läkemedelsreaktion utvecklar en allvarlig leversvikt. Dessa patienter bör handläggas som vid ACLF.

16.5.3. Utlösande faktorer

I Canonic-studien identifierades utlösande faktorer som bidrog till utveckling av ACLF. Dessa faktorer kan delas i tre olika kategorier:

- Hepatotoxiska faktorer (aktiv alkoholkonsumtion, läkemedelsutlöst leverskada).
- Immunologiska faktorer (reaktivering/försämring av hepatit B, andra virusinfektioner, bakteriella och svampinfektioner, skov av autoimmun hepatit).
- Hemodynamiska insulter (till följd av kirurgi, laparocentes eller blödning).

16.5.4. Behandling

Det finns ingen specifik behandling för ACLF. Leverstödjande behandling med leverdialys (MARS eller liknande) har inte visat någon överlevnadsvinst och kan inte rekommenderas, liksom inte heller behandling med granulocytkolonistimulerande faktorer (CSF). Vården av patienter med ACLF baseras på behandling av bakomliggande leversjukdom, aktuella dekompensationer, utlösande faktorer och organsvikter.

Riktlinjer för handläggning är:

- Bakomliggande leversjukdom ska behandlas, till exempel med nukleos(t)idanalog vid reaktivering av hepatit B, immunosuppressiv behandling vid skov av autoimmun hepatit, och prednisolon vid svår akut alkoholhepatit.
- Tillstånd som kräver omedelbar behandling är bakteriella infektioner, blödningar och läkemedelsutlösta leverskador.
- Patienterna bör vårdas på IVA eller en intermediärvårdsavdelning.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

- Organstödjande behandling ska ges enligt allmänna riktlinjer för intensivvård.
- För att skydda luftvägarna vid svår HE rekommenderas tidig intubation.
- Behandling med koagulationsfaktorer rekommenderas enbart vid allvarlig blödning.

Handläggning av AKI i anslutning till ACLF är en komplex och innebär en stor utmaning. Diagnostik av fenotypen vid AKI är tidskrävande då den förutsätter behandling med albumin under 2 dygn innan diagnosen HRS-AKI kan ställas. Samtidigt är det viktigt att komma i gång med vasoaktiv behandling tidigast möjligt. Det finns inga tydliga riktlinjer för hur vasoaktiv behandling och dialys ska användas vid ACLF, men följande handläggning rekommenderas i klinisk praxis:

- Vasoaktiv behandling tillsammans med albumin är förstahandsbehandling vid HRS-AKI.
- Dialys kan ges på sedvanliga indikationer och i selekterade fall om patienten inte svarar på behandling med vasoaktiva läkemedel och albumin.
- Diuretika ska bara användas vid klinisk övervätskning.

16.5.4.1. Levertransplantation vid ACLF

ACLF har ett snabbt förlopp och prognostisering görs bäst efter 3–7 dagars adekvat vård [476]. Patienter med ACLF grad 2–3 som är potentiella kandidater för levertransplantation bör flyttas snarast möjligt till ett transplantationssjukhus. Den höga korttidsmortaliteten kräver snabb och komprimerad utredning inför beslut om snabb levertransplantation.

Inremitterande enhet ansvarar för noggrann kartläggning av patientens sjukhistoria inklusive psykosocial anamnes med särskild fokus på eventuell beroendeproblematik samt vilken vård patienten har fått för det.

Levertransplantation har visat sig vara en effektiv behandling även vid ACLF grad 3 med 1 års överlevnad över 80 % i selekterade fall [476, 477]. Risken för postoperativa komplikationer med lång IVA- och sjukhusvård är vanligt. Framför allt förekommer respiratoriska, renala och infektionsrelaterade komplikationer [478]. Det är omöjligt att uttala sig generellt om när en enskild patient med ACLF är för sjuk för levertransplantation. Ålder, respiratorisk svikt, höga inflammationsparametrar och laktat, pågående sepsis eller blödning har visat sig vara faktorer som påverkar överlevnaden negativt efter en levertransplantation liksom förekomst av höggradig ACLF som inte förbättras av några dagars intensivvård [479].

För att möta behovet av snabb levertransplantation har Karolinska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Universitetssjukhuset kommit överens om att patienter med ACLF grad 3 placeras på en prioriterad nationell väntelista för levertransplantation. Detta innebär att patienten blir transplanterad med det första lämpliga donatororganet som erbjuds inom Sverige.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

17. Palliativ vård

17.1. Syfte

Det finns flera definitioner av palliativ vård. Den mest använda är WHO:s definition från 2002 [480]. Den innebär att förbättra livskvaliteten hos patienter, och deras närstående, vid livshotande sjukdomar samt att förebygga och lindra lidande genom tidig upptäckt, bedömning och behandling av besvärliga symtom. Synen på palliativ vård har under senare år breddats och 19 olika definitioner har beskrivits [481]. Under 2019–2020 har en alternativ definition tagits fram av International Association for Hospice and Palliative Care (IAHPC) [482], med svensk översättning av Nationella rådet för palliativ medicin (NRPV) 2020. Denna definition ersätter inte WHO:s utan används som ett alternativ. IAHPC:s definition bygger på *palliativ vård i kombination med aktiv behandling* och frångår WHO:S tidigare definition med övergång från aktiv behandling till palliativ vård vid livsfarlig sjukdom och prognos [482]. IAHPC:s definition kännetecknas bland annat av att:

- Den bör tillämpas i alla vårdformer och vårdnivåer.
- Erbjuda tillgång till palliativ tvärprofessionell specialistvård vid komplexa fall.
- Ha en helhetssyn på individen, oavsett ålder och prognos.
- Visa respekt för kulturella värderingar, livssyn och trosuppfattning.
- Vila på evidensbaserad grund och utföras av personal med grundläggande utbildning inom palliativ vård.

Synsättet stämmer väl med hur palliativ vård vid cirros utvecklats internationellt [483-486]. Palliativ vård vid avancerad cirros innebär:

- Understödjande behandling för symtomlindring och vård i livets slutskede för att optimera patientens livskvalitet [483, 487]. Vid cirros är typiska symtom trötthet, smärta, klåda, buksmärta på grund av ascites, förvirring på grund av encefalopati samt oro och ångest (se Tabell 28).
- Att utifrån en helhetssyn göra en bedömning av patientens tillstånd, önskemål och behov som inkluderar fysiska, psykiska, sociala och existentiella aspekter samt organiserat stöd till närstående [488].
- Tidig integration, det vill säga att palliativ vård startar och genomförs parallellt med aktiv behandling vid den osäkra prognos som avancerad cirros innebär. Även för patienter där behandlingen har en kurativ intention, till exempel som står på väntelista för levertransplantation, bör ett palliativt förhållningssätt användas [483].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

17.2. Vilka behöver palliativ vård?

17.2.1. Rekommendationer palliativ vård

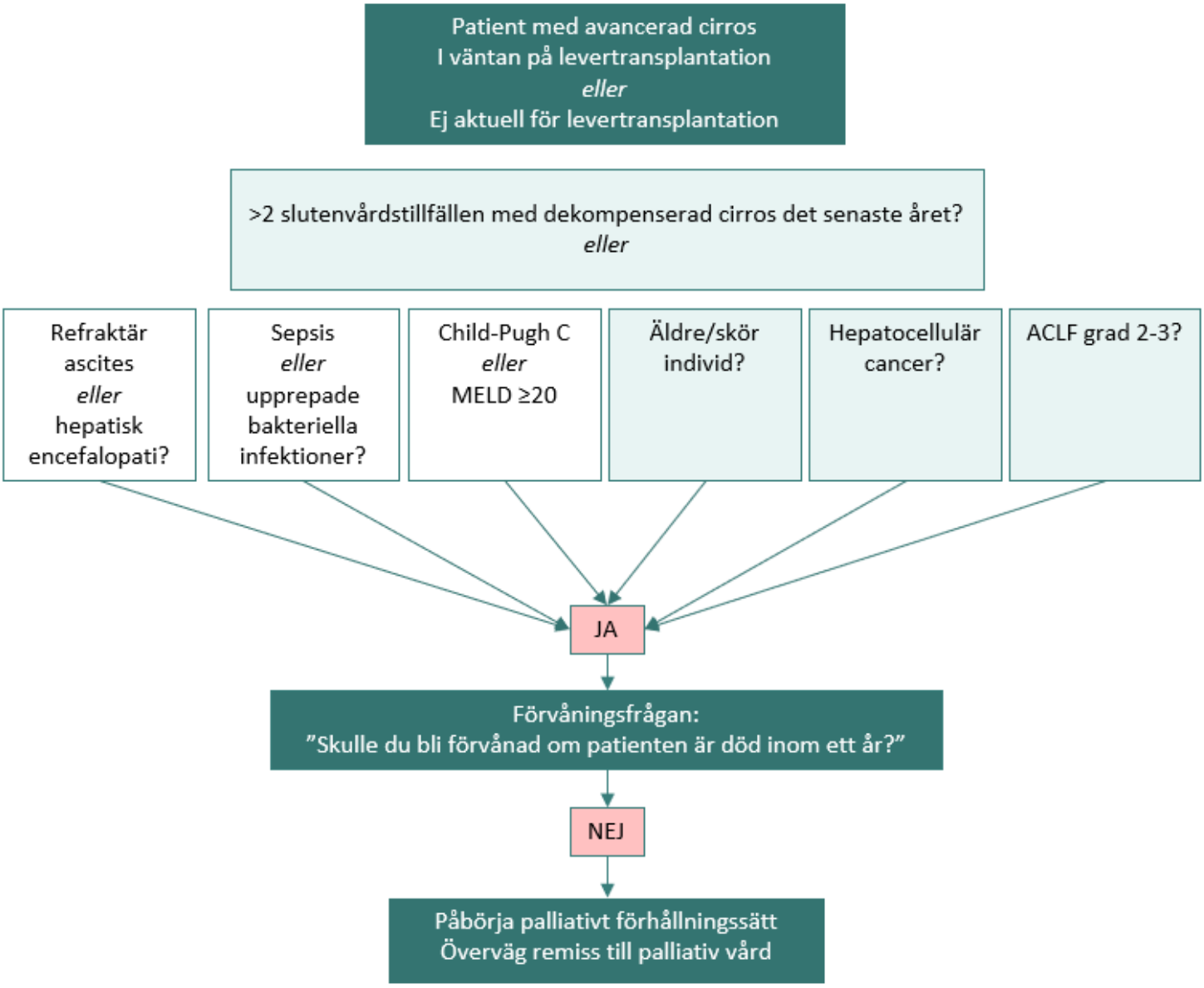
- Vårdplanering bör ske för palliativ vård avseende understödjande behandling och symtomlindring vid cirros med komplikationer och tecken till allvarlig dekompensation. **Evidensnivå III. Rekommendation: Stark.**
- Efter två slutenvårdstillfällen på grund av akut dekompensation av cirros bör vårdplanering inkludera ställningstaganden för understödjande och palliativ vård **Evidensgradering III. Rekommendation: Svag.**
- Palliativ vård bör erbjudas alla patienter med förväntad överlevnad på mindre än 12 månader **Evidensgradering III. Rekommendation: Stark.**

Patienter med hög mortalitetsrisk under det närmaste året bedöms ha fördel av palliativ vård. Socialstyrelsen föreslår att den så kallade förvåningsfrågan kan vara till hjälp: ”Skulle du bli förvånad om patienten är död inom ett år?” [483, 488, 489]. Vid dekompenserad cirros är detta motiverat vid refraktär ascites, HE och/eller infektion. Som stöd för att bedöma mortalitetsrisken vid cirros kan följande prognostiska klassificeringar användas för ställningstagande till palliativ vård:

- Child-Pugh klass och MELD score. Vid Child Pugh klass B eller C med snabb försämring i MELD, >5 steg inom en månad [486]
- ACLF-grad (se avsnitt Akut-på-kronisk leversvikt) [485]. Oförändrad ACLF grad 2 eller 3 under 3–7 dagar under ett slutenvårdstillfälle bör patienten bedömas avseende behov av palliativ vård [486].
- Även skörhet (*eng: frailty*) anses vara av värde i prognostiseringen [485]. Liver Frailty Index kan ge ett mått på skörhet som är associerat till mortalitet vid dekompenserad cirros [235]. Allmäntillstånd mer generellt, inklusive funktion, kan bedömas med Karnofsky performance status [490], som dock inte är ett specifikt instrument för att bedöma skörhet. Det finns översatt till svenska och finns på webbplatsen Kunskapsbank för cancercentrum. Vid screening en vecka efter utskrivning från slutenvård predikterar 0–40 poäng mortalitet inom tre månader vid cirros [490].

Ett palliativt förhållningssätt med understödjande och symtomlindrande behandling i väntan på levertransplantation innebär en förbättrad symtomkontroll och lägre grad av depression [485]. Palliativ understödjande vård är därför även motiverad för patienter som remitterats för levertransplantation, på samma sätt som för dem som inte uppfyller kriterierna för levertransplantation [486].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN



Figur 10. Kliniska orsaker till när bedömning för palliativ vård vid cirros bör ske. Bilden är omarbetad efter Mazzarelli et al. [486].

17.3. Hinder för palliativ vård vid cirros

Tyvärr erbjuds patienter med cirros sällan palliativ vård i jämförelse med patienter med andra kroniska sjukdomar [484]. Generellt är kunskapen om den palliativa vårdens innehåll och fördelar i kombination med understödjande behandling låg.

Individuella eller patientrelaterade hinder kan vara att de söker sjukvård i sent skede eftersom symtomen vanligtvis kommer smygande. Upplevd stigmatisering medför att patienter söker vård i lägre utsträckning [484]. Den osäkra prognosen kan leda till depression, orkeslöshet, oro och missnöje med information [484]. Kunskapsnivån om cirros, dess prognos och behandling är låg både hos patienter och närstående [491, 492]. Patienterna kan ha svårt att förstå medicinsk information om cirros [492].

För professionerna inom hälso- och sjukvård nämns komplexiteten, en osäker prognos och ett ibland fluktuerande förlopp som svårigheter att avgöra när palliativ vård ska startas vid cirros [483]. Vanligtvis diskuteras palliativ vård först nära livets slutskede [492]. Kunskapsbrist hos vårdpersonalen är ett reellt hinder för att behovet av palliativ vård ska uppmärksammas. Utbildning i ett palliativt förhållningssätt bör därför ingå i grundutbildning och fortbildning inom hälso- och sjukvård.

Då antalet människor som dör till följd av leversjukdom förväntas öka, kommer nya krav att ställas på befintlig vårdstruktur [483]. I vården kommer palliativa enheter som kan samverka med övriga specialistenheter efterfrågas.

17.4. Individuell vårdplan

Vid avancerad cirros har försämringen av hälsan ett varierande förlopp. I perioder kan personen förbättras och i det närmaste återgå till normal funktion. Utformningen av en individuell vårdplan behöver därför anpassas till individens sjukdomsprogress, önskan och behov [483, 484]. Se avsnitt 9.4.4 Min vårdplan.

I möjligaste mån bör närstående involveras i diskussionen om palliativ vård [484]. Närståendes oro minskar och deras handlingskraft förbättras om tydlig information kan ges [492]. Många patienter med avancerad cirros beskriver kronisk smärta och inadekvat smärtlindring. Smärtbehandlingen kompliceras av risk för HE och tidigare eller pågående skadligt substansbruk [493]. Som underlag för en strukturerad behovsanalys finns en översatt och validerad patientenkät att hämta på webbplatsen för palliativt utvecklingscentrum Palliativt utvecklingscentrum - IPOS. Tiden avsatt för vårdplanering behöver anpassas efter hur patienten kan tillgodogöra sig information [492]. Bäst utvärderas effekten av palliativa insatser med patientrapporterade utfallsmått, så kallat PROM (patient reported outcome measures) [485]. Se avsnitt Patientrapporterade mått (PREM OCH PROM) och webbplatsen Palliativt utvecklingscentrum - IPOS. Vårdplanen bör utvärderas och uppdateras kontinuerligt tillsammans med patienten och närstående samt övriga involverade vårdgivare [483, 484].

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

17.4.1. Kontaktsjuksköterska

Flera professioner behöver involveras vid vårdplanering och fortsatt uppföljning och handläggning för att samordna medicinsk, palliativ, existentiell och social vård [483]. HE och akut gastrointestinal blödning kan utgöra hinder för terminal vård i hemmet. Patienten och anhöriga behöver informeras om vilka tillstånd som kan kräva sjukhusvård och om behandlingsmålet är kurativt eller inte [483]. Med en tydlig vårdplan och god information till patient, närstående och personal som vårdar patienten i hemmet ökar patientens möjlighet att i större utsträckning vårdas i hemmiljön. I Tabell 28 visas en modell för hur behandlingsstrategier vid cirros successivt bör övergå mot ett palliativt förhållningssätt vid olika sjukdomsstadier [484]. Oavsett inriktningen på behandlingen behöver sociala och existentiella behov tillgodoses. Samordningen kan optimeras genom en kontaktsjuksköterska [483]. Kontaktsjuksköterskans ansvarsområden är att:

- Anpassa information utifrån patientens och närståendes behov [483, 491].
- Erbjuda stöd till patienter och närstående att leva livet så bra som möjligt [491].
- Koordinera samtal mellan patient, närstående och andra involverade vårdgivare [484].
- Erbjuda evidensbaserad kunskap till hemtjänst och andra stödfunktioner [491].

Palliativa behandlingsstrategier vid cirros innebär att parallellt erbjuda:

- Symtomlindring av besvärliga symtom som smärta, klåda, ascites, och encefalopati.
- Utbildning av patient och närstående.
- Koordination av stödjande vårdfunktioner (hemsjukvård, arbetsterapeut, sjukgymnast, dietist och kurator).
- Vårdplanering för att formulera tydliga mål för vården.
- Ett palliativt förhållningssätt som tar hänsyn till psykosociala och andliga behov hos patienten och anhöriga (Tabell 28).

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Kurativ	Osäker förbättring	Palliativ
Social omvårdnad – Existentiell omvårdnad – Stöd till vårdgivare och familj – Information till patient och vårdgivare		
Vid cirrosdiagnos	**Sjukdomsprogression**	**Ökad symtombörda**
• Utbildning till patient och anhörig • Bevaka och behandla progression av symtom • Strategier för förbättrad funktion • Livsstilsförändringar • Första dialog om levertransplantation • Utveckling av andra sjukdomstillstånd	• Vårdplanering som inkluderar tydliga mål för vården: - Stödjande vårdfunktioner - Plan för hantering av komplikationer vid försämring - Kontinuerlig utvärdering av vårdplan • Kontinuitet i vårdkontakter • Koordination av öppen- och slutenvård samt stödjande funktioner • Dokumentation och transparens av beslut mellan patient och vårdgivare	• Översyn av läkemedelslista • Ordination av läkemedel för symtomlindring - Smärta - Andnöd - Oro/ångest - Illamående - Klåda • Symtomlindring av: - Ascites - Hepatisk encefalopati • Hjälpmedel för maximal funktion • Ställningstagande/begränsning av livsförlängande insatser • Tydliggörande av situation som kräver slutenvård • Närståendeintyg

Tabell 28. Successiv övergång mot palliativa behandlingsstrategier vid avancerad cirros. Tabellen är en omarbetad version av Kendrick et.al. [483] och Cox-North et. al. [484].

I Svenska Palliativregistret registreras dödsfall oavsett orsak. För de dödsfall som var väntade besvaras ett trettiotal frågor som berör patientens sista vecka i livet. Verksamheter som vårdar patienter i livets slutskede rekommenderas att registrera patientvården i Svenska Palliativregistret och på så sätt kunna få underlag för egen verksamhetsutveckling och uppföljning. Det ingår även en enkät till patientens närstående samt stöd i förbättringsarbete och publikationer av studier baserade på registerdata. Läs mer på Svenska Palliativregistrets hemsida.

18. Kvalitetsregister och kvalitetsindikatorer

18.1. Levercirrosregistret

Det finns ännu inget nationellt kvalitetsregister för cirros. Universitetssjukhusen i Sverige utvecklade 2014 i samverkan ett levercirrosregister kallat SRL (Svenskt Register för Levercirros) som nu ligger på samma plattform som SRIR (Svenskt Register for Interventionell Radiologi). Detta register har initierats av forskningsnätverket SweHep, som utgörs av gastroenterologiska enheter på svenska universitetssjukhus i samverkan www.swehep.se. SRL administreras av Uppsala Clinical Research Center och ambitionen är att det ska utvecklas till ett nationellt kvalitetsregister.

Arbetsgruppen bakom detta vårdprogram har tagit fram ett antal kvalitetsindikatorer där vissa är anpassade till SRL och kan implementeras om detta register etableras nationellt. Övriga kvalitetsindikatorer är valda för att belysa viktiga kvalitetsaspekter i vården av patienter med cirros. Tanken är att de bör kunna integreras i framtida journalsystem. Urvalet av dessa indikatorer bygger på kvalitetsarbete gjort i andra länder [18] med anpassning till svenska förhållanden.

18.2. Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Här nedan anges ett antal kvalitetsindikatorer som arbetsgruppen arbetat fram som mått på cirrosvårdens kvalitet och som granskats och prioriterats av SweHep. De som kan kopplas till variabler i SRL är märkta med ett X till höger i tabellen.

18.2.1. Processmått: Cirros generellt

Kvalitetsvariabel	**Målnivå**	**Går att extrahera variablerna från SRL**
Patienter med cirros, utan kända varicer, TPK <150 x 10^9/L eller elastografi (Fibroscan) >20 kPa, utan tidigare gastroskopi senaste 12 mån som genomgår screening-gastroskopi inom 12 månader. Tiden räknas från när antingen TPK eller elastografi uppfyller kriterierna.	>80 %	X
Patienter med cirros med Child-Pugh A och B som genomgår två radiologiska HCC-screeningar de senaste 16 månader (inkluderar de två senaste undersökningstillfällena).	>80 %	X
Patienter med dekompenserad cirros som erhållit namngiven kontaktsjuksköterska		
Patienter som genomgått riskbedömning gällande undernäring 1 gång/år alternativt vid dekompensation (enligt RFH-NPT)		
Patienter med identifierad risk för undernäring som bedöms av dietist inom 1 månad.	>60 % (initialt)	

18.2.2. Processmått: Cirros med dekompensation

Kvalitetsvariabel	Målnivå	Går att extrahera variablerna från SRL
Sjukhusvårdade patienter med cirros och klinisk ascites som genomgår diagnostisk laparocentes under vårdtillfället, med kontroll av Asc-LPK poly/mono	>70 %	
Patienter med cirros och medelstora/stora varicer vid gastroskopi som erhåller primärprofylax med NSBB eller EBL.	>90 %	X
Patienter med cirros som söker akut för GI-blödning och som genomgår gastroskopi inom 24 timmar.	>90 % Mät tiden från ankomst till sjukhus till gastroskopi	
Patienter med diagnosen hepatisk encefalopati som har behandling med laktulos eller rifaximin vid utskrivning.	>90 %	X

18.2.3. Utfallsmått: Cirros generellt

Kvalitetsvariabel	Målnivå	Går att extrahera variablerna från SRL
Tid från cirrosdiagnos till första dekompensation Dekompensation = ascites, varixblödning, hepatisk encefalopati		X
Transplantationsfri patientöverlevnad (tid från första cirrosdiagnos till död) Patienter som levertransplanteras censureras		X
Transplantationsfri patientöverlevnad från första dekompensation (ascites, varixblödning, hepatisk encefalopati) till död Patienter som levertransplanteras censureras		X
Andelen patienter med dekompensation som sätts på väntelista för levertransplantation Dekompensation = ascites, varixblödning, hepatisk encefalopati		X
Andelen patienter som behöver återinläggas akut inom 28 dagar efter slutenvård på grund av ascites, varixblödning, hepatisk encefalopati eller bakteriell infektion	<30 %	
Mortalitet inom 6 veckor från en varixblödning.		X

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

18.3. Patientrapporterade mått (PREM OCH PROM)

PREM står för ”Patient Reported Experience Measures” och mäter patientens upplevelse av och tillfredsställelse med vården, medan PROM står för ”Patient Reported Outcome Measures” och mäter funktion samt hälsorelaterad livskvalitet. Nedanstående PREM och PROM-mått har utarbetats av nationella arbetsgruppen för cirros och föreslås användas i vården av patienter med cirros. Måtten bygger på en amerikansk studie på patienter med cirros [18], med anpassning till svenska förhållanden. Specifika frågor om dekompensation har uteslutits för att samma frågebatteri ska kunna användas till alla patienter med cirros.

18.3.1. PREM

Så här var det för mig:					
	Instämmer helt	**Instämmer till stor del**	**Instämmer delvis**	**Instämmer inte alls**	**Ej aktuellt**
Jag fick bra information om egenvård ”hur jag bäst sköter min hälsa” och om mina mediciner så att jag förstod vilken effekt de har och hur de ska användas.					
Jag fick både muntlig och skriftlig information av min vårdgivare.					
Jag fick bästa möjliga medicinska vård (så gott jag själv kan bedöma).					
Vårdgivaren bemötte mig med respekt och omtanke.					
Jag fick delta i beslut om min vård.					
Jag vet när det är viktigt att söka vård om mina symtom försämras.					

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

18.3.2. PROM

Under de senaste fyra veckorna har …							
	Hela tiden	**Större delen av tiden**	**En stor del av tiden**	**En del av tiden**	**En liten del av tiden**	**Knappt någon tid alls**	**Ingen del av tiden**
… du varit trött eller utmattad?							
… du bekymrat dig över hur din leversjukdom påverkar din familj?							
… du känt dig så nere att ingenting har kunnat muntra upp dig?							
… kravet på att avstå från alkohol påverkat din sinnesstämning negativt?							
… du haft svårigheter att sova på natten?							
… du haft besvär med lös avföring?							
… du haft svårt att utföra aktiviteter som kräver koncentration eller tankeverksamhet?							
… du besvärats av nedsatt muskelstyrka?							
… du haft minskad aptit?							
… du haft muskelkramper?							
… du besvärats av obehag eller smärta i magen?							
… du upplevt svullnad i dina fötter och/eller ben?							
… du upplevt svullnad i din mage?							

19. Underlag för nivåstrukturering avseende omhändertagandet av patient med cirros

Nivåstruktureringen i vårdprogrammet är väsentligen densamma som idag. En skillnad är introduktionen av FIB-4 inom primärvården. FIB-4 är ett komplement till ultraljud av levern, hos patienter >35 år med NAFLD eller ALD, och som har förhöjda transaminaser. Vid ett högt eller intermediärt värde på FIB-4 hos denna patientgrupp rekommenderas remiss till specialist i gastroenterologi för elastografi.

A. Primärvård

1. Remittera till gastroenterolog/hepatolog om det finns misstanke på cirros. Till exempel:
   - Förhöjt FIB-4 hos patient med NAFLD eller ALD med förhöjda transaminaser eller steatos på ultraljud buk.
   - Ultraljud buk visar oregelbunden lever eller stor mjälte.
   - Lab visar sänkt albumin eller TPK, eller förhöjt PK(INR) och bilirubin.
   - Gastroskopi visar esofagusvaricer.
   - Nydebuterad ascites.

B. Öppen- och sluten specialistvård (gastroenterologi/hepatologi) på länsdels- eller länssjukhus eller motsvarande

1. Basal utredning av levercirros
2. Diagnostik av cirros med elastografi och vid behov leverbiopsi.
3. Kontroller av patienter med kompenserad eller dekompenserad cirros.
4. Insättning av icke-selektiv betablockerare
5. Nutritionsscreening av sjuksköterska
6. Basal nutritionsbedömning av dietist.
7. HCC-övervakning med ultraljud inklusive basal utredning vid misstänkt HCC.
8. Kartläggning av omvårdnadsbehov. (Vid länssjukhus: om möjligt kontaktsjuksköterska).
9. Buktappning av ascites och behandling av SBP.
10. Utredning av AKI och behandling av HRS-AKI.
11. Utredning och behandling av HE.
12. Handläggning av akut gastrointestinal blödning hos patient med cirros
13. Ligaturbehandling av esofagusvaricer.
14. Ställningstagande till TIPS.
15. Ställningstagande och påbörjande av levertransplantationsutredning.

C. Högspecialiserad enhet (universitetssjukhus)

1. Samtliga under punkt B.
2. Levertransplantationsutredning (komplett).
3. MDK levertumör och beslut om behandling av HCC.
4. Behandling av HCC hos patient med cirros.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

D. Nationell högspecialiserad vård (NHV)

1. Levertransplantation (Karolinska universitetssjukhuset och Sahlgrenska universitetssjukhuset)
2. Intensivvård där levertransplantation kan vara indicerad (Karolinska universitetssjukhuset och Sahlgrenska universitetssjukhuset)
3. Primär skleroserande kolangit (PSC) Patienter med PSC med nytillkommen dominant stenos eller annan nytillkommen misstänkt dysplastisk förändring i lever eller gallgångar bedöms vid nationell multidisciplinär konferens (MDK) för beslut om eventuell avancerad diagnostik och behandling (Skånes, Karolinska, Norrlands och Sahlgrenska universitetssjukhusen samt Akademiska sjukhuset)
4. Transjugulär intrahepatisk shunt (TIPS) oavsett orsak och indikation (Skånes, Karolinska och Sahlgrenska universitetssjukhusen samt Akademiska sjukhuset)

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

20. Förslag för fördjupning

Detta vårdprogram bygger till stor del på nationella och internationella riktlinjer med översikter inom respektive område. Vi kan rekommendera följande publikationer för de som är intresserade av en fördjupning.

- EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69:406-60.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol 2018, 69:154-181.
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51:237-67.
- EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659-89.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64:1388-402.
- Fabrellas N, Carol M, Palacio E, Aban M, Lanzillotti T, Nicolao G, et al. Nursing Care of Patients With Cirrhosis: The LiverHope Nursing Project. Hepatology (Baltimore, Md). 2020;71:1106-16.
- Gines P, Krag A, Abraldes JG, Sola E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. Lancet. 2021;398(10308):1359-76.
- Mazzarelli C, Prentice WM, Heneghan MA, Belli LS, Agarwal K, Cannon MD. Palliative care in end-stage liver disease: Time to do better? Liver transplantation 2018;24:961-8.
- Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. Journal of Hepatology. 2019;70:172-93.
- Nationellt vårdprogram för levertransplantation. https://svenskgastroenterologi.se/wp-content/uploads/2020/05/2020-vardprogram-levertransplantation.pdf
- Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede – Vägledning, rekommendationer och indikatorer (socialstyrelsen.se) Socialstyrelsen 2013. Report No.: 2013-6-4.
- Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance AASLD. Hepatology. 2021;73(1):366-413.
- Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2019;38:485-521.
- Regionala cancercentrum i samverkan: Nationellt vårdprogram för levercellscancer. 2020. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/nationellt-vardprogram-levercellscancer.pdf.
- Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):16.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor 2018 [updated juni 2018. Available from: www.socialstyrelsen.se.
- Svensk Gastroenterologisk Förenings riktlinjer för lever- och gallvägssjukdomar. https://svenskgastroenterologi.se/riktlinjer/lever-gallvags-och-pankreassjukdomar/

21. Nationell arbetsgrupp för levercirros

21.1. Nationella arbetsgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av representanter från samtliga sex sjukvårdsregioner samt patientföreträdare och har tillsatts av Nationellt programområde för mag-tarmsjukdomar.

21.2. Nationella arbetsgruppens ordförande och medlemmar

Per Stål, ordförande, adjungerad professor, överläkare, Sektionen för lever- och pankreassjukdomar, Medicinsk enhet Övre Buk, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Anna Cederborg, specialistläkare, Sektionen för Gastroenterologi, Specialistmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Maria Dahlström Roos, processledare, Västra Götalandsregionen

Maria Hjorth, specialistsjuksköterska i medicin, Mag-tarmmottagningen, Medicinkliniken, Falu lasarett

Stergios Kechagias, professor, överläkare, Mag-tarmmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Peter Liljemark, patientrepresentant, Region Värmland

Catarina Lindqvist, med dr, legitimerad dietist, specialist inom gastroenterologi med inriktning hepatologi, Medicinsk enhet Klinisk Nutrition, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Gudrun Nyström, patientrepresentant, Region Norrbotten

Antti Oksanen, överläkare, Sektionen för lever- och pankreassjukdomar, Medicinsk enhet Övre Buk, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Nima Sadat Gousheh, överläkare, Medicinskt centrum Södra Lappland, Lycksele, samt Gastroenterologiska sektionen, Norrlands Universitetssjukhus

Konstantina Sargenti, med dr, specialistläkare, Sektionen för Gastroenterologi, Skånes Universitetssjukhus

21.3. Adjungerade författare

Gunilla Ajne, Med. Dr, överläkare, Medicinsk Enhet Gynekologi och reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Annika Bergquist, adj. professor, överläkare, Sektionen för lever- och pankreassjukdomar, Medicinsk enhet Övre Buk, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Helena Lundqvist, leg fysioterapeut, Sektionen för Gastroenterologi, Skånes Universitetssjukhus (Understödjande behandling)

Maria Magnusson, med dr, överläkare, sektionschef, Koagulationsmottagningen A10:03, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Ann-Sophie Niemand-Wind, Leg. Kurator, Sektionen för Gastroenterologi, Skånes Universitetssjukhus Malmö

Fredrik Rorsman, docent, överläkare, Sektionen för Gastroenterologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Staffan Wahlin, docent, överläkare, Sektionen för lever- och pankreassjukdomar, Medicinsk enhet Övre Buk, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

21.4. Externa granskare

Sara Lindholm, specialist i allmänmedicin, Region Halland, ordförande nationell arbetsgrupp kunskapsstöd, NPO mag- och tarmsjukdomar (Utredning i primärvård)

Rupesh Rajani, Med. Dr., överläkare, Sektionen för lever- och pankreassjukdomar, Medicinsk enhet Övre Buk, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge (Portavenstrombos)

Ursula Scheibling, överläkare, palliativa enheten, Region Kalmar (Palliativ behandling)

Anna Ågren, docent, överläkare, Koagulationsmottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset (Portavenstrombos)

21.5. Jäv och andra bindningar i arbetsgruppen

Per Stål har varit huvudprövare för kliniska studier av obeticholsyra (Intercept), semaglutide (NovoNordisk) och pembrolizumab (MSD). Per Stål har under 2018–2021 erhållit föreläsararvoden från NovoNordisk, Ipsen, MSD, Eisai, Norgine, Intercept, Roche och SOBI.

Stergios Kechagias har varit huvudprövare för klinisk studie av obetikolsyra (Intercept). Stergios Kechagias har under 2018–2021 erhållit föreläsararvode från Gilead och MSD.

Maria Hjorth har under perioden 2018–2021 erhållit föreläsararvoden från Janssen, Kvinnojouren i Dalarna, Norgine och Takeda.

Anna Cederborg har under 2018–2021 erhållit föreläsararvoden från Norgine A/S, Intercept, Almirall ApS, Dietisternas riksförbund, AOP Orphan Pharmaceuticals Sweden AB, Mediahuset i Göteborg AB, Ferring Läkemedel AB.

Antti Oksanen har under 2018–2021 erhållit föreläsararvoden från Abbvie, Norgine A/S, MSD, Novartis, Intercept, Ferring, Ipsen, Esai, AUP Orphan

Övriga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens och adjungerades jävsdeklarationer, inklusive

föreläsaruppdrag, går att få från respektive uppdragsgivande organisation, till exempel regionen en medverkande person arbetar i.

21.6. Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av Nationellt programområde mag- och tarmsjukdomar, vilken utsett Per Stål till vårdprogramgruppens ordförande.

Sjukvårdsregionerna har utsett övriga representanter till arbetsgruppen. Innan remissutskick har vårdprogrammet granskats av representanter för Nationellt programområde mage-tarm samt Svensk Gastroenterologisk Förenings utskott för lever-, gallvägs- och pankreassjukdomar.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

22. Referenser

1. Gines P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis. Lancet. 2021;398:1359-76.
2. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015;63:237-64.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64:1388-402.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. J Hepatol. 2016;64:179-202.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69:406-60.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2018;69:154-81.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70:172-93.
8. 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;73:366-413.
9. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60:715-35.
10. European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010;53:397-417.
11. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51:237-67.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75:659-89.
13. Svensk Gastroenterologisk Förening: Ascites och njursvikt vid levercirros – utredning och behandling. 2016. https://svenskgastroenterologi.se/wp-content/uploads/2017/06/2016-Ascites-och-njursvikt-vid-levercirros.pdf.
14. Svensk Gastroenterologisk Förening: Varicer i esofagus och ventrikel – handläggning och behandling. 2016. https://svenskgastroenterologi.se/wp-content/uploads/2017/06/final__varicer_nr_160510.pdf.
15. Regionala cancercentrum i samverkan: Nationellt vårdprogram för levercellscancer. 2020. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/nationellt-vardprogram-levercellscancer.pdf.
16. Collaboration A. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care. 2003;12:18-23.
17. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. 2013;66:726-35.

18. Kanwal F, Tapper EB, Ho C, et al. Development of Quality Measures in Cirrhosis by the Practice Metrics Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019;69:1787-97.

19. Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, et al. Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year population-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43:1330-9.

20. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol. 2013;58:593-608.

21. Williams R, Aspinall R, Bellis M, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. Lancet. 2014;384:1953-97.

22. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology. 2015;148:547-55.

23. Thuluvath PJ, Kantsevoy S, Thuluvath AJ, et al. Is cryptogenic cirrhosis different from NASH cirrhosis? J Hepatol. 2018;68:519-25.

24. Poonawala A, Nair SP,Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology. 2000;32:689-92.

25. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Gastroenterology. 2008;134:1655-69.

26. 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;63:1272-84.

27. 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;74:670-85.

28. Wiest R, Lawson M,Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J Hepatol. 2014;60:197-209.

29. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. J Hepatol. 2019;71:811-22.

30. Sole C, Pose E, Sola E, et al. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2018;38:1891-901.

31. Wright G, Noiret L, Olde Damink SW, et al. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2011;31:163-75.

32. Merli M, Giusto M, Lucidi C, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. Metab Brain Dis. 2013;28:281-4.

33. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. J Hepatol. 2020;73:1526-47.

34. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hepatol. 2014;60:1310-24.

35. Albillos A, Lario M,Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. J Hepatol. 2014;61:1385-96.

36. Rodriquez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). J Hepatol. 2005;42:924-7.

37. Moller S,Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. Eur Heart J. 2013;34:2804-11.

38. Voiosu AM, Daha IC, Voiosu TA, et al. Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2015;35:2547-55.

39. Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, et al. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. J Hepatol. 2021;75 Suppl 1:S14-S26.

40. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor. 2018. 978-91-7555-470-9

41. Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology. 1996;23:1025-9.

42. Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J, et al. Alcohol and cirrhosis: dose--response or threshold effect? J Hepatol. 2004;41:25-30.

43. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. Addiction. 2001;96 Suppl 1:S19-33.

44. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut. 1997;41:845-50.

45. Mandayam S, Jamal MM,Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. Seminars in liver disease. 2004;24:217-32.

46. Day CP. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? J R Coll Physicians Lond. 2000;34:557-62.

47. Lelbach WK. Epidemiology of alcoholic liver disease. Prog Liver Dis. 1976;5:494-515.

48. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2001;25:502-7.

49. Wechsler H,Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. J Stud Alcohol. 1998;59:122-4.

50. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, et al. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. Alcohol Clin Exp Res. 1995;19:635-41.

51. Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. Hepatology. 1997;25:108-11.

52. Buch S, Stickel F, Trepo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. Nat Genet. 2015;47:1443-8.

53. Fuster D,Samet JH. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. N Engl J Med. 2018;379:1251-61.

54. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:16.

55. Ajmera V, Belt P, Wilson LA, et al. Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Modest Alcohol Use Is Associated With Less Improvement in Histologic Steatosis and Steatohepatitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2018;16:1511-20 e5.

56. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). J Hepatol. 2012;57:384-91.

57. Ekstedt M, Franzen LE, Holmqvist M, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol. 2009;44:366-74.

58. Mitchell T, Jeffrey GP, de Boer B, et al. Type and Pattern of Alcohol Consumption is Associated With Liver Fibrosis in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. The American journal of gastroenterology. 2018;113:1484-93.

59. Aberg F, Puukka P, Salomaa V, et al. Risks of Light and Moderate Alcohol Use in Fatty Liver Disease: Follow-Up of Population Cohorts. Hepatology. 2020;71:835-48.

60. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende. 2019.

61. Team UR. Effectiveness of treatment for alcohol problems: findings of the randomised UK alcohol treatment trial (UKATT). *BMJ*. 2005;331:541.

62. Degre D, Stauber RE, Englebert G, et al. Long-term outcomes in patients with decompensated alcohol-related liver disease, steatohepatitis and Maddrey's discriminant function <32. J Hepatol. 2020.

63. Tsochatzis EA, Bosch J,Burroughs AK. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. Hepatology. 2012;56:1983-92.

64. Raynard B, Balian A, Fallik D, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. Hepatology. 2002;35:635-8.

65. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. Gastroenterology. 2009;137:549-57.

66. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. Hepatology. 2017;65:1293-305.

67. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2019;38:485-521.

68. Chaney A. Treating the patient with nonalcoholic fatty liver disease. The Nurse practitioner. 2015;40:36-42; quiz -3.

69. Sewter R, Heaney S,Patterson A. Coffee Consumption and the Progression of NAFLD: A Systematic Review. Nutrients. 2021;13.

70. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43:562-74.

71. Alferink LJM, Fittipaldi J, Kiefte-de Jong JC, et al. Coffee and herbal tea consumption is associated with lower liver stiffness in the general population: The Rotterdam study. J Hepatol. 2017;67:339-48.

72. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017;66:153-94.

73. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series(☆). J Hepatol. 2020;73:1170-218.

74. Kaberg M, Naver G, Hammarberg A, et al. Incidence and spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) in people who inject drugs at the Stockholm Needle Exchange-Importance for HCV elimination. J Viral Hepat. 2018;25:1452-61.

75. Platt L, Minozzi S, Reed J, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD012021.

76. Veldhuijzen IK, Toy M, Hahne SJ, et al. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. Gastroenterology. 2010;138:522-30.

77. Liver. EAftSot. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67:370-98.

78. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet. 1983;2:1099-102.

79. Ip HM, Lelie PN, Wong VC, et al. Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA. Lancet. 1989;1:406-10.

80. Lindh M, Uhnoo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. Scandinavian journal of infectious diseases. 2008;40:436-50.

81. Harris R, Harman DJ, Card TR, et al. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2:288-97.

82. NICE.,50. Cg. Cirrhosis in over 16s: assessment and management. . https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0692/documents. 2016.

83. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. Hepatology. 2006;44:1511-7.

84. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019;71:793-801.

85. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2015;149:367-78 e5; quiz e14-5.

86. Verrill C, Markham H, Templeton A, et al. Alcohol-related cirrhosis--early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. Addiction. 2009;104:768-74.

87. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43:575-85.

88. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhouri N, et al. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. Hepatology. 2019;70:1521-30.

89. Farvardin S, Patel J, Khambaty M, et al. Patient-reported barriers are associated with lower hepatocellular carcinoma surveillance rates in patients with cirrhosis. Hepatology. 2017;65:875-84.

90. Vilar-Gomez E,Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. J Hepatol. 2018;68:305-15.

91. Caballeria L, Pera G, Arteaga I, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2018;16:1138-45 e5.

92. Abeysekera KWM, Fernandes GS, Hammerton G, et al. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:295-305.

93. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. Hepatology. 2016;63:138-47.

94. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. Gut. 2011;60:977-84.

95. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18016.

96. European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2010;53:3-22.

97. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54:328-43.

98. Strnad P, McElvaney NG,Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med. 2020;382:1443-55.

99. Tanash HA,Piitulainen E. Liver disease in adults with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. J Gastroenterol. 2019;54:541-8.

100. Goltz D, Hittetiya K, Vossing LM, et al. Alpha(1)-antitrypsin PiMZ heterozygosity has an independent aggravating effect on liver fibrosis in alcoholic liver disease. Virchows Arch. 2014;465:539-46.

101. Regev A, Guaqueta C, Molina EG, et al. Does the heterozygous state of alpha-1 antitrypsin deficiency have a role in chronic liver diseases? Interim results of a large case-control study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43 Suppl 1:S30-5.

102. Strnad P, Buch S, Hamesch K, et al. Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin Pi*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. Gut. 2019;68:1099-107.

103. European Association for Study of L. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012;56:671-85.

104. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2003;23:139-42.

105. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet. 2014;46:352-6.

106. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet. 2008;40:1461-5.

107. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2014;61:75-81.

108. Trepo E, Guyot E, Ganne-Carrie N, et al. PNPLA3 (rs738409 C>G) is a common risk variant associated with hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. Hepatology. 2012;55:1307-8.

109. Trepo E, Nahon P, Bontempi G, et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis of individual participant data. Hepatology. 2014;59:2170-7.

110. Eslam M, Valenti L,Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. J Hepatol. 2018;68:268-79.

111. Anstee QM, Seth D,Day CP. Genetic Factors That Affect Risk of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2016;150:1728-44 e7.

112. Hurley TD,Edenberg HJ. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism. Alcohol Res. 2012;34:339-44.

113. Gronbaek L, Vilstrup H, Pedersen L, et al. Family occurrence of autoimmune hepatitis: A Danish nationwide registry-based cohort study. J Hepatol. 2018;69:873-7.

114. Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2007;46:785-92.

115. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. Hepatology. 2017;65:152-63.

116. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2008;6:939-43.

117. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. Hepatology. 2008;48:196-203.

118. Oeda S, Takahashi H, Yoshida H, et al. Prevalence of pruritus in patients with chronic liver disease: A multicenter study. Hepatol Res. 2018;48:E252-E62.

119. Dull MM,Kremer AE. Treatment of Pruritus Secondary to Liver Disease. Curr Gastroenterol Rep. 2019;21:48.

120. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67:145-72.

121. Berk PD, Howe RB, Bloomer JR, et al. Studies of bilirubin kinetics in normal adults. J Clin Invest. 1969;48:2176-90.

122. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. J Hepatol. 2003;38:266-72.

123. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology. 1996;23:164-76.

124. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology. 2003;38:258-66.

125. Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. The American journal of gastroenterology. 1993;88:514-9.

126. Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. Hepatology. 2008;47:1604-14.

127. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology. 2004;40:652-9.

128. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut. 2015;64:1680-704.

129. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology. 1992;16:1343-9.

130. Trudeau W,Prindiville T. Endoscopic injection sclerosis in bleeding gastric varices. Gastrointest Endosc. 1986;32:264-8.

131. Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. Gastroenterology. 2019;156:1368-80 e10.

132. Sargenti K, Prytz H, Strand A, et al. Healthcare-associated and nosocomial bacterial infections in cirrhosis: predictors and impact on outcome. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2015;35:391-400.

133. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. Hepatology. 2012;56:2328-35.

134. Fallon MB,Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. Hepatology. 2000;32:859-65.

135. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. The American journal of gastroenterology. 2009;104:96-101.

136. Rodriguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, et al. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. Transplantation. 2012;94:1145-53.

137. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. Gut. 2005;54:691-7.

138. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. J Hepatol. 2009;51:682-9.

139. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. Liver Transpl. 2010;16:83-90.

140. D'Amico G, De Franchis R,Cooperative Study G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology. 2003;38:599-612.

141. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and ageing. 2019;48:16-31.

142. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Journal of clinical gastroenterology. 2013;47:861-70.

143. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. European journal of gastroenterology & hepatology. 2015;27:328-34.

144. Tandon P, Tangri N, Thomas L, et al. A Rapid Bedside Screen to Predict Unplanned Hospitalization and Death in Outpatients With Cirrhosis: A Prospective Evaluation of the Clinical Frailty Scale. The American journal of gastroenterology. 2016;111:1759-67.

145. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB, et al. Frailty in liver transplantation: An expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. Am J Transplant. 2019;19:1896-906.

146. Lindqvist C, Slinde F, Majeed A, et al. Nutrition impact symptoms are related to malnutrition and quality of life - A cross-sectional study of patients with chronic liver disease. Clin Nutr. 2019.

147. Kalaitzakis E, Simren M, Olsson R, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. Scand J Gastroenterol. 2006;41:1464-72.

148. Ney M, Li S, Vandermeer B, et al. Systematic review with meta-analysis: Nutritional screening and assessment tools in cirrhosis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2019.

149. Otete H, Deleuran T, Fleming KM, et al. Hip fracture risk in patients with alcoholic cirrhosis: A population-based study using English and Danish data. J Hepatol. 2018;69:697-704.

150. Asphaug L, Thiele M, Krag A, et al. Cost-Effectiveness of Noninvasive Screening for Alcohol-Related Liver Fibrosis. Hepatology. 2020;71:2093-104.

151. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, et al. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. Gastroenterology. 2018;154:1369-79.

152. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2009;7:1104-12.

153. Batts KP,Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol. 1995;19:1409-17.

154. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995;22:696-9.

155. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. The American journal of gastroenterology. 1999;94:2467-74.

156. Bravo AA, Sheth SG,Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med. 2001;344:495-500.

157. Tapper EB,Lok AS. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. N Engl J Med. 2017;377:756-68.

158. Bedossa P, Dargere D,Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38:1449-57.

159. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2005;128:1898-906.

160. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, et al. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. Gut. 2006;55:569-78.

161. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. J Hepatol. 2003;39:239-44.

162. Cassinotto C, Lapuyade B, Ait-Ali A, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography--comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. Radiology. 2013;269:283-92.

163. Foucher J, Castera L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. European journal of gastroenterology & hepatology. 2006;18:411-2.

164. Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, et al. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. PloS one. 2013;8:e58742.

165. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. Hepatology. 2008;48:1718-23.

166. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, et al. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. Hepatology. 2008;47:592-5.

167. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of hepatology. 2015;63:743-52.

168. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, et al. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. Radiology. 1989;172:389-92.

169. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, et al. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. Hepatology. 2008;47:332-42.

170. Cobbold JF, Wylezinska M, Cunningham C, et al. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis using magnetic resonance and ultrasound techniques. Gut. 2006;55:1670; author reply

171. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2009;7:689-95.

172. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60:646-9.

173. Singal AK,Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2013;3:50-60.

174. Kalra A, Wedd JP,Biggins SW. Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. Current opinion in organ transplantation. 2016;21:120-6.

175. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of hepatology. 2015;63:743-52.

176. Varices TNIECftSaToE. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. N Engl J Med. 1988;319:983-9.

177. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. Hepatology. 2016;64:2173-84.

178. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology. 2007;46:922-38.

179. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2017;65:310-35.

180. Sarin SK,Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. The American journal of gastroenterology. 1989;84:1244-9.

181. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med. 1992;117:215-20.

182. Moore KP,Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006;55 Suppl 6:vi1-12.

183. Pare P, Talbot J,Hoefs JC. Serum-ascites albumin concentration gradient: a physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. Gastroenterology. 1983;85:240-4.

184. Mauer K,Manzione NC. Usefulness of serum-ascites albumin difference in separating transudative from exudative ascites. Another look. Dig Dis Sci. 1988;33:1208-12.

185. Rector WG, Jr.,Reynolds TB. Superiority of the serum-ascites albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of "transudative" and "exudative" ascites. Am J Med. 1984;77:83-5.

186. Farias AQ, Silvestre OM, Garcia-Tsao G, et al. Serum B-type natriuretic peptide in the initial workup of patients with new onset ascites: a diagnostic accuracy study. Hepatology. 2014;59:1043-51.

187. Liu F, Kong X, Dou Q, et al. Evaluation of tumor markers for the differential diagnosis of benign and malignant ascites. Ann Hepatol. 2014;13:357-63.

188. Cascinu S, Del Ferro E, Barbanti I, et al. Tumor markers in the diagnosis of malignant serous effusions. American journal of clinical oncology. 1997;20:247-50.

189. Collazos J, Genolla J,Ruibal A. CA 125 serum levels in patients with non-neoplastic liver diseases. A clinical and laboratory study. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 1992;52:201-6.

190. Krok KL,Cardenas A. Hepatic hydrothorax. Semin Respir Crit Care Med. 2012;33:3-10.

191. Badillo R,Rockey DC. Hepatic hydrothorax: clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. Medicine. 2014;93:135-42.

192. Weissenborn K, Heidenreich S, Ennen J, et al. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2001;16:13-9.

193. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. Hepatology. 2017;66:198-208.

194. Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, et al. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2013;28:231-4.

195. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. Hepatology. 2002;35:357-66.

196. Romero-Gomez M, Montagnese S,Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2015;62:437-47.

197. Montagnese S, Russo FP, Amodio P, et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Dig Liver Dis. 2019;51:190-205.

198. Piano S, Bartoletti M, Tonon M, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. Gut. 2018;67:1892-9.

199. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, et al. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. AJR Am J Roentgenol. 2006;186:763-73.

200. Tublin ME, Dodd GD, 3rd,Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. AJR Am J Roentgenol. 1997;168:719-23.

201. Russ KB, Stevens TM,Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. Journal of clinical and translational hepatology. 2015;3:195-204.

202. Soveri I, Berg UB, Bjork J, et al. Measuring GFR: a systematic review. Am J Kidney Dis. 2014;64:411-24.

203. Brandstrom E, Grzegorczyk A, Jacobsson L, et al. GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. Nephrol Dial Transplant. 1998;13:1176-82.

204. Stevens LA,Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. J Am Soc Nephrol. 2009;20:2305-13.

205. Beben T,Rifkin DE. GFR Estimating Equations and Liver Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2015;22:337-42.

206. Francoz C, Nadim MK, Baron A, et al. Glomerular filtration rate equations for liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis: validation of current recommendations. Hepatology. 2014;59:1514-21.

207. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. N Engl J Med. 2021;385:1737-49.

208. Asrani SK, Jennings LW, Trotter JF, et al. A Model for Glomerular Filtration Rate Assessment in Liver Disease (GRAIL) in the Presence of Renal Dysfunction. Hepatology. 2019;69:1219-30.

209. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120:c179-84.

210. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. Gut. 2011;60:702-9.

211. Allegretti AS, Sola E,Gines P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. Am J Kidney Dis. 2020;76:710-9.

212. 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.

213. Huelin P, Piano S, Sola E, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2017;15:438-45 e5.

214. Piano S, Schmidt HH, Ariza X, et al. Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2018;16:1792-800 e3.

215. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. J Hepatol. 2011;55:315-21.

216. Montoliu S, Balleste B, Planas R, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2010;8:616-22; quiz e80.

217. Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. Clin Nephrol. 2006;65:28-33.

218. Tariq R,Singal AK. Management of Hepatorenal Syndrome: A Review. Journal of clinical and translational hepatology. 2020;8:192-9.

219. Huelin P, Sola E, Elia C, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. Hepatology. 2019;70:319-33.

220. Diamond JR,Yoburn DC. Nonoliguric acute renal failure associated with a low fractional excretion of sodium. Ann Intern Med. 1982;96:597-600.

221. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. Hepatology. 2003;37:192-7.

222. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. Liver Transpl. 2013;19:602-10.

223. Korbitz PM, Gallagher JP, Samant H, et al. Performance of echocardiography for detection of portopulmonary hypertension among liver transplant candidates: Meta-analysis. Clin Transplant. 2020;34:e13995.

224. Moller S,Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut. 2008;57:268-78.

225. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, et al. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. J Cardiol. 2016;67:125-30.

226. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology. 2005;42:439-47.

227. Socialstyrelsen. Att förebygga och behandla undernäring. Kunskapsstöd i hälso- och sjukvård och socialtjänst. 2019.

228. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. Dig Dis Sci. 2016;61:1735-43.

229. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. Journal of Hepatology. 2019;70:172-93.

230. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019;38:1-9.

231. Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021;74:1611-44.

232. Serper M, Tao SY, Kent DS, et al. Inpatient Frailty Assessment Is Feasible and Predicts Nonhome Discharge and Mortality in Decompensated Cirrhosis. Liver Transpl. 2021.

233. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, et al. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2021;75 Suppl 1:S147-S62.

234. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56:M146-56.

235. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2017;66:564-74.

236. Santos LA,Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. Biomed Res Int. 2016;2016:1423462.

237. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 2005;353:2254-61.

238. Longacre AV, Imaeda A, Garcia-Tsao G, et al. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. Hepatology. 2008;47:169-76.

239. Schepke M, Kleber G, Nürnberg D, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Hepatology. 2004;40:65-72.

240. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2019;393:1597-608.

241. Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, et al. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. Gut. 2010;59:729-35.

242. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, et al. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology. 1994;20:34-8.

243. Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology. 2007;133:818-24.

244. Krag A, Wiest R,Gluud LL. Fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. The American journal of gastroenterology. 2010;105:1444; author reply -5.

245. Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. J Hepatol. 2008;48:774-9.

246. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, et al. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. European journal of gastroenterology & hepatology. 2016;28:1450-4.

247. Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, et al. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:866-74.

248. Terg R, Casciato P, Garbe C, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. J Hepatol. 2015;62:1056-60.

249. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, et al. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2012;10:422-7.

250. Ghany MG, Morgan TR,Panel A-IHCG. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2020;71:686-721.

251. Strikas RA, Centers for Disease C, Prevention, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years--United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64:93-4.

252. Song JY, Cheong HJ, Ha SH, et al. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2007;39:159-63.

253. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, et al. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. Journal of gastroenterology and hepatology. 2011;26:996-1003.

254. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, et al. Randomised controlled trial of lactulose versus rifaximin for prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with acute variceal bleed. Gut. 2015;64:1341-2.

255. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee,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;76:1151-84.

256. Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology. 2012;143:1253-60 e4.

257. Leggio L,Lee MR. Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients with Alcoholic Liver Disease. Am J Med. 2017;130:124-34.

258. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. Hepatology. 2013;58:872-80.

259. (RAV). RfAT. Behandling av hepatit B-virusinfektion hos vuxna och barn – Rekommendation 2019. https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/hbv_rekommendation_190513.pdf. 2019.

260. (RAV). RfAT. Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn. https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/hcv-bakgrund-171213.pdf. 2017.

261. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018;69:461-511.

262. Kechagias S, Nasr P, Blomdahl J, et al. Established and emerging factors affecting the progression of nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism: clinical and experimental. 2020;154183.

263. Thoma C, Day CP,Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. J Hepatol. 2012;56:255-66.

264. Lee YH, Jung KS, Kim SU, et al. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). J Hepatol. 2015;63:486-93.

265. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. Gastroenterology. 2015;149:379-88; quiz e15-6.

266. Goh GB, Schauer PR,McCullough AJ. Considerations for bariatric surgery in patients with cirrhosis. World J Gastroenterol. 2018;24:3112-9.

267. Roberts EA, Schilsky ML,American Association for Study of Liver D. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology. 2008;47:2089-111.

268. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015;63:971-1004.

269. Borssen AD, Palmqvist R, Kechagias S, et al. Histological improvement of liver fibrosis in well-treated patients with autoimmune hepatitis: A cohort study. Medicine. 2017;96:e7708.

270. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019;69:394-419.

271. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2018;378:2171-81.

272. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. The American journal of gastroenterology. 2015;110:646-59; quiz 60.

273. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. Journal of hepatology. 2018;69:406-60.

274. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 2013;368:11-21.

275. Chen PH, Chen WC, Hou MC, et al. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. Journal of hepatology. 2012;57:1207-13.

276. I: Surveillance report 2016 – Acute upper gastrointestinal bleeding (2012) NICE guideline CG141. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)

Copyright © NICE 2016.; 2016.

277. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension. Gut. 2020;69:1173-92.

278. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. Liver. 1993;13:156-62.

279. Morando F, Maresio G, Piano S, et al. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: a new model of care coordination by consultant hepatologists. J Hepatol. 2013;59:257-64.

280. Pockros PJ,Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. Gastroenterology. 1986;90:1827-33.

281. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol. 2003;39:187-92.

282. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. Gut. 2010;59:98-104.

283. Stiehm AJ, Mendler MH,Runyon BA. Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by the spot urine Na/K ratio in 729 specimens from cirrhotics with ascites: approximately 90% accuracy as compared to 24-hr urine Na excretion Hepatology. 2002;36:222A.

284. Lin CH, Shih FY, Ma MH, et al. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? Dig Liver Dis. 2005;37:946-51.

285. Pache I,Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:525-9.

286. Gines P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology. 1988;94:1493-502.

287. Wong F, Sniderman K, Liu P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. Ann Intern Med. 1995;122:816-22.

288. Wong F, Sniderman K, Liu P, et al. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gastroenterology. 1997;112:899-907.

289. Gerbes AL, Gulberg V, Waggershauser T, et al. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. Hepatology. 1998;28:683-8.

290. Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. Gastroenterology. 2017;152:157-63.

291. Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. J Hepatol. 2004;40:228-33.

292. Gulberg V, Liss I, Bilzer M, et al. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Digestion. 2002;66:127-30.

293. Russo MW, Sood A, Jacobson IM, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality. The American journal of gastroenterology. 2003;98:2521-7.

294. White J,Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. Appl Health Econ Health Policy. 2012;10:299-308.

295. Macken L, Hashim A, Mason L, et al. Permanent indwelling peritoneal catheters for palliation of refractory ascites in end-stage liver disease: A systematic review. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2019;39:1594-607.

296. Garbuzenko DV,Arefyev NO. Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. World journal of hepatology. 2017;9:1197-204.

297. Orman ES,Lok AS. Outcomes of patients with chest tube insertion for hepatic hydrothorax. Hepatol Int. 2009;3:582-6.

298. Xiol X, Tremosa G, Castellote J, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. Transpl Int. 2005;18:672-5.

299. Serste T, Moreno C, Francoz C, et al. The impact of preoperative hepatic hydrothorax on the outcome of adult liver transplantation. European journal of gastroenterology & hepatology. 2010;22:207-12.

300. Ditah IC, Al Bawardy BF, Saberi B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: A systematic review and cumulative meta-analysis. World journal of hepatology. 2015;7:1797-806.

301. Hou F, Qi X,Guo X. Effectiveness and Safety of Pleurodesis for Hepatic Hydrothorax: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2016;61:3321-34.

302. Huang PM, Kuo SW, Chen JS, et al. Thoracoscopic Mesh Repair of Diaphragmatic Defects in Hepatic Hydrothorax: A 10-Year Experience. Ann Thorac Surg. 2016;101:1921-7.

303. Cirrhosis in over 16s. Assessment and management. . NICE guideline NG50. Methods, evidence, and recommendations. . 2016;237-69.

304. Gluud LL, Vilstrup H,Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;CD003044.

305. Uribe M, Campollo O, Vargas F, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. Hepatology. 1987;7:639-43.

306. Kimer N, Krag A, Moller S, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40:123-32.

307. Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, et al. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:39-45.

308. Bannister CA, Orr JG, Reynolds AV, et al. Natural History of Patients Taking Rifaximin-alpha for Recurrent Hepatic Encephalopathy and Risk of Future Overt Episodes and Mortality: A Post-hoc Analysis of Clinical Trials Data. Clin Ther. 2016;38:1081-9 e4.

309. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2014;12:1390-7 e2.

310. Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutierrez T, et al. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. Nutr J. 2013;12:74.

311. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. Hepatology. 2017;66:1727-38.

312. Kao D, Roach B, Park H, et al. Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy. Hepatology. 2016;63:339-40.

313. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5:CD001939.

314. Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, et al. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. Hepatology. 2018;67:700-10.

315. Lee EW, Saab S, Kaldas F, et al. Coil-Assisted Retrograde Transvenous Obliteration (CARTO): An Alternative Treatment Option for Refractory Hepatic Encephalopathy. The American journal of gastroenterology. 2018;113:1187-96.

316. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Hepatol. 1999;30:890-5.

317. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). J Hepatol. 2014;60:275-81.

318. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. Hepatology. 2012;56:2305-15.

319. Rimola A, Salmeron JM, Clemente G, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. Hepatology. 1995;21:674-9.

320. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology. 1991;100:1737-42.

321. Bajaj JS, Reddy RK, Tandon P, et al. Prediction of Fungal Infection Development and Their Impact on Survival Using the NACSELD Cohort. The American journal of gastroenterology. 2018;113:556-63.

322. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med. 1999;341:403-9.

323. Guevara M, Terra C, Nazar A, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. J Hepatol. 2012;57:759-65.

324. Thevenot T, Bureau C, Oberti F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. J Hepatol. 2015;62:822-30.

325. Fernandez J, Angeli P, Trebicka J, et al. Efficacy of Albumin Treatment for Patients with Cirrhosis and Infections Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2019.

326. Angeli P, Gines 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.

327. Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. Hepatology. 2002;36:941-8.

328. Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. Hepatology. 2016;63:983-92.

329. Guevara M, Gines P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. Hepatology. 1998;28:416-22.

330. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. Hepatogastroenterology. 2003;50:1753-5.

331. Gines P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. Gastroenterology. 2002;123:1839-47.

332. Staufer K, Roedl K, Kivaranovic D, et al. Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients-outcome and clinical implications. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2017;37:843-50.

333. Wu VC, Ko WJ, Chang HW, et al. Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: effect on postoperative outcomes. J Am Coll Surg. 2007;205:266-76.

334. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315:2190-9.

335. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. Liver Transpl. 2011;17:1328-32.

336. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. Transplantation. 1995;59:361-5.

337. Luca A, Caruso S, Milazzo M, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. Radiology. 2012;265:124-32.

338. Luca A, Miraglia R, Caruso S, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. Gut. 2011;60:846-52.

339. Senzolo M, T MS, Rossetto V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2012;32:919-27.

340. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Journal of clinical gastroenterology. 2010;44:448-51.

341. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2012;10:776-83.

342. Werner KT, Sando S, Carey EJ, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. Dig Dis Sci. 2013;58:1776-80.

343. Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, et al. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2012;32:1465-76.

344. Priyanka P, Kupec JT, Krafft M, et al. Newer Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis in Patients with and without Cirrhosis. Int J Hepatol. 2018;2018:8432781.

345. Davis KA, Joseph J,Nisly SA. Direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cirrhosis: a comparison of outcomes. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2020.

346. Steuber TD, Howard ML,Nisly SA. Direct Oral Anticoagulants in Chronic Liver Disease. Ann Pharmacother. 2019;53:1042-9.

347. Weinberg EM, Palecki J,Reddy KR. Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Cirrhosis and Cirrhosis-Associated Portal Vein Thrombosis. Seminars in liver disease. 2019;39:195-208.

348. Gupta S, Castel H, Rao RV, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. Am J Transplant. 2010;10:354-63.

349. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. Gastroenterology. 2006;130:120-6.

350. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. Lancet Respir Med. 2019;7:594-604.

351. Boyer TD, Haskal ZJ,American Association for the Study of Liver D. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. Hepatology. 2010;51:306.

352. Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, et al. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. Gut. 1996;39:600-4.

353. Krowka MJ, Wiesner RH,Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: a contemporary view and look forward. J Hepatol. 2013;59:367-74.

354. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. Transplantation. 1999;67:1087-93.

355. Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K, et al. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. European journal of gastroenterology & hepatology. 2013;25:495-502.

356. Chayanupatkul M,Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. Hepatol Int. 2014;8:308-15.

357. Chen Y, Chan AC, Chan SC, et al. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. J Cardiol. 2016;67:140-6.

358. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. J Hepatol. 2005;42:68-74.

359. Arase Y, Tsuruya K, Hirose S, et al. Efficacy and Safety of 3-Year Denosumab Therapy for Osteoporosis in Patients With Autoimmune Liver Diseases. Hepatology. 2020;71:757-9.

360. Levy C, Harnois DM, Angulo P, et al. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2005;25:117-21.

361. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. Hepatology. 2007;46:1271-8.

362. Abrams GA, Concato J,Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. The American journal of gastroenterology. 1996;91:1363-6.

363. Vidot H, Carey S, Allman-Farinelli M, et al. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40:221-32.

364. Lee FY, Lee SD, Tsai YT, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. J Hepatol. 1991;12:236-40.

365. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. Hepatology. 1996;23:264-73.

366. Elfert AA, Abo Ali L, Soliman S, et al. Randomized placebo-controlled study of baclofen in the treatment of muscle cramps in patients with liver cirrhosis. European journal of gastroenterology & hepatology. 2016;28:1280-4.

367. Nakanishi H, Kurosaki M, Tsuchiya K, et al. L-carnitine Reduces Muscle Cramps in Patients With Cirrhosis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2015;13:1540-3.

368. Vidot H, Cvejic E, Carey S, et al. Randomised clinical trial: oral taurine supplementation versus placebo reduces muscle cramps in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:704-12.

369. Maimone S, Saffioti F, Oliva G, et al. Erectile dysfunction in compensated liver cirrhosis. Dig Liver Dis. 2019;51:843-9.

370. Neong SF, Billington EO,Congly SE. Sexual Dysfunction and Sex Hormone Abnormalities in Patients With Cirrhosis: Review of Pathogenesis and Management. Hepatology. 2019;69:2683-95.

371. Swain MG,Jones DEJ. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2019;39:6-19.

372. Carbone M, Bufton S, Monaco A, et al. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. J Hepatol. 2013;59:490-4.

373. de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2020.

374. Khurana S,Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2006;26:943-8.

375. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, et al. Review article: sarcopenia in cirrhosis - aetiology, implications and potential therapeutic interventions. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43:765-77.

376. Lindqvist C, Slinde F, Majeed A, et al. Nutrition impact symptoms are related to malnutrition and quality of life - A cross-sectional study of patients with chronic liver disease. Clin Nutr. 2020;39:1840-8.

377. Authority EFS. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Coumarin. 2004;2:104.

378. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. Gastroenterology. 1990;98:715-20.

379. Smith J, Horowitz J, Henderson JM, et al. Enteral hyperalimentation in undernourished patients with cirrhosis and ascites. Am J Clin Nutr. 1982;35:56-72.

380. Kearns PJ, Young H, Garcia G, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. Gastroenterology. 1992;102:200-5.

381. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, et al. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2016;14:454-60 e3; quiz e33.

382. Ferrucci LM, Bell BP, Dhotre KB, et al. Complementary and alternative medicine use in chronic liver disease patients. Journal of clinical gastroenterology. 2010;44:e40-5.

383. Philips CA, Augustine P, Rajesh S, et al. Complementary and Alternative Medicine-related Drug-induced Liver Injury in Asia. Journal of clinical and translational hepatology. 2019;7:263-74.

384. Brown AC. Liver toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 2 of 5 series. Food Chem Toxicol. 2017;107:472-501.

385. Navarro VJ, Belle SH, D'Amato M, et al. Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. PloS one. 2019;14:e0221683.

386. Gluud LL, Langholz E,Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:859-71.

387. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. Hepatology. 2005;41:588-94.

388. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β-blocker for prevention of variceal rebleeding. Hepatology. 2016;63:581-9.

389. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology. 1990;12:716-24.

390. Bauer TM, Follo A, Navasa M, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rufloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. Dig Dis Sci. 2002;47:1356-61.

391. Di Pascoli M, Ceranto E, De Nardi P, et al. Hospitalizations Due to Cirrhosis: Clinical Aspects in a Large Cohort of Italian Patients and Cost Analysis Report. Digestive diseases. 2017;35:433-8.

392. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. The American journal of gastroenterology. 2012;107:1043-50.

393. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. Gastroenterology. 2009;137:885-91, 91 e1.

394. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2010;362:1071-81.

395. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69:182-236.

396. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2018;67:358-80.

397. Forner A, Reig M,Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1301-14.

398. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380:1450-62.

399. Park HJ, Jang HY, Kim SY, et al. Non-enhanced magnetic resonance imaging as a surveillance tool for hepatocellular carcinoma: Comparison with ultrasound. J Hepatol. 2020;72:718-24.

400. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2019.

401. Trepo E, Ouziel R, Pradat P, et al. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol. 2013;59:344-50.

402. Bergqvist Månsson S. Teamarbete & förbättringskunskap: Två kärnkompetenser för god och säker vård. https://www.swenurse.se/globalassets/01-svensk-sjukskoterskeforening/kvalitet/teamarbete.och.forbattringskundkap.pdf. 2017.

403. Saberifiroozi M. Improving Quality of Care in Patients with Liver Cirrhosis. Middle East journal of digestive diseases. 2017;9:189-200.

404. Polis S,Fernandez R. Impact of physical and psychological factors on health-related quality of life in adult patients with liver cirrhosis: a systematic review protocol. JBI database of systematic reviews and implementation reports. 2015;13:39-51.

405. Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ, et al. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. Palliat Med. 2019;33:24-36.

406. Nagel M, Labenz C, Worns MA, et al. Impact of acute-on-chronic liver failure and decompensated liver cirrhosis on psychosocial burden and quality of life of patients and their close relatives. Health Qual Life Outcomes. 2020;18:10.

407. Lundin A, Benkel I, de Neergard G, et al. Kurator inom hälso- och sjukvård. : Lund: Studentlitteratur; 2009.

408. Lalos A, Blom B, Morén S, et al. Socialt arbete i hälso- och sjukvård. Villkor, innehåll och utmaningar.: Stockholm: Natur & Kultur.; 2014.

409. Brustia R, Savier E,Scatton O. Physical exercise in cirrhotic patients: Towards prehabilitation on waiting list for liver transplantation. A systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018;42:205-15.

410. Aamann L, Dam G, Rinnov AR, et al. Physical exercise for people with cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12:Cd012678.

411. Aamann L, Dam G, Borre M, et al. Resistance Training Increases Muscle Strength and Muscle Size in Patients With Liver Cirrhosis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2020;18:1179-87.e6.

412. Kruger C, McNeely ML, Bailey RJ, et al. Home Exercise Training Improves Exercise Capacity in Cirrhosis Patients: Role of Exercise Adherence. Sci Rep. 2018;8:99.

413. Caputo F, Domenicali M,Bernardi M. Diagnosis and Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With End-Stage Alcoholic Liver Disease. Hepatology. 2019;70:410-7.

414. Addolorato G, Mirijello A, Barrio P, et al. Treatment of alcohol use disorders in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol. 2016;65:618-30.

415. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet. 2007;370:1915-22.

416. Fabrellas N, Carol M, Palacio E, et al. Nursing Care of Patients With Cirrhosis: The LiverHope Nursing Project. Hepatology. 2020;71:1106-16.

417. Valery PC, Powell E, Moses N, et al. Systematic review: unmet supportive care needs in people diagnosed with chronic liver disease. BMJ Open. 2015;5:e007451.

418. Vaughn-Sandler V, Sherman C, Aronsohn A, et al. Consequences of perceived stigma among patients with cirrhosis. Dig Dis Sci. 2014;59:681-6.

419. Boudreault S, Chen J, Wu KY, et al. Self-management programmes for cirrhosis: A systematic review. Journal of clinical nursing. 29.

420. Carbonneau M, Davyduke T, Congly SE, et al. Impact of specialized multidisciplinary care on cirrhosis outcomes and acute care utilization. Canadian Liver Journal. 2021;advance online article e20200017.

421. Freundlich Grydgaard M,Bager P. Health literacy levels in outpatients with liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 2018;53:1584-9.

422. Thomson MJ, Lok AS,Tapper EB. Optimizing medication management for patients with cirrhosis: Evidence-based strategies and their outcomes. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2018;38:1882-90.

423. Fridlund BJ, AC. Andersson, EK, Bala, S.V. Dahlman, G.B. Forsberg, A. Glasdam, S. Hommel, A. Kristensson, A. Lindberg, C. Sivberg, B. Sjöström-Strand, A. Wihlborg, J. Samuelsson, K. Essentials of nursing care in randomised controlled tirals of nurse-led interventions in somatic care: A systematic review. Open Journal of Nursing. 2014;181-97.

424. Palatnik A,Rinella ME. Medical and Obstetric Complications Among Pregnant Women With Liver Cirrhosis. Obstet Gynecol. 2017;129:1118-23.

425. Flemming JA, Mullin M, Lu J, et al. Outcomes of Pregnant Women With Cirrhosis and Their Infants in a Population-Based Study. Gastroenterology. 2020;159:1752-62 e10.

426. Shaheen AA,Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2010;30:275-83.

427. Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, et al. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2011;9:694-9.

428. Ingraham CR, Padia SA, Johnson GE, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement During Pregnancy: A Case Series of Five Patients. Cardiovasc Intervent Radiol. 2015;38:1205-10.

429. Hagstrom H, Hoijer J, Marschall HU, et al. Outcomes of Pregnancy in Mothers With Cirrhosis: A National Population-Based Cohort Study of 1.3 Million Pregnancies. Hepatol Commun. 2018;2:1299-305.

430. Puljic A, Salati J, Doss A, et al. Outcomes of pregnancies complicated by liver cirrhosis, portal hypertension, or esophageal varices. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29:506-9.

431. Tripodi A,Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med. 2011;365:147-56.

432. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. Hepatology. 2006;44:53-61.

433. Witters P, Freson K, Verslype C, et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:1017-29.

434. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. Gastroenterology. 2001;121:131-9.

435. Leebeek FW, Kluft C, Knot EA, et al. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. Gastroenterology. 1991;101:1382-90.

436. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, et al. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. J Thromb Haemost. 2021;19:1116-22.

437. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, et al. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. Thromb Haemost. 2018;118:1491-506.

438. Roberts LN,Bernal W. Incidence of Bleeding and Thrombosis in Patients with Liver Disease. Semin Thromb Hemost. 2020;46:656-64.

439. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. Gastroenterology. 2019;157:34-43 e1.

440. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, et al. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. The American journal of gastroenterology. 2020;115:18-40.

441. Desborough MJ, Kahan BC, Stanworth SJ, et al. Fibrinogen as an independent predictor of mortality in decompensated cirrhosis and bleeding. Hepatology. 2017;65:1079-80.

442. Drolz A, Horvatits T, Roedl K, et al. Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. Hepatology. 2016;64:556-68.

443. Budnick IM, Davis JPE, Sundararaghavan A, et al. Transfusion with Cryoprecipitate for Very Low Fibrinogen Levels Does Not Affect Bleeding or Survival in Critically Ill Cirrhosis Patients. Thromb Haemost. 2021.

444. Loffredo L,Violi F. Thrombopoietin receptor agonists and risk of portal vein thrombosis in patients with liver disease and thrombocytopenia: A meta-analysis. Dig Liver Dis. 2019;51:24-7.

445. Neeff H, Mariaskin D, Spangenberg HC, et al. Perioperative mortality after non-hepatic general surgery in patients with liver cirrhosis: an analysis of 138 operations in the 2000s using Child and MELD scores. J Gastrointest Surg. 2011;15:1-11.

446. Stephenson GR, Moretti EW, El-Moalem H, et al. Malnutrition in liver transplant patients: preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. Transplantation. 2001;72:666-70.

447. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2007;132:1261-9.

448. Reverter E, Cirera I, Albillos A, et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. J Hepatol. 2019;71:942-50.

449. Tabchouri N, Barbier L, Menahem B, et al. Original Study: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt as a Bridge to Abdominal Surgery in Cirrhotic Patients. J Gastrointest Surg. 2019;23:2383-90.

450. Lahat E, Lim C, Bhangui P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to non-hepatic surgery in cirrhotic patients with severe portal hypertension: a systematic review. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2018;20:101-9.

451. Mahmud N, Fricker Z, Serper M, et al. In-Hospital mortality varies by procedure type among cirrhosis surgery admissions. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2019;39:1394-9.

452. Rizvon MK,Chou CL. Surgery in the patient with liver disease. Med Clin North Am. 2003;87:211-27.

453. Johnson KM, Newman KL, Green PK, et al. Incidence and Risk Factors of Postoperative Mortality and Morbidity After Elective Versus Emergent Abdominal Surgery in a National Sample of 8193 Patients With Cirrhosis. Annals of surgery. 2019.

454. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, et al. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. Am J Surg. 2004;188:580-3.

455. Andraus W, Pinheiro RS, Lai Q, et al. Abdominal wall hernia in cirrhotic patients: emergency surgery results in higher morbidity and mortality. BMC Surg. 2015;15:65.

456. Telem DA, Schiano T,Divino CM. Complicated hernia presentation in patients with advanced cirrhosis and refractory ascites: management and outcome. Surgery. 2010;148:538-43.

457. Newman KL, Johnson KM, Cornia PB, et al. Perioperative Evaluation and Management of Patients With Cirrhosis: Risk Assessment, Surgical Outcomes, and Future Directions. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2020;18:2398-414 e3.

458. The Mayo risk score calculator for postoperative mortality predicion in patients with cirrhosis. www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/post-operative-mortality-risk-in-patients-with-cirrhosis/itt-20434721

459. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA, et al. Risk Prediction Models for Post-Operative Mortality in Patients With Cirrhosis. Hepatology. 2021;73:204-18.

460. The VOCAL-Penn model for postoperative mortality predicion in patients with cirrhosis. www.vocalpennscore.com

461. Kim SY, Yim HJ, Park SM, et al. Validation of a Mayo post-operative mortality risk prediction model in Korean cirrhotic patients. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2011;31:222-8.

462. Northup PG, Friedman LS,Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on Surgical Risk Assessment and Perioperative Management in Cirrhosis: Expert Review. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2019;17:595-606.

463. Amarapurkar DN. Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. Int J Hepatol. 2011;2011:519526.

464. Lewis JH,Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37:1132-56.

465. Pena MA, Horga JF,Zapater P. Variations of pharmacokinetics of drugs in patients with cirrhosis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016;9:441-58.

466. Gupta NK,Lewis JH. Review article: The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:1021-41.

467. Chandok N,Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. Mayo Clinic proceedings. 2010;85:451-8.

468. Mauri MC, Fiorentini A, Paletta S, et al. Pharmacokinetics of antidepressants in patients with hepatic impairment. Clin Pharmacokinet. 2014;53:1069-81.

469. Serste T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Hepatology. 2010;52:1017-22.

470. Dultz G, Piiper A, Zeuzem S, et al. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:459-66.

471. Wright AP, Adusumalli S,Corey KE. Statin therapy in patients with cirrhosis. Frontline gastroenterology. 2015;6:255-61.

472. Piano S, Tonon M, Vettore E, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. J Hepatol. 2017;67:1177-84.

473. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013;144:1426-37, 37.e1-9.

474. Jindal A, Rastogi A,Sarin SK. Reviewing the diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2016;10:1385-95.

475. Bajaj JS, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure: Getting Ready for Prime Time? Hepatology. 2018;68:1621-32.

476. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. Hepatology. 2015;62:243-52.

477. Artru F, Louvet A, Ruiz I, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. J Hepatol. 2017;67:708-15.

478. Goosmann L, Buchholz A, Bangert K, et al. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure predicts post-transplant mortality and impaired long-term quality of life. Liver International. 2020;41:574-84.

479. Artzner T, Michard B, Weiss E, et al. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: Stratifying utility based on pretransplant factors. Am J Transplant. 2020;20:2437-48.

480. WHO definition of palliative care. https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/

481. Touzel M,Shadd J. Content Validity of a Conceptual Model of a Palliative Approach. J Palliat Med. 2018;21:1627-35.

482. Radbruch L, De Lima L, Knaul F, et al. Redefining Palliative Care-A New Consensus-Based Definition. J Pain Symptom Manage. 2020;60:754-64.

483. Getting it right: Improving end of life care for people living with liver disease. http://www.hcvaction.org.uk/resource/getting-it-right-improving-end-life-care-people-living-liver-disease

484. Cox-North P DA, Shannon SE, Scott J, Randall Curtis J. The Transition to End-of-Life Care in End-Stage Liver Disease. 2013;15:216-7.

485. Langberg KM, Kapo JM,Taddei TH. Palliative care in decompensated cirrhosis: A review. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2018;38:768-75.

486. Mazzarelli C, Prentice WM, Heneghan MA, et al. Palliative care in end-stage liver disease: Time to do better? Liver Transpl. 2018;24:961-8.

487. Behandling af patienter med levercirrose i ambulant regi: En praktisk vejledning til sundhetdsprofessionelle. 2018-09-07 https://www.dsgh.dk/index.php/lever/ambulant-cirrose

488. Socialstyrelsen. Palliativ vård: förtydligande och konkretisering av begrepp. 2018.

489. The GSF prognostic guidance: The national GSF centre's guidance for clinicians to support earlier recognition of patients nearing the end of life. https://www.goldstandardsframework.org.uk/cd-content/uploads/files/General%20Files/Prognostic%20Indicator%20Guidance%20October%202011.pdf

490. Tandon P, Reddy KR, O'Leary JG, et al. A Karnofsky performance status-based score predicts death after hospital discharge in patients with cirrhosis. Hepatology. 2017;65:217-24.

491. Kimbell B, Murray SA, Byrne H, et al. Palliative care for people with advanced liver disease: A feasibility trial of a supportive care liver nurse specialist. Palliat Med. 2018;32:919-29.

492. Low JTS, Rohde G, Pittordou K, et al. Supportive and palliative care in people with cirrhosis: International systematic review of the perspective of patients, family members and health professionals. Journal of Hepatology. 2018;69:1260-73.

493. Madan A, Barth KS, Balliet WE, et al. Chronic pain among liver transplant candidates. Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif.). 2012;22:379-84.

Appendix. Checklistor för kunskapsstöd cirros

Detta appendix innehåller checklistor som är tänkta att underlätta den praktiska handläggningen av patienter med levercirros. Vi har valt att koncentrera checklistorna till symtom på dekompensation, nutrition vid levercirros, samt handläggning på akutmottagning, i öppen- och slutenvården.

Innehåll Appendix

1. Handläggning av cirros på akutmottagningen 3

1.1. Besöksorsak? 3
1.2. Anamnes 3
1.3. Status 3
1.4. Laboratorieprover 3
1.5. Undersökningar 3
1.6. Kontakta IVA vid: 4
1.7. Riktad handläggning 4

2. Handläggning av akut gastrointestinal blödning vid cirros 5

2.1. Generell målsättning 5
2.2. Gastrointestinal blödning vid känd eller misstänkt cirros 5
2.3. Initial bedömning enligt ABC-schema 5
2.4. Akut behandling 5
2.5. Fortsatt handläggning 6

3. Handläggning av ascites vid cirros 7

3.1. Diagnostik av nydebuterad ascites av måttlig till spänd grad av oklar genes 7
3.2. Diagnostik av ascites orsakad av portal hypertension 8
3.3. Behandling av ascites 9

4. Handläggning av akut njurskada (AKI) och hepatorenalt syndrom (HRS-AKI) vid cirros 12

4.1. Diagnos av AKI 12
4.2. Åtgärd utifrån stadium av AKI 13
4.3. HRS-AKI 14

5. Handläggning av overt hepatisk encefalopati vid levercirros 15

5.1. Överväg differentialdiagnoser 15
5.2. Verifiera diagnosen 15
5.3. Behandling 16
5.4. Animal naming test (ANT) 17

6. Nutrition vid cirros 18

6.1. Allmänna råd till alla patienter med cirros 18
6.2. Screening av alla patienter med cirros 18
6.3. Att tänka på hos patienter med cirros 18
6.4. Indikationer för nutritionsbedömning hos dietist 18
6.5. Nutritionsscreening vid cirros 20

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

7. Nybesök i öppenvård hos specialist vid misstanke på cirros 21

7.1. Verifiera diagnosen 21
7.2. Etiologisk utredning 21
7.3. Förekomst av esofagogastriska varicer? 21
7.4. Förekomst av signifikanta mängder ascites? 21
7.5. Förekomst av hepatisk encefalopati (HE)? 22
7.6. Initiera screening för tidig diagnos av hepatocellulär cancer (HCC) 22
7.7. Övriga åtgärder 22

8. Fortsatt handläggning hos specialist i öppenvård 23

8.1. Kliniska undersökningar och kontroller 23
8.2. Övrigt 23

9. Öppenvårdsbesök till sjuksköterska 24

9.1. Patientutbildning 24
9.2. Omvårdnad oavsett sjukdomsgrad 24
9.3. Kompenserad cirros 24
9.4. Dekompenserad cirros 25

10. Omvårdnadsåtgärder i slutenvård av patient med cirros 27

10.1. Patientutbildning 27
10.2. Nutrition 27
10.3. Ascites och/eller perifera ödem 27
10.4. Gastrointestinal blödning 28
10.5. HE 28
10.6. Bakteriell infektion 28
10.7. Akut njurpåverkan – AKI 28

1. Handläggning av cirros på akutmottagningen

1.1. Besöksorsak?

- Gastrointestinal blödning, ascites, HE? → se specifika checklistor

1.2. Anamnes

- Tecken till blödning? (hematemes, melena?)
- Tecken till infektion? (feber, frossa, diarré, hosta, urinvägsbesvär, buksmärtor?)
- Tecken till dehydrering? (diuretika, törst, små urinmängder, laktulosdos?)
- Tecken till hepatisk encefalopati? (förvirring, koncentrationssvårigheter, sömnstörning?)
- Tecken till vätskeretention? (buksvullnad, bensvullnad, små urinmängder?)
- Tecken till malnutrition? (kostintag, vätskeintag?)
- Tecken till pågående missbruk? (alkoholintag, lugnande medel?)
- Genomgång av mediciner (sedativa, hypnotika, diuretika, laktulos, antibiotika, betablockad).

1.3. Status

- Bedöm allmäntillstånd (saturation, vakenhet, ikterus, hudturgor, ödem, sår, hematom)
- Cirkulation och respiration (puls, BT, dämpning på pulm, rassel)
- Buk (vågslag, flankdämpning, ömhet, resistenser)
- Neurologi (nystagmus, flapping tremor, fokalneurologi, eventuellt ANT om misstanke på HE)

1.4. Laboratorieprover

- Hb, LPK, TPK, CRP, Na, K, Kreatinin, Albumin, ASAT, ALAT, ALP, bilirubin, PK(INR), P-glukos
- U-status (eventuellt odling)
- NPH- och blododling på vid indikation vid misstanke på infektion
- Vid ascites: diagnostisk buktappning med Asc-LPK/poly (eventuellt odling)

1.5. Undersökningar

- Rtg pulm (på vid indikation vid stegrade infektionsparametrar, HE, blödning).
- Ultraljud buk (för diagnostik av ascites, portatrombos och tumör).
- Om förvirring → överväg DT huvud.
- Vid ascites: diagnostisk buktappning (för att utesluta spontan bakteriell peritonit, se ovan).

1.6. Kontakta IVA vid:

- Akut GI-blödning där varixblödning inte kan uteslutas
- HE grad III-IV med behov av övervakning (till exempel risk för aspiration)
- Annan organsvikt (akut njurskada med behov av dialys, misstanke på akut-på-kronisk leversvikt med cirkulatorisk/respiratorisk påverkan)
- Sepsis.

1.7. Riktad handläggning

Vid GI-blödning, ascites, akut njurskada, HE (se separata checklistor)

2. Handläggning av akut gastrointestinal blödning vid cirros

2.1. Generell målsättning

- Stoppa blödning och säkerställa adekvat vävnadsperfusion.

2.2. Gastrointestinal blödning vid känd eller misstänkt cirros

- Observera att gastrointestinal blödning vid känd eller misstänkt cirros bör hanteras som varixblödning.
- Cirros kan misstänkas vid förekomst av ascites eller ikterus. Transaminaserna är vanligen lätt till måttligt förhöjda, men kan vara normala. INR och bilirubin är ofta stegrade och albumin sänkt.
- Vasoaktiva läkemedel och antibiotikaprofylax ska ordineras och administreras före diagnostisk gastroskopi.

2.3. Initial bedömning enligt ABC-schema

- Överväg snabb intubation vid konfusion eller medvetandegrumling samt vid kraftig hematemes på grund av risk för aspiration.
- Två grova intravenösa infarter. Monitorering av puls och saturation. Syrgas.
- Initial vätsketerapi med intravenöst glukos eller Ringeracetat.
- Akuta blodprover: Hb, LPK, TPK, Na, K, kreatinin, albumin, CRP, ALAT, ASAT, GT, ALP, bilirubin, INR, B-glukos. Bastest och blodgrupp.
- Relevant infektionsdiagnostik, blod- och urinodling samt lungröntgen. Vid uttalad ascites diagnostisk buktappning med beräkning av Asc-LPK med poly/mono samt Asc-odling (blododlingsflaska).
- Beställ eventuellt erytrocyter.
- Sätt ventrikelsond.
- Överväg KAD.

2.4. Akut behandling

- Terlipressin 2 mg i.v. (vid kroppsvikt <50 kg ges 1 mg i.v.). Vid symtomgivande koronar- eller perifer kärlsjukdom ges octreotid i.v., 50 µg som bolus och därefter 50 µg/timme.
- Cefotaxim 1 g i.v. som profylax. Vid misstanke på pågående infektion ställningstagande till annat antibiotikum.

2.5. Fortsatt handläggning

- Planera för akut diagnostisk och terapeutisk gastroskopi inom 24 timmar, eller omedelbart vid allvarlig blödning.
    - 250 mg erytromycin (sic) i.v. kan ges ca 30 minuter före undersökningen för att tömma ventrikeln på blod.
- Bedöm vårdnivå. Normalt IVA eller intermediäravdelning för snabba åtgärder och adekvat hemodynamisk monitorering.
- Målsättning för blodtransfusion Hb 70–80 g/L.

2.5.1. Akut gastroskopi

- Eventuellt intubationsnarkos om risk för aspiration bedöms föreligga.
- Bedöm hela övre GI-kanalen.
- Avlägsna koagler och blod.
- Ligera esofagusvaricer. GOV 2 och IGV behandlas med Histoakryl/Glubran. GOV 1 kan behandlas med antingen ligaturer eller Histoakryl/Glubran.
- Om ingen annan mer sannolik blödningskälla identifieras ska varicerna behandlas även om de inte blöder under undersökningen.

2.5.2. Fortsatt behandling

- Terlipressin i.v. 1–2 mg x 6 under 3–5 dagar. Efter gastroskopi med lyckad endoskopisk behandling kan dosen sänkas till 1 mg x 6. Alternativt octreotid 50 µg/h.
- Antibiotikaprofylax med cefotaxim 1 g x 2 med eventuell övergång till ciprofloxacin 500 mg x 2 under sammanlagt 7 dagar.
- Laktulos som profylax mot leverencefalopati. Normalt 10–30 ml x 2–3 per os.

2.5.3. Vid misslyckad blödningskontroll

- Inläggning av Danis stent inför planering för akut TIPS. Om Danis stent inte finns tillgängligt, eller vid blödning från gastriska varicer kan Sengstakensond läggas.
- Akut TIPS

2.5.4. Förebyggande TIPS vid avancerad leversjukdom

- Planera för snabb TIPS-inläggning, helst inom 3 dygn vid:
    - Child-Pugh C med 10–13 poäng. (TIPS kontraindicerad vid 14–15 poäng).
    - Child-Pugh B med pågående synlig blödning under gastroskopin.

2.5.5. Vid lyckad blödningskontroll

- Planera för sekundärprofylax
    - Behandling med icke-selektiv betablockare (propranolol eller karvedilol).
    - Fortsatta endoskopiska ligaturbehandlingar, förslagsvis med 4 veckors intervall.

3. Handläggning av ascites vid cirros

3.1. Diagnostik av nydebuterad ascites av måttlig till spänd grad av oklar genes

- Misstanke på ascites bör bekräftas med abdominellt ultraljud
- Diagnostisk laparocentes med aspiration av ascitesvätska ska alltid genomföras vid nydebuterad ascites av måttlig till spänd grad.
- Utseende av ascites bör noteras i journalen och kan ge viss differentialdiagnostisk vägledning.
    - Blodtillblandad ascitesvätska kan uppstå vid stickblödning (laparocentes), tarminfarkt, pankreatit, trauma eller malignitet.
    - Kylös ascites har en grumlig, vitaktig färg och kan uppstå vid ruptur av lymfkärl i buken till exempel vid trauma eller malignitet, vid infektion (främst mykobakterier) men även vid cirrotisk ascites. Förhöjda triglycerider i ascites (>2,25 mmol/L) är diagnostiskt för kylös ascites.

3.1.1. Provtagning i ascites som alltid bör tas

- Total-protein
    - Om total-proteinnivån är <15 g/L i ascites ökar risken för spontan bakteriell peritonit.
    - Vid hög proteinhalt (>25 g/L) ska annan genes än leversjukdom övervägas.
- Albuminnivå:
    - Albuminnivån mäts i både ascites och serum för att beräkna differensen, det vill säga serum-ascites-albumingradienten (SAAG).
    - SAAG ≥11 g/L talar för portal hypertension som genes.
    - Vid SAAG ≤11 g/L bör malignitet misstänkas och utredas.
- LPK samt neutrofila (polymorfkärniga) granulocyter:
    - Diagnostik av spontan bakteriell peritonit, SBP: Asc-poly ≥ 0,25 x 10^9/L.
- Odling
    - Behövs inte för att ställa diagnos SBP men bör alltid tas för att styra antibiotikaval.

3.1.2. Provtagning i ascites som kan övervägas vid riktad misstanke

- Vid hjärtsvikt:
    - Total-protein är hög (>25 g/L) i kombination med hög SAAG.
- Serum-BNP (brain natriuretic peptide) > 364 ng/L talar för hjärtsjukdom som enskild eller bidragande orsak till ascites, men hjärtsjukdom kan uteslutas vid serum-BNP <182 ng/L[186] Vid malignitetsmisstanke:
- Cytologi
    - Tumörmarkörer i ascites kan övervägas främst CEA, CA 19–9 eller CA 15–3. Provtagning för CA-125 rekommenderas inte eftersom höga värden ses vid ascites oavsett orsak.
- Vid misstanke om pankreascystor (och pankreatit):
    - Amylas i ascites >16,7 μkat/L eller 6 gånger serum-amylas kan styrka misstanken

3.2. Diagnostik av ascites orsakad av portal hypertension

- Diagnostisk laparocentes rekommenderas vid försämring av ascites eller vid ascites hos patient med behov av sjukhusvård på grund av andra cirroskomplikationer.

3.2.1. Provtagning i ascites som alltid bör tas

- LPK samt neutrofila (polymorfkärniga) granulocyter:
  - För diagnostik av spontan bakteriell peritonit, SBP Asc-poly ≥ 0,25 x 10^9/L)
- Odling
  - Behövs inte för att ställa diagnos SBP men bör alltid tas för att styra antibiotikaval
- Total-protein
  - tas för att identifiera patienter med högre risk att utveckla SBP

Typ av refraktär ascites	**Definition**
Diuretika-resistent ascites	Ascites som ej kan behandlas bort eller snabbt återkommer trots saltrestriktion och behandling med diuretika
Ascites orsakad av behandlingsintolerans	Ascites som inte kan behandlas bort eller snabbt återkommer på grund av komplikationer till diuretika-behandlingen och som därmed förhindrar effektiv behandlingsdos

Diagnostiska kriterier för refraktär ascites	**Definition**
Lång behandlingsduration	Minst en veckas behandling med höga doser diuretika (spironolakton 400 mg/d och furosemid 160 mg/d) och saltrestriktion (<90 mmol/d)
Bristande behandlingssvar	Viktminskning i <0,8 kg under 4 dygn, med lägre natriumutsöndring än natriumintag
Tidigt recidiv av ascites	Återkomst av måttlig eller spänd ascites inom 4 veckor från laparocentes.
Diuretika-orsakade komplikationer	• Diuretika-orsakad hepatisk encefalopati, som förekommer i frånvaro av annan utlösande orsak • Diuretika-orsakad njurpåverkan som ger 100 % ökning av serum-kreatinin eller ökning till >177 µmol/L hos patienter med ascites som svarar på behandling • Diuretika-orsakad hyponatremi; minskning av serum-natrium >10 mmol/L till serum-natrium <125 mmol/L • Diuretika-orsakad hypo- eller hyperkalemi; s-kalium <3 mmol/L eller >6 mmol/L • Invalidiserande muskelkramper

3.3. Behandling av ascites

3.3.1. Mild ascites (grad 1)

- Definition: enbart synlig vid radiologisk undersökning
- Asymtomatisk, mild ascites behöver inte behandlas

3.3.2. Måttlig ascites (grad 2)

- Definition: ger måttlig symmetrisk distension av buken. Inkluderar också ascites som går i regress på diuretika, där behandling pågår
- Saltrestriktion till 80–120 mmol/d (4,6–6,9 g salt) med syfte att undvika av hel- eller halvfabrikat samt mat med extra tillsatt salt. Kombinera dessa rekommendationer med dietistkontakt.
- Aldosteronantagonist (startdos spironolakton 100 mg x 1) med stegvis ökning i steg om 100 mg var 3:e dygn (maxdos 400 mg x 1) vid utebliven respons.
- Hos patienter som inte svarar på behandling med aldosteronantagonist (viktminskning <2 kg/vecka) eller utvecklar hyperkalemi addera furosemid i startdos 40 mg med stegvis ökning (i steg om 40 mg) till maxdos 160 mg/d
- Hos patienter med långvarig eller återkommande ascites inled med kombinationsbehandling (aldosteronantagonist och furosemid), enligt ovan beskrivna stegvisa ökning
- Eftersträva maximal viktminskning med 0,5 kg kroppsvikt/d (vid frånvaro av perifera ödem) och maximalt 1 kg kroppsvikt/d (vid perifera ödem) vid diuretikabehandling av ascites
- Under de första veckorna med nyinsatt diuretikabehandling, bedöm patienten kliniskt och biokemiskt (prover) regelbundet, framför allt om patienten diagnostiserats med ascites för första gången.
- Behandla GI-blödning, njurpåverkan, hepatisk encefalopati (HE), elektrolytrubbning (främst hyponatremi och hypo-/hyperkalemi) innan diuretika insätts och följ sedan patienten regelbundet kliniskt och biokemiskt (prover).
- Diuretikabehandling rekommenderas inte vid persisterande overt HE.
- Seponera diuretika vid uttalad hyponatremi (serum-natrium <125 mmol/L), AKI, försämring av HEeller uttalade muskelkramper.
- Seponera furosemid vid uttalad hypokalemi (serum-kalium <3 mmol/L). Seponera aldosteronantagonist vid uttalad hyperkalemi (serum-kalium >6 mmol/L).

3.3.3. Spänd ascites (grad 3)

- Definition: ger kraftigt utspänd buk
- Terapeutisk buktappning (eng. large-volume paraentesis - LVP) är förstahandsbehandling vid spänd ascites och fullständig ascitestömning görs vid ett och samma tillfälle.
- Kontraindikation för LVP inkluderar graviditet, kraftig tarmdistension, uttalad koagulopati (kraftig fibrinolys eller dissiminerad intravaskulär koagulation-DIC), hudinfektion vid platsen för planerad punktion eller patient som ej medverkar.
- Vid LVP över 5 liter ascitesvätska ge albumin-infusion (8 g per liter uttappad ascitesvätska) för att undvika cirkulatorisk dysfunktion (PPCD).
- Vid LVP mindre än 5 liter är risken för cirkulatorisk dysfunktion (PPCD) låg, men expansion av blodvolymen med albumin rekommenderas.
- Efter LVP rekommenderas insättning av diuretika i minsta möjliga dos som förebygger recidiv av ascites.
- Vid behov kan LVP genomföras även hos patienter med AKI eller SBP, ge då albumin-infusion (8 g per liter) även om mindre än 5 liter ascites tappas.

3.3.4. Recidiverande ascites

- Definition: återkommande ascites under minst 3 tillfällen under 12 månader trots saltrestriktion samt adekvat diuretikabehandling
- Överväg att remittera för bedömning av TIPS-inläggning.

3.3.5. Refraktär ascites

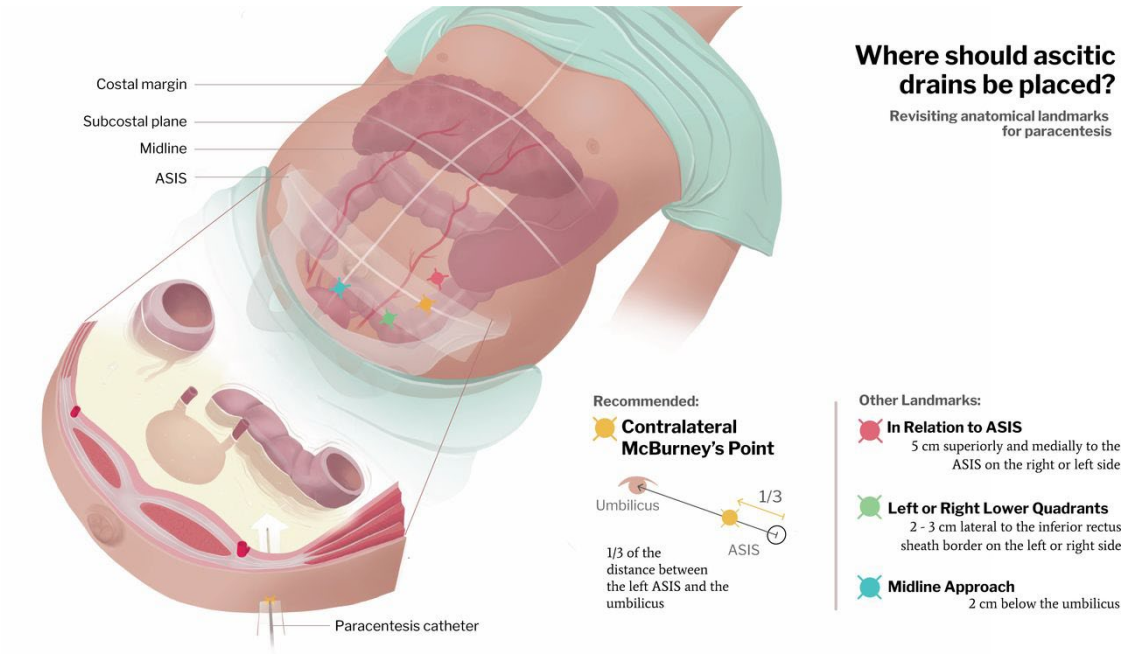
- Om urin-natrium <30 mmol/d under diuretikabehandling sätt ut diuretika.
- Förstahandsbehandling är upprepad LVP med samtidig albuminbehandling (8 gram per liter ascites som tappats ut).
- Seponering av icke-selektiv betablockad bör övervägas vid svårbehandlad eller refraktär ascites. Höga doser (propranolol >80 mg/d) bör undvikas.
- Levertransplantation bör övervägas.
- Överväg att remittera för bedömning av TIPS inläggning.
- Fortsätt med diuretika och saltrestriktion efter TIPS inläggning tills ascites försvunnit, utöver tät klinisk uppföljning.

3.3.6. Ascitestappning

- Kan genomföras via poliklinisk dagverksamhet eller i samband med sjukhusvård
- Rutinkontroll av trombocyter eller PK(INR) behöver inte göras innan ingreppet, gör individuell bedömning . Vid hematologisk grundsjukdom, njursvikt eller infektion kan ökad blödningsrisk föreligga.
- Identifiera lämplig position på vänster eller höger sida (se Figur 11) nedom navelplan och lateralt om de epigastriska kärlen. Observera förekomst av hepato- eller splenomegali vid val av punktionsplats. Ultraljud kan användas.

- **Diagnostisk ascitestappning:**
  - Tvätta huden vid vald punktionsplats. Genomför stick (utan föregående bedövning) och aspirera cirka 20 ml ascitesvätska.

- **Terapeutisk ascitestappning (LVP)**
  - Genomför hudtvätt och bedöva sedan huden och peritoneum vid vald punktionsplats (se ovan).
  - Använd lämpligt tappningsset, till exempel Cystofix, pigtailkateter, eller Skaterkateter. Tvätta och genomför tappning under sterila förhållanden. Gör ett mindre hudsnitt (cirka 3–4 mm) med skalpell, för in katetern. Staga upp med steril rullad kompress och täck med förband.
  - Inlagt dränage bör inte kvarlämnas när avflöde av ascites stannat eller maximalt 6–8 timmar för att minska infektionsrisken.



Figur 11. Anatomiska landmärken för buktappning. ASIS=spina iliaca anterior superior. Från Keith Siau et al. Gut doi:10.1136/gutjnl-2020-323731. Copyright BMJ Publishing Group Ltd & British Society of Gastroenterology.

4. Handläggning av akut njurskada (AKI) och hepatorenalt syndrom (HRS-AKI) vid cirros

4.1. Diagnos av AKI

- AKI definieras som en akut, dynamisk ökning från baslinjenivån av S-kreatinin, även om kreatinin-värdet ligger inom referensintervallet.

4.1.1. Baslinjenivå S-kreatinin

Använd S-kreatinin analyserat inom de 3 senaste månaderna, om tillgängligt, annars använd första värdet vid till exempel inläggning. Om flera analyssvar finns från de senaste 3 månaderna ska det senaste, innan inläggning, användas.

4.1.2. Definition AKI

- en dynamisk ökning från baslinjenivån, även om S-kreatinin ligger inom referensintervallet
    - Ökning av S-kreatinin med ≥26,5 µmol/L inom 48 timmar

    eller

    - Ökning av S-kreatinin med ≥50 % jämfört med baslinjenivå S-kreatinin inom de senaste 7 dagarna (ett S-kreatinin-värde inom 3 månader kan användas som baslinjenivå S-kreatinin).

och/eller;

- Urinproduktion <0,5 ml/kg/h under minst 6 timmar (hos patienter med KAD).

4.1.3. Indelning av AKI

- **Stadium 1:** Ökning ≥26,5 µmol/L eller ökning ≥ 1,5–2 ggr jmf med baslinjenivå S-kreatinin
    - **Stadium 1A:** uppfyller kriterier för stadium 1 med S-kreatinin <133 µmol/L
    - **Stadium 1B:** uppfyller kriterier för stadium 1 med S-kreatinin ≥133 µmol/L
- **Stadium 2:** Ökning med >2–3 ggr jmf med baslinjenivå S-Kreatinin
- **Stadium 3:** Ökning med >3 ggr jmf med baslinjenivå S-Kreatinin eller S-Kreatinin ≥354 µmol/L efter en akut ökning med ≥26,5 µmol/L eller start av dialysbehandling

4.2. Åtgärd utifrån stadium av AKI

4.2.1. AKI stadium 1A

- Identifiera och behandla riskfaktorer:
  - sätt ut nefrotoxiska och vasodilaterande läkemedel, NSAID etcetera
  - minska/sätt ut diuretika, betablockerare
  - rehydrera patienten; ge kristalloid lösning vid dehydrerering (till exempel diarré, för hög dos diuretika), kan kompletteras med albumin som kolloid lösning
  - vid GI-blödning ge blodtransfusion med målvärde Hb 70–80 g/L
  - misstanke om infektion? Efter sedvanliga odlingar sätt in antibiotika
- Följ S-kreatinin varannan dag om inneliggande patient, varannan vecka om poliklinisk patient

4.2.2. AKI stadium 1B-3 (inkluderar progress från stadium 1A)

- Genomför samtliga punkter under AKI stadium 1 A
- Sätt ut diuretika helt (om inte redan genomförts)
- Ge infusion albumin (200 g/L) i dosen 1 g/kg kroppsvikt, max 100 g/dygn, under två dygn. Doseringen kan fördelas på 2–3 tillfällen/d.
  - Var observant på tecken till övervätskning och sekundär andningspåverkan.
- Behandla utlösande orsak (dehydrering, infektion etcetera)
- Överväg KAD och urinmätning
- Genomför ultraljud njurar, kontrollera u-sticka, u-sediment.

4.2.3. Uppföljning

- Kontrollera S-kreatinin dagligen

På dag 3 efter AKI-diagnos:

- **Regress?**
  - Definition: Förbättring av AKI till ett lägre stadium
  - Fortsätt insatt behandling och följ s-kreatinin regelbundet (var 1–2 dag om inneliggande patient) tills situationen stabiliseras
- **Progress?**
  - Definition: Försämring av AKI till ett högre stadium eller behov av dialys
  - Finns riskfaktorer för akut tubulär nekros (ATN) till exempel cirkulatorisk påverkan (hypovolemi, chock, blödning), infektion, nefrotoxisk läkemedel etcetera?
  - Vid misstanke om ATN ska primärt utlösande orsak behandlas. Förloppet kan vara mer utdraget (initialt oligurisk/anurisk fas, följt av polyurisk fas under 2–6 veckor). Dialys kan övervägas.
  - Överväg diagnosen HRS-AKI (se nedan)
  - FENa, Fraktionerad utsöndring av natrium, (u-Na x s-kreatinin)/(s-Na x u-kreatinin)
    - <0,2 % talar för HRS-AKI
  - u-NGAL>220 µg/g på dag 3 efter AKI-diagnos talar för ATN

4.3. HRS-AKI

4.3.1. Definition av HRS-AKI

- Har infusion albumin (200 g/L), 1 g/kg kroppsvikt (max 100 g/d) givits under två dagar?
- På dag 3 efter AKI-diagnos: uppfyller patienten följande kriterier?
    - Cirros med ascites, (akut leversvikt, ACLF)
    - Uppfyller kriterier för AKI
    - Ingen eller partiell förbättring efter två dygns seponering av diuretika, rehydrering med albumin (200 g/L) i dosen 1 g/kg kroppsvikt (max 100 g/d) under två dygn
    - Avsaknad av chock
    - Ingen pågående eller nyligen avslutad behandling med nefrotoxiska läkemedel
    - Avsaknad av tecken till parenkymatös njursjukdom; proteinuri >500 mg/d, mikroskopisk hematuri och/eller patologiskt fynd vid ultraljud njurar.

4.3.2. Behandling av HRS-AKI

- Underhållsbehandling med albumin (200 g/L) intravenöst: 20–40 gram/d
- Terlipressin kan ges intravenöst som bolusdos eller infusion:
    - intravenös bolusdos: 0,5–1 mg var 4:e timme (maximalt 2 mg var 4:e timme)
    - intravenös infusion (löst i 5%-glukoslösning, 500 ml) med 2 mg/24 timmar (maximalt 12 mg/24 timmar)
- Successiv ökning (förslagsvis dubblering av dos) om S-kreatinin sjunker mindre än 25 % dag 3 efter start av terlipressin-behandling
- Biverkan av behandlingen är vanligare vid bolus-behandling än vid infusionsbehandling av terlipressin och inkluderar diarré, buksmärta, övervätskning, och kardiovaskulära ischemiska komplikationer
- Kombinera inte behandling med noradrenalin och terlipressin på grund av risk för perifer ischemi (inklusive nekros)
- Dialys kan övervägas vid AKI oavsett etiologi, med samma indikationer som hos patienter utan cirros; dvs. vid uttalad elektrolyt eller syra-basrubbning, uttalad hypervolemi och eller uremi, och vid HRS-AKI som inte svarar på vasoaktiv behandling

4.3.3. Utvärdering av behandling av HRS-AKI

- Behandling fortsätter tills förbättring uppnås, vilket innebär att diagnosen AKI inte längre uppfylls, eller som längst i 14 dagar vid utebliven förbättring.
- Efter avslutad behandling kan HRS-AKI återkomma hos cirka 20 % men återinsättande av behandling är ofta framgångsrik.
- Levertransplantation är den bästa behandlingen för HRS oavsett svar på behandling

Se även **Figur 4**: Flödesschema för AKI vid levercirros.

5. Handläggning av overt hepatisk encefalopati vid levercirros

5.1. Överväg differentialdiagnoser

De viktigaste/vanligaste anges i fet stil:

- **Alkoholutsättningssyndrom/opioidutsättningssyndrom**
- **Hypoglykemi, hyperglykemi**
- **Intoxikation (alkohol, bensodiazepiner, opioider, övriga psykoaktiva farmaka etcetera)**
- **Intrakraniell strukturell skada (till exempel ischemi, blödning, tumör)**
- **Infektioner (meningit, encefalit)**
- **Septisk encefalopati**
- **Wernickes encefalopati**
- Encefalopati relaterad till elektrolytrubbning (till exempel hyponatremi, hyperkalcemi, hypokalcemi, etcetera)
- Endokrin encefalopati (till exempel hypotyreos, hypokortisolism etcetera)
- Hyperkapni
- Hyperosmotisk encefalopati
- Icke-konvulsivt status epileptikus
- Uremisk encefalopati
- Encefalopati relaterad till IVA-vård
- Funktionella symtom

5.2. Verifiera diagnosen

- Är P-Ammoniumjon >70 µmol/L? Om inte, föreligger med stor sannolikhet inte overt hepatisk encefalopati (HE). Eftersök annan orsak till symtomen.
- Om patienten inte är somnolent eller komatös, utför Animal Naming Test (se punkt 4.4 nedan) vid P-Ammoniumjon >70 µmol/L. Om resultat <10 djur kan diagnosen bekräftas. Om resultat >15 djur föreligger sannolikt inte overt HE. Vid resultat 10–15 djur överväg Psykometrisk hepatisk encefalopati score (PHES), som kan rekvireras från sverige@norgine.com. Vid score ≤-4 SD kan diagnosen bekräftas.

5.3. Behandling

5.3.1. Hos samtliga

Värdera och behandla eventuella utlösande faktorer

- Avlägsna eventuellt blod från magsäck och tarmen med sond
- Hejda gastrointestinal blödning - till exempel medicinsk och endoskopisk behandling av esofagusvaricer
- Korrigera hypovolemi (observera att diuretika ska sättas ut), elektrolytrubbning (hypo/hyperkalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypofosfatemi) och syra-basrubbning (observera att alkalos medför att ammoniak lättare diffunderar in över cellmembranen)
- Eliminera sedativa, analgetika och hypnotika
- Behandla eventuell infektion (odla frikostigt från blod, urin och ascites. Obs! glöm inte SBP)

5.3.2. Vid akut episod av overt HE

- Patienter med nedsatt medvetandegrad, det vill säga encefalopati grad III-IV enligt West Haven-kriterierna, bör vårdas på intensivvårdsavdelning eftersom risk för aspiration föreligger. Läkemedel kan ges via nasogastrisk sond till patienter som inte kan svälja eller när det finns risk för aspiration.
- Ge adekvat substitution av näring och vätska.
- Lavemang - är det enklaste och snabbaste sättet att åstadkomma förbättring vid koma (till exempel 200 ml laktulos per liter vatten).
- Laktulos (kan ges via sond om patienten inte kan svälja). Initialt ges 50–60 ml, vilket upprepas med 1/2–1 timmes intervall tills patienten fått en lös avföring. Dosen avpassas sedan så att patienten har två lösa avföringar per dygn (vanligen 40–160 ml per dygn). Alternativt laktitol 0,5–0,7 g/kg kroppsvikt per dag uppdelat på 3 doser tillsammans med måltid.
- Rifaximin 550 mg x 2 (vid utebliven effekt av ovanstående åtgärder).

5.3.3. Vid kronisk eller recidiverande overt HE

- Laktulos 30 ml x 2 som anpassas så att 2–3 dagliga tarmtömningar uppnås. (Alternativt laktitol initialt i dos som anges ovan, därefter nedtrappning till två avföringar per dag).
- Vid ofullständig effekt eller recidiv: Rifaximin 550 mg x 2.
- Nutritionsbedömning av dietist.
- Tillägg av zink kan övervägas till patienter med zinkbrist.
- Hos patienter med omfattande portosystemiska shuntar kan embolisering av dessa medföra förbättring av encefalopati vid ofullständig effekt av ovanstående åtgärder.
- Om patienten har en TIPS kan försnävning av dess lumen övervägas.

5.4. Animal naming test (ANT)

Instruktion till patienten:

"Räkna upp så många djur som du kommer på så fort du kan."

Utförande:

- Notera alla svar under 60 sekunder på papper.
- Om patienten slutar innan 60 sekunder säg: "Kan du räkna upp fler djur?"
- Om patienten inte säger något på 15 sekunder säg: "Hund är ett djur. Kan du räkna upp flera djur?"

Vid utbildning <8 år, addera 3 djur

Vid utbildning <8 år och ålder >80 år, addera 6 djur

Resultat: _____(summera antal djur efter exklusion av repetitioner och felaktiga svar)

Resultat av ANT	**Bedömning**
ANT >15 djur	Ingen HE
ANT <15 djur, orienterad till tid och plats	Överväg kovert HE
ANT <15 djur, orienterad till plats, desorienterad till tid eller asterixis	Overt HE grad II enl. West Haven-kriterierna
ANT <15 djur, desorienterad till tid och plats, GCS >8p	Overt HE grad III enl. West Haven-kriterierna
ANT <15 djur, desorienterad till tid och plast, GCS <8p	Overt HE grad IV (koma) enl. West Haven-kriterierna

6. Nutrition vid cirros

6.1. Allmänna råd till alla patienter med cirros

- Undvik lång fasta (eftersträva 3 mål mat, 1–3 mellanmål, kvällsmål viktigt)
- Proteinrika livsmedel till varje måltid

6.2. Screening av alla patienter med cirros

- Screening för risk för undernäring bör ske vid nybesök, årsvis, vid inläggning på avdelning
- I första hand bör det leverspecifika screeninginstrument RFH-NPT användas
- Vikt kontrolleras vid varje besök inom sjukvården
- Följande symtom kan vara tecken på sarkopeni och skörhet och bör utredas vidare:
    - minskad mängd muskelmassa
    - viktförlust
    - svaghetskänsla
    - långsam gånghastighet
    - svårighet att resa sig från sittande

6.3. Att tänka på hos patienter med cirros

- Behandla undernäring
- Utför en nutritionsscreening och utvärdera nutritionsstatus
- Informera patienten om vikten av nutrition vid kronisk leversjukdom
- Energibehov hos personer utan övervikt är 35 kcal/kg kroppsvikt (beräkna torrvikt vid ascites)
- Proteinbehov är 1,2–1,5 gram protein/kg kroppsvikt
- Be patienten undvika långa fasteperioder genom att äta tidig frukost och också ett sent kvällsmellanmål
- Betona vikten av att bibehålla muskelmassa och funktion genom att vara fysisk aktiv
- Ge enkla mål för fysisk aktivitet

6.4. Indikationer för nutritionsbedömning hos dietist

1. Patienter som vid screening utfaller ha risk för undernäring

Mätning av muskulatur. Beräkna energi- och proteinintag och åtgärda om lågt. Bedömning om undernäring föreligger och behandling mot denna.

2. Sarkopeni

Mätning av muskulatur. Beräkna energi- och proteinintag och åtgärda om lågt. Bedömning av fysisk aktivitet behövs, bör bedömas av både dietist och fysioterapeut.

3. Ascites, oavsett grad

Beräkna energi- och proteinintag och åtgärda om lågt, om möjligt minska saltintaget men ej på bekostnad av energiintaget. Hög risk för undernäring, saltrestriktion kan minska vätskeansamling men ej om patienten blir mer undernärd.

4. BMI <18,5 (som ej varit stabilt lågt under längre tid)

Beräkna energi- och proteinintag och åtgärda om lågt. Lågt BMI är tecken på undernäring, behov av kostrådgivning för att säkerställa adekvat energi- och proteinintag

5. Cirros utan ascites + Obesitas (BMI >30)

Översyn om det är möjligt med kostförändringar för långsam viktnedgång utan att orsaka muskelnedbrytning/risk för undernäring

6. Cirros stadium Child-Pugh C

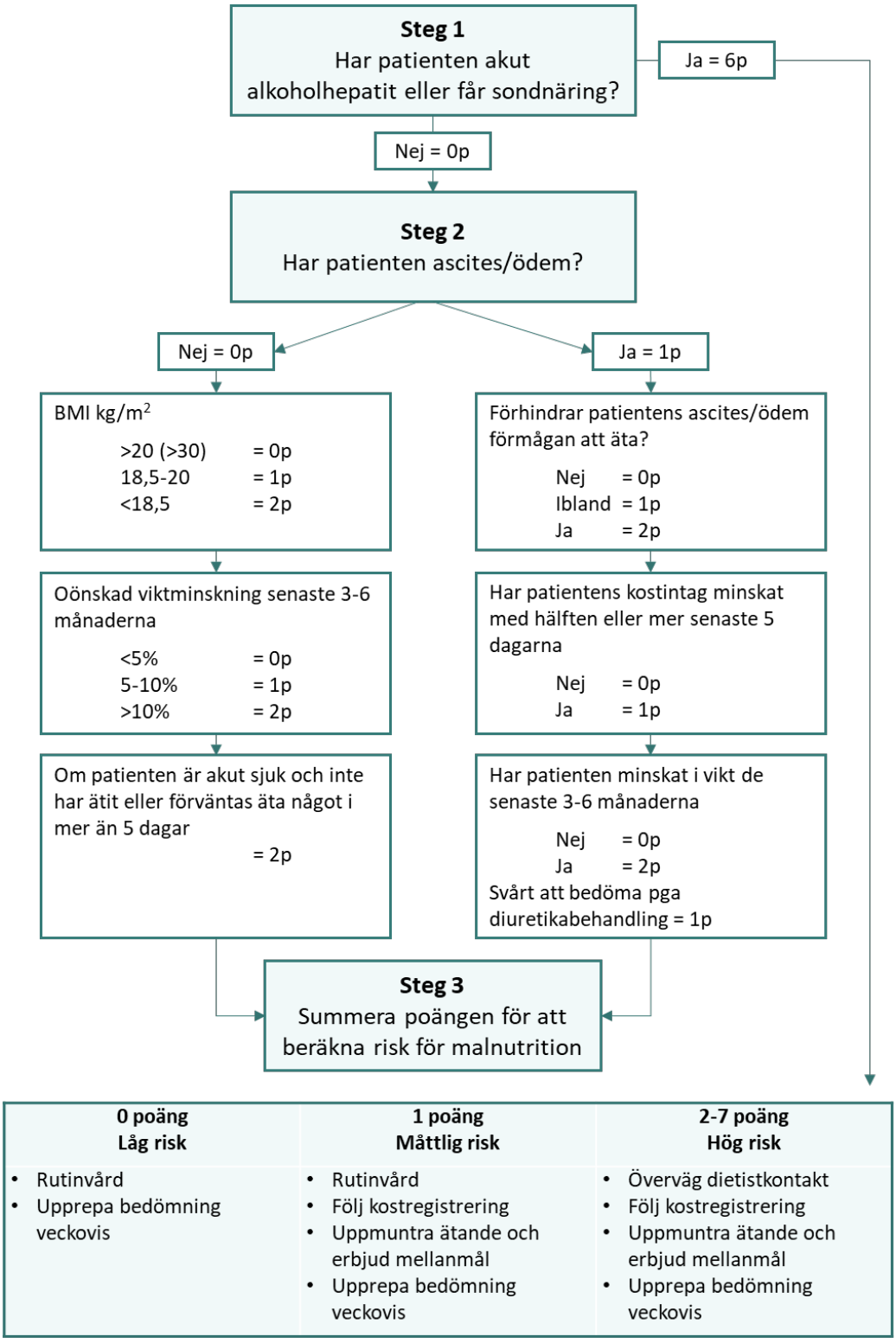
Beräkna energi- och proteinintag och åtgärda om lågt. Så pass nedsatt leverfunktion att undernäring förekommer hos nästan alla.

7. Hepatisk encefalopati

Beräkna energi- och proteinintag och åtgärda om lågt, om övrig encefalopatibehandling ej varit effektiv initiera behandling med grenade aminosyror. Nedbrytning av muskulatur ökar risken för encefalopati.

6.5. Nutritionsscreening vid cirros

Se flödesschemat nedan, Figur 12. Kan skrivas ut och användas i kliniken.



Figur 12. Nutritionsscreening enligt RFH-NPT (Royal Free Hospital Nutrition Prioritising Tool) för att bedöma risknivå för undernäring med förslag till åtgärder.

7. Nybesök i öppenvård hos specialist vid misstanke på cirros

7.1. Verifiera diagnosen

- Leverbiopsi med uppfyllda histologiska kriterier för cirros bekräftar diagnosen
- Diagnosen cirros kan med stor sannolikhet också bekräftas utan histologi om minst två av nedanstående uppfylls och etiologisk utredning enligt nedan påvisar leversjukdom. Observera att normal radiologi inte utesluter cirros.
    - Ultraljud/DT/MR påvisar leverstruktur som vid cirros
    - Ultraljud/DT/MR påvisar ett eller flera fynd talande för portal hypertension (ascites, kollateraler, splenomegali, vidgad v. porta)
    - Elastografi (Fibroscan) visar värde ≥15 kPa
    - Gastroskopi påvisar varicer i esofagus och/eller ventrikeln
    - Lab: Låga värden för albumin och trombocyter (TPK), höga värden för bilirubin och PK(INR)

7.2. Etiologisk utredning

- Alkoholanamnes (helst med AUDIT eller AUDIT-C)
- Läkemedelsanamnes
- Förekomst av sjukdomar associerade med NAFLD: övervikt/obesitas, typ 2-diabetes, hyperlipidemi, hypertoni, sömnapné
- Lab: PEth, HBsAg, anti-HCV, ANA, SMA, AMA-M2, transferrinmättnad, ferritin, proteinprofil (elfores), glukos, HbA1C, lipidstatus, ceruloplasmin (vid misstanke om Wilsons sjukdom),
- MRT/MRCP – vid misstanke om PSC
- Eventuellt leverbiopsi – till exempel vid misstanke om AIH, om etiologi oklar etcetera

7.3. Förekomst av esofagogastriska varicer?

Om TPK >150 x10^9/L och transient elastografi (Fibroscan) visar värde <20 kPa är sannolikheten för kliniskt signifikanta varicer mycket låg varför gastroskopi inte behöver genomföras. Hos övriga genomförs gastroskopi. Vid förekomst av medelstora eller stora varicer ges primärprofylaktisk behandling.

7.4. Förekomst av signifikanta mängder ascites?

Klinisk undersökning. Vid osäkerhet genomförs ultraljud buk. Om tappningsbar mängd ascites påvisas genomförs laparocentes för att bekräfta att ascites orsakas av portal hypertension och värdera förekomst av spontan bakteriell peritonit (SBP). Asc-Protein <25 g/L i kombination med differens S-Albumin – Asc-Albumin ≥11 g/L bekräftar att ascites orsakas av portal hypertension. Förekomst av polymorfkärniga neutrofila granulocyter >0,25 x10^9/L bekräftar SBP. För utredning vid misstanke om annan genes till ascites hänvisas till avsnitt Differentialdiagnoser i vårdprogrammet.

7.5. Förekomst av hepatisk encefalopati (HE)?

Utför Animal Naming Test (se Animal naming test (ANT) I Checklista 5). Om resultat <10 djur kan diagnosen bekräftas. Om >15 djur föreligger sannolikt inte overt HE. Vid resultat 10–15 djur överväg Psykometrisk hepatisk encefalopati score (PHES), som kan rekvireras från sverige@norgine.com. Vid score ≤-4 SD kan diagnosen bekräftas och behandling initieras.

7.6. Initiera screening för tidig diagnos av hepatocellulär cancer (HCC)

Om patienten på grund av av övrig komorbiditet inte bedöms klara av någon av behandlingsmetoderna vid HCC (RF-ablation/leverresektion/levertransplantation/TACE) ska screening inte påbörjas.

7.7. Övriga åtgärder

- Bentäthetsmätning
- Vaccination mot pneumokocker, influensa, hepatit A och hepatit B om patienten saknar immunitet
- Överväg kontakt med dietist/fysioterapeut vid ätsvårigheter, muskelavmagring, viktförlust eller nedsatt muskelfunktion - se checklista 6: Nutrition vid
- Överväg att utse en kontaktsjuksköterska
- Information om grundsjukdomen och behandling av denna
- Information om avhållsamhet från alkohol
- Ställningstagande till försäkringsmedicinsk bedömning och utfärdande av aktuella intyg och utlåtanden

8. Fortsatt handläggning hos specialist i öppenvård

Vid diagnostiserad cirros rekommenderas uppföljning på gastroenterologisk mottagning. Beroende på etiologin och huruvida patienten är kompenserad eller dekompenserad kan tidsintervall och fokus för uppföljningar variera. Hos en patient med kompenserad cirros rekommenderas mottagningsbesök 1–2 gånger per år. Beroende på tillgänglighet kan detta fördelas mellan uppföljning till läkare och/eller specialistsjuksköterska (Checklista 9: Öppenvårdsbesök till sjuksköterska).

8.1. Kliniska undersökningar och kontroller

- **Etiologi**
  - Kontrollera att den etiologiska utredningen är klar, komplettera vid behov (Checklista 7: Nybesök i öppenvård hos specialist vid misstanke på cirros .
  - Om etiologin är fastställd, säkerställ adekvat behandling.
- **Kliniska kontroller**
  - Statusfynd/anamnes som kan inge misstanke om dekompensation/komplikationer till cirros?
  - Genomgång och information om riskfaktorer såsom alkohol och diabetes.
  - Gastroskopi utförd? – Varicer? Finns planerad kontroll?
  - HE-screening – Animal naming test, psykometriska tester (7.5 Förekomst av hepatisk encefalopati (HE)?)
  - HCC-screening aktuell/påbörjad?
- **Provtagning**
  - Basal provtagning bör inkludera (kompletteras beroende på etiologi och eventuell pågående behandling): Blodstatus, elektrolyter, kreatinin, lever-gallstatus, PK-INR, albumin CRP, SR, PEth.
  - Laboratoriemässig progress av grundsjukdom?
  - Laboratoriemässig progress av cirros (bland annat beräkning av Child-Pugh)?
- **Har patienten adekvat läkemedelsbehandling?**
  - Ascites – spironolakton, furosemid
  - Varicer – icke-selektiv betablockad
  - HE – Laktulos, Xifaxan
- **Vid dekompenserad cirros, överväg transplantationsutredning**

8.2. Övrigt

- Osteoporos – DEXA
- Nutritionsscreening – dietistremiss
- Alkohol – information och vid behov remiss till beroendevården
- Generella råd kring fysisk aktivitet och kost för att undvika sarkopeni och obesitas.

- Behövs uppföljning hos kontaktsjuksköterska?
- Behövs kuratorkontakt?
- Ställningstagande till försäkringsmedicinsk bedömning och utfärdande av aktuella intyg och utlåtanden

9. Öppenvårdsbesök till sjuksköterska

9.1. Patientutbildning

- Individuell rådgivning utifrån önskemål, symtom och behov av egenvård
- Erbjud skriftlig information/Min vårdplan

9.2. Omvårdnad oavsett sjukdomsgrad

- Genomgång av aktuella läkemedel, behandlingsorsak och dosering
- Depression innebär ytterligare belastning för patienten och påverkar följsamhet till egenvård och medicinsk behandling
- Uppmärksamma och erbjud samtalsstöd
- Bedöm behovet av medicinsk behandling tillsammans med läkare
- Involvera närstående
- Motverka malnutrition och sarkopeni
- Rekommendera tidigt morgonmål och sent kvällsmål, ökat behov av kolhydrater och protein
- Vid nybesök, därefter årligen eller vid sjukdomsprogression: bedöm malnutrition med instrumentet Royal Free Hospital – Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT)
    - Låg risk: ny utvärdering om 1 år alternativt vid försämring
    - Medelhög eller hög risk: optimera kalori och proteinintag, regelbundet matintag, remiss till dietist
- Viktutveckling följs vid varje besök
- Bedömning av aktivitetsnivå och sarkopeni:
    - minskad muskelmassa, viktförlust, svaghetskänsla, långsam gånghastighet, svårighet att resa sig från sittande indikerar sarkopeni vilket behöver utredas och aktivt behandlas genom (I) dietistkonsultation för optimering av kalori och proteinintag, (II) fysioterapeutkonsultation för utredning och individuell rådgivning av fysisk aktivitet
- Erbjud enkla övningar i hemmet, se min vårdplan överväg remiss till sjukgymnast
- Bedöm fallrisk, överväg remiss till arbetsterapeut

9.3. Kompenserad cirros

- Undvika eller minska alkoholintaget
- Fysisk aktivitet med mål att bibehålla eller öka aktivitetsnivån
- Bedöm tecken till dekompensation

9.4. Dekompenserad cirros

9.4.1. Hepatisk encefalopati (HE)

- Delta i utredning för kovert HE, genomför psykometriska tester
- Bedöm overt HE utifrån West Haven kriterier
- Bedöm och åtgärda nutritionssvårigheter
- Vid kovert HE - utvärdera behandling med:
    - avföringsfrekvens - titrera läkemedelsdos
    - Observera biverkningar
    - Använd West Haven kriterier vid tecken på overt HE
    - Utvärdera behandling med förnyade psykometriska tester
- Vid overt HE:
    - tät uppföljning efter utskrivning,
    - strukturerad kontroll av avföringsfrekvens och medvetandegrad i hemmet till exempel stjärna namnteckning
    - involvera närstående, hemtjänst och/eller hemsjukvård
- Informera patient och närstående om symtom, behandling och akuta åtgärder vid försämring
- Säkerställ medicinintag – involvera närstående eller andra vårdgivare utifrån behov

9.4.2. Ascites och perifera ödem

- Perkutera och utvärdera bukstatus för samtliga patienter
- Uppmärksamma dyspné som tecken på ascites eller pleuravätska
- Bedömning indelas i ingen, måttlig (pågående diuretikabehandling utan ascites) eller spänd (svår) ascites
- Spänd ascites kräver aktiv behandling och monitorering
    - Värdera elstatus och kreatinin för identifiering av biverkningar
    - Bedöm och underlätta vid nutritionssvårigheter
- Information om saltreducerad kost samt viktkontroll varje dag/vecka
    - Bevaka risken för undernäring vid saltreducerad kost. Fullgod nutrition prioriteras före saltrestriktion
- Remiss till dietist
- Bedöm behovet av dagligt bruk av stödstrumpor vid benödem

9.4.3. Varicer

- Information om när patienten behöver söka akutsjukvård
- Informera om tecken på gastrointestinal blödning
- Kontroll av biverkningar för titrering av selektiva betablockerare till önskad effekt
- Vid medelstora till stora varicer: Informera om att undvika tunga lyft, krysta eller hård träning för buken som till exempel sit-ups

9.4.4. Allmänt vid dekompenserad cirros eller komorbiditet

Bedöm patientens förmåga att självständigt utföra egenvård.

Vid behov involveras:

- Närstående
- Hemtjänst
- Hemsjukvård
- Palliativa teamet
- Bedöm behov av att involvera andra teammedlemmar
- Specialistläkare
- Dietist
- Sjukgymnast
- Kurator
- Arbetsterapeut
- Beroendevård

10. Omvårdnadsåtgärder i slutenvård av patient med cirros

10.1. Patientutbildning

- Individuell rådgivning utifrån önskemål, symtom och behov av egenvård
- Erbjud skriftlig information/Min vårdplan
- Bedöm patientens förmåga att självständigt utföra egenvård efter utskrivning.

Vid behov involveras:

  - Närstående
  - Hemtjänst
  - Hemsjukvård
  - Palliativa teamet
  - Etablera kontakt med sjuksköterska i öppenvården för uppföljning efter utskrivning

10.2. Nutrition

- Genomför nutritionsscreening inom 24–48 timmar från inskrivning, därefter en gång/vecka.
- Beräkna energibehov om möjligt utifrån torrvikt. Vid dekompenserad cirros: 35 kcal/kg kroppsvikt samt proteinbehov 1,2–1,5 gram/kg kroppsvikt. Individuella korrigeringar utförs av dietist
- Erbjud frukost, lunch, middag samt mellanmål.
- Förkorta tiden för fasta:
  - inför undersökningar
  - med tidig frukost och sen kvällsfika
- Registrera näringsintag avseende kalorier och proteiner under dygnet: mat, sondmat och näringsdropp inkluderas.
- Utvärdera symtom som försvårar patientens näringsintag såsom: psykiskt mående, illamående, muntorrhet, smärta eller HE.
- Utvärdera energiintag dagligen vid ronden
- Prioriteringsordning för nutrition: 1) oral, 2) enteral, 3) parenteral.
- Konsultera dietist för att tillgodose individuella behov

10.3. Ascites och/eller perifera ödem

- Daglig vikt för behandlingsutvärdering
  - Viktminskning 0,5 kg/dag vid ascites
  - Viktminskning 1 kg/dag vid ascites och benödem
- Urinmätning för detektion av akut njurpåverkan
- Saltrestriktion

- Stödstrumpor vid benödem (låga eller höga beroende på utsträckning)
- Bråckbandage vid navel eller ljumskbråck
- Undvik om möjligt urinkateter och infusion av natriumkloridlösning

10.4. Gastrointestinal blödning

- Intravenös infart
- Monitorera vitalparametrar, hudfärg och kroppstemperatur
- Förebygg HE genom oral eller rektal tillförsel av laktulos
- Utvärdera kognitivt status regelbundet minimum 2 gånger/dygn
- Dygnsmätning av urin
- Registrera färg på kräkning och tarmtömning

10.5. HE

10.5.1. Grad 0–2

- Utvärdera kognitivt status 2–3 gånger/dygn
- Avföringsregistrering (mål 2–3 lösa avföringar/dygn)
- Bedöm och tillgodose näringsbehov
- Fallprevention

10.5.2. Grad 3–4

- Intravenös infart
- Oral eller rektal tillförsel av laktulos, mål 3–4 tarmtömningar/dag
- Säkerställ andningsvägar
- Eventuell nasogastrisk sond för tömning av maginnehåll
- Monitorera vitalparametrar, hudfärg och kroppstemperatur
- Frekvent utvärdering av kognitivt status: tid, plats, person
- Dygnsmätning av urin
- Säkerställ nutritionsbehov
- Förebygg trycksår
- Munvård

10.6. Bakteriell infektion

- Intravenös infart
- Monitorera vitalparametrar och kroppstemperatur
- Dygnsmätning av urin

10.7. Akut njurpåverkan – AKI

- Intravenös infart
- Frekvent monitorering av vitalparametrar
- Dygns- eller timmätning av urin
- Observera tecken till bakteriell infektion vid användning av urinkateter
- Utvärdera kognitivt status regelbundet minimum 2 gånger/dygn