

Hepatisk encefalopati ved levercirrose

Forfattere og korrespondance

Niels Kristian Muff Aagaard (NKA)(tovholder), Peter Bjerring (PB), Lise Hobolth (LH), Peter Holland-Fischer (PHF), Mette Munk Lauridsen (MML), Hendrik Vilstrup (HV). Korrespondance: Niels Kristian Muff Aagaard, overlæge, ph.d., Lever- og Mavetarmmedicinsk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C, nielaaga@rm.dk

Status

Første udkast:	09.06.2015
Diskuteret på Hindsgavl:	05.09.2015
Korrigeret udkast:	17.02.2016
Endelig guideline:	17.02.2016
Guideline skal revideres senest:	17.02.2020

Afgrænsning af emnet

Nærværende guideline omhandler terminologi, diagnostik og behandling af hepatisk encefalopati (HE) hos patienter med cirrose. HE opstår i 95% af tilfældene hos patienter med cirrose (type C). Guidelinen omhandler ikke øvrige tilfælde, som ses i forbindelse med porto-systemisk shunting af blod uden om leveren hos en patient uden cirrose eller i forbindelse med akut leversvigt (type A og B).

Quick-guide

Klinisk præsentation

- HE er et organisk delir der viser sig som neurologiske og psykiatriske symptomer med ændret kognition, adfærd og motorik.
- Symptomerne spænder fra diskrete adfærdsændringer til koma, og er oftest fuldt reversible, se tabel 1.

Klassifikation

- HE klassificeres mht. type, sværhedsgrad, tidsforløb og forekomst af udløsende faktor, se tabel 2.
- Det anbefales at anvende West Haven skalaen inkl. minimal HE i alle situationer.

Diagnostik

- Overt (klinisk manifest) HE (OHE) er en klinisk diagnose, som hviler på observation, objektiv undersøgelse og udelukkelse af andre årsager til cerebral dysfunktion.
- Den mildeste form af HE (minimal HE) kan kun erkendes og vurderes ved psykometriske undersøgelser.
- Serum ammoniak (venøs eller arteriel) har ikke selvstændig diagnostisk værdi, men en normal serum koncentration hos en patient med mistænkt HE bør føre til genovervejelse af diagnosen.

Behandling og forebyggelse

- Præcipiterende faktorer opspores og behandles. (Infektion, obstipation, gastrointestinal blødning, dehydrering (diuretika overdosering) og elektrolytforstyrrelser).
- Laktulose er førstevalgspræparat til behandling og forebyggelse af alle HE episoder. Doseringen er individuel, men påbegyndes oftest med 20 ml x 3 daglig som titreres til 2-3 grødede afføringer dagligt.
- Rifaximin 550 mg x 2 dagligt, anbefales som tillæg til laktulose efter anden episode af OHE.
- Oralt tilskud af forgrenede aminosyrer kan benyttes som alternativ eller supplerende behandling til rifaximin.
- Ved OHE, monitoreres behandlingseffekten ved klinisk vurdering af HE graden samt Glasgow Coma Scale.
- Ved MHE monitoreres behandlingseffekten ved psykometrisk(e) undersøgelse(r).

- Primær profylakse med laktulose eller rifaximin anbefales ikke efter TIPS-anlæggelse.
- Under omstændigheder med veldefinerede og velbehandlede udløsende årsager eller i tilfælde af bedring af leverfunktion og/eller ernæringsstatus kan ophør med sekundær profylakse overvejes.

Ernæring

- Måltret ernæring har en selvstændig gunstig effekt på HE, og patienter med HE skal i udgangspunktet ernæres efter samme anbefalinger som andre cirrose patienter.
- Ernæringen kan således foregå frit per os, enteralt via sonde eller som parenteral ernæring (PN). Energi- og proteinindtagelsen bør være hhv. 35-40 Kcal/kg og 1,2-1,5 g/kg per døgn.
- Koncentreret glukosetilskud er kun relevant indtil regelret ernæring kan etableres og indebærer risiko for fortyndingshyponatriæmi.

Indledning

Baggrund

HE er en hyppig komplikation til levercirrose, er ofte invaliderende for livsudfoldelsen og udløser et betydeligt ressourceforbrug sammenlignet med andre komplikationer til cirrose. De patofysiologiske mekanismer er ikke fuldtud klarlagt, men nedsat leverfunktion og porto-systemisk shunting er en forudsætning og indgår i definitionen som anført nedenfor.

En særlig udfordring ved håndteringen af HE har været, og er, fraværet af universelt accepterede standarder for definition, klassifikation, diagnose og behandling af tilstanden, hvilket overvejende beror på insufficiente og vanskeligt sammenlignelige studier. Klassifikation og gradering af HE har fortsat ikke fundet en endelig form, se problemstilling 1. Anbefalingerne i denne danske guideline er i vidt omfang sammenfaldende med anbefalingerne i en klinisk guideline nyligt publiceret af EASL og AASLD i fællesskab (1).

I Danmark diagnosticeres årligt omkring 2000 nye patienter med cirrose, prævalensen er ca. 12.000, og gennemsnitsalderen ved diagnose 55 år (2). OHE optræder på diagnostetidspunktet hos 10% - 21%, udvikles hos 30% - 40% i sygdomsforløbet og er hos de fleste reciderende (3-6). Den kumulative 1 års risiko for OHE er 10% - 50% af patienter med TIPS (7). Ca. halvdelen af cirrosepatienter har på et givet tidspunkt MHE (8).

Definitioner

HE er en hjernepåvirkning, som skyldes leverinsufficiens og/eller portosystemisk shunting, og som viser sig ved en bred vifte af neurologiske og psykiatriske symptomer rækkende fra subkliniske manifestationer til koma.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Vurdering af den underliggende evidens og gradering af anbefalinger i denne guideline følger GRADE systemet (9).

Rekommandationer	Evidens niveau og anbefaling (GRADE)
Klassifikation	
HE bør klassificeres mht. type, sværhedsgrad, tidsforløb og forekomst af udløsende faktorer	III, A, 1
Diagnose	
HE diagnosen kan først stilles når andre årsager til cerebral dysfunktion er udelukket	II-2, A, 1
Symptomerne på HE bør betragtes som et kontinuum og spænder fra upåvirket hjernefunktion til hepatisk coma	III, A, 1
Overt HE er en klinisk diagnose hvor symptomerne kan graderes efter West Haven kriterierne og Glasgow Coma Scale	II-2, B, 1

Diagnosticering og gradering af minimal og West Haven grad 1 HE kan ske ved brug af neuropsykometriske og neurofysiologiske tests, som varetages af uddannet personale	II-2, B, 1
I Danmark, hvor patienter med HE altid ses af kompetent personale, anbefaler vi at anvende West Haven inkl. minimal HE skalaen i alle situationer	III, B, 2
Alle cirrose patienter bør screenes for HE	III, B, 2
Serum ammoniak (venøs eller arteriel) har ikke selvstændig diagnostisk værdi, men en normal serum koncentration hos en patient med mistænkt HE bør føre til genovervejelse af diagnosen	II-3, A, 1
Behandling og forebyggelse	
Præcipiterende faktorer opspores og behandles	II-2, A, 1
Laktulose er førstevalgspræparat til behandling af alle HE-episoder	I, A, 1
Rifaximin anbefales som tillæg til laktulose efter anden episode af OHE	I, A, 1
Oralt tilskud af forgrenede aminosyrer kan benyttes som alternativ eller supplerende behandling til rifaximin	I, A, 2
Kontrol	
Laktulose anbefales til forebyggelse af recidiverende episoder af HE	I, A, 1
Primær profylakse med laktulose eller rifaximin anbefales ikke efter TIPS-anlæggelse	III, B, 1
Effekten af iværksat HE behandling monitoreres ambulant ved anamnese (inklusive meddelelser fra pårørende), objektiv undersøgelse, og ved MHE med psykometriske test	III, C, 2
Under omstændigheder med veldefinerede og velbehandlede udløsende årsager eller i tilfælde af bedring af leverfunktion og/eller ernæringsstatus kan ophør med sekundær profylakse overvejes	III, C, 2
Ernæring	
Den daglige energi- og proteinindtagelse bør være hhv. 35-40 Kcal/kg og 1,2-1,5 g/kg per døgn	I, A, 1
Der skal tilbydes små måltider eller protein-energidrikke jævnt fordelt over dagen samt et sent aftenmåltid	I, A, 1
Peroralt tilskud af forgrenede aminosyrer kan medvirke til, at kravet om proteintilførsel kan opnås, hos patienter der i øvrigt ikke kan tolerere protein via den almindelige kost	II-2, B, 2

Litteratur søgningsmetode

Litteratur søgning i MEDLINE og Cochrane Library afsluttet dato (seneste opdatering April 2015): "hepatic encephalopathy" and "pathophysiology"; "hepatic encephalopathy" and "classification"; "hepatic encephalopathy" and "diagnosis"; "hepatic encephalopathy" and "treatment"; "hepatic encephalopathy" and "nutrition"; Der blev endvidere gennemgået referencelister fra en række nationale og internationale oversigtsarbejder og guidelines. Der er især lagt vægt på konklusioner fra "EASL/AASLD Clinical Practice Guideline on Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease" (1).

Problemstilling 1: Hvorledes klassificeres HE?

HE klassificeres ud fra fire faktorer: Type, sværhedsgrad, tidsforløb og forekomst af udløsende faktorer, se tabel 2.

Årsag

HE kan inddeles i type A, B og C. Type A skyldes akut leversvigt, type B primært portosystemisk shunting, og type C skyldes cirrose. Symptomerne ved alle typer er identiske, men type A adskiller sig ved forekomst af forøget intrakranielt tryk

Sværhedsgrad

For både klinisk og forskningsmæssige formål kan symptomernes kontinuum graderes arbitrært. Tabel 1 fremstiller West Haven (WHC) (11) samt ISHEN kriterier (12). Minimal hepatisk encefalopati (MHE) er i denne guideline inkorporeret i WHC skalaen (1).

Kolonne 1 og 2 i tabel 1 repræsenterer to skalaer, hvorefter sværhedsgraden af HE kan bedømmes. Begge skalaer anvendes i litteraturen og sammenstillingen tjener til at kunne sammenligne resultater fra studier som har anvendt forskellige inddelinger af HE sværhedsgraden. For at anvende West Haven kriterierne tillagt MHE taler, at MHE og grad 1 HE har forskellig prognose og klinisk muligvis bør håndteres forskelligt. For at anvende covert HE (CHE) og overt HE (OHE) begreberne, taler at det klinisk operationelt er forbundet med mindre interobservatorvariation at adskille det som svarer til MHE + grad 1 HE fra de sværere grader 2-4 (1, 12). I Danmark, hvor patienter med HE altid ses af kompetent personale, anbefaler vi at anvende West Haven inkl. minimal HE skalaen i alle situationer.

Tidsforløb

HE kan tidsmæssigt inddeles i

- episodisk HE,
- recidiverende HE, hvor perioder med HE optræder med mindre end 6 måneders interval,
- persisterende HE, hvor HE konstant er til stede i varierende grad.

Præcipiterende faktorer:

HE inddeles i ikke præcipiteret- og præcipiteret HE, hvor en udløsende årsag kan identificeres. Oftest kan udløsende årsag(er) identificeres og bør angives i beskrivelsen af HE episoden.

Kliniske rekommandationer 1

Hepatisk encefalopati bør klassificeres mht. type, sværhedsgrad, tidsforløb og forekomst af udløsende faktor (GRADE III, A, 1).

Problemstilling 2: Hvorledes diagnosticeres HE?

Kliniske manifestationer

HE er et organisk delir (ICD 10) og således en blandt mange årsager til delir. Diagnosen HE forudsætter at andre årsager til delir eller anden hjernepåvirkning er udelukket, se tabel 3. HE viser sig som neurologiske og psykiatriske symptomer med ændret kognition, adfærd og motorik. Symptomerne spænder vidt i intensitet og kan være behandlingsrefraktære, men anses som udgangspunkt for at være fuldt reversible. Ved OHE ses irritabilitet, apati, samt reduceret bevidsthed og motorisk funktion (13). Søvnrytmen er ofte forstyrret om end inverteret søvnmønster er sjældent (14). Ved progredierende sværhedsgrad findes desorientering i relation til tid og rum, upassende opførsel stigende til agiteret konfusion, somnolens og koma (15).

Objektivt kan der ses pyramidale forandringer i form af hypertoni, hyperrefleksi og forekomst af Babinskis tåfænomener, evt. unilateralt, hvorimod de dybe reflekser helt kan forsvinde ved koma.

Ekstrapyramidalt ses ofte hypomimi, muskelrigiditet, brady- og hypokinesi, langsom tale, og parkinsonlignende tremor. Tillige ses asterixis "flapping tremor" som ikke er en tremor men et rytmisk posturalt tonustab (16).

Diagnose

Diagnosen HE stilles hos en patient med leverinsufficiens eller portosystemisk shunt, når differentialdiagnoser (se tabel 3) er usandsynliggjorte. Symptomerne skal opfattes som et kontinuum, og ingen enkelt undersøgelse er valid for det samlede spektrum af HE manifestationer (1).

Grad 2-4/OHE: OHE diagnosticeres ved objektiv undersøgelse og klinisk vurdering. Sværhedsgraden bedømmes efter West Haven kriterierne (se tabel 1). Ved de sværeste grader af HE kan også Glasgow Coma Scale anvendes til gradering.

MHE og Grad 1 HE: Minimal HE er til stede i cirka 50% af patienter med cirrose. Tilstanden forringer livskvaliteten og prædikerer progression til OHE. Tidlig opsporing og behandling kan forebygge indlæggelser og forbedre livskvalitet (17-19).

Vurdering af symptomer svarende til West Haven grad 1 er i særlig grad observatørafhængig og kan overses ved hurtig klinisk kontakt, men tilstanden kan diagnosticeres og kvantificeres ved hjælp af psykometriske tests. MHE kan per definition ikke opspores ved klinisk observation men kun erkendes ved psykometriske undersøgelser (12). I tabel 4 er anført de i Danmark mest etablerede psykometriske test. Den Kontinuerte Reaktionsstidsmetode (CRT) har vundet særligt indpas i Danmark gennem mange år, så der er stort sammenligningsgrundlag. Metoden anbefales derfor anvendt som standardmetode. Til sammenligning med udenlandske patientgrupper anbefales metoden suppleret med den Portosystemiske Encephalpati test (PSE) (20). Undersøgelserne bør udføres af særligt instrueret personale.

Værdien af psykometri er tvivlsom hos patienter med pågående alkohol forbrug, neuropsykiatriske diagnoser eller forbrug af psykoaktiv medicin. Mindst en af de i tabel 4 nævnte metoder bør anvendes klinisk og udføres tests som led i forskningsprojekt bør PSE tillige anvendes (1). HE i selv de mest diskrete former kompromitterer evnen til at køre bil, hvilket bør drøftes med patienten (21). Opstår en situation hvor man skønner at bilkørsel er i uforsvarlig og der er mistanke om at patienten kører trods rådgivning om at lade være, skal embedslægen orienteres. Hvis kørekortet inddrages og HE tilstanden senere forbedres kan fornyelse kun ske via embedslægen.

Differentialdiagnoser

En række sygdomme og tilstande kan være vanskelige at skelne fra HE, tabel 3. Måling af ammonium i blodet er uden selvstændig diagnostisk værdi, men hvis ammonium er normal må det lede til overvejelser om alternativ genese til hjernepåvirkning (22). CT skanning af cerebrum vil detektere hovedparten af de strukturelle forandringer som kan medføre coma. EEG forandringer ved HE er uspecifikke, men EEG kan bidrage til at identificere paroxystisk eller fokal hjerneaktivitet som, hvis til stede, ikke er led i HE. Udover at være differentialdiagnoser til HE, kan nogle komorbide tilstande være uafhængige risikofaktorer for udvikling af HE. Hyponatriæmi kan være en medvirkende årsag til HE og responset på laktulose reduceres med faldende natrium (23, 24). Diabetes mellitus og nyreinsufficiens øger risikoen for udvikling af HE (25, 26).

Cirrosepatienter har samme risiko som andre patienter for at udvikle cerebral dysfunktion i forbindelse med sepsis (27), men det antages at systemisk inflammation og hyperammoniami spiller synergistisk sammen med hensyn til udviklingen af HE. Tiaminmangel er oftest associeret med alkoholisk leversygdom, men kan også ses som led i malnutrition hos terminale cirrosepatienter med anden ætiologi. Cerebral konfusion, ændret bevidsthed, ataxi og dysartri kan ikke skelnes klinisk som led i tiaminmangel eller HE (28), så ved den mindste tvivl suppleres med intravenøs tiamin.

Kliniske rekommandationer 2

- HE diagnosen kan først stilles når andre årsager til cerebral dysfunktion er udelukket (II-2, A, 1).
- Andre årsager til ændret cerebral status skal opsøges og behandles (GRADE II-2, A, 1).
- Symptomerne på HE betragtes som et kontinuum og spænder fra upåvirket hjernefunktion til koma (GRADE III, A, 1).
- Overt HE er en klinisk diagnose hvor symptomerne kan graderes efter West Haven skalaen og Glasgow Coma Scale (GRADE II-2, B, 1).
- Diagnosticering og gradering af minimal hepatisk encefalopati kan kun ske ved brug af neuropsykometriske tests som bør varetages af kvalificeret personale (GRADE II-2, B, 1).
- Det anbefales at anvende West Haven inkl. minimal HE skalaen i alle situationer (GRADE III, B, 2).
- Alle cirrose patienter bør ved etablering af diagnosen screenes for HE med en af metoderne anført i tabel 4 (GRADE III, B, 2).
- Forhøjet koncentration af ammonium i blodet (venøs eller arteriel) har ikke diagnostisk værdi, men en normal koncentration hos en patient påvirket hjernefunktion bør føre til genovervejelse af diagnosen HE (GRADE II-3, A, 1).

Problemstilling 3: Hvorledes behandles HE?

En fireleddet behandlingsstrategi anbefales.

1. Cerebralt påvirkede patienter skal udredes og behandles.
2. Andre årsager til cerebral påvirkning end HE opsøges og behandles hvis tilstede.
3. Præcipiterende faktorer identificeres og korrigeres hvis muligt.
4. Specifik behandling mod HE iværksættes.

Præcipiterende faktorer:

De fleste tilfælde af OHE har en udløsende årsag og det er til en start den vigtigste behandlingsindsats at behandle og korrigere disse problemer. De hyppigste udløsende årsager er infektion, obstipation,

gastrointestinal blødning, dehydrering (diuretika overdosering) og elektrolytforstyrrelser (29, 30). En grundig gennemgang af patienten med vægt på den gastrointestinelle funktion, væske og elektrolytstatus, gennemdyrkning af urin, blod, ekspektorat samt ascitesvæske, suppleret med røntgen thorax er væsentlige elementer i jagten på udløsende årsager. Behandlingen af de enkelte præcipiterende faktorer er ikke omfattet af denne guideline.

Specifik behandling og forebyggelse af episoder med OHE hos cirrosepatienter:

Følgende præparater anvendes til behandling og forebyggelse af HE: Laktulose, rifaximin og forgrenede aminosyrer.

Laktulose

Laktulose, et ikke-absorbérbart disakkarid, er førstevalgsbehandling til OHE, som fører til øget ammoniumudskillelse. Den seneste Cochrane analyse har vist øget overlevelse, samt signifikant bedring i- og forbyggende effekt mod HE-manifestationer, når man sammenligner laktulose med placebo (31, 32). Doseringen af laktulose er individuel, men typisk 20-30 ml peroralt eller via nasogastrisk sonde tre gange dagligt. Ved risiko for aspiration kan laktulose blandes med isotonisk saltvand eller glukose i forholdet 1:5 og gives på rektalsonde f.eks. 500 ml til tre gange dagligt. Behandlingsmålet er to eller flere grødede afføringer pr. døgn. Behandling med laktulose er billig med få og tolerable bivirkninger. De mest almindelige er meteorisme og diarré, hvor sidstnævnte skal føre til dosisreduktion pga. risikoen for elektrolytforstyrrelser.

Rifaximin

Rifaximin er et antibiotikum som kun i ringe grad (<1%) absorberes fra mavetarmkanalen. Rifaximins ændringen i tarmfloraen menes at reducere dannelsen af neurotoksiske forbindelser. Flere studier dokumenterer effekten af rifaximin, inklusiv et multicenter studie sammenlignende rifaximin med placebo hos patienter med to eller flere tidligere episoder med OHE, som viste signifikant reduktion af risikoen for både en ny OHE episode og genindlæggelse over en seks måneders periode (33). Over 90% af disse patienter var i forvejen behandlet med laktulose. Derfor anbefales rifaximin 550 mg to gange daglig i tillæg til laktulose hos patienter med recidiv af OHE trods laktulosebehandling. Behandlingen er væsentligt dyrere end laktulose.

Forgrenede aminosyrer

Forgrenede aminosyrer (valin, leucin og isoleucin) har i adskillige årtier været anvendt til behandling af OHE. Herudover udgør aminosyrerne også et væsentligt energitilskud. I en nyere metaanalyse af oralt administreret forgrenede aminosyrer ses en signifikant gunstig effekt på HE-manifestationer (34). Vejledende dosis er 0,25 g/kg/døgn fordelt på tre doser f.eks. til hovedmåltiderne.

L-ornithin L-aspartat (LOLA)

Intravenøst, men ikke p.o., administreret LOLA har i eet studie vist effekt mod HE (35) og effekten er under Cochrane-evaluering.

Behandling af MHE

En nylig metaanalyse inkluderende 607 patienter i 11 randomiserede studier, viser at der også overfor MHE er en gavnlig effekt af laktulose med forbedret kognition og muligvis også bedre livskvalitet (32). På den baggrund anbefales at behandle MHE med laktulose efter samme principper som for OHE. Effekten af laktulose behandlingen vurderes med psykometri efter tidligst en måned. Fuld effekt af rifaximin og BCAA kan først forventes at indtræde efter 2-4 måneder.

Understøttende behandling:

HE kan, som delir af andre årsager, medføre uro og agitation. Ingen undersøgelser omhandler behandlingen heraf, men traditionelt anvendes skærmning og hvis farmakologisk behandling er absolut påkrævet kan haloperidol anvendes. Koma uanset årsag medfører risiko for aspiration og/eller blokering af luftveje og medfører derfor ofte intubation. Der findes ikke studier som kan afgøre om patienter med HE bør intuberes for at beskytte luftvejene, men ved HE grad 4 bør patienten som hovedregel intuberes.

Kliniske rekommandationer 3

- En fireleddet behandlingsstrategi anbefales (GRADE II-2,A,I).
- Præcipiterende faktorer opspores og behandles (GRADE II-2,A,I).
- Laktulose er førstevalgspræparat til behandling af alle OHE-episoder (GRADE I, A, 1).
- Rifaximin anbefales som tillæg til laktulose efter anden episode af OHE (GRADE I, A, 1).
- Oralt tilskud af forgrenede aminosyrer kan benyttes som alternativ eller supplerende behandling (GRADE 1, B, 2).
- Laktulose anvendes til MHE på samme måde som ved OHE (GRADE I, A, 1).
- Haloperidol kan anvendes ved uro/agitation (GRADE III, B, 2).

- Patienter med HE grad 4 bør som hovedregel intuberes (GRADE III, B, 2).

Problemstilling 4: Hvorledes forbygges HE?

Laktulose forebygger recidiv af HE (24, 37). Der findes ikke dokumentation for effekt af primær profylakse hos cirrosepatienter, inklusiv i forbindelse med TIPS anlæggelse, hverken med laktulose eller rifaximin (38). Ofte fortsættes sekundær HE-profylakse på ubestemt tid, men i tilfælde med oplagte udløsende årsager, som lader sig kontrollere og behandle, f.eks. variceblødning eller infektion med kendt fokus, bør HE-behandlingen overvejes standset. Det samme gælder efter vellykket op-ernæring og ved forbedring af leverfunktionen. Hvis en patient efter TIPS-anlæggelse udvikler OHE anbefales sekundær profylakse som ovenfor. Ved manglende effekt af denne behandling kan reduktion eller lukning af TIPS'en i visse tilfælde modvirke HE (39), men hensynet til den oprindelige indikation for TIPS gøre dette til en vanskelig beslutning.

Kliniske rekommandationer 4

- Laktulose anbefales til forebyggelse af recidiv af episoder med HE (GRADE 1, A, 1).
- Primær profylakse med laktulose eller rifaximin anbefales ikke (GRADE III, B, 1).
- Effekten af iværksat HE behandling monitoreres ambulant ved anamnese (inklusiv meddelelse fra pårørende), objektiv undersøgelse, og ved MHE og grad I HE ved psykometriske tests (GRADE III, C, 2).
- Under omstændigheder med veldefinerede og velbehandlede udløsende årsager eller i tilfælde af bedring af leverfunktion og/eller ernæringsstatus skal ophør med sekundær profylakse overvejes (GRADE III, C, 2).

Problemstilling 5: Hvorledes skal HE patienter ernæres?

Ernæring

Femoghalvfjerds procent af patienter med HE er moderat til svært protein- og kalorie-malnutrierede med tab af muskelmasse og energidepoter (40). Tab af muskelmasse er i sig selv en risikofaktor for udvikling af HE, og sarkopeni er også en selvstændig negativ prognostisk faktor hos patienter med cirrose (41, 42). Cirrosepatienter kræver større proteinindtag end raske for at opretholde kvælstofbalance (43).

Cirrosepatienter overgår hurtigere til fastemetabolisme end raske, hvilke medfører øget glukoneogenese som er en energitung proces. Cirrosepatienter kan kompensere for de beskrevne metaboliske ændringer ved øget energi og proteinindtag og herved opnå energi- og kvælstofbalance (44, 45).

HE-patienter skal i udgangspunktet ernæres som andre cirrosepatienter, og anbefales at indtage 35-40 kcal/kg- og 1,2-1,5 g protein/kg per døgn (40, 46). Hos den lille del af patienterne, hvor HE skønnes relateret til det anbefalede protein indtag, kan en del af proteinet erstattes med forgrenede aminosyrer som tidligere anført. Hvis dette er uden effekt og der ikke er enkelte dominerende porto-venøse shunter, kan levertransplantation overvejes. Ernæringsmåden dikteres af encefalopatiens sværhedsgrad. Alle cirrosepatienter skal ernæringscreenes, og have en kostplan fra en diætist. De fleste HE-patienter opfylder kravene til ernæringsterapi i form af hyperalimenteration med mange små måltider fordelt over hele dagen. Specielt skal patienterne opfordres til et sent aftenmåltid for at undgå deres accelererede fastemetabolisme (47).

Hos patienter med OHE bør ernæringsterapi iværksættes som en del af den initiale behandling. Patienter som ikke indtager over 75% af beregnet behov bør sonde- eller PN ernæres. Ved ventrikelretention anvendes evt. tyndtarmssonde eller, som ved koma, PN (46). Koncentreret glukoseinfusion er kun relevant indtil fuld ernæring er iværksat. Infusion af større mængder glukoseopløsninger kan desuden udløse svær hyponatriæmi.

Tilskud af vitaminer og mineraler anbefales generelt, selvom der ikke er overbevisende data der understøtter den gavnlige effekt på HE (40).

Kliniske rekommandationer 5

- Det daglige energi- og protein indtag bør være hhv. 35-40 Kcal/kg og 1,2-1,5 g/kg (GRADE I, A, 1).
- Der skal tilbydes små måltider eller protein-energidrikke jævnt fordelt over dagen samt et sent aftenmåltid. (GRADE I, A, 1).
- Peroralt tilskud af forgrenede aminosyrer kan medvirke til at tilstrækkelig proteintilførsel kan opnås hos patienter, der i øvrigt ikke kan tolerere protein via den almindelige kost (GRADE II-2, B, 2).

Levertransplantation

HE er i sig selv ikke en indikation for levertransplantation, medmindre encefalopati er associeret med dårlig leverfunktion. Der kan imidlertid være sjældne tilfælde, f.eks. hos TIPS-behandlede patienter grundet recidiverende blødninger, hvor en komplicerende HE er så invaliderende, at levertransplantation kan komme på tale trods ellers god leverfunktion. Der kan være indikation for at embolisere symptomgivende porto-systemiske shunter før eller under transplantationen. Der kræves altid minimum 6 måneders totalt alkoholabstinens før patienten tages i betragtning til levertransplantation.

Interesse konflikter

Niels Kristian Aagaard: Foredrag fra Norgine, Fresenius-Kabi og Ferring. Har deltaget i videnskabelige kongresser og møder betalt af Norgine, Ipsen, ViCare Medical A/S, Gambro og Novartis. Lise Hobolth: Investigator på studie finansieret af Norgine. Peter Holland Fischer: Deltaget i videnskabelige kongresser og møder betalt af Norgine, Abbvie og Gilead. Mette Munk Lauridsen: Foredrag for Norgine. Hendrik Vilstrup: Intet at berette.

Appendiks

Tabel 1. West-Haven/ISHEN Criteria

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

West-Haven Criteria (WHC) kan anvendes til at gradere sværhedsgraden af HE. Minimal HE er indføjret i graderingen. ISHEN (International Society on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism)

Tabel 2: Klassifikation af HE

Type	Sværhedsgrad	Tidsforløb	Udløsende årsag
A	Minimal HE	Episodisk	Spontan
	1	Recidiverende	Udløsende faktor
B	2	Kronisk	
C	3		
	4		

Patienten med hepatisk encefalopati bør karakteriseres med et element fra hver af de 4 søjler. Eksempel: "Patienten har type C HE, grad 2, recidiverende, udløst af infektion." Beskrivelsen kan suppleres med Glasgow Coma Score eller resultatet af psykometriske tests.

Tabel 3. Differential diagnoser til HE

Diabetes mellitus (hypoglykæmi, ketoacidose, hyperosmolært non-ketotisk koma)
Alkohol (forgiftning, abstinenser, Wernickes encefalopati)
Medicin (benzodiazepiner, opioider)
Neuroinfektioner (encefalitis, meningitis, absces)
Elektrolytderangering (hyponatriæmi og hypercalcæmi)
Epilepsi
Intrakraniell blødning eller trombose
Organsvigt
Demens
Hjerneskode (traumatisk eller neoplasi)

Tabel 4. Psykometriske tests

Tests der kan anvendes til patienter, som taler dansk. Andre tests er ikke valideret til anvendelse i Danmark (Stroop og SCAN tests)

Neuropsykometriske				
Portosystemisk encefalopati test; PSE				
	Varighed	Måler på	Confounders	Tilgængelig fra
Blyant-papir	20 min	Psykomotorisk hastighed, koncentrationsevne, opmærksomhed, præcision	Uddannelsesniveaue	Medizinischer Hochschule Hannover (Weissenborn.Karin@mh-hannover.de) og Norgine
Kontinuert reaktionsstids måling; CRT				
Computer baseret	10-12 min	Reaktionstid, koncentrationsevne, respons inhibition	Svært hjertesvigt	www.bitmatic.com
Inhibitory Control Task; ICT				
Computer baseret	15 min	Respons inhibition, opmærksomhed, koncentrationsevne	Diabetes Mellitus. Der er læringseffekt, effekten af køn er ukendt.	www.hecme.tv gratis download
Neurofysiologiske				
	Varighed	Måler på	Confounders	Tilgængelig fra
Spectral EEG				
Special udstyr	20 min			Fleire forskellige leverandøere
Critical Flicker Frequency; CFF				
Special udstyr	10-15 min	Retinas evne til at opfangere et lysstimulus som pulserende og dermed funktionen af øjets neuroner	Alkoholisk genese til levercirrose; Lille alderseffekt (0.67Hz per dekade)	http://www.he-flicker-diagnostics.de

Reference liste

1. 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 Aug;60(2):715-35. PubMed PMID: 25042402.

2. Sorensen HT, Thulstrup AM, Mellekjær L, et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol.* 2003 Jan;56(1):88-93. PubMed PMID: 12589875. Epub 2003/02/19. eng.
3. Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2001 Jul;35(1):37-45. PubMed PMID: 11495040. Epub 2001/08/10. eng.
4. Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, et al. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol.* 1991 Jan;23(1):42-8. PubMed PMID: 1747499. Epub 1991/01/01. eng.
5. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Digestive Diseases & Sciences.* 1986 May;31(5):468-75. PubMed PMID: 3009109. Epub 1986/05/01. eng.
6. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, et al. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981 Jan 24;282(6260):263-6. PubMed PMID: 6779978. Pubmed Central PMCID: PMC1504019. Epub 1981/01/24. eng.
7. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol.* 2008 Nov;103(11):2738-46. PubMed PMID: 18775022. Epub 2008/09/09. eng.
8. Rikkers L, Jenko P, Rudman D, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology.* 1978 Sep;75(3):462-9. PubMed PMID: 680502.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr 26;336(7650):924-6. PubMed PMID: 18436948. Pubmed Central PMCID: PMC2335261. Epub 2008/04/26. eng.
10. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001 Sep;96(9):2718-23. PubMed PMID: 11569701. Epub 2001/09/25. eng.
11. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002 Mar;35(3):716-21. PubMed PMID: 11870389. Epub 2002/03/01. eng.
12. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2011 Apr;33(7):739-47. PubMed PMID: 21306407. Pubmed Central PMCID: PMC3971432. Epub 2011/02/11. eng.
13. Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, et al. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1998 Dec;13(4):379-89. PubMed PMID: 10206828. Epub 1999/02/12. eng.
14. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, et al. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology.* 1998 Feb;27(2):339-45. PubMed PMID: 9462628. Epub 1998/02/14. eng.
15. Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion.* 1998 Jul;59 Suppl 2:22-4. PubMed PMID: 9718414. Epub 1998/08/27. eng.
16. Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, et al. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS.* 2005 Oct;19 Suppl 3:S93-8. PubMed PMID: 16251835. Epub 2005/10/28. eng.
17. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, et al. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004 Dec;19(3-4):253-67. PubMed PMID: 15554421. Epub 2004/11/24. eng.
18. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis.* 2011 Jun;26(2):135-9. PubMed PMID: 21484318. Epub 2011/04/13. eng.
19. McCrea M, Cordoba J, Vessey G, et al. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol.* 1996 Aug;53(8):758-63. PubMed PMID: 8759982. Epub 1996/08/01. eng.
20. Lauridsen MM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Vilstrup H. Minimal hepatic encephalopathy characterized by parallel use of the continuous reaction time and portosystemic encephalopathy tests. *Metab Brain Dis.* 2015 May 29. PubMed PMID: 26016624.
21. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology.* 2009 Oct;50(4):1175-83. PubMed PMID: 19670416. Pubmed Central PMCID: PMC2757520. Epub 2009/08/12. eng.

22. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004 Dec;19(3-4):345-9. PubMed PMID: 15554426. Epub 2004/11/24. eng.
23. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jun;104(6):1382-9. PubMed PMID: 19455124. Epub 2009/05/21. eng.
24. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2009 Oct;29(9):1365-71. PubMed PMID: 19555401. Epub 2009/06/27. eng.
25. Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2007 Oct;42(10):1238-44. PubMed PMID: 17852846. Epub 2007/09/14. eng.
26. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, et al. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1490-6. PubMed PMID: 16863551. Epub 2006/07/26. eng.
27. Young GB, Bolton CF, Austin TW, et al. The encephalopathy associated with septic illness. *Clinical & Investigative Medicine. Medecine Clinique et Experimentale.* 1990 Dec;13(6):297-304. PubMed PMID: 2078909. Epub 1990/12/01. eng.
28. Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis.* 2009 Mar;24(1):189-96. PubMed PMID: 19067139. Epub 2008/12/11. eng.
29. 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 Feb;60(2):275-81. PubMed PMID: 24128414.
30. Strauss E, da Costa MF. The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1998 May-Jun;45(21):900-4. PubMed PMID: 9684155. Epub 1998/07/31. eng.
31. Gluud LL, Dam G, Borre M, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis.* 2013 Jun;28(2):221-5. PubMed PMID: 23275147. Epub 2013/01/01. eng.
32. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. The effect of treatment for hepatic encephalopathy with nonabsorbable disaccharides on morbidity and mortality in patients with cirrhosis: Systematic review and meta-analyses. Abstract, EASL, Vienna, 2015. 2015.
33. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1071-81. PubMed PMID: 20335583. Epub 2010/03/26. eng.
34. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD001939. PubMed PMID: 25715177. Epub 2015/02/26. eng.
35. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology.* 1997 Jun;25(6):1351-60. PubMed PMID: 9185752. Epub 1997/06/01. eng.
36. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut.* 1982 Jan;23(1):1-7. PubMed PMID: 7035298. Pubmed Central PMCID: PMC1419597. Epub 1982/01/01. eng.
37. 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 Sep;137(3):885-91, 91 e1. PubMed PMID: 19501587. Epub 2009/06/09. eng.
38. Riggio O, Masini A, Efrati C, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol.* 2005 May;42(5):674-9. PubMed PMID: 15826716. Epub 2005/04/14. eng.
39. Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Dec;193(6):1696-702. PubMed PMID: 19933667. Epub 2009/11/26. eng.
40. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):285-94. PubMed PMID: 16707194. Epub 2006/05/19. eng.
41. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2007 Nov;27(9):1194-201. PubMed PMID: 17919230. Epub 2007/10/09. eng.

42. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2012 Feb;10(2):166-73, 73 e1. PubMed PMID: 21893129. Epub 2011/09/07. eng.
43. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1997 Jul;27(1):239-47. PubMed PMID: 9252101. Epub 1997/07/01. eng.
44. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):325-36. PubMed PMID: 23471642. Epub 2013/03/09. eng.
45. Owen OE, Reichle FA, Mozzoli MA, et al. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest*. 1981 Jul;68(1):240-52. PubMed PMID: 7251861. Pubmed Central PMCID: PMC370791. Epub 1981/07/01. eng.
46. Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr*. 2009 Aug;28(4):436-44. PubMed PMID: 19520466. Epub 2009/06/13. eng.
47. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012 Mar;27(3):430-41. PubMed PMID: 22004479. Epub 2011/10/19. eng.