

## Hepatisk encefalopati ved levercirrose

### Forfattere og korrespondance

Mette Munk Lauridsen (MML)(tovholder), Peter Bjerring (PB), Lise Hobolth (LH), Peter Holland-Fischer (PHF), Niels Kristian Aagaard (NKA), Hendrik Vilstrup (HV).

Korrespondance: Mette Munk Lauridsen, afdelingslæge, klinisk lektor, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg, Finsensgade 35, 6700 Esbjerg, mette.enok.munk.lauridsen@rsyd.dk

### Status

Første udkast:	09.06.2015
Diskuteret på Hindsgavl:	05.09.2015
Korrigeret udkast:	17.02.2016
Endelig guideline:	17.02.2016
Påbegyndelse af revision	08.10.2021
Færdig revision	04.05.2022
Guideline skal revideres senest:	08.03.2026

### Afgrænsning af emnet

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

### Quick-guide

#### Klinisk præsentation

- Hepatisk encefalopati (HE) er hjernepåvirkning forårsaget af leverinsufficiens og ofte, men ikke nødvendigvis, portosystemisk shuntning af blod.
- 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 (tabel 1) inkl. minimal HE i alle situationer.

**Tabel 1. West Haven Criteria (WHC) og ISHEN Criteria gradering af HE symptomer**

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) anvendes til at gradere sværhedsgraden af HE. Minimal HE er indføjet 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.\* ikke omfattet af denne guideline.

### Diagnostik

Klinisk manifesteret HE diagnosticeres ved observation, objektiv undersøgelse og klarlægning af andre årsager til cerebral dysfunktion.

- Minimal HE kan kun erkendes og vurderes ved psykometriske undersøgelser.

- Serum ammoniak (venøs eller arteriel) har ikke selvstændig diagnostisk værdi, men en normal plasma-koncentration hos en patient med mistænkt HE bør føre til genovervejelse af diagnosen. Derfor bør prøven tages ved mistanke om OHE.

### Behandling og forebyggelse

- Præcipiterende faktorer opspores og behandles. De hyppigste er infektion, obstipation, gastrointestinal blødning, dehydrering (diuretika overdosering eller overdosering af laktulose med deraf følgende vanddiaré) og elektrolytforstyrrelser.
- PPI-behandling øger risikoen for HE og bør kun benyttes indenfor indikationen og i en afgrænset periode
- 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 klinisk manifest HE.
- Oralt tilskud af forgrenede aminosyrer kan benyttes som alternativ eller supplerende behandling til rifaximin.
- Ernæringsterapi er en vigtig del af HE behandlingen og der skal tilbydes små måltider eller protein-energidrikke jævnt fordelt over dagen samt et sent aftensmåltid som en del af behandlingen.
- Ved klinisk manifest HE monitoreres behandlingseffekten ved West Haven kriterierne (tabel 1) og Glasgow Coma Scale.
- Ved minimal HE (MHE) monitoreres behandlingseffekten ved psykometrisk(e) undersøgelse(r).
- Primær profylakse med laktulose eller rifaximin anbefales 14 dage før og til 6 måneder efter TIPS-anlæggelse hos patienter med risikofaktorer for HE (tabel 4).
- Under omstændigheder med veldefinerede og velbehandlede udløsende årsager eller i tilfælde af bedring af leverfunktion og/eller ernæringsstatus skal ophør med sekundær profylakse overvejes.

### Ernæring

- Målrettet ernæring har en selvstændig gunstig effekt på HE, og patienter med HE skal i udgangspunktet ernæres efter samme anbefalinger som andre cirrosepatienter.
- Ernæringen kan således foregå frit per os, enteralt via sonde eller som parenteral ernæring. Energi- og proteinindtagelsen bør være hhv. 35-40 kcal/kg og 1,2-1,5 g/kg per døgn.
- I.v. eller p.o. glukosetilskud kan være relevant kortvarigt (1. indlæggelsesdøgn) for at modvirke katabolisme indtil regelret ernæring kan etableres, men indebærer risiko for fortyndings-hyponatriæmi.

## Indledning

### Definitioner

Hepatisk encephalopati (HE) er hjernepåvirkning forårsaget af leverinsufficiens og ofte, men ikke nødvendigvis, portosystemisk shuntning af blod.

### Baggrund

HE er en hyppig komplikation til levercirrose, er ofte invaliderende for livsudfoldelsen og udløser et betydeligt ressourceforbrug sammenlignet med andre komplikationer til cirrose. Nedsat leverfunktion er en forudsætning for at få HE og oftest, men ikke nødvendigvis, er der samtidig portosystemisk shuntning af blod uden om leveren. Shuntning sker som følge af bl.a. øget modstand mod blodgennemstrømningen i leveren grundet inflammation og/eller fibrose. De affaldsstoffer, der bæres med blodet til hjernen, forårsager en metabolisk encephalopati. De neuropsykiatriske symptomer forbundet med HE spænder fra ganske diskrete ændringer i hjernefunktionen, der kun kan detekteres med psykometriske tests (minimal HE, MHE) til klinisk manifesterede symptomer og koma (1).

Klinisk manifest HE ses hos 10–21% på cirrosediagnosetidspunktet, udvikles hos 30–40% i sygdomsforløbet og er recidiverende hos cirka 1/3 (2-5). Cirka halvdelen af cirrosepatienter har på et givet tidspunkt MHE (6). HE fylder således meget i den kliniske hverdag i både ambulatorier og sengeafdelinger, samt for de berørte patienter og pårørende (7).

De retningslinier, der udstikkes her har til hensigt at være så klare som muligt på trods af at dele af HE håndteringen er mindre godt belyst i litteraturen. Den nærværende retningslinje er en opdateret version, der adskiller sig fra den 1. udgave på flere punkter, dog uden at grundessensen i centrale emner er ændret. De rekommandationer, der gives her, er desuden i tråd med den fælles guideline udgivet af EASL og AASLD i 2014 ([se den her](#)). Ny EASL HE guideline kommer i 2022 og det sikret, at denne guideline er kompatibel.

### Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Vurdering af den underliggende evidens og gradering af anbefalinger i denne guideline følger GRADE systemet (8).

Rekommandationer	EL / RG
<b>Klassifikation</b>	
HE bør klassificeres mht. type, sværhedsgrad, tidsforløb og forekomst af udløsende faktorer	III, A, 1
<b>Diagnose</b>	
Konkurrerende årsager til cerebral dysfunktion skal identificeres (Tabel 3) og behandles, om muligt.	II-2, A, 1
Symptomerne på HE bør betragtes som et kontinuum og spænder fra upåvirket hjernefunktion til hepatisk coma	III, A, 1
Ved klinisk manifest HE kan symptomerne 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
<b>Behandling og forebyggelse</b>	
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 klinisk manifest HE	I, A, 1
Oralt tilskud af forgrenede aminosyrer kan benyttes som alternativ eller supplerende behandling til rifaximin	I, A, 2

Screening for malnutrition og sarkopeni, samt behandling heraf, er en del af behandlingen af HE	I, A, 1
<b>Kontrol</b>	
Laktulose anbefales til forebyggelse af recidiverende episoder af HE	I, A, 1
Primær profylakse med rifaximin anbefales fra 14 dage før, og til 6 måneder efter, elektiv TIPS-anlæggelse hos patienter der har risikofaktorer for HE	I, A, 1
Effekten af iværksat HE behandling monitoreres ambulant ved anamnese (inkl. 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
PPI-behandling øger risikoen for HE og bør kun benyttes indenfor indikationen og i en afgrænset periode	II, B, 1
<b>Ernæring</b>	
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 aftensmåltid	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
<b>Kørselsforbud</b>	
Lægen har hjemmel og pligt til at udstede lægeligt kørselsforbud hvis patienten grundet sygdom og svækkelse forbundet med HE vurderes ikke forsvarligt at kunne føre motorkøretøj	Færdselsloven og autorisationsloven

### Litteratur søgningsmetode

Litteratursøgning 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" "driving" and "nutrition"; Der blev endvidere gennemgået referencelister fra en række nationale og internationale oversigtsarbejder og guidelines.

### Hvorledes klassificeres HE?

HE klassificeres ud fra fire faktorer: Type, sværhedsgrad, tidsforløb og forekomst af udløsende faktorer, se tabel 2. Disse faktorer har ikke i sig selv behandlingsmæssig konsekvens, men sikrer korrekt kommunikation om patientens HE, og dermed, at den mest hensigtsmæssige behandlingsplan kan lægges. Desuden sikre korrekt dokumentation af type, sværhedsgrad, tidsforløb og forekomst at kliniske opgørelser og undersøgelser er sammenlignelige og meningsfulde

## Type

HE kan inddeles i type A, B og C. Type A skyldes akut leversvigt, type B portosystemisk shuntning, og type C skyldes cirrose. Symptomerne ved alle typer er identiske, men type A adskiller sig ved at øget intrakranielt tryk kan forekomme.

## Sværhedsgrad

For både kliniske og forskningsmæssige formål kan HE symptomernes kontinuum graderes i meningsfulde kategorier. Tabel 1 fremstiller West Haven (WHC) (9) samt ISHEN kriterier (10), der begge kan anvendes. I West Haven kriterierne skelnes mellem MHE og HE grad 1, hvilket er en fordel fordi disse er forskellige hvad angår symptomer (grad 1 kan erkendes klinisk og det kan MHE ikke) og prognose (prognosen er værre ved grad 1)(11). I ISHEN-kriterierne er MHE og grad 1 HE slået sammen til covert HE (CHE). Denne grovere inddeling er forbundet med mindre inter-observatørvariation, og det kan være en fordel hvor skiftende eller utrænede personale vurderer patienterne fordi erkendelsen af grad 1 HE forudsætter at man kender til patientens normale cerebrale funktion (10, 12). I Danmark, hvor patienter med HE altid ses af kompetent personale, anbefaler vi at anvende West Haven kriterierne inkl. MHE i alle situationer.

## Tidsforløb

HE kan tidsmæssigt inddeles i

- episodisk HE, hvor episoder med HE optræder med mere end 6 måneders interval
- 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 altid klassificeres mht. type, sværhedsgrad, tidsforløb og forekomst af udløsende faktor (GRADE III, A, 1).

## 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 er udelukkede eller under kontrol, se tabel 3. Sænket psykomotorisk tempo ved HE er oftest et vigtigt differentialdiagnostisk fund. 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 klinisk manifest HE ses ofte latens, irritabilitet, apati, samt reduceret bevidsthed og motorisk funktion (13). Søvnrytmen er ofte forstyrret (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 tremor. Tillige kan ved alle grader ses asterixis "flapping", som ikke er en tremor men et rytmisk posturalt tonustab (16).

## Diagnose

Diagnosen HE kan stilles hos en patient med leverinsufficiens. Symptomerne skal opfattes som et kontinuum, og ingen enkelt undersøgelse er valid for det samlede spektrum af HE manifestationer (12).

**MHE:** MHE kan kun diagnosticeres med psykometriske tests og alle cirrosepatienter bør ved etablering af diagnosen screenes for minimal hepatisk encephalopati. I tilfælde hvor det ikke er muligt at tilbyde psykometrisk screening til alle levercirrosepatienter kan patient med høj risiko for HE udvælges (tabel 4).

I tabel 5 er anført de i Danmark etablerede psykometriske tests. Kontinueret reaktionstidsmåling (CRT) anbefales anvendt som standardmetode. Til sammenligning med udenlandske patientgrupper, eller til konfirmering af diagnose og behandlingssrespons, kan suppleres med Portosystemisk Encephalopati syndrom test (PSE) (17).

Den såkaldte animal naming test (ANT), vinder lige nu indpas internationalt da den er hurtig, ikke kræver særligt udstyr og kan udføres via telefon/video, om nødvendigt. Patienten skal blot nævne så mange dyrenavne (arter, underarter, racer) som muligt på 60 sekunder. Validering i danske kohorter pågår: Normalintervallet i raske er 25-28 dyr. Foreløbige data i cirrosepatienter viser, at hvis patienten kan nævne mere 21 dyr udelukker det MHE (defineret ved abnorm PSE test) med 95% sandsynlighed. Bruges ANT som screeningsmetode bør patienter, der nævner mindre end 21 dyr, indtil videre, gennemgå PSE og/eller CRT.

Værdien af psykometri er tvivlsom hos patienter med pågående alkoholforbrug, neuropsykiatriske diagnoser eller forbrug af psykoaktiv medicin. Undersøgelserne bør udføres af særligt instrueret personale. Læs mere om DSGHs anbefalinger til den praktiske udførelse af psykometriske test [her](#).

**Grad 1 HE:** Vurdering af symptomer svarende til West Haven grad 1 er i særlig grad observatørafhængig og kan overses ved hurtig klinisk kontakt. Grad 1 HE kan dog erkendes af en læge, anden sundhedsperson eller pårørende, der kender patienten i forvejen. Ofte vil der være tale om at patienten er langsommere, begyndende apatisk, får balancebesvær og er humørlabil. Psykometriske tests kan anvendes til kvantificering og monitorering.

**Grad 2-4 HE:** HE grad 2-4 repræsenterer den kliniske manifesterede hepatiske encephalopati, som oftest er indlæggelseskrævende ved grad 2, og altid ved grad 3 og 4. HE grad 2-4 erkendes ved objektiv undersøgelse og klinisk vurdering. Sværhedsgraden bedømmes efter West Haven kriterierne (se tabel 1). Desorientering er det kliniske fund som markerer overgangen fra grad 1 til grad 2 HE. Ved de sværeste grader af HE bør også Glasgow Coma Scale anvendes til gradering. Måling af ammonium i blodet er uden selvstændig diagnostisk værdi, men hvis venøst ammonium er normal i en stuporøs/komatøs patient må det lede til overvejelser om alternativ genese til hjernepåvirkning (18).

## Differentialdiagnoser

HE forekommer ikke sjældent sammen med andre årsager til hjernepåvirkning herunder ofte alkoholisk hjerneskade, hyponatriæmi, kognitiv påvirkning grundet ringe ernæring (f.eks. tiaminmangel), alkoholabstinenser, diabetisk encephalopati og medicinpåvirkning (tabel 3) (19-22). Det er vigtigt at forsøge at kontrollere disse, men dette skal ikke forsinke opstarten af behandling mistænkt HE. Måling af ammonium og diagnostisk behandlingsforsøg med laktulose kan være indiceret for at skelne effekten af HE fra differentialdiagnoser.

CT eller MR af cerebrum har ikke diagnostisk eller prognostisk betydning mht HE men er ofte nødvendige at gennemføre specielt ved den første HE episode mhp at detektere strukturelle intrakranielle forandringer, specielt intrakraniell blødning eller absces, der ses med øget hyppighed ved levercirrose.

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. Diabetes mellitus, epilepsi og nyreinsufficiens øger bl.a. risikoen for udvikling af HE (23, 24).

## Kliniske rekommandationer 2

- HE diagnosen kan kun stilles i en patient, der har nedsat leverfunktion (II-2, A, 1).
- Konkurrerende årsager til forringet cerebral status skal opsøges og søges kontrolleret (GRADE II-2, A, 1).
- Symptomerne på HE betragtes som et kontinuum og spænder fra upåvirket hjernefunktion til koma (GRADE III, A, 1).
- Det anbefales at anvende West Haven kriterier inkl. minimal HE til at gradere symptomerne (GRADE II-2, B, 1).
- Diagnosticering og gradering af minimal hepatisk encefalopati kan kun ske ved brug af psykometriske tests, som bør varetages af kvalificeret personale (GRADE II-2, B, 1).
- Alle cirrosepatienter bør ved etablering af cirrosediagnosen screenes for minimal hepatisk encefalopati med en valideret psykometrisk test (GRADE III, B, 2).
- Forhøjet koncentration af ammonium i blodet (venøs eller arteriel) har ikke diagnostisk værdi, men en normal koncentration hos en desorienteret eller bevidstløs patient med mistænkt HE bør føre til genovervejelse af HE diagnosen (GRADE II-3, A, 1).

## Hvorledes behandles HE?

En firegrenet behandlingsstrategi anbefales.

1. Den cerebrale påvirkning konstateres og graderes (se afsnittet om diagnose).
2. Konkurrerende årsager til cerebral påvirkning andre end HE opsøges og behandles, hvis tilstede.
3. Præcipiterende faktorer identificeres og korrigeres hvis muligt.
4. Specifik behandling mod HE iværksættes.

## Behandling af præcipiterende faktorer

De fleste tilfælde af HE har en eller flere udløsende årsager og det er, til en start, den vigtigste behandlingsindsats at opsøge og forsøge at kontrollere disse. De hyppigste udløsende årsager er infektion, obstipation, gastrointestinal blødning, dehydrering (diuretika overdosering) og elektrolytforstyrrelser (25, 26). En grundig gennemgang af patienten med vægt på den gastrointestinale 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 HE hos cirrosepatienter:

Behandlingen af mistænkt HE skal iværksættes uden forsinkelse og hurtigt som muligt efter mistanken er rejst.

### Laktulose

Laktulose, et ikke-absorberbart disakkarid, er førstevalgsbehandling til HE. Laktulose fører til reduktion af pH i tarmen pga. den probiotiske effekt med flere laktobaciller og derved til reduceret bakteriel ammoniumproduktion og øget udskillelse via surgøringen af fæces. Den seneste Cochrane analyse har vist øget overlevelse, samt signifikant bedring i – og forebyggelse af – HE-manifestationer, når man sammenligner laktulose med placebo (27, 28). 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 to til tre gange dagligt.



Behandlingsmålet er mindst to grødede afføringer pr. døgn. Behandling med laktulose er billig, effektiv og har få og tolerable bivirkninger. De mest almindelige er meteorisme og diarré, hvor sidstnævnte skal føre til dosisreduktion. Diareen kan udvikle sig til vanddiare og dehydrering, hvilket umiddelbart skal føre til ophør med laktulosebehandlingen indtil normal tarmfunktion er genoprettet. Se om titrering af laktulose [her](#) (bilag C).

### **Rifaximin**

Rifaximin er et antibiotikum, som kun i ringe grad 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 klinisk manifest HE, som viste signifikant reduktion af risikoen for både en ny HE-episode og genindlæggelse over en seks måneders periode (29). Over 90 % af disse patienter var i forvejen behandlet med laktulose. Derfor anbefales rifaximin 550 mg to gange dagligt i tillæg til laktulose hos patienter med recidiv af HE trods laktulosebehandling. Hos en indlagt patient med sikker HE og manglende kognitiv bedring på laktulose, ernæringsterapi og relevant behandling af konkurrerende årsager igennem flere dage, kan man overveje at tillægge rifaximin. Denne praksis er ikke understøttet af nogen specifik evidens, men kan forsøges alligevel da rifaximin har få bivirkninger og da der er evidens for kombinationsbehandling med laktulose og rifaximin ved recidiverende HE.

Rifaximin er væsentligt dyrere end laktulose og er opført på udleveringslisten.

### **Forgrenede aminosyrer**

Forgrenede aminosyrer (BCAA) valin, leucin og isoleucin, har længe været anvendt til behandling af HE. Herudover udgør aminosyrerne også et væsentligt protein- og energitilskud. I en nyere metaanalyse af oralt administreret forgrenede aminosyrer ses en signifikant gunstig effekt på HE-manifestationer (28). Vejledende dosis er 0,25 g/kg/døgn fordelt på tre doser f.eks. til hovedmåltiderne. Forgrenede aminosyrer ordineres på en grøn ernæringsrecept – typisk anvendes Bramino®. Der er meget få bivirkninger til BCAA og den vigtigste er en ringe smag. Billigere og mere velsmagende BCAA-produkter med samme indhold af valin, leucin og isoleucin findes og bruges i træningssammenhænge. Det er dog ikke disse præparater de videnskabelige studier er bygget på, men man kan overveje at bruge dem hos patienter der ikke tolererer Bramino® grundet smagen.

### **Probiotika**

Probiotika har været anvendt med samme rationale som laktulose. En metaanalyse har fundet at probiotika muligvis reducerer forekomsten og sværhedsgraden af HE, men kvaliteten var desværre for ringe til at en anbefaling kan gives (30).

### **Levertransplantation**

HE er i sig selv ikke en indikation for levertransplantation, men bør føre til overvejelser om transplantation, særligt hvis encefalopati er betinget af leversvigt, f.eks. bedømt på Child-Pugh eller MELD score. Der kan desuden 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 shunts før eller under transplantationen. Der kræves altid minimum 6 måneders totalt alkoholabstinens før patienten tages i betragtning til levertransplantation.

### **Ernæringsterapi**

Hos patienter med indlæggelseskrævende HE bør ernæringsterapi iværksættes som en del af den initiale behandling. Disse patienter tåler faste dårligt og det anbefales at ernæringsindsatsen ikke forsinkes selv om sonde- eller parenteral adgang er nødvendig. Enteral ernæring foretrækkes i form af orale ernæringstilskud eller sonde. Ved HE grad 3-4 med risiko for manglende beskyttelse af luftveje bør parenteral ernæring anvendes.

Brug af koncentreret glukoseinfusion er obsolet som ernæringsterapi. Infusion af større mængder glukoseopløsninger kan desuden udløse svær hyponatriæmi.

Tilskud af vitaminer og mineraler anbefales, da patienterne ofte er i underskud, men selvom der ikke er overbevisende data der understøtter den gavnlige effekt på HE (31).

Som hos alle levercirrosepatienter overvejes: Multivitamin-mineral  $\times 1$ , Zink 22 mg  $\times 3$  og Magnesium 360 mg  $\times 3$ . Ved alkoholisk levercirrose desuden Tiamin 300 mg  $\times 1$ , B-combin Stærk 1 stk.  $\times 3$ . Ved kolestatisk leversygdom K-vitamin (fx 10 mg  $\times 2$ /uge) ved høj INR og D-vitamin (fx tabl. dekristol 300.000 IE som engangsdosis), A-vitamin ved lav serum koncentration og/eller dårlig mørkeadaptation (50.000 IE  $\times 1$  i 5 dage, herefter  $\times 1$ /uge)

### **Understøttende behandling**

*Behandling af uro:* 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.

*Beskyttelse af luftveje:* 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.

*Palliativ indsats:* HE markerer en særdeles ringe prognose og medfører store psykosociale konsekvenser for både patient og pårørende, samt en betydelig recidivrisiko. Det er derfor en vigtig opgave at sørge for tilpasset information og mulighed for tæt opfølgning. Det kan for eksempel ske som en basal palliativ indsats hos patienter, hvor udsigten til væsentlig bedring i leverfunktionen er ringe, og ved tæt kontakt med kontaktsygeplejerske/læge hos resten.

*Overflytning til og assistance fra intensivafdeling:* Hos patienter med uro, behov for tæt observation eller luftvejsbeskyttelse er det indiceret at overflytte til intermediært eller intensivt sengeafsnit. Er der tale om terminalstadiet af patientens sygdom, hvor det er afklaret på forhånd, at der ikke skal ske behandling på intensiv afsnit kan patienten forblive på almindeligt sengeafsnit under forudsætningen af at terminalforløbet her kan foregå værdigt.

### **Særligt om behandling af minimal hepatisk encephalopati**

Man bør ikke afvente at en patient med høj risiko (f.eks. Child Pugh B og C) får klinisk manifest HE, men aktivt afsøge om patienten har MHE og initiere behandling, som skitseret herover, allerede inden første episode af klinisk manifest HE. En nylig metaanalyse inkluderende 607 patienter i 11 randomiserede studier, viser nemlig at der også ved MHE er en gavnlig effekt af laktulose med forbedret kognition og muligvis også bedre livskvalitet (32). Dette fund er underbygget af endnu en metanalyse med >1500 patienter (33). På den baggrund anbefales at behandle MHE med laktulose efter samme principper som ved klinisk manifest HE. Effekten af laktulosebehandlingen vurderes med psykometri efter tidligst en måned og rifaximin tillægges ved manglende effekt. Fuld effekt af rifaximin og BCAA kan først forventes at indtræde efter 2 måneder. Ses ingen psykometrisk effekt skyldes den cerebrale påvirkning en af de mange konkomitante tilstande, der kan påvirke hjernefunktionen hos cirrosepatienter, og laktulose og rifaximin seponeres. I nogle tilfælde ses ingen ændring i psykometri, men patient eller pårørende beretter om bedre livskvalitet efter behandlingsstart, og her skal behandlingen selvfølgelig fortsætte.

### Kliniske rekommandationer 3

- En firegrenet behandlingsstrategi anbefales (GRADE II-2,A,I).
- Præcipiterende faktorer opspores og behandles (GRADE II-2,A,I).
- Laktulose er førstevalgspræparat til behandling af alle HE-episoder (GRADE I, A, 1).
- Rifaximin anbefales som tillæg til laktulose efter anden episode af HE (GRADE I, A, 1).
- Oralt tilskud af forgrenede aminosyrer kan benyttes som alternativ eller supplerende behandling (GRADE 1, B, 2).
- Ernæringsterapi er en del af behandlingen af HE (GRADE)
- Haloperidol kan anvendes ved uro/agitation (GRADE III, B, 2).
- Patienter med HE grad 4 bør som hovedregel intuberes (GRADE III, B, 2).
- MHE behandles efter samme retningslinier som ved klinisk manifest HE (GRADE I, A, 1).

### Hvorledes forebygges HE?

Laktulose forebygger recidiv af klinisk manifest HE (20, 34) og tillæg af rifaximin efter 1. recidiv, under laktulosebehandling, forebygger andet recidiv (29). Ved MHE bør behandling med laktulose initieres mhp at forebygge progression til klinisk manifest HE (33). Fæces transplantation har vist at kunne reducere recidiverende HE, men flere studier afventes før endelig rekommandationer kan gives (35).

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 opernæring og ved forbedring af leverfunktionen f.eks. i forbindelse med ophør af et skadeligt brug af alkohol.

*Forebyggelse før TIPS:* Den kumulative 1-års risiko for klinisk manifest HE er 10–50% af patienter med TIPS(36). Der findes ikke dokumentation for effekt af primær profylakse hos cirrosepatienter uden nogen form for HE (37). Ved elektiv TIPS-anlæggelse anbefales det dog at rifaximin gives som primær profylakse 14 dage før, og minimum 6 måneder efter, TIPS til patienter, der har risikofaktorer for HE (Tabel 4) (38). Evidensen er skabt i en kohorte med alkoholisk cirrose. Der er endnu ikke studier, der undersøger effekten af laktulose som primær profylakse efter TIPS. Hvis en patient *efter* TIPS-anlæggelse udvikler HE, anbefales behandling af episoden samt sekundær profylakse som beskrevet ovenfor med laktulose og tillæg af rifaximin ved manglende effekt. Ved manglende effekt af farmakologisk behandling kan reduktion eller lukning af TIPS'en i visse tilfælde modvirke HE (39), men hensynet til den oprindelige indikation for TIPS gør dette til en vanskelig beslutning.

Flere studier peger på at PPI-behandling kan øge risikoen for HE, hvorfor indikationen for PPI-behandling og varighed bør vurderes kritisk (40-42).

### Kliniske rekommandationer 4

- Laktulose anbefales til forebyggelse af HE recidiv (GRADE I, A, 1).
- Primær profylakse hos cerebralt intakte med laktulose eller rifaximin anbefales ikke (GRADE III, B, 1).
- Effekten af iværksat HE behandling monitoreres ambulantly ved anamnese (inkl. 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).
- Ved elektiv TIPS-anlæggelse anbefales rifaximin i 14 dage før, og minimum 6 måneder efter, TIPS til patienter, der tidligere har risikofaktorer for OHE (GRADE I, A, 1)
- PPI øger HE risikoen og bør kun benyttes indenfor indikationen og i en afgrænset periode (GRADE II, B, 1)

## 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 (31). 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 (23, 43). Cirrosepatienter kræver større proteinindtag end raske for at opretholde kvælstofbalance (44).

Cirrosepatienter overgår hurtigere til fastemetabolisme end raske, hvilke medfører øget proteinkatabolisme. Cirrosepatienter kan kompensere for de beskrevne metaboliske ændringer ved øget og hyppig energi og proteinindtag og herved opnå en gunstig energi- og kvælstofbalance (45, 46).

HE-patienter skal i udgangspunktet ernæres som andre cirrosepatienter, og anbefales at indtage 35 kcal/kg- og 1,2-1,5 g protein/kg per døgn (47). Anvendelsen af BCAA synes selvstændigt at have effekt ved HE, hvorfor tilskud af BCAA (0,25 g/kg pr. døgn fordelt på 3 doser) bør overvejes, da det, som nævnt, bedrer neuropsykiatrisk performance og bidrager til proteinindtaget (28, 48, 49).

Alle cirrosepatienter skal sarkopeni- og ernæringsscreenes og om nødvendigt have en kostplan fra behandlende læge eller diætist (se hvordan [her](#)). De fleste HE-patienter vil have behov for en sådan kostplan som typisk indebærer hyperalimentation med mange små måltider fordelt over hele dagen. Specielt skal patienterne opfordres til et sent aftensmåltid for at undgå deres accelererede fastemetabolisme

Se desuden DSGHS guideline om ernæring til levercirrosepatienter.

### 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 aftensmåltid. (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).

### Lægeligt kørselsforbud

Patienter med HE fører ikke bil lige så sikkert som cirrosepatienter uden HE og op mod 60% vurderes uegnede til at føre bil(50-53). Der er på internationalt plan ikke publiceret guidelines med klare anbefalinger til hvordan man som kliniker bør forholde sig bilkørsel hos patienter med HE. I en spørgeskemaundersøgelse var der dog blandt eksperter overvejende enighed om, at man hos patienter med nylig episode med klinisk manifest HE (indenfor 3 måneder) eller med kronisk HE bør fraråde patienterne at føre bil (54).

I Danmark gælder jf. færdselslovens §54 at:

”Et motordrevet køretøj må ikke føres eller forsøges ført af nogen, som på grund af sygdom, svækkelse, overanstrengelse, mangel på søvn, påvirkning af opstemmende eller bedøvende midler eller af lignende årsager befinder sig i en sådan tilstand, at han eller hun er ude af stand til at føre køretøjet på fuldt betryggende måde”.

Man bør som læge derfor undersøge om patienten med HE fører bil til dagligt. I følge autorisationslovens §44 har vi, i bekræftende fald, pligt til at gribe ind og udstede et lægeligt kørselsforbud. Det lægelige kørselsforbud er ikke juridisk bindende, men en aftale mellem læge og patient. Ofte er det helt

uproblematisk at træffe sådan en aftale, da pateinterne i mange tilfælde heller ikke selv er trygge ved at køre bil o.l. (55). Kørselsforbuddet skal journalføres med angivelse af årsag, varighed/tidspunkt for revurdering og hvilken information der er givet til patienten. Overtrædes et lægeligt kørselsforbud skal lægen som udgangspunkt indberette det til Styrelsen for Patientsikkerhed efter samtykke fra patienten. Samtykket er ikke nødvendigt hvis patienten ved sin overtrædelse af kørselsforbuddet er til nærliggende fare for andres liv og helbred. Styrelsen for Patientsikkerhed kan træffe beslutning om hvorvidt patienten skal til ny køreprøve. Kun politiet har myndighed til at fratage folk kørekortet.

### **Kliniske rekommandationer 6**

- Lægen har hjemmel og pligt til at udstede lægeligt kørselsforbud hvis patienten grundet sygdom og svækkelse forbundet med HE vurderes ikke forsvarligt at kunne føre motorkøretøj (GRADE ej anvendt, i stedet henvises til færdselsloven og autorisationsloven).

### **Interessekonflikter**

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. Peter Bjerring: Ingen.

**Tabel 1. West Haven Criteria (WHC) og ISHEN Criteria gradering af HE symptomer**

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 adfærdsændringer, 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 indføjet 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	
B	2	Kronisk	Udløsende faktor
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. Differentialdiagnoser til HE**

Delir af anden årsag end leversygdom
Diabetes mellitus (hypoglykæmi, ketoacidose, hyperosmolært non-ketotisk koma)
Alkohol (forgiftning, abstinenser, Wernickes encefalopati, (alkoholisk) organisk hjerneskade)
Medicin (benzodiazepiner, opioider)
Neuroinfektioner (encefalitis, meningitis, absces)
Elektrolytderangering (hyponatriæmi og hypercalcæmi)
Epilepsi
Intrakraniel blødning eller trombose
Demens
Hjerneskade (traumatisk eller neoplasi)
Septisk encephalopati

**Tabel 4. De vigtigste risikofaktorer for hepatisk encephalopati**

Høj Child Pugh eller MELD
Portovenøse shunts herunder også TIPS
Tidligere OHE
Sarkopeni
Protonpumpe inhibitorer
Hyponatriæmi
MHE konstateret ved psykometri øger risikoen for progression til OHE

**Tabel 5. Psykometriske tests**

Psykometriske tests valideret i danske kohorter.

<b>Portosystemisk encefalopati test; PSE</b>				
<b>Modalitet</b>	<b>Varighed</b>	<b>Måler på</b>	<b>Confounders</b>	<b>Tilgængelig fra</b>
Blyant-papir	15-20 min	Psykomotorisk hastighed, koncentrationsevne, opmærksomhed, præcision	Uddannelsesniveau	Medizinischer Hochschule Hannover (Weissenborn.Karin@mh-hannover.de) og Norgine
<b>Kontinuert reaktionstidsmåling; CRT</b>				
Computer baseret	10-12 min	Reaktionstid, koncentrationsevne, respons inhibition	Svært hjertesvigt Enhver forstyrrelse under testen	www.bitmatic.com
<b>Animal Naming Test ANT</b>				
Analog	1 min	Hvor mange dyr kan nævnes på 1 min - ordmobilisering	Alder, uddannelse, anden hjernepåvirkning	Intet udstyr er nødvendigt



## Reference list

1. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1977;72(4 Pt 1):573-83.
2. Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2001;35(1):37-45.
3. Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. 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;23(1):42-8.
4. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):468-75.
5. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6260):263-6.
6. Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology*. 1978;75(3):462-9.
7. Ladegaard Gronkjaer L, Hoppe Sehstedt T, Norlyk A, Vilstrup H. Overt Hepatic Encephalopathy Experienced by Individuals With Cirrhosis: A Qualitative Interview Study. *Gastroenterol Nurs*. 2017.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
9. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21.
10. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):739-47.
11. KL Thomsen JM, Giovanni Tritto, Raj Mookerjee, Rajiv Jalan. Covert hepatic encephalopathy comprises two clinically and pathophysiologically distinct syndromes: A prospective longitudinal study. *EASL, ILC 2015 abstract book*. 2015.
12. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, 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(2):715-35.
13. Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Ruther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 1998;13(4):379-89.

14. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(2):339-45.
15. Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion*. 1998;59 Suppl 2:22-4.
16. Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS*. 2005;19 Suppl 3:S93-8.
17. 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.
18. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):345-9.
19. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gomez-Anson B, Rios J, Torres F, 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;104(6):1382-9.
20. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2009;29(9):1365-71.
21. Watson H, Guevara M, Vilstrup H, Gines P. Improvement of hyponatremia in cirrhosis is associated with improved complex information processing. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019.
22. Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):189-96.
23. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int*. 2007;27(9):1194-201.
24. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1490-6.
25. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, Amoros A, Pavesi M, Vilstrup H, 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(2):275-81.
26. Strauss E, da Costa MF. The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(21):900-4.
27. Glud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis*. 2013;28(2):221-5.
28. Glud LL, Dam G, Les I, Cordoba J, Marchesini G, Borre M, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD001939.

29. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1071-81.
30. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):Cd008716.
31. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006;25(2):285-94.
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-analysis. In: Jalan R, editor. *EASL International Liver Congress 2015; Vienna. ILC 2015 Abstract Book: EASL; 2015*. p. 175.
33. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):800-12.e25.
34. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. 2009;137(3):885-91, 91 e1.
35. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox JJ, et al. Fecal Microbiota Transplant from a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *Hepatology*. 2017.
36. Riggio O, Nardelli S, Moscucci F, Pasquale C, Ridola L, Merli M. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Liver Dis*. 2012;16(1):133-46.
37. Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol*. 2005;42(5):674-9.
38. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambeaud I, D'Alteroche L, Dharancy S, et al. The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt : A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):633-40.
39. Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, Boatta E, Riggio O, Lucatelli 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;193(6):1696-702.
40. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, Farcomeni A, Merli M, Riggio O. Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(2):640-9.
41. Shi D, Zhou Z, Dai Y, Pan X, Cao Q. Proton Pump Inhibitor Therapy and Hepatic Encephalopathy Risk in Cirrhotic Patients: A Systematic Review with Meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2019;39(9):847-56.
42. Ma YJ, Cao ZX, Li Y, Feng SY. Proton pump inhibitor use increases hepatic encephalopathy risk: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(21):2675-82.

43. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):166-73, 73 e1.
44. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1997;27(1):239-47.
45. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013;58(1):325-36.
46. Owen OE, Reichle FA, Mozzoli MA, Kreulen T, Patel MS, Effenbein IB, et al. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest*. 1981;68(1):240-52.
47. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172-93.
48. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, Planas M, Cardenas G, Gomez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1081-8.
49. Dam G, Keiding S, Munk OL, Ott P, Buhl M, Vilstrup H, et al. Branched-chain amino acids increase arterial blood ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(2):G269-77.
50. Schomerus H, Hamster W, Blunck H, Reinhard U, Mayer K, Dölle W. Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci*. 1981;26(7):622-30.
51. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*. 2004;39(3):739-45.
52. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):1903-9.
53. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, et al. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1706-15 e1-9.
54. Lauridsen MM, Bajaj JS. Hepatic Encephalopathy Treatment and Driving: A Continental Divide. *J Hepatol*. 2015.
55. Formentin C, De Rui M, Zoncapè M, Ceccato S, Zarbonello L, Senzolo M, et al. The psychomotor vigilance task: Role in the diagnosis of hepatic encephalopathy and relationship with driving ability. *J Hepatol*. 2019;70(4):648-57.