

7. juli 2010

Behandling af ascites og hepatorenalt syndrom ved levercirrose

Forfattere og korrespondance

Niels Kristian Aagaard
Flemming Bendtsen
Henning Grøn­bæk
Jesper Bach Hansen
Søren Møller (tovholder)
Lars Schmidt

Korrespondance:

Søren Møller,
overlæge, dr. med. Klinisk forskningslektor
Klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afd. 239
Hvidovre Hospital
Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre

e-mail: soeren.moeller@hvh.regionh.dk

Status

Første udkast:	01.06.2010
Diskuteret på Hindsgavl:	xx.xx.xxxx
Korrigeret udkast:	xx.xx.xxxx
Endelig guideline:	xx.xx.xxxx
Guideline skal revideres senest:	xx.xx.xxxx

Afgrænsning af emnet

I nærværende guidelines gennemgås evaluering, diagnosticering og behandling af patienter med cirrose og ukompliceret ascites, refraktær ascites, spontan bakteriel peritonitis, hepatorenalt syndrom og hyponatriæmi. Behandling af ascites som følge af andre tilstande som ved malignitet, hjerte- og pancreas sygdomme, samt andre leversygdomme er ikke medtaget.

Quick-guide

1. Undersøgelser ved ascites.

Ultralydsundersøgelse af abdomen, lever- og nyretal, diagnostisk ascitespunktur med celletælling, dyrkning, resistens og mikroskopi samt undersøgelse for tumorceller. Evt ascites amylase, albumin med bestemmelse af serum-ascites albumin gradient (SAAG) og evt. LDH.

2. Behandling af ukompliceret ascites.

Behandlingen kan foregå ambulant og patienterne monitoreres mindst en gang ugentligt med vægt og biokemi. Der tilstræbes et vægttab på maksimalt 0.5 kg/døgn, dog op til 1 kg/døgn ved perifere ødemer. *Dag 1-4:* diæt med 90 meq Na (i praksis minus saltbøsse) + tabl. spironolacton. Dosis øges herefter med ca. 100 mg/døgn hver 3.-5. døgn til maximumdosis på 400 mg/døgn. Ved utilstrækkeligt vægttab ved fuld spironolaktondosis tillægges tabl. furosemid 40 mg/døgn, der ved vægttab <2 kg/uge kan titreres til en maxdosis på 160 mg/døgn.

3. Terapeutisk paracentese.

Indiceret ved 1. spændt og generende ascites og 2. refraktær ascites. Asciten tappes i én seance. Ved tapning gives volumensubstitution med 8 g humant albumin pr liter udtømt ascites for at undgå cirkulatorisk dysfunktion. Ved et forventet ascitesvolumen under 5 liter kan syntetisk volumenekspander anvendes.

4. Behandling af refraktær ascites.

1. Terapeutisk paracentese som ovenfor anført med uændret medicinsk behandling. 2. Overvej transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS). 3. Overvej indikation for levertransplantation.

5. Spontan bakteriel peritonitis (SBP).

Defineres ved polymorfnukleære neutrofile granulocytter i ascitesvæske $>250/\mu\text{l}$, eller positivt dyrkningsfund. Samtidig ascites- og bloddyrkning. Akut behandling: cefotaxim 2g x 2 i.v. i 5 dage. Forebyggelse: ciprofloxacin 500 mg dgl. og evt. human albumin (HA) indgift.

Kommentar [HH1]: Hvor har du det fra. Har prøvet at fjerne det et par gange før

6. Hepatorenalt syndrom (HRS).

HRS er en eksklusionsdiagnose. HRS type 1 (hurtigt indsættende og S-kreatinin $>221 \mu\text{mol/l}$). HRS type 2 (langsommere progression og S-kreatinin $>133 \mu\text{mol/l}$). Behandling: HRS type 1: Monitorering semi-intensivt. Pausering med diuretika. Terlipressin 1mg/4-6 h. Albumin 40 g dagligt. HRS type 2: Ingen specifik behandling. Levertransplantation skal overvejes.

7. Hyponatriæmi.

Behandling af hyponatriæmi bør overvejes ved S-Na $< 130 \text{ mmol/l}$. Hypovolæmisk hyponatriæmi: seponering af udløsende farmakon samt evt tilførsel af isoton saltvand med langsomt stigende S-Na ($< 0.5 \text{ mmol/t}$). Ved hypervolæmisk hyponatriæmi og S-Na $< 120 \text{ mmol/l}$ pauseres diuretisk behandling. Evt. væskerestriktion $< 1 \text{ l/dag}$ eller tolvaptan.

Indledning

Ascites er en af de hyppigste komplikationer til cirrose og portal hypertension og op imod 60% af patienterne med cirrose udvikler ascites inden for en 10-årig periode [1,2]. Ascites udvikles hos patienter med kronisk leversygdom ved samtidig tilstedeværelse af portal hypertension og udviklingen er tæt relateret til evnen til at udskille natrium med urinen [3,4]. Udvikling af ascites er forbundet med en betydelig forværring af prognosen med risiko for udvikling af komplikationer som behandlingsrefraktær ascites, spontan bakteriel peritonitis (SBP), hepatorenalt syndrom (HRS) og hyponatriæmi [1,5-9]. 5-års overlevelsen efter debut af ascites er fra 30-40% [2].

Baggrund

Definitioner

Ukompliceret ascites

Ved ukompliceret ascites forstås væske i bughulen, som er tilgængelig for medicinsk behandling uden tilstedeværende SBP, hyponatriæmi eller HRS. Mængden af ascites graderes som følgende:

- grad 1: let ascites, der kun kan detekteres ved ultralydundersøgelse.
- grad 2: moderat ascites.
- grad 3: spændt ascites [10].

Refraktær ascites

Refraktær ascites defineres som ascites, der ikke kan mobiliseres eller som tidligt recidiv af ascites, som ikke på tilfredsstillende måde kan behandles eller forebygges ved medicinsk behandling. Refraktær ascites kan inddeles i:

- diuretika-resistent ascites dvs. manglende respons på diæt og diuretisk behandling og
- diuretika-intraktabel ascites hvor patienterne helt eller delvis ikke tåler diuretika pga. udvikling af diuretikainducerede komplikationer [10].

Spontan bakteriel peritonitis (SBP)

Tilstedeværelse af $>250/\mu\text{l}$ polymorfnukleære neutrofile granulocytter eller positivt dyrkningsfund af, som oftest, kun eet mikrobiologisk agens. Ved fund af flere typer bakterier eller meget højt leukocytaltal bør sekundær bakteriel peritonitis overvejes.

Hepatorenalt syndrom (HRS)

Hepatorenalt syndrom (HRS) er defineret som udvikling af nyresvigt hos en patient med avanceret leverlidelse, hvor anden årsag til nyresvigt er udelukket samt med S-kreatinin $>133 \mu\text{mol/l}$ og manglende bedring efter mindst 2 døgn pausering med diuretika (se tabel).

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi forekommer dels som hypovolæmisk dels som hypervolæmisk hyponatriæmi.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

<i>Diagnostik af ascites</i>	
Ultralydundersøgelse udføres hos alle patienter.	Evidens II A
Diagnostisk paracentese udføres ved ascites grad 2 og 3 og ved indlæggelse med forværring.	Evidens II A
SBP skal udelukkes ved bestemmelse af antallet af polymorfnukleære celler i ascitesvæsken.	Evidens II A
Måling af serum-ascites albumin gradient kan anvendes ved uklar årsag til ascites.	Evidens II A
Bestemmelse af ascites-total protein < 15 g/l prædikerer øget risiko for SBP.	Evidens II A

<p><i>Ukompliceret ascites</i></p> <p><i>Medikamentel behandling</i></p> <p>Moderat begrænsning af saltindtaget sv. t. 80 – 120 mmol/døgn (4.6 – 6.9 g salt/døgn) anbefales.</p> <p>Hos patienter med et normalt S-Na er der ingen effekt af væskerestriktion.</p> <p>Patienter, som udvikler ascites for første gang, skal behandles med spironolacton alene med en startdosis på 100 mg/døgn øget med 100 mg/døgn hvert 3-5 døgn til en maksimal dosis på 400 mg/døgn.</p> <p>Hos patienter med et vægttab < 2 kg/uge eller ved udvikling af hyperkalæmi, kan der tillægges en stigende dosis furosemid fra 40 mg/døgn til en maksimumdosis på 160 mg/døgn.</p> <p>Patienterne monitoreres klinisk og biokemisk minimum én gang ugentligt den første måned.</p> <p>Patienter med recidiverende ascites behandles bedst med en kombination af spironolacton og furosemid, der kan øges i dosis ved behov.</p> <p>Vægttabet under diuretisk behandling bør være $\leq 0,5$ kg/døgn hos patienter uden ødemer og < 1 kg/døgn hos patienter med ødemer.</p> <p>Målet med behandlingen er at holde patienten fri for ascites på mindst mulige dosis diuretikum. Diuretikadosis bør derfor titreres til lavest mulige dosis, når asciten er svundet.</p> <p><i>Paracentese</i></p> <p>Paracentese er førstevalgs behandling af grad 3 (spændt) ascites. Paracentese bør foretages i én enkelt séance.</p> <p>Humanalbumin (HA, 8g per liter udtømt ascites) anvendes for at forhindre post-paracentese-induceret circulatorisk dysfunktion (PICD).</p> <p>Anvendelse af andre plasmaekspandere bør ikke anvendes ved paracentese af > 5 liter ascites.</p> <p>Ved paracentese af < 5 liter ascites er der mindre risiko for udvikling af PICD. Til volumenekspansion kan anbefales enten HA eller anden plasmaekspander (Dextran 70).</p> <p>Efter paracentese fortsættes med vanlig diuretisk behandling for at hindre gendannelse af ascites.</p>	<p>Evidens III A</p> <p>Evidens I A</p> <p>Evidens I A</p> <p>Evidens II B</p> <p>Evidens I A</p> <p>Evidens II B</p> <p>Evidens III A</p> <p>Evidens I A</p> <p>Evidens I B</p> <p>Evidens I A</p> <p>Evidens III A</p> <p>Evidens I A</p>
--	---

<p><i>Refraktær ascites</i></p> <p>Respons på diuretika og saltrestriktion kan kun vurderes på stabile patienter uden komplikationer som f.eks. blødning og infektion.</p> <p>Prognosen hos patienter med refraktær ascites er ringe, hvorfor disse bør vurderes mhp levertransplantation.</p> <p>Total paracentese med albuminsubstitution (8 g/l udtømt ascitesvæske) er førstevalgsbehandling ved refraktær ascites. Diuretika seponeres hos patienter, der ikke udskiller > 30 mmol natrium pr. dag.</p> <p>TIPS er effektiv ved kontrol af ascites, men er forbundet med en øget hyppighed af encephalopati.</p> <p>TIPS skal overvejes hos patienter med behov for hyppig terapeutisk paracentese.</p> <p>Mobilisering af ascites efter TIPS sker ofte protraheret, og de fleste patienter bør fortsætte den diuretiske behandling og saltrestriktion.</p>	<p>Evidens III A</p> <p>Evidens II B</p> <p>Evidens I A</p> <p>Evidens I A</p> <p>Evidens III B</p> <p>Evidens II A</p>
---	---

<p><i>Spontan bakteriel peritonitis (SBP)</i></p> <p>Diagnostisk paracentese med dyrkning af ascitesvæske og celletælling udføres hos alle patienter med ascites. Der foretages samtidig bloddyrkning.</p> <p>Diagnosen af SBP baseres på neutrofil granulocytal i ascitesvæsken > 250/μl</p> <p>Behandling med 3. generations-cefalosporin (cefotaxim 2 g x 2 i.v. i 5 dage) anbefales.</p> <p>Indgift af HA synes særligt at gavne prognosen hos patienter med nyrefunktionspåvirkning.</p> <p>Behandling af SBP med HA-infusion i tillæg til antibiotika nedsætter risiko for HRS og øger overlevelsen.</p> <p>Profylaktisk behandling med quinoloner efter SBP reducerer risikoen for fornyet SBP. Ciprofloxacin 500 mg/døgn kan anvendes.</p> <p>Patienter med ascitesprotein < 15 g/l bør profylaktisk behandles med et quinolon f.eks. ciprofloxacin 500 mg/døgn.</p>	<p>Evidens II B</p> <p>Evidens II B</p> <p>Evidens II A</p> <p>Evidens II B</p> <p>Evidens 1A</p> <p>Evidens IB</p> <p>Evidens I B</p>
--	---

<p>Hepatorenalt syndrom (HRS)</p> <p>Der er defineret 2 typer af HRS. HRS type-1: pludselig udvikling af progredierende nyresvigt (fordobling af S-kreatinin til en værdi over 221 µmol/l inden for en 2-ugers periode) og HRS type-2: mindre progressiv nyrepåvirkning med S-creatinin > 133 µmol/l.</p> <p>Patienter med cirrose bør følges med gentagne målinger af S-kreatinin, især under indlæggelse, med henblik på tidligt at identificere udvikling af HRS.</p> <p>Monitorering bør omfatte diurese, væskebalance og arterielt blodtryk. Ideelt bør centralt venetryk måles for at sikre tilstrækkelig hydrering og undgå hypervolæmi.</p> <p>Terlipressin i kombination med albumin har effekt på HRS type 1, men der er utilstrækkelig evidens til at anbefale TIPS.</p> <p>Levertransplantation er den ultimative behandling.</p>	<p>Evidens I A</p> <p>Evidens I B</p> <p>Evidens I A</p> <p>Evidens I A</p> <p>Evidens I A</p>
<p>Hyponatriæmi</p> <p>Behandlingskrævende hyponatriæmi ved cirrose defineres som S-Na < 130 mmol/l.</p> <p>Hypovolæmisk hyponatriæmi er oftest farmakologisk udløst, og behandles ved seponering af udløsende farmakon og evt. tilførsel af isotonisk NaCl med en tilstræbt stigning i S-Na på < 0.5 mmol/t.</p> <p>Hypervolæmisk hyponatriæmi ved cirrose skyldes kompromitteret renal fritvands-clearance.</p> <p>Ved S-Na < 120 mmol/l pauseres med evt. diuretisk behandling. Ved cerebrale symptomer kan forsøges væskerestriktion < 1 l/døgn.</p>	<p>Evidens III B</p> <p>Evidens II B.</p> <p>Evidens I A.</p> <p>Evidens III B/IV C</p>

Litteratursøgning

Elektronisk søgning blev foretaget på Pubmed senest maj 2010. Der blev endvidere gennemgået referencelister fra en række nationale og internationale oversigtsarbejder og guidelines. Der er især lagt vægt på konklusioner fra "EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome" publiceret i Journal of Hepatology 2010.

Søgning i Pubmed med følgende MeSHs gav:

Ascites and cirrhosis: 3274 referencer

Spontaneous bacterial peritonitis: 883 referencer

Hepatorenal syndrome: 747 referencer

Hyponatremia and ascites: 198 referencer

I alt blev inkluderet 230 referencer af hvilke 59 er citeret i disse guidelines.

Emneopdelt gennemgang

Patofysiologi ved ascites

Patofysiologien bag udviklingen af ascites ved cirrose er kompleks, men især portal hypertension, perifer arteriel vasodilatation og neurohumoral aktivering spiller en væsentlig rolle i udviklingen af salt og vandretention [5]. I henhold til den perifere arterielle vasodilatationsteori medfører en splanknisk vasodilatation udvikling af central hypovolæmi og derved en hyperdynamisk cirkulation med øget minutvolumen og hjertefrekvens [11] Den ofte udtalte perifere vasodilatation, der er betinget af bl.a. øget systemisk NO-frigivelse, kombineret med nedsat heptosplanchnisk NO-produktion, fører til aktivering af en række vasokonstriktoriske systemer, herunder det sympatiske nervesystem, renin-angiotensin-aldosteron-

systemet og øget non-osmotisk frigørelse af vasopressin resulterende i salt- og vandretention [12,13]. Tilstedeværelse af portal hypertension er en forudsætning for udvikling af ascites, idet ascites sjældent ses hos patienter med en postsinusoidal trykgradient <12 mmHg [4]. Herudover spiller balancen mellem en øget lokal transvaskulær filtration og nedsat lymfatisk drænage en rolle, idet den producerede ascitesmængde afhænger af øget transsinusoidal filtration af protein og væske [14].

Diagnostiske undersøgelser ved ascites

Patienter med ascites skal evalueres med:

- anamnese og klinisk undersøgelse
- abdominal ultralydundersøgelse
- biokemisk vurdering af lever- og nyrefunktion med serum- og urinelektrolytter
- analyse af ascitesvæsken idet der foretages

Ascitespunktur med:

- mikroskopi. Ved et antal af polymorf-nukleære celler >250/μl tyder dette på SBP
- dyrkning af ascites i bloddykningsflasker hos alle ascitespatienter
- evt bestemmelse af serum-ascites albumin gradient (SAAG) ved tvivl om ætiologi [10,15]. Ved SAAG > 11 g per liter skyldes asciten med høj sikkerhed portal hypertension
- evt. Bestemmelse af ascites-totalprotein. Ved totalproteinkoncentration i ascitesvæsken < 15 g/l er der øget risiko for SBP.

Behandling af ukompliceret ascites

- Grad 1 eller let ascites.

Der er ingen anbefalinger om specifik behandling af tilstanden.

- Grad 2 eller moderat ascites.

Patienter med grad 2 ascites kan behandles ambulant, med mindre de har andre komplikationer til cirrose. Patienterne er karakteriseret ved en positiv natriumbalance som følge af en reduceret natriumudskillelse i forhold til indtagelsen. Behandlingen af ascites ved cirrose har som mål at modvirke den renale natriumretention. For at opnå dette kan natriumindtaget reduceres ved at nedsætte saltindholdet i kosten (i praksis minus saltbøsse, minimere det øvrige saltindtag (eksempelvis lakrids)) og/eller øge nyrenes saltekskretion ved diuretisk behandling.

En negativ natriumbalance kan opnås hos 10-20 % af cirrosepatienter alene ved at reducere kostens saltindhold, især hos nydiagnosticerede patienter [16,17]. Den aktuelle anbefaling er, at patienter, som kræver diuretisk behandling for at opnå en negativ saltbalance, bør reducere saltindtaget moderat sv.t. 90 mmol/døgn. . Kaliumholdige salte bør anvendes med forsigtighed, idet samtidig behandling med aldosteronantagonister kan udløse hyperkaliæmi [10]. Væskereduktion anbefales alene til patienter med fortyndingshyponatriæmi.

Diuretikabehandling

Ved cirrose er saltretentionen betinget af en øget proksimal og distal saltreabsorption [18,19]. Den diuretiske behandling af ascites ved cirrose kan behandles efter to principper: *den sekventielle*, hvor der optitreres til maksimal aldosteron-antagonist-behandling inden der tillægges et loop-diuretikum eller *kombinationsbehandling*, hvor behandlingen med aldosteronantagonist og loop-diuretikum øges parallelt. Ved den sekventielle behandling øges spironolactondosering afhængigt af respons med doser på 100 mg hvert 3.-5. døgn indtil en maksimaldosis på 400 mg spironolacton pr. døgn. Dosis afhænger af graden af hyperaldosteronisme [17]. Hvis man ikke opnår natriurese med en maksimumdosering af en aldosteronantagonist, kan den diuretiske behandling øges med et trinvist tillæg af f.eks. furosemid op til 160 mg/døgn.

Ved kombinationsbehandlingen startes med 100 – 200 mg/døgn spironolacton i kombination med 40 mg/døgn furosemid. Ved manglende respons efter 4-5 døgns behandling øges spironolactondoseringen til 200-300 mg/døgn og furosemid til 80 mg (som engangsdosis) og dosis kan ved fortsat manglende virkning øges til henholdsvis 400 mg spironolacton/døgn og 160 mg furosemid/døgn (sidstnævnte fordelt på 2 doser).

Ved både det sekventielle og det kombinerede behandlingsregime, skal diuretikadosis øges trinvist, hvis der er et insufficient diuretisk respons defineret ved et vægttab mindre end ét kg den første uge og mindre end 2 kg/uge derefter. Den øvre grænse for vægttab er omdiskuteret, men de fleste er enige om, at man bør tilstræbe et dagligt vægttab på højst 0,5 kg/døgn hos patienter uden perifere ødemer og højst 1 kg/døgn hos patienter med ødemer [20]. Patienterne skal opfordres til daglig vejning. Efter vægtreduktion kan den diuretiske behandling ofte reduceres således, at man undgår diuretikainducerede komplikationer.

Man bør undgå medikamenter, specielt NSAID præparater, der kan påvirke diuretikabehandlingen i negativ retning.

Diuretikabehandling af cirrosepatienter med ascites er associeret til en række komplikationer:

- Nyreinsufficiens som følge af intravaskulær volumendepletion. Tilstanden er som oftest reversibel efter væsketerapi og reduktion af diuretika.
- Hepatisk encephalopati. Elektrolyt- og syre-baseforstyrrelser. Hypokalæmi er en hyppig komplikation ved behandling med loop-diuretika og hyperkalæmi er et hyppigt problem ved behandling med kaliumbesparende diuretika. Hyponatriæmi er en anden hyppig komplikation til diuretikabehandling. Der er enighed om, at seponering bør ske, når S-Na er lavere end 120-125 mmol/l.
- Gynækomasti er blandt de hyppigste komplikationer til spironolactonbehandling.
- Muskelkrampe kan i udtalt grad påvirke patientens livskvalitet [21]. Diuretikabehandlingen bør endvidere reduceres eller stoppes hos patienter med invaliderende muskelkrampe. I stedet kan infusion af HA anvendes [22].

Paracentese

Hos patienter med grad 3 (spændt) ascites foretages paracentese. Paracentese skal kombineres med saltrestriktion og vanddrivende medicinsk behandling, da paracentese alene fjerner overskydende væske fra cirrosepatienten, men ikke forhindrer, at ascites gendannes [23]. Paracentese foretages under sterile forhold efter klinisk vurdering af tilstedeværelse af ascites. Det anbefales dog at visualisere ascites med UL for at sikre, at ascites ikke er lokaliseret i lommer, hvortil UL-vejledt paracentese anbefales. Paracentese øger ikke risiko for peritonitis hos cirrosepatienter [24], men drænet bør højst ligge i 24 timer. Paracentese hos cirrosepatienter med koagulationsforstyrrelser er ikke kontraindiceret. Der er således ikke beskrevet øget blødningsrisiko hos patienter med påvirkede koagulationsparametre (INR >1,5, trombocytal < 50 x 10⁹/l) [25,26]. Paracentese bør ikke foretages hos patienter med dissemineret intravaskulær koagulation [20]. I forbindelse med paracentese er der risiko for udvikling af post-paracentese-induceret cirkulatorisk dysfunktion (PICD), der defineres som en >50% stigning i cirkulerende renin en uge efter paracentese [27]. Denne tilstand er uden behandling irreversibel og forbundet med øget mortalitet [27]. Risikoen for PICD, der kan ses ved op til 75% af udførte paracenteser, kan forebygges ved volumenekspansion [28]. Udvikling af PICD er relateret til et hurtigt fald i intraabdominalt tryk i forbindelse med paracentese og samtidig reduktion i intrathorakalt tryk, hvorved der ses øget venøst tilbageløb til hjertet, øget minutvolumen og nedsat systemisk vaskulær modstand [29,30].

Paracentesekombineret med infusion af HA har generelt vist sig,

- at være mere effektiv samt at forkorte hospitalsopholdet,
- at mindske risikoen for udvikling af hyponatriæmi, nyrepåvirkning og hepatiske encephalopati og
- at være effektiv selv ved tapning af store ascitesvolumina. Ved HA-infusion ses færre leverrelaterede komplikationer end ved brug af syntetiske plasmaekspandere inden for de første 30 dage efter paracentese og HA-infusion er derved billigere end alternative plasmaekspandere [31].

”The International Ascites Club” [10] anbefaler derfor, at der ved et forventet ascitesvolumen > 5 l gives HA, 8 g per liter tappet ascites. Ved ascitesvolumen < 5 liter kan der dog anvendes syntetiske plasmaekspandere som f.eks. dextran 70.

Refraktær ascites

Patienter med refraktær ascites responderer ikke på trods af maksimal diuretisk behandling: 400 mg spironolacton og 160 mg furosemid per døgn i mindst en uge og saltreduceret kost < 90 mmol natrium per døgn. Et vægttab < 0,8 kg over 4 dage og en urinatrium-udskillelsen < natriumindtagelsen opfattes som manglende respons. Ved *tidligt* recidiv forstås udvikling af ascites grad 2 eller 3 inden for 4 uger efter den initiale tapning. I tilfælde hvor patienten responderer på den diuretiske behandling, men udvikler diuretika-inducerede komplikationer, som encephalopati, stigning i S-creatinin > 100%, hyponatriæmi (fald i S-Na > 10 mmol/l til et S-Na-niveau < 125 mmol/l) eller hypo- og hyperkalæmi (S-K til < 3 mmol/l eller > 6 mmol/l) tales om diuretika-intraktabel ascites [10,32].

Overgangen fra ukompliceret ascites til refraktær ascites er forbundet med en øget mortalitet med en median overlevelse på omkring et halvt år [3,33]. Paracentese og transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) påvirker formentlig ikke overlevelsen signifikant [10,34]. Behandlingsmulighederne af refraktær ascites er paracentese med albuminsubstitution, fortsat diuretisk behandling, TIPS og levertransplantation.

Diuretika bør dog seponeres hos patienter med refraktær ascites, som ikke udskiller > 30 mmol natrium per dag på behandlingen [20].

Dekompression af det portale system med TIPS reducerer den postsinusoidale trykgradient og modificerer derved mekanismerne ved ascitesdannelsen [35,36]. TIPS har vist sig effektiv til at kontrollere recidiverende ascites og har herudover gavnlige virkninger på natriumudskillelse og glomerulær filtrationsrate [37]. Et væsentligt problem ved TIPS-anlæggelse er udvikling af encephalopati, som forbigående ses hos mellem 30-50% af patienterne og er kronisk hos 5-10%. Andre komplikationer omfatter trombosering og stenosering af shunterne, som dog ses sjældnere efter anvendelse af "coatede stents" [38]. Flere store randomiserede kontrollerede studier og metaanalyser har vist, at gendannelse af ascites er mindre hos TIPS-behandlede patienter end hos patienter, der alene behandles med paracentese [35-37]. I en enkelt metaanalyse er endvidere fundet en tendens i retning af forbedret overlevelse hos patienter, der blev behandlet med TIPS [39].

Konklusivt er repetitiv paracentese med substitution af albumin (8 g per liter fjernet ascitesvæske) første behandlingsvalg ved refraktær ascites. TIPS har vist sig effektiv i kontrol af refraktær ascites, men der er en øget frekvens af encephalopati associeret hertil. TIPS kan overvejes hos patienter med behov for meget hyppig paracentese > 1 gang om måneden. En del patienter har efter TIPS-anlæggelse fortsat behov for diuretika og saltrestriktion. Kontraindikationer til TIPS-anlæggelse er svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score > 11), manifesteret encephalopati (> grad 2), bakteriel infektion, progressivt nyresvigt, pulmonal hypertension, hjerte- og lungeinsufficiens samt høj alder [40].

Spontan bakteriel peritonitis

Patienter med dekompenseret cirrose og ascites er generelt immunsvækkede og har en øget risiko for udvikling af infektioner især SBP [41]. Cirrosepatienten med SBP er ofte relativt upåvirket men kan dog også være præget af tegn på sepsis og shock, hepatisk encephalopati, eller forværring i leverfunktionen. Mortaliteten uden behandling er >50%, men med tidlig diagnose og behandling kan denne reduceres til <20% [42]. SBP ses hos ca. 12% af patienter der indlægges med cirrose og ascites [43]. Nyindlagte patienter med ascites, bør derfor umiddelbart have foretaget diagnostisk ascitespunktur.

SBP defineres ved

- tilstedeværelse af polymorfnukleære neutrofile granulocytter i ascitesvæsken ($\geq 250/\mu\text{l}$) eller
- positivt dyrkningsfund

og adskilles fra sekundær bakteriel peritonitis ved udelukkelse af samtidig tilstedeværende intraabdominal kirurgisk behandelbar infektion.

Diagnostisk ascitespunktur foretages på alle patienter med cirrose og ascites under indlæggelse.

Diagnostisk ascitespunktur foretages ligeledes ved enhver mistanke om infektion, ved forværring af lever- eller nyrefunktion. Diagnosen baseres på et forhøjet neutrofil granulocytaltal på $\geq 250/\mu\text{l}$ ved mikroskopi.

Tælling med automatiseret udstyr (flow cytometer) vil formentligt være ligeværdigt. Analysen bør være tilgængelig alle døgnets 24 timer med en svartid, der ikke overstiger 6 timer ved akut analyse. Dyrkning af ascitesvæske foretages simultant.

Behandling

Der bør anvendes en relativt bredspektret antibiotisk behandling inden evt. positivt dyrknings svar foreligger. Cefotaxim eller andet 3. generations cephalosporin er de bedst dokumenterede antibiotika og har vist bedre effekt end eksempelvis ampicillin kombineret med tobramycin [44]. Cefotaxim anbefales i en dosering på 2 g intravenøst 2 gange dagligt i minimum 5 dage. Ved positiv celletælling gives straks antibiotisk behandling. Der foreslås aktuelt et 3. generations-cefalosporin f.eks. cefotaxim 1 g x 2 i 5 dage. Ved forhøjet S-creatinin og/eller S-bilirubin >68 $\mu\text{mol/l}$ samt SBP gives samtidig HA-infusion (1,5 g/kg legemsvægt) umiddelbart ved diagnose og gentaget dag 3, dog kun som 1 g/kg legemsvægt.

Ciprofloxacin kan gives intravenøst dag 1 efterfulgt af 7 dages peroral behandling (500 mg x 3). Et enkelt studie har vist samme effekt som intravenøs cefotaximbehandling af patienter, der ikke tidligere har været behandlet med quinoloner og er uden tegn på øvre gastrointestinale gener. Et kontrolleret randomiseret studie har ved svær SBP vist en øget overlevelse ved indgift af HA, 1,5 g albumin/kg ved diagnose, derpå 1

g/kg dag 3 kombineret med Cefotaximbehandling sammenlignet med Cefotaximbehandling alene [45]. Albuminindgift synes særligt at gavne prognosen hos patienter med nyrefunktionspåvirkning og icterus.

Forebyggelse af SBP

Cirrosepatienter med lavt proteinindhold i ascitesvæsken (<10 g/l) har en betydeligt øget risiko for udvikling af SBP [46]. Halvfjerds procent af patienter, som er restitueret efter SBP, udvikler recidiv indenfor det første år. Profylaktisk behandling med quinoloner efter første tilfælde af SBP har vist sig at reducere risikoen for fornyet SBP fra 68% til 20%, dog uden sikker effekt på overlevelsen [47]. Flere randomiserede studier har vist færre indlæggelser og færre tilfælde af SBP efter forebyggende behandling. Patienter med tidligere SBP bør derfor tilbydes antibiotisk langtidspylakse, formentlig med daglig antibiotika, eksempelvis ciprofloxacin 500 mg dagligt. Behandling med quinoloner reducerer risikoen for udvikling af infektioner, herunder SBP ved lavt proteinindhold i ascitesvæsken men med en marginal effekt på dødeligheden [48]. Patienter uden tidligere SBP, men med ascitesprotein < 15 g/l, bør behandles profylaktisk med et quinolonpræparat som f.eks. ciprofloxacin 500 mg dagligt.

Hepatorenalt syndrom

Hepatorenalt syndrom (HRS) defineres som udvikling af nyresvigt hos en patient med avanceret leverlidelse, hvor anden årsag til nyresvigt er udelukket [49]. Det gør i høj grad HRS til en eksklusionsdiagnose (Tabel 1) [49].

Tabel 1. Nye diagnostiske kriterier for det hepatorenale syndrom ved cirrose i henhold til International Ascites Club.

-
- Cirrose med portal hypertension/ascites.
 - S-kreatinin > 133 µmol/l
 - Ingen bedring af S-kreatinin (fald til < 133 µmol/l) efter mindst 2 døgn med diuretika-pause og volumenekspansion med albumin. Den rekommanderede dosis af albumin er 1 g/kg pr. dag op til maksimalt 100 g/dag.
 - Fravær af shock.
 - Ingen pågående eller nylig behandling med nefrotoksiske lægemidler.
 - Fravær af parenkymatøs nyresygdom indikeret ved proteinuri > 500 mg/dag, mikroskopisk hæmaturi (> 50 erythrocytter pr. felt) og/eller abnorm ultralyd af urinveje.
-

Der er to typer af HRS.

- HRS type 1 er karakteriseret ved pludselig udvikling af progredierende nyresvigt udtrykt ved en fordobling af S-kreatinin til en værdi over 221 µmol/l over en 2-ugers periode. HRS type 1 kan forekomme spontant, men der findes ofte en udløsende faktor som f.eks. sepsis, SBP eller svær alkoholisk hepatitis.
- HRS type 2 er karakteriseret ved en moderat, ofte begrænset nyrepåvirkning (typisk S-kreatinin mellem 133 µmol/l og 221 µmol/l). HRS type 2 ses hyppigst hos patienter med refraktær ascites og udtalt natriumretention. Patienter med HRS type 2 kan som andre også udvikle HRS type 1, typisk i relation til en udløsende faktor.

Diagnosen HRS bør stilles hurtigst muligt idet følgende årsager til nyresvigt udelukkes: Hypovolæmi, shock, parenkymatøs nyresygdom, urinvejsobstruktion eller anvendelse af nefrotoksiske lægemidler. Der foretages:

- Urinstix. Ved positiv reaktion for blod/albumin udføres urinmikroskopi og kvantitering. Ultralyd af nyrer for at udelukke obstruktiv lidelse.
- Undersøgelse for muligt infektionsfokus (ascitespunktur, bloddyrkning, rtg af thorax mm)

For praktiske formål stilles diagnosen kun ved S-kreatinin over 133 µmol/l og for HRS type 1 først ved S-kreatinin >221 µmol/L. SBP og sepsis er vigtigste risikofaktorer for udvikling af HRS og behandling af disse tilstande nedsætter risikoen for udvikling af HRS og bedrer overlevelsen [45][50,51].

Generel behandling af HRS omfatter:

- kontrol af vitalparametre, lever- og nyretal
- væsketerapi bør begrænses med henblik på at undgå overhydrering og fortyndingshyponatriæmi.

- al diuretisk behandling bør seponeres/pauseres ved diagnosen af HRS. Furosemid kan dog anvendes til at opretholde diurese og modvirke overhydrering. Spironolacton er kontraindiceret ved HRS på grund af høj risiko for livstruende hyperkaliæmi.

Specifik behandling af HRS omfatter:

- Vasokonstriktorer. Terlipressin har i flere metaanalyser vist at øge nyrefunktionen ved HRS type 1 [52],[53]. Terlipressin synes ikke at have varig effekt på HRS type 2. Der anbefales 1 mg terlipressin 4-6 gange dagligt stigende til maksimalt 2 mg 6 gange dagligt afhængig af effekt. Behandlingen fortsættes indtil S-kreatinin er normaliseret (under 133 µmol/l). Recidiv af HRS efter ophør med behandlingen forekommer relativt sjældent, og patienten vil da ofte igen respondere på fornyet behandling med terlipressin. De hyppigste bivirkninger til terlipressin er kardiovaskulære (bradykardi, asystoli, iskæmi) eller iskæmiske (især tarm, fingre, tæer og hud). Alvorlige bivirkninger, der kræver ophør med behandlingen, ses hos 5-7% [53]. I de fleste studier gives terlipressin i kombination med HA (typisk 1 g/kg på dag 1 efterfulgt af 20-40 g daglig) for at bedre den cirkulatoriske funktion og modvirke hypovolæmi [54,55].
- Levertransplantation er den ultimative behandling af såvel HRS type 1 og 2 og skal overvejes hos patienter, der responderer på terlipressin. Overlevelsen efter levertransplantation hos patienter med HRS type 1 er noget lavere (65%) end den generelle overlevelse hos cirrosepatienter [54]. Dette skyldes, at tilstedeværelsen af HRS på transplantationstidspunktet er en af de stærkeste indikationer for ringe prognose efter transplantation (39). Patienter med HRS, der ikke responderer på terlipressin, skal ligeledes behandles med levertransplantation, da nyrefunktionen sædvanligvis bedres efter levertransplantationen. Hos udvalgte patienter med HRS og permanent dialysebehov (mere end 12 uger før transplantationen) kan kombineret lever-nyretransplantation overvejes.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er et hyppigt fund hos patienter med dekompenseret cirrose [7] og er endvidere associeret til HRS, SBP og hepatisk encephalopati [56]. Hos kandidater til levertransplantation er hyponatriæmi relateret til øget mortalitet før og efter transplantation [57].

Behandlingskrævende hyponatriæmi defineres ved $S\ Na < 130$ mmol/l. Cirrosepatienter med $S\ Na\ 130 - 134$ mmol/l modsvarer klinisk og patofysiologisk patienter med $S\ Na < 130$ mmol/l [58].

Der findes to typer af hyponatriæmi, der betegnes hypovolæmisk og hypervolæmisk hyponatriæmi eller fortyndingshyponatriæmi. Ved hypovolæmisk hyponatriæmi er der nedsat ekstracellulærvæske med non-osmotisk aktivering af vasopressin, og nedsat total natrium. Den negative Na-balance er oftest et resultat af diuretisk eller anden farmakologisk behandling. Patienterne har ikke betydende ascites eller perifer ødemer, og er ofte dehydrerede.

Ved hypervolæmisk hyponatriæmi er der øget totalt natrium og total vand i organismen, og patienterne vil have ascites og perifer ødemer [7]. Fortyndingshyponatriæmi kan opstå spontant eller udløses ved infusion af elektrolytfattige væsker som f.eks. isoton glucose, og er associeret til komplikationer til cirrose.

Diagnose: Hyponatriæmiens karakter bedømmes ideelt ved måling af ekstracellulærvæske, men er ikke mulig i daglig klinisk praksis. Har patienten ikke betydende ascites eller perifer ødemer, ikke viser tegn på dehydrering og ikke er i diuretisk behandling, støtter det tilstedeværende hypovolæmisk hyponatriæmi. Er ascites og perifer ødemer tilstede og er urin-natriumudskillelsen nedsat, må fortyndings hyponatriæmi anses for sandsynlig.

Behandling: Rational behandling af hyponatriæmi tager sigte på at reducere det relative vandoverskud. Hypovolæmisk hyponatriæmi behandles ved seponering af udløsende årsag, der ofte vil være diuretika. Infusion af isoton NaCl kan overvejes idet langsom stigning i S-Na sikres (< 0.5 mmol/t). Hypervolæmisk hyponatriæmi behandles med henblik på at reducere både vand- og natriumoverskud, som beskrevet under

behandling af ascites. Den nedsatte S-Na bør endvidere korrigeres af hensyn til risiko for udvikling af hjerneødem, øvrige komplikationer til cirrose, livskvalitet, og at S-Na er associeret til reduceret præ- og postoperativ overlevelse hos kandidater til transplantation [7,56,59]. Der findes dog ingen kontrollerede undersøgelser, som dokumenterer værdien af at korrigere S-Na.

Referencer

1. Guevara M, Cardenas A, Ginés P. Prognosis of patients with cirrhosis and ascites. In: Ginés P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell, 2005;260-270.
2. Gines P, Cardenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 43-58.
3. Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell, 2005;139-155.
4. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481-488.
5. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites: Pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol* 2009; 1-10.
6. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48: S93-S103.
7. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008; 48: 1002-1010.
8. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54: 718-725.
9. Khan J, Pikkarainen P, Karvonen AL, Makela T, Peraaho M, Pehkonen E et al. Ascites: Aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 1-5.
10. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.
11. Schrier RW. Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2028-2031.
12. Bernardi M, Domenicali M. The renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. In: Ginés P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2005;43-54.
13. Dudley FJ, Esler M. The sympathetic nervous system in cirrhosis. In: Ginés P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell Publishing Ltd, 2005;54-72.
14. Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: Local factors in the formation of ascites. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell, 2005;174-185.
15. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
16. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients. *Hepatology* 1991; 14: 231-236.
17. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993; 13: 156-162.

18. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 111-117.
19. Angeli P, De Bei E, Dalla PM, Caregaro L, Ceolotto G, Albino G et al. Effects of amiloride on renal lithium handling in nonazotemic ascitic cirrhotic patients with avid sodium retention. *Hepatology* 1992; 15: 651-654.
20. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006; 55 Suppl 6: vi1-vi12.
21. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 120: 170-178.
22. Angeli P, Albino G, Carraro P, Dalla PM, Merkel C, Caregaro L et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23: 264-273.
23. Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jimenez W, Gines P et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997; 26: 614-620.
24. Sola R, Andreu M, Coll S, Vila MC, Oliver MI, Arroyo V. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: results of a randomized study. *Hepatology* 1995; 21: 340-344.
25. Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis* 2005; 37: 946-951.
26. Webster ST, Brown KL, Lucey MR, Nostrant TT. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 366-368.
27. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-1010.
28. Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lambrughi C et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994; 106: 709-719.
29. Vila MC, Sola R, Molina L, Andreu M, Coll S, Gana J et al. Hemodynamic changes in patients developing effective hypovolemia after total paracentesis. *J Hepatol* 1998; 28: 639-645.
30. Moreau R, Asselah T, Condat B, de Kerguenec C, Pessione F, Bernard B et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 2002; 50: 90-94.
31. Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, Bronowicki JP, Durand F, Chaput JC et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006; 26: 46-54.
32. Cardenas A, Arroyo V. Refractory ascites. *Dig Dis* 2005; 23: 30-38.
33. Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez EG, Gines P, Ventura P et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2374-2378.
34. Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004; 24: 457-464.
35. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K et al. The North American Study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003; 124: 634-641.
36. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40: 629-635.

37. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, del Arbol LR et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839-1847.
38. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004889.
39. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007; 133: 825-834.
40. D'amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 1282-1293.
41. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-433.
42. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 27-31.
43. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 41-48.
44. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso RM, Quintero E, Gines P et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985; 5: 457-462.
45. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruizdelarbol L et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409.
46. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993; 104: 1133-1138.
47. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-724.
48. Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008; 48: 774-779.
49. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
50. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007; 46: 1872-1882.
51. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernandez J, Martin-Llahi M et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: Value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944-1953.
52. Schmidt LE, Ring-Larsen H. Vasoconstrictor therapy for hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4637-4647.
53. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2009; 51: 576-584.
54. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279-1290.
55. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 219-226.

56. 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.
57. Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006 Apr 2006; 1135-1143.
58. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44: 1535-1542.
59. Cardenas A, Gines P. Predicting mortality in cirrhosis--serum sodium helps. *N Engl J Med* 2008; 359: 1060-1062.

Forkortelsesliste:

HA: Human albumin

HRS: Hepatorenalt syndrome

PICD: Post-paracentese-induceret cirkulatorisk dysfunktion

SAAG: Serum-ascites-albumin gradient

SBP: Spontan bakteriel peritonitis

TIPS: Transjugulær-intrahepatisk portosystemisk shunt

