



Nationell riktlinje

2016

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Ascites och njursvikt vid levercirros – utredning och behandling

Datum för fastställande: 2016-09-01

Datum för översyn:

Datum för revidering:

Arbetsgruppens ordförande:

Fredrik Rorsman, Akademiska sjukhuset, Uppsala

fredrik.rorsman@akademiska.se

Arbetsgruppens medlemmar:

Ingalill Friis-Liby, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Stergios Kechagias, Universitetssjukhuset, Linköping

Nils Nyhlin, , Universitetssjukhuset , Örebro

Antti Oksanen, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

Hans Verbaan, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Mårten Werner, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Bakgrund

Denna översikt, som utgör en uppdatering av tidigare vårdprogram daterade år 2001 och 2009, handlar om ascites, spontan bakteriell peritonit och njurpåverkan vid levercirros. Evidensstyrka och rekommendationsgradering framgår av Faktaruta 1.

Faktaruta 1.	
Evidensgradering:	
Evidensstyrka 1:	En bra metaanalys eller två enskilda studier med högt bevisvärde
Evidensstyrka 2:	Två metaanalyser med medelhögt bevisvärde eller en enskild studie med högt bevisvärde
Evidensstyrka 3:	En metaanalys av medelhögt bevisvärde eller två enskilda studier med medelhögt bevisvärde
Otillräckligt vetenskapligt underlag	
Gradering av rekommendationer:	
A	Det finns evidens i litteraturen som stödjer rekommendationen
B	En samlad bedömning av litteraturen stödjer rekommendationen
C	Evidens saknas, rekommendationen stöds av koncensus

Ansamling av fri vätska i bukhålan, ascites, är i ca 80 procent en följd av portal hypertension orsakad av levercirros. I ungefär tio procent av fallen är orsaken malignitet, och då oftast en cancer som spridit sig till peritoneum. Mer sällan rör det sig om en solid tumör, då man dock inte brukar finna några maligna celler i bukvätskan. En tredje viktig orsak till ascites är hjärtsvikt, vilken oftast är lätt att kliniskt diagnostisera. Andra orsaker är levercancer, levervenstrombos (Budd-Chiaris syndrom), portatrombos, konstriktiv perikardit, infektion (tuberkulos, klamydia), nefrotiskt syndrom och myxödem.

Portal hypertension beräknas uppkomma hos hälften av patienter med levercirros inom tio år efter cirrosdiagnosen (1). Prognosen vid kompenserad levercirros utan esofagusvaricer är god med en årlig mortalitet på 1 %, men 4-5% utvecklar ascites (2). Tillkomst av ascites är ett tecken på att patientens leversjukdom genomgått en allvarlig försämring (dekompensation), och praktiskt taget alla befinner sig i Child-Pugh-klass B eller C (se Faktaruta 2). Allvaret i detta tillstånd belyses av att ungefär 50 % av patienterna dör inom 2 år efter tillkomst av ascites (3, 4).

Faktaruta 2. Child Pugh-score				
Parameter	1	2	3	poäng
PK	<1,7	1,7-2,2	>2,2	
bilirubin	<34	34-50	>50	
albumin	>35	28-35	<28	
ascites*	Ingen	Lätt	Måttlig/svår	
encefalopati	Ingen	1-2	3-4	

*Avsaknad av ascites p.g.a. behandling ger 2 poäng.

Child-Pugh A: 5-6 p , Child-Pugh B: 7-9 p, Child-Pugh C: ≥10 p. Child-Pugh-klassifikationen korrelerar till ett- och tvåårsöverlevnad; grad A: 100 resp. 85 %, grad B: 80 resp. 60 % och grad C: 45 resp. 35 %.

Mot bakgrund av att ascites hos en patient med levercirros är ett allvarligt symptom bör ställningstagande för levertransplantation göras. Långt ifrån alla är lämpliga för levertransplantation, och långvarig överlevnad efter tillkomst av ascites/dekompensation med adekvat behandling är också möjligt. Behandlingen innefattar utöver mobilisering av ascites åtgärder för att förhindra recidiv. Dessutom krävs uppmärksamhet på risken för andra allvarliga associerade tillstånd - spontan bakteriell peritonit, njursvikt/hepatorenalt syndrom och varicerblödning.

Patofysiologi

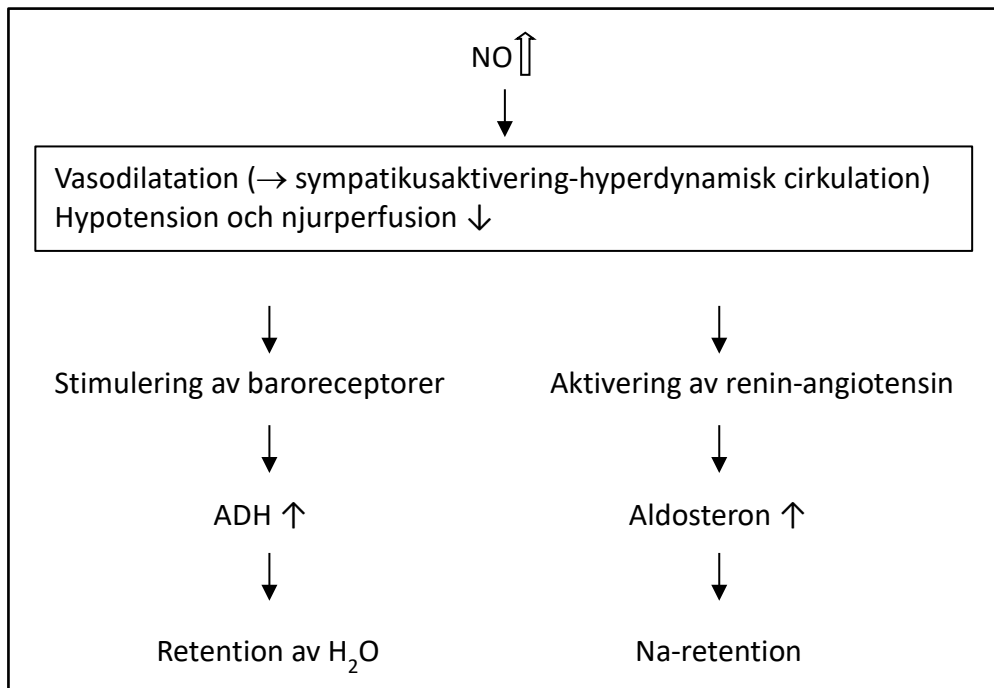
Två grundläggande faktorer krävs för bildning av ascites - portal (sinusoidal) hypertension och retention av natrium och vatten. Sekundärt till den portala hypertensionen sker en NO-medierad vasodilatation i splanchnicusartärerna med central hypovolemi och sjunkande arteriellt blodtryck. Via baroreceptor aktiveras sympatiska nervsystemet, renin-angiotensin-aldosteronsystemet och insöndringen av antidiuretiskt hormon. Aktivering av dessa system orsakar retention av natrium och vatten (Fig 1). Kombinationen av den portala hypertensionen och vasodilatation inom splanchnicusområdet leder till att lymfa läcker till bukhålan som ascites.

Utredning/diagnostik

Klinisk misstanke om ascites bekräftas enklast med ultraljudsundersökning av buk/lever, gärna med doppler för att konstatera porta-/levervensflöde. Fyndet av ascites kan också vara accidentellt, och

inleda leverutredning där cirrhos inte är klarlagt än. Malignitet och hjärtsvikt är då de viktigaste differentialdiagnoserna.

Figur 1. Hormonella effekter av en ökad NO-produktion vid levercirros



Diagnostisk parascentes görs alltid vid nydebuterad ascites, samt hos patient som inläggs pga försämring av portal hypertension (evidensstyrka 1, rekommendationsgrad A), med provtagning enligt nedan (5). Notera att ascites alltid skall betraktas som smittsam.

Serum- och urinalyser. Labutredning med leverstatus och funktionsprover för lever, elektrolyter i serum och urin, samt njurfunktion med kreatinin görs. Lågt S-albumin och S-Na talar för ascites orsakad av cirros och portal hypertension. Lågt U-Na föregår ascitesbildning, och kan mätas med enstaka stickprov eller med dygnssamling urin. Normalt är $U-Na > U-K$ (kvoten >1), omvänt kvot ($U-Na/U-K < 1$) talar för levercirros och sekundär aldosteronism (Fig 1). För monitorering av behandling (se nedan) behövs S-Na, S-K och ibland Na/K kvot i urin.

Analys av ascitesvätska. Ascites hos patienter med levercirros är i regel klar och halmgul till färgen. Låg albumin- eller proteinkoncentration (<10 g/l) indikerar portal hypertension som orsak, vid hög proteinhalt skall annan genes övervägas (se nedan).

SAAG (serum-ascites albumin gradient), skillnaden mellan albumin i serum och ascites taget vid samma tidpunkt, ger vägledning i diagnostiken (evidensstyrka 2, rekommendationsgrad B). Om

skillnaden är ≥ 11 g/L orsakas ascites med mycket stor sannolikhet av levercirros/portal hypertension (6).

Låg albuminhalt i ascites, ≤ 15 g/L, innebär ökad risk för utveckling av spontan bakteriell peritonit (SBP) (evidensstyrka 1, rekommendationsgrad A) (7). Provtagning för diagnostik av SBP bör alltid utföras vid ascites (se avsnitt om SBP senare i detta dokument).

Differentialdiagnostiska överväganden

Blodtillblandad ascites förekommer vid malignitet, dock har endast en mindre del av ascites av malign genes blodtillblandning. Andra orsaker till blodtillblandad ascites är stickblödning vid paracentes, pankreatit, tuberkulos, tarminfarkt eller abdominellt trauma. Vid tillblandning av lymfa med hög koncentration av triglycerider blir vätskan vit och grumlig (kylös ascites). Detta kan uppkomma vid ruptur av lymfkärl i buken, vanligast efter trauma eller malignitet, i samband med infektioner med mykobakterier, men kan även ses vid cirrotisk ascites per se (8).

Låg SAAG eller hög albumin/proteinhalt (>25 g/L) i ascites ses ofta vid peritonealcarinos. Cytologi bör göras endast vid misstanke på peritonealcarinos. Levermetastaser och hepatocellulär cancer (HCC) ger oftast inte upphov till maligna celler i ascites (9).

Odling/PCR för tuberkulos bör rutinmässigt ej utföras utan endast vid klinisk misstanke. Det säkraste sättet att få diagnos i dessa fall är laparoskopi med peritonealbiopsier (10).

Behandling

Nedanstående rekommendationer baseras dels på författarnas egen erfarenhet och svensk tradition och dels på ”guidelines” från EASL (11), AASLD (12, 13) och British Society of Gastroenterology (7).

Behandling av ascites vid levercirros riktas dels mot grundsjukdomen och dels mot själva ascitesen, som ofta är den första dekomensationen som tillstöter vid levercirros. Abstinens från alkohol och behandling av eventuell viral eller autoimmun hepatit kan leda till att ascites i bästa fall går i regress (14, 15). Det är också viktigt att komma ihåg att vissa vanliga läkemedel är mycket olämpliga vid ascites. Till denna grupp hör t.ex. NSAID, som kan försämra njurfunktionen, och ACE-hämmare och angiotensinreceptor blockerare, som kan orsaka en kraftig arteriell hypotension hos en patient med avancerad leversjukdom.

Ascitesproblematikens svårighetsgrad är relaterad till dess volym och kan variera stort mellan olika individer och tidpunkter varvid tillståndet kan delas i tre kategorier (7). Grad 1 är asymtomatisk ascites som påvisas enbart med radiologiska metoder (ultraljud), grad 2 ger måttlig och symmetrisk distension av bukväggen samt grad 3 som leder till kraftigt spänd buk. Ascites av grad 1 behöver nödvändigtvis inte behandlas då patienten är besvärsfri, grad 2 behandlas med saltrestriktion och diuretika medan behandling av ascites grad 3 inleds med buktappning, som kan upprepas vid behov under samtidig medicinsk behandling.

Lätt/måttlig ascites

Målsättningen vid medicinsk behandling av ascites är att skapa en negativ natriumbalans genom att begränsa det dagliga intaget av natriumklorid (koksalt) och genom att öka utsöndringen av natrium i njurarna med hjälp av diuretika, i första hand med spironolakton. Behandlingen kan vanligtvis genomföras helt polikliniskt om patienten i övrigt är opåverkad. Det är viktigt att komma ihåg att mobilisering av ascites är direkt relaterad till negativ natriumbalans och inte till vätskerestriktion då vätska följer natrium passivt och inte tvärtom (16, 17).

Det finns teoretiska resonemang som talar för att sängvila befrämjar mobilisering av ascites, men studier som bevisar detta saknas. En sådan immobilisering kan lätt leda till muskelatrofi och andra oönskade konsekvenser och rekommenderas därför inte (7).

Principerna för dietär saltrestriktion innebär att man inte tillsätter någon extra salt i maten efter tillagningen och att man helt undviker s.k. hel- och halvfabrikat samt extrasaltade mejeriprodukter. Internationella rekommendationer varierar något men 90 mmol/dag (5 gram NaCl) är ett ofta använt riktvärde (18). Det är värt att notera att många läkemedel, t.ex. parenterala antibiotika, innehåller stora mängder natrium. Genomförande av adekvat saltrestriktion förutsätter vanligtvis hjälp från en dietist. Kraftigare saltrestriktion leder lätt till malnutrition och rekommenderas inte. Den vetenskapliga evidensen bakom rekommendationer gällande saltrestriktion är inte särskild stark (evidensstyrka 2, rekommendationsgrad B), studierna är gamla, motstridiga och eventuellt behäftade med dålig compliance med diet (19). Att undvika salt är förenligt med ascitesproblematikens patofysiologi och de kliniska erfarenheterna av väl genomförd saltrestriktion är goda, ascites försvinner snabbare och dosen av diuretika är lägre (20, 21).

Begränsat vätskeintag anses inte indicerat vid behandling av ascites under förutsättning att patienten har normala nivåer av natrium i serum. Vid sk hypervolem hyponatremi med s-Na < 120-125 mmol/l betraktas vätskerestriktion ner till 1-1.5 l/dag som del i standardbehandling (som sällan är framgångsrik), se kapitlet om hyponatremi senare i detta dokument.

Av olika diuretika anses aldosteronantagonisten spironolakton vara det alternativet som har bäst och säkrast effekt på ascites (evidensstyrka 1, rekommendationsgrad A) (22). Den förbättrar diuresen genom att öka natriumutsöndringen i distala tubuli och i samlingsrör. Det tar upp till 3-5 dygn innan spironolakton når sin effekt (23), man skall således akta sig för förhastade dosändringar. Målsättningen med behandlingen är en daglig viktnedgång på ca 0,5 kg under förutsättning att patienten inte har samtidiga perifera ödem, då betydligt snabbare viktnedgång kan accepteras. Behandlingen kan initieras med bara spironolakton eller i kombination med furosemid. Vid förstagsdebut med lätt ascites utan perifera ödem kan spironolakton i monoterapi vara det enklaste alternativet men för de flesta patienter, i synnerhet vid recidiverande ascites med samtidiga benödem, anses kombinationsbehandling vara effektivare (evidensstyrka 1, rekommendationsgrad A) (22, 24, 25). Administrering av furosemid motverkar också hyperkalemi vilket kan bli ett problem med monoterapi med spironolakton. Vanlig startdos är spironolakton 100 mg/dag oftast i kombination med furosemid 40 mg/dag. Vid bristande effekt efter 3-5 dagars behandling kan doserna fördubblas. Ytterligare doshöjning till 400 mg/d resp 160 mg/d kan bli aktuellt, men högre doser är inte meningsfulla (26). Elektrolyter och kreatinin skall kontrolleras regelbundet, och vid behov måste diuretikadoserna justeras. För monitorering kan U-Na/U-K följas (se ovan under utredning/diagnostik). Vid U-Na/U-K < 1 ökas i första hand spironolaktiondosen för att bryta den sekundär aldosteronismen, vid U-Na/U-K > 1 ökas företrädesvis furosemid. Furosemid ensamt har sämre effekt (27). Vid hypokalemi, som är särskilt vanligt hos patienter med alkoholcirros, kan furosemid utsättas temporärt.

Faktaruta 3. Behandling av lätt-mätlig ascites

1. Reduktion av natrium i kosten till ca 5 g/dag (normalkost utan extra salt) (evidensgrad 2, rekommendationsgrad B)
2. Spironolakton (100-400 mg) i kombination med furosemid (40-160 mg) (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A)
3. Viktnedgång max 0,5 kg/dag (1kg/dag vid ödem) (otillräckligt vetenskapligt underlag, rekommendationsgrad C)

Komplikationer till behandlingen är relativt vanliga och omfattar elektrolytrubbningar (främst hyperkalemi) (28), njursvikt, encefalopati (pga. dehydrering) samt smärtsamma muskelkramper, men även nedsatt libido, impotens samt gynekomasti hos män och menstruationsrubbningar hos kvinnor. Vid bedömning av njurfunktion skall man titta mer på stegringen av kreatininnivåer än på absoluta värden (se kapitlet om njursvikt senare i detta dokument). Vid tillkomst av encefalopati skall tillfällig seponering av spironolakton alltid övervägas. Muskelkramper är svårbehandlade men kan ibland lindras av t.ex kinin eller magnesium. Eplerenon (25-50 mg/dygn) är en aldosteronantagonist utan endokrina biverkningar, men evidens saknas för behandling av ascites vid cirros (otillräckligt vetenskapligt underlag). Byte till amilorid (5-20 mg/dygn), som har mindre hormonellt betingade biverkningar än spironolakton, är ytterligare ett alternativ.

Cirka 90 % av patienter med ascites svarar initialt på behandling med saltrestriktion och diuretika, de blir ofta helt besvärsfria under en längre tid. Så länge detta varar är deras prognos god och levertransplantation blir sällan aktuellt enbart på indikationen ascites, men levercirros är till sin natur oftast ett progressivt tillstånd och det finns en tydlig risk för att ascitesproblematiken kan förvärras med tiden genom att patienten utvecklar refraktär ascites, hypervolem hyponatremi (utspädnings hyponatremi), spontan bakteriell peritonit eller hepatorenalt syndrom. I en sådan situation skall patienten bedömas för levertransplantation utan dröjsmål då mortaliteten stiger hastigt även på relativt kort sikt.

Uttalad eller spänd ascites

Patienter med större mängd ascites och med spänd buk behandlas bäst med buktappning (Faktaruta 4) (evidensstyrka 1, rekommendationsgrad A). Vid förstagångsascites vårdas patienten vanligtvis inneliggande men om lokala förutsättningar finns kan patienter med recidiverande ascites tappas i öppenvård/dagvårdsverksamhet. Buktappning, "Large volume paracentesis", har visat sig vara effektivare och säkrare än diuretikabehandling, det minskar risken för njurpåverkan och elektrolytrubbningar och förkortar vårdtiden (29). Man kan tappa ut all ascites vid samma tillfälle (evidensstyrka 1, rekommendationsgrad A) (30). För att förhindra cirkulationspåverkan efter buktappning (post paracentes cirkulatorisk dysfunktion) ges albumin. Albumin har i en metaanalys visat sig bättre än andra plasmaexpanders och rekommendationen är 6-8 g/liter tappad ascites (evidensstyrka 1, rekommendationsgrad A) (31). Praktiskt kan detta påbörjas när >5 liter runnit ut i dränet, men ska räknas från första litern. Tappas patienten på < 5 liter är risken för

cirkulationstörning mindre och det finns inte övertygande bevis för att plasmaexpanders, inklusive albumin, gör nytta (evidensstyrka 1, rekommendationsgrad B).

Faktaruta 4. Behandling vid spänd eller refraktär ascites
1. Paracentes med fullständig tömning av ascitesvätska efterföljd av intravenös infusion av 8 g humant albumin/tappad liter ascitesvätska ≈ 100 mL 20 %-ig albumin/3 liter ascitesvätska.
2. Reduktion av natrium i kosten till ca 5 g/dag.
3. Spironolakton 100-400 mg/dag i kombination med Furosemid (40-160 mg/dag) för att förebygga recidiv av ascites

Buktappningen genomförs under sterila förhållanden vanligtvis i vänster fossa (omvänd Mc Burneys punkt). Efter lokalbedövning av hud och bukhinna införes en grov PVK, skaternål, Cystofix eller pigtailkateter till bukhålan och katetern kopplas till en uribag eller hänger ned i en hink med volymsgradering. När det slutar rinna i dränet dras slangen och insticksstället bandageras. Ibland, särskilt om grovt drän använts, kan det sippra ascitesvätska från insticksstället en eller ett par dagar varför man kan behöva byta förband några gånger eller använda uppsamlingspåse. Det finns en liten risk att punktera ett blodkärl i bukväggen som då brukar ses som blodtillblandad ascites. Risken för allvarliga blödningskomplikationer eller tarmperforation är mycket liten vid buktappning, även vid derangerade koagulationsfaktorer. I studier har man inte sett någon relation mellan högt PK, lågt TPK och risk för blödningskomplikation (evidensgrad 1). Det finns heller inte vetenskapligt stöd för att ge färskfrusen plasma eller trombocyter inför buktappning hos patienter med grav koagulopati (32).

Efter buktappning ska patienten erhålla diuretika i adekvata doser (se avsnittet om lätt/måttlig ascites ovan) för att förhindra att ascitesen fyller på sig igen, med hänsyn tagen till njurfunktion och eventuella elektrolytstörningar. Precis som vid lättare ascites är spironolakton viktigast, men loopdiuretika behövs vanligtvis ges samtidigt. Saltrestriktion är en fortsatt rekommendation. Vätskerestriktion rekommenderas inte generellt vid ascitesproblematik, men kan övervägas som del i behandlingen vid grav hyponatremi (se avsnittet om hyponatremi senare i detta dokument).

Refraktär ascites

Refraktär ascites förekommer hos < 10 % av patienter med cirros (25, 27) och karakteriseras av snabbt ascitesrecidiv efter terapeutisk paracentes och/eller otillräcklig effekt/biverkningar

(kreatininstegring, tilltagande hyponatremi eller hyper-/hypokalemi, encefalopati) av diuretika (33). Prognosen vid refraktär ascites är dålig med en medianöverlevnad på endast ca 6 månader.

Kontroll av följsamhet vad gäller natriumrestriktion och diuretikabehandling är första åtgärd vid refraktär ascites. Upprepade paracenteser med volymsubstitution med albumin, ofta kombinerat med fortsatt diuretikabehandling för att försöka reducera frekvensen av tappningar, utgör förstahandlalternativet vid behandling av refraktär ascites (evidensstyrka 1, rekommendationsgrad A). Vid upprepade och täta behov av tappningar och/eller intolerans mot diuretika bör transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) övervägas (se nedan). Med tanke på den dåliga prognosen skall levertransplantation alltid övervägas hos patienter med refraktär ascites (evidensstyrka 1, rekommendationsgrad A). För patienter med kontraindikation för TIPS och levertransplantation är peritovenös eller peritovesikal shunt en möjlig behandling (se nedan). Behandling med tunnelerad permanent dränagekateter (PleurX) har visat sig vara effektivt och förenat med få komplikationer vid malign ascites (34). Data om effektivitet och säkerhet vid ascites pga cirros saknas och permanent dränagekateter kan därför inte rekommenderas vid refraktär ascites orsakad av levercirros.

TIPS (transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt)

TIPS innebär att man med endovaskulär teknik minskar den portala hypertensionen genom att skapa en förbindelse (shunt) mellan v. porta och en leverven. I randomiserade studier har TIPS visat sig vara effektivare att kontrollera ascites än paracentes (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A) och det finns även indikationer på att TIPS innebär överlevnadsvinst jämfört med upprepade paracenteser (35). Den vanligaste komplikationen till TIPS är encefalopati som inträffar i 15-50 % (36, 37). Stentdysfunktion på grund av trombotisering av stenten, som tidigare var en vanlig komplikation, har minskat betydligt efter introduktionen av täckta stent (38).

Prognostiska riskfaktorer är overt, oprovocerad encefalopati, hög ålder, och avancerad leversjukdom (Child-Pugh score >12). TIPS är kontraindicerat vid hjärtsvikt och svår pulmonell hypertension och vid anatomiska avvikelser som centralt belägna cystor eller tumörer, kraftig gallgångsvidgning etc.

Peritovenös och peritovesikal shunt

Peritovenös shunt är en slang med backventil som läggs subcutant från bukhålan till vena cava, i regel via vena jugularis externa. Med en peritovesikal shunt (Alfapump) mobiliseras ascites med en

batteridrivna shuntar i urinblåsan, och ascitesvätskan elimineras sedan genom urinerings (39). Dålig funktionalitet av peritovenös shunt, hög kostnad för peritovesikal shunt och avsaknad av kirurgisk kunskap har begränsat användningen av metoderna, men kan övervägas vid refraktär ascites där upprepade paracenteser inte kan tolereras och TIPS eller levertransplantation inte är aktuellt (evidensgrad 1, rekommendationsgrad B).

Hyponatremi

Behandling med NaCl skall i regel inte ges vid hypervolem hyponatremi hos patienter med cirros och ascites eftersom det riskerar att leda till ökad ascitesmängd. Vid symtomgivande hypervolem hyponatremi eller $S\text{-Na} \leq 120$ mmol/L är vätskerestriktion (<1,5 l per dag) förstahandsbehandlingen (evidensstyrka 3, rekommendationsgrad C). Endast vid uttalad hyponatremi ($S\text{-Na} \leq 110$ mmol/L) görs korrektion med NaCl iv enligt sedvanliga principer.

Hyponatremi är oftast relativ och en följd av att vattenretentionen är större än saltretentionen. Absolut hyponatremi kan emellertid också inträffa vid cirros, särskilt hos patienter med ascites som behandlas med en alltför hög diuretikados. Denna typen, hypovolem hyponatremi, skall misstänkas hos en patient med cirros med tidigare ascites som utvecklar hyponatremi i frånvaro av ascites och ödem. Behandlingen vid hypovolem hyponatremi är tillförsel av NaCl intravenöst (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A).

Behandling med selektiva vasopressin V2 receptorblockerare, så kallade vaptaner, kan i dagsläget inte rekommenderas vid hyponatremi hos patienter med cirros (40).

Spontan bakteriell peritonit (SBP)

Spontan bakteriell peritonit (SBP) definieras som infektion i en tidigare steril ascitesvätska utan förekomst av fokal inflammatorisk process som orsak till infektionen (41). Prevalensen av SBP bland polikliniska patienter med ascites är 1,5–3,5 % medan den bland sjukhusvårdade är ca 10 %. Ungefär 70 % av episoderna påvisas när patienterna läggs in på sjukhus medan resten förvärras under sjukhusvistelsen (42, 43).

Kolonisation av ascitesvätskan genom bakteriell translokation genom tarmväggen anses vara den patogenetiska mekanismen. När väl bakterierna har nått ascitesvätskan utvecklas SBP till följd

av nedsatt lokalt infektionsförsvar vilket är vanligt bland patienter med levercirros. De vanligaste orsakerna till infektionen är E. coli, streptokocker och enterokocker (44).

Symtom

Buksmärter och feber är vanligast. Kräkningar, ileus, diarréer, takykardi, encefalopati, försämrad leverfunktion, njurfunktionsnedsättning, septisk chock och hypotermi kan också ses.

Asymtomatiska infektioner kan förekomma, i synnerhet hos polikliniska patienter.

Diagnostik

- Neutrofila granulocyter i ascites $> 0,25 \times 10^9/L$ anses diagnostiskt för SBP även i frånvaro av positiv odling (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A) (45). Om differentialräkning av LPK inte kan genomföras talar LPK $> 0,5 \times 10^9/L$ för SBP. Vid blodtillblandad ascites bör man förvänta sig en förhöjd halt av neutrofila granulocyter (LPK-PMN) och då ska man även bestämma antalet röda blodkroppar i ascitesvätskan (EPK). Empiriskt kan man räkna med att relationen EPK:LPK-PMN normalt är 250:1.
- Odling från ascitesvätska – utfaller positiv hos ca 40 % av patienterna med SBP.
- Blododling- mycket sällan positiv

Differentialdiagnostik

Sekundär bakteriell peritonit, som påvisas hos 5-10 % av cirrospatienter med bakteriell peritonit, är den viktigaste differentialdiagnosen. Till skillnad från SBP finns vid sekundär bakteriell peritonit en bakomliggande fokal process (divertikulit, kolecystit, pankreatit, perforerat ulcus etc). Lokaliserad buksmärta, förekomst av multipla bakteriearter i ascites och mycket höga halter av leukocyter i ascites är kliniska fynd som ofta ses vid denna diagnos. Det har rapporterats att sekundär bakteriell peritonit är sannolik (sensitivitet 67 %, specificitet 90 %) när minst två av följande kriterier föreligger (Runyons kriterier): 1) Ascites-glukos $< 2,8 \text{ mmol/L}$, 2) Ascites-protein $> 10 \text{ g/L}$, Ascites-LD $> 3,4 \mu\text{kat/L}$ (< 70 år)/ $> 4,2 \mu\text{kat/L}$ (> 70 år) (46). Emellertid kan ingen generell rekommendation ges för att använda dessa kriterier i klinisk rutin. Vid misstanke om sekundär bakteriell peritonit rekommenderas radiologisk utredning, t ex DT buk, för att finna infektionsfokus.

Behandling

Empirisk behandling med tredje generationens cefalosporin t ex cefotaxim 2 g x 2 i v i 5 dagar leder till utläkning hos 77-98 % (47) och rekommenderas i första hand (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A). Liknande resultat har rapporterats vid behandling med ciprofloxacin 200 mg x 2 i v i två dagar efterföljt av peroral behandling med 500 mg x 2 i 5 dagar (48). Vid nosokomialt förvärvade infektioner ses en ökad förekomst av resistenta bakterier. I dessa fall rekommenderas samråd med infektionsspecialist. I en nyligen publicerad randomiserad studie från Italien sågs utläkning hos endast 25 % av patienter med nosokomialt förvärvad SBP vid behandling med ceftazidim. Motsvarande siffra var 87 % när man använde kombinationen meronem 1 g x 3 och daptomycin 6 mg/kg/d (49).

Förnyad analys av LPK-PMN i ascitesvätska bör göras efter två dagars behandling. Vid < 25 % reduktion eller vid klinisk försämring bör SBP orsakad av resistenta bakterier alternativt sekundär bakteriell peritonit med fokus i bukorgan eller bukvägg misstänkas.

Patienter med P-Bilirubin >68 µmol/L eller P-Kreatinin >88 µmol/L löper stor risk för att utveckla hepatorenalt syndrom i samband med SBP. Hos dessa patienter har reducerad risk för njurfunktionsnedsättning och mortalitet setts i en randomiserad studie när man tillförde albumin intravenöst. Doserna som gavs var 1,5 g/kg vid diagnostillfället och 1 g/kg dag 3 (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A) (50).

Efter tillfrisknande från SBP är 1-årsöverlevnaden 30-50 % och 2-årsöverlevnaden 25-30 %. Om SBP diagnostiserats ska man därför ta ställning till om patienten kan komma ifråga för levertransplantation (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A).

Profylax

Primär profylax mot SBP rekommenderas med ceftriaxon 1 g x 1 (eller annan modern cefalosporin) till patienter med cirros som vårdas pga. gastrointestinal blödning (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A).

Patienter som tillfrisknat från en episod med SBP löper stor risk att insjukna i ny episod. Sekundär profylax med norfloxacin 400 mg per dag har visats minska recidivriskerna under ett år från 68 % till 20 % (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A) (51). Profylax med ciprofloxacin 750 mg en gång per vecka har också rapporterats vara effektiv (evidensgrad 1, rekommendationsgrad B) (52). Det är oklart om sekundär profylax ska pågå livslångt alternativt

till dess levertransplantation genomförts eller om den kan sättas ut hos patienter vars leversjukdom förbättrats.

Njursvikt vid ascites

Njursvikt i samband med levercirros är en välkänd komplikation, vilken beräknas uppstå hos 20 % av sjukhusvårdade patienter. Detta medför i sin tur en flerfaldig ökad risk för mortalitet (53, 54). Försämrad njurfunktion hos patienter med leversvikt är i huvudsak av funktionell natur, d.v.s. det saknas som regel en underliggande strukturell njurskada. Fokus har ofta varit på hepatorenalt syndrom, vilket dock skall betraktas som en speciell typ av akut eller subakut njursvikt som främst förekommer vid avancerad leversvikt. Därför har lättare njurpåverkan ofta förbisetts och insättning av adekvata åtgärder försenats.

Bakgrund

Under många år har njursvikt hos patienter med cirros definierats först när S-kreatinin varit $>133 \mu\text{mol/L}$ d.v.s. uppfyllt kriterierna för hepatorenalt syndrom (HRS) (55). Hos patienter med cirros, och då i synnerhet hos dem med dekompenenserad cirros och "normalt" kreatininvärde trots reducerad muskelmassa, innebär detta att den glomerulära filtrationen ofta missbedömts och vanligtvis överskattats. Exempelvis hade patienter som väntade på levertransplantation med kreatinin $< 88 \mu\text{mol/L}$ ett "äkta" GFR mellan 34 och $163 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (56). Avsaknaden av riktlinjer för hur lätt eller måttlig försämring av njurfunktionen skall handläggas har medfört att man i praktiken främst identifierat patienter med allvarligt sänkt glomerulär filtration. Därmed har patienter med mildare grad av njurpåverkan riskerat att underbehandlas.

Under senaste året har ett "position paper" från Internationella Ascites Klubben (IAC) publicerats, som kan betraktas som en sammanvägning av olika förslag för att definiera akut njursvikt vid levercirros vilka presenterats under de senaste 10 åren (57-59). Dessa rekommendationer omfattar inte bara kriterier för akut njursvikt utan även indelning i olika stadier, progression, svar på behandling samt hur basalvärde på kreatinin definieras (Faktaruta 5). Den viktigaste nyheten är att man fokuserar på dynamiken i stegringen av S-kreatinin ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ inom 48 timmar eller ökning med $\geq 50 \%$ jämfört med basalt värde) istället för ett exakt gränsvärde på $>133 \mu\text{mol/L}$ som definition på njursvikt. Även om det nu finns förslag på definition och handläggande av akut njursvikt, så saknas ännu så länge bevis för att föreslagna kriterier jämfört med traditionell bedömning, såsom t.ex. Child-Pugh score, på ett bättre sätt predikterar överlevnad.

Faktaruta 5. Ny definition för att diagnostisera och behandla akut njursvikt hos patienter med cirros International Club of Ascites (ICA-AKI) (57)			
	Definition		
Basalt S-Kreatinin	S-Kreatininfrån de 3 senaste månaderna, om tillgängligt, kan användas som basalt utgångsvärde. Om tillgång till flera analysvar under de senaste 3 månaderna skall det senaste, innan inläggning, användas		
Definition av akut njursvikt	Ökning av S-Kreatinin med $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ inom 48 timmar eller; Ökning av S-Kreatinin med $\geq 50 \%$ jämfört med basalt S-Kreatinin inom de senaste 7 dagarna		
Indelning av akut njursvikt	<p>Stadium 1: Ökning $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ eller ökning $\geq 1,5-2$ ggr jmf med basalt S-Kreatinin</p> <p>Stadium 2: Ökning med $>2-3$ ggr jmf med basalt S-Kreatinin</p> <p>Stadium 3: Ökning med >3 ggr jmf med basalt S-Kreatinin eller S-Kreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ efter en akut ökning med $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ eller start av dialysbehandling</p>		
Utveckling av akut njursvikt	<p>Försämring</p> <p>Försämring av akut njursvikt till ett högre stadium eller behov av dialys</p>	<p>Förbättring</p> <p>Förbättring av akut njursvikt till ett lägre stadium</p>	
Svar på behandling	<p>Ingen förbättring</p> <p>Ingen förbättring av akut njursvikt</p>	<p>Partiell förbättring</p> <p>Förbättring av akut njursvikt med en reduktion av S-Kreatinin till en nivå $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ över basalt utgångsvärde</p>	<p>Förbättring</p> <p>Sänkning av Krea till en nivå som inte överskrider $26.5 \mu\text{mol/L}$ jmf med basalt utgångsvärde</p>

Akut njursvikt (acute kidney injury, AKI)

Överlevnaden hos patienter med levercirros och akut njursvikt är inte endast avhängig av graden av njursvikt (stadium 1-3), utan i ännu högre grad av om S-kreatinin fortsätter att stiga under

vårdtiden d.v.s. progress till ett högre stadium (Faktaruta 5). Överlevnaden är bättre hos de patienter som hade njursvikt vid inläggning på sjukhus jmf med dem som utvecklade njursvikt under sjukhusvistelsen. Sjunkande S-kreatinin inom 48 timmar efter diagnos av akut njursvikt är förenat med bättre överlevnad (60).

Inte bara graden av akut njursvikt utan även orsaken till njursvikt har betydelse för överlevnad. Hos 375 patienter, som vårdades pga. dekompenenserad cirros, diagnostiserades akut njursvikt hos 47 %. Det fanns ett starkt samband mellan orsaken till njurpåverkan och överlevnad. Bäst överlevnad (3 månaders överlevnad 76 %) sågs hos dem med njurtoxisk eller oklar genes följt av hypovolemi (65 %) till följd av blödning, diarré eller kräkningar vilket också var den vanligaste orsaken till akut njursvikt. I gruppen med infektioner överlevde 58 % med sämst prognos hos patienter med sepsis medan patienter som diagnostiserades med HRS, med eller utan infektion, endast överlevde i 37 % av fallen (61).

I en studie av Tsien *et al* följde man 90 dekompenenserade patienter med blodprov var 4:e till 6:e vecka. Ingen hade S-kreatinin över 110 $\mu\text{mol/L}$ vid inklusion. Under uppföljningstiden (i medeltal 14 mån) inträffade 82 episoder med akut njursvikt hos 49 patienter där medeltoppvärdet av S-kreatinin höll sig inom det normala referensintervallet. Trots att majoriteten av episoderna av kreatininstegring åter förbättrades fann man under uppföljningstiden en signifikant försämrad njurfunktion, sjunkande systoliskt tryck och ökad mortalitet i gruppen med akut njursvikt jämfört med gruppen utan njursvikt. Vanligaste orsaken till akut njursvikt var infektioner inklusive SBP (28 %), ascitestappning (22 %), höjning av dosen diuretika (18 %), medan orsaken var oklar hos 15 % (62).

Hepatorenalt syndrom

HRS är kanske den mest välkända men samtidigt den mest misstolkade och felanvända diagnosen inom hepatologin (trots att tillståndet är tämligen sällsynt). HRS är ett tillstånd med funktionell njursvikt på basen av pre-renala faktorer. Av faktaruta 5 framgår de senaste diagnostiska kriterierna från Internationella Ascites Klubben. Observera att det tar åtminstone 2 dygn att fastställa diagnosen HRS. Den stora skillnaden jämfört med tidigare är att man frångått exakta gränsvärden för att diagnostisera HRS typ 1 och typ 2 och gått över till ett dynamiskt tänkande med indelning i stadium (Faktaruta 5) medan övriga kriterier är oförändrade.

Expertgruppen som tagit fram detta ”position paper” har inte kunnat enas om vem som skall behandlas med terlipressin + albumin. Gruppen var endast överens om att stadium 2 och 3 skall

behandlas (Fig 2) om kreatinin var $>133 \mu\text{mol/L}$ (gamla kriteriet!) efter att åtgärder vidtagits enligt faktaruta 6. Däremot fanns det ingen konsensus om att behandla stadium 1 i avsaknad av vetenskapliga bevis på att behandlingen ökar överlevnaden (Fig 2).

Behandling

Akut njursvikt hos patienter med levercirros är ett allvarligt tillstånd, ofta med ett snabbt förlopp och hög mortalitet. Att tidigt uppmärksamma och åtgärda även en mindre stegring av s-kreatinin är en förutsättning för att förbättra prognosen d.v.s. ett pro-aktivt förhållningssätt och inte avvakta tills att skadan blivit irreversibel. Täta kontroller av S-kreatinin hos dessa patienter bör vara lika självklart som kontroller av Hb vid blödning. Exempelvis leversviktande individer med ascites, där kreatinin stigit från 60 till 90 $\mu\text{mol/L}$, har akut njursvikt enligt senast föreslagna kriterier även om kreatininvärdet ligger inom referensområdet (Faktaruta 6) (57).

Faktaruta 6. Uppdaterade kriterier för hepatorenalt syndrom enligt Internationella Ascites Klubben (IAC) (57)
--

Cirros med ascites

Diagnostik av akut njursvikt enligt ICA-AKI kriterierna (Tabell 1)
--

Ingen förbättring av kreatinin 2 dygn efter att diuretika behandling avslutats i kombination med volym expansion med albumin 1 g/kg/dag (max 100 g/dygn)
--

Avsaknad av chock

Ingen pågående eller nyligen avslutad behandling med njurtoxiska läkemedel (t.ex. NSAID)
--

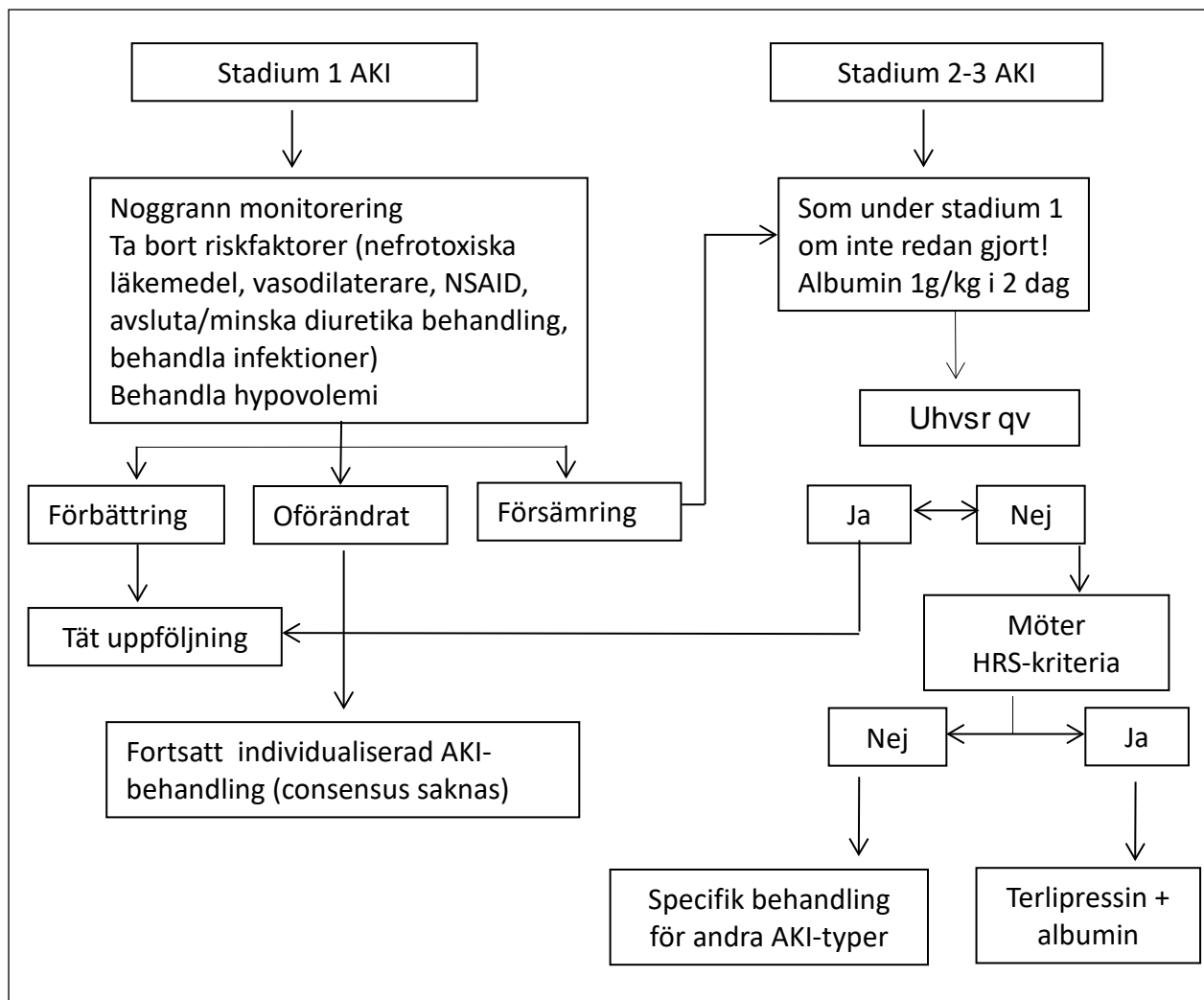
Avsaknad av parenkymatös njursjukdom* (proteinuri $>500 \text{ mg/dag}$, mikroskopisk hematuri och/eller patologiskt fynd vid ultraljud av njurarna)

*Uppfyllande av kriterierna utesluter inte strukturell skada såsom tubulär skada

Att tänka på vid akut njursvikt hos patienter med levercirros

- Avsluta all farmakologisk behandling som har eller riskerar att ytterligare försämra njurfunktionen. Glöm inte bort att fråga om receptfria läkemedel.
- Vid hypovolemi ges intravenös re-hydrering eventuellt i kombination med albumin (1g/kg, max 100 g/dygn) under två dagar (55).
- Sök aktivt efter infektion för att tidigt kunna inleda behandling.
- Vid antibiotikabehandling anpassa doser efter njurfunktion.
- Begränsa i görligaste mån användandet av centrala infarter, katetrar och drän.

Figur 2. Algoritm för AKI hos cirrotiker med ascites (ICA-AKI) (57)



- Var restriktiv med kontrastförstärkt röntgen.
- Akut tubulär nekros är den vanligaste differentialdiagnosen även om kriterierna för HRS är uppfyllda (Faktruta 6). Bio-markörer, för att kunna särskilja tillstånden, är under utveckling men saknas ännu i klinisk vardag.
- Vid utveckling av HRS (Fig 2): behandla med terlipressin i stigande dosering + albumin. Startdos av terlipressin är 1 mg x 4-6 som kan ökas till 2 mg x 4-6 om inte kreatinin sjunkit med minst 25 % efter 3 dagar. Albumin 1g/kg max 100 g första dagen följt av 40 g dagligen. Behandlings mål är att kreatinin sjunker till ett värde som är lägre än basalt utgångsvärde + 26.5 µmol/L. Vid uteblivet svar på behandlingen bör den avbrytas efter 2 veckor (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A) (11). Vad som är kontroversiellt är om behandling med terlipressin + albumin även skall användas vid endast lätt stigande kreatinin för att försöka förhindra utveckling av HRS.

- Överväg behandling med transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) vid HRS om kreatinin åter stiger efter avslutad behandling med vasokonstriktor.
- I de fall det är lämpligt överväg levertransplantation.

Patientmedverkan

För ett lyckat behandlingsresultat vid ascites pga. cirros är det viktigt att patienten får adekvat information om sitt tillstånd, och om att tillkomst av ascites är ett tecken på försämrad leverfunktion. Detta kan motivera patienten till ökad följsamhet vad gäller övrig behandling. Patienten bör också få en enkel förklaring till mekanismerna bakom utveckling av ascites, d.v.s. att leversjukdomen påverkat njurarna, så att dessa utsöndrar mindre mängd salt och vatten. Detta kan ge en ökad förståelse för vikten av att tänka på att undvika ett för stort intag av salt och vätska. Patienten bör även uppmanas att vara uppmärksam på eventuellt ökande vätskemängder i bukhålan, och om han/hon då själv kan modifiera sin behandling. Vidare bör patienten uppmärksammas på att tillkomst av bukömhet och feber bör föranleda akut läkarkontroll, eftersom detta kan tyda på tillstötande infektion. Detta bör också ske vid oväntad försämring, förvirring eller minskande urinmängder.

Referenser

1. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
3. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-475.
4. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-1682.
5. Runyon BA, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-856.
6. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-220.
7. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55 Suppl 6:vi1-12.
8. Steinemann DC, Dindo D, Clavien PA, Nocito A. Atraumatic chylous ascites: systematic review on symptoms and causes. *J Am Coll Surg* 2011;212:899-905 e891-894.

9. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988;8:1104-1109.
10. Manohar A, Simjee AE, Haffejee AA, Pettengell KE. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five year period. *Gut* 1990;31:1130-1132.
11. European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
12. Runyon BA, Committee APG. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-2107.
13. Runyon BA, Aasld. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57:1651-1653.
14. Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, Brissot P, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-98.
15. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774-780.
16. Eisenmenger WJ, Ahrens EH, et al. The effect of rigid sodium restriction in patients with cirrhosis of the liver and ascites. *J Lab Clin Med* 1949;34:1029-1038.
17. Eisenmenger WJ, Blondheim SH, Bongiovanni AM, Kunkel HG. Electrolyte studies on patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1950;29:1491-1499.
18. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
19. Angeli P, Gatta, A.: Medical Treatment of Ascites in Cirrhosis. In: Ginés A, Rodés, Schrier ed. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. 2 ed: Wiley-Blackwell, 2005.
20. Descos L, Gauthier A, Levy VG, Michel H, Quinton A, Rueff B, Fermanian J, et al. Comparison of six treatments of ascites in patients with liver cirrhosis. A clinical trial. *Hepato-gastroenterology* 1983;30:15-20.
21. Gauthier A, Levy VG, Quinton A, Michel H, Rueff B, Descos L, Durbec JP, et al. Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomised study. *Gut* 1986;27:705-709.
22. Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM, Granada ML, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187-192.
23. Karim A: Spironolactone metabolism in man revisited. In: HR B, ed. *Contemporary trends in diuretic therapy*: Amsterdam: Excerpta Medica, 1986; 22-37.
24. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, Galioto A, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010;59:98-104.
25. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, Nemchausky BA, Greenlee HB, Allen JI, Allen MJ, et al. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. Veterans Administration Cooperative Study on Treatment of Alcoholic Cirrhosis with Ascites. *N Engl J Med* 1989;321:1632-1638.
26. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-342.

27. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84:961-968.
28. Sungaila I, Bartle WR, Walker SE, DeAngelis C, Uetrecht J, Pappas C, Vidins E. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1992;102:1680-1685.
29. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
30. Tito L, Gines P, Arroyo V, Planas R, Panes J, Rimola A, Llach J, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-151.
31. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-1181.
32. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, Kamath PS. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-488.
33. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164-176.
34. Courtney A, Nemcek AA, Jr., Rosenberg S, Tutton S, Darcy M, Gordon G. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1723-1731.
35. Bhogal HK, Sanyal AJ. Using transjugular intrahepatic portosystemic shunts for complications of cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:936-946; quiz e123.
36. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, Attili AF, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738-2746.
37. Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver D. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.
38. Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, Minello A, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014;60:962-968.
39. Bellot P, Welker MW, Soriano G, von Schaewen M, Appenrodt B, Wiest R, Whittaker S, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol* 2013;58:922-927.
40. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, Gines P, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012;61:108-116.
41. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-153.
42. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, Salinas F, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223-229.

43. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, Pavesi M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551-1561.
44. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
45. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, Hopkins RR, Weiner J, Montgomerie JZ. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982;2:399-407.
46. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
47. Rimola A, Salmeron JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, Guarner C, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995;21:674-679.
48. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, Marco F, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.
49. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, Cavallin M, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299-1309.
50. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells 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.
51. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forne M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724.
52. Soriano G, Guarner C, Teixido M, Such J, Barrios J, Enriquez J, Vilardell F. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477-481.
53. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, Morabito A, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56:810-818.
54. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
55. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
56. Francoz C, Prie D, Abdelrazek W, Moreau R, Mandot A, Belghiti J, Valla D, et al. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl* 2010;16:1169-1177.
57. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968-974.
58. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
59. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, Angeli P, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702-709.

60. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, Coca SG, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:753-762.
61. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Sola E, Rodriguez E, Graupera I, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:474-481.
62. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62:131-137.