

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V11200850

Alkoholassocieret levercirrose og relaterede komplikationer

Nina Kimer^{1, 2}, Søren Møller³ & Flemming Bendtsen^{1, 4}

1) Gastroenheden, Medicinsk Sektion, Amager og Hvidovre Hospital, 2) Bridge Translational Excellence Program, Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Sund, Københavns Universitet, 3) Funktions- og Billeddiagnostisk Enhed, Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk Sektion, Amager og Hvidovre Hospital, 4) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V11200850

HOVEDBUDSKABER

- Alkoholassocieret cirrose (AC) er en alvorlig tilstand med svære komplikationer. Tilgængelig behandling er symptomlindring og behandling af komplikationer.
- Flere faktorer ud over alkohol bidrager til udvikling af AC, såsom overvægt og diabetes, såkaldt metabolisk cirrose.
- Nye behandlinger inden for forebyggelse og remission er på vej og har potentiale til at ændre sygdomsforløbet betydeligt.

I Danmark er alkoholoverforbrug fortsat den dominerende årsag til udvikling af levercirrose, og omkring to tredjedele af de patienter, som har cirrose, har et alkoholoverforbrug eller en alkoholafhængighed på diagnosetidspunktet [1].

Alkoholisk leversygdom udgør et kontinuum fra tidlige stadier til det sent udviklede dekompenserede stadium, som er præget af multiple komplikationer. Udvikling af alkoholassocieret cirrose (AC) starter med fedtakkumulation i leveren som steatose og inflammation, derpå fibrosedannelse og til slut degeneration af den normale arkitektur i leveren, hvilket i sidste ende fører til irreversibel AC [2]. Det er dog kun en mindre andel af personer, som har et alkoholoverforbrug, der udvikler AC [3], og mekanismerne bag udvikling af sygdom og komplikationer hertil er ikke klarlagte [4].

Nogle patienter har alkoholoverforbrug som eneste udløsende årsag til cirrose, men inden for de seneste år er det påvist, at tilstedeværelse af metabolisk syndrom såsom overvægt og type 2-diabetes sammen med alkoholoverforbrug øger risikoen for AC [5], desuden påvirker socioøkonomiske og genetiske faktorer risikoen for udvikling af AC og komplikationer hertil [4].

Fibrosedannelse og destruktion af den normale arkitektur nedsætter elasticiteten af vævet i leveren. Sammen med dynamiske komponenter som inflammation og øget produktion af kontraktive faktorer i de hepatiske stellate celler og glatmuskelceller fører fibrosedannelse til en øget modstand i det portale kredsløb [6]. Herved opstår den drivende faktor for de fleste komplikationer til cirrose, udvikling af forhøjet tryk i leveren såkaldt portal hypertension. En ændret bakterieflora i tarmen sammen med et nedsat immunrespons og en øget translokation af disse bakterier og deres restprodukter medvirker til den inflammatoriske proces i leveren og derved forværring af den portale hypertension [7].

Overforbrug af alkohol ændrer i sig selv også tarmfloraen og øger tarmens gennemtrængelighed for bakterier og

bakteriedele. Derfor vil et vedvarende alkoholoverforbrug fastholde og forstærke de sygdomsfremmende mekanismer ved AC [8].

Når der udvikles komplikationer til portal hypertension som f.eks. øsofagusvaricer og ascites, defineres sygdommen som dekompenaseret cirrose.

KLINISKE SYMPTOMER PÅ ALKOHOLISK CIRROSE OG SYGDOMSFORLØB

Omkring halvdelen af patienterne med AC diagnosticeres sent i forløbet, hvor komplikationer til alkoholoverforbrug og cirrose er opstået. Ofte stilles diagnosen i forbindelse med indlæggelse med dekompenaseret sygdom, hvor symptomer som ascites, hepatisk encefalopati (HE) og blødning fra øsofagusvaricer er de dominerende årsager [9].

Symptomer og komplikationer, som er relateret til alkoholoverforbrug, forekommer hyppigt hos patienter med AC, hvorfor AC ofte diagnosticeres som bifund til anden sygdom, f.eks. alkoholisk hepatitis med ikterus, ved anæmi eller elektrolytforstyrrelser, ved pankreatitis eller infektioner [10]. Nogle af patienterne henvises til ambulantly udredning med abnorm leverbiokemi eller klinisk mistanke om AC. De hyppigste symptomer er uspecifikke såsom træthed, mavesmerter samt vægttab pga. tab af muskelmasse eller vægtøgning som følge af ascites [11].

Ascites opstår hos mere end halvdelen af patienterne. Hos 10% udvikles der behandlingsrefraktær ascites med nedsat respons på eller intolerans over for diuretika. Ascites disponerer til spontan bakteriel peritonitis, hvorfor mistanke herom skal føre til diagnostisk ascitespunktur med analyse af leukocytantal og dyrkning af ascitesvæsken.

Cirrose disponerer til hyppige bakterielle infektioner f.eks. i urinveje eller lunger, og i halvdelen af alle indlæggelser pga. dekompenaseret AC er der involveret en bakteriel infektion, som forringer overlevelseschancerne betydeligt [12]. Spontan bakteriel peritonitis ses hos ca. 10% af de indlagte patienter med ascites. Symptomerne er mavesmerter, feber, lavt blodtryk og høj puls eller tegn på nyre- eller leversvigt. Antibiotisk behandling institueres på de kliniske fund og højt leukocytantal i ascitesvæsken (> 250 granulocytter/ μ l), da der kun findes positivt dyrkningssvar i ascitesvæsken i omkring 50% af tilfældene.

HE er en tilstand med betydelig kognitiv påvirkning, der svinger fra koncentrationsbesvær til bevidstløshed. Afhængigt af kognitiv funktion og bevidsthedsniveau inddeles tilstanden i komagrad I-IV. Denne komplikation har ofte store konsekvenser for patientens egenomsorg og sociale liv [13]. Patogenesen er ikke fuldstændigt klarlagt, men det formodes, at øget bakteriel produktion af ammonium i tarmen og manglende clearance i leveren påvirker hjernefunktionen. Overlevelsen efter en episode med HE er markant forringet [9].

Ved hepatorenalt syndrom (HRS) sker der et funktionelt tab i glomerulær filtration og nyregennemblødning reduceres. Tilstanden kan udvikles både akut over få dage og mere kronisk over uger. HRS kan ses som led i akut- i-kronisk leversvigt (ACLF) med nyresvigt som det dominerende symptom med ringe prognose til følge, og patienter med denne tilstand er stærkt afhængige af rettidig behandling [14].

Dekomensation af cirrose ses både hos patienter, der ikke tidligere har haft komplikationer, og recidiverende hos patienter med mere fremskreden sygdom. Med samtidigt svigt af et eller flere organer defineres tilstanden som ACLF, der har en dødelighed på 20-80%, afhængigt af hvor mange organer der er involveret [15]. Også ved ACLF forværres prognosen yderligere ved samtidig bakteriel infektion.

DIAGNOSTIK AF ALKOHOLASSOCIERET CIRROSE

Udredning bør følge gældende retningslinjer fra nationale og internationale guidelines [11, 16, 17]. Diagnosen

stilles som et samlet billede af kliniske og biokemiske fund samt billeddiagnostik.

I **Tabel 1** opsummeres styrker og svagheder ved udredningsmodaliteter. Biokemiske undersøgelser, UL-skanning af abdomen og fibroskanning er noninvasive metoder og bør altid anvendes som førstevalg. Under indlæggelse kan patientens symptomer og kliniske tilstand afgøre rækkefølgen af øvrige relevante undersøgelser.

TABEL 1 Nyttige metoder til udredning af cirrose.

Metode	Styrker	Svagheder
Objektiv undersøgelse: kliniske tegn på cirrose	Nem, hurtig, kræver ingen forberedelse	Interobservatorvariation Ikke diagnostisk sikker metode
Biokemi	Nem, hurtig, kræver ingen forberedelse Kan indikere videre udredning Har klinisk værdi i monitorering af sygdom	Ikke diagnostisk for skrumpeliver
Bestemmelse af S-albuminniveau	Nedsat ved fremskreden cirrose	Påvirket af hydreringsgrad Nedsat ved fejlnæring
Koagulationsfaktor 2, 7, 10: PP-tid	Nedsat ved nedsat syntesefunktion i leveren	Kan ses ved K-vitaminmangel, f.eks. galdevejsobstruktion
Bestemmelse af trombocytniveau	Nedsat ved splenomegali og portal hypertension	-
Bestemmelse af alaninaminotransferaseniveau	Forhøjet med celleskade i leveren Kan være let forhøjet ved AC Ses svært forhøjet ved akut leverskade	Ofte normal ved AC
Bestemmelse af S-kreatininniveau	Forhøjet ved kronisk og akut nyresvigt	Kan initialt være lav hvis patienten har sarkopeni
Bestemmelse af S-bilirubinniveau	Forhøjet ved kronisk leversygdom og indikerer dårlig prognose	Også forhøjet ved akut parenkymiskade i leveren og galdestase
Child-score: sammensat score af S-bilirubin, S-albumin og INR samt subjektiv vurdering af hepatisk encefalopati og ascites	Udviklet til vurdering af risiko for mortalitet ved kirurgi Fungerer godt til inddeling af sygdommens sværhedsgrad	Dynamisk score Observatorafhængig da subjektive parametre indgår
MELD-score: beregnet score af S-bilirubin, INR og S-kreatinin Ultralydundersøgelse af leveren	Udviklet til at prædikere overlevelse hos patienter på venteliste til levertransplantation Hurtig, smertefri undersøgelse Kan diagnosticere ascites, puklet overflade ved cirrose, forstørret milt, evt. tilstedeværelse af kollateraler som udtryk for portal hypertension	Dynamisk score Nyrefunktion er afgørende for scoren Interobservatorvariation Kan ikke altid skelne mellem cirrose og steatose i leveren Patienten skal være fastende
Fibroskanning	Nem, hurtig, smertefri Værdi > 17 kPa indikerer cirrose	Bedst til vurdering af fibrosegrader og til eksklusion af cirrose Patienten skal være fastende
Fibroscore, f.eks. ELF-test	Score baseret på markørerne hyaluronsyre, PIIINP og TIMP-1 ELF-score $\geq 11,3$ prædikter cirrose med 97% specificitet	Ikke kommercielt tilgængelig endnu
CT	Hurtig, tilgængelig Kan diagnosticere cirrose og komplikationer som portal hypertension og kollateraler	Mindre god til at skelne grader af fibrose fra cirrose
Gastroskopi	Visuel undersøgelse Overblik over både øsofagus og ventrikel Svar med det samme Kan fotodokumenteres	Invasiv Ubehagelig for patienten
Levervenekateterisation	Diagnostisk for portal hypertension Der kan udføres transjugulær leverbiopsi samtidig med lille risiko for patienten	Invasiv Dyr Kun tilgængelig få steder med henvisning
Leverbiopsi	Guldstandard Histologisk undersøgelse	Invasiv

AC = alkohollassocieret cirrose; ELF = enhanced liver fibrosis; INR = international normaliseret ratio; MELD = model for end-stage liver disease; PIIINP = procollagen aminoacid terminal peptide; PP = protrombin-prokonvertin; S = serum; TIMP = tissue inhibitor matrix metalloproteinase.

Både UL-skanning og CT af abdomen giver oplysninger om hepato- og splenomegali, dannelse af kollaterale kar omkring lever, milt, ventrikel og øsofagus og kan vise puklet overflade af leveren og inhomogent levervæv, der indikerer cirrose. Flow i vena porta kan også findes ved UL-skanning med Doppler. Med fibroskanning måles levervævet stivhed, og denne undersøgelse kan udføres selvstændigt eller sammen med UL-skanning. En fibroskanning med værdier over 17 kPa indikerer cirrose. Ved fibroskanning med værdier under 20 kPa og trombocytantal over $150 \times 10^9/l$, kan udredning for øsofagusvaricer med gastroskopi udelades. Der bør opstå

mistanke om portal hypertension, hvis patienten har ascites, ikterus eller tegn på portal hypertension ved gastroskopi, såsom øsofagusvaricer, portal hypertensiv gastropati eller trombocytaltal under $150 \times 10^9/l$ [18]. Den histologiske undersøgelse er fortsat guldstandard til diagnostik af AC.

Undersøgelse for portal hypertension kan foretages indirekte ved måling af trykgradienten over leveren med levervenekateterisation. Ved klinisk betydende portal hypertension er trykgradienten over leveren > 10 mmHg, og ved et tryk højere end 12 mmHg har patienten risiko for udvikling af blødning fra varicer og ascites [19].

BEHANDLINGSMULIGHEDER

Ophør med alkoholindtag er helt afgørende for at revertere udviklingen af AC og dermed hyppigheden af indlæggelser og risikoen for komplikationer. Patienter med AC og vedvarende alkoholoverforbrug bør tilbydes behandling for alkoholafhængighed sideløbende med behandling for komplikationer til AC [20].

Fokus på korrekt ernæring med proteinrig kost har ligeledes positiv betydning for både overlevelse og risiko for komplikationer [21].

Behandling af komplikationer foregår i det akutte forløb ofte under indlæggelse. Ambulant opfølgning komplementerer de akutte tiltag og er afgørende for monitorering og forebyggelse af nye komplikationer [17, 22].

Ved dekompenseret sygdom fokuseres behandlingen af AC på symptomlindring i form af vanddrivende behandling af ødemer og ascites samt nonselektiv betablokade ved portal hypertension. Standardbehandling er anført i **Tabel 2**. Ascites behandles med diuretika samt monitorering af vægt, elektrolytniveau og nyrefunktion [17]. Ved manglende effekt af diuretika eller ved spændt abdomen udføres der terapeutisk ascitestapning. Substitution med humant albumin er nødvendigt ved tapning af mere end 3 l ascites [23]. Ved gentagen ascites på trods af behandling bør henvisning til anlæggelse af en transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) overvejes.

TABEL 2 Behandlingsresumé ved dekompenseret levercirrose. Efter guidelines fra European Association for the Study of the Liver og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi [16, 23].

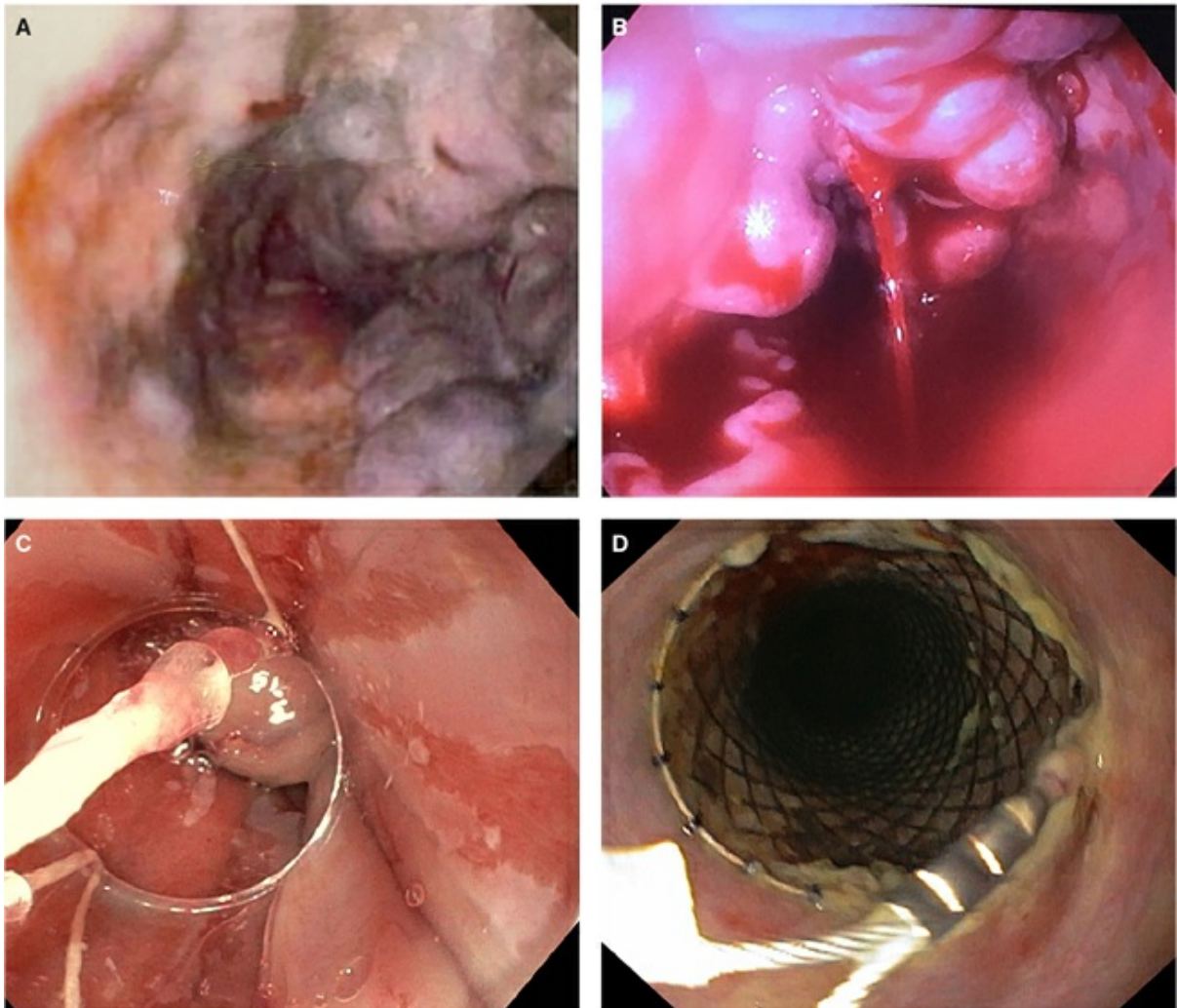
Symptom	Behandling	Monitorering
Ascites	Diuretika: start med spironolacton 50-300 mg, derpå furosemid 20-160 mg	Vægt, bivirkninger, Na ⁺ , K ⁺ og kreatinin
Portal hypertension og øsofagusvaricer	Nonselektiv betablokering, propranolol 40-160 mg eller carvedilol 6,25-12,5 mg dgl.	Blodtryk, puls, bivirkninger Endoskopisk kontrol og banding af varicer før blødning opstår
Akut blødende varicer	Terlipressin 2 mg × 4 i.v. Ciproxina 400 mg × 2 i.v. Akut banding med påsætning af elastikker	Endoskopisk banding i det akutte forløb
Hepatorenalt syndrom	Væskebehandling Albumin 20 g × 2 i.v. Terlipressin 1 mg × 4 i.v.	Kreatinin, karbamid, Na ⁺ , K ⁺
Hepatisk encefalopati	Behandling af den formodede udløsende årsag, f.eks. infektion Lactulose 20-40 ml × 3 dgl. Rifaximin 550 mg × 2 dgl.	S-ammonium Klinisk vurdering og ved milde grader af hepatisk encefalopati neurokognitive test, f.eks. PSE-score EEG kan overvejes hvis undersøgelse er tilgængelig
Akut-i-kronisk leversvigt	Udløsende årsag: infektionen Dekomensation behandles	Blodtryk, puls, biokemi

i.v. = intravenøst; PSE = portosystemisk encefalopati; S = serum.

Ved blødning fra øsofagusvaricer er akut gastroskopi med påsætning af elastikker (banding) indledende og livreddende behandling sammen med vasokonstriktorisk behandling med terlipressin og antibiotikaproylaxse. Hvis blødningen fortsætter, kan der i nogle tilfælde anlægges en Ella-Danis-stent (**Figur 1**). Sekundært bør patienten tilbydes behandling med en nonselektiv betablokker som propranolol, der sænker portaltrykket, samt

fortsat banding, indtil varicerne er svundet. Propranolol er også indiceret, hvis der ved gastroskopi findes større varicer, der endnu ikke har blødt. Banding kan også anvendes forebyggende, og valget mellem banding og nonselektiv betablokering må baseres på tilgængelige ressourcer og ekspertise, da behandlingerne er ligeværdige [18]. Ved mindre varicer og fremskreden leversygdom kan nonselektiv betablokering til sænkning af portaltrykket også overvejes. Da kun ca. 50% af patienterne med AC responderer på betablokkerbehandling, kan det være nyttigt med levervenekaterisation til identificering af nonrespondere, der i stedet kan tilbydes alternativ behandling f.eks. med carvedilol [24].

FIGUR 1 Øsofagusvaricer. **A.** Store øsofagusvaricer. **B.** Store varicer med aktiv blødning. **C.** Centralt i billedet ses en varice, der er bandet med elastik. **D.** Hvis banding ikke er tilstrækkelig, kan der anlægges en Ella-Danis-stent i den nederste del af øsofagus. Stenten komprimerer varicerne, hvorved blødningen stoppes. Stenten bør fjernes efter syv dage.



Ved gentagne episoder med blødning og ved svær aktiv blødning fra øsofagusvaricer kan der indsættes en TIPS. Anlæggelse af en TIPS sænker portaltrykket og reducerer ascitesdannelse og risiko for reblødning fra øsofagusvaricer, men giver øget risiko for HE [25].

Da bakterielle infektioner er hyppige ved komplikationer i forbindelse med AC, kan udredning herfor og

behandling startes på bred indikation, særligt ved tegn på ACLF og HE, der ofte præcipiteres af infektion [26].

Behandling af HRS sigter mod bevarelse af blodgennemstrømning til nyrerne gennem sikring af tilstrækkeligt blodvolumen. Behandlingen indledes med pausering af diuretika og volumenekspansion med albumin. Ved manglende effekt suppleres der med terlipressin, der øger den centrale blodgennemstrømning. På trods af de gængse behandlingsmuligheder er dødeligheden ved HRS fortsat høj [27].

HE kan forebygges med laktulose og rifaximin, som begge hæmmer ammoniumproducerende bakterier i tarmen, hvilket antages at være den væsentligste årsag til kognitiv påvirkning ved AC (Tabel 2).

I de senere år har de patofysiologiske mekanismer ved fibrosedannelse, inflammation og de kontraherende mekanismer, der øger trykket i leveren, været genstand for øget forskningsinteresse mhp. udvikling af nye behandlingsmodaliteter, som er målrettet disse [28]. Nye behandlingsformer kan have potentiale til at forebygge arvævsdannelse i leveren og forværring af cirrosen, hvilket er et paradigmeskifte væk fra symptomlindring til direkte forebyggende eller kurativ behandling. Den antiinflammatoriske effekt af statiner undersøges i flere studier [29], ligesom modificering af tarmens flora med fæcestransplantation eller probiotika, der nedsætter mængden af patogene bakterier i tarmen. Andre nye behandlingsprincipper involverer langkædede fedtsyrer, som kan stabilisere tarmpermeabiliteten og sænke den systemiske inflammation, som giver komplikationer i forbindelse med skrumpelever [30]. Videnskabelige studier, der undersøger sikkerhed og effekt af disse nye behandlingsformer er på vej.

Korrespondance *Flemming Bendtsen*. E-mail: Flemming.bendtsen@regionh.dk

Antaget 5. januar 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 5. april 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V11200850

SUMMARY

Alcohol-related liver cirrhosis and related complications

Nina Kimer, Søren Møller & Flemming Bendtsen

Ugeskr Læger 2021;183:V11200850

Alcohol is still the dominating cause of liver cirrhosis in Denmark. Only a minor fraction of individuals with alcohol abuse develop cirrhosis, and the pathophysiological mechanisms are only partly understood. About 50% of patients are diagnosed, when complications such as ascites, renal failure, or oesophageal varices occur. Treatment of alcohol-related cirrhosis is mainly symptomatic, and a summary is given in this review. It is, however, anticipated, that improved focus on nutrition, prevention of complications and therapeutic agents directed towards hepatic fibrogenesis will improve life and health of patients with alcohol-related cirrhosis.

REFERENCER

1. Deleuran T, Vilstrup H, Becker U, Jepsen P. Epidemiology of alcoholic liver disease in Denmark 2006-2011: A population-based study. *Alcohol Alcohol* 2014. <https://doi.org/10.1093/alcalc/aggv003>.
2. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4:16.
3. Askgaard G, Leon DA, Kjær MS et al. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: a

- nationwide prospective cohort study. *Hepatology* 2017;65:929-37.
4. Gellert-Kristensen H, Richardson TG, Davey Smith G et al. Combined effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 variants on risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the general population. *Hepatology* 2020;72:845-56.
 5. Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol* 2018;68:251-67.
 6. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197-209.
 7. Mehta G, Mookerjee RP, Sharma V, Jalan R. Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2015;35:724-34.
 8. Donnadiu-Rigole H, Pansu N, Mura T et al. Beneficial effect of alcohol withdrawal on gut permeability and microbial translocation in patients with alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2018;42:32-40.
 9. Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-82.
 10. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. *JAMA* 2019;322:2422-34.
 11. Crabb DW, Im GY, Szabo G et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;71:306-33.
 12. Fernandez J, Navasa M, Gomez J et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
 13. Montagnese S, Bajaj JS. Impact of hepatic encephalopathy in cirrhosis on quality-of-life issues. *Drugs* 2019;79:11-6.
 14. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282-9.
 15. Arroyo, V, Moreau, R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020;382:2137-45.
 16. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
 17. Aagaard S, Dam-Larsen S, Dam Fiella A et al. Behandling af patienter med levercirrose i ambulant regi – en praktisk vejledning til sundhedsprofessionelle. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi, 2018.
 18. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
 19. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004;39:280-2.
 20. Mellinger JL, Scott Winder G, DeJonckheere M et al. Misconceptions, preferences and barriers to alcohol use disorder treatment in alcohol-related cirrhosis. *J Subst Abuse Treat* 2018;91:20-7.
 21. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-93.
 22. O'Connell MB, Hobolth L, Teisner AS et al. Ambulant opfølgning og rehabilitering af dekomenseret levercirrose bør være et tværfagligt samarbejde. *Ugeskr Læger* 2020;182:V08190459.
 23. Aagaard NK, Bendtsen F, Grønæk H et al. Ascites, SBP, HRS og hyponatriæmi v. levercirrose. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi, 2017. dsgh.dk/index.php/lever/ascites-sbp-hrs-hyponatriaemi-levercirrose (29 okt 2020).
 24. Hobolth L, Bendtsen F, Hansen EF, Moller S. Effects of carvedilol and propranolol on circulatory regulation and oxygenation in cirrhosis: a randomised study. *Dig Liver Dis* 2014;46:251-6.
 25. Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-35.
 26. Ørntoft NW, Thomsen KL, Dam G et al. Akut-i-kronisk leversvigt. *Ugeskr Læger* 2017;179:V04170301.
 27. Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:593-603.
 28. Møller S, Kimer N, Barløse M, Bendtsen F. Pathophysiological-based treatments of complications of cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:383-94.
 29. Pose E, Trebicka J, Mookerjee RP et al. Statins: old drugs as new therapy for liver diseases? *J Hepatol* 2019;70:194-202.
 30. Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016;65:2035-44.