

# Akut-i-kronisk leversvigt

Nikolaj Worm Ørntoft, Karen Louise Thomsen, Gitte Dam, Niels Kristian Aagaard\* & Henning Grønbaek\*

## STATUSARTIKEL

Medicinsk Hepato-  
Gastroenterologisk  
Afdeling,  
Aarhus  
Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V04170301

Akut-i-kronisk leversvigt (ACLF) er en klinisk tilstand med tre hovedkarakteristika hos patienter med cirrose: akut dekompensation (AD), organsvigt og høj 28-dagesmortalitet [1]. Begrebet har ikke tidligere haft en alment anerkendt definition, men CANONIC-studiet [1], et europæisk studie med > 1.300 patienter med dekompenseret cirrose, har udmøntet sig i en operationel definition af tilstanden, og definitionen er efterfølgende valideret i andre studier [2, 3]. Denne artikel bygger vidtgående på denne europæiske definition, og vi redegør for ACLF med fokus på definition, patogenese og prognose, men i mindre grad behandling af tilstanden, da der endnu ikke findes nogen specifik behandling. Det skal nævnes, at den asiatiske leverorganisation arbejder med en lidt anden definition af ACLF [4]. Forskellen skyldes, at årsagen til kronisk leversygdom i Asien primært er viral hepatitis og dermed den anden end i Europa.

## DEFINITIONER

### Akut dekompensation af levercirrose

AD defineres som den akutte udvikling af én eller flere af de primære komplikationer i forbindelse med cirrose, dvs. variceblødning, ascites eller hepatisk encefalopati (HE). AD er en hyppig komplikation i forbindelse med cirrose, og tilstanden kan forløbe relativt godartet, men er ofte samtidig associeret med udvikling af organsvigt og organsvigt, hvorved mortaliteten stiger betydeligt.

### Akut-i-kronisk leversvigt

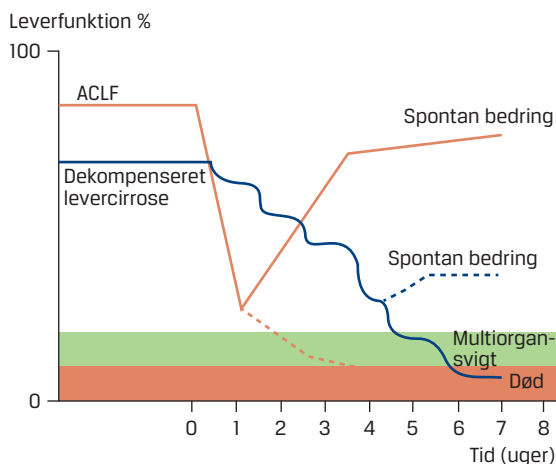
Når AD ledsages af organsvigt, betegnes tilstanden ACLF [5]. I **Figur 1** illustreres forskellen i de kliniske forløb af ACLF og AD, og det vises, hvordan leverdysfunktion i forbindelse med ACLF er mere udtalt. Hvis

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Akut-i-kronisk leversvigt (ALCF) er en klinisk tilstand med akut dekompenseret levercirrose og organsvigt.
- ▶ ACLF er en tilstand med meget høj mortalitet afhængigt af antallet af organsvigt.
- ▶ Nyudviklede prognostiske værktøjer kan støtte beslutningen om, hvilket niveau den terapeutiske indsats bør have.

**FIGUR 1**

Det kliniske forløb af akut-i-kronisk leversvigt (ACLF) og akut dekompensation. ACLF er forbundet med et hurtigt og kraftigt fald i leverfunktionen, mens det kliniske forløb af dekompenseret levercirrose består af flere episoder med mindre udtalt tab af leverfunktion. Potentialet for spontan bedring er således større hos patienter med ACLF end hos patienter med dekompenseret levercirrose, da leverfunktionen i udgangspunktet er bedre. Figuren er adapteret med tilladelse fra [4].



patienterne med ACLF overlever den akutte episode, er der et større potentiale for spontan bedring, end hvis det drejede sig om AD, da leverfunktionen i udgangspunktet var bedre [4]. Op mod 30% af de patienter, som er indlagt med AD, har eller får ACLF. Dette er en alvorlig tilstand med en 28-dagesmortalitet på 20-80% afhængigt af graden af organinvolvering [1, 5]. Typen og graden af organinvolvering er afgørende for prognosen. Definitionen af de forskellige typer organsvigt hviler på en let modificering af *sequential organ failure assessment*-scoren, som blev udviklet for 20 år siden som prognostisk værktøj til patienter, som er indlagt på en intensivafdeling (**Tabel 1**) [1]. Den modificerede score tager højde for, at nyrepåvirkning har særlig stor prognostisk betydning hos patienter med levercirrose. Patienter med AD kan inddeles i fire grupper afhængigt af tilstedeværelsen af ACLF, og i bekræftende fald, graden af ACLF [1] (**Tabel 2**).

ACLF er således defineret som en tilstand med AD ledsaget af enten nyresvigt, andre organsvigt i kombi-

nation med nyredysfunktion, cerebral dysfunktion eller multiorgansvigt. Inddelingen af ACLF giver et klart skel i prognosen med kraftig stigning i dødeligheden ved højere grader af ACLF. I CANONIC-studiet var 28- og 90-dages mortaliteten for patienter med AD uden ACLF hhv. 1,9% og 9,8% [1]. For ACLF-grad 1 steg 28- og 90-dagesmortaliteten til hhv. 22% og 41%, for ACLF-grad 2 til hhv. 32% og 52% og for ACLF-grad 3 til hhv. 77% og 79% [1]. I samme studie havde 23% af patienterne med AD ACLF ved indlæggelse, og hos yderligere 11% udvikledes syndromet inden for 28 dage [1]. Det hyppigste organsvigt hos patienterne med ACLF var nyresvigt (56%), mens leversvigt forekom hos 44%, koagulationssvigt hos 28%, cerebralt svigt hos 24%, cirkulationssvigt hos 17% og respirationssvigt hos 9% [1]. Definitionen af ACLF er således både klinisk væsentlig for vurdering af prognosen og videnskabelig væsentlig med henblik på at sikre større ensartethed i studiepopulationer, hvorved særligt fremtidige interventionsstudier bedre kan sammenlignes.

### UDLØSENDE ÅRSAGER OG PATOGENESE

Ved ACLF kan der i godt halvdelen af tilfældene identificeres en udløsende årsag. Denne kan være hepatisk eller ekstrahepatisk. De hepatiske årsager kan være alkoholoverforbrug, viral hepatitis, iskæmisk hepatitis, medicininduceret leverskade, transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt eller leverkirurgi, mens de ekstrahepatiske årsager f.eks. kan være bakteriel infektion, kirurgi og udtømmning af ascites. I Danmark er de hyppigste udløsende årsager formentlig alkoholoverforbrug og bakteriel infektion.

Det mekanistiske fællestræk for ACLF menes at være en høj grad af systemisk inflammation, makrofagaktivering og leverskade [6, 7]. Bakterielle produkter såvel som endogene substanser aktiverer signalkaskader, som inducerer det inflammatoriske respons. Hos patienter med cirrose kan dette inflammatoriske respons være uhensigtsmæssigt kraftigt og føre til vævsskade, hvilket f.eks. ses i forbindelse med sepsis og al-

koholisk hepatitis. Det bedst undersøgte eksogene agens er lipopolysakkarid (LPS), som frisættes fra bakterier og aktiverer makrofager i leveren. Alkoholoverforbrug forårsager hepatocellulær apoptose pga. mitokondriel skade og medfører samtidig øget intestinal permeabilitet og dermed bakteriel translokation med frigivelse af LPS. Samlet fører dette til yderligere makrofagaktivering og hepatisk inflammation, og når responset er særlig kraftigt, kan der fænotypisk udvikles alkoholisk hepatitis.

I ca. 40% af tilfældene kan der ikke findes en udløsende årsag. Her er mekanismen formentlig en kombination af intestinal dysbiose og translokation af bakterielle produkter med aktivering af det inflammatoriske respons [6, 8, 9].

Med baggrund i denne antagelse har man hos patienter med ACLF undersøgt en række inflammationsmarkører for nærmere at belyse, hvilken rolle de spiller ved AD og ACLF, og om de kan anvendes prognostisk. Inflammationsmarkørerne interleukin (IL)-6, IL-8, *human non-mercaptalbumin-2*, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* og makrofagaktiveringsmarkørerne *sCD163* og *soluble mannose receptor* har alle vist sig at være relateret til sværhedsgraden af ACLF [7, 10, 11],

**TABEL 1**

Organsvigt ved akut-i-kronisk leversvigt. Definitionen kommer fra Consortium Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis-studiet og er udviklet fra Sequential Organ Failure Assessment-scoren [1].

Organ/system	Definition
Leversvigt	S-bilirubinkoncentration $\geq 205 \mu\text{mol/l}$
Nyresvigt	S-kreatininkoncentration $\geq 177 \mu\text{mol/l}$
Cebralt svigt	West-Haven grad III-IV, HE
Koagulationssvigt	INR $> 2,5$ eller trombocyter $< 20 \times 10^9/l$
Cirkulationssvigt	Anvendelse af presserestoffer i form af dopamin, dobutamin eller terlipressin
Respirationssvigt	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ eller $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$

$\text{FiO}_2$  = fraktion af inspireret  $\text{O}_2$ ; HE = hepatisk encefalopati; INR = international normaliseret ratio;  $\text{PaO}_2$  = partialtryk af  $\text{O}_2$  i arterielt blod;  $\text{SpO}_2$  = oximetersaturation.

**TABEL 2**

ACLF-grad	Patientgruppering	28- og 90-dagesmortalitet, %
0	0 organsvigt	1,9 og 9,8
	1 organsvigt ikkeinvolverende nyrerne, S-kreatininkoncentration $< 133 \mu\text{mol/l}$ og uden encefalopati	
	1 cerebralt organsvigt, S-kreatininkoncentration $< 133 \mu\text{mol/l}$	
1	1 organsvigt involverende nyrerne	22 og 41
	1 organsvigt involverende lever, koagulation, cirkulation eller respiration samtidig med nyredysfunktion med S-kreatininkoncentration 133-168 $\mu\text{mol/l}$ og/eller mild til moderat encefalopati, West-Haven grad I-II	
	1 cerebralt organsvigt med S-kreatininkoncentration 133-168 $\mu\text{mol/l}$	
2	2 organsystemsvigt	32 og 52
3	$\geq 3$ organsystemsvigt	77 og 79

ACLF = akut-i-kronisk leversvigt.

Inddelingen af patienter med akut dekom-pensation.

men har indtil videre ikke nogen etableret plads i den kliniske håndtering af patienter med ACLF.

### KLINISK HÅNDBETING

Der findes ingen specifik behandling af ACLF. Den kliniske håndtering sigter mod opsporing og eliminering af udløsende årsager i kombination med understøttende behandling for at undgå yderligere forværring af organsvigt [1, 5]. Tilstanden kan hurtigt forværres, og tidlig iværksættelse af behandling må formodes at være afgørende. Særligt den første uge efter udvikling af ACLF repræsenterer et terapeutisk vindue, hvor der fortsat er mulighed for at mindske leverskaden, hindre udviklingen af sepsis og forhindre udviklingen af flere organsvigt [4] (Figur 1). Da patienterne er immunsvækkede, og infektion er en af de hyppigste udløsende årsag til ACLF, skal infektionsfokus efterspores rigoristisk. Patienterne bør monitoreres for udvikling af systemisk inflammatorisk respons-syndrom, og skulle dette indtræde, bør der iværksættes bred antimikrobiel behandling på mistanke om underliggende sepsis [4]. Særligt spontan bakteriel peritonitis har ubehandlet en dårlig prognose, og alle patienter, som har cirrose og indlægges med ascites, bør derfor have foretaget diagnostisk ascitespunktur mhp. celletælling og dyrkning og resistens.

Intensiv behandling er påkrævet hos patienter med cirkulations- og respirationssvigt samt cerebralt svigt og anbefales tillige hos patienter, som har dialysekrævende nyresvigt [6]. Cirkulations- og respirationssvigt behandles efter internationale anbefalinger [12]. Ved udvikling af HE initieres behandling med laktulose og evt. forgrenede aminosyrer [13]. Vi anbefaler desuden, at patienter med HE grad 3 eller 4, eller patienter, som scorer < 8 på Glasgow komaskala, profylaktisk intuberes for at sikre frie luftveje og modvirke aspirations-pneumoni. Dette anbefales ligeledes i en nyligt publiceret oversigtsartikel [6] og i en international guideline [12]. Håndteringen af nyresvigt afhænger af den udløsende årsag, der oftest er enten prerenalt svigt eller hepatorenalt syndrom [14]. Prerenalt svigt (som hypovolæmi eller diuretikaoverdosering) behandles som cirkulationssvigt med væske og evt. inotropi. Ved hepatorenalt syndrom, hvor splanknisk vasodilatation reducerer det arterielle blodvolumen og forårsager renal vasokonstriktion, behandles med (splanchniske) vasokonstriktorer (terlipressin eller noradrenalin). Terlipressin er også indiceret ved akut gastrointestinal blødning, hvor det indgår i den akutte behandling sammen med antibiotika, væsketilførsel og evt. blodprodukter [13].

### KLINISK FORLØB OG SCORING AF AKUT-I-KRONISK LEVERSVIGT

Det kliniske forløb er illustreret i Figur 1. Det synes at være graden af ACLF og ikke selve den udløsende år-

sag, som er bestemmende for det kliniske forløb og prognosen. Der er udviklet en algoritme, CLIF-C-ACLF-scoren, baseret på en gradering af organsvigt (Tabel 1), kombineret med alder og leukocytkoncentrationen [3]. En kalkulator til beregning af CLIF-C-ACLF-scoren findes på [www.efclif.com](http://www.efclif.com) og er tilgængelig som app til smartphones. CLIF-C-ACLF-scoren bestemt ved graden af organsvigt mellem dag tre og dag syv er i et studie fundet at prædiktere overlevelsen lidt bedre end CLIF-C-ACLF-scoren bestemt ved graden af organsvigt på indlæggelsesdagen, og i samme studie var en score > 64 forbundet med en mortalitet på 100% [14].

CANONIC-studiet og den afledte CLIF-C-ACLF-score kan anvendes som supplement i den kliniske beslutningsproces, og scoren må i kraft af studiets størrelse formodes at give et ret sikkert estimat af, hvorledes det går patienter med AD eller ACLF under *state of the art*-behandling. Dog kan scoren efter vores opfattelse, på lige fod med prognostiske scorer i andre sammenhænge, ikke stå alene i forbindelse med beslutning om initiering, fortsættelse, eller afslutning af aktiv behandling.

Den behandlingsmæssige konsekvens af en score, som prædikterer høj mortalitet, f.eks. 80% 28-dagesmortalitet, er afhængig af en række andre forhold, som ikke nødvendigvis er specifikke for patienter med levercirrose. Disse forhold omfatter overvejelser om, hvorvidt de udløsende årsager er reversible, og om der er tilstedeværelsen af komorbiditet, f.eks. hepatocellulært karcinom eller svært nedsat funktionsniveau. Disse aspekter indgår ikke i CLIF-C-ACLF-scoren, men er selvstændigt relateret til dårlig overlevelse og yderligere svære funktionstab. Hvis patienten er kendt som nonkompliant og har et svært alkoholoverforbrug, kan en sådan livsførelse i nogle tilfælde formodes at dominere prognosen så negativt, at specifik behandling ikke er rationabel, men det kræver et sikkert kendskab til patienten at komme til den konklusion. Forværring af organpåvirkningen efter en uges behandling hos patienter med ACLF-grad 3 bør ligeledes medføre overvejelser om at afbryde aktiv behandling [4, 15].

### OPSUMMERING

ACLF er en kritisk forværring ved dekomensation hos patienter med levercirrose og er kendetegnet ved progredierende organsvigt. Tilstanden har en meget høj mortalitet, selv hvis hurtig og intensiv behandling iværksættes. CLIF-C-ACLF-scoren giver overblik over prognosen og kan støtte beslutningen om initiering, fortsættelse eller afbrydelse af terapi.

**SUMMARY**

Nikolaj Worm Ørntoft, Karen Louise Thomsen, Gitte Dam,

Niels Kristian Aagaard & Henning Grønbæk:

Acute-on-chronic liver failure

Ugeskr Læger 2017;179:Vo4170301

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a clinical syndrome characterized by acute decompensation of liver cirrhosis, organ failure and high short-term mortality (20-80% at one month). The main precipitants are infections and excessive alcohol intake, and the mechanistic features include a high level of systemic inflammation, macrophage activation and liver injury. The severity of ACLF is graded according to the number and extent of organ failures. Prognostic scores help predict mortality and support decisions on intensive treatment or futility.

**KORRESPONDANCE:** Niels Kristian Aagaard. E-mail: nielaaga@rm.dk

**ANTAGET:** 29. maj 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 18. september 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** \*) Delt sidsteforfatterskab

**LITTERATUR**

1. Moreau R, Jalan R, Gines P et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37.
2. Zhang Q, Li Y, Han T et al. Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2015;10:e0122158.
3. Jalan R, Saliba F, Pavesi M et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038-47.
4. Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:131-49.
5. Jalan R, Gines P, Olson JC et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336-48.
6. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041.
7. Grønbæk H, Rødgaard-Hansen S, Aagaard NK et al. Macrophage activation markers predict mortality in patients with liver cirrhosis with or without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2016;64:813-22.
8. Chen Y, Guo J, Qian G et al. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1429-37.
9. Pan C, Gu Y, Zhang W et al. Dynamic changes of lipopolysaccharide levels in different phases of acute on chronic hepatitis B liver failure. *PLoS One* 2012;7:e49460.
10. Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64:1249-64.
11. Ariza X, Graupera I, Coll M et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:57-65.
12. Nadim MK, Durand F, Kellum JA et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717-35.
13. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi. Guidelines. [www.dsgh.dk/home/guidelines](http://www.dsgh.dk/home/guidelines) (12. jun 2017).
14. Angeli P, Gines P, Wong F 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;62:968-74.
15. Gustot T, Fernandez J, Garcia E et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243-52.