

Institute of Hepatology

**UCL** 

# **Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)**

## **From Bench to Bedside**

V. Stadlbauer



The Liver Failure Group, UCL, London

# Inhalt

- Das Konzept
- Ist ACLF eine eigene Entität?
- Die Pathophysiologie
  - Entzündungsreaktion
  - Infektion
  - Rolle von Albumin
- Therapeutische Ansätze



# ACLF – Arbeitsdefinition

- Akute Verschlechterung der Leberfunktion innerhalb von 2-4 Wochen
- Auslöser (GI-Blutung, Infektion, alkoholische Hepatitis, hepatotoxische Substanzen)
- Klinische Verschlechterung
  - Ikterus (Bilirubin > 5mg/dL)
  - Endorgan-Versagen (hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie)
  - Hoher SOFA und APACHE Score

# Definitionen

- **Child-Pugh Score:** *Albumin, PZ, Bilirubin, Aszites, hepatische Enzephalopathie*
- **MELD (Model of End Stage Liver Disease):** *Bilirubin, Kreatinin, INR*
- **SOFA (Sequential Organ Failure Assessment):** *Oxygenierung, Thrombos, Kreatinin/Harnmenge, Zirkulation, GCS, Bilirubin*
- **APACHE (Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation):** *Temperatur, MAP, Puls, Atmenfrequenz, pH/Bikarbonat, Na, K, Oxygenierung, Kreatinin, Hämatokrit, WBC, GCS, Alter, chronische Erkrankungen*

# Ist ACLF eine eigene Entität?

- Mortalität der dekompensierten Zirrhose
  - 6 Jahre 79% (D'Amico, 1986),
  - 3 Monate 13% (Huo, 2006)
- Mortalität: Zirrhose auf ICU 46-89%  
(Goldfarb, 1983; Shellman, 1988; Zauner, 1996; Zimmerman, 1996; Lee, 1997; Singh, 1998; Kress, 2000; Aggarwal, 2001; Wehler, 2001; Tsai, 2003; Tsai, 2004; Chen, 2004; Chen, 2003; Ho, 2004; Gildea, 2004; Cholongitas, 2006)

Endorganversagen wichtiger für Outcome als die Leberfunktion selbst?

# Ist ACLF eine eigene Entität?

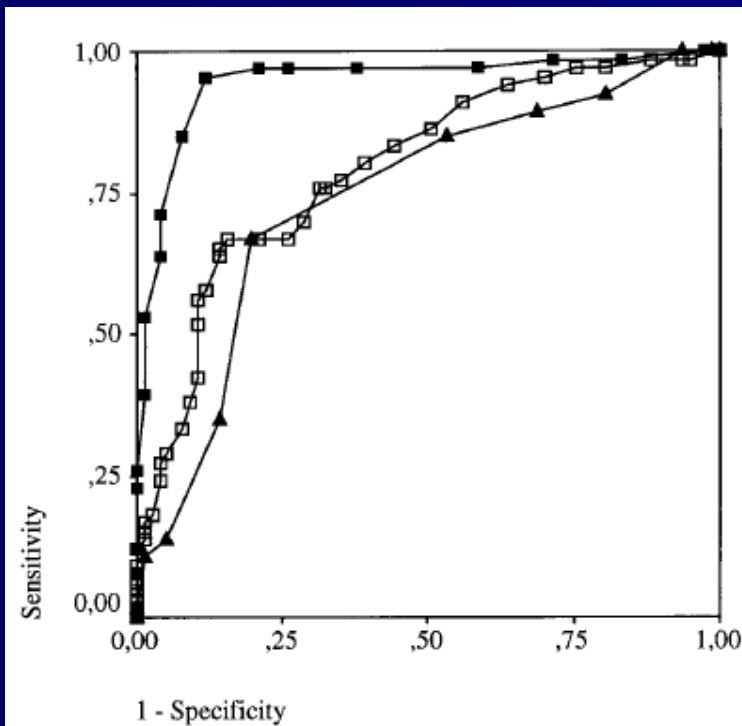
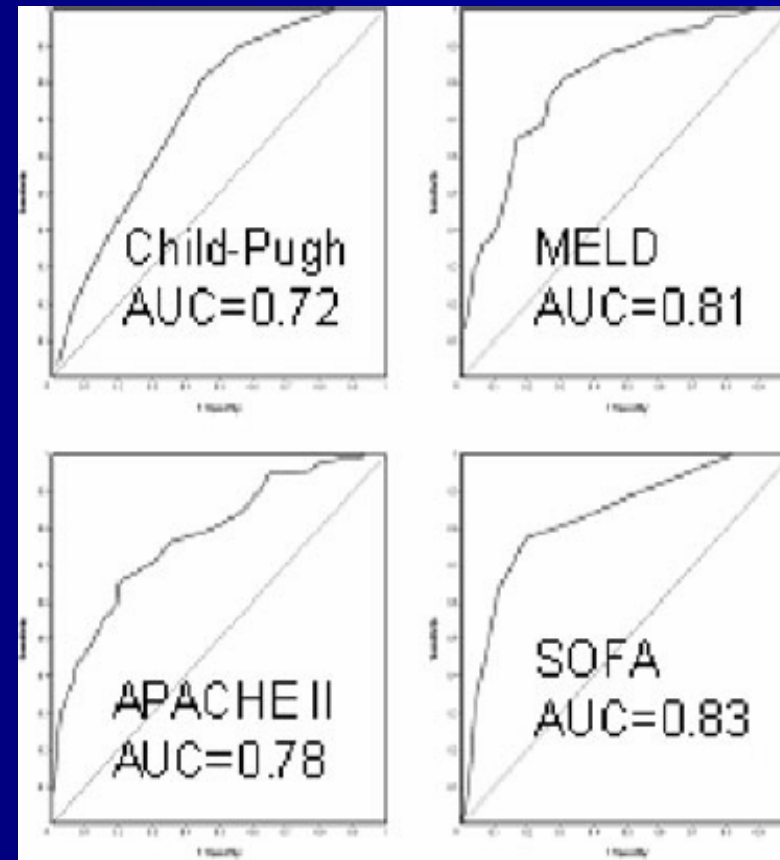


FIG. 3. Receiver operating characteristic curves for SOFA (■, AUROC 0.94), APACHE II (□, AUROC 0.79), and Child-Pugh points (▲, AUROC 0.74) recorded after the first day of intensive care unit admission.

Wehler, 2001



Cholongitis, 2006

# Ist ACLF eine eigene Entität?

- Prospektive Studie am UCLH  
(November 2000-November 2005)
- Einschlusskriterien
  - akute Verschlechterung der Leberfunktion bei bekannter Zirrhose
  - Definierter Auslöser
- Ausschlusskriterien
  - Maligne Tumore, Aufnahme aus anderen Gründen
- Datenerfassung
  - Prospektiv: demographische Daten, Auslöser, Organversagen, Outcome, Laborparameter, Scores
- Management der Patienten
  - Standardisiertes Protokoll

# Definitionen

## ■ Organversagen

– *Notwendigkeit eines der folgenden Organe zu unterstützen*

- Zirkulation
- Niere
- Lunge
- Hepatische Enzephalopathie 3-4
- Metabolische Entgleisung
- Progressive Hyperbilirubinämia

*Katecholamine*

*Hämofiltration*

*Beatmung*

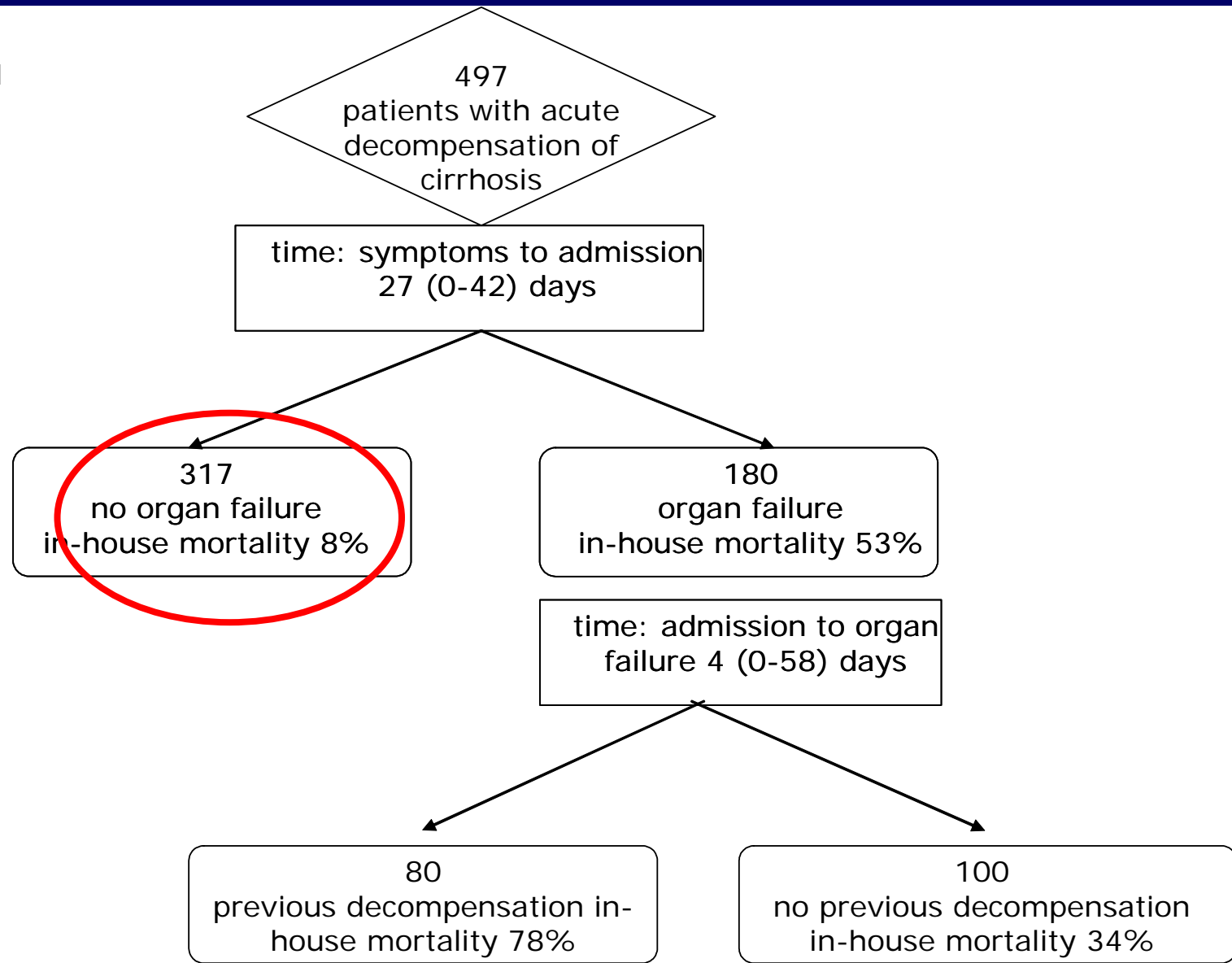
*Beatmung*

*Haemofiltration*

*>20 mg/dL oder*

*Anstieg um <20%*

Figure 1



# Outcome – kein Organversagen

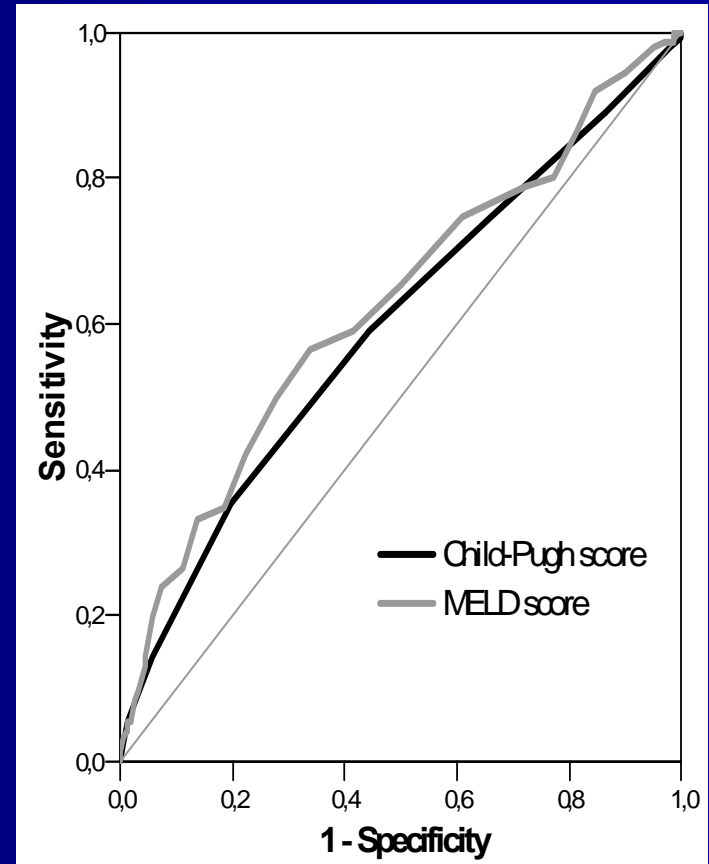
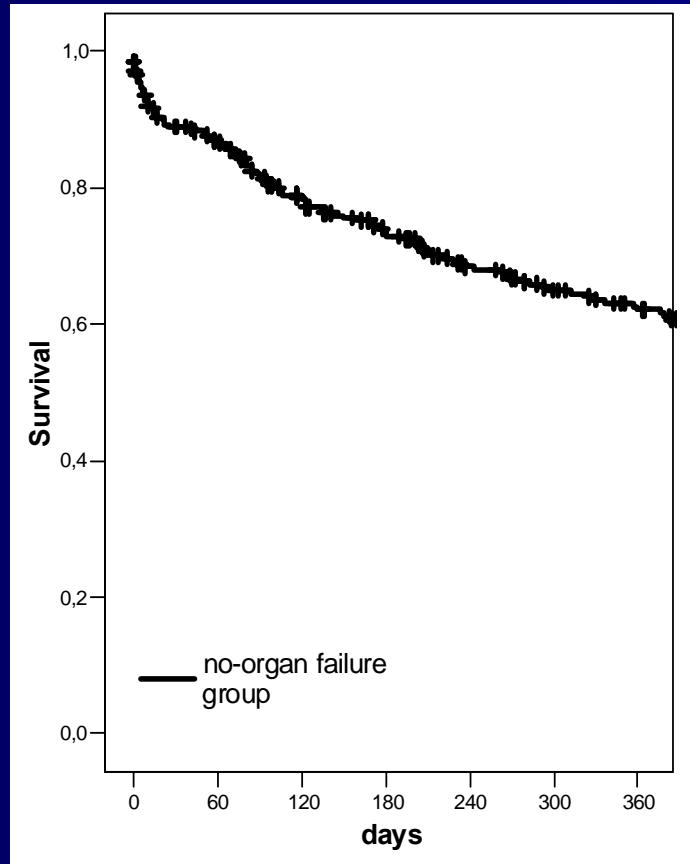
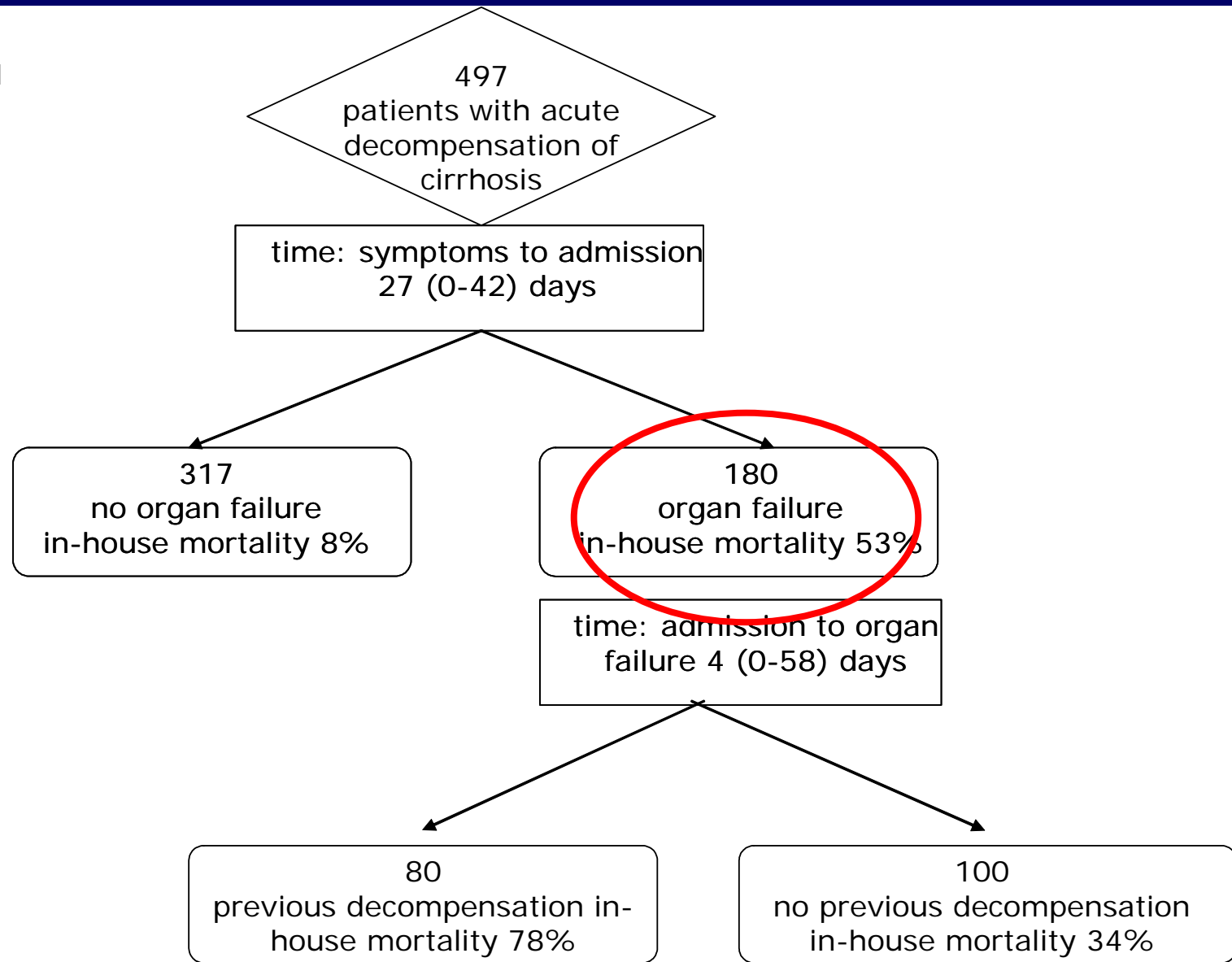
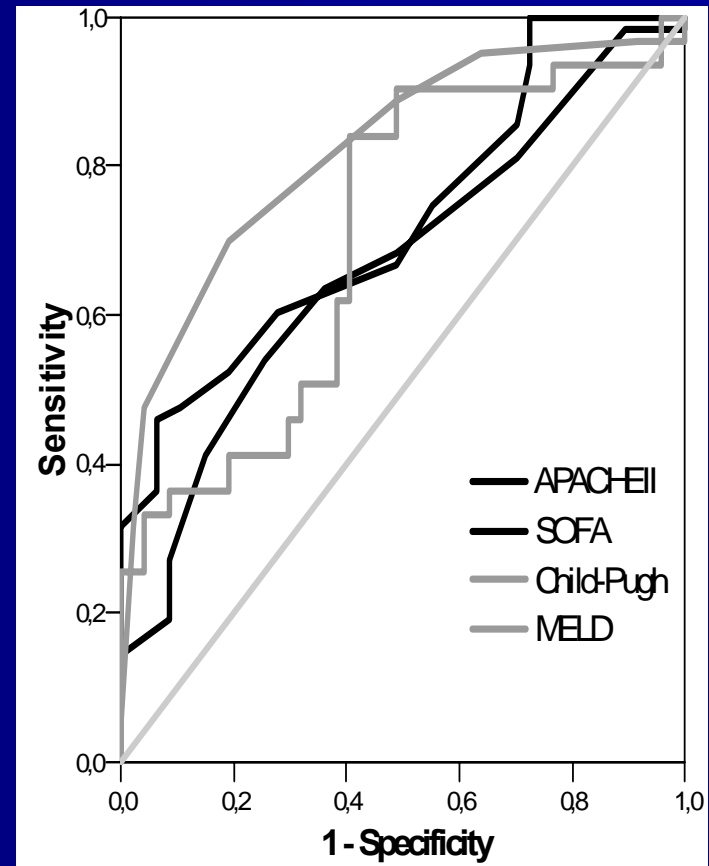
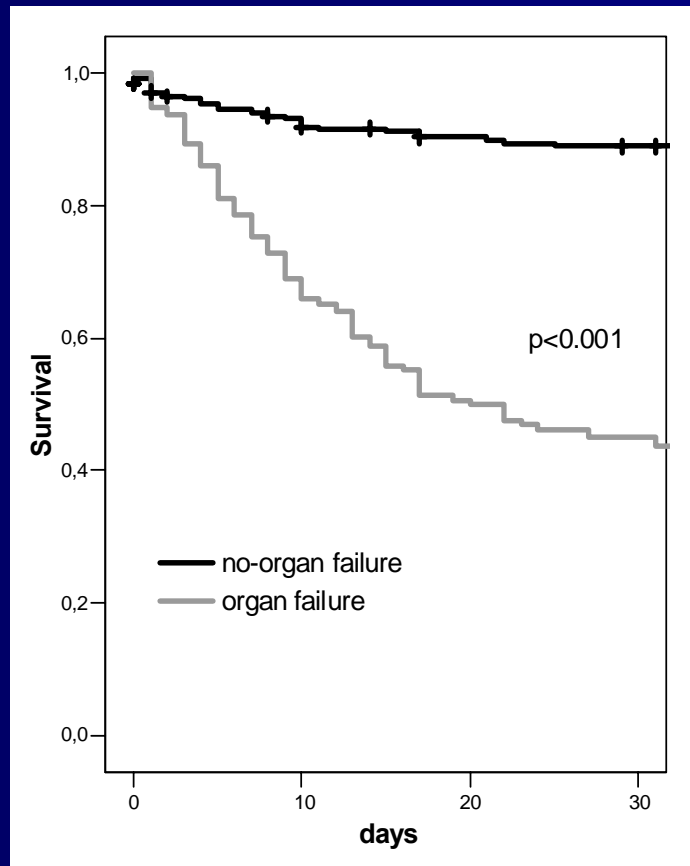


Figure 1



# Outcome- Organversagen



# Ist ACLF eine homogene Entität?

- Multivariate logistische Regressionsanalyse
  - Dekompensation innerhalb der letzten 6 Monate, Auftreten von weiterem Organversagen und INR

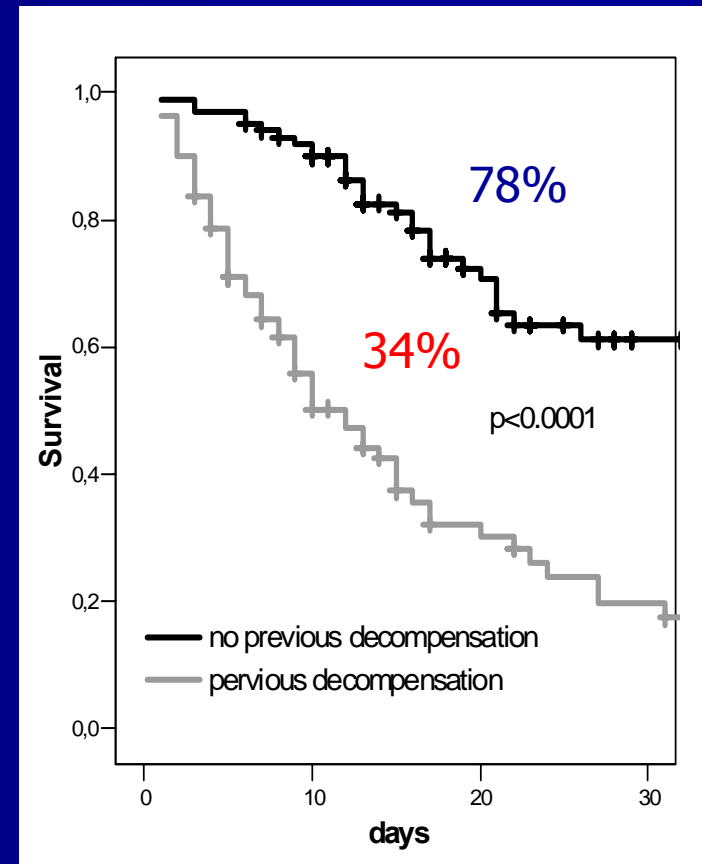
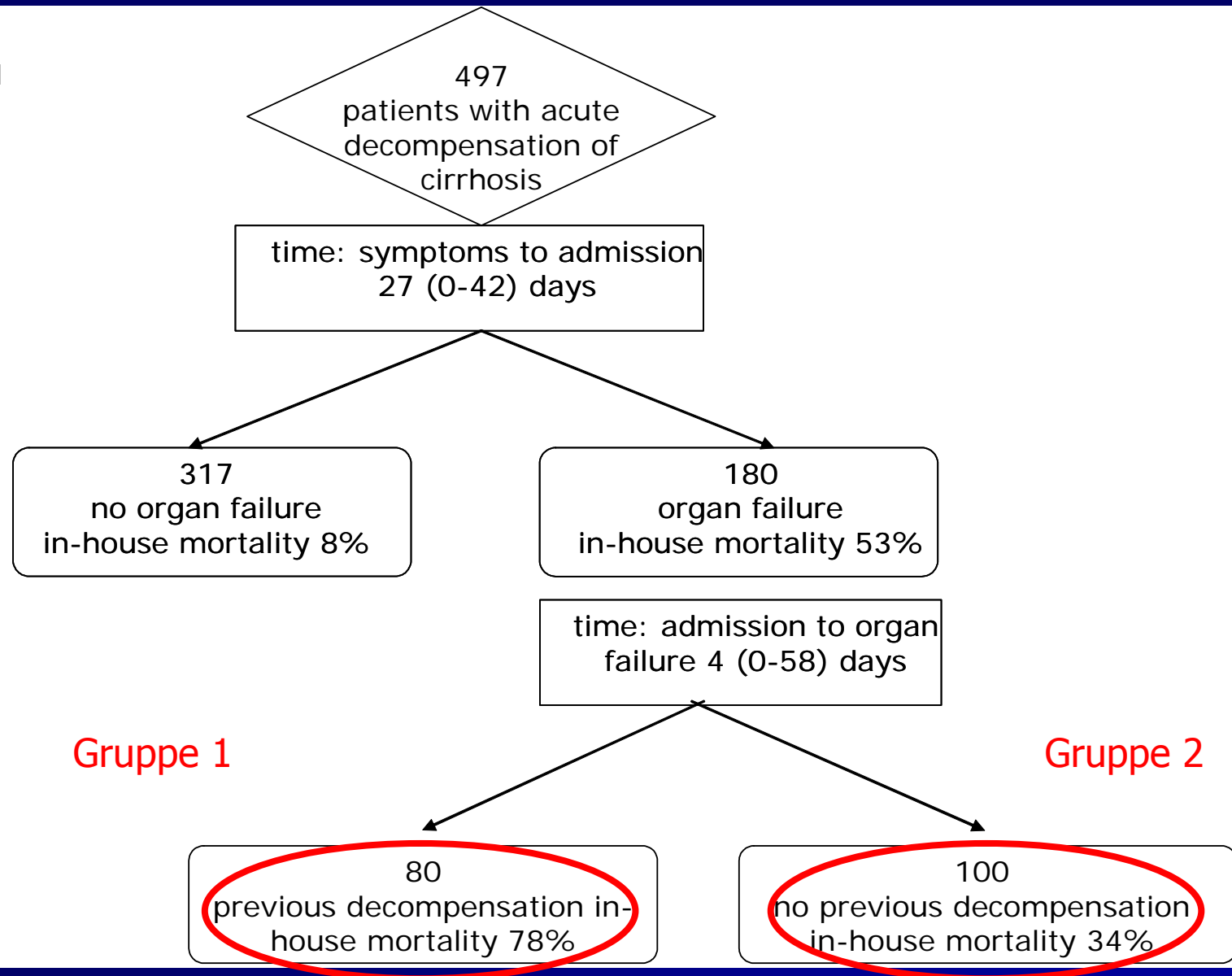
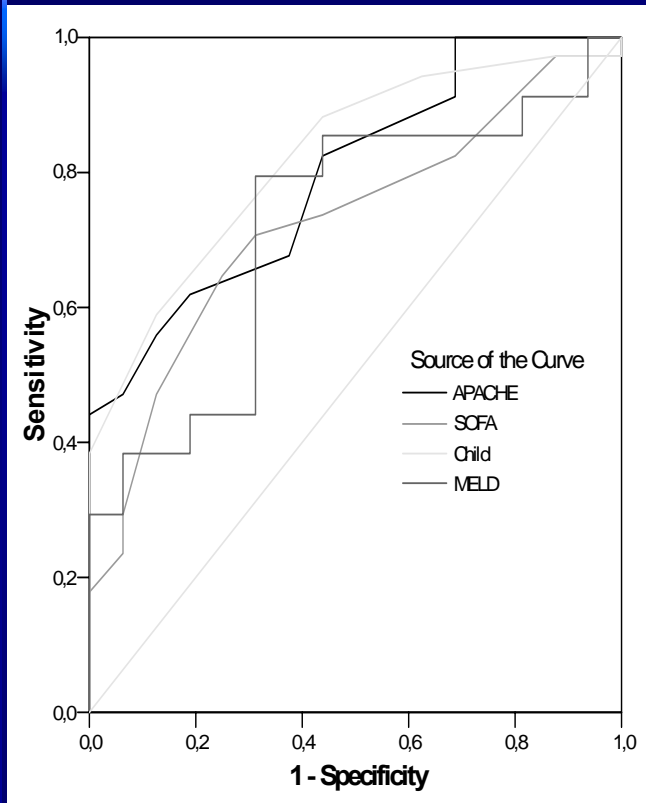


Figure 1



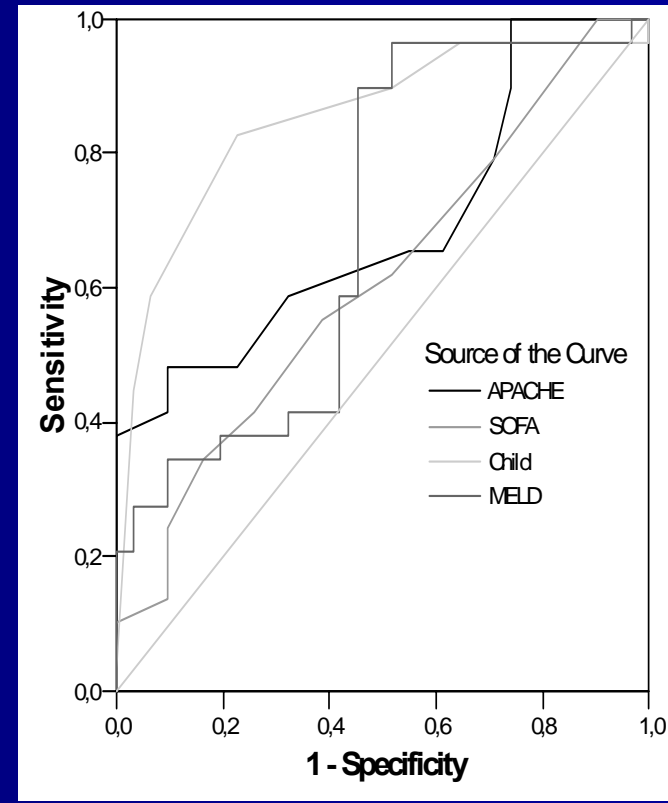
# Prognostische Aussagekraft der Scores

Gruppe 1



Parameter	AUROC	p-value	cut-off	Sens. %	Spec. %
APACHE II	0.88	p<0.001	</= 10	100%	50%
SOFA	0.73	p<0.005	</= 8	81%	58%
Child	0.84	p<0.001	</= 11	89%	71%
MELD	0.75	p<0.005	</= 16	87%	41%

Gruppe 2



Parameter	AUROC	p-value	cut-off	Sens. %	Spec. %
APACHE II	0.67	p<0.01	</= 13	92%	54%
SOFA	0.71	p<0.005	</= 9	88%	47%
Child	0.77	p<0.001	</= 11	75%	67%
MELD	0.70	p<0.001	</= 20	87%	32%

# Sind die prognostischen Faktoren unterschiedlich?

- Outcome kann durch SOFA, APACHE, Child und MELD vorhergesagt werden

APACHE 10 v 13

SOFA 8 v 9

Child 11 v 11

MELD 16 v 20

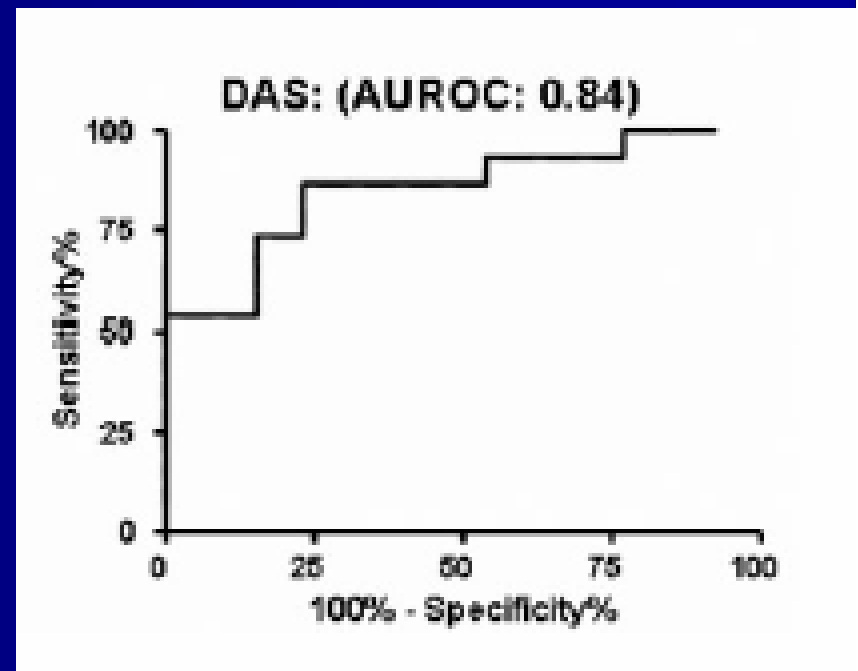
Bei Patienten mit einer vorangegangenen Dekompensation (Gruppe 1) sind niedrigere Scores bereits prädiktiv für Mortalität

# Zusammenfassung

- ALCF ist eine eigene Entität
- Potentiell reversibel
- Outcome ist von Prädisposition abhängig
- Organfunktions-Scores besser als Leberfunktions-Scores

# Neue Prognoseparameter

- Scores sind nicht optimal
- Beurteilen Surrogatparameter
- Biomarker: Änderung mit Veränderung wichtiger Organfunktionen (Niere, Leber), Inflammation
- ADMA + SDMA



Mookerjee, 2007

# Pathophysiologie

- Entzündungsreaktion
- Infektion
- Albumin

# Pathophysiologie

- Entzündungsreaktion
- Infektion
- Albumin

# Definitionen

- SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
  - $\geq 2/4$  Kriterien:
    - Körpertemperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oder  $\leq 36^{\circ}\text{C}$
    - Herzfrequenz  $\geq 90/\text{min}$
    - Atemfrequenz  $\geq 20/\text{min}$  oder  $\text{PaCO}_2 \leq 33 \text{ mm Hg}$
    - Leukozytenzahl  $\geq 12.0 \text{ G/L}$  oder  $\leq 4.0 \text{ G/L}$  oder  $\geq 10\%$  unreife Neutrophile

# Rolle von SIRS

- Bakterielle Infektionen sind häufig  
(Navasa, 1999; Fernandez 2002)
- SIRS spielt bei der Entstehung von Komplikationen der Zirrhose eine Rolle
  - HRS: SBP → SIRS → zirkulatorisches Versagen (Follo, 1993)
  - SIRS verstärkt HE (Shawcross, 2004)
  - GI-Blutung verursacht SIRS (Afessa, 2000)

# SIRS und Prognose

## Akutes Leberversagen (Rolando, 2000)

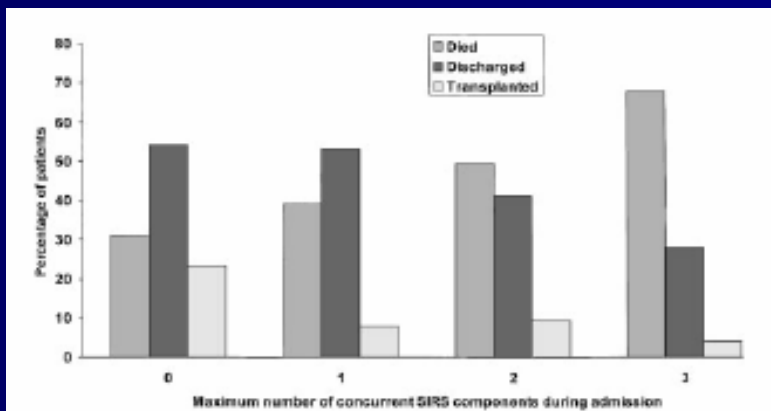
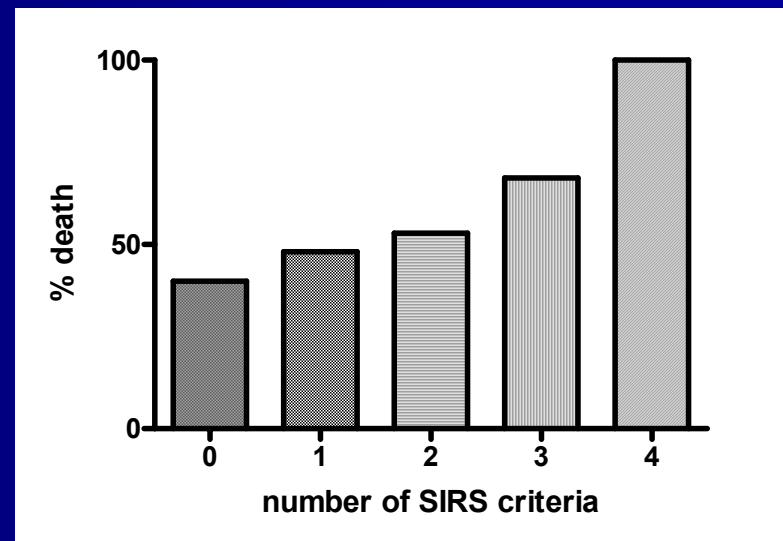


FIG. 1. Outcomes for 887 ALF patients and maximum number of concurrent SIRS components during admission.

## ACLF

(Stadlbauer, unpublished data)



# Pathophysiologie

- Inflammation
- Infektion
- Albumin

# Sepsis und Leberzirrhose

- 30-50% der stationären Aufnahmen von Zirrhotikern (Navasa 1999)
- 15-35% nosokomiale Infektionen (Fernandez 2002)

Zusätzlicher Risikofaktor zur Entwicklung einer Sepsis?

# Sepsis und Leberzirrhose

	N	CFR (30 days) (%)
Alcoholic cirrhosis	47	42.6
Nonalcoholic cirrhosis	19	31.6
Alcoholism	190	24.2
Other patients	3,535	15.2
Focus of infection		
Urinary tract	1,119	10.1
Digestive tract including the hepatobiliary system	650	16.0
Respiratory tract	695	14.4
Unknown	698	31.1
Other foci	629	12.1
Gender		
Female	1,906	15.2
Male	1,885	17.0
Comorbidity		
Index low (0)	1,477	9.6
Index medium (1–2)	1,496	17.1
Index high (>2)	818	26.0

OR 6.3

# Sepsis und Leberzirrhose

Table 3 Admission characteristics and association with outcome

	All subjects (n = 129)	Survivors (n = 34)	Non-survivors (n = 95)	P
Coma	37 (29%)	2 (6%)	35 (37%)	0.001
Hypotension	59 (46%)	7 (21%)	52 (55%)	0.001
Acute renal failure	75 (58%)	8 (24%)	67 (71%)	< 0.001
Gastrointestinal bleeding	49 (38%)	10 (29%)	39 (41%)	0.23
Admission after CPR	13 (10%)	0 (0%)	13 (14%)	0.02
Mechanical ventilation	72 (56%)	13 (38%)	59 (62%)	0.016
Sepsis	49 (38%)	8 (24%)	41 (43%)	0.043
Pulmonary artery catheter	18 (14%)	0 (0%)	18 (19%)	0.006
CVVHD or dialysis	19 (15%)	2 (6%)	17 (18%)	0.09
No. of organ failure	1.88 ± 1.32	0.88 ± 1.07	2.24 ± 1.23	< 0.001

CPR, cardiopulmonary resuscitation; CVVHD, continuous veno-venous haemodialysis.

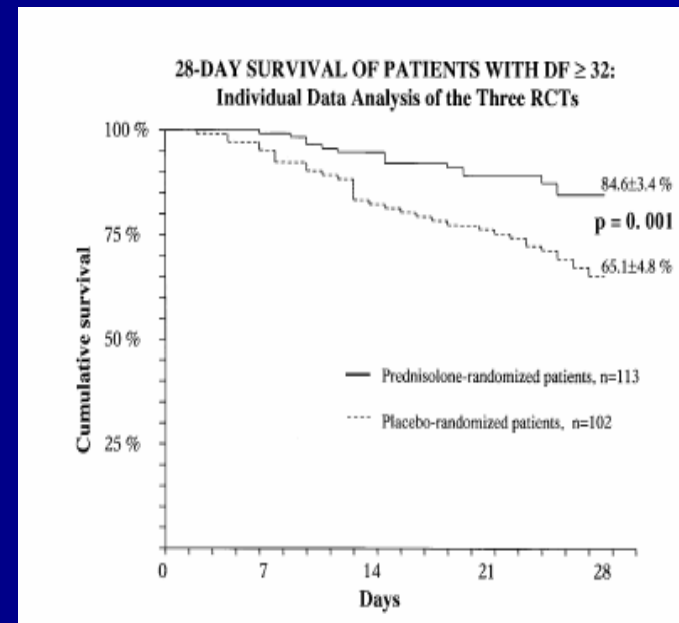
(Arabi 2004)

UK: Sepsisrate 39%, Mortalität 88% (Mackle 2006)

# Paradoxon

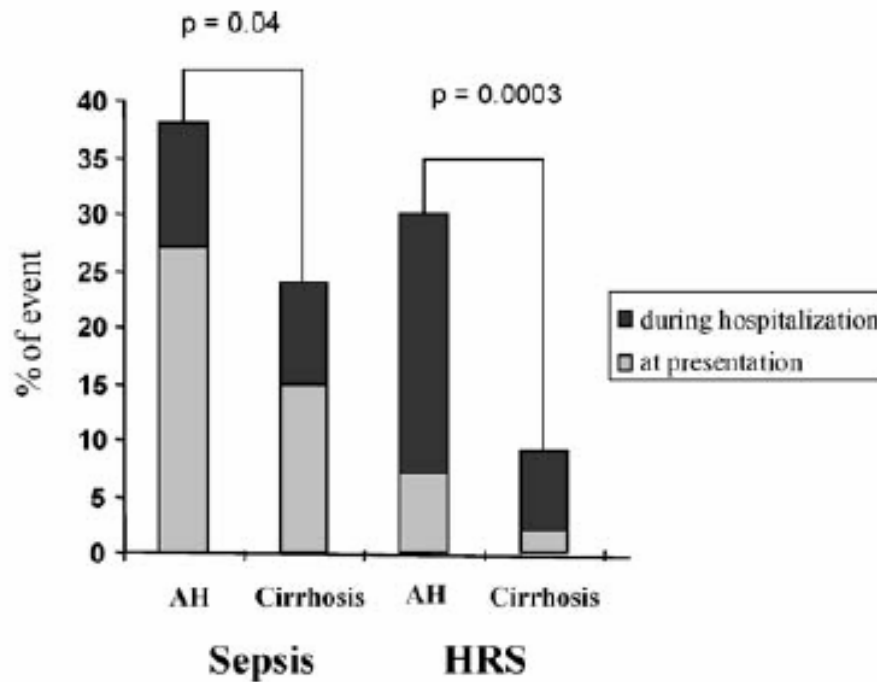
## Alkoholische Hepatitis

- Alkoholische Hepatitis: Proinflammatorischer Zustand
  - Hohe Neutrophilenzahl, CRP, Zytokines
  - Therapie: Steroide, anti-TNF $\alpha$ -Strategien



Mathurin 2002

# Sepsis und Leberzirrhose



Histogram showing prevalence (%) of septic events and hepatorenal syndrome (HRS), stacked according to timing of the adverse event

**Fig. 1** Histogram showing prevalence (%) of SE and HRS, stacked according to timing of the adverse event

(Verma 2006)

# Paradoxon Alkoholische Hepatitis

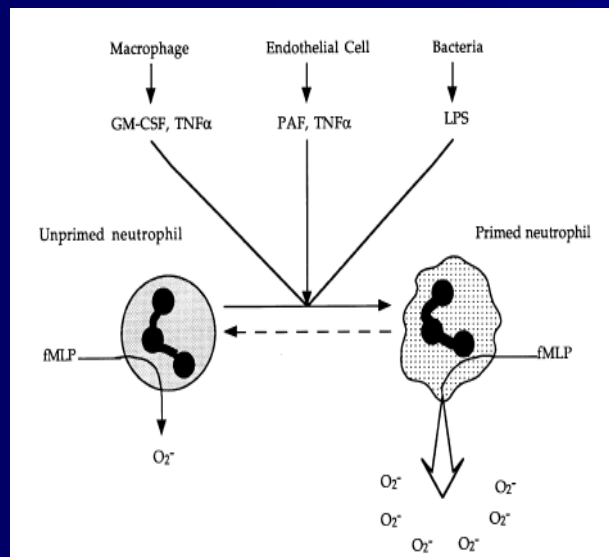
Cause of death	Prednisolone-randomized group (n = 15)		Placebo-randomized group (n = 17)		Prednisolone-open group (n = 22)	
	Before 1 yr (n = 9)	After 1 yr (n = 6)	Before 1 yr (n = 17)	After 1 yr (n = 0)	Before 1 yr (n = 18)	After 1 yr (n = 4)
Hepatocellular insufficiency	1	2	2	0	6	1
Digestive bleeding	2	2	6	0	4	2
Sepsis	4	1	6	0	5	1
Hepatocellular carcinoma	0	1	0	0	0	0
Alcohol-related	0	0	1	0	1	0
Other causes (not related to liver)	2	0	2	0	2	0

(Fernandez, 2002; Mathurin 1996)

Immundefekt?

# Funktion des Immunsystems

- Neutrophile Granulozyten sind "geprimed" (Taieb 2000; Stanley, 1996)



(Condliffe, 1998)

TABLE 1. FUNCTIONAL CHANGES INDUCED BY PRIMING AGENTS

- Enhancement of the respiratory burst
- Changes in the level of cell-surface adhesion molecule expression
- Up-regulation of cell-surface receptors
- Production and release of bioactive lipids
- Degranulation and release of granule contents
- Actin polymerization
- Phosphorylation events
- Increased phagocytosis
- Activation of signal transduction enzymes
- Change in rate of neutrophil apoptosis

(Swain, 2002)

# Rolle der Neutrophilen

- Neutrophilenfunktion ist beeinträchtigt (Campell, 1981; Rajkovic, 1985; Fiuza, 2000)

- Phagocytose
- Anti-bakterielle Aktivität
- Chemoattraktion
- Beweglichkeit

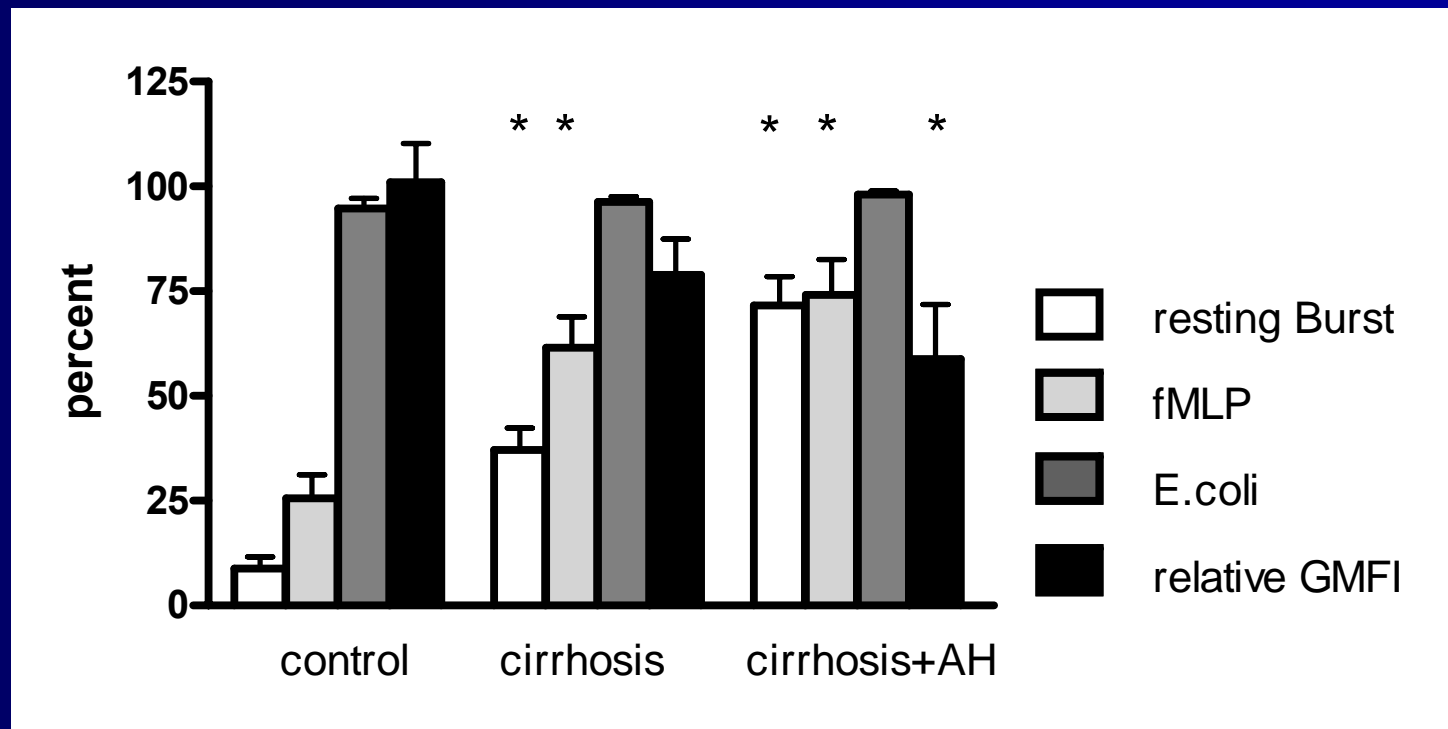
Humorale und zelluläre Defekte (Rajkovic 1986)  
Korrelation mit dem Schweregrad der  
Lebererkrankung (Fiuza 2000, Kirsch 2000)

Eingeschränkte Neutrophilenfunktion trotz "priming"?

# Studie

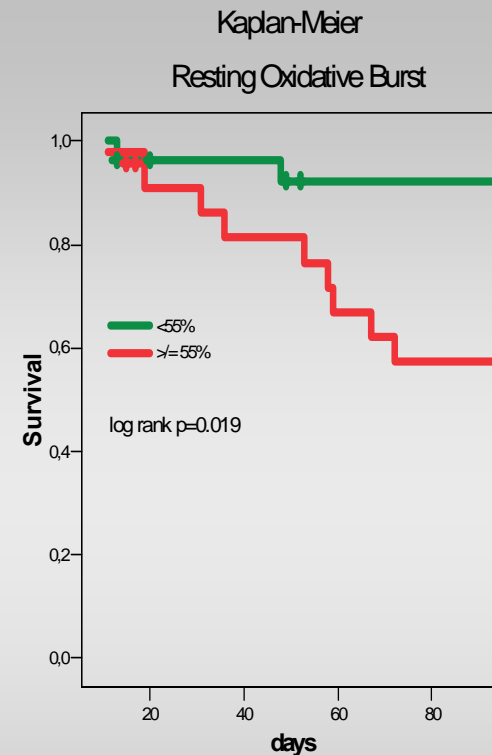
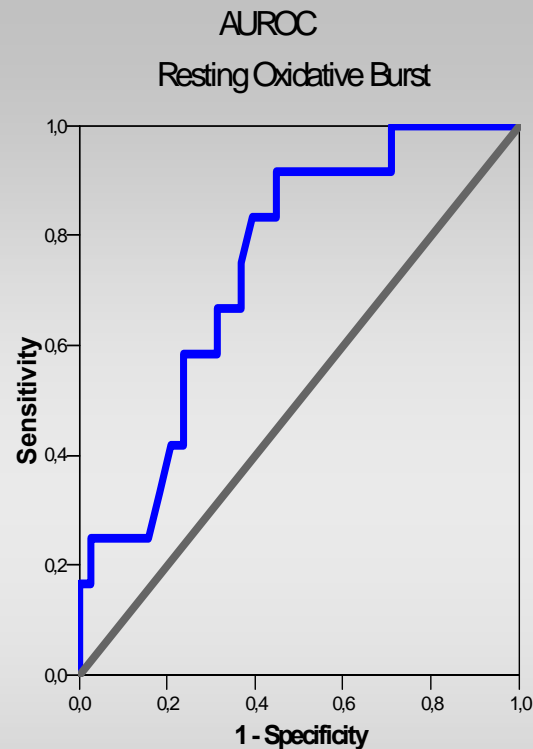
- 63 Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung
- Histologische Unterteilung in Zirrhose und Zirrhose+alkoholische Hepatitis (AH)
- Funktion der neutrophilen Granulozyten (FACS Analyse)

# Funktion der neutrophilen Granulozyten



# Assoziation mit Mortalität

## 1) Burst



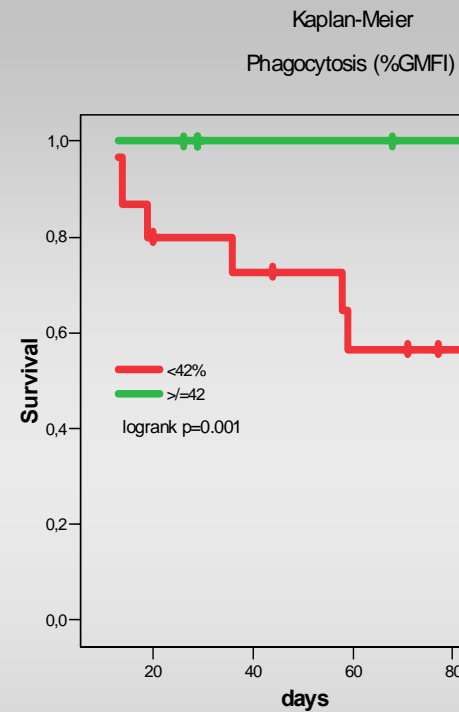
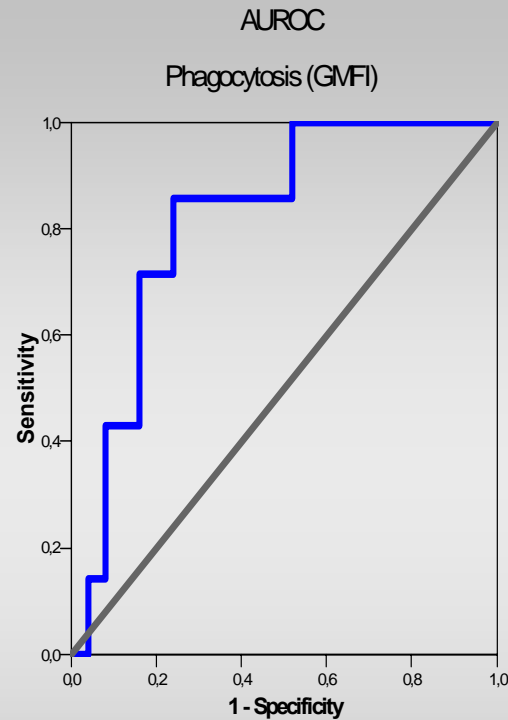
Mookerjee&Stadlbauer, in press

Area	Std. Error	Significance
0.77	0.07	0.003
Cut-off	Sensitivity	Specificity
55	0.77	0.69

day	20	40	60	80
events	4	5	10	12
at risk	50	44	36	33

# Assoziation mit Mortalität

## 2) Phagozytose



Mookerjee&Stadlbauer, in press

Area	Std. Error	Significance
0.80	0.08	0.02
Cut-off	Sensitivity	Specificity
42	0.86	0.70

day	20	40	60	80
events	4	4	5	5
at risk	29	29	26	24

# Infektionen

- Routine-Kulturen aus Blut, Urin, Aszites
- 26 (42%) positive Blutkulturen
  - 13 mehr als einen Organismus
- Die häufigsten Erreger:
  - *Enterococcus* (n=11)
  - Coagulase-negativer *Staphylococcus* (n=7)
  - MRSA (n=6)

# Oxidativer Burst und Infektionen

- Patienten mit hohem Burst ( $\geq 55\%$ )
  - Mehr positive Blutkulturen (48% versus 15%,  $p < 0.05$ ), früher im Verlauf (7 versus 16 Tage,  $p < 0.005$ )
  - Häufiger Infektionen mit mehr als einem Erreger ( $n=7$  versus  $n=1$ )

# Phagozytose und Infektion

- Patienten mit hohem Burst ( $\geq 55\%$ )
  - Mehr positive Blutkulturen (48% versus 15%,  $p < 0.05$ ), früher im Verlauf (7 versus 16 Tage,  $p < 0.005$ )
  - Häufiger Infektionen mit mehr als einem Erreger ( $n=7$  versus  $n=1$ )
- Phagozytosefunktion  $< 42\%$ : 53 % positive Blutkulturen
- Phagozytosefunktion  $\geq 42\%$ : 13% positive Blutkulturen ( $p < 0.001$ )

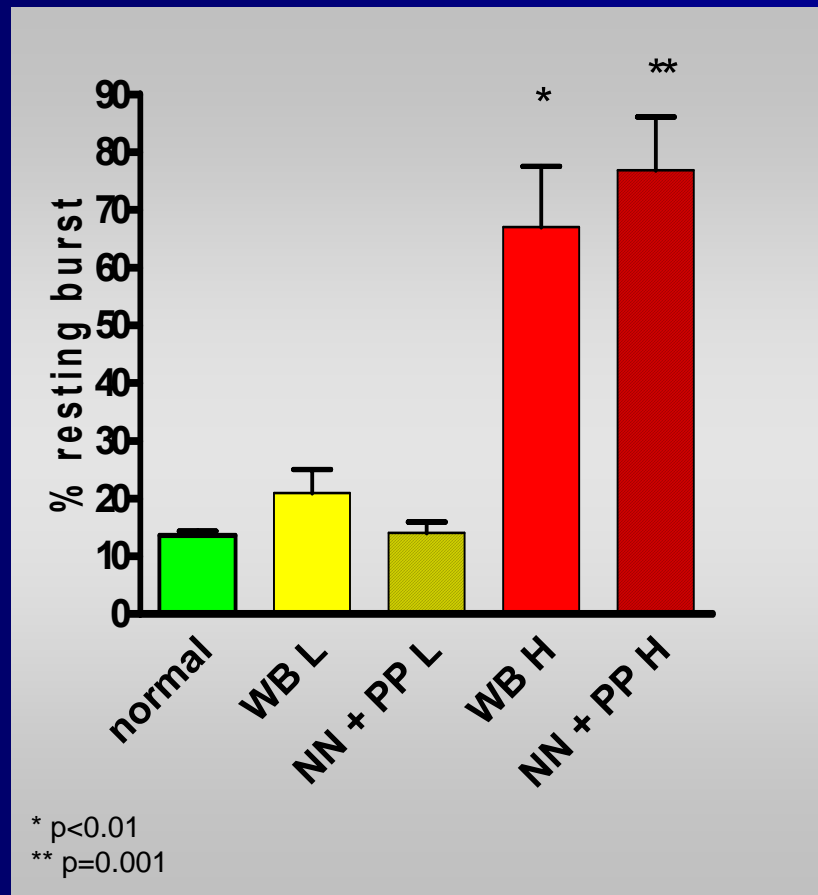
# Infektion and Outcome

- Patients with high resting burst (>55%)
  - greater culture positive infections within the first two weeks (57% versus 27%,  $p < 0.05$ )
  - infections from more than one organism ( $n=8$ ) compared to patients with low resting burst ( $n=4$ )
- Phagozytosefunktion <42%: 53 % positive Blutkulturen
- Phagozytosefunktion  $\geq 42\%$ : 13% positive Blutkulturen ( $p < 0.001$ )

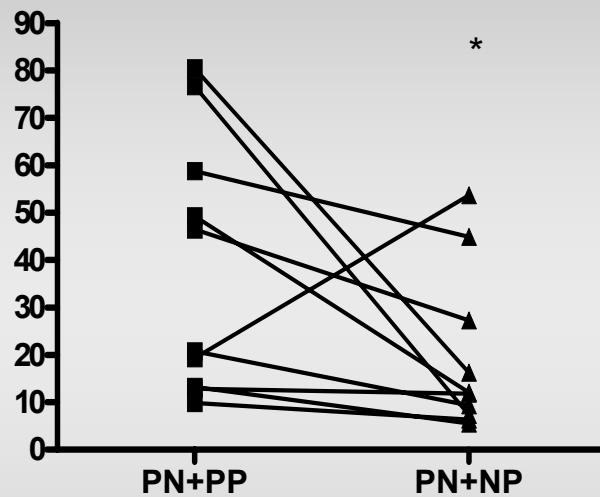
**Positive Blutkulturen assoziiert mit:  
Organversagen ( $p < 0.01$ )  
Mortalität ( $p < 0.05$ )**



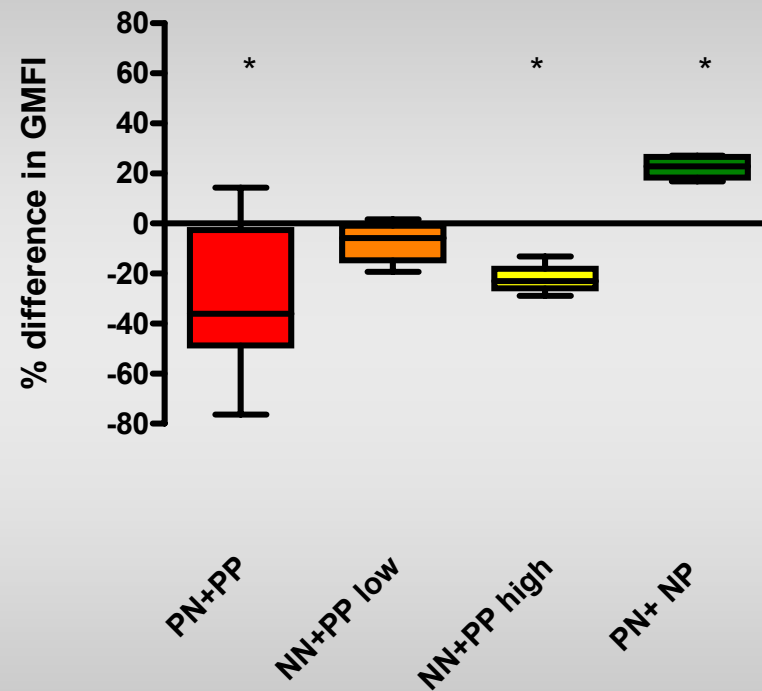
# Ist der Defekt übertragbar?



# Ist der Defekt reversibel?



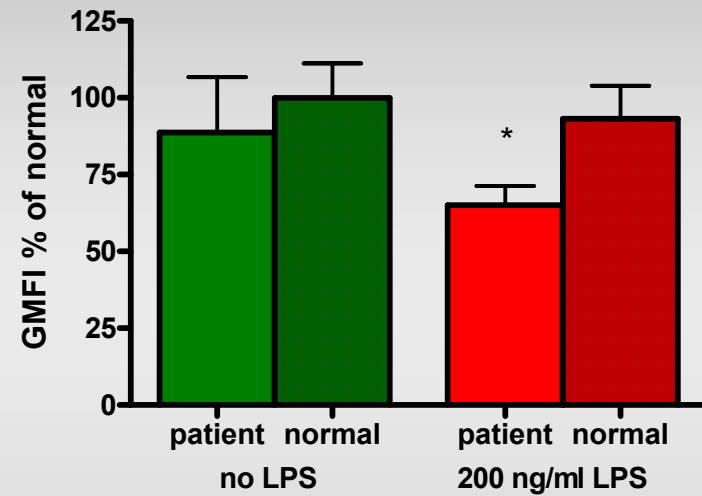
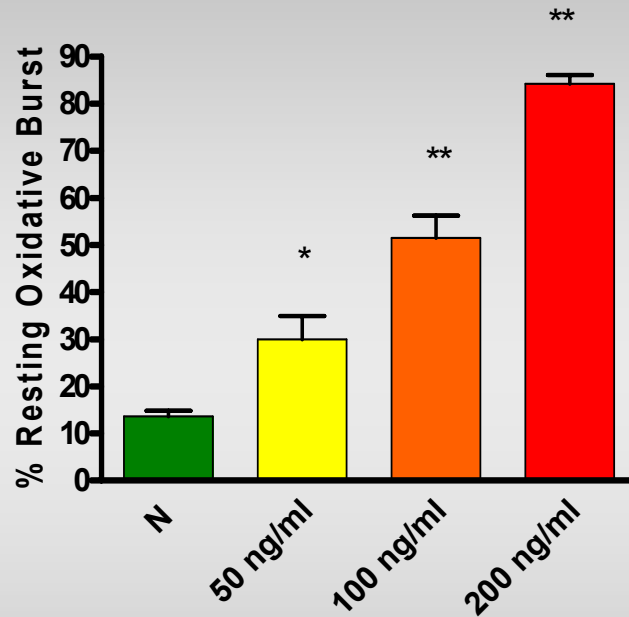
\* p<0.01  
\*\* p=0.001



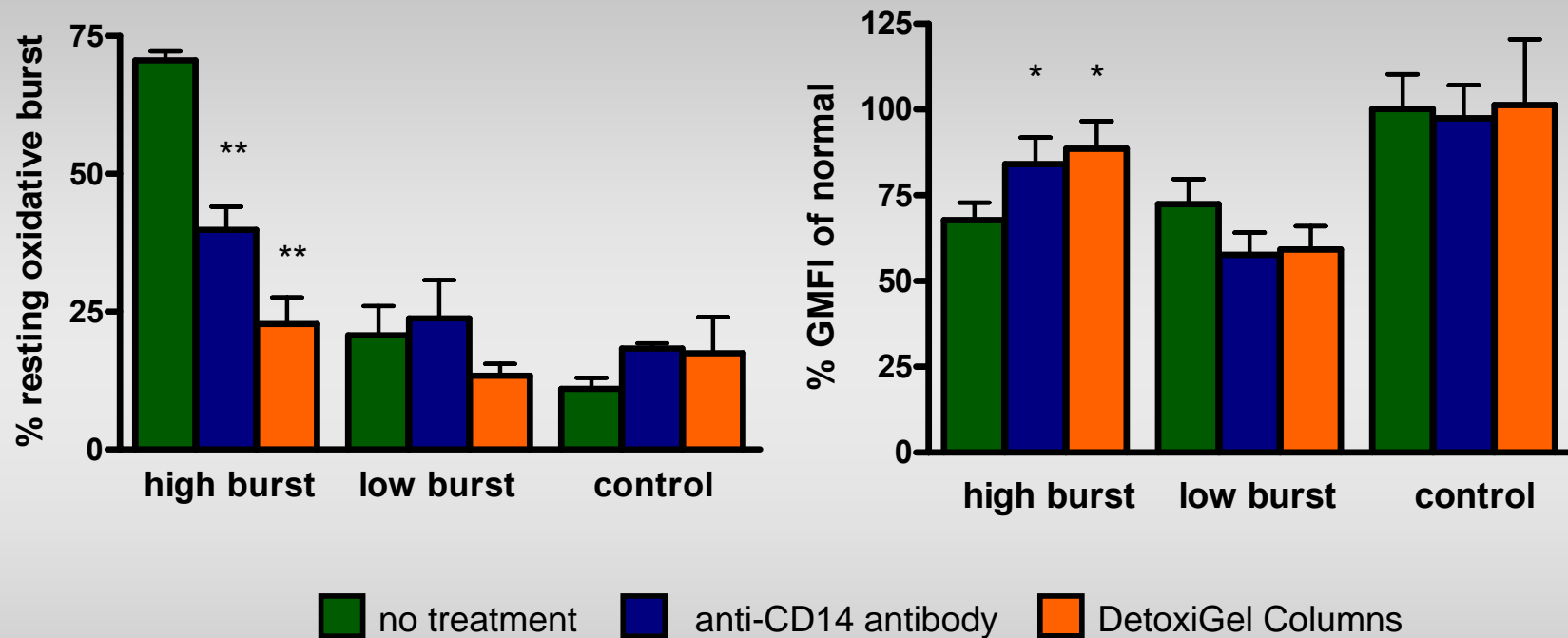
# Was ist der auslösende Faktor?

- Endotoxinspiegel bei alkoholischer Zirrhose/Hepatitis erhöht (Talheimer 2005)
- Endotoxin kann „primen“
- Kann Endotoxin neutrophile Granulozyten aktivieren??
  - Ja (Böhmer, 1992 ; Etheredge, 1993)
  - Nein (Pascual 1998)

# Endotoxin



# Endotoxin-Entfernung



# Zusammenfassung

- Der Defekt der Neutrophilen-Funktion ist humoral übertragbar und reversibel
- Endotoxin verursacht *ex vivo* einen vergleichbaren Defekt
- Durch Endotoxin-Entfernung wird die Funktion der Neutrophilen wiederhergestellt

# Schlußfolgerungen

- Mögliche Erklärung für das scheinbare Paradoxon eines proinflammatorischen Bildes und gleichzeitig einer erhöhten infektionsneigung
  - Vollständige Aktivierung schränkt die Funktion der Neutrophilen bei erneuter Belastung ein
  - Endotoxin spielt eine wichtige Rolle
  - Mechanismus noch unklar

# Schlußfolgerungen

- Rationale für eine bessere Selektion der Patienten für bestehende Therapien und für die Entwicklung neuer Therapieansätze
  - Unterscheidung von "primed" und "aktiviert"
- Patienten mit aktivierten Neutrophilen
  - Nonresponder auf Steroide
  - hohes Infektionsrisiko
  - Endotoxin-Entfernung?

# Pathophysiologie

- Entzündungsreaktion
- Infektion
- Albumin

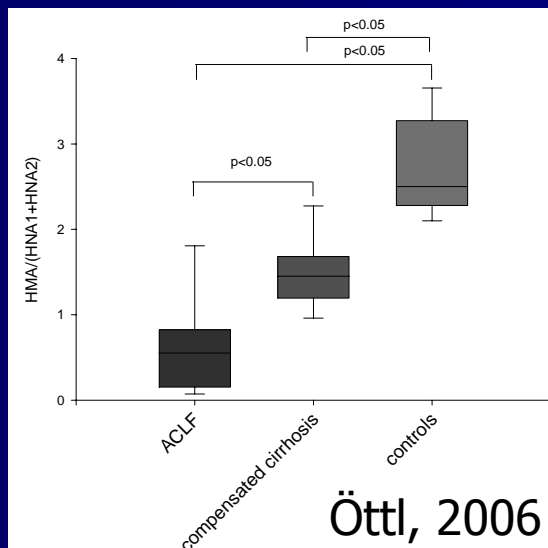
# Rolle von Albumin

- Volumenexpander
- Verbessert Prognose von SBP und HRS  
(Sort, 1999; Ortega, 2003)
- Vermindert HE-Rate (Jalan, 2004)
- **Zusätzliche Funktion?**
- Albumin-Dialyse: bindet proteingebundene Moleküle, Detoxifikation

# Funktion von Albumin bei ACLF

	Healthy controls	Stable Cirrhotic	ACLF
Molecular flexibility ( $D_R$ ) [ $\geq 1$ ]	4.706 **	-1.194	-1.613
Fatty acid binding ( $K_B$ ) [ $\geq 8.5$ ]	17.34 *	4.888	1.375
Conformational stability ( $L_2$ ) [2.9]	2.939	2.335 ††	1.301
Transport quality (RTQ) [%]	84.60 *	49.20 †	10.83
Transport efficiency (RTE) [%]	87.00 *	49.20	42.33
Detoxification ability (DTE) [%]	130.3 *	49.80 †	4.000

\*,  $p < 0.05$ , \*\*,  $p < 0.01$  vs stable cirrhotic subjects, †,  $p < 0.05$ , ††,  $p < 0.01$  vs ACLF day 0. Values in [ ] indicate previously established normal healthy reference values.



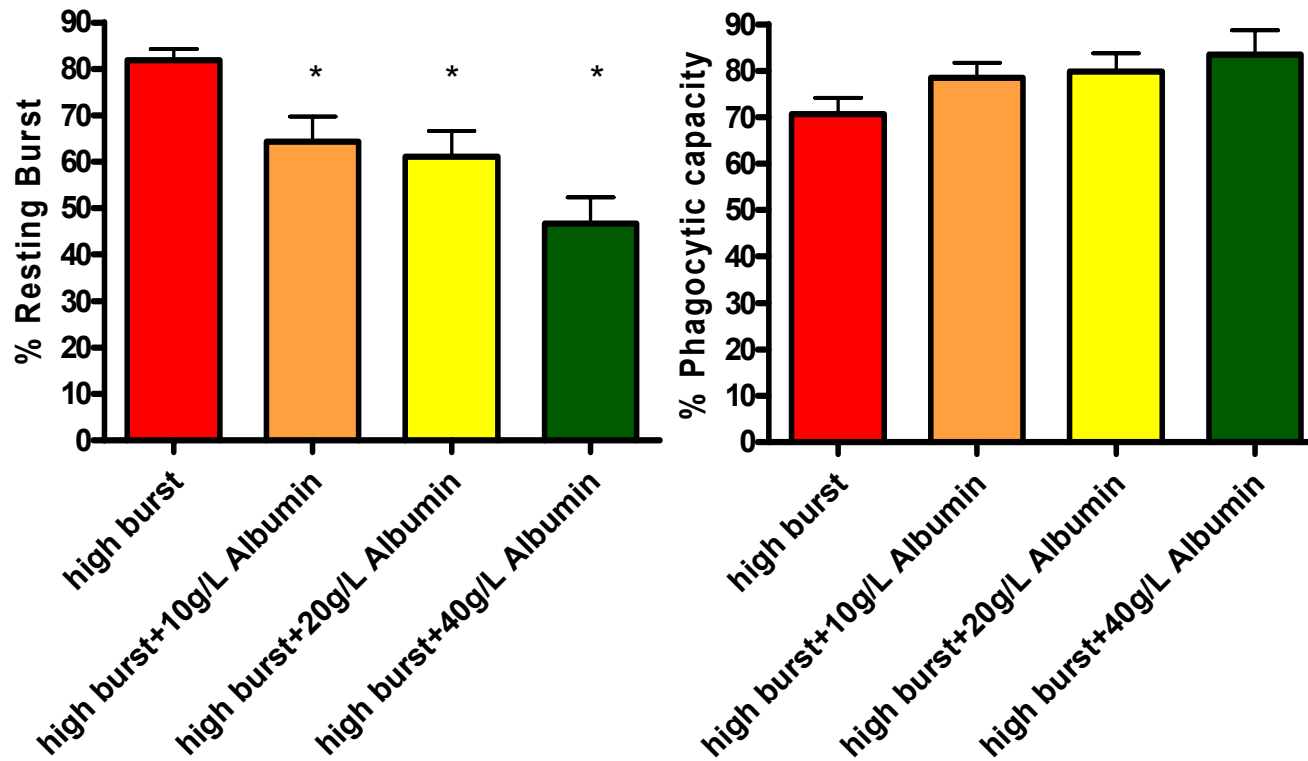
Davies, under review

Albumin ist in Struktur und Funktion geschädigt

Massive oxidative Veränderungen

Karboxylierte Proteine sind erhöht

# Albumin und Neutrophilen-Funktion

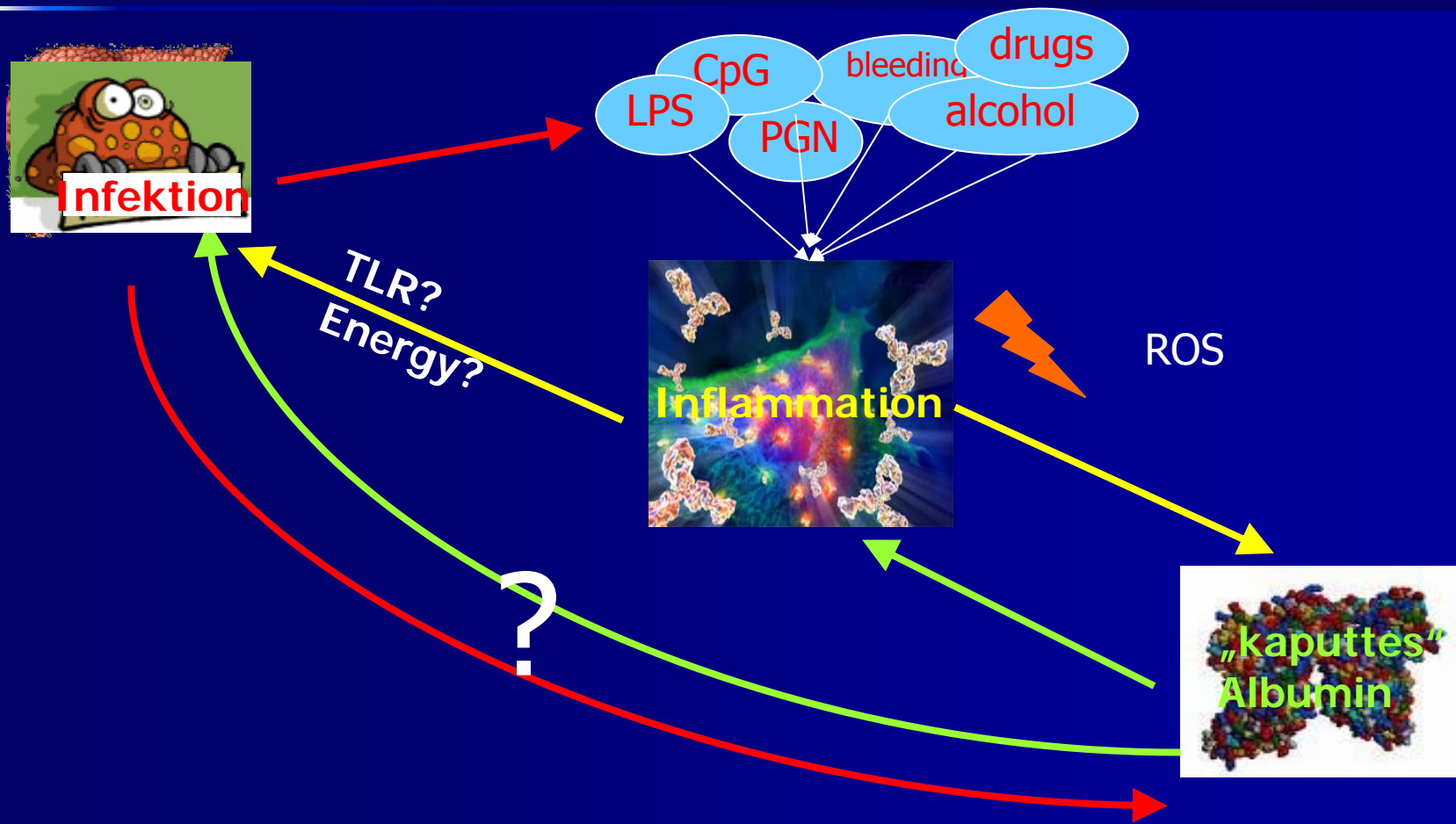


Stadlbauer, unpublished data

# Schlußfolgerung 3

- Albumin ist quantitativ vermindert und geschädigt
- Albumingabe hat positive Effekte auf den klinischen Verlauf
- Albumin beeinflusst die Funktion der neutrophilen Granulozyten positiv
- Ist Albumin mehr als nur Volumen?

# Zusammenfassung



# Klinisches Management – UCLH policy

- Entzündung
  - Frühzeitige Antibiotikatherapie
  - Ernährung
  - Vermehrung von Bakterien (Paradoxon)
  - Endotoxämie
- Infektion
  - Kultur
  - Prophylaxe
- Albumin
  - Albuminsubstitution (mehr als nur Volumen)
  - Albumindialyse
  - „Aufreinigen“ des Albumins

Table 2 Characteristics of the cirrhotic patient which may make definitions of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis difficult

- ▶ Baseline reduced polymorphonuclear count due to hypersplenism
- ▶ Baseline elevated heart rate because of the hyperdynamic circulatory syndrome
- ▶ Baseline hyperventilation due to hepatic encephalopathy
- ▶ Blunted elevation of body temperature that is often observed in cirrhotic patients

anzen

# Klinisches Management – UCLH policy

- Nierenversagen: Flüssigkeits-Challenge, HRS: Terlipressin 0.5-2mg bis zu 6 x tägl. i.v., Albumin (60g/Tag), Hämofiltration, Albumindialyse
- Hepatische Enzephalopathie: G 3-4: Intubation, Gr 1-2: supportiv, Auslöser bekämpfen
- Leber: Albumindialyse
- Lunge: nichtinvasive/invasive Beatmung
- Zirkulatorisches Versagen: Katecholamine, CAVE Nebennierenrinde!
- Nebennierenrinde: 50 mg Hydrokortison 4xtäglich, Synacthen-Test

# Klinisches Management – UCLH policy

- Proaktives Management von Komplikationen
- Niedrige Schwelle für intensivmedizinische Therapie
- Rechtzeitige Zuweisung zur LTX-Evaluierung
- Goal-directed therapy, „care bundle“

# Liver Failure Group

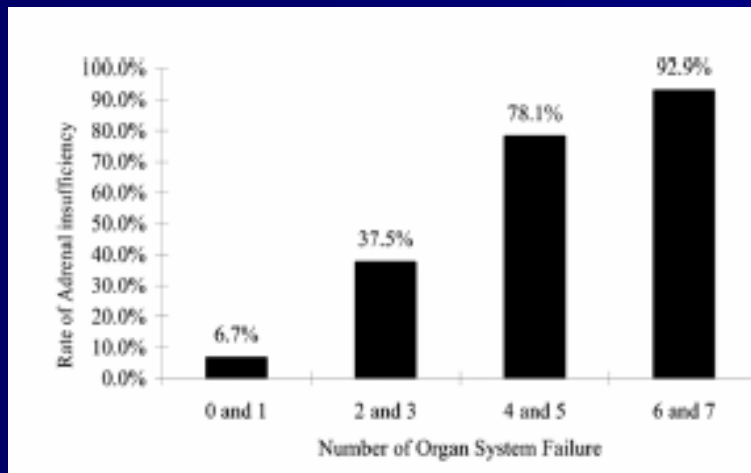
The Institute of Hepatology  
University College London



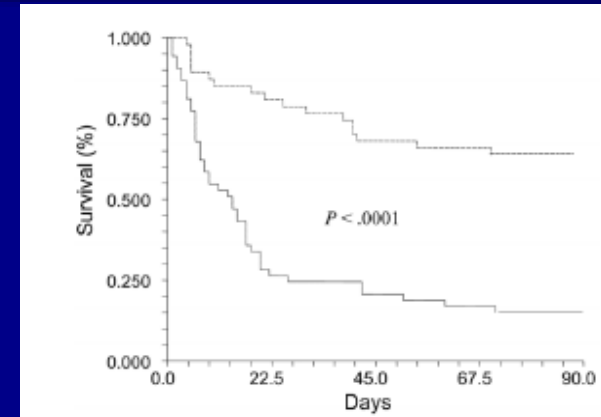


# Nebennierenrinden- insuffizienz und Zirrhose

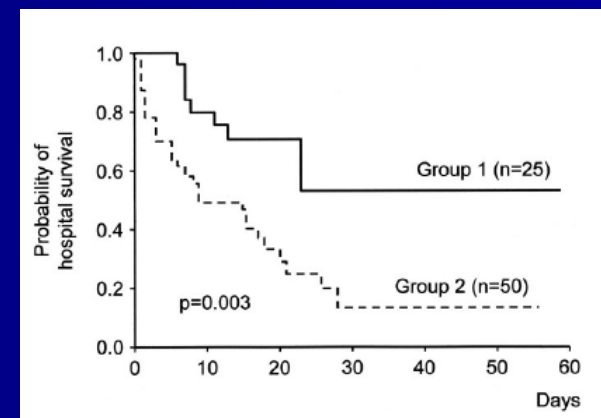
- Zirrhose und septischer Schock: 51%-68%



(Fernandez, 2006)



(Tsai, 2006)

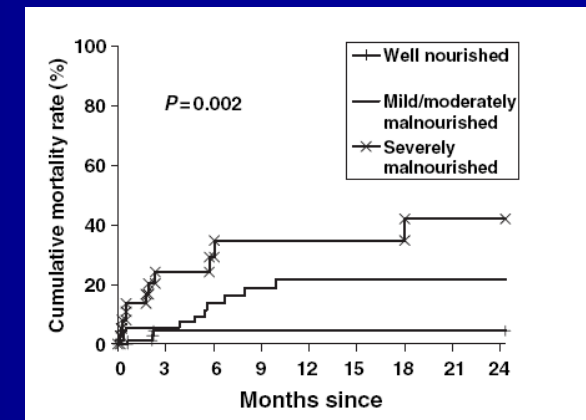


# Ernährung und Zirrhose

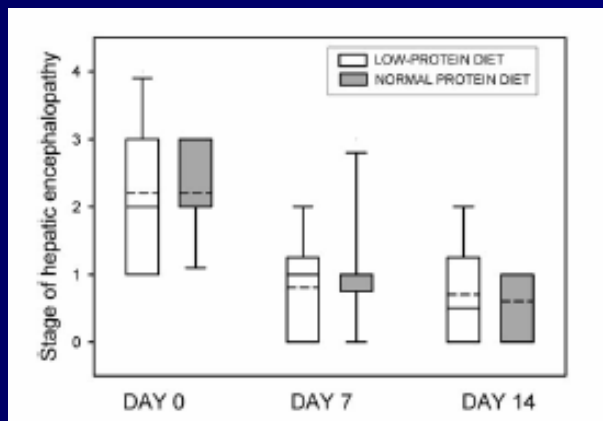
Zirrhose = Mangel/Fehlernährung

KEINE Proteinrestriktion

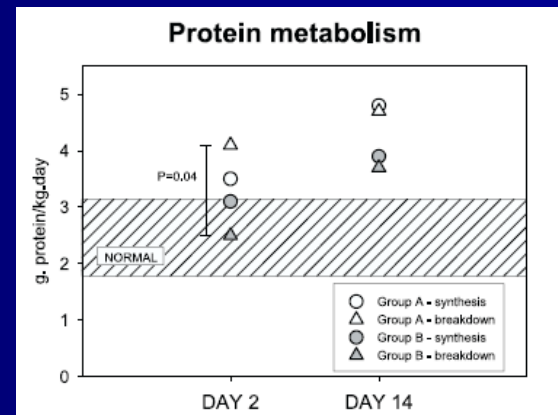
Mangelernährung ist mit erhöhter Mortalität verbunden

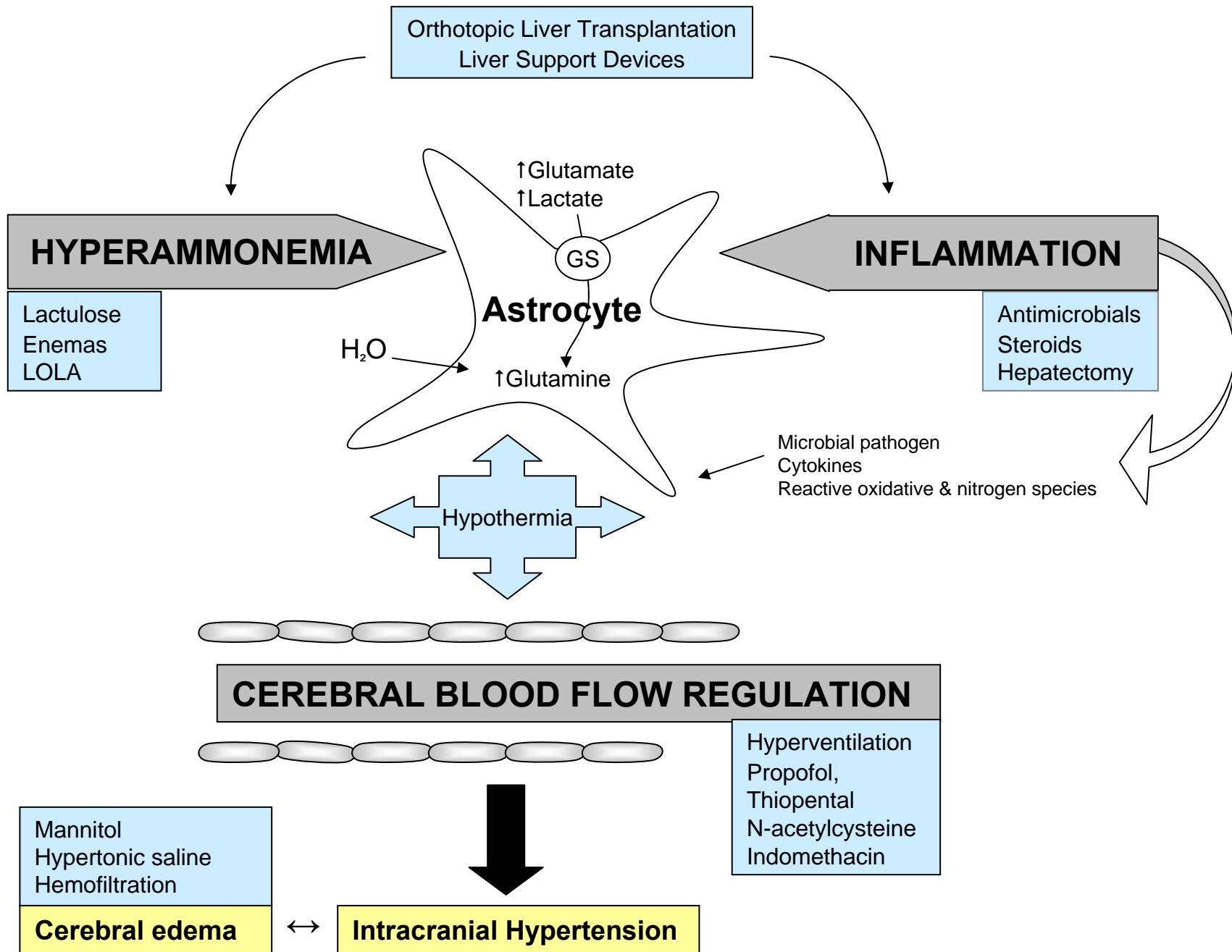


(Gunsar, 2006)



(Cordoba, 2004)





with permission from G. Wright