

Akut leversvikt och  
acute on chronic liver  
failure på IVA  
Jacob Holmqvist,  
Specialistläkare  
och  
Anna Cederborg  
Specialistläkare  
(gastroent./hepatologi)



SAHLGRENSKA AKADEMIN



1

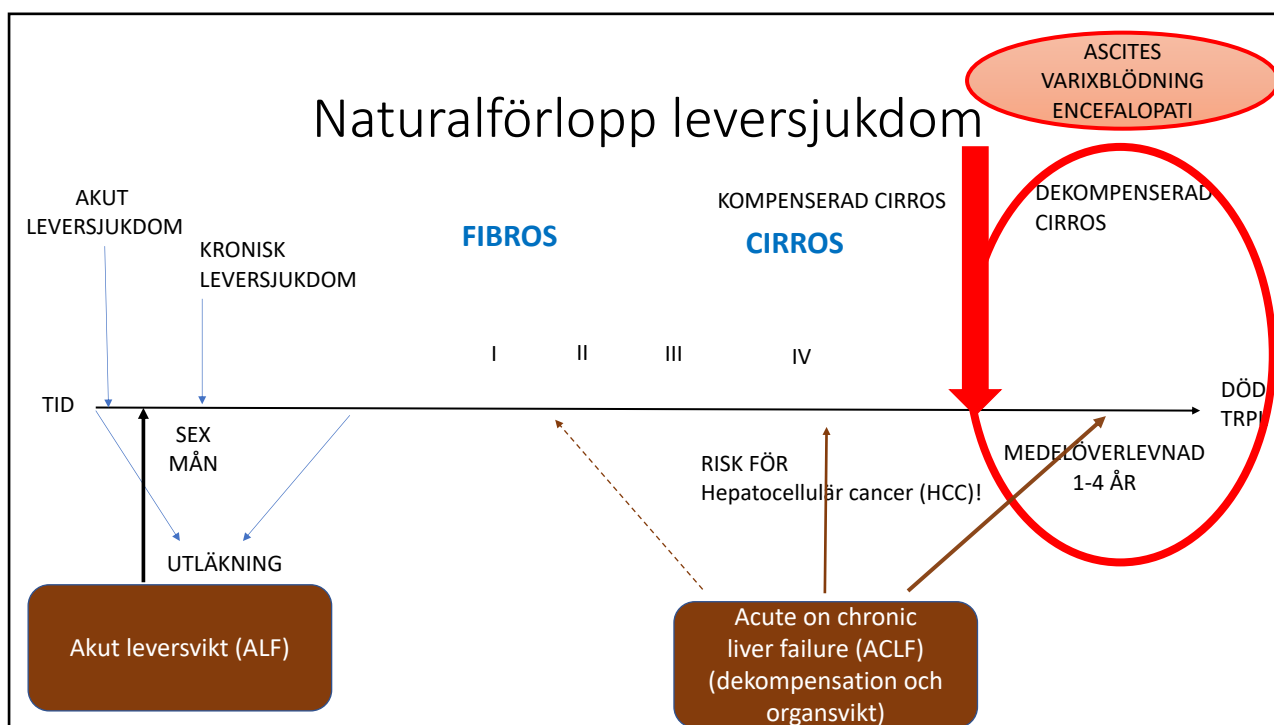
Labvärde	ACLF	Cirros	Paracetamol	Ischemisk hepatit	?
ASAT	2,9	1,9	140	115	1,1
ALAT	3,1	2,2	95	56	1,2
PK	1,8	1,8	6,5	2,3	2,3
Bilirubin	140	65	340	60	35
CRP	40	10	35	50	5
Kreatinin	255	90	350	130	110
Ammonium	150	85	200	90	

2

## Disposition

- Tidsförlopp vid leversjukdom
- Akut leversvikt - ALF
  - Orsaker/epidemiologi
  - Klinisk bild
  - Behandling
- Kronisk leversjukdom och dekompenenserad cirros
- Akut på kronisk leversvikt, ACLF
  - Orsaker/epidemiologi
  - Klinisk bild
- Extrakorporealt understöd

3



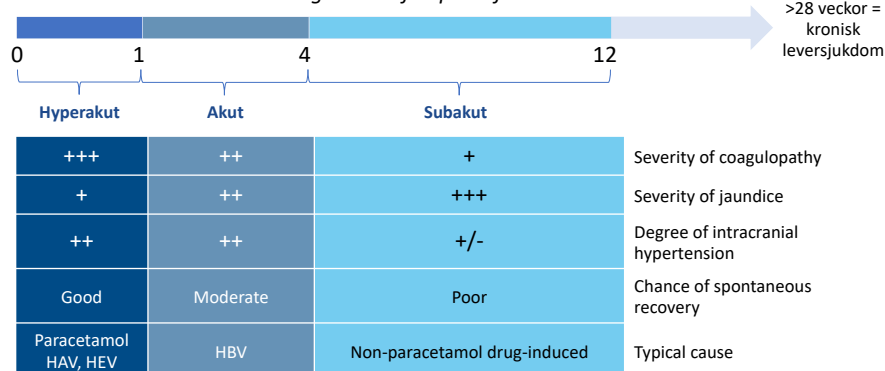
4

## Diagnos och klassifikationer av ALF

### Diagnos:

- Primär, akut levercellsskada med känd eller sannolik etiologi hos tidigare leverfrisk
- PK>1,5 och encefalopati.

Antal veckor sedan utveckling av encefalopati efter ikterusdebuten:

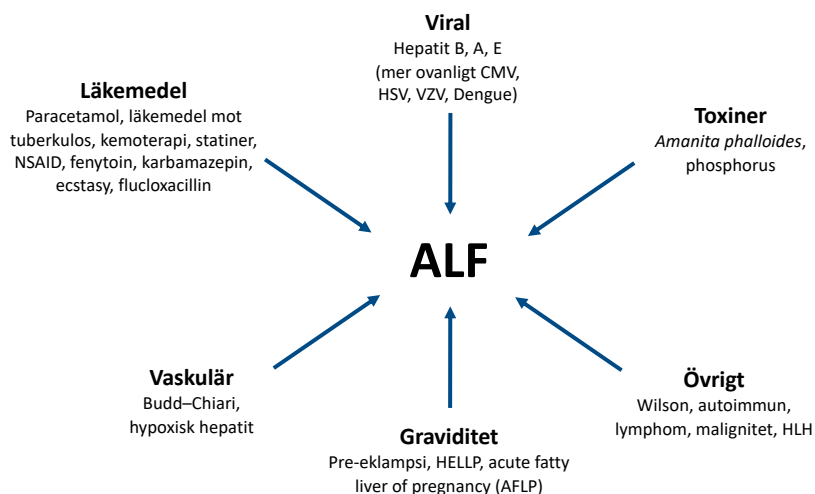


+++ High severity; ++ Medium severity; + Low severity; +/- Present or absent

O'Grady JG, et al. Lancet 1993;342:273-5, Bernal W, et al. Lancet 2010;376:190-201; EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047-81

5

## Orsaker till ALF



EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047-81

6

## Etiologi akut leversvikt

De tre vanligaste orsakerna i olika länder



### Bangladesh

HEV 75%  
HBV 13%  
Unknown 6%



### Germany

Other causes\* 28%  
Unknown 21%  
HBV 18%



### India

HEV 44%  
Unknown 31%  
HBV 15%



### Japan

HBV 42%  
Unknown 34%  
Other drugs 9%



### Sudan

Unknown 38%  
Other causes\* 27%  
HBV 22%



### UK

Paracetamol 57%  
Unknown 17%  
Other drugs 11%



### USA

Paracetamol 39%  
Other causes\* 19%  
Unknown 18%

\*Other causes' refers to identified causes that are not: HAV, HBV, HEV, paracetamol or other drugs  
Bernal W, Wendon J. New Eng J Med 2013;369:2525-34

7

## Paracetamol

- 150 mg/kg letal dos
- Upprepat intag sämre prognos
- Depotpreparaten mer svåra att bedöma och behandla
  - Avregisterade i Sverige
- Acetylcystein inom 8 timmar skyddar helt
- Njurtoxiskt i sig självt

8

## Amatoxin

- Vit flugsvamp med flera
- Amatoxin proteinsynteshämmare
- Vattentunn diarré
- Njursvikt
- Leverskada inom 1,5-2 dygn
- Aktivt kol
- Silibillin motgift



9

## Klinisk bild

- Ikterus
- Progredierande hjärnödem, kan föregå ikterus vid snabbt förlopp
- Höga transaminaser, stort cellsönderfall
- Ibland stormande förlopp snarlikt sepsis. DAMP.
- Njursvikt
- Hypoglykemi
- Hypotermi

10

## Differentialdiagnostik utifrån klinisk bild

Etiologi	Klinisk bild
Paracetamol	Mycket höga transaminaser och lägre bilirubin. Snabbt progredierande förlopp, acidosis och njurpåverkan.
Non-paracetamol	OBS! Vid ett subakut kliniskt förlopp kan bilden likna cirros, både kliniskt och radiologiskt
Akut Budd–Chiari-syndrom	Buksmärta, ascites and hepatomegali; avsaknad av flöde i levervenor och reverserat flöde i porta på ultraljud
Wilson's sjukdom	Oftast ung patient med DAT-negativ hemolytisk anemi med hög bilirubin och ofta lågt ALP. Kan ha Kayser–Fleischer ring; lågt s-ceruloplasmin; förhöjd U-Cu, kan ha lågt S-Cu (men högt fritt S-Cu)
Svampförgiftning	Uttalade GI-symptom, tidig utveckling av AKI
Autoimmun	Ofta subakut förlopp
Malign infiltration i levern	Anamnes på tidigare cancer, hepatomegali, kan ha förhöjt ALP eller andra tumörmarkörer
Akut ischemisk skada	Kraftigt förhöjda transaminaser, förhöjt laktat, förhöjt kreatinin. Normalisering snabbt efter stabilisering av circulation.

Potentiella orsaker till behov av akut levertransplantation

Mycket sällan indiktion för akut levertransplantation

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

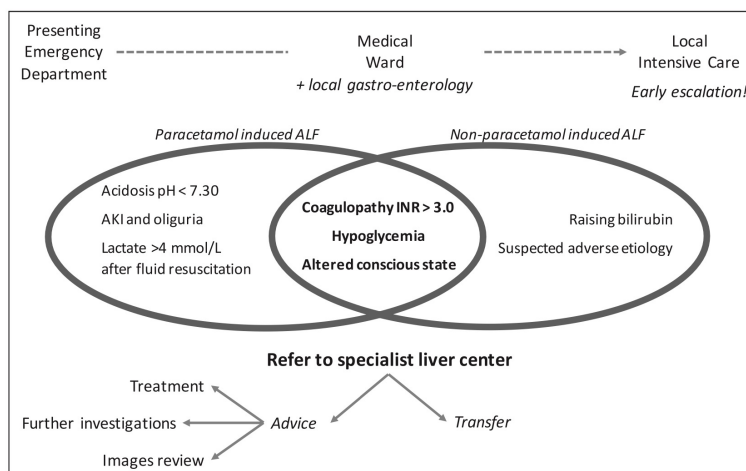
11

## Bedömning och initial behandling

Kriterier som föreslås (EASL) för överflytt till transplantationscentrum

### Initial bedömning

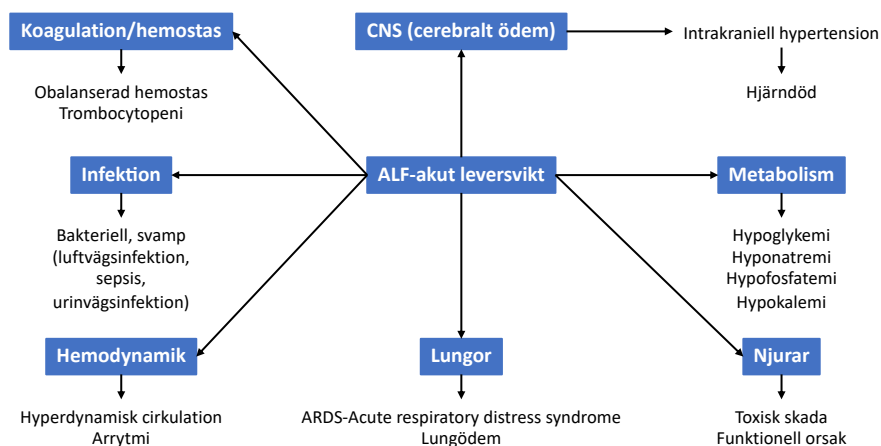
Transplantationskandidat?  
 Kontakta leverjour för tidig diskussion om transplantation  
 (OBS! Även om det inte är aktuellt initial)



Vasquez et al, Curr Opin Crit Care 2022 Apr 1;28(2):198-207, EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

12

## Organspecifik behandling vid ALF



EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

13

## Kardiovaskulär vård

- De flesta patienter som har akut leversvikt eller uttalad akut leverskada utvecklad systemisk vasodilatation med minskad "effektiv central blodvolym"
- Klinisk differentiering mot sepsis ej möjlig
- Noradrenalin som vasopressor

Recommendations		
Most patients are volume depleted at presentation and require crystalloid volume resuscitation	II-1	1
Persistent hypotension requires critical care management, with application of vasopressive agents guided by appropriate monitoring techniques	II-3	1
Noradrenaline is the vasopressor of choice	III	1
Volume overload is as detrimental as underfilling	II-2	1
Hypoxic hepatitis will require consideration of inotropic agents	II-3	1
A blood pressure target has not been defined in the literature	III	2
Hydrocortisone therapy does not reduce mortality but does decrease vasopressor requirements	II-1	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

14



## Respiratorisk vård

- Invasiv behandling aktuellt vid progression av HE (grad 3-4)
  - Aspirationsrisk
  - Neuroprotektiv vård
- Ofta i respiratoriskt gott skick initialt

Recommendations		
Standard sedation and lung protective ventilator techniques should be utilized in patients with ALF	II-3	1
Avoid excessive hyper or hypocarbia	III	1
Regular chest physiotherapy should be carried out and ventilator-associated pneumonia avoided	III	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047-81

15

## GI-vård

- Nutrition
  - Oral nutrition i första hand
  - Ulcusprofylax

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
Patients with ALF have increased resting energy expenditure. Therefore, enteral or parenteral nutrition is warranted	II-3	1
Avoid nasogastric feeding in those with progressive encephalopathy	III	1
Monitor ammonia when instituting enteral nutrition	III	1
PPI administration should be balanced against the risk of ventilator-associated pneumonia and <i>Clostridium difficile</i> infection	II-3	1
Consider stopping PPI when enteral feeding has been established	III	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047-81

16



## AKI och RRT

- 40–80% av patienter med ALF har AKI
  - AKI är associerad med ökad mortalitet och längre vårdtid
  - Ålder, paracetamol-inducerad akut leverskada, hypotension, SIRS och infektion ökar risken för AKI
- CRRT. Högdos i utvalda fall. Kontrollera vätskebalans.

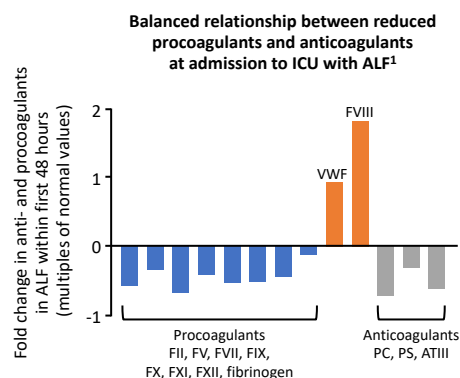
Recommendations		
Early institution of extracorporeal support (RRT) should be considered for persistent hyperammonaemia, control of hyponatraemia and other metabolic abnormalities, fluid balance and potentially temperature control	III	1
Anticoagulation of RRT circuits remain a matter of debate, and close monitoring of metabolic status should be undertaken if citrate is utilized	II-2	1
Continuous RRT should always be undertaken in critically ill patients with ALF, as opposed to intermittent haemodialysis	III	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

17

## Koagulation: monitorering och behandling

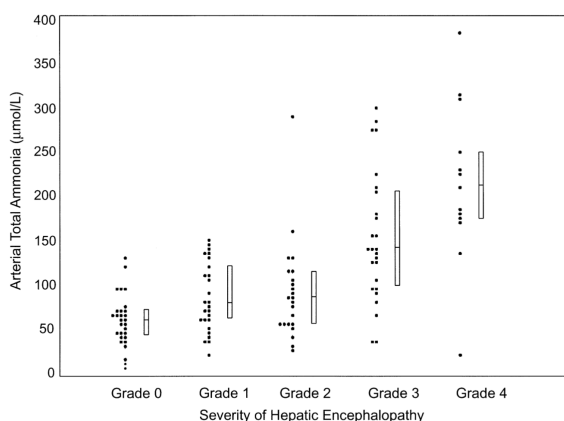
- Snabba förändringar i INR typiskt för ALF
  - Prognostiskt signifikant
- Vid ALF vanligt med
  - Trombocytopeni
  - Reducerade både pro- and anti-koagulations proteiner
- Onormala koagulationsprover innebär inte automatisk ökad risk för blödning
  - Patienten kräver adekvata infarter
  - Plasma grumlar PK-tolkning och har biverkningar
  - ROTEM
- Hb 70-80
- Överväg trombosprofylax



1. Agarwal B, et al. J Hepatol 2012;57:780–6; EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

18

## Leverencefalopati – en uteslutningsdiagnos



Westhaven	
<b>Grad 1</b>	Koncentrationssvårigheter, personlighetsförändring, sömnrubbing, trötthet
<b>Grad 2</b>	Desorientering, slöhet, flapping tremor (oregelbundna ryckningar i händer och fingrar)
<b>Grad 3</b>	Somnolent men reaktion på smärta, ev agitation, flapping tremor
<b>Grad 4</b>	Koma (ingen reaktion på smärtstimuli)

19

## Leverencefalopati – en uteslutningsdiagnos

### Reaction Level Scale, RLS-85

Starmark och Stålhammar, 1988

#### Kontaktbar

RLS 1	Vaken
RLS 2	Slö eller oklar
RLS 3	Mycket slö eller oklar/Avvräjer

#### Okontaktbar

RLS 4	Lokaliserar
RLS 5	Undandragande
RLS 6	Stereotyp böjrörelse
RLS 7	Stereotyp sträckrörelser
RLS 8	Ingen reaktion

#### Stereotyp böjrörelse

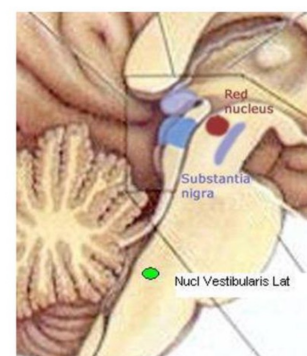
= "Decortikeringsmönster"

Skada t o m diencefalon ger upphävd cortical inhibition av **Nucleus Ruber**. Ger ökad flexortonus via **tractus rubrospinalis**, ffa i övre extremitet, (flexorsynergism)

#### Stereotyp sträckrörelse

= "Decerebreringsmönster"

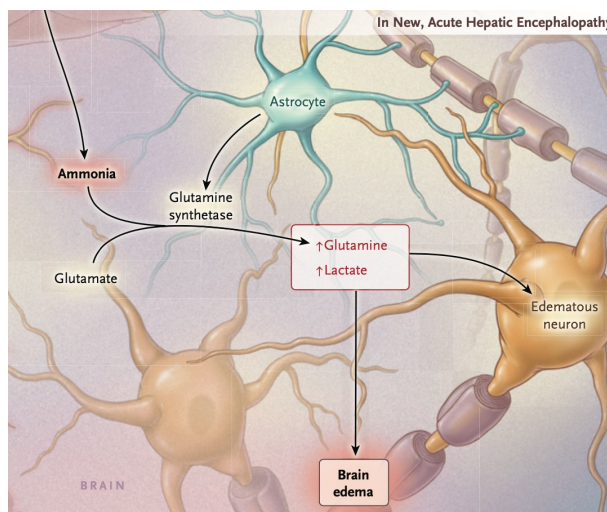
Skada t o m mesencefalon ger upphävd cortical inhibition av **Nucleus Vestibularis Lateralis**. Ger ökad extensortonus via **tractus vestibulospinalis**. (Faciliterar extensorsynergism):



20

## Leverencefalopati vid ALF

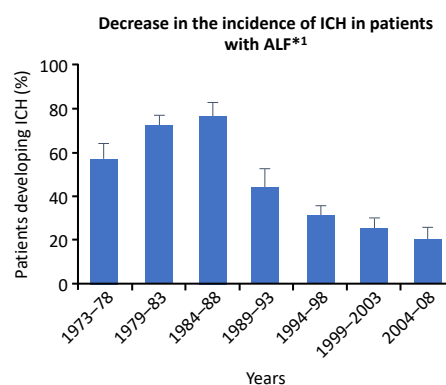
- Ammonium bildas av proteinmetabolism
- Störd ureacykel i levern
- Höga nivåer ammonium korsar blod-hjärnbarriären
- Osmolyter, främst glutamin anrikas i neuron
- Ammonium >200 hos ALF risk för ICP-stegring



21

## CNS vid ALF: intrakraniell hypertension (ICH)

- Hjärnödemorsakad ICH är en klassisk komplikation till HE vid ALF
  - kan förekomma hos en tredjedel av patienter som progredierar från HE grad 3 till grad 4
- De senaste årtiondena har dock incidensen av ICH minskat:
  - Förbättring av förebyggande vård
  - Möjlighet till akut levertransplantation hos patienter med hög risk
- Riskfaktorer för ICH:
  - Hyperakut eller akut ALF
  - Yngre patienter
  - Njursvikt
  - Behov av inotropi
  - Persisterande hög nivå av ammoniumjon



\*Proportion of 1,549 patients with ALF developing clinical signs of ICH. Error bars are 95% CI;  $p < 0.00001$   
Bernal W, et al. J Hepatol 2013;59:74-80

Bernal W, et al. J Hepatol 2013;59:74-80; Bernal W, et al. J Hepatol 2015;62(1 Suppl):S112-20; EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047-81

22

## Neurointensivvård vid ALF

- Följ och dokumentera West Haven
- Intubation vid West Haven 3, normokapni.
- Undvik hyper- och hypotermi
- Höjd huvudända
- Normonatremi
- Karvellas, Constantine J et al. "Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a retrospective cohort study." *Critical care medicine* vol. 42,5 (2014): 1157-67
  - 140 patienter med ICP-mätning.
  - 51% intrakraniell hypertension
  - 7% blödningskomplikationer
  - Få v-drän, mestadels epi- eller subduralmätning
- EEG hos West Haven 4, fenytoin i första hand vid kramper

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

23

## Neurointensivvård vid ALF

### Recommendations

Invasive intracranial pressure monitoring should be considered in patients who have progressed to grade 3 or 4 coma, are intubated and ventilated, and deemed at high risk of ICH, based on the presence of >1 of the following variables:

- Young patients with hyperacute or acute presentations
- Ammonia level over 150–200  $\mu\text{mol/L}$  that does not drop with initial treatment interventions (RRT and fluids)
- Renal impairment
- Vasopressor support ( $>0.1 \mu\text{g/kg/min}$ )

II-3

1

Mannitol or hypertonic saline should be administered for surges of ICP with consideration for short-term hyperventilation (monitor reverse jugular venous saturation to prevent excessive hyperventilation and risk of cerebral hypoxia). Mild hypothermia and indomethacin may be considered in uncontrolled ICH, the latter only in the context of hyperaemic cerebral blood flow

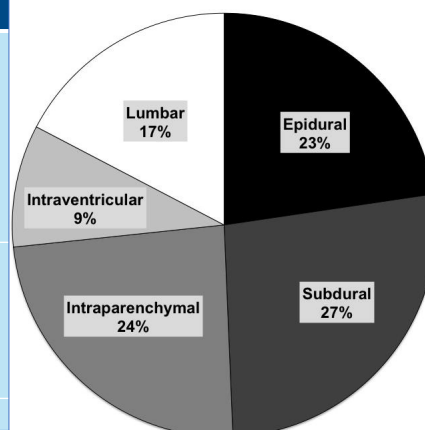
II-2

1

Transcranial Doppler is a useful non-invasive monitoring tool

II-3

1



24

## Infektioner vid ALF

- 60-80% utvecklar bakteriell infektion
  - 50% pneumoni
- Snabbt utvecklad immunsuppression
- 30% svampinfektion vid långdragen intensivvård, främst candidaarter
  - Betaglukan mkt användbart för att utesluta infektion
- Inflammationsparametrar svåra att använda
  - CRP korrelerar med grad av ALF
  - CRP uttrycks i lever
  - PCT verkar inte så mycket bättre
  - Stigande inflammationsparametrar ett observandum
- Bred täckning initialt
  - Meropenem
  - Anidulafungin
  - Vancomycin

25

## ALF – Kassandra 22 år

- Paracetamol, sannolikt 20 g
- Alprazolam 10 mg, en karta tramadol 100 mg
- Hittas medvetslös på förmiddagen. SMS till en vän kl 21 kvällen innan
- ASAT 30, ALAT 10
- PK 1,6
- Kreatinin 105

26

## Kassandra

- S-paracetamol 1200
- Glukos 10
- pCO<sub>2</sub> 6,3
- Myoglobin 250
- Invändningsfri DT hjärna
- Nytt PK på eftermiddagen 2,6
- Ammonium 97

27

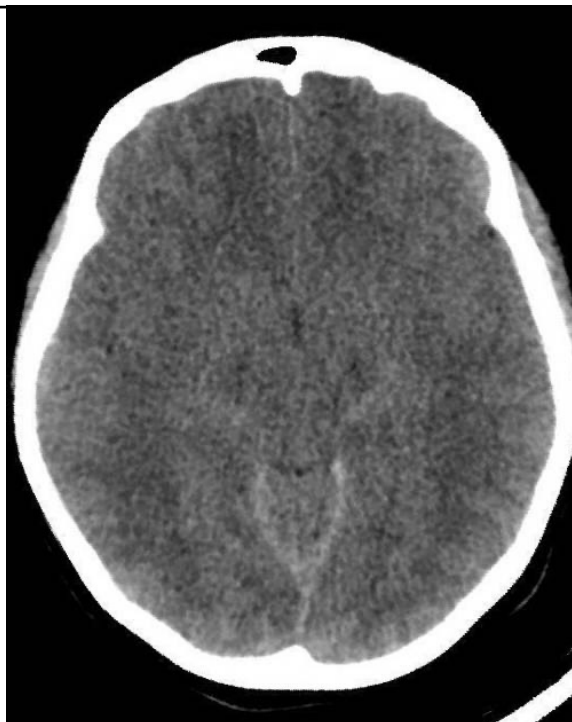
## Dag 2

- Ammonium 120
- PK 3,5
- BE– 8
- Kreatinin 170, bra diures
- West Haven 3
- Intuberas.
- Omfattande provtagning – samråd med hepatolog kring övertag
- Meropenem 1g\*3, anidulafungin 100 mg

28

## Dag 3 - 4

- Sederingspaus och West Haven 4
- EEG med metabol påverkan
- DT hjärna
- Ammonium 250
- Ph 7,2
- PK 6,8
- Laktat i stigande 8 mmol dag 4
- CRRT



29

## Behandling ALF

- Specifik behandling av utlösande orsak
  - Acetylcystein
- Konakion?
- Laktulos?
- Terlipressin-varixblödning och hepatorenalt syndrom
- CRRT
- Hjärnödem
  - DT på vida indikationer
  - Intubation
- Levertransplantation

30

## UK revised criteria for ALF emergency LT listing

Paracetamol ALF	Nonparacetamol ALF
(1) pH <7.25 more than 24h after ingestion and after fluid resuscitation	Favorable causes (viral/ecstasy) with any grade HE INR > 6.5 (PT > 100 s) 3 of: INR > 3.5 (PT > 50 s), age <10 or >40, bili > 300 μmol/l, J-E >7 days
(2) All the following: > INR >6.5 (PT > 100 s) Creatinine >300 μmol/l HE grade ≥3	Unfavorable causes (indeterminate, DILI idiosyncratic) INR > 6.5 (PT > 100 s) In the absence of HE: INR >3.5 and age <10 or >40 In presence of HE: bilirubin >300 μmol/l and J-E >7 days
(3) Liver injury, coagulopathy and HE with: Arterial lactate >5 mmol/l on admission Arterial lactate >4 mmol/l >24 h after admission Exclusion of other causes of elevated lactate	Acute presentation of Wilson disease or Budd–Chiari syndrome Combination of any grade of HE and coagulopathy
(4) Two of three criteria from category 2, in the absence of sepsis, with other evidence of organ failure deterioration	

ALF, acute liver failure; DILI, drug-induced liver injury; HE, hepatic encephalopathy; INR, international normalized ratio; J-E, time from appearance of jaundice to the onset of hepatic encephalopathy; PT, prothrombin time.

Vasquez et al, Curr Opin Crit Care 2022 Apr 1;28(2):198-207

31

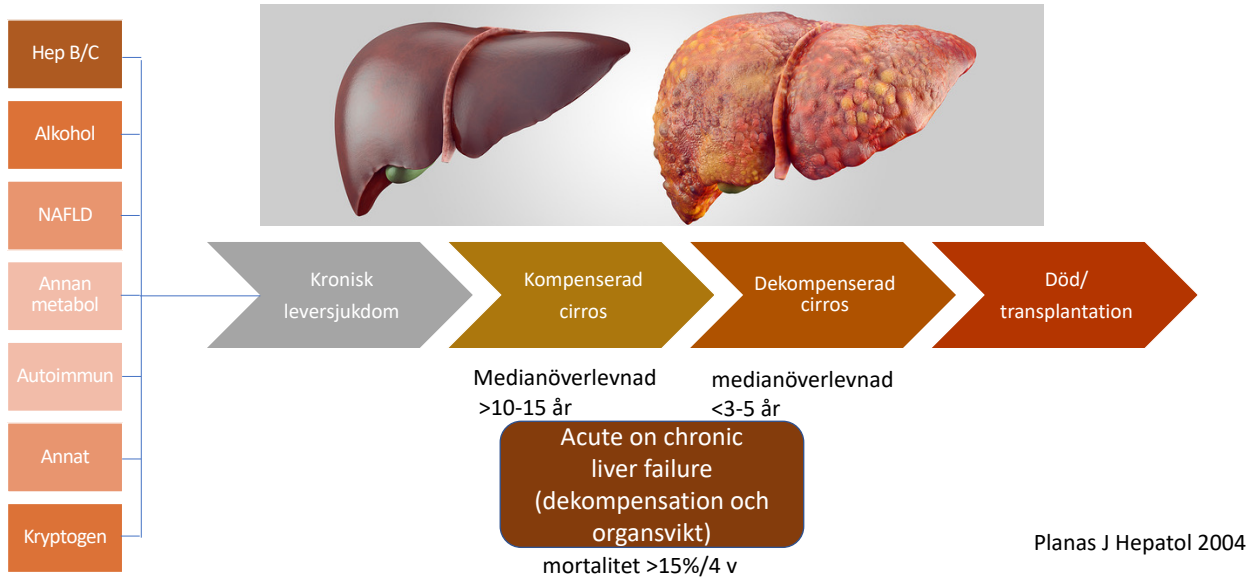
## ALF - huvudbudskap

- Hjärnödemed död
- Propofol/remifentanil - **aldrig** bensodiazepiner
- Antibiotika inklusive svamptäckning med echinocandin
- Samråd med hepatolog
- Kontakt med transplantationscenter

32

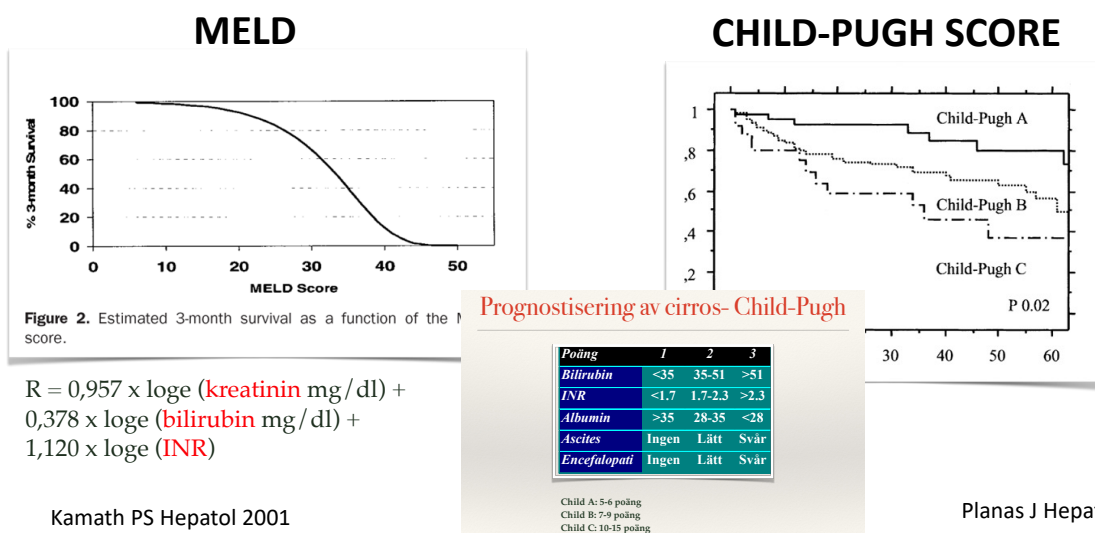


# Kronisk leversjukdom



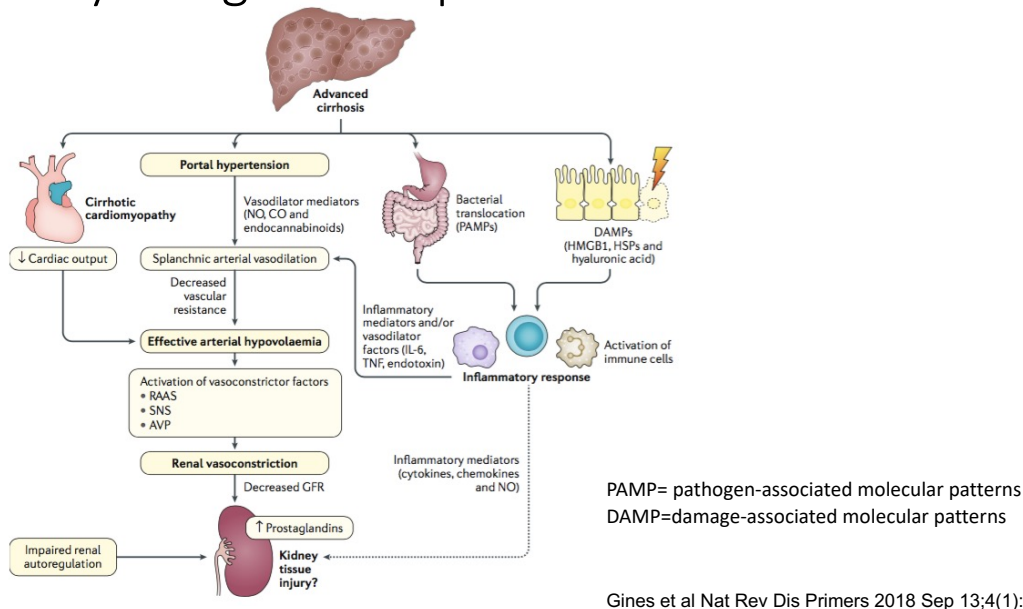
33

# Användbara score vid avancerad kronisk leversjukdom



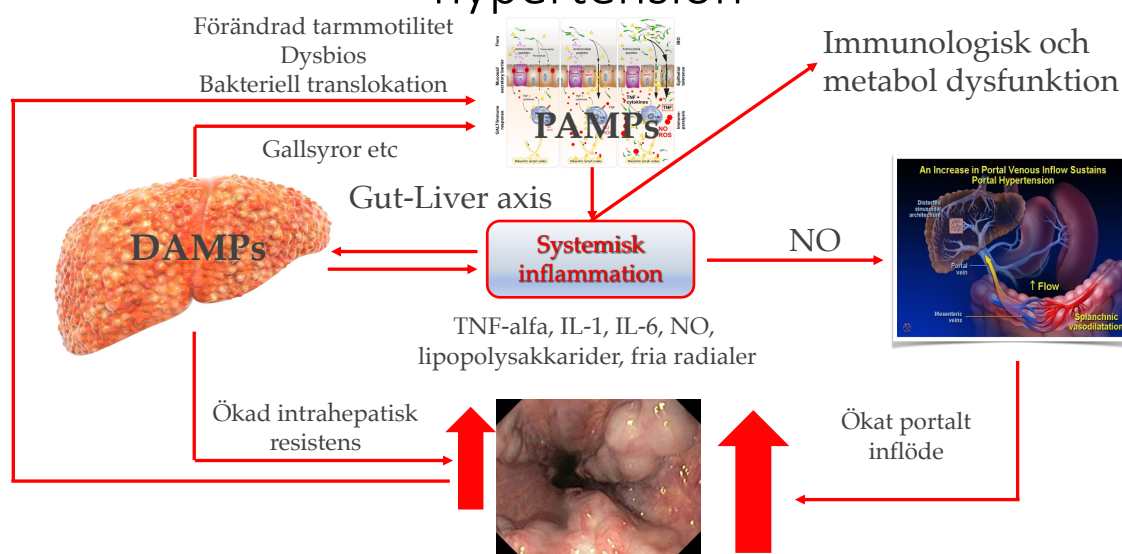
34

## Patofysiologi dekompenenserad cirros



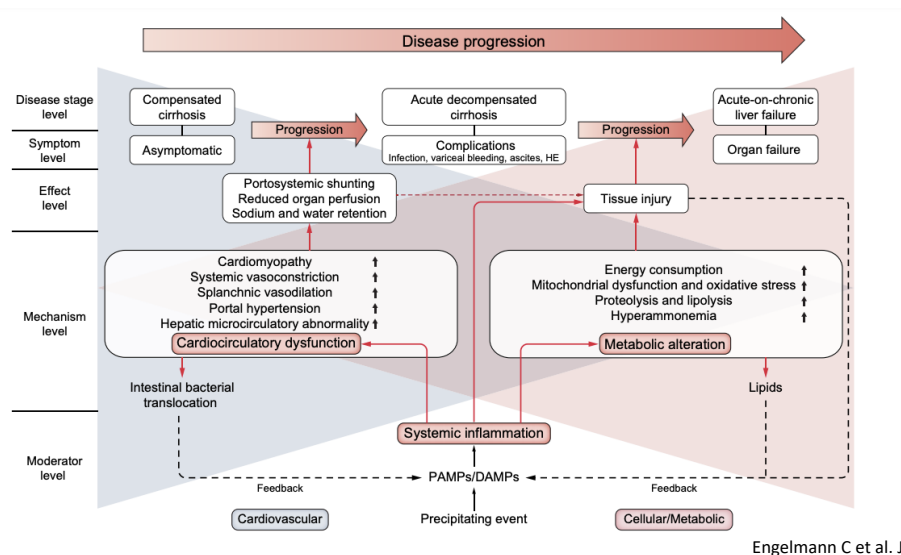
35

## Sambandet mellan inflammation och portal hypertention



36

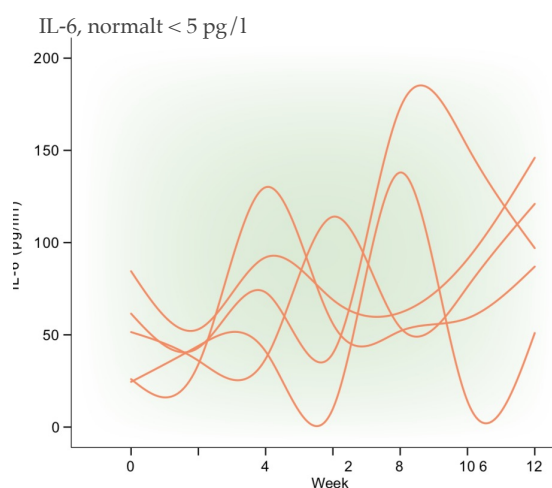
## Patofysiologi dekompenserad cirros



37

## Inflammationen vid cirros är *kronisk*

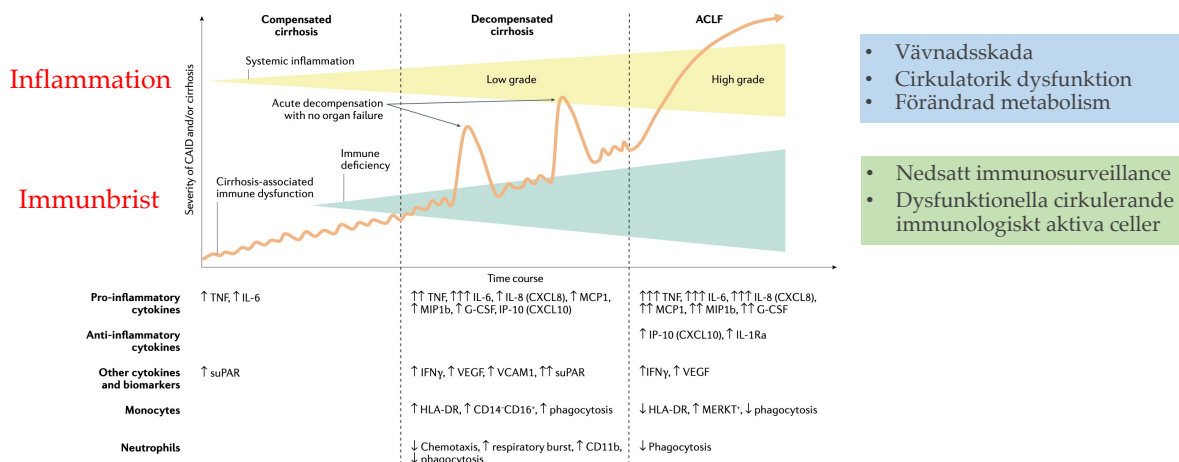
- Bakteriell translokation
- Immunsuppression (CARS)
- Katabolt tillstånd
- Risk för multiorgansvikt



Arroyo, Nat Rev Dis Primers 2016

38

# Cirros-associerad immunologisk dysfunktion



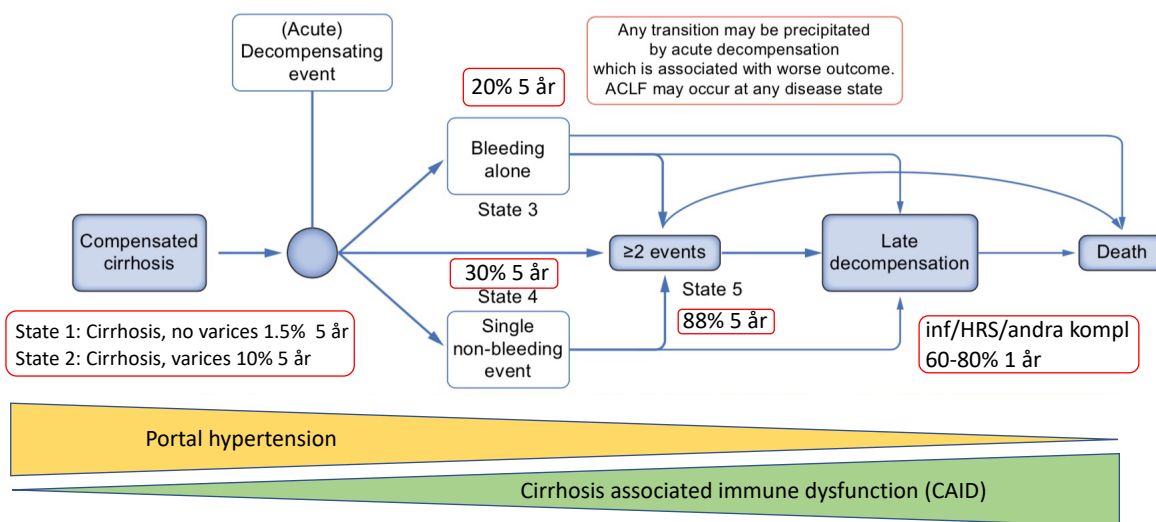
- Vävnadsskada
- Cirkulatorik dysfunktion
- Förändrad metabolism

- Nedsatt immunosurveillance
- Dysfunktionella cirkulerande immunologiskt aktiva celler

Albillos, Nat Rev Gastroenterol and Hepatol 2022

39

# Cirros-“Multi state” model



Modifierad från Jalan, J Hepatol 2021

40

## Leverencefalopati

- Ofta utlöst av GI-blödning, främst varicer, SBP eller infektion
- Neurosteroiden allopregnanolone m.fl. verkar på GABA-a-receptorn
  - Flumazenil
- Shunt
- Merkaptaner
- Zinkbrist
- Ammonium
- Hyponatremi förvärrar
- Laktulos till två avföringar om dagen men viktigast att behandla grundorsak
- EJ HJÄRNÖDEM
- Rifaximin?

41

## Ascites

- Behandlas vid s.k. spänd ascites
- Albumin efter fem liter i normalfallet
  - Albumin direkt vid ACLF
- Diagnostisk ascitespunktion ska alltid göras vid inläggning hos patienter med dekompenenserad cirros!
- Glöm inte odling och prov till labb bestämning av PMN (neutrofila)
- Korrektur av koagulation görs inte

Arora et al., Hepatology 2020 Sep;72(3):1043-1055, EASL  
CPG for the management of patients with decompensated  
cirrhosis 2018;69(2), 406-460

42

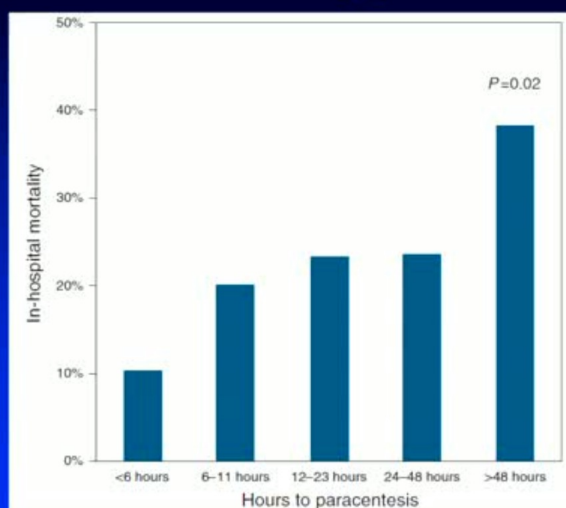
## Spontan bakteriell peritonit

- Translokation av bakterier från tarm
- Kan vara asymtomatisk. Kan ha diffus ömmande buk
- Ascites!
- Diagnos: ascites-neutrofila  $> 0,25 \cdot 10^9$
- Gramnegativ täckning. Cefotaxim som empirisk behandling samt albumin (1,5 g/kg kroppsvikt dag 1, 1 gram/kg dag 3).

EASL CPG for the management of patients with decompensated cirrhosis 2018;69(2), 406–460

43

### Delays in the performance of diagnostic paracentesis in SBP result in a higher mortality



Kim et al. Am J Gastroenterol 2014;109:1436-42

44

## Dekompenserad cirros: Akut njurskada (AKI) och Hepatorenalt syndrom(HRS)?

### Akut njurskada (Acute Kidney Injury-AKI)

- Ett samlingbegrepp för akut njurskada-oavsett orsak.
- Definitionen baseras på dynamiska förändringar av s-kreatinin, ej fastlagda värden.

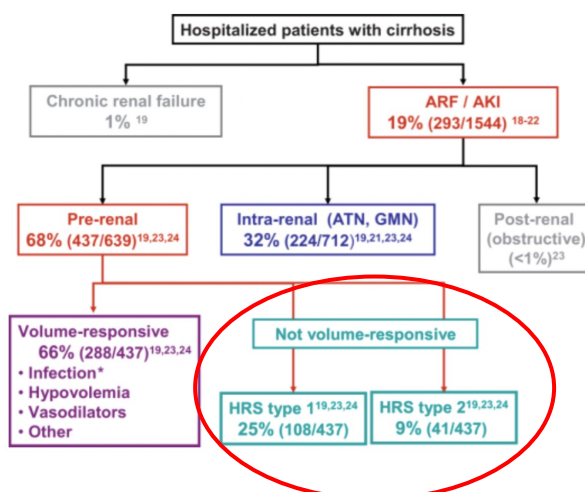
### Hepatorenalt syndrom (HRS)

- Avancerad leversjukdom (cirros, akut leversvikt och ACLF) med portal hypertensiv ascites
- En speciell form av prerenal njursvikt associerad till både cirkulatorisk dysfunktion och systemisk inflammation
- svarar inte på "enbart" rehydrering

Angeli et al, J Hepatol 2015; 62: 968–974, Angeli et al J Hepatol 2019;71: 811–822

45

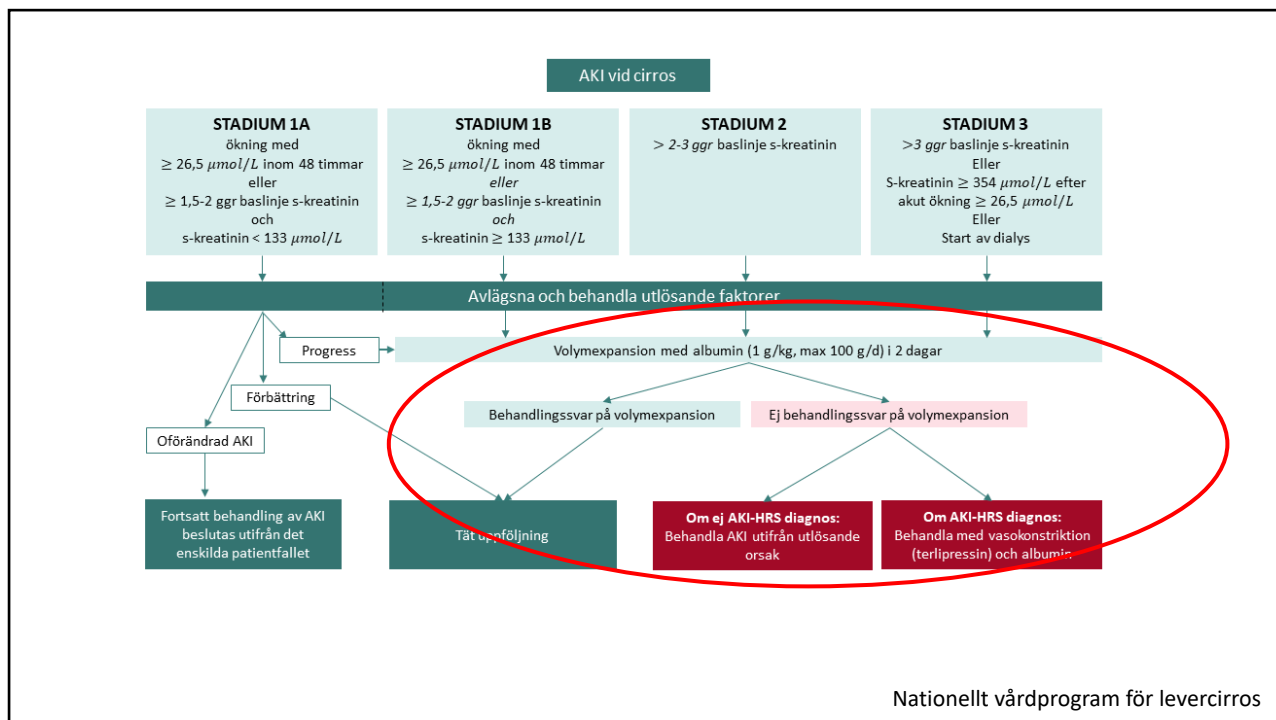
## Patofysiologi-AKI vid cirros-inte enbart HRS



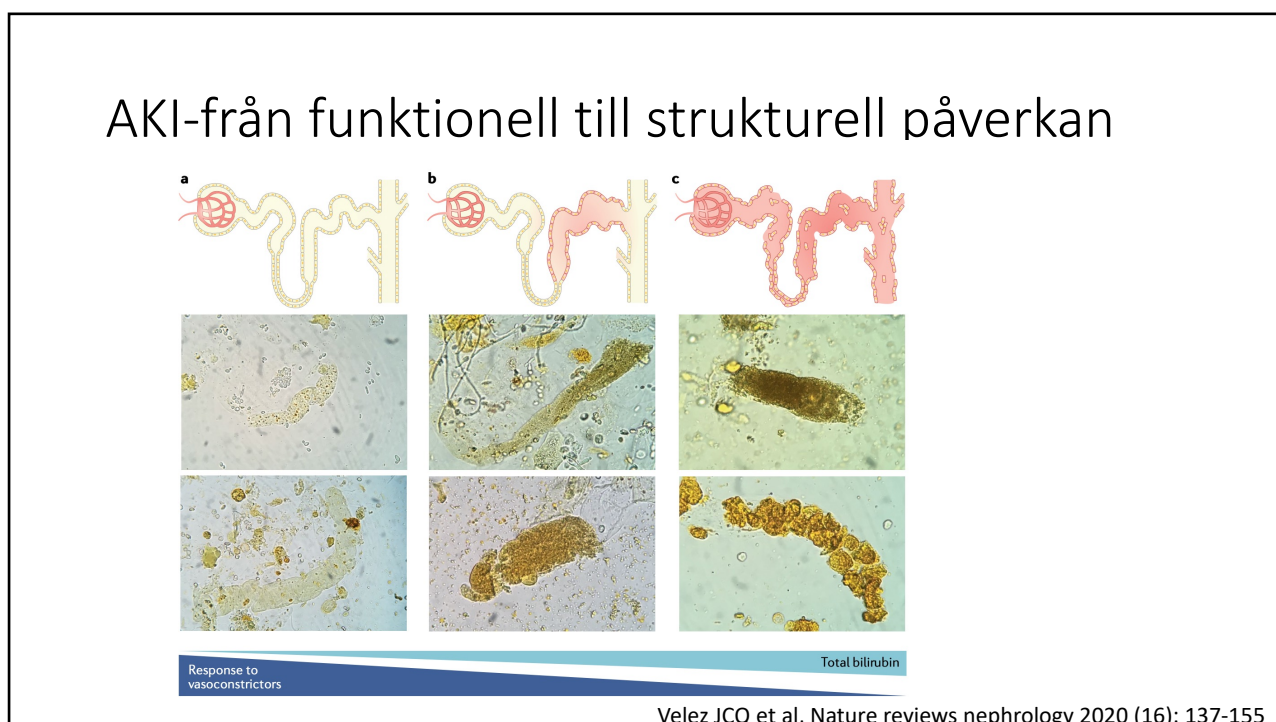
ARF=acute renal failure  
ATN=akut tubulär nekros  
GMN=glomerulonefrit

Garcia-Tsao et al Hepatology 2008;48; 2064-2077

46



47



48



## Hepatorenalt syndrom, HRS-AKI

- Patient med avancerad leversjukdom (cirros med ascites, akut leversvikt, ACLF)
- Uppfyller kriterier för AKI
- Avsaknad av förbättring efter seponering av diuretika och behandling med infusion albumin 1 gram/kilogram kroppsvikt, max 100 gram/dygn under två dygn.
- Uteslut tecken till chock, nyligen använda nefrotoxiska läkemedel och makroskopiska tecken på strukturell orsak till njursvikt inklusive ATN:
  - frånvaro av proteinuri (> 500 mg/dygn),
  - frånvaro av mikrohematuri,
  - ultraljud njurar normalt.

### NYTT:

- *u-NGAL > 220 µg/g på dag 3 efter AKI-diagnos talar för ATN (finns ej tillgänglig för kliniskt bruk)*
- FENa, Fraktionerad utsöndring av natrium,  $(u\text{-Na} \times s\text{-kreatinin}) / (s\text{-Na} \times u\text{-kreatinin})$ 
  - < 0,2% talar för HRS-AKI (nivåer <0.1% bättre prediktion)

Angeli et al, J Hepatol 2015; 62:968-974, EASL CPG for the management of patients with decompensated cirrhosis 2018;69(2), 406–460, Angeli et al. J Hepatol 2019;71: 811–822, Huelin P et al, Hepatol 2019; 70:319-333.

49

## Fraktionerad utsöndring av Natrium

- $FeNa: 100 \times (s\text{-kreatinin} \times u\text{-natrium}) / (s\text{-natrium} \times u\text{-kreatinin})$ 
  - Anges i procent

	Pre-renal	Renal
U-Na (mmol/L)	< 20	> 40
FeNa (%)	< 1 %	> 1 %

- Patienter med cirros och HRS-AKI och Akut tubulär nekros (ATN) ofta ändå < 1%
- **Patienter med HRS-AKI skiljs bättre från ATN om FeNa < 0,2%**

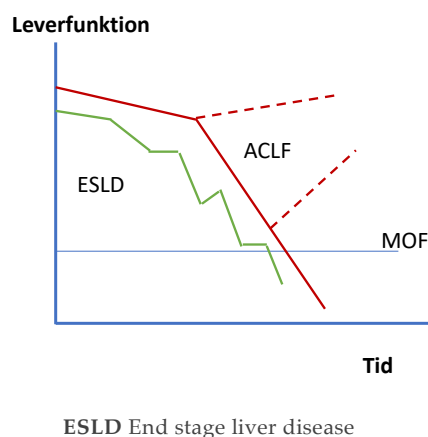
Salerno et al Gut 2007;56;1310-1318, Diamond et al Ann Internal Med 1982;96:597-600, Angeli et al. J Hepatol 2019;71: 811–822

50

## Acute-on chronic liver failure (ACLF)- historia

Under 90-talet började överlevnaden bli bättre vid dekomensationer

- **Varixblödning:** Antibiotika, terlipressin, ligaturbehandling. Primär och sekundär profylax. TIPS
- **Hepatorenal syndrom:** Terlipressin, albumin
- **Betydelse av bakteriella infektioner**
- **IVA-vård**
- **Levertransplantation**
- **En viktig observation**
  - Många patienter förbättrades snabbt på insatt behandling men några försämrades dramatiskt, utvecklade multiorgansvikt (MOF) och dog.



51

## CANONIC-studien

- Prospektiv multicenterstudie (29 universitetskliniker i 9 länder)
- **Syfte:**
  - Definiera ACLF för att identifiera patienter med dekompenenserad cirros med organsvikt (-er) med hög korttids mortalitet (>15%/4 veckor)
  - Kartlägga prevalens, utlösande faktorer och patofysiologiska mekanismer
- **Akut dekomensation**
- **Resultat**
  - 1343 patienter inkluderades
  - 415 (30.9%) hade ACLF vid inläggning eller utvecklade det under vårdtiden

Moreau et al. Gastroenterology 2013; 144: 1426-1437, WJG 2015;21(29): 8964-8973

52

## Acute on chronic liver failure- ACLF

### CLIF-SOFA score

Organ	Variabel	0	1	2	3	4
Liver	Billirubin, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	< 20 $\mu\text{mol/L}$ (-1.1)	$\geq 20$ to < 34 $\mu\text{mol/L}$ ( $\geq 1.1$ to < 1.9)	$\geq 34$ to < 103 $\mu\text{mol/L}$ ( $\geq 1.9$ to < 6.0)	$\geq 103$ to < 205 $\mu\text{mol/L}$ ( $\geq 6.0$ to < 11.9)	> 205 $\mu\text{mol/L}$ (> 11.9) <sup>1</sup>
Kidney	Creatinine, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	< 106 $\mu\text{mol/L}$ (< 1.2)	$\geq 106$ to < 177 $\mu\text{mol/L}$ ( $\geq 1.2$ to < 2.0)	$\geq 177$ to < 309 $\mu\text{mol/L}$ ( $\geq 1.2$ to < 3.5) <sup>1</sup>	$\geq 309$ to < 442 $\mu\text{mol/L}$ ( $\geq 3.5$ to < 5) <sup>1</sup>	> 442 $\mu\text{mol/L}$ (> 5.0) <sup>1</sup>
CNS	HE grade	None	I	II	III <sup>1</sup>	IV <sup>1</sup>
Coagulation	INR	< 1.1	$\geq 1.1$ to 1.25	$\geq 1.25$ to < 1.5	$\geq 1.5$ to < 2.5	$\geq 2.5$ or platelets < 20 <sup>1</sup>
Circulation	MAP (mmHg)	$\geq 70$	< 70	Dopamine $\leq 5$ <sup>1</sup> Dobutamine Terlipressin <sup>1</sup>	Dopamine > 5 <sup>1</sup> Epinephrine $\leq 0.1$ <sup>1</sup> Norepinephrine $\leq 0.1$ <sup>1</sup>	Dopamine > 15 Epinephrine > 0.1 Norepinephrine > 0.1 <sup>1</sup>
Lungs	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 400	> 300 to $\leq 400$	> 200 to $\leq 300$	> 100 to $\leq 200$ <sup>1</sup>	$\leq 100$ <sup>1</sup>
	SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 512	> 357 to $\leq 512$	> 214 to $\leq 357$	> 89 to $\leq 214$ <sup>1</sup>	$\leq 89$ <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Indicates the limit for the definition of organ failure. HE: Hepatic encephalopathy; MAP: Mean arterial pressure; PaO<sub>2</sub>: Arterial oxygen tension; FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspired oxygen; SpO<sub>2</sub>: Peripheral capillary oxygen saturation.

Moreau et al. Gastroenterology 2013; 144: 1426-1437, WJG 2015;21(29): 8964-8973

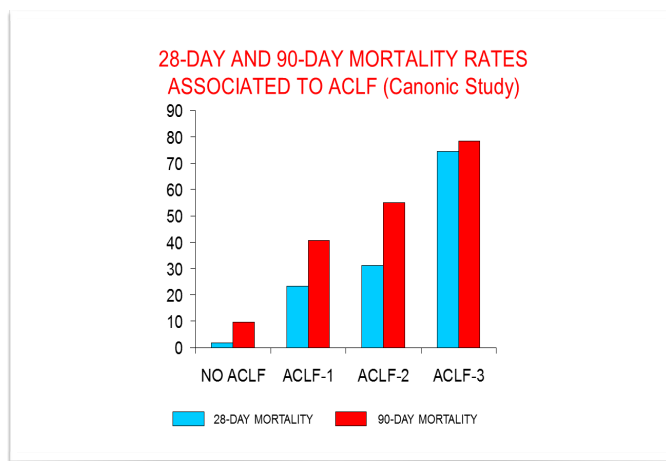
53

## ACLF- gradindelning

- **Grad 1:** Njursvikt (ensam) eller annan organsvikt med samtidig cerebral och/eller renal dysfunktion
- **Grad 2:** Två organsvikter
- **Grad 3:** Tre eller flera organsvikter

**Renal dysfunktion:** s-kreatinin 133-177 mikromol/l (1.5-2.0 mg/dl)

**Cerebral dysfunktion:** Leverencefalopati grad 1-2



Moreau et al. Gastroenterology 2013; 144: 1426-1437, WJG 2015;21(29): 8964-8973

54

# ACLF

## ACLF

De utlösande orsakerna till akut dekomensation i ett kroniskt tillstånd ser olika ut i olika länder. Europa domineras av infektioner och alkohol men knappt hälften av fallen saknar påvisbar etiologi.

### Utlösande orsak hos patient med känd leversjukdom och tidigare leversvikt

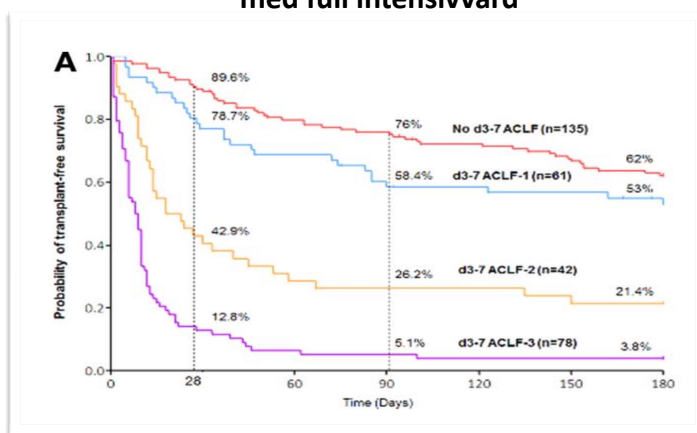
Bakteriell infektion	33 %
Alkohol	25 %
GI blödning	13 %
Flera orsaker	13 %
Ingen påvisbar orsak	44 %

Moreau et al. Gastroenterology 2013; 144: 1426-1437, WJG 2015;21(29): 8964-8973

55

## ACLF- Bedömning av prognos och möjlig transplantation

Bör böras mellan dag 3 och 7,  
med full intensivvård



Gustot T et al, Hepatology 2015; 62 (1); 243-252

56

## ACLF- Behandling av leversjukdom

### Dekompensation

#### Specifik behandling av utlösande faktor

- Antibiotika (inklusive svamptäckning)
- Kortison vid alkoholhepatit
- Alkoholabstinens oavsett genes
- Nukleos(t)idanaloger vid hep B

#### Levertransplantation

- Ja, om leversvikten driver multiorgansvikten!

57

## Koagulation

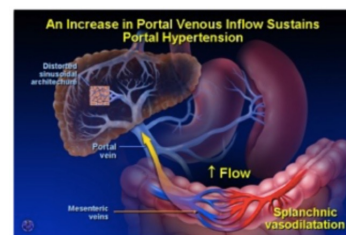
- Balanserad koagulationsrubbnig
- Låga nivåer AT3 mfl faktorer med antikoagulativ effekt
- Frukta inte infarter
- Spara på plasma för att kunna följa PK (och risk för trombos om patienten inte blöder)
- Portatrombos kan vara bifynd
- Upprepad provtagning inkl TEG/ROTEM (viskoelastogram)

EASL CPG J Hepatol 2022 May;76(5):1151-1184

58



## Njurar: HRS-AKI behandling



### Läkemedel

**Terlipressin** (*vasopressinagonist*) 0,5-2 mg/dos intravenöst var 4:e timme alternativt infusion 2-12 mg/dygn (Blandas då i 5% glukoslösning)

Dosökning sker stegvis var 24-48 timme beroende på om s-kreatinin minskar < 25%. Maximal dos 12 mg/dygn.

**Noradrenalin** kan övervägas istället för terlipressin (IVA)

**Albumin** (20% lösning) 20-40 gram/dygn. Var observant på tecken till cirkulatorisk överbelastning

EASL CPG for the management of patients with decompensated cirrhosis 2018;69(2), 406–460

59

## Noradrenalin vs terlipressin

### Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome

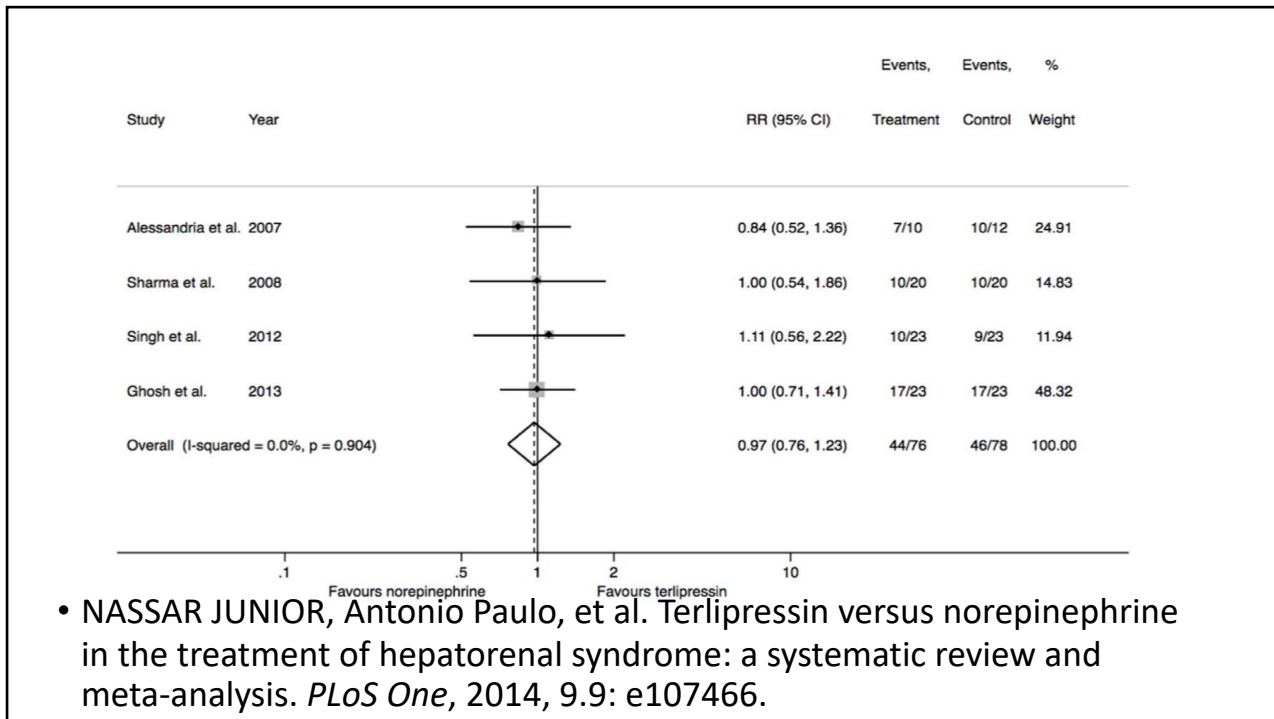
✉ Mads Israelsen, Aleksander Krag, Andrew S Allegretti, Manol Jovani, Alison H Goldin, Rachel W Winter, Lise Lotte Gluud  
Authors' declarations of interest

Version published: 27 September 2017 [Version history](#)

We included 10 randomised clinical trials with 474 participants. The trials compared terlipressin versus noradrenaline (seven trials), octreotide (one trial), midodrine and octreotide (one trial), or dopamine (one trial). All participants in both groups received albumin as cointervention. We classified two trials at low risk of bias and eight trials at high risk of bias in the assessment of mortality and all trials at high risk of bias for remaining outcomes. In five trials, investigators specifically stated that they did not receive funding from for-profit organisations. We had no information about the funding source from the remaining five trials.

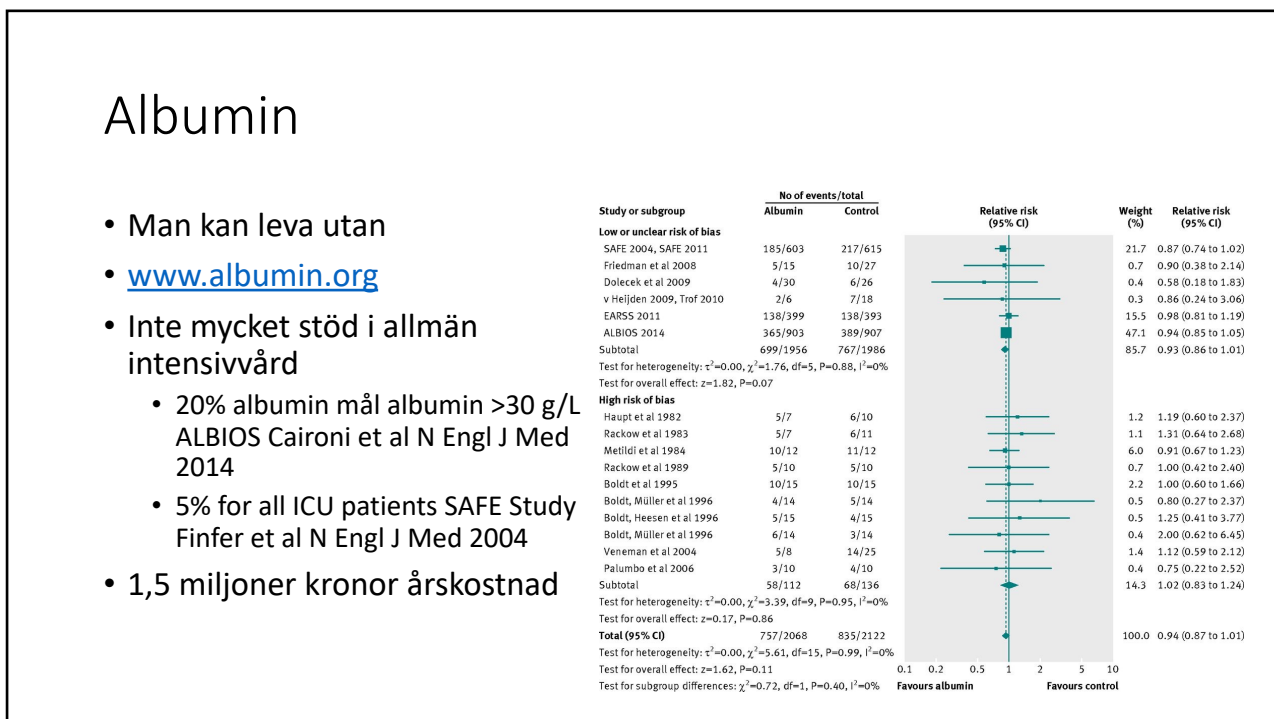
**Terlipressin was not superior or inferior compared** with other vasoactive drugs in regard to mortality when including the two trials with a low risk of bias (RR 0.92, 95% CI 0.63 to 1.36; 94 participants, **very low quality evidence**) or when including all 10 trials (RR 0.96, 95% CI 0.88 to 1.06; 474 participants;  $I^2 = 0\%$ ; **very low quality evidence**).

60



- NASSAR JUNIOR, Antonio Paulo, et al. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9.9: e107466.

61



62

# Albumin vid dekompenserad cirros!

Summary of the panel's indications for the use of HA in patients with cirrhosis.

Clinical condition	Doses and schedules of administration	Indications for the use of HA	Quality of evidence and strength of recommendation
Prevention of PPCD	Paracentesis ≥5 litres	<b>Mandatory in all patients</b>	A1
	Paracentesis <5 litres	Preferred if concerns regarding use of synthetic colloids or crystalloids	B1
Prevention of renal failure after SBP	High-risk patients	<b>Mandatory in all patients</b>	A1
	Low-risk patients*	Consider in individual patients	B1
Diagnosis of HRS	1 g/kg/die for 2 consecutive days	<b>To be used regularly</b>	D1
Treatment of type I HRS (in association with vasoconstrictors)	1 g/kg at diagnosis + 20-40 g/die until vasoconstrictors are stopped	<b>Mandatory in all patients</b>	A1
Long-term treatment of ascites	To be defined	Consider in difficult-to-treat ascites	C1
Treatment of severe hyponatraemia	To be defined	Consider if no response to standard measures	D1
Prevention of renal failure after non-SBP bacterial infections	-	Not indicated at present	B1
Treatment of septic shock	To be defined	Consider in all patients	C1
Treatment of hepatic encephalopathy	-	Not indicated at present	B1

\*Low-risk patients: serum albumin <4 mg/dL and serum creatinine <1 mg/dL.

HA: human albumin; PPCD: post-paracentesis circulatory dysfunction; HRS: hepatorenal syndrome; SBP: spontaneous bacterial peritonitis.

AISF-SMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis  
Caraceni et al Blood Transfusion 2016;14: 8-22

63

# Albumin vid paracentes-prevention mot komplikationer och mortalitet

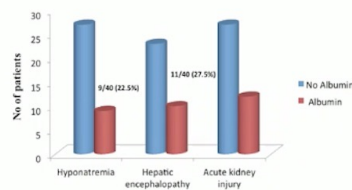
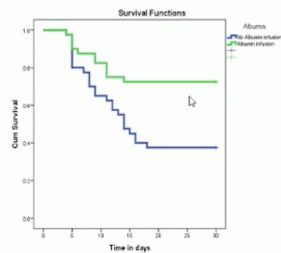
Ascitestappning >5 L

Table 2. Number and Types of Complications During First Hospitalization in Patients in the Three Groups

	Group I (albumin; n = 97)	Group II (dextran 70; n = 93)	Group III (polygeline; n = 99)
Duration (days)	18 ± 28	15 ± 11	17 ± 43
No. of patients with complications	28	28	30
No. of complications	30	43	39
Hyponatremia	14	23	19
Renal impairment	7	8	10
Hepatic encephalopathy	3	5	5
Gastrointestinal bleeding	1	4	1
Bacterial infection	5	3	3
Other	0	0	1
No. of patients with postparacentesis circulatory dysfunction*	17/92 <sup>b</sup>	31/90	37/98
No. of patients who died	2	4	6

Gines et al. Gastroenterology 1996

Ascitestappning < 5 L vid ACLF



Arora et al Hepatology 2020

64



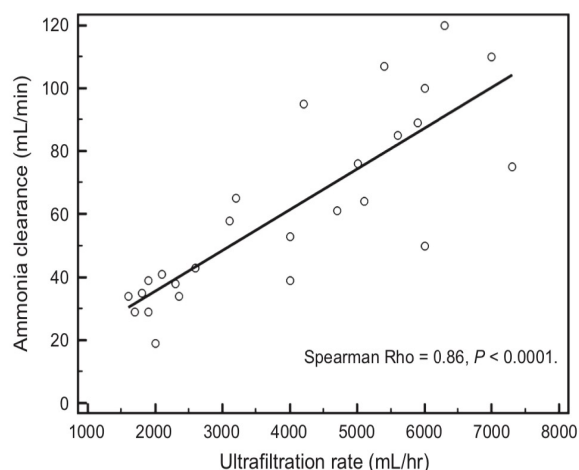
## Antibiotika

- CRP svårt att använda.
- Patienter mycket infektionsbenägna.
- Suboptimalt att gå in i levertransplantation med infektion
- Meropenem (+ vancomycin).
- Svamptäckning – echinocandin

65

## Dialys

- Högdos hemofiltration
- Arterial ammonia >100  $\mu\text{mol/L}$  requiring CRRT using veno-venous HF. low (35 ml/kg/h) vs high (90 ml/kg/h) filtration volume.
  - Slack et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. Liver Int. 2014



66

## Intensivvård

- Konakion
- TPK  $>30 \cdot 10^9/L$
- Glukosinfusion
- Ulcusprofylax
- Avstå bensodiazepiner
- Avstå inte diuretika för att kontrollera vätskebalans
- Intubation vid Westhaven 3
  - Aspirationsrisk
  - Hjärnödem

67

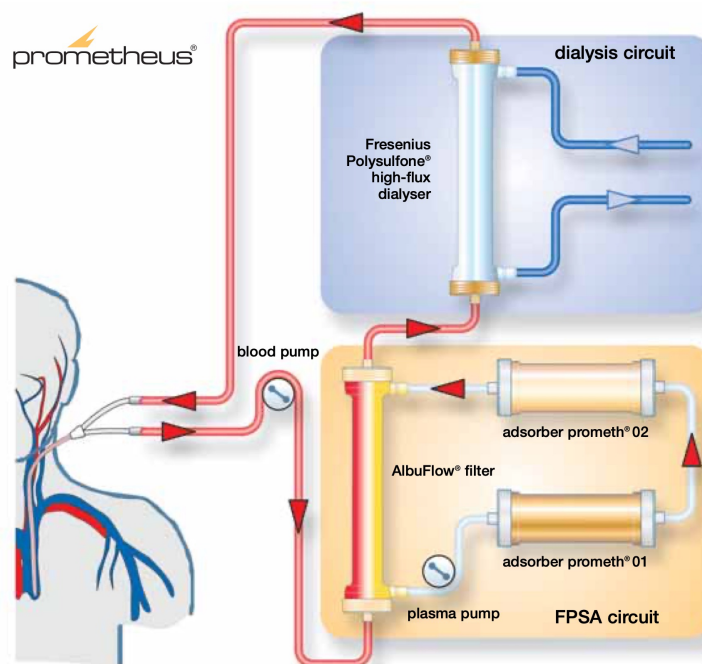
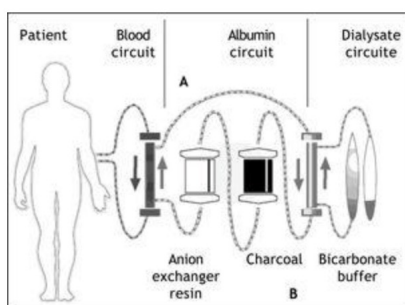
## Extrakorporeal behandling

- MARS
  - Bañares Relief study Hepatology 2013
- Prometheus
  - Kribben Helios Study Gastroenterology 2012
- Plasmaferes?

68

## Extrakorporealt understöd

MARS  
Albmunin i dialysvätska  
Cut-off 50 kDA  
Kan användas med CRRT



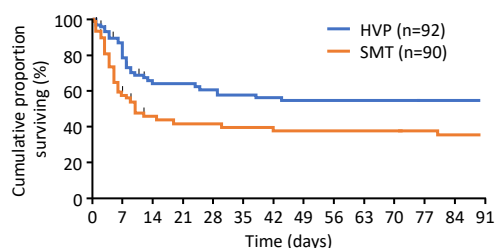
69

- ELAD
  - Hepatoblastomceller
- Hepatassist
  - Grishepatocyter

70

## Artificial and bioartificial liver devices

- Liver-assist devices are intended to provide a 'bridge' to LTx or recovery of liver function, reducing the need for transplant
  - Experience with 'liver support devices' to date has been disappointing
  - High-volume plasma exchange improved outcome in an RCT in ALF\*



Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
Liver support systems (biological or adsorbent) should only be used in the context of RCTs	II-1	1
Plasma exchange in RCTs has been shown to improve transplant-free survival in patients with ALF and to modulate immune dysfunction	I	1
Plasma exchange may be of greater benefit in patients who are treated early and who will not ultimately undergo liver transplant	I	2

\*HVP defined as exchange of 8–12 or 15% of ideal body weight with fresh frozen plasma, for 3 days was superior to SMT regarding transplant-free and overall hospital survival  
Larsen FS, et al. J Hepatol. 2016;64:69–78; EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

71

## Sammanfattning ACLF

- ACLF är en distinkt entitet
- Kunskap krävs om dekomensation
- Laktulos är viktigt vid leverencefalopati men behandla utlösande faktor
- Glöm inte tappa ascites
- Prognostisering efter tre dagar

72

## Leversjukdom på IVA - sammanfattning

- Samarbete med hepatolog och transplantationscentrum
- Vid ACLF är extrahepatiska organsystem avgörande
- Som vid all intensivvård är njursvikt och medvetlöshet ett dåligt tecken och det är infektionerna som dödar.
- Intubera för att förhindra aspiration samt kontrollera ventilation vid risk för hjärnödem.
- CRRT bra och antibiotika ett måste
- Levern som givit upp ger hypoglykemi, hypotermi och till slut laktatstegring.
- Som annan intensivvård men försök känna igen leversvikten