

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF) **– NOVI ENTITET U HEPATOLOGIJI?**

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF) – A NEW ENTITY IN HEPATOLOGY?

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, MLADEN RADIĆ, SANDRA MILIĆ, DAVOR ŠTIMAC*

Deskriptori: Akutno zatajenje jetre – klasifikacija, etiologija, patofiziologija, liječenje, smrtnost; Terminalna bolest jetre – klasifikacija, etiologija, patofiziologija, liječenje, smrtnost; Multiorgansko zatajenje – etiologija, smrtnost

Sažetak. Posljednjih je godina *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) prepoznat kao specifičan i jedinstven oblik zatajenja jetre (obično udružen s akutnim inzultom/oštećenjem) u bolesnika s odranije poznatom ili nepoznom kompenziranom kroničnom bolesti jetre, a praćen je visokim tromjesečnim mortalitetom u odsutnosti *liver support system devices* i/ili transplantacije jetre. Njegove su ključne karakteristike visoka smrtnost, najčešće zbog multiorganskog zatajenja, ali i reverzibilnost ako se precipitirajući čimbenik može staviti pod kontrolu. Ovaj je rad prikazan radi predstavljanja i boljeg razumijevanja ovoga zasebnog i relativno novo opisanog zatajenja jetre.

Descriptors: Liver failure, acute – classification, etiology, physiopathology, therapy, mortality; End stage liver disease – classification, etiology, physiopathology, therapy, mortality; Multiple organ failure – etiology, mortality

Summary. Recently, acute-on-chronic liver failure has been recognized as a specific and unique clinical form of liver failure (usually related to acute insult) in patients with previously known or unknown compensated chronic liver disease. Its main feature is the reversibility, and high short-mortality due to multiorgan failure (MOF) in the absence of liver support system devices and/or liver transplantation. This article aims to introduce the definition and better understanding of this newly developed and unique profile of liver failure.

Liječ Vjesn 2013;135:322–325

Danas razlikujemo tri oblika zatajenja jetre: akutno zatajenje jetre koje se pojavljuje u odsutnosti preegzistentne bolesti jetre, kroničnu dekompenzaciju terminalne bolesti jetre (*end-stage liver disease*) i *acute-on-chronic liver failure* (ACLF), pojam koji označava akutno pogoršanje funkcije jetre u bolesnika koji ima odranije poznatu ili nepoznatu kompenziranu kroničnu bolest jetre. Akutno zatajenje jetre dobro je poznat i definiran klinički entitet, praćen visokom smrtnošću u odsutnosti transplantacije jetre. S druge strane, ciroza jetre je kronična, progresivna i ireverzibilna bolest jetre, koja nastaje kao posljedica perzistentnog djelovanja hepatocelularnog agensa, karakterizirana vezivnom pregradnjom i nekrozom hepatocita, uz gubitak sintetske i metaboličke funkcije jetre.¹ Cirroza može perzistirati godinama u kompenziranoj formi bolesti, no kada se pojave znakovi dekompenzacije bolesti (koji se manifestiraju ikterusom, ascitesom, krvarenjem iz varikoziteta jednjaka i/ili encefalopatijom), prosječno petogodišnje preživljenje ovih bolesnika manje je od 16% i jedinu mogućnost izlječenja pruža transplantacija jetre kojoj može biti podvrgnuto svega oko 20% ovih bolesnika, zbog velike neravnoteže između potencijalnih davatelja i primatelja jetrenog transplantata.²

Posljednjih godina velika se pozornost posvećuje terminu *acute-on-chronic liver failure* (skr. ACLF) koji je prepoznat kao zaseban oblik zatajenja jetre udružen s odranije poznatom ili nepoznom kompenziranom kroničnom bolesti jetre, a praćen je visokom smrtnosti u odsutnosti *liver support system devices* i/ili transplantacije jetre.^{2,3}

Definicija ACLF-a

Pojam *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) prvi je put upotrijebljen 1995. kako bi se opisalo istodobno djelovanje

akutnog i kroničnog *inzulta*, a sve mu se više pozornosti posvećuje od uvođenja albuminske dijalize. Sve do 2008. godine nije postojala jasna definicija ovoga pojma i sve do tada objavljene studije upotrebljavale su vlastitu definiciju ACLF-a, bez konzistentne podudarnosti u definiranju kriterija zatajenja jetre, kriterija za definiranje akutnog *inzulta* i popratne bolesti jetre. Azijsko udruženje za bolesti jetre (*Asian Pacific Association for the Study of Liver* – APASL) objavilo je 2008. godine preporuke za definiranje ovoga pojma kao zasebnog i novog oblika zatajenja jetre. Prema APASL-ovim preporukama zatajenje jetre u ACLF-u u bolesnika s odranije poznatom ili nepoznom kompenziranom kroničnom bolesti jetre definirano je kao »akutna epizoda koja se manifestira žuticom (serumski bilirubin ≥ 86 $\mu\text{mol/L}$) i poremećajem koagulacije (PV $\leq 0,40$ ili INR $\geq 1,5$), uz pojavu ascitesa i/ili encefalopatije unutar 4 tjedna od pojave žutice«.^{1,4} Potom su radne grupe Američkog (*American Association for the Study of Liver Disease* – AASLD) i Europskog udruženja za bolesti jetre (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) definirale ACLF kao: »akutno pogoršanje preegzistentne kronične bolesti jetre najčešće povezane s nekim precipitirajućim faktorom i udruženo s visokim tromjesečnim mortalitetom zbog multiorganskog zatajenja«.⁵

* **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka** (Ivana Mikolašević, dr. med.; Mladen Radić, dr. med.; prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Mikolašević, Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, Rijeka; e-mail 1: ivana.mikolasevic@yahoo.com; e-mail 2: ivana.mikolasevic@gmail.com

Primljeno 20. ožujka 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

Iako postoje mnoge sličnosti između ACLF-a i kronične dekompenzacije ciroze jetre, postoje i tri bitne razlike koje ACLF stavljaju u poziciju zasebnoga kliničkog entiteta. Prvo, razvoj zatajenja jetre i disfunkcije drugih organskih sustava u bolesnika s ACLF-om puno je brži nego u bolesnika s terminalnom bolesti jetre. Prema dostupnoj literaturi taj period varira od 2 do 12 tjedana. Drugo (što je možda od puno većeg značenja), u ACLF-u postoji komponenta reverzibilnosti zatajenja jetre ako na vrijeme djelujemo na precipitirajući faktor, što bolesniku može omogućiti povratak na ishodišnu razinu zdravstvenog stanja. Naime, bolesnici s ACLF-om imaju veću funkcionalnu masu hepatocita i prethodno dobro kompenziranu bolest jetre, što pruža mogućnost oporavka. Treće, bolesnici s ACLF-om imaju značajno višu tromjesečnu smrtnost (od 46% do 89%) nego bolesnici s terminalnom bolesti jetre.^{2,6} Prema podacima Olsona i sur. u ACLF-u 23% bolesnika s MELD-skorom 20 i 35% bolesnika s MELD-skorom 30 umrlo je unutar 30 dana od prijma u bolnicu, u usporedbi s bolesnicima s terminalnom bolesti jetre i identičnim MELD-skorom koji su imali 3%-tnu, odnosno 12%-tnu smrtnost unutar 30 dana od primitka u bolnicu.⁵

Etiologija akutnog *inzulta* i popratne kronične bolesti jetre

Etiologija akutnih epizoda razlikuje se ovisno o zemljopisnom području, a uključuje infektivne, neinfektivne, ali i »kriptogene« uzroke.^{1,5}

1. Infektivni uzroci:

- hepatotropni virusi
- reaktivacija hepatitis B ili C-virusne infekcije (sponšana ili kao posljedica imunosupresije)
- druge (bakterijske, parazitske i gljivične) infekcije koje zahvaćaju jetru
- sepsa – sepsa je važan faktor progresije i odluke o načinu liječenja bolesnika s ACLF-om, prijetno je djeluje li ona kao zaseban entitet (budući da je precipitirajući faktor za razvoj ACLF-a). S druge strane, prema APASL-ovim preporukama svaki infektivni agens koji zahvaća jetru i uzrokuje akutno pogoršanje njezine funkcije trebao bi biti uključen u ovu podjelu. Sepsa je prihvaćena kao etiološki čimbenik akutnog oštećenja u ACLF-u i od američkih i od europskih stručnjaka.

2. Neinfektivni uzroci:

- konzumacija alkohola unatrag četiri tjedna
- upotreba hepatotoksičnih lijekova ili biljaka
- reaktivacija autoimunosti ili metaboličke bolesti jetre
- kirurške intervencije
- krvarenje iz varikoziteta jednjaka

3. Kriptogeni uzrok

Konzumacija alkohola i upotreba hepatotoksičnih lijekova odgovorne su za većinu akutnih epizoda ACLF-a u zapadnim zemljama. S druge strane, infekcije dominiraju u istočnim zemljama. Od svih infekcija reaktivacija hepatitis B-virusne infekcije najčešći je uzrok ACLF-a u azijskim zemljama, dok je superinfekcija virusom hepatitisa E u bolesnika s kroničnim hepatitisom B najčešći uzrok ACLF-a u Indiji.^{1,2,5,7}

Akutno oštećenje koje pogađa bolesnike s ACLF-om etiološki je slično onomu koje se pojavljuje u bolesnika s akutnim ili fulminantnim zatajenjem jetre, ali ih razlikuje postojanje prilježne kronične bolesti jetre u ACLF-u. Slijedom navedenoga, sljedeći korak u pristupu bolesniku s ACLF-om jest definiranje prilježne bolesti jetre koja je bila do trenut-

ka razvoja ACLF-a kompenzirana. Prema APASL-ovim preporukama bolesti koje se označavaju kao »popratna kronična bolest jetre« u ACLF-u su:¹

- kompenzirana ciroza neovisno o etiologiji,
- kronični hepatitis,
- nealkoholni steatohepatitis (NASH),
- kolestatske bolesti jetre,
- metaboličke bolesti jetre.

Etiološki profil prilježne kronične bolesti jetre u ACLF-u po zemljopisnoj je distribuciji sličan etiološkoj raspodjeli ciroze jetre općenito. Alkoholna bolest jetre čini 50–70% popratne kronične bolesti jetre u ACLF-u u zapadnim zemljama, dok su virusni hepatitis zastupljeni s 10–15%. Česti etiološki faktor u zapadnim je zemljama i NASH, ali ne i masna jetra. U fazi razvoja ACLF-a dijagnoza NASH-a je moguća jedino patohistološkom verifikacijom, odnosno perkutanom ili transjugularnom biopsijom jetre. S druge strane, u azijskim zemljama alkoholna bolest jetre kao etiološki faktor prilježne kronične bolesti jetre u ACLF-u zastupljena je u svega 15% slučajeva, dok najveći dio (oko 70%) čini kronična hepatitis B-virusna infekcija.^{1,4,7}

Multiorgansko zatajenje kao posljedica ACLF-a

Multiorgansko zatajenje (MOF) centralna je komponenta u ACLF-u koja slijedi jetrenu disfunkciju. Naime svi su organski sustavi zahvaćeni, a osobito cirkulacija, mozak, bubrezi i jetra. U većine bolesnika s ACLF-om uzrok smrti je MOF. Zatajenje jetre tipično je udruženo s poremećenom metaboličkom funkcijom, koja se manifestira hiperbilirubinemijom (klinički ikterusom) i encefalopatijom te sniženom sintetskom funkcijom uz razvoj ascitesa i poremećaja koagulacije.^{2,6}

Danas se smatra da su u patofiziologiji ACLF-a ključna tri mehanizma: disfunkcija prirodnog imunostnog sustava, intestinalna bakterijska translokacija i cirkulatorna disfunkcija.⁶ Nadalje, smatra se da sindrom sustavnog upalnog odgovora (*systemic inflammatory response syndrome*, skr. SIRS) karakteriziran predominantno proinflammatorym citokinima (predominantno interleukinom 6 – IL-6 i faktorom alfa koji nekrotizira tumor – TNF α) uzrokuje tranziciju iz stabilne bolesti jetre u ACLF. Vjeruje se da proinflammatory citokini posreduju hepatalnu upalu, apoptozu i nekrozu hepatocita, kolestazu i fibrozu.³ Naime, Washmuth i sur.⁸ pokazali su da bolesnici s ACLF-om imaju imunostni »defekt« koji je komparabilan s onim u bolesnika sa sepsom. Prirodni imunostni sustav prva je crta obrane od infekcija. Glavne efektorske stanice prirodnog imuniteta jesu fagocitne stanice, kao što su makrofagi, neutrofil i monociti. Jetra je važan dio prirodnog imunostnog sustava, jer Kupfferove stanice čine 80–90% tkivnih makrofaga u organizmu. S obzirom na njihovu anatomsku lokalizaciju, u lumenu jetrenih sinusoida, one čine prvu crtu obrane od bakterija i toksina koje portalnim krvotokom dolaze iz probavnog sustava. Glavni put aktivacije ovih stanica nastaje djelovanjem gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija ili bakterijskog lipopolisaharida (LPS). Naime, smatra se da je u bolesnika s ACLF-om povećana crijevna propusnost, a time i bakterijska translokacija, te posljedično i aktivacija Kupfferovih stanica. Aktivirane Kupfferove stanice proizvode niz upalnih medijatora kao što su citokini, kemokini, proteolitički enzimi i drugi. Masivno otpuštanje proinflammatoryh citokina u sistemsku cirkulaciju vodi razvoju SIRS-a. Nadalje, aktivirane Kupfferove stanice proizvode vazoaktivne tvari kao što su endotelin 1, tromboksan A2 i dušični oksid (NO) te niz pro-

staglandina, što je mehanizam koji je odgovoran za mikrocirkulatornu jetrenu disfunkciju. Kupfferove su stanice odgovorne i za transformaciju zvjezdastih stanica u miofibroblaste, koji dovode do porasta intrahepatalne vaskularne rezistencije, posljedično do porasta portalnog tlaka i mezenzenterijalne arterijske vazodilatacije. Slijedom navedenoga, disfunkcija prirođenog imuniteta i bakterijska translokacija dovode do niza cirkulatornih poremećaja. Ovi bolesnici imaju hiperdinamsku cirkulaciju. Srčani minutni volumen povećan je uz prisutnu sistemsku vazodilataciju. Srednji arterijski tlak je snižen. Na razini splanhničkog sustava prisutna je arterijska vazodilatacija te portalna hipertenzija. Sve navedeno vodi renalnoj hipoperfuziji, zbog čega dolazi do aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), pojačanog oslobađanja anti-diuretškog hormona (ADH) i posljedično retencije natrija i vode. Posljedično, cirkulatorna insuficijencija u ACLF-u karakterizirana je nemogućnošću postizanja optimalnoga srednjeg arterijskog tlaka primjenom plazma-ekspandera, što često zahtijeva primjenu vazoaktivnih lijekova. Poremećena perfuzija bubrega javlja se već u ranim stadijima ACLF-a. Renalna vazokonstrikcija i razvoj hepatorenalnog sindroma neke su od najtežih komplikacija ACLF-a i često su točka s koje je oporavak manje izgledan. ACLF je udružen i sa znatnom neutrofilnom disfunkcijom, što posljedično vodi povećanom riziku od razvoja infekcija, disfunkcije drugih organskih sustava i smrti.^{2,3,6}

Prognoza i terapija

Prema većini studija bolesnici s ACLF-om imaju visoku ranu smrtnost koja se kreće od 46% do 89% unutar tri mjeseca od razvoja ACLF-a i u najvećem broju slučajeva posljedica je multiorganskog zatajenja.⁶ Trenutačno se primjenjuju tri modaliteta liječenja u ovih bolesnika, a to su: antivirusni lijekovi, *liver support system devices* i transplantacija jetre.^{1,3,4}

Antivirusne lijekove potrebno je primijeniti u bolesnika s ACLF-om kao posljedicu hepatitis B-virusne infekcije. Naime, kronična hepatitis B-infekcija dobro je poznat uzrok povećanog mortaliteta i morbiditeta te najčešći uzrok ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma u azijskim zemljama. Reaktivacija kroničnog hepatitisa B može nastati spontano ili kao posljedica bilo kojeg oblika imunosupresije. Velik broj bolesnika sa spontanom reaktivacijom hepatitis B-virusne infekcije (HBV) može se prezentirati visokim vrijednostima aminotransferaza (pretežno alanin aminotransferaze – ALT), ikterusom i zatajenjem jetre, odnosno razvojem ACLF-a. Iako ovakva klinička manifestacija može biti vrlo slična akutnoj hepatitis B-infekciji i akutnom zatajenju jetre, razlikuje ih postojanje odranije poznate ili nepoznate kronične bolesti jetre. Naime, egzacerbacija kronične bolesti jetre može biti i prva manifestacija bolesti u bolesnika koji prije nisu znali da boluju od kronične hepatitis B-infekcije. Prognoza u bolesnika sa spontanom egzacerbacijom kronične hepatitis B-infekcije koja vodi razvoju ACLF-a loša je, s visokom smrtnosti koja se kreće od 30 do 70% u odsutnosti transplantacije jetre, a koja velikom broju bolesnika nije dostupna. Osim navedenoga u liječenju ovih bolesnika moguće je primijeniti antivirusne lijekove.^{9,10} U studiji koja je provedena na Tajvanu¹¹ pokazalo se da primjena lamivudina poboljšava ishod u ACLF-u induciranom hepatitisom B, ali samo u slučajevima umjerene hiperbilirubinemije (bilirubin < 20 mg/dL). Ispitivana je učinkovitost primjene tenofovira u ovih bolesnika jer je poznato da ovaj analog nukleozida brzo suprimira replikaciju HBV-a te da je

učinkovit i u lamivudin-naivnih i u lamivudin-rezistentnih bolesnika.⁹ U navedenoj studiji tenofovir se pokazao učinkovitim u supresiji virusne replikacije, poboljšanju MELD i Child-Pughova bodovnog sustava, kao i ishoda (smanjenja tromjesečne smrtnosti) bolesnika s ACLF-om potaknutim HBV-om.

Možda najveći problem u pristupu bolesnicima s ACLF-om jest prepoznavanje onih kojima je potreban agresivan pristup, tko su kandidati za transplantaciju, a kojima je možda potreban neki od *liver support system devices* kao premošćivanje do transplantacije ili kao konačna metoda liječenja. Studije o učinkovitosti primjene *liver support system devices* u ACLF-u kontroverzne su. Učinkovitost MARS-a (engl. *molecular adsorbents recirculating system*) i Prometheusa (engl. *FPSA – fractionated plasma separation and adsorption*) zasniva se na citokinskoj hipotezi nastanka ACLF-a. Naime, kao što je već spomenuto, SIRS, karakteriziran pretežno proinflammatorym profilom citokina, može dovesti do prelaska stabilne i kompenzirane kronične bolesti jetre u ACLF. Smatra se da proinflammatory citokini pogoduju razvoju hepatalne upale, apoptoze i nekroze jetrenih stanica, kolestazi i fibrozi. Slijedom navedenoga, pretpostavlja se da uklanjanje ovih medijatora upale može biti učinkovito u liječenju bolesnika s ACLF-om. Osim eliminacije citokina, MARS i Prometheus pokazali su se korisnima u eliminaciji drugih vodotopljivih toksina ili onih vezanih za albumine, a koji se pojačano stvaraju zbog zatajenja jetre.^{4,5,12} Prema studiji Guo i sur.¹³ MARS se pokazao učinkovitim u eliminaciji nekih proinflammatoryh citokina kao što su TNF α , IL-4, IL-6, IL-8 i interleukin γ . Još neke druge studije pokazale su da upotreba MARS-a dovodi do znatne redukcije hiperbilirubinemije, poboljšanja encefalopatije, sistemske vaskularne vazodilatacije i poboljšanja srčanoga minutnog volumena.^{1,14} Naime, u studiji Lalemana i sur.¹⁵ MARS, ali ne i Prometheus (vjerojatno zbog gubitka serumskih albumina tijekom tretmana) pokazao se učinkovitim u povišenju srednjeg arterijskog tlaka i sistemske vaskularne rezistencije paralelno sa smanjenjem reninske aktivnosti plazme, snižavanjem razine aldosterona, noradrenalina i vazopresina. S druge strane, Khuroo i sur.¹⁶ u svojoj metaanalizi nisu dokazali korist primjene MARS-a. Nadalje, dvije manje randomizirane studije^{17,18} pokazale su da primjena MARS-a poboljšava preživljenje bolesnika s ACLF-om. Nasuprot njima dvije veće studije (RELIEF i HELIOS)^{19,20} nisu dokazale učinkovitost MARS-a, odnosno Prometheusa u preživljenju bolesnika podvrgnutih ovim metodama liječenja u odnosu na one koji su liječeni standardnim metodama liječenja. Primjena ovih, kao i ostalih oblika *liver support system devices* kao premošćivanja do transplantacije ili kao konačna metoda liječenja u bolesnika s ACLF-om zahtijeva buduća prospektivna istraživanja.

Transplantacija jetre jedina pruža mogućnost izlječenja kada se u bolesnika s ACLF-om razvije multiorgansko zatajenje. Za razliku od bolesnika s akutnim zatajenjem jetre, trenutačno ne postoji mogućnost uvrštavanja ovih bolesnika na »urgentnu listu« čekanja za transplantaciju jetre. Kao posljedica navedenoga mortalitet ovih bolesnika koji se nalaze na listi čekanja vrlo je visok. Oskudni su podaci o dugoročnom ishodu bolesnika u kojih je zbog ACLF-a obavljena transplantacija jetre.^{1,21} Prema retrospektivnoj studiji iz Hong Konga²¹ pokazalo se da su bolesnici u kojih je zbog ACLF-a obavljena transplantacija jetre imali dugoročno jednako preživljenje, kao i oni u kojih je obavljena transplantacija zbog akutnog zatajenja jetre. Iako ova metoda liječenja jedina pruža mogućnost izlječenja, u bolesnika s ACLF-om

nije jasno definirano vrijeme kada bolesnika valja uputiti u transplantacijski centar i nisu jasno definirane indikacije za uvrštavanje bolesnika na liste čekanja za transplantaciju jetre. Prema nekim autorima u nekih bolesnika s ACLF-om, odnosno u onih u kojih je ACLF posljedica egzacerbacije kronične hepatitis B-infekcije (s obzirom na to da ovi bolesnici imaju klinička obilježja slična onima s fulminantnim zatajenjem jetre) prihvatljiva je primjena *King's college hospital criteria*, uz potrebu za urgentnijom transplantacijom u slučaju razvoja hepatorenalnog sindroma.^{1,4,21-23}

Grupa autora Azijskog udruženja za bolesti jetre (APASL) dala je 2008. preporuke kada u bolesnika s ACLF-om obaviti, a kada ne transplantaciju jetre:¹

Preporuke kada treba transplantirati:

- transplantaciju jetre treba obaviti prema prognostičkim pokazateljima koji sugeriraju smrtni ishod u sljedeća tri mjeseca (2b, B);
- potrebna je ranija intervencija u slučaju razvoja hepatorenalnog sindroma (HRS) (2b, B)
 - transplantacija se ne preporučuje u slučaju hepatorenalnog sindroma s anurijom (3b, C);
 - rezultati transplantacije su bolji ako se prethodno u terapiji HRS-a primijeni telipresin (2b, B).

Preporuke kada ne treba pristupiti transplantaciji:

- hemodinamska nestabilnost i potreba za visokim dozama inotropnih lijekova (sepsa, krvarenje) (2a, B);
- teška bakterijska infekcija (2a, B);
- gljivična infekcija (2a, B);
- edem mozga ili intrakranijalno krvarenje (1a, A).

Kao što je iz prethodnog teksta vidljivo, za velik dio ovih preporuka stupanj preporuke i razina dokaza su niski, stoga su potrebna daljnja istraživanja koja će pokazati kada i u kojih bolesnika s ACLF-om treba obaviti transplantaciju jetre kao definitivnu metodu liječenja ovih bolesnika.

Zaključak

Acute-on-chronic liver failure nedavno je predstavljen i zaseban klinički entitet praćen visokim mortalitetom, koji je u najvećem broju slučajeva posljedica razvoja multiorganskog zatajenja. Unatoč velikom napretku u razumijevanju i liječenju mnogih bolesti jetre, podaci o kliničkoj prezentaciji, patofiziologiji, prediktorima ishoda i liječenju bolesnika s ACLF-om danas su nedovoljni te su nužna daljnja prospektivna istraživanja koja će nam pružiti nove informacije, a time i jasno definirane preporuke o pristupu bolesnicima s ovim relativno novim oblikom zatajenja jetre.

LITERATURA

1. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA i sur. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatology* 2009;3:269–82.
2. Laleman W, Verbeke L, Meersseman P i sur. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(4):523–37.
3. Graziadei IW. The clinical challenges of acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2011;31(Suppl 3):24–6.
4. Rajneesh AR, Rangan K, Thomas V. Acute on chronic liver failure. *Calicut Med J* 2011;9(2):e6.
5. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:165–9.
6. Verbeke L, Nevens F, Laleman W. Bench-to bedside review: Acute-on-chronic liver failure – linking the gut, liver and systemic circulation. *Crit Care* 2011;15:233.
7. Garg H, Kumar A, Garg V, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Dig Liv Dis* 2012;44:166–71.
8. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E i sur. Patients with acute on chronic liver failure displays »sepsis-like« immune paralysis. *J Hepatol* 2005; 42:195–201.
9. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011; 53:774–80.
10. Huang K, Hu JH, Wang HF i sur. Survival and prognostic factors in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2011;17(29):3448–52.
11. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:322–7.
12. Stauber RE, Krisper P. MARS and Prometheus in acute-on-chronic liver failure: toxin elimination and outcome. *Tx Med* 2010;22:333–8.
13. Guo LM, Liu JY, Xu DZ i sur. Application of molecular adsorbents recirculating system to remove NO and cytokines in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Liver Int* 2003; 23(Suppl 3):16–20.
14. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP i sur. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004;10:1109–19.
15. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P i sur. Effect of molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 2006;10:R108.
16. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta analysis. *Liver Transpl* 2004;10:1099–106.
17. Mitzner SR, Stange J, Klammt S i sur. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: result of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6: 277–86.
18. Heemann U, Treichel U, Looock J i sur. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002;36:949–58.
19. Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M. Extracorporeal liver support with the molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with acute-on-chronic liver failure (AOC-LF). The RELIEF trial. *J Hepatol* 2010;52:S459–S60.
20. Rifai K, Kribben A, Gerken G i sur. Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS study): a prospective randomized controlled multicenter study. *J Hepatol* 2010;52:S3.
21. Chan AC, Fan ST, Lo CM i sur. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2009;51:71–81.
22. Cárdenas A, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:184–9.
23. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: what are the implications. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:63–6.

