



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Medicina - DIMED

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CLINICHE E SPERIMENTALI
CURRICULUM: SCIENZE EPATOLOGICHE E TRAPIANTOLOGICHE
CICLO XXXVI

PREDITTORI DI TRAIETTORIE CLINICHE NEI PAZIENTI DIMESSI
DOPO UNO SCOMPENSO ACUTO DELLA CIRROSI EPATICA

Coordinatore: Ch.mo Prof. Alberto Ferlin

Supervisore: Ch.mo Prof. Salvatore Silvio Piano

Dottorando: Carmine Gabriele Gambino

Indice

Abstract.....	4
Abstract (English)	6
Introduzione.....	8
La storia naturale della cirrosi epatica	9
La suddivisione in stadi prognostici.....	9
Scompenso acuto, ACLF e nuove traiettorie cliniche della cirrosi epatica.....	15
Lo scompenso non-acuto della cirrosi epatica	21
La ricompensazione della cirrosi epatica.....	23
Obiettivi dello studio.....	25
Pazienti e metodi	26
Risultati	29
Discussione	38
Conclusioni.....	41
Bibliografia	42

Abstract

Introduzione e scopi: Recentemente, lo studio PREDICT ha descritto tre differenti traiettorie cliniche nei pazienti dimessi dopo una ospedalizzazione per uno scompenso acuto (Acute Decompensation, AD) della cirrosi (ascite, sanguinamento gastrointestinale, infezione batterica e/o encefalopatia epatica), definiti stable decompensated cirrhosis (SDC), unstable decompensated cirrhosis (UDC) e pre-ACLF (Acute-on-chronic liver failure). I pazienti pre-ACLF presentano la più alta mortalità a breve termine e, assieme ai pazienti UDC, la necessità di almeno una ospedalizzazione entro i tre mesi dalla dimissione. Al contrario, i pazienti SDC hanno la mortalità più bassa e non necessitano di ospedalizzazioni dopo il ricovero per AD. L'identificazione di questi gruppi di pazienti risulterebbe fondamentale per la gestione clinica, ma prevederne il decorso clinico al momento della dimissione è impegnativo. Lo scopo di questo studio è di indagare i predittori di decorso clinico dopo la dimissione per AD e mortalità a 180 giorni.

Metodi: Abbiamo incluso pazienti dimessi da un ricovero per AD della cirrosi presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova dal 2011 al 2020. Abbiamo raccolto dati clinici, di laboratorio e i trattamenti farmacologici al momento del ricovero, durante la degenza e alla dimissione. I pazienti sono stati seguiti fino al trapianto, alla morte a 180 giorni.

Risultati: Abbiamo incluso 360 pazienti (età media: 62 ± 12 anni; maschi: 66%; eziologia alcolica: 55%; MELD: 16 (12-22)). A 90 giorni dalla dimissione, 195 (54%) pazienti sono stati identificati come SDC, 115 (32%) come UDC e 50 (14%) come pre-ACLF. Sedici (22%) pazienti sono stati sottoposti a trapianto di fegato. Alla dimissione, i pazienti pre-ACLF hanno mostrato, se confrontati con i pazienti SDC e UDC, valori più elevati di creatininemia (1,29 vs 0,83 vs 0,85 mg/dl, rispettivamente; $p < 0,001$), INR (1,59 vs 1,39 vs 1,38, rispettivamente; $p = 0,027$), neutrofili ($3,82$ vs $2,92$ vs $2,97 \times 10^9/l$, rispettivamente; $p = 0,033$), MELD (19 vs 14 vs 14; $p < 0,001$). Non abbiamo riscontrato differenze tra i pazienti SDC e UDC, alla dimissione. A 180 giorni dalla dimissione, il tasso di mortalità è risultato

significativamente più alto nei pazienti pre-ACLF rispetto a quelli con UDC e SDC (38% vs 16% vs 2%, rispettivamente; $p < 0,0001$); trenta (8,3%) pazienti sono stati sottoposti a trapianto. All'analisi univariata, anamnesi di diabete (sHR 2,04; CI 1,11–3,75; $p=0.022$), ACLF (sHR 2,01; CI 1,04–3,87; $p=0.037$) al momento del ricovero, AKI (sHR 2,39; CI 1,30–4,40; $p=0,005$) durante il ricovero, insieme a più elevati valori di creatinemia (sHR 1,37; CI 1,08–1,73; $p=0.009$), proteina C-reattiva (sHR 1,01; CI 1,00–1,03; $p=0.012$) e MELD (HR 1,05; CI 1,01–1,08; $p=0.008$) alla dimissione, decorso clinico UDC (vs SDC–sHR 7,83; CI 2,65–20,2; $p<0,001$) e pre-ACLF (vs SDC – sHR 23,1; CI 17,81–68; $p<0,001$) sono risultati predittori di mortalità a 180 giorni. All'analisi multivariata (corretta per età, sesso, eziologia, presenza di varici, AKI o encefalopatia epatica durante il ricovero, creatinemia, INR, bilirubina, proteina C-reattiva – tutti valutati alla dimissione – e tipo di traiettoria clinica), livelli più elevati di proteina C-reattiva (HR 1,02; CI 1,00–1,05; $p=0,021$), decorso clinico di tipo UDC (HR 9,98; CI 1,76–56; $p=0,009$) e pre-ACLF (HR 31,4; CI 4,71–209; $p<0,001$) - vs SDC - sono risultati predittori indipendenti di mortalità a 180 giorni.

Conclusioni: nella nostra coorte, alla dimissione, i pazienti con decorso pre-ACLF, che hanno mostrato la mortalità più alta, sono caratterizzati da una funzionalità epatica e renale peggiore, insieme a un grado più elevato di infiammazione sistemica. Questi squilibri erano già presenti al ricovero. Non abbiamo trovato variabili in grado di distinguere tra pazienti SDC e UDC alla dimissione. Futuri studi e più raffinati biomarcatori potrebbero rispondere a tale quesito.

Abstract (English)

Background and Aims: Recently, PREDICT study described three different clinical trajectories in patients surviving a hospitalization for an acute decompensation (AD) of cirrhosis (occurrence of ascites, GI bleeding, bacterial infections and/or hepatic encephalopathy). They were named stable decompensated cirrhosis (SDC), unstable decompensated cirrhosis (UDC) and pre-ACLF (Acute-on-chronic liver failure). Patients with pre-ACLF had the highest short-term mortality rate and need of at least one 3-month readmission, together with those with UDC. SDC patients had the lowest mortality and did not require any readmission after AD. The identification of these group of patients could be crucial in their clinical management, however, predicting the clinical course at time of discharge is challenging. The aim of this study was to investigate predictors of: 1) clinical course after discharge for AD; 2) 180-day mortality.

Methods: We included patients surviving an episode of AD of cirrhosis at the University Hospital of Padova from 2011 to 2020. We collected clinical, laboratory and pharmacological treatment data at admission, during hospitalization and at discharge. Patients were followed up until transplant, death, or 180 days.

Results: We included 360 patients (mean age: 62 ± 12 years; male: 66%; alcoholic etiology: 55%; MELD: 16 (12-22)). At 90-day after discharge, 195 (54%) patients were identified as SDC, 115 (32%) as UDC and 50 (14%) as pre-ACLF. Sixteen (22%) patients underwent OLT. At discharge, pre-ACLF patients showed, if compared to SDC and UDC patients, higher serum creatinine (1.29 vs 0.83 vs 0.85 mg/dl, respectively; $p < 0.001$), INR (1.59 vs 1.39 vs 1.38, respectively; $p = 0.027$), neutrophils (3.82 vs 2.92 vs $2.97 \times 10^9/l$, respectively; $p = 0.033$), MELD (19 vs 14 vs 14; $p < 0.001$). We did not find any difference between SDC and UDC patients at discharge. At 180-days after discharge, mortality rate was significantly higher in pre-ACLF patients if compared to those with UDC and SDC (38% vs 16% vs 2%, respectively; $p < 0.0001$), and 30 (8.3%) patients underwent OLT. In univariable analysis, history

of diabetes (sHR 2.04; CI 1.11 – 3.75; p=0.022) and ACLF (sHR 2.01; CI 1.04-3.87; p=0.037) at admission, AKI (sHR 2.39; CI 1.30-4.40; p=0.005) during hospitalization, together with higher serum creatinine (sHR 1.37; CI 1.08–1.73; p=0.009), C-reactive Protein (sHR 1.01; CI 1.00–1.03; p=0.012) and MELD (HR 1.05; CI 1.01-1.08; p=0.008) at discharge, UDC (vs SDC – sHR 7.83; CI 2.65 – 20.2; p<0.001) and pre-ACLF (vs SDC – sHR 23.1; CI 17.81 – 68; p<0.001) clinical course were predictors of 180-day mortality. In a multivariable model (adjusted for age, gender, aetiology, presence of varices, AKI or Hepatic encephalopathy during hospitalization, serum creatinine, INR, bilirubin, C-reactive protein at discharge, and clinical trajectory) higher levels of C-reactive Protein (HR 1.02; CI 1.00-1.05; p=0.021), UDC (HR 9.98; CI 1.76-56; p=0.009) and pre-ACLF (HR 31.4; CI 4.71-209; p<0.001) clinical course (vs SDC) were independent predictors of 180-day mortality.

Conclusion: In our cohort, pre-ACLF patients showed worse liver and kidney function at discharge, together with a higher grade of systemic inflammation. These derangements were present since admission. As expected, pre-ACLF patients showed the highest mortality. We did not find any variable able to distinguish between SDC and UDC patients at discharge. Future trials and more raffinate biomarkers could be answer the unmet need of predicting clinical course after AD of cirrhosis.

Introduzione

La storia naturale della cirrosi epatica è tradizionalmente riconosciuta come composta da due fasi.

Nella prima, definita cirrosi “compensata”, il paziente si mantiene asintomatico e con una buona qualità di vita; la sopravvivenza mediana supera i 12 anni. La seconda fase, definita cirrosi “scompensata”, è contraddistinta dal manifestarsi delle complicanze della malattia, in particolare ascite, encefalopatia epatica, sanguinamento gastrointestinale e ittero, con una sopravvivenza mediana che precipita attorno a 2 anni circa. (1,2)

Lo scompenso di malattia, seppur non ancora definito in maniera univocamente accettata (ad esempio, per quanto concerne l’includervi o meno le infezioni batteriche), costituisce dunque un importante spartiacque prognostico.

La transizione da cirrosi compensata a scompensata è caratterizzata, sul piano clinico, dalla crescente necessità di ospedalizzare il paziente per la gestione delle complicanze.

Recentemente, lo studio PREDICT (3), ha individuato tre decorsi clinici cui il paziente può andare incontro a seguito di una ospedalizzazione per uno scompenso acuto di malattia, denominati Stable Decompensated Cirrhosis (SDC), e Unstable Decompensated Cirrhosis (UDC) e pre-ACLF (Acute-on-chronic Liver Failure). I sopra citati decorsi sono caratterizzati da necessità o meno di nuove ospedalizzazioni per scompensi di malattia e da una mortalità progressivamente crescente, passando da SDC a UDC e a pre-ACLF. Tale studio, sulla scia del CANONIC, nel quale è stata per la prima volta fornita la definizione di ACLF, (4) ha inoltre confermato il ruolo preponderante dell’infiammazione sistemica, assieme all’ipertensione portale, nello sviluppo delle disfunzioni d’organo (Organ Failures, OFs) e nella progressione della malattia.

La prevedibilità della traiettoria clinica al momento della dimissione, che rappresenta un momento chiave nella storia clinica della malattia, rimane però un punto di difficile determinazione, sulla base delle conoscenze attuali.

La storia naturale della cirrosi epatica

La suddivisione in stadi prognostici

Seppur di indiscutibile valore prognostico, essendo la transizione a malattia scompensata la più importante variabile di stratificazione della mortalità, (5) la suddivisione della storia naturale della cirrosi epatica in due fasi semplifica eccessivamente il decorso della malattia, che comprende ulteriori sottogruppi prognostici.

Sulla base di dati che dimostrano come la prognosi del paziente dipenda dal tipo e dal numero degli eventi di scompenso, gli esperti partecipanti alla consensus conference di Baveno IV hanno proposto la suddivisione in quattro stadi del decorso della malattia cirrotica. (6)

Nello stadio 1 troviamo i pazienti con malattia compensata, senza varici esofagee né ascite. La mortalità è di circa 1% per anno. I pazienti escono da questo stadio a un tasso cumulativo dell'11.4% per anno: il 7% per lo sviluppo di varici e il 4.4% per lo sviluppo di ascite, con o senza varici. Lo stadio 2 comprende pazienti con varici esofagee, senza sanguinamento né ascite. La mortalità è del 3.4% annuo. Il 6.6% dei pazienti per anno lascia tale stadio per lo sviluppo di ascite, il 4% per sanguinamento, prima o allo stesso tempo dello sviluppo dell'ascite. Lo stadio 3 è caratterizzato dalla presenza di ascite, con o senza varici esofagee, senza storia di sanguinamento. La mortalità è significativamente più elevata che nei due stadi precedenti, raggiungendo il 20%. Il 7.6% per anno di questi pazienti va incontro a sanguinamento. Nello stadio 4, infine, troviamo pazienti che hanno avuto un sanguinamento gastrointestinale, con o senza ascite. Circa la metà di loro muore entro 6 settimane dal sanguinamento, mentre la mortalità a un anno è del 57%. (6) Gli stadi 1 e 2 corrisponderebbero dunque alla cirrosi scompensata, gli stadi 3 e 4 alla cirrosi scompensata. (Fig. 1)

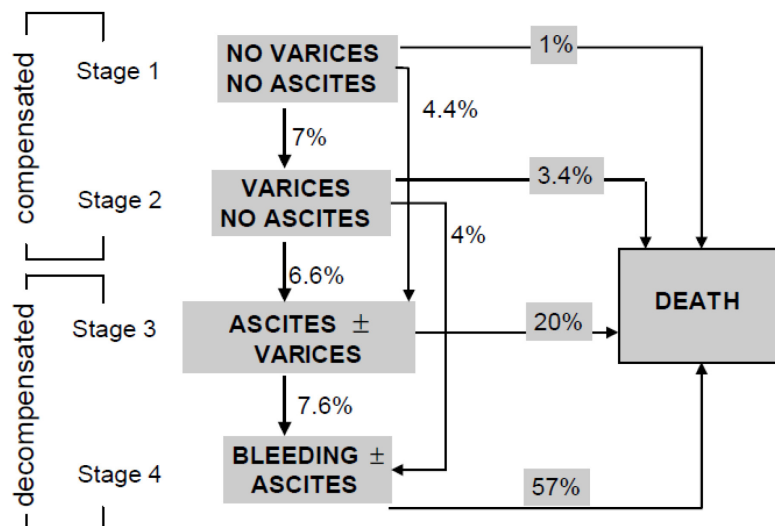


Figura 1. Modello di decorso clinico a stadi della cirrosi epatica ed outcome ad 1 anno. (6)

Tuttavia, studi successivi hanno sia confermato il primato in termini di frequenza dell'ascite come primo evento di scompenso (da solo nel 36% dei pazienti e in combinazione con altri scompensi in un ulteriore 37% dei casi), (7) che dimostrano l'importante peso prognostico. Tra i pazienti con malattia scompensata, infatti, coloro con ascite hanno outcome peggiori se paragonati a quelli senza ascite. (8) Inoltre, lo scompenso ascitico ha una prognosi peggiore rispetto al solo sanguinamento da varici, mentre la combinazione delle due condizioni è associata a un peggioramento prognostico ulteriore. (8,9)

In accordo con questi dati, è stato proposto un ulteriore modello di stratificazione del rischio basato sugli stadi della malattia, che ne prevede 5 anziché 4. (10) I pazienti degli stadi 1 (assenza di varici) e 2 (presenza di varici) si trovano in una fase di compenso di malattia, con un tasso di transizione di stadio a 5 anni del 34.5% e 42%, rispettivamente, soprattutto per comparsa di ascite e/o varici o evidenza di sanguinamento; la mortalità a 5 anni è stata stimata essere del 1.5 per lo stadio 1 e del 10% per lo stadio 2. Lo stadio 3 raggruppa invece i pazienti che sono andati incontro a sanguinamento gastrointestinale senza evidenza di altro scompenso, con un tasso di transizione del 65% (principalmente per sviluppo di ascite) e una mortalità del 20% a 5 anni. Allo stadio 4 troviamo pazienti che hanno manifestato un primo evento di scompenso diverso dal sanguinamento

(principalmente, sviluppo di ascite); il tasso di transizione verso un altro stadio e la mortalità ammontano rispettivamente a 78% e 30%, a 5 anni. Infine, la mortalità a 5 anni sale fino all'88% per i pazienti che sviluppano due o più eventi di scompenso (stadio 5), che provengono per la maggior parte dagli stadi 3 e 4, sebbene alcuni sperimentino una transizione diretta dagli stadi 1 e 2 per il manifestarsi di due eventi di scompenso contemporanei. In questa coorte, sia i tassi di transizione a un altro gruppo sia la mortalità a 5 anni risultano significativamente differenti tra i vari stadi. (10) (Fig. 2).

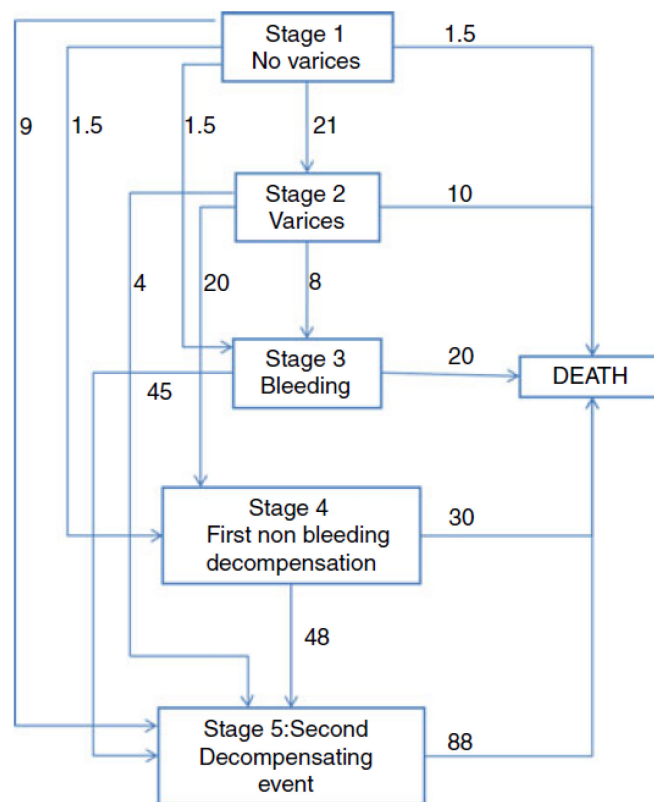


Figura 2. Modello di storia clinica della cirrosi a 5 stadi. (10)

Sulla base sia di due metanalisi, nelle quali è stato dimostrato che i pazienti cirrotici scompensati con infezione o danno renale hanno una elevata mortalità ad un anno (variabile tra 60% e 80%), (11,12) sia dei contributi dello studio CANONIC, in cui è stato dimostrato come l'ACLF, sindrome che in un quarto dei casi può presentarsi anche nei pazienti senza precedenti di scompenso, abbia una mortalità elevata nel breve e medio termine, (4) nel tentativo di raffinare ulteriormente la

stratificazione del rischio nell'ambito della cirrosi scompensata, è stato proposto di inserire un ulteriore stadio di malattia, chiamato "Late decompensation" o "End state". (13)

La storia naturale della malattia cirrotica, secondo questo ultimo modello, sarebbe dunque scomponibile in tre stadi principali: cirrosi compensata, cirrosi scompensata e cirrosi scompensata tardiva. (13) All'interno degli stadi principali, sono individuabili ulteriori stati prognostici, definiti come segue e rappresentati nella figura 3.

Nella cirrosi compensata troviamo:

- Stato 0: assenza di varici gastroesofagee, lieve ipertensione portale (HVPG tra 5 e 10 mmHg);
- Stato 1: assenza di varici gastroesofagee, ipertensione portale clinicamente significativa (HVPG \geq 10 mmHg);
- Stato 2: presenza di varici gastroesofagee.

Nello stadio di malattia scompensata troviamo invece:

- Stato 3: sanguinamento gastrointestinale senza altri scompensi;
- Stato 4: primo scompenso diverso dal sanguinamento gastrointestinale (ascite nell'80% dei casi);
- Stato 5: secondo scompenso (ascite più sanguinamento gastrointestinale nel 64% dei casi).

Nello stadio di scompenso tardivo, troviamo lo stato 6 di malattia, nel quale sono compresi pazienti affetti da complicanze con un noto impatto prognostico pesantemente negativo (ascite refrattaria, infezioni batteriche, danno renale, ACLF). (13)

La mortalità a 2 anni cresce significativamente all'aumentare dello stato. Essa risulta nulla per i pazienti con cirrosi compensata agli stati 0 e 1, mentre sale al 5% per lo stato 2; nell'ambito della cirrosi scompensata, si passa dal 20% dello stato 3 al 24% dello stato 4, fino a valori compresi tra il 50 e il 78% dello stato 5. Lo scompenso tardivo presenta, come atteso, la prognosi peggiore, con una mortalità che varia dal 50 al 97% a un anno. (13) Circa la transizione tra stadi, da questo studio

emerge come i pazienti con cirrosi compensata abbiano un rischio del 26% a 5 anni di sviluppare una malattia scompensata; questi ultimi, nel loro complesso, un rischio di morte del 72% a 5 anni. (13)

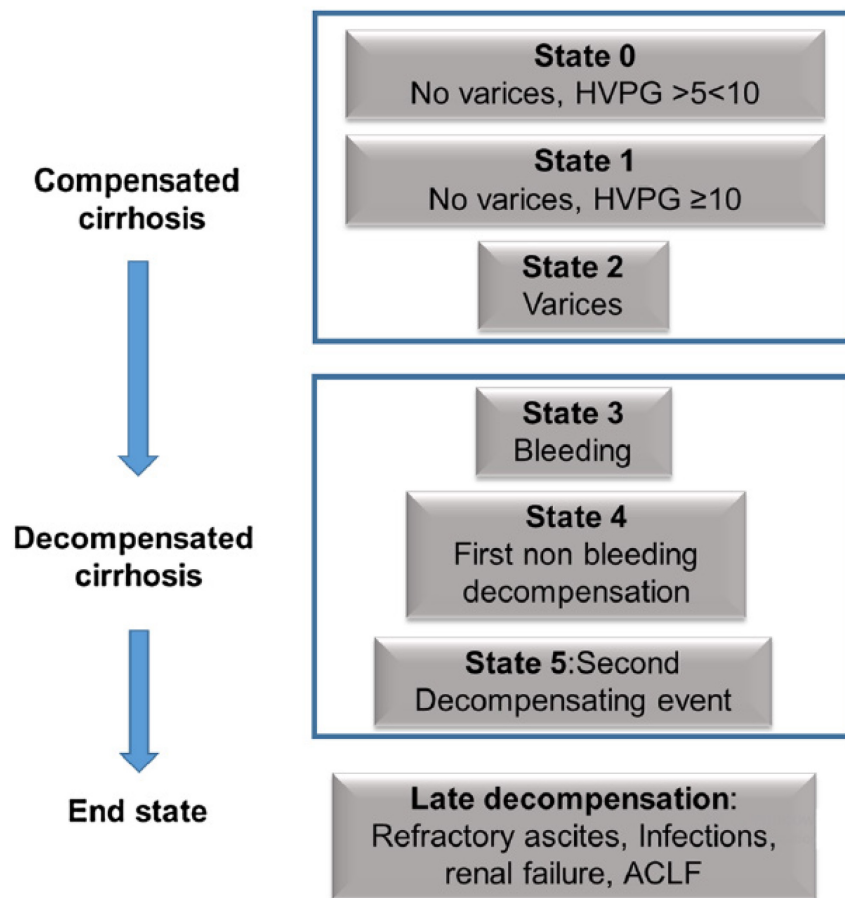


Figura 3. Modello della storia clinica della cirrosi a 6 stati di malattia. (13)
 HVPG, Hepatic venous pressure gradient; ACLF, Acute-on-chronic liver failure.

Un ultimo tentativo di conferire maggiore precisione alla classificazione in stadi della storia naturale della cirrosi epatica è scaturito dal consensus di Baveno VII, in cui è stato introdotto il concetto di “Further decompensation”, uno stadio prognostico della cirrosi scompensata con una mortalità più elevata rispetto al primo scompenso di malattia. (14) Gli eventi che definiscono tale stadio sono:

- sviluppo di un secondo evento di scompenso causato dall’ipertensione portale (ascite, sanguinamento GI, encefalopatia epatica) e/o ittero;
- sviluppo di sanguinamento da varici ricorrente, ascite ricorrente (necessità di 3 o più paracentesi di ampio volume in un anno), encefalopatia epatica ricorrente, sviluppo di

peritonite batterica spontanea (PBS) e/o HRS-AKI (Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury);

- nei pazienti che presentano sanguinamento isolato, sviluppo di ascite, encefalopatia o ittero solo dopo risoluzione del sanguinamento. (14)

Scompenso acuto, ACLF e nuove traiettorie cliniche della cirrosi epatica

La classificazione in stadi della cirrosi, nonostante indichi chiaramente l'impatto negativo che hanno le complicanze sulla storia della malattia, non tiene al momento in considerazione le modalità di insorgenza né la severità degli scompensi di malattia.

Un primo passo in questa direzione è stato compiuto dallo studio CANONIC, in cui è stata fornita la definizione di "Scompenso Acuto" ("Acute Decompensation", AD), come condizione particolare di scompenso di malattia e predisponente allo sviluppo di ACLF. (4)

In tale studio, che ha arruolato, in numerosi centri europei, 1343 pazienti ospedalizzati per uno scompenso della cirrosi, l'AD è stata definita come lo sviluppo acuto di una o più delle complicanze maggiori della malattia: primo o ricorrente scompenso ascitico di grado 2 o 3 in meno di due settimane, primo o ricorrente episodio di encefalopatia epatica in pazienti con normale stato di coscienza, sanguinamento gastrointestinale acuto, qualsiasi tipo di infezione batterica acuta. (4)

La rapidità con cui si manifesta lo scompenso, che spesso conduce all'ospedalizzazione (tutti i pazienti dello studio CANONIC erano ricoverati), è dunque centrale nella definizione di AD.

Oltre a includere le infezioni batteriche tra gli scompensi della malattia, in virtù della loro associazione con la traslocazione batterica e con l'alterata funzione leucocitaria, (15,16) tipiche della cirrosi scompensata, nonché del loro importante impatto prognostico negativo, peraltro indipendente dalla risoluzione, (11,17) lo studio CANONIC ha contribuito ulteriormente a chiarire il decorso clinico della cirrosi epatica fornendo la definizione di ACLF, basata sullo sviluppo delle OFs: fegato, rene, polmoni, circolo, coagulazione, cervello. (4)

L'ACLF è stata definita come una sindrome che si sviluppa nei pazienti affetti da AD della cirrosi, da cui rimane comunque distinta, caratterizzata dallo sviluppo delle OFs e gravata da una elevata mortalità a 28 giorni. Le OFs sono state definite attraverso un SOFA score appositamente modificato (Tab. 1), denominato CLIF-SOFA score. (4)

Su tali presupposti, lo studio CANONIC ha caratterizzato 4 gruppi di pazienti:

- Pazienti senza ACLF. In questo gruppo troviamo pazienti senza OFs, pazienti con una singola OF di tipo non renale con una creatinina sierica < 1.5 mg/dl e senza encefalopatia epatica, pazienti con singola OF cerebrale e creatinina sierica < 1.5 mg/dl. La mortalità a 28 e 90 giorni è del 4.7% e del 14%, rispettivamente.
- ACLF di grado 1. Tale gruppo comprende pazienti con singola OF renale, pazienti con OF di fegato, coagulazione, circolo o polmonare e creatinina sierica compresa tra 1.5 e 1.9 mg/dl ed encefalopatia epatica lieve/moderata, pazienti con singola OF cerebrale e creatinina sierica compresa tra 1.5 e 1.9 mg/dl. I pazienti con ACLF di grado 1 hanno una mortalità a 28 e a 90 giorni del 22.7% e del 40.7%, rispettivamente.
- ACLF di grado 2. Tale gruppo include pazienti con 2 OFs, la cui mortalità a 28 e 90 giorni sale rispettivamente a 32 e 52.3%.
- ACLF di grado 3. Troviamo in questo gruppo i pazienti affetti da 3 o più OFs, la cui prognosi è la peggiore (mortalità del 76.7% a 28 giorni e del 79.1% a 90 giorni). (4)

Tabella 1 CLIF-SOFA score (4) HE, encefalopatia epatica; PaO₂, pressione arteriosa di ossigeno; Fi O₂, frazione inspirata di ossigeno; SpO₂, saturazione periferica di ossigeno; E, epinefrina; NE, norepinefrina; CLIF-SOFA, Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment.

Organ/system	0	1	2	3	4
Liver (bilirubin, mg/dL)	<1.2	≥1.2 to ≤2.0	≥2.0 to <6.0	≥6.0 to <12.0	≥12.0
Kidney (creatinine, mg/dL)	<1.2	≥1.2 to <2.0	≥2.0 to <3.5	≥3.5 to <5.0	≥5.0
			or use of renal replacement therapy		
Cerebral (HE grade)	No HE	I	II	III	IV
Coagulation (international normalized ratio)	<1.1	≥1.1 to <1.25	≥1.25 to <1.5	≥1.5 to <2.5	≥2.5 or platelet count ≤20×10 ⁹ /L
Circulation (mean arterial pressure, mm Hg)	≥70	<70	Dopamine ≤5 or dobutamine or terlipressin	Dopamine >5 or E ≤0.1 or NE ≤0.1	Dopamine >15 or E >0.1 or NE >0.1
Lungs					
PaO ₂ /FiO ₂ or	>400	>300 to ≤400	>200 to ≤300	>100 to ≤200	≤100
SpO ₂ /FiO ₂	>512	>357 to ≤512	>214 to ≤357	>89 to ≤214	≤89

La peculiare condizione clinica dell'AD di evento distinto rispetto sia alla cirrosi scompensata, che stabilmente scompensata, che all'ACLF, è stata confermata da numerosi ulteriori studi che hanno valutato il grado di infiammazione sistemica (sia misurando direttamente globuli bianchi e PCR, che indirettamente le modifiche post-trascrizionali dell'albumina), scores prognostici e la presenza di disfunzioni d'organo extraepatiche. (18–21) In base a tali dati, si potrebbe pensare di collocare lo “stato” di AD tra la cirrosi compensata o stabilmente scompensata, da un lato, e l'ACLF, dall'altro. (22) Manca però ancora un univoco consenso in merito.

Ulteriori nuove informazioni circa il decorso clinico della cirrosi scompensata sono pervenute dallo studio PREDICT. Si tratta di uno studio prospettico multicentrico condotto in 48 centri europei, in cui sono stati arruolati 1273 pazienti cirrotici ospedalizzati per una AD (n = 1071) o per ALCF (n = 202), con lo scopo di indagarne gli eventi clinici nei tre mesi immediatamente precedenti e successivi l'ospedalizzazione, nonché la mortalità a 3 e 12 mesi dall'arruolamento. (3)

Uno dei principali risultati dello studio è stata la caratterizzazione di 3 differenti decorsi o traiettorie cliniche, nei pazienti ricoverati per AD, a seguito della dimissione.

1. Pre-ACLF. Tale decorso, che si sviluppa nel 20% dei pazienti, è caratterizzato dallo sviluppo della sindrome entro i tre mesi successivi all'AD e, pertanto, da una mortalità molto alta (53.7% e 67.4%, rispettivamente a 3 mesi e a 1 anno).

2. Unstable decompensated cirrhosis (UDC). I pazienti appartenenti a questo gruppo (22%) non sviluppano ALCF ma richiedono almeno una ospedalizzazione per AD nei tre mesi successivi alla dimissione. La mortalità a 3 mesi ammonta al 21%, mentre quella a 1 anno è pari al 35.6%.

3. Stable decompensated cirrhosis (SDC). Include il 58% dei pazienti ed è caratterizzato dalla assenza di ulteriori ospedalizzazioni e da una mortalità significativamente più bassa (0% a 3 mesi e 9.5% a un anno). (3)

Analizzando gli eventi successivi alla dimissione, il decorso clinico dei pazienti con pre-ACLF è inoltre

caratterizzato dalla elevata frequenza di sviluppo di infezioni batteriche, oltre che di ACLF e dall'elevata mortalità. Come si può notare dalla figura 4, il picco dell'evento "Infezione batterica" precede il picco dell'evento "ACLF" che, a sua volta, precede il picco dell'evento "Morte". Ciò lascia intuire un rapporto di causalità tra gli eventi, sottolineando come lo sviluppo di ACLF sia un processo iperacuto e chiaramente innescato da un fattore precipitante. (3) La densità degli eventi nel gruppo UDC è invece nettamente più bassa, sia per la mancanza di sviluppo di ACLF sia per la minore frequenza di sviluppo di infezioni e morte. Nel gruppo di pazienti SDC, nonostante il picco iniziale di infezioni batteriche in occasione dell'ospedalizzazione sia paragonabile a quello del gruppo UDC, la densità di tale evento si mantiene significativamente più bassa durante il resto dei tre mesi. (3)

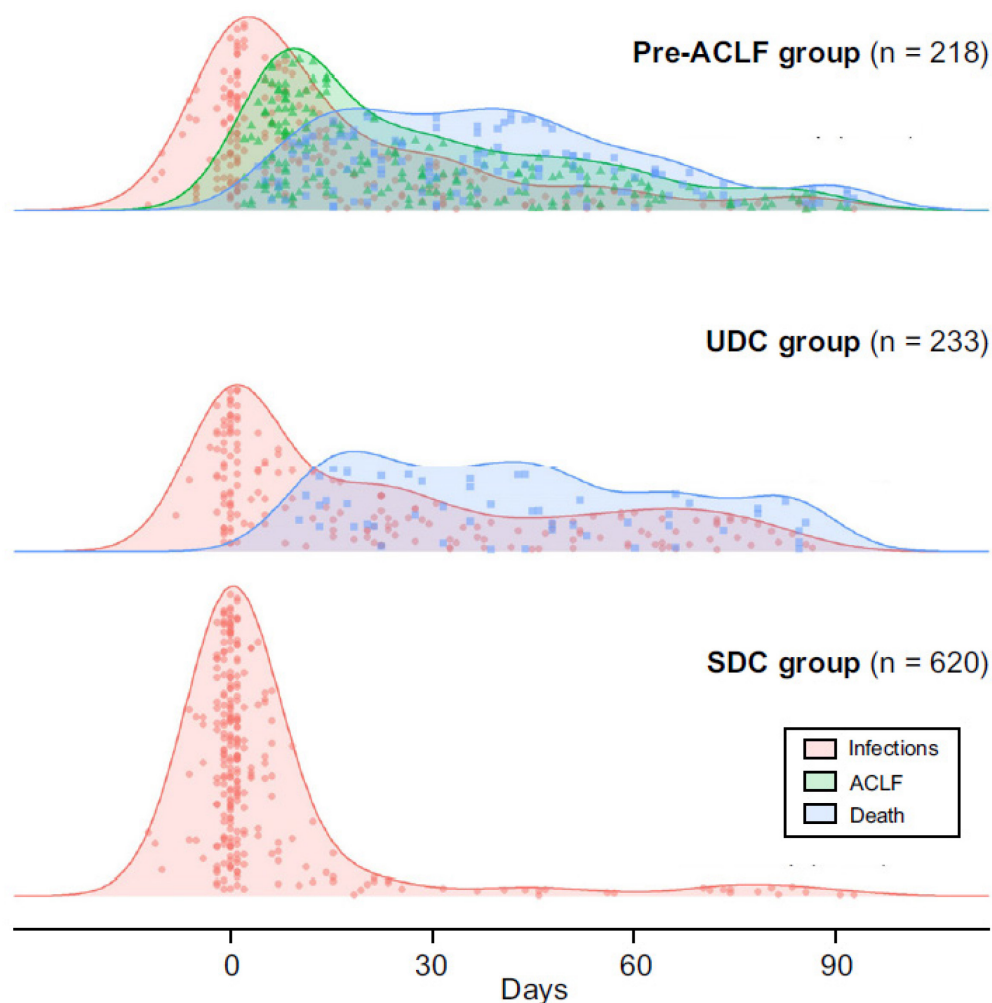


Figura 4. Curve di densità degli eventi nei 3 mesi di follow up in base al decorso clinico. (3)
ACLF, Acute-on-chronic liver failure; UDC, Unstable decompensated cirrhosis; SDC, Stable decompensated cirrhosis.

L'influenza dei fattori precipitanti nel determinare lo sviluppo dell'ACLF e, di conseguenza, il tipo di decorso clinico successivo all'AD, è stata dimostrata da una ulteriore analisi dei dati raccolti nello studio PREDICT. (23)

Un fattore precipitante è stato infatti identificato nel 71% dei pazienti con AD-ACLF ma solo nel 38% dei pazienti con AD-no ACLF (SDC, UDC, pre-ACLF), a conferma del suo ruolo chiave nello sviluppo della sindrome. (23)

Le infezioni batteriche accertate, rintracciate peraltro in una percentuale significativamente maggiore di pazienti con AD-ACLF rispetto agli AD-no ACLF (44.1% vs 22.3%, rispettivamente; $p < 0.0001$), così come l'epatite alcolica severa (43.6% negli AD-ACLF vs 18.7% negli AD-no ACLF; $p < 0.0001$), isolate o in combinazione, sono risultate essere i precipitanti più frequentemente presenti, con almeno una delle due condizioni presente in più del 96% dei pazienti arruolati. (23)

Nei pazienti della coorte integrata AD-ACLF ($n = 420$), il numero di precipitanti alla diagnosi (indeterminato, 1 o ≥ 2) è risultato direttamente correlato con il grado di ACLF, la necessità di ricovero in terapia intensiva e la mortalità a 90 giorni. (23) La distribuzione dei precipitanti in questa coorte è schematizzata in figura 5.

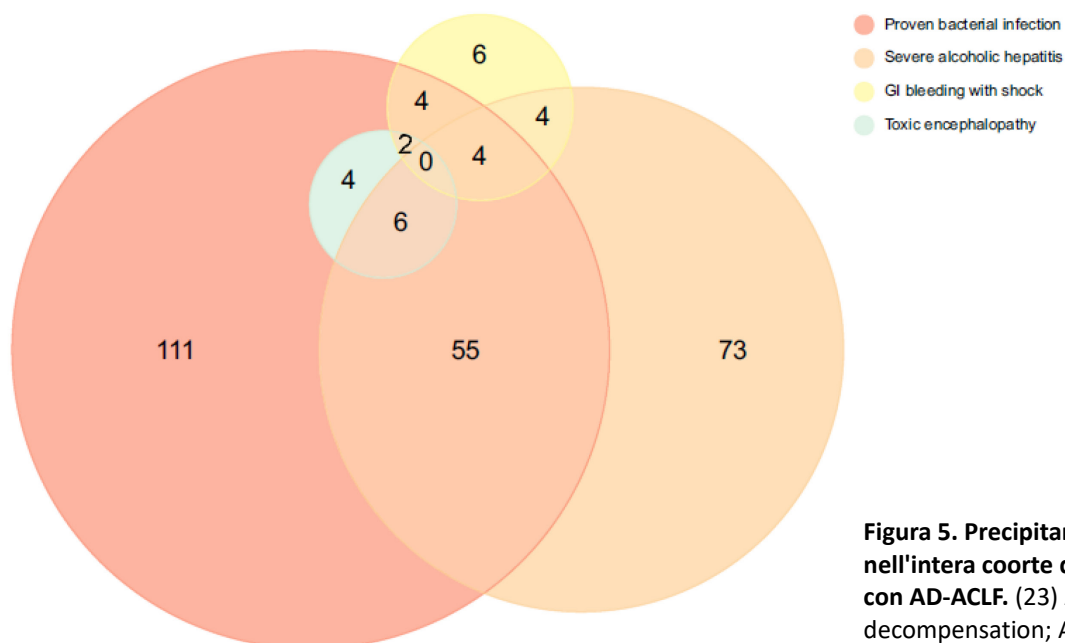


Figura 5. Precipitanti nell'intera coorte di pazienti con AD-ACLF. (23) AD, Acute decompensation; ACLF, Acute-on-chronic liver failure.

All'interno del gruppo AD-no ACLF, la prevalenza di infezioni batteriche accertate ed epatite alcolica severa è risultata maggiore nei pazienti con AD-pre-ACLF (29.4% e 26.6%, rispettivamente) se confrontata sia con i pazienti UDC (21% e 19.3%) che SDC (20.3% e 15.6%). Inoltre, i pazienti con AD-pre-ACLF presentavano, in una minore percentuale dei casi, un precipitante indeterminato (50.9%) e, in una percentuale maggiore dei casi, un numero di precipitanti pari a 1 o ≥ 2 (40.4% e 8.7%) rispetto ai pazienti con AD-UDC (60.9%, 35.6% e 3.4%, rispettivamente) e con AD-SDC (66.0%, 29.5% e 4.5%), ancora a conferma di quanto sia la presenza che il numero dei precipitanti all'inclusione siano centrali nello sviluppo del severo fenotipo AD-pre-ACLF. (23)

Lo scompenso non-acuto della cirrosi epatica

Seppur ben caratterizzata da un punto di vista fisiopatologico e prognostico, non vi è ancora una proposta condivisa sulla collocazione dell'AD all'interno della storia naturale della cirrosi epatica.

Inoltre, in una recente Expert Opinion, (22) veniva posta l'attenzione su come l'attuale definizione di AD non includa tutti i pazienti in cui lo scompenso compare progressivamente, ad esempio nel caso di lenta formazione dell'ascite, encefalopatia epatica di grado 1-2 o ittero. (24)

Peraltro, dati provenienti da una corte multicentrica europea mostrano come il primo scompenso sia rappresentato da una singola complicanza nel 58% dei pazienti e dalla combinazione di 2 o più complicanze nel 42% dei pazienti. (7) In uno studio di coorte europeo, le corrispondenti percentuali ammontavano a 73% e 27%, rispettivamente. (10) L' opposto è stato osservato invece nel caso dell'AD, caratterizzata dalla presenza di 2 o più complicanze nella maggior parte dei pazienti. (3,4)

Sulla base di tali dati, accanto alla già definita AD, (4) è stata proposta una seconda modalità di transizione da cirrosi compensata a scompensata, denominata "Scompenso Non-Acuto" ("Non-Acute decompensation, NAD), caratterizzata dalla lenta formazione di ascite, encefalopatia epatica di grado 1 o 2, ittero progressivo in pazienti con cirrosi non colestatica. (22) Appare dunque più chiaro come AD e NAD occupino differenti posti nella storia clinica della cirrosi scompensata, essendo la NAD principalmente rappresentante il primo evento di scompenso e la AD l'ulteriore scompenso. (22) Tale schema è riportato in figura 6.

Riassumendo, si può dunque affermare che:

- la NAD rappresenta spesso il primo evento di scompenso, che si manifesta come singola complicanza nel 58-72% dei pazienti e di solito non richiede ospedalizzazione. Questo concetto si può estendere anche ai pazienti in stato di ulteriore scompenso, come quelli con ascite refrattaria o encefalopatia ricorrente moderata senza altre complicanze.

- AD e ACLF si manifestano maggiormente in pazienti con una storia di scompenso, in un contesto di malattia critica testimoniato dalla presenza di 2 o più complicanze tra ascite, sanguinamento gastrointestinale, encefalopatia epatica e ittero, dalla presenza di disfunzioni d'organo e dalla necessità di ospedalizzazione. La presentazione più severa dell'AD è l'ACLF, spesso scatenato da infezione batterica e/o epatite alcolica severa. (22)

Studi ulteriori sono necessari per meglio caratterizzare gli outcome della NAD e la sua associazione con l'AD. Si può ipotizzare che l'AD porti alla morte o al trapianto di fegato sia direttamente (pazienti con ACLF o UDC) che attraverso ulteriori AD. La NAD progredisce invece sia attraverso il verificarsi di una o più AD sia direttamente, attraverso un progressivo deterioramento della funzione epatica, senza che si verifichi una AD. (22)

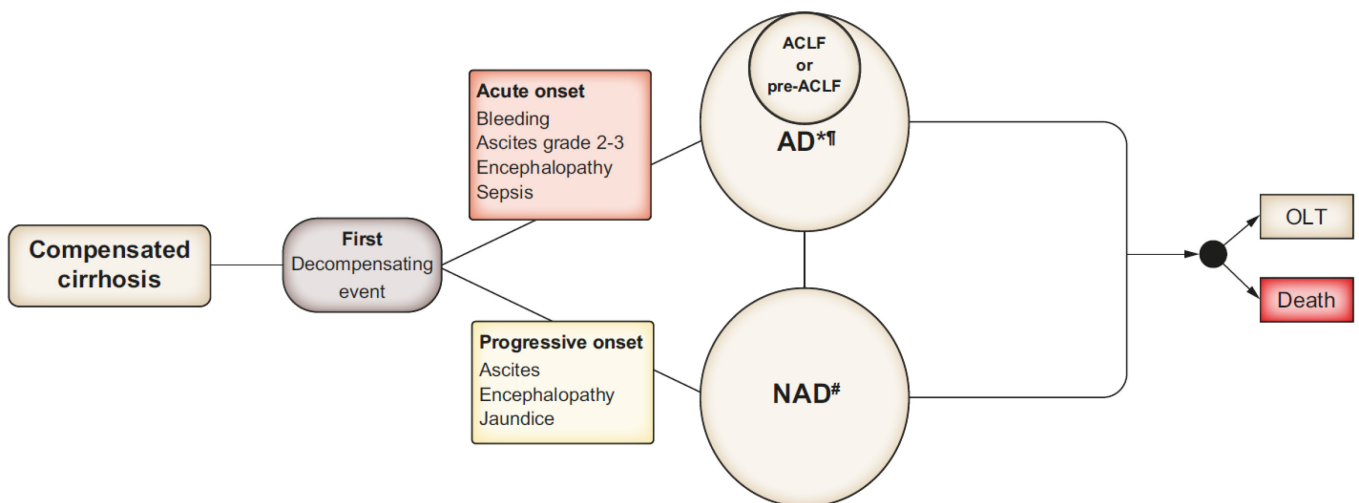


Figura 6. La nuova definizione di cirrosi scompensata. (22) ACLF, Acute-on-chronic liver failure; AD, Acute decompensation; NAD, Non-Acute decompensation; OLT, Orthotopic liver transplantation.

La ricompensazione della cirrosi epatica

Sulla base di crescenti evidenze che indicano che un trattamento o l'eliminazione della causa sottostante la cirrosi epatica siano in grado non solo di rallentare la progressione di malattia, ma anche di indurne persino una regressione, la visione della storia naturale della cirrosi epatica è stata nuovamente messa in discussione, puntando alla ricerca di un modello di malattia ancora più dinamico che consideri anche tale eventualità. È su questo terreno che nasce il concetto di "Ricompensazione" ("Recompensation") della malattia. Secondo i risultati del recente workshop di Baveno VII, la ricompensazione sottende almeno una parziale regressione dei cambiamenti strutturali e funzionali che la cirrosi ha determinato, dopo la rimozione dell'agente eziologico. (14)

La definizione clinica di ricompensazione, basata su un consenso tra esperti, richiede il soddisfacimento di tutti i seguenti criteri:

- eliminazione/soppressione/cura dell'agente eziologico primario della cirrosi (eliminazione del virus HCV, soppressione del virus HBV, prolungata astinenza alcolica);
- risoluzione dell'ascite (sospensione dei diuretici), risoluzione dell'encefalopatia epatica (sospensione di lattulosio e rifaximina), assenza di sanguinamento ricorrente da varici (per almeno 1 anno);
- stabile miglioramento degli indici di funzionalità epatica (albumina, INR, bilirubina). (14)

La risoluzione dell'ascite con terapia diuretica in atto o dopo TIPS né l'assenza di sanguinamento ricorrente da varici dopo TIPS, con terapia con beta-bloccanti o legatura endoscopica in corso senza l'eliminazione/soppressione/cura dell'agente eziologico e senza miglioramento degli indici di funzionalità epatica non è evidenza di ricompensazione. (14)

Stante la novità dei criteri di Baveno VII, i dati circa la ricompensazione presenti in letteratura sono ancora limitati e il confronto con i numerosi studi precedenti è inficiato dalla eterogeneità delle definizioni applicate. (25)

In quest'ottica, la definizione di ricompensazione fornita dagli esperti di Baveno VII è sicuramente un passo importante nel processo di standardizzazione degli outcome in questa delicata categoria di pazienti, ma presenta ancora dei punti critici. In particolare, non sono definiti criteri per i pazienti con eziologie diverse dalle virali e alcolica, tra i quali sicuramente quelli con cirrosi dismetabolica, stante la crescente curva epidemiologica della malattia, meritano una posizione di riguardo. Inoltre, non sono definiti dei criteri oggettivi per il miglioramento degli indici di funzionalità epatica.

Obiettivi dello studio

Come già discusso, lo studio PREDICT ha descritto tre possibili traiettorie cliniche cui i pazienti con cirrosi epatica possono andare incontro a seguito della risoluzione di una AD, ovvero SDC, UDC e pre-ACLF.

Tuttavia, in tale studio non sono state prese in considerazione le variabili cliniche e bioumorali dei pazienti alla dimissione dall'ospedalizzazione indice.

L'identificazione precoce di queste traiettorie cliniche, che potrebbe essere basata proprio su variabili cliniche e/o bioumorali rilevate al termine dell'ospedalizzazione, considerate le marcate differenze prognostiche, risulterebbe di estrema importanza per pianificare ed attuare tempestivamente la migliore strategia di cura possibile.

Lo scopo di questo studio è stato dunque quello di identificare i possibili predittori di:

- 1) tipo di traiettoria clinica a seguito di un ricovero per AD della cirrosi;
- 2) mortalità a 180 giorni dall'arruolamento.

Pazienti e metodi

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti consecutivamente ospedalizzati presso l'Unità Operativa di Medicina Interna ad Indirizzo Epatologico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, nel periodo che va dal 2011 al 2020, che con i seguenti criteri:

- 1) Età > 18 anni;
- 2) Diagnosi di cirrosi epatica, basata su reperti clinici, biochimici, strumentali (ecografia, endoscopia, liver stiffness);
- 3) Ricovero per una AD della cirrosi, definita come lo sviluppo acuto di una o più delle complicanze maggiori della malattia: primo o ricorrente scompenso ascitico di grado 2 o 3 in meno di due settimane, primo o ricorrente episodio di encefalopatia epatica in pazienti con normale stato di coscienza, sanguinamento gastrointestinale acuto, qualsiasi tipo di infezione batterica acuta, (4) esitato in dimissione.
- 4) Capacità di fornire il consenso informato all'utilizzo dei dati personali per lo studio.

Sono stati invece esclusi dallo studio i pazienti che presentavano le seguenti caratteristiche:

- 1) Carcinoma epatocellulare (HCC) con trombosi neoplastica della vena porta;
- 2) Neoplasie extraepatiche;
- 3) Severe comorbidità extra-epatiche (scompenso cardiaco classe NYHA ≥ 3 , BPCO classe GOLD ≥ 3 , malattia renale cronica (CKD) in terapia sostitutiva renale);
- 4) Precedente trapianto di organi solidi;
- 5) Incapacità o rifiuto di fornire il consenso informato all'utilizzo dei dati personali per lo studio.

Al momento dell'inclusione, sono stati raccolti dati demografici, clinici, bioumorali (esame emocromocitometrico, indici di funzionalità epatica, indici di epatocitolisi e colestasi, indici di funzionalità renale, ionemia, indici di flogosi, in particolare PCR e conta dei neutrofili), nonché i trattamenti farmacologici durante l'ospedalizzazione.

Le stesse variabili sono state raccolte alla dimissione. Sono stati determinati inoltre gli score prognostici di malattia (MELD, Model for End-Stage Liver Disease; CLIF-C AD score, Chronic Liver Failure-Consortium Acute Decompensation score).

Definizioni

L'ascite è stata classificata e quantificata in base ai criteri dell'International Club of Ascites. (26)

L'encefalopatia epatica è stata diagnostica e classificata in base ai criteri di West Haven. (27) Le OFs e l'ACLF sono stati definiti secondo i criteri elaborati dallo studio CANONIC. (4) La diagnosi di infezione e di sanguinamento gastrointestinale è stata posta in base ai dati anamnestici, clinici, biumorali e strumentali. La stadiazione, la risoluzione e la progressione dell'AKI sono state definite secondo i criteri dell'International Club of Ascites, recepiti dalle più recenti linee guida EASL. (28)

Gli scompensi di malattia sono stati trattati secondo le principali linee guida presenti in letteratura al momento dell'arruolamento. (27–30)

Tutti i pazienti sono stati seguiti fino al trapianto, alla morte o a 180 giorni dall'arruolamento.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state riportate come media e deviazione standard e confrontate con il test t di Student, con ANOVA con confronto multiplo secondo test di Tukey (quando distribuite normalmente) o come mediana e range interquartile (IQR) e comparate con il test di Wilcoxon-Mann-Whitney o di Kruskal-Wallis (quando distribuite non normalmente). Le variabili categoriche sono state riportate come frequenze assolute e percentuali e comparate con il test Chi Quadro o il Test esatto di Fisher, qualora indicato.

Le curve di incidenza cumulativa di morte sono state sviluppate attraverso l'analisi dei rischi competitivi e confrontate con il test di Gray. Il trapianto è stato considerato un rischio competitivo per la mortalità.

Le analisi univariata e multivariata dei predittori di mortalità sono state eseguite utilizzando il modello a rischi competitivi di Fine-Gray. Nell'analisi multivariata sono state inserite tutte le variabili clinicamente rilevanti quali età, sesso, eziologia, varici, EPS, AKI, creatinina, INR, albumina, bilirubina e PCR. Nell'analisi multivariata è stata inserita anche la variabile decorso. Sono stati così calcolati i subdistribution hazard ratio (sHR) ed i rispettivi intervalli di confidenza al 95%.

Tutti i test sono stati eseguiti a 2 code e valori di $p < 0.05$ sono stati considerati significativi. È stata utilizzata la correzione di Bonferroni in caso di comparazione di 3 o più gruppi ($p < 0.025$ per confronti tra 3 gruppi e $p < 0.01$ per confronti tra 4 gruppi). L'analisi statistica è stata eseguita con l'ausilio del software R (versione 4.2.1).

Risultati

Caratteristiche dei pazienti arruolati

Abbiamo incluso nello studio 360 pazienti affetti da cirrosi epatica e sopravvissuti a un ricovero per AD, per il 66% maschi e con età media di 62 ± 12 anni. Le eziologie prevalenti sono risultate abuso alcolico (55%) e HCV (34%).

Sessantotto (19%) pazienti erano affetti da HCC, 125 (35%) da diabete mellito di tipo 2, 121 (34%) da ipertensione arteriosa, 41 (11%) da CKD.

In 78 (22%) pazienti il motivo principale del ricovero è stato lo scompenso ascitico, in 36 (10%) encefalopatia epatica, in 21 (6%) sanguinamento da ipertensione portale, in 66 (18%) infezione batterica; 153 (43%) pazienti presentavano due o più cause di ricovero.

Al momento del ricovero, 261 (73%) pazienti presentavano ascite, 128 (35%) encefalopatia portosistemica, 205 (57%) una infezione batterica, 100 (28%) AKI (Acute Kidney Injury), 21 (6%) sanguinamento gastrointestinale. Nel 21% dei casi è stato diagnosticato ACLF. Il MELD medio è risultato essere pari a 16 (IQR 12-22). (Tab. 5)

	Totale (n = 360)
Età – media (DS)	62(12)
Genere (F) – n (%)	124 (34%)
Eziologia – n (%)	
Alcol	198 (55%)
Autoimmune	19 (5%)
Metabolica	49 (14%)
HCV	115 (32%)
HBV	34 (9%)
Altro	43 (12%)
HCC – n (%)	68 (19%)
Diabete – n (%)	125 (35%)
Ipertensione arteriosa – n (%)	121 (34%)
CKD – n (%)	41 (11%)
Caratteristiche dei pazienti al ricovero	
EPS – n (%)	128 (35%)
AKI – n (%)	100 (28%)
Ascite – n (%)	261 (73%)

Infezione – n (%)	205 (57%)
Sanguinamento – n (%)	21 (6%)
Varici esofagee – n (%)	176 (48.9%)
FC (bpm) – M (IQR)	80 (70 – 96)
PAM (mmHg)– M (IQR)	86.7 (77.3 – 96.7)
Hb (g/l) – M (IQR)	108 (92.5 – 123)
GB ($\times 10^9/l$) – M (IQR)	5.81 (4.02 – 8.98)
Piastrine ($\times 10^3/l$) – M (IQR)	97 (62 – 151)
Creatinina (mg/dl) – M (IQR)	0.99 (0.73 – 1.43)
Urea (mmol/l) – M (IQR)	6.9 (4.5 – 10.9)
Na (mEq/l) – M (IQR)	135 (131 – 138)
K (mEq/l) – M (IQR)	4 (3.6 – 4.5)
INR – M (IQR)	1.42 (1.27 – 1.76)
Bilirubina (mg/dl) – M (IQR)	2.35 (1.46 – 4.81)
PCR (mg/L) – M (IQR)	15.8 (6.40 – 39.5)
Neutrofili ($\times 10^9/l$) – M (IQR)	3.83 (2.52 – 6.10)
Albuminemia (g/l) – M (IQR)	28.3 (24.2 – 32.8)
ACLF – n (%)	74 (21%)
MELD – M (IQR)	16 (12-22)
CLIF-C ADs – M (IQR)	53 (47 - 58)
Caratteristiche dei pazienti alla dimissione	
FC (bpm) – M (IQR)	73 (64 – 83)
PAM (mmHg)– M (IQR)	80 (73.3 – 88.3)
Hb (g/l) – M (IQR)	101 (92 – 114)
GB ($\times 10^9/l$) – M (IQR)	4.81 (3.33 – 6.83)
Piastrine ($\times 10^3/l$) – M (IQR)	89.5 (6 – 135)
Creatinina (mg/dl) – M (IQR)	0.86 (0.69 – 1.15)
Urea (mmol/l) – M (IQR)	5.78 (4.1 – 8.75)
Na (mEq/l) – M (IQR)	136 (134 – 139)
K (mEq/l) – M (IQR)	4.03 (0.51)
INR – M (IQR)	1.40 (1.27 – 1.61)
Bilirubina (mg/dl) – M (IQR)	2.11 (1.31 – 3.95)
PCR (mg/L) – M (IQR)	11.1 (5.15 – 20.09)
Neutrofili ($\times 10^9/l$) – M (IQR)	2.97 (1.87 – 4.51)
Albuminemia (g/l) - M (IQR)	29 (26 – 33)
MELD – M (IQR)	15 (11 -18)
CLIF-C ADs – M (IQR)	50 (45 -55)

Tabella 5. Caratteristiche dei pazienti inclusi. HCV, Hepatitis C virus; HBV, Hepatitis B virus; HCC, Hepatocellular carcinoma; CKD, Chronic Kidney Disease; EPS, Encefalopatia porto-sistemica; AKI, Acute Kidney Injury; FC, Frequenza cardiaca; PAM, Pressione arteriosa media; Hb, emoglobina; GB, globuli Bianchi; INR, International Normalized Ratio; PCR, Proteina C reattiva; ACLF, Acute-on-chronic liver failure; MELD, Model for End-stage liver disease; CLIF-C ADs, Chronic Liver Failure-Consortium Acute Decompensation score; DS, Deviazione Standard; M, mediana; IQR, range interquartile.

Caratteristiche dei pazienti in base alla traiettoria clinica

A 90 giorni dalla dimissione, 195 (54%) pazienti hanno avuto un decorso clinico di tipo SDC, 115 (32%) di tipo UDC, mentre 50 (14%) sono risultati pre-ACLF. (Fig. 7)

Il 16% dei pazienti (n = 22) è stato sottoposto a trapianto di fegato a 3 mesi dall'inclusione.

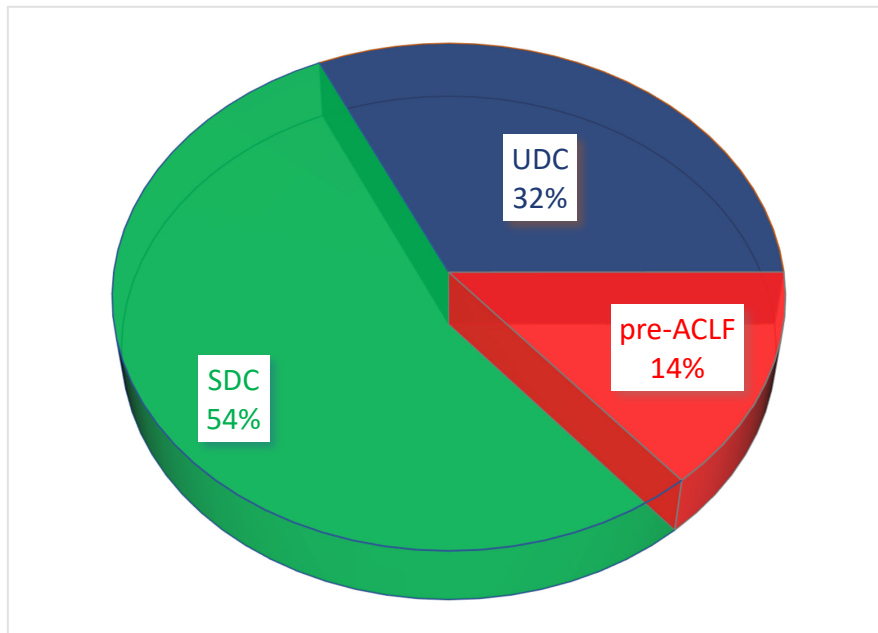


Figura 7. Decorso clinico dei pazienti arruolati. SDC, stable decompensated cirrhosis; UDC, unstable decompensated cirrhosis; ACLF, Acute-on-chronic liver failure

Confrontando i tre gruppi, è emerso che, al momento o durante il ricovero indice, i pazienti che svilupperanno una traiettoria clinica di tipo pre-ACLF erano contraddistinti da:

- una più alta prevalenza di CKD (34% - $p < 0,001$), encefalopatia portosistemica (44% - $p = 0,024$), AKI (48% - $p = 0,003$) ed ACLF (50% - $p < 0,001$) se comparati con i pazienti SDC (CKD 7%, EPS 29%, AKI 25%, ACLF 18%) e UDC (CKD 9%, EPS 43%, AKI 24%, ACLF 11%);
- valori significativamente più elevati di creatinina sierica rispetto ai pazienti SDC e UDC (1.66 vs 0.96 vs 0.96 mg/dl, rispettivamente; $p < 0,001$);
- valori significativamente più elevati di INR rispetto ai pazienti UDC (1.61 vs 1.37; $p = 0,048$);
- MELD score significativamente più elevato rispetto ai pazienti SDC ed UDC (22 vs 15 vs 16,

rispettivamente; $p < 0.001$);

- CLIF-C AD score significativamente più elevato rispetto ai pazienti SDC ed UDC (57 vs 53 vs 51, rispettivamente; $p = 0.004$).

Confrontando i tre gruppi al momento della dimissione, è invece emerso che i pazienti che avranno un decorso del tipo pre-ACLF, paragonati a coloro i quali avranno un decorso del tipo SDC e UDC, presentavano valori significativamente più elevati di creatinina sierica (1.29 vs 0.83 vs 0.85 mg/dl, rispettivamente; $p < 0.001$), INR (1.59 vs 1.39 vs 1.38, rispettivamente; $p = 0.027$), neutrofili (3.82 vs 2.92 vs $2.97 \times 10^9/l$, rispettivamente; $p = 0.033$), MELD (19 vs 14 vs 14, rispettivamente; $p < 0.001$).

I pazienti pre-ACLF presentavano inoltre valori di CLIF-C AD score significativamente più elevati se comparati con i pazienti SDC (53 vs 48, rispettivamente; $p < 0.001$).

Nella nostra casistica, non sono emerse differenze significative tra i pazienti con decorso SDC e i pazienti UDC, al momento della dimissione. (Tab. 6)

	SDC (n = 195)	UDC (n = 115)	Pre ACLF (n = 50)	p-value
Età – m (DS)	60.94 (11.8)	63.2 (11.9)	62.78 (13)	0.241
Genere (F) – n (%)	61 (31%)	46 (40%)	17 (34%)	0.295
Eziologia – n (%)				
Alcol	109 (56%)	60 (52%)	29 (58%)	0.735
Autoimmune	7 (4%)	10 (9%)	2 (4%)	0.159
Metabolica	23 (12%)	18 (16%)	8 (16%)	0.549
HCV	61 (31%)	34 (29%)	20 (40%)	0.400
HBV	19 (10%)	15 (13%)	0	0.013*
Altro	22 (11%)	18 (16%)	3 (6%)	0.224
HCC – n (%)	33 (17%)	24 (21%)	11 (22%)	0.576
Diabete – n (%)	61 (31%)	47 (41%)	17 (34%)	0.229
Ipertensione – n (%)	65 (33%)	41 (36%)	15 (30%)	0.773
CKD – n (%)	13 (7%)	11 (9%)	17 (34%)	<0.001
Caratteristiche dei pazienti al ricovero				
EPS – n (%)	57 (29%)	49 (43%)	22 (44%)	0.024
AKI – n (%)	48 (25%)	28 (24%)	24 (48%)	0.003
Ascite – n (%)	140 (72%)	83 (72%)	38 (76%)	0.834
Infezione – n (%)	111 (57%)	64 (56%)	30 (60%)	0.874
Sanguinamento GI – n (%)	14 (7%)	5 (4%)	2 (4%)	0.599
Varici esofagee – n (%)	91 (46.7%)	60 (52.3%)	25 (50%)	0.609
FC (bpm) – M (IQR)	81 (70 – 96)	80 (70 – 96)	80 (70 – 88)	0.694
PAM (mmHg)– M (IQR)	87 (77 – 95)	89 (78 – 100)	83 (77 – 91)	0.179
Hb (g/l) – M (IQR)	108 (92 – 123)	109 (98 – 123)	100 (89.8–114.8)	0.179

GB (x10 ⁹ /l) – M (IQR)	5.81 (3.86 – 9.29)	5.36 (4.05 – 8.1)	6.67 (4.75 – 9.19)	0.300
Piastriane (x10 ³ /l) – M (IQR)	97 (61 – 153)	101 (64 – 161)	89 (62 – 141)	0.792
Creatinina (mg/dl) – M (IQR)	0.96 (0.71 – 1.33)	0.96 (0.50 – 1.24)	1.66 (0.96–2.41) *#	<0.001*#
Urea (mmol/l) – M (IQR)	6.1 (4.28 – 9.57)	7.2 (4.56 – 9.59)	12.9 (6.38 – 19.9)	<0.001*#
Na (mEq/l) – M (IQR)	135 (132 – 138)	135 (130 – 138)	135 (132 – 138)	0.972
K (mEq/l) – M (IQR)	4 (3.7 – 4.4)	4.1 (3.7 – 4.7)	4.1 (3.52 – 4.67)	0.704
INR – M (IQR)	1.43 (1.27 – 1.77)	1.37 (1.23 – 1.68)	1.61 (1.33 – 1.87)	0.047#
Bilirubina (mg/dl) – M (IQR)	2.35 (1.59 – 4.81)	2.29 (1.31 – 4.30)	2.90 (1.69 – 15.91)	0.188
PCR (mg/L) – M (IQR)	15 (6 – 46)	16.5(7.6– 34)	15.5 (5.7 – 26)	0.712
Neutrofili (x10 ⁹ /l)–M (IQR)	3.81 (2.29 – 6.04)	3.84 (2.62 – 1.16)	3.85 (3.2 – 6.33)	0.555
ACLF – n (%)	36 (18%)	13 (11%)	25 (50%)	<0.001*
Albuminemia (g/l) – M (IQR)	28.9 (24.62 –32.3)	27 (24 – 32.6)	27.7 (24.5 – 32.65)	0.673
MELD – M (IQR)	16 (12 – 22)	15 (12 – 19)	22 (18 – 24)	<0.001*#
CLIF-C ADs – M (IQR)	51 (46 - 58)	53 (48 - 58)	57 (54 – 62)	0.004
Caratteristiche dei pazienti alla dimissione				
FC (bpm) – M (IQR)	75 (68 – 83)	70 (63.75 – 80)	76 (64.5 –87.75)	0.055
PAM (mmHg)– M (IQR)	79.5 (73 - 87)	83 (77 – 90)	77 (71 – 87)	0.051
Hb (g/l) – M (IQR)	100 (92 – 115)	104 (92.5 – 112.5)	99 (88.25 – 111.5)	0.401
GB (x10 ⁹ /l) – M (IQR)	4.39 (3.08 – 6.71)	4.85 (3.41 – 6.68)	5.48 (4.06 – 7.08)	0.064
Piastriane (x10 ³ /l) – M (IQR)	97 (61 – 152)	85 (6.55 - 14.15)	88 (5.60 – 12.45)	0.526
Creatinina (mg/dl) – M (IQR)	0.825 (0.67 –1.06)	0.847 (0.70 – 1.08)	1.29 (0.84 – 1.78)	<0.001*#
Urea (mmol/l) – M (IQR)	5.3 (3.75 – 7.9)	5.85 (4.50 – 8.02)	9.2 (5.4 – 14)	<0.001*#
Na (mEq/l) – M (IQR)	136 (134 – 139)	137 (134 – 139)	136 (134 – 139)	0.741
K (mEq/l) – M (IQR)	4 (3.7 – 4.3)	4.05 (3.7 – 4.5)	4.1 (3.7 – 4.5)	0.359
INR – M (IQR)	1.39 (1.27 – 1.59)	1.38 (1.23 – 1.53)	1.59 (1.31 – 1.84)	0.023#
Bilirubina (mg/dl) – M (IQR)	2.06 (1.22 – 3.58)	2.12 (1.27 – 4.17)	2.63 (1.64 – 5.87)	0.211
PCR (mg/L) – M (IQR)	9.98 (4.10 – 19)	11.45 (6.14 – 23.57)	12.65 (7.55 – 18.8)	0.249
Neutrofili (x10 ⁹ /l)–M (IQR)	2.65 (1.65 – 4.48)	2.97 (1.88 – 4.01)	3.82 (2.28 – 5.07)	0.011
Albuminemia (g/l) – M (IQR)	30 (27 – 34)	27 (24.35 – 33)	30 (27 – 34)	0.114
MELD – M (IQR)	15 (12 - 18)	14 (11 – 17)	19 (16 – 22)	<0.001*#
CLIF-C ADs – M (IQR)	48 (43 - 51)	50 (44 - 55)	53 (50 - 57)	<0.001*
Beta bloccante – n (%)	72 (37%)	49 (43%)	12 (24%)	0.088
Diuretici – n (%)	158 (81%)	99 (86%)	37 (74%)	0.143
Rifaximina – n (%)	73 (37%)	59 (51%)	25 (50%)	0.014
Albumina Si/No – n (%)	42 (19%)	10 (9%)	9 (18%)	0.127

Tabella 6. Caratteristiche dei pazienti in base alla traiettoria clinica. *, p value pre-ACLF vs SDC; #, p value pre-ACLF vs UDC. SDC, Stable decompensated cirrhosis; UDC, Unstable decompensated cirrhosis; ACLF, Acute-on-chronic liver failure. HCV, Hepatitis C virus; HBV, Hepatitis B virus; HCC, Hepatocellular carcinoma; CKD, Chronic Kidney Disease; EPS, Encefalopatia porto-sistemica; AKI, Acute Kidney Injury; FC, Frequenza cardiaca; PAM, Pressione arteriosa media; Hb, emoglobina; GB, globuli Bianchi; INR, International Normalized Ratio; PCR, Proteina C reattiva; MELD, Model for End-stage liver disease; CLIF-C ADs, Chronic Liver Failure-Consortium Acute Decompensation score; DS, Deviazione Standard; M, mediana; IQR, range interquartile.

Analisi della mortalità

A 180 giorni dall'arruolamento, sono deceduti il 2% dei pazienti con SDC, il 16% dei pazienti con UDC e il 38% dei pazienti con pre-ACLF (Fig. 8). Trenta (8.3%) pazienti sono stati trapiantati entro sei mesi dall'arruolamento, dei quali 16 (8%) nel gruppo SDC, 10 (9%) nel gruppo UDC e 4 (8%) nel gruppo pre-ACLF.

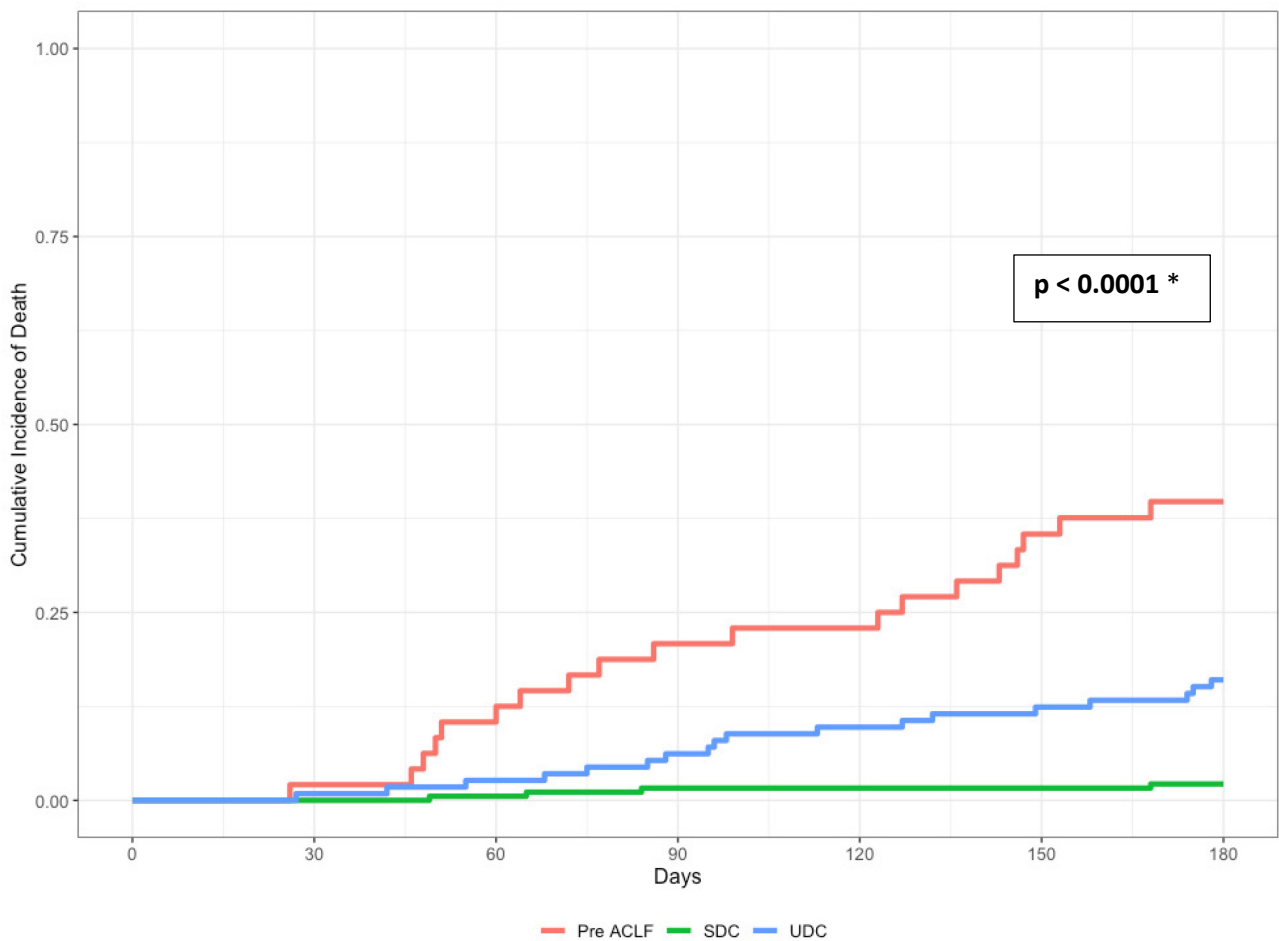


Figura 8. Incidenza cumulativa di morte a 180 giorni in base alla traiettoria clinica. *pre-ACLF vs UDC vs SDC
ACLF, Acute-on-chronic liver failure; SDC, Stable decompensated cirrhosis; UDC, Unstable decompensated cirrhosis.

All'analisi univariata, la presenza di diabete mellito (sHR 2.04; CI 1.11 – 3.75; p=0.022), ACLF (sHR 2.01; CI 1.04-3.87; p=0.037) al momento del ricovero, AKI (sHR 2.39; CI 1.30-4.40; p=0.005) durante la degenza, assieme a più elevati livelli di creatinina sierica (sHR 1.37; CI 1.08–1.73; p=0.009), PCR (sHR 1.01; CI 1.00–1.03; p=0.012) e MELD score (HR 1.05; CI 1.01-1.08; p=0.008) alla dimissione e a un decorso clinico di tipo UDC (vs SDC – sHR 7.83; CI 2.65 – 20.2; p<0.001) e pre-ACLF (vs SDC – sHR 23.1; CI 17.81 – 68; p<0.001) sono risultati predittori di mortalità a 180 giorni. (Tab. 7)

	sHR (95% CI)	p value
Età	1.01 (0.99 – 1.03)	0.471
Genere (F vs M)	1.01 (0.53 – 1.92)	0.970
Eziologia		
Alcol	0.99 (0.54 – 1.84)	0.999
Autoimmune	0.89 (0.21 – 3.84)	0.879
Metabolica	1.85 (0.89 – 3.83)	0.102
HCV	1.00 (0.52 – 1.93)	0.999
HBV	0.48 (0.12 – 2.00)	0.320
Altro	0.82 (0.29 – 2.32)	0.712
HCC	1.23 (0.59 – 2.60)	0.583
Diabete	2.04 (1.11 – 3.75)	0.022
Ipertensione arteriosa	1.14 (0.61 – 2.15)	0.680
CKD	1.89 (0.88 – 4.06)	0.101
Caratteristiche dei pazienti durante il ricovero		
EPS	1.15 (0.61 – 2.14)	0.670
AKI	2.39 (1.30 – 4.40)	0.005
Ascite	1.82 (0.81 – 4.10)	0.150
Infezione	0.72 (0.39 – 1.33)	0.301
ACLF	2.01 (1.04 – 3.87)	0.037
MELD	1.04 (1.01 – 1.08)	0.017
Caratteristiche dei pazienti alla dimissione		
FC	0.98 (0.95 – 1.02)	0.332
PAM	1.00 (0.99 – 1.02)	0.820
Hb	1.00 (0.98 – 1.02)	0.999
GB	1.08 (0.99 – 1.18)	0.083
Piastrine	1.01 (0.97 – 1.06)	0.632
Urea	1.07 (1.03 – 1.12)	<0.001
Creatinina	1.37 (1.08 – 1.73)	0.009
Na	0.94 (0.87 – 1.02)	0.120
K	1.25 (0.64 – 2.41)	0.521
INR	0.98 (0.97 – 1.00)	0.140
Bilirubina	1.05 (0.99 – 1.11)	0.066
PCR	1.01 (1.00 – 1.03)	0.012
Neutrofili	0.99 (0.98 – 1.00)	0.051
Albuminemia	0.97 (0.92 – 1.02)	0.260

MELD	1.05 (1.01– 1.08)	0.008
Beta bloccante	0.96 (0.49 – 1.88)	0.921
Diuretici	0.91 (0.36 – 2.33)	0.850
Rifaximina	2.04 (1.03 – 4.02)	0.041
Caratteristiche dei pazienti dopo la dimissione		
Triettoria clinica		
UDC (vs SDC)	7.83 (2.65 – 20.2)	<0.001
PreACLF (vs SDC)	23.1 (17.81 – 68)	<0.001

Tabella 7. Analisi univariata della mortalità a 6 mesi dall'arruolamento. HCV, Hepatitis C virus; HBV, Hepatitis B virus; HCC, Hepatocellular carcinoma; CKD, Chronic Kidney Disease; EPS, Encefalopatia porto-sistemica; AKI, Acute Kidney Injury; ACLF, Acute-on-chronic liver failure; MELD, Model for End-stage liver disease; FC, frequenza cardiaca; PAM, Pressione arteriosa media; Hb, emoglobina; GB, globuli bianchi; INR, International Normalized Ratio; PCR, Proteina C reattiva; SDC, Stable decompensated cirrhosis; UDC, Unstable decompensated cirrhosis.

All'analisi multivariata (corretta per età, sesso, eziologia di malattia, presenza di varici esofagee, danno renale acuto ed encefalopatia portosistemica durante il ricovero, creatinina sierica, INR, albuminemia, bilirubina sierica, livelli di PCR – tutte valutate alla dimissione – e tipo di decorso clinico successivo), più elevati livelli di PCR (HR 1.02; CI 1.00-1.05; p=0.021) e decorso clinico (vs SDC) di tipo UDC (HR 9,98; CI 1.76-56; p=0.009) e pre-ACLF (HR 31.4; CI 4.71-209; p<0.001) sono risultati essere predittori indipendenti di mortalità a 180 giorni (Tabella 8).

	sHR (95% CI)	P-value
Età	1.01 (0.97 – 1.04)	0.701
Sesso (F)	0.98 (0.37 – 2.60)	0.970
Eziologia		
Alcol	1.10 (0.38 – 3.18)	0.861
Autoimmune	1.52 (0.24 – 9.75)	0.660
Metabolica	1.78 (0.66 – 4.79)	0.261
HCV	0.45 (0.15 – 1.34)	0.151
HBV	1.01 (0.15 – 6.73)	0.918
Altro	0.61 (0.11 – 3.39)	0.571
Varici	0.73 (0.28 – 1.91)	0.523
EPS	0.84 (0.37 – 1.88)	0.660
AKI	1.69 (0.70 – 4.08)	0.241
Creatinina dimissione	1.00 (0.69 – 1.44)	0.999
INR dimissione	0.98 (0.94 – 1.02)	0.390
Albumina dimissione	0.99 (0.93 – 1.05)	0.660
Bilirubina dimissione	1.05 (0.97 – 1.13)	0.240
PCR dimissione	1.02 (1.00 – 1.05)	0.021
Decorso		
UDC (vs SDC)	9.98 (1.76 – 56)	0.009
Pre-ACLF (vs SDC)	31.4 (4.71 – 209)	<0.001

Tabella 8. Analisi multivariata della mortalità a 6 mesi dall'arruolamento. HCV, Hepatitis C virus; HBV, Hepatitis B virus; EPS, Encefalopatia porto-sistemica; AKI, Acute Kidney Injury; INR, International Normalized Ratio; PCR, Proteina C reattiva; SDC, Stable decompensated cirrhosis; UDC, Unstable decompensated cirrhosis; ACLF, Acute-on-chronic liver failure.

Discussione

Dal nostro studio emerge come i pazienti che seguiranno una traiettoria clinica di tipo pre-ACLF sono caratterizzati, alla dimissione dal ricovero indice, da funzionalità epatica e renale significativamente peggiori rispetto ai pazienti SDC ed UDC, complessivamente rappresentate da valori di MELD e CLIF-C AD score più elevati. Tutto ciò è in linea con quanto presente in letteratura circa l'occorrenza dell'ACLF in pazienti con una malattia di fegato più avanzata. (31) Considerato inoltre che, come mostrato nello studio CANONIC, le OFs renale ed epatica (rintracciate nel 55.8% e 43.6% dei casi, rispettivamente) sono le più frequenti nei pazienti con ACLF, (4) nonché l'impatto prognostico negativo della disfunzione renale nei pazienti con cirrosi epatica, (32–34) peraltro tale da renderla l'unica tra le OFs in grado di definire singolarmente l'ACLF, (4) i nostri risultati potrebbero costituire uno stimolo per lo sviluppo di nuovi trials clinici, in cui includere proprio i pazienti con queste caratteristiche alla dimissione da un ricovero per AD, dai quali trarre nuovi strumenti o perfezionarne di esistenti per la prevenzione delle complicanze della malattia, nonché delle ulteriori precoci ospedalizzazioni, dimostrate essere associate a un aumento della mortalità. (35) Nuove possibilità potrebbero essere legate allo sviluppo di dispositivi point-of-care o di monitoraggio da remoto, già impiegati con risultati positivi nei pazienti affetti da cirrosi epatica. (36)

Le disfunzioni d'organo epatica e renale sono già presenti al momento dell'ospedalizzazione, lasciando ipotizzare come meccanismi fisiopatologici peculiari siano già in atto prima che si sviluppi la sindrome. A tal proposito, l'evidenza che le traiettorie cliniche individuate non siano risultate correlate a una particolare eziologia di malattia, lascia supporre che i meccanismi in questione siano allo stesso tempo indipendenti, almeno in parte, dall'agente eziologico e di tipo generale. Considerato che il sottogruppo di pazienti con pre-ACLF presenta una infiammazione sistemica di magnitudine maggiore rispetto ai sottogruppi SDC e UDC, come dimostrato da più elevati valori di neutrofili alla dimissione, si può confermare come questa occupi il descritto ruolo fisiopatologico

chiave. Tali reperti sono in accordo con quanto emerso dallo studio PREDICT, in cui è stato evidenziato come il decorso di tipo pre-ACLF sia caratterizzato dallo sviluppo di una AD in un contesto di infiammazione sistemica molto intensa, che aumenta ulteriormente allo sviluppo dell'ACLF. (3) Inoltre, come confermato anche dal nostro lavoro, tali pazienti si trovano in uno stato infiammatorio sistemico pronunciato già al momento del ricovero indice (parimenti a quanto detto per le disfunzioni d'organo epatica e renale).

I neutrofili occupano un ruolo importante nella complessa cascata fisiopatologica dell'infiammazione sistemica, responsabile, attraverso un'azione sinergica coi meccanismi fisiopatologici "classici", sia dello sviluppo degli scompensi acuti della malattia che delle OFs. (37,38) Nei pazienti con ACLF, la neutrofilia è determinata anche da una aumentata conta dei precursori immaturi, segno di una incrementata granulocitopoiesi, definita "di emergenza", alla cui base sono state dimostrate alterazioni trascrizionali peculiari. (38) Inoltre, i neutrofili mostrano segni di iperattivazione ed aumentata adesione endoteliale, ma le loro attività antibatteriche sono compromesse per l'alterata capacità di produrre specie reattive dell'ossigeno in un contesto di intenso metabolismo glicolitico. (37,38) L'elevatissima richiesta energetica del sistema immune causa una deplezione di substrati agli organi periferici, determinandone le disfunzioni. (37) Nuovi biomarcatori di infiammazione sistemica, legati alle attività delle cellule immunitarie e/o alle reazioni degli organi coinvolti nella sindrome, da impiegare da soli o integrati negli scores prognostici ad oggi disponibili, potrebbero essere di ausilio nel predire il tipo di traiettoria clinica e, di conseguenza, lo sviluppo dell'ACLF, consentendo di attuare un management dei pazienti più preciso ed individualizzato.

In un recente lavoro di validazione esterna dello studio PREDICT, i predittori di traiettoria clinica di tipo pre-ACLF sono risultati, oltre più elevati livelli di infiammazione sistemica e peggiori scores di malattia epatica, più bassi livelli di emoglobina ed albuminemia. (39) Nella nostra coorte, tali

differenze, seppur concordanti con quanto dimostrato in tale studio, non hanno raggiunto la significatività statistica.

Una delle questioni ancora aperte rimane la differenziazione dei pazienti SDC rispetto agli UDC, che si presentano con profili clinici e bioumorali al ricovero abbastanza simili ma hanno mortalità a 3 mesi e a 1 anno significativamente differenti. (3) Nel nostro studio, i pazienti con UDC (e pre-ACLF) hanno mostrato una prevalenza maggiore di encefalopatia epatica al momento del ricovero rispetto ai pazienti SDC. Seppur non siano state riscontrate differenze circa la presenza di varici esofagee, la più elevata prevalenza di encefalopatia epatica potrebbe essere indicativa di ipertensione portale più severa nei pazienti con decorso clinico UDC rispetto al decorso SDC, a conferma di quanto emerso dallo studio PREDICT. (3) Non abbiamo invece rintracciato differenze tra i pazienti SDC ed UDC, alla dimissione. Nella nostra coorte, le potenziali traiettorie dei singoli pazienti potrebbero essere state deviate dalla gestione secondo il Care Management Program, modello di presa in carico ambulatoriale post-dimissione che ha dimostrato di ridurre sia la mortalità che le ulteriori ospedalizzazioni, (40) determinandone l'attribuzione al gruppo SDC piuttosto che al gruppo UDC. Ancora, la riammissione potrebbe essere influenzata dallo stato familiare e socio-economico del paziente, dalla presenza di un caregiver, dal numero di farmaci prescritti alla dimissione, (41,42) tutti fattori circa i quali non è stato possibile raccogliere i dati.

Il nostro lavoro presenta alcune limitazioni. Si tratta di uno studio retrospettivo, per cui potrebbero essere non stati registrati dati su eventi non secondari (es. precedenti scompensi). Si tratta di uno studio monocentrico, per cui sia le ospedalizzazioni che gli outcome potrebbero essere stati influenzati dalle politiche sanitarie locali (es. Care Management Program, protocolli di gestione dei ricoveri del Pronto Soccorso). La coorte è stata infine arruolata nell'arco di un decennio in cui l'epidemiologia della cirrosi è notevolmente mutata, essendo passati dalla predominanza delle cause virali a quelle correlate ad alcol e diabete mellito di tipo II.

Conclusioni

I pazienti a rischio di sviluppare ACLF sono contraddistinti da peggiori funzionalità d'organo epatica e renale, presenti già all'arruolamento e che si mantengono tali alla dimissione, sostenute da un più elevato grado di infiammazione sistemica, anch'esso presente già al momento del ricovero indice, se paragonati con i pazienti SDC ed UDC. Futuri trial di prevenzione della sindrome dovrebbero includere i pazienti con queste caratteristiche.

Non è apparso possibile distinguere nettamente i pazienti SDC dagli UDC sulla base dei dati clinici e bioumorali alla dimissione, probabilmente anche per il ruolo di fattori non squisitamente clinici (stato socio-economico, presenza del caregiver) e per il particolare modello di follow-up messo in atto dal nostro centro, in grado di prevenire le ospedalizzazioni. Nuovi e più raffinati biomarcatori, frutto della sempre migliore conoscenza della patogenesi dello scompenso acuto della cirrosi, potrebbero essere di ausilio nel predire il tipo di traiettoria clinica in questo delicato gruppo di pazienti.

Bibliografia

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):217–31.
2. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987 Jan 1;7(1):122–8.
3. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol.* 2020 Oct 1;73(4):842–54.
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(7):1426-1437.e9.
5. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet.* 2014 May;383(9930):1749–61.
6. De Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005 Jul;43(1):167–76.
7. D'Amico G, Villanueva C, Burroughs AK, Dollinger MM, Planas R, Sola R, et al. Clinical Stages of Cirrhosis: a Multicenter Cohort Study of 1858 Patients. *Hepatology.* 2010;52 (S1); 329A.
8. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver International.* 2012 Oct;32(9):1407–14.
9. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010 May;51(5):1675–82.
10. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks

and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May;39(10):1180–93.

11. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1246-1256.e5.
12. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):810–8.
13. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int.* 2018 Feb 5;12(S1):34–43.
14. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr 1;76(4):959–74.
15. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014 Jun 1;60(6):1310–24.
16. Trebicka J, Bork P, Krag A, Arumugam M. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2020 18:3. 2020 Nov 30;18(3):167–80.
17. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Brujats A, Calleja JL, et al. Bacterial infections adversely influence the risk of decompensation and survival in compensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021 Sep 1;75(3):589–99.
18. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015 Nov 1;63(5):1272–84.

19. Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, Naldi M, Mastroberto M, Biselli M, et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: Clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2014 Dec 1;60(6):1851–60.
20. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, et al. Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Front Immunol*. 2019 Mar 19;10.
21. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar 1;45(3):797–805.
22. D’Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2022 Jan;76(1):202–7.
23. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 May 1;74(5):1097–108.
24. Tonon M, Piano S, Gambino CG, Romano A, Pilutti C, Incicco S, et al. Outcomes and Mortality of Grade 1 Ascites and Recurrent Ascites in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb 1;19(2):358-366.e8.
25. Reiberger T, Hofer BS. The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. *Dig Liver Dis*. 2023 Apr 1;55(4):431–41.
26. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of The International Ascites Club. *Hepatology*. 2003 Jul 1;38(1):258–66.
27. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014 Sep

1;61(3):642–59.

28. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug 1;69(2):406–60.
29. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Shuhart MC, Davis GL, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(3):922–38.
30. Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397–417.
31. Zanetto A, Pelizzaro F, Campello E, Bulato C, Balcar L, Gu W, et al. Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in individuals with acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2023 Feb;78(2):301–11.
32. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009 Sep 24;361(13):1279–90.
33. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI With mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2013 Feb;57(2):753–62.
34. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol.* 2013 Sep;59(3):482–9.
35. Pompili E, Baldassarre M, Zaccherini G, Tufoni M, Iannone G, Pratelli D, et al. Low haemoglobin level predicts early hospital readmission in patients with cirrhosis and acute decompensation. *JHEP Reports.* 2023 May;5(5):100698.
36. Kazankov K, Novelli S, Chatterjee DA, Phillips A, Balaji A, Raja M, et al. Evaluation of

CirrhoCare® – a digital health solution for home management of individuals with cirrhosis. *J Hepatol.* 2023 Jan;78(1):123–32.

37. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Clària J, Trebicka J, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol.* 2021 Mar 1;74(3):670–85.
38. Clària J, Arroyo V, Moreau R. Roles of systemic inflammatory and metabolic responses in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *JHEP Reports.* 2023 Sep;5(9):100807.
39. Pompili E, Baldassarre M, Bedogni G, Zaccherini G, Iannone G, De Venuto C, et al. Predictors of clinical trajectories of patients with acutely decompensated cirrhosis. An external validation of the PREDICT study. *Liver International.* 2023 Sep 18. Online ahead of print.
40. Morando F, Maresio G, Piano S, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: A new model of care coordination by consultant hepatologists. *J Hepatol.* 2013 Aug;59(2):257–64.
41. Orman ES, Desai AP, Ghabril MS, Nephew LD, Patidar KR, Holden J, et al. Thirty-Day Readmissions Are Largely Not Preventable in Patients With Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology.* 2023 Sep 27. Online ahead of print.
42. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital Readmissions Among Patients With Decompensated Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology.* 2012 Feb;107(2):247–52.