



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Risk stratification in cirrhosis and acute-on-chronic liver failure : exploration of invasive and non-invasive prognostic markers

Kerbert, A.J.C.

Citation

Kerbert, A. J. C. (2017, March 15). *Risk stratification in cirrhosis and acute-on-chronic liver failure : exploration of invasive and non-invasive prognostic markers*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/46804>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/46804>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle # <http://hdl.handle.net/1887/46804> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Kerbert, A.J.C.

Title: Risk stratification in cirrhosis and acute-on-chronic liver failure : exploration of invasive and non-invasive prognostic markers

Issue Date: 2017-03-15



TEN

Nederlandse samenvatting

ACHTERGROND

Levercirrose en acuut-op-chronisch leverfalen

De lever is een belangrijk en veelzijdig orgaan dat onder andere een grote rol speelt bij de stofwisseling, het verwerken van afvalstoffen in ons lichaam en het produceren van gal. Levercirrose is het gevolg van een chronische leverziekte. Factoren als chronisch, overmatig alcoholgebruik en ontsteking (hepatitis) beschadigen het leverweefsel. Ook ontstekingsziekten van de galwegen kunnen leiden tot het ontstaan van cirrose. Door chronische ontsteking kunnen levercellen uiteindelijk afsterven en vervangen worden door littekenweefsel. In het beginstadium van levercirrose is er nog voldoende gezond leverweefsel over om de functie van deze afgestorven cellen op te vangen. Als de lever bij vergevorderde cirrose zijn functies niet meer goed uit kan voeren, kunnen er echter ernstige complicaties optreden.

Deze complicaties zijn vaak het gevolg van een verstoring van de bloedvoorziening van de lever. Door de verlittekening van het leverweefsel ontstaat er een veranderde architectuur van de lever. In combinatie met een verstoring in de balans tussen vaatvernauwende en vaatverwijdende stoffen in het bloed, kan dit leiden tot een verhoogde druk in de bloedvaten in de lever. Hierdoor ontstaat er stuwning in deze bloedvaten, waardoor ook de druk toeneemt in een groot aanvoerend bloedvat van de lever: de poortader. Deze ader voert het bloed vanuit de buikorganen naar de lever. Een sterk verhoogde druk in de poortader wordt 'portale hypertensie' genoemd.

Bij patiënten met portale hypertensie kunnen er spataderen (varices) in de slokdarm en maag ontstaan. Deze worden gevormd doordat de druk in de poortader dermate hoog is geworden, dat het bloed andere uitwegen gaat zoeken. Door de dunne wand en relatief hoge druk in de varices, kunnen deze levensbedreigende bloedingen veroorzaken. Andere complicaties die het gevolg kunnen zijn van portale hypertensie zijn onder andere vochtophoping in de buik (ascites), nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom), bacteriële infecties en neurologische symptomen (hepatische encefalopathie).

Acute decompensatie van levercirrose is gedefinieerd als het acuut ontstaan van één of meerdere complicaties van de leverziekte en is de belangrijkste oorzaak van ziekenhuisopname van patiënten met levercirrose. Acuut-op-chronisch leverfalen (ACLF) is een levensbedreigend syndroom dat zich kan ontwikkelen in patiënten met acute decompensatie en wordt gekarakteriseerd door het optreden van orgaan falen en een zeer grote kans op overlijden op de korte termijn. Uit een recente, grote studie (de CANONIC studie) naar dit complexe syndroom is gebleken dat ruim 30% van de patiënten met ACLF overlijdt binnen 28 dagen. Daarmee is ACLF een van de meest voorkomende ernstige complicaties bij patiënten met

levercirrose. De prognose van patiënten met ACLF is direct gerelateerd aan de ernst van ACLF, welke wordt ingedeeld op basis van het aantal falende organen.

De behandeling van patiënten met levercirrose is gericht op het voorkomen van het optreden van complicaties gerelateerd aan de leverziekte. Op dit moment is een levertransplantatie de enige curatieve behandeloptie.

Prognose en prognostische markers

Op dit moment staat levercirrose op de 14^e plaats van meest voorkomende doodsoorzaken wereldwijd. In Europa is het zelfs de 4^e meest voorkomende doodsoorzaak en is het verantwoordelijk voor ruim 170.000 sterfgevallen per jaar. De prognose van patiënten met levercirrose varieert sterk en is vooral afhankelijk van het optreden van complicaties gerelateerd aan de onderliggende leverziekte. De afgelopen decennia is er veel onderzoek gedaan naar verschillende markers die de prognose van patiënten met levercirrose kunnen voorspellen. Op dit moment zijn de Child-Pugh score en de 'Model for End-stage Liver Disease' (MELD) score de meest gebruikte prognostische scoringssystemen in de klinische praktijk. De Child-Pugh score bevat verschillende bloedwaarden en klinische parameters die gezamenlijk informatie geven over de ernst van de levercirrose en de levensverwachting. De MELD score wordt momenteel in veel landen gebruikt als hulpmiddel om patiënten die in aanmerking komen voor een levertransplantatie te prioriteren: hoe hoger de MELD score, des te hoger de plaatsing op de wachtlijst. Deze score bestaat uit drie bloedwaarden die informatie geven over de functie van de lever en de nieren. De hoogte van de MELD score is gerelateerd aan het risico om te overlijden aan de onderliggende leverziekte in de eerstvolgende 3 maanden.

DOEL VAN HET ONDERZOEK

De prognose van patiënten met levercirrose is de afgelopen decennia sterk verbeterd. Echter, een deel van de patiënten ontwikkelt nog steeds het eindstadium van levercirrose, wat gepaard kan gaan met ernstige complicaties die geassocieerd zijn met een slechte prognose. Daarom is het van belang om betrouwbare prognostische markers en scoringssystemen te ontwikkelen, die patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop van de ziekte vroegtijdig kunnen identificeren om zo mogelijk de behandeling hierop aan te kunnen passen. Huidige prognostische scoringssystemen karakteriseren met name de ernst van de onderliggende leverziekte, maar schieten tekort in het meewegen van risicofactoren voor het optreden van cirrose-gerelateerde complicaties en orgaanfalen. Er is dus nog de nodige ruimte voor verbetering. Daarnaast kan de identificatie van nieuwe prognostische markers meer inzicht geven in de pathofysiologische processen die ten grondslag liggen aan progressie

van de ziekte en bijdragen aan het verbeteren van behandelstrategieën. Dit proefschrift is gericht op het exploreren van diverse prognostische markers in de verschillende stadia van levercirrose.

SAMENVATTING

Copeptine als prognostische biomarker in levercirrose en ACLF

Zoals hierboven beschreven is de verhoogde weerstand voor de bloedstroom in een cirrotische lever de belangrijkste factor die bijdraagt aan het ontstaan van portale hypertensie. Daarnaast zorgt het optreden van vaatverwijding (vasodilatatie) in de vaten van de buikorganen voor een verdere toename van de portale druk door het verhogen van de instroom in de poortader. Deze vasodilatatie is waarschijnlijk het gevolg van een verhoogde concentratie vasodilaterende stoffen in het bloed in patiënten met levercirrose. Bij ernstige vasodilatatie kan er een tekort aan effectief circulerend volume ontstaan en daalt de arteriële bloeddruk. Dit leidt tot de activatie van compensatiemechanismen die zorgen voor een verhoging van de perifere vaatweerstand. Een voorbeeld van een dergelijk compensatiemechanisme is de afgifte van het hormoon arginine vasopressine (AVP) door de hypofyseachterkwab. Activering van deze systemen helpt bij het herstellen van het effectief circulerend bloedvolume, maar heeft negatieve effecten op de nierfunctie en is daarom geassocieerd met het ontstaan van ascites, oedeem, en uiteindelijk een hepatorenaal syndroom. AVP is interessant als prognostische marker in levercirrose, omdat het de mate van disfunctie van de circulatie reflecteert. Echter, AVP is lastig te meten in het bloed doordat het een relatief korte halfwaardetijd heeft en doordat AVP voor een groot deel gebonden is aan bloedplaatjes. Copeptine is onderdeel van het voorlopermolecuul van AVP, wordt in gelijke hoeveelheden uitgescheiden samen met AVP en is een zeer stabiel eiwit in het bloed. Daarom wordt copeptine beschouwd als een goede 'surrogaatmarker' voor AVP. In tegenstelling tot AVP is copeptine relatief eenvoudig te meten. In de **hoofdstukken 2 tot en met 5** worden de resultaten van vier studies beschreven, waarin de prognostische waarde van copeptine in patiënten met verschillende stadia van levercirrose is onderzocht. Zo werd serum copeptine als marker voor circulatoire disfunctie onderzocht in een diermodel met cirrotische ratten en een gezonde controlegroep (**hoofdstuk 2**). Serum copeptine concentraties bleken significant hoger te zijn in de cirrotische ratten en daarnaast bleek er in deze dieren een significant negatieve correlatie te zijn tussen copeptine en de gemiddelde arteriële bloeddruk. In dit hoofdstuk werd tevens de prognostische waarde van copeptine onderzocht in een cirrotische patiëntenpopulatie die geregistreerd stonden op wachtlijst voor een levertransplantatie. Serum copeptine concentratie ten tijde van screening voor geschiktheid voor levertransplantatie bleek een onafhankelijke prognostische factor voor overlijden of het ondergaan van een levertransplantatie. Deze bevinding werd bevestigd

in de studie beschreven in **hoofdstuk 3**, welke bestond uit een grotere, meer heterogene populatie van zowel geplande als acuut opgenomen cirrotische patiënten. In deze studie werd tevens aangetoond dat de prognostische waarde van copeptine voor transplantatie-vrije overleving behouden blijft in subgroepen met cirrotische patiënten zonder nierfalen, ascites en bacteriële infecties.

Daarnaast werd een prospectieve studie uitgevoerd (**hoofdstuk 4**), die liet zien dat plasma copeptine prognostische informatie geeft over het ontwikkelen van cirrose-gerelateerde complicaties en mortaliteit binnen 3 maanden na ziekenhuisopname. Dit is een klinisch relevante bevinding, omdat het de potentie laat zien van plasma copeptine om patiënten met een hoog risico op een ernstig beloop op de korte termijn te identificeren. Deze patiënten hebben mogelijk intensievere controle en behandeling nodig. Daarnaast werden er in deze studie significante correlaties gevonden tussen plasma copeptine en nierfunctie parameters, AVP, en markers van andere lichaamseigen vaatvernauwende-systemen. Deze bevinding ondersteunt onze hypothese dat copeptine een goede marker kan zijn voor de mate van dysfunctie van de circulatie in levercirrose.

Er wordt gedacht dat de activatie van endogene systemen die de toename van de perifere vaatweerstand stimuleren als adaptieve respons op een verlaagd effectief circulerend bloedvolume, tevens een belangrijke rol speelt in het ontstaan van orgaanfalen in ACLF. Het door ons uitgevoerde onderzoek naar de relatie tussen copeptine concentraties in het bloed en de aanwezigheid van ACLF en de associatie met overleving in een patiëntenpopulatie die in het ziekenhuis werden opgenomen voor acute decompensatie van levercirrose staat beschreven in **hoofdstuk 5**. Copeptine concentraties bleken significant hoger te zijn in patiënten die zich bij ziekenhuisopname presenteerden met ACLF dan in de patiënten met 'slechts' acute decompensatie van de onderliggende leverziekte. Daarnaast bleek copeptine wederom een prognostische factor te zijn voor overlijden of het ondergaan van een levertransplantatie, onafhankelijk van prognostische scoringssystemen specifiek ontwikkeld voor deze ernstig zieke patiëntenpopulatie.

Een aantal belangrijke zaken omtrent copeptine zijn nog niet volledig opgehelderd. Zo is het met name nog niet helemaal duidelijk via welke weg copeptine door het lichaam wordt geklaard. Er zijn aanwijzingen dat copeptine, in ieder geval gedeeltelijk, wordt uitgescheiden door de nieren. Aanvullend onderzoek naar de fysiologische mechanismen van de metabolisering en excretie van copeptine is nodig voordat het geïmplementeerd zou kunnen worden als prognostische marker in de klinische praktijk.

Genetische variatie in de AVP 1a receptor en het optreden van orgaanfalen

De werking van AVP wordt gereguleerd door stimulatie van drie verschillende typen receptoren: V1a, V1b en V2 receptoren. De V1a receptoren bevinden zich onder andere op het gladde spierweefsel van de bloedvaten, op bloedplaatjes en in de nieren. Eén van de belangrijkste functies van de V1a receptor is het reguleren van de perifere vaatweerstand, een mechanisme dat een rol speelt bij het ontwikkelen van orgaanfalen en ACLF. Op gen-niveau kunnen er kleine variaties voorkomen in de nucleotiden van het gen dat codeert voor het receptor eiwit: 'single nucleotide polymorfisms (SNPs)'. De meeste SNPs hebben geen voor- of nadelig effect, maar sommigen kunnen bijvoorbeeld invloed hebben op de gevoeligheid voor het optreden van bepaalde ziekten of op het werkingsmechanisme van bepaalde medicijnen. De door ons bestudeerde associatie tussen 6 SNPs in het V1a receptor-gen en de ontwikkeling van orgaanfalen in ruim 800 patiënten opgenomen voor acute decompensatie van levercirrose of ACLF staat beschreven in **hoofdstuk 6**. De achterliggende hypothese van deze studie is dat genetische variatie in de V1a receptor het risico op het ontwikkelen van circulatoire dysfunctie en nierfalen in cirrotische patiënten beïnvloedt. We vonden echter geen relatie tussen het optreden van deze complicaties en genetische variatie in het gen van de V1a receptor.

Primaire preventie van een slokdarm varicesbloeding

De mate van portale hypertensie is een belangrijke voorspeller voor het risico op het optreden van een slokdarm varicesbloeding. De druk in de poortader kan geschat worden door middel van een levervene-drukmeting. Hierbij wordt er een ballonkatheter via een halsader in een leverader gebracht, waarbij het drukverschil (hepatic venous pressure gradiënt; HVPG) in de levervene wordt gemeten. Bij een HVPG van 5 mmHg of hoger is er sprake van portale hypertensie. Over het algemeen bestaat er vanaf een HVPG >10 mmHg het risico op het ontstaan van slokdarm varices. Varicesbloedingen zijn geassocieerd met een hoge mortaliteit van 20% in de eerste 6 weken na het optreden van de bloeding en er bestaat een hoge kans op een recidief. Het is dus van groot belang om een eerste bloedingsepisode te voorkomen. De huidige standaardbehandeling voor de primaire preventie van varicesbloedingen in patiënten met levercirrose bestaat uit de behandeling met niet-selectieve bètablokkers (NSBB's). NSBB's zorgen voor een verlaging van de portale druk door onder andere het verlagen van het hartminuutvolume door onder meer een afname van de hartfrequentie. Een afname van de hartfrequentie blijkt echter niet te correleren met een afname van de portale druk; in slechts 50% van de patiënten die behandeld worden met NSBB's blijkt er voldoende afname van de portale druk op te treden. Deze patiënten worden ook wel 'hemodynamische responders' genoemd. In de literatuur wordt een hemodynamische respons over het algemeen gedefinieerd als een HVPG <12 mmHg of een afname van >20% in de periode na de start van de NSBB therapie. In de praktijk staat het monitoren van de hemodynamische respons

door middel van de levervenedrukmeting met daarbij de mogelijkheid tot het aanbieden van aanvullende profylactische behandeling in 'non-responders' nog ter discussie. In de literatuur is er nog onvoldoende bewijs verschenen voor de noodzaak van het standaard uitvoeren hiervan. In **hoofdstuk 7** zijn de resultaten beschreven van een meta-analyse met als doel om de voorspellende waarde van een hemodynamische monitoring van medicamenteuze primaire profylaxe op het optreden van een varicesbloeding te onderzoeken. De resultaten van deze meta-analyse, bestaande uit 6 prospectieve klinische trials, laten zien dat het bereiken van een hemodynamische respons op NSBB therapie inderdaad geassocieerd is met een significant lager risico op het optreden van een eerste bloedingsepisode. Verder onderzoek is nodig om met name de kosteneffectiviteit van het routinematig uitvoeren van HVPG metingen in de setting van primaire profylaxe van oesophagus varicesbloedingen te onderzoeken.

De invloed van hepatische encefalopathie op de transplantatie-vrije overleving

Hepatische encefalopathie (HE) is een neuropsychiatrisch syndroom waarbij er sprake is van een stoornis van de hersenfunctie veroorzaakt door leverinsufficiëntie en/of een portosystemische shunt. HE manifesteert zich door middel van neurologische of psychiatrische symptomen, variërend van subklinische verschijnselen tot coma. De aanwezigheid van HE wordt in veel landen niet meegewogen bij het prioriteren van personen op de wachtlijst voor een levertransplantatie. De impact analyse van HE op het risico van overlijden in afwachting van een levertransplantatie een Nederlandse populatie van cirrotische patiënten die geregistreerd werden op de levertransplantatiewachtlijst tussen 2007 en 2012, staat beschreven in **hoofdstuk 8**. De resultaten van deze studie werden gevalideerd met twee vergelijkbare, onafhankelijke cohorten in Nederland en Spanje. Er werd gevonden dat de aanwezigheid van HE ten tijde van screening voor levertransplantatie een risicofactor is voor overlijden tijdens de wachtperiode op de levertransplantatiewachtlijst, onafhankelijk van de aanwezigheid van andere complicaties van levercirrose en de MELD score. De hierboven beschreven bevindingen in het Nederlandse studiecohort werden bevestigd in het Nederlandse validatiecohort. Echter, in het Spaanse validatiecohort bleek HE geen risicofactor te zijn voor overlijden in patiënten die in afwachting zijn van een levertransplantatie. Dit laatste is meest waarschijnlijk veroorzaakt door een andere samenstelling van het patiëntencohort vanwege de grotere beschikbaarheid van orgaan donoren in Spanje en daarmee een kortere wachtlijst. Deze resultaten en bevindingen beschreven in eerder verschenen literatuur roepen de vraag op of de aanwezigheid van HE meegewogen zou moeten worden bij het prioriteren van patiënten op de wachtlijst voor levertransplantatie. Echter, de subjectiviteit en inter-observator variabiliteit van de diagnostisering en gradering van HE hebben dit tot nu toe mede in de weg gestaan. Verder onderzoek is nodig naar objectieve technieken om de impact van HE op de mortaliteit in levertransplantatiekandidaten beter te kunnen onderzoeken en om de noodzaak tot het meewegen van HE bij de prioritering van orgaanallocatie aan te tonen.

ALGEMENE CONCLUSIE

Het optimaliseren van risicostratificatie in levercirrose wordt gecompliceerd door het heterogene karakter van dit ziektebeeld en de invloed ervan op de verschillende orgaansystemen en fysiologische processen in het lichaam. Dé ideale prognostische marker bestaat daarom niet. Dit proefschrift vormt een basis voor de uitvoering van toekomstige studies op het gebied van risicostratificatie in levercirrose. Zo lang etiologische behandeling en levertransplantatie niet beschikbaar zijn voor alle patiënten, is het belangrijkste doel om de beste combinaties van prognostische markers te identificeren, specifiek voor de verschillende stadia van levercirrose en ACLF.