

Lek. Artur Kośnik

Zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby
– wybrane aspekty kliniczne

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe w języku polskim:

Zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby

Pozaustrojowe wspomaganie czynności wątroby

Przeszczepienie wątroby

Dializa albuminowa

Hormony tarczycy

Zespół niskiej trójiodotyroniny

Skale prognostyczne

Słowa kluczowe w języku angielskim:

Acute-on-chronic liver failure

Extracorporeal liver support systems

Liver transplantation

Single-pass albumin dialysis

Thyroid hormones

Non-thyroidal illness syndrome

Prognostic scores

Wykaz publikacji stanowiących cykl rozprawy doktorskiej:

1. **Kośnik A**, Gadomski J, Walczak-Wieteska P, Andruszkiewicz P, Raszeja-Wyszomirska J. Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience. Polish Archives of Internal Medicine. 2024 Oct 30;134(10):16869. DOI: 10.20452/pamw.16869.

MEiN: 200 pkt

Impact Factor: 3,8

2. **Kośnik A**, Kurpiewska D, Janik M, Raszeja-Wyszomirska J. Thyroid hormones alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes. Polish Archives of Internal Medicine. 2025 Apr 24;135(4):16989. DOI: 10.20452/pamw.16989.

MEiN: 200 pkt

Impact Factor: 3,8

Sumaryczna bibliometria cyklu publikacji:

Sumaryczna punktacja MEiN **400 pkt**

Sumaryczny IF **7,6**

Spis treści:

Słowa kluczowe w języku polskim	2
Słowa kluczowe w języku angielskim	2
Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską.....	3
Wykaz stosowanych skrótów	5
Streszczenie w języku polskim.....	6
Streszczenie w języku angielskim	9
Wstęp	11
Założenia i cel pracy	13
Kopie opublikowanych prac	14
Podsumowanie i wnioski	31
Opinia Komisji Bioetycznej.....	33
Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji	34

Wykaz stosowanych skrótów

ACLF	acute-on-chronic liver failure, zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby
SPAD	single-pass albumin dialysis, dializa albuminowa
ft3	free triiodothyronine, wolna trójjodotyronina
ft4	free thyroxine, wolna tyroksyna
TSH	thyroid stimulating hormone, hormon tyreotropowy
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MELD-Na	Model for End-stage Liver Disease - Na
CLIF-C ACLF	Chronic Liver Failure Consortium Acute-on-Chronic Liver Failure
NTIS	non-thyroidal illness syndrome – zespół niskiej trójjodotyroniny
EASL-CLIF	European Association for the Study of the Liver – Chronic Liver Failure Consortium
DAMP	damage-associated molecular pattern, wzorzec molekularny związany z uszkodzeniem tkanek
PAMP	pathogen-associated molecular pattern, wzorzec molekularny związany z patogenami

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby (ang. acute-on-chronic liver failure, ACLF) to zespół kliniczny o bardzo ciężkim przebiegu, występujący u pacjentów z uprzednio rozpoznaną marskością wątroby lub przewlekłą chorobą tego narządu. Charakteryzuje się gwałtownym pogorszeniem czynności wątroby, często w przebiegu ostrego czynnika wyzwalającego (np. infekcji, ostrego uszkodzenia alkoholowego, krwawienia), a także współistnieniem niewydolności jednego lub więcej narządów pozawątrobowych. ACLF wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością krótkoterminową – przekraczającą 30% w skali 28 dni i nawet 70–80% w przypadku zaawansowanych postaci choroby. Choć przeszczepienie wątroby pozostaje jedyną udokumentowaną opcją leczenia przyczynowego, w praktyce klinicznej większość chorych z ACLF, szczególnie o etiologii alkoholowej, nie kwalifikuje się do transplantacji z powodu przeciwwskazań psychospołecznych, aktywnego uzależnienia lub szybkiego pogarszania się stanu ogólnego. Istnieje zatem potrzeba poszukiwania metod wspomagających leczenie, które mogłyby przejściowo poprawiać funkcję metaboliczną i detoksykacyjną wątroby, a także identyfikacji markerów prognostycznych, pozwalających na trafniejsze przewidywanie przebiegu klinicznego i wspieranie decyzji terapeutycznych.

Cele

Celem rozprawy doktorskiej było kompleksowe podejście do pacjentów z ACLF poprzez analizę dwóch kluczowych i uzupełniających się obszarów klinicznych: oceny skuteczności dializy albuminowej (SPAD) jako formy terapii wspomagającej oraz identyfikacji zaburzeń hormonalnych w zakresie osi podwzgórze–przysadka–tarczyca jako możliwych narzędzi prognostycznych u pacjentów z ACLF, zarówno leczonych zachowawczo, jak i poddanych przeszczepieniu wątroby.

Publikacja #1

Kośnik A, Gadomski J, Walczak-Wieteska P, Andruszkiewicz P, Raszeja-Wyszo-mirska J. Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience. Polish Archives of Internal Medicine. 2024 Oct 30;134(10):16869. DOI: 10.20452/pamw.16869.

Pierwsza publikacja pt. „*Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience*” zawiera retrospektywną analizę 20 pacjentów z ACLF o etiologii alkoholowej, hospitalizowanych w wyspecjalizowanym ośrodku hepatologicznym. U wszystkich pacjentów wykonano zabieg SPAD w oparciu o ujednolicony protokół obejmujący trzy sesje zabiegowe z użyciem urządzenia multiFiltratePRO i 4% roztworu albuminy. Przeprowadzono analizę parametrów biochemicznych przed i po procedurze, ze szczególnym uwzględnieniem poziomu bilirubiny całkowitej, kreatyniny oraz wartości punktacji MELD, MELD-Na i CLIF-C ACLF. Zabieg SPAD prowadził do istotnej poprawy w zakresie parametrów biochemicznych i punktacji MELD/MELD-Na, jednak nie wpływał na CLIF-C ACLF. Śmiertelność w badanej grupie wyniosła 85%. W analizie przeżycia wykazano istotnie wyższą przeżywalność 30-dniową wśród pacjentów z MELD <30 (57%) w porównaniu z grupą MELD ≥30 (8%), co może świadczyć o potencjalnej użyteczności SPAD jako terapii pomostowej u wybranej populacji pacjentów z ACLF niekwalifikujących się do transplantacji.

Publikacja #2

Kośnik A, Kurpiewska D, Janik M, Raszeja-Wyszomirska J. Thyroid hormones alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes. Polish Archives of Internal Medicine. 2025 Apr 24;135(4):16989. DOI: 10.20452/pamw.16989.

Druga publikacja pt. „*Thyroid hormones alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes*” objęła 95 pacjentów z ACLF, w tym 43 osoby poddane przeszczepieniu wątroby oraz 52 leczone zachowawczo. Wszyscy pacjenci mieli oznaczone stężenia wolnej trójjodotyroniny (fT3), wolnej tyroksyny (fT4) oraz tyreotropiny (TSH). Analiza wykazała, że poziomy fT3 i fT4 były istotnie niższe u pacjentów, którzy zmarli, zarówno w grupie przeszczepionej, jak i nieprzeszczepionej. Co ważne, TSH nie wykazywało wartości prognostycznej. U pacjentów poddanych transplantacji również stwierdzono różnice w poziomach fT3 w zależności od przeżycia. Wyniki te sugerują, że oznaczenia hormonów tarczycy, szczególnie fT3, mogą pełnić funkcję prostego, dostępnego i klinicznie użytecznego narzędzia wspomagającego ocenę rokowania u chorych z ACLF.

Wnioski

Obie publikacje przedstawiają spójne i uzupełniające się spojrzenie na możliwości terapeutyczne i diagnostyczne w leczeniu pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby. SPAD, mimo że nie wpływa istotnie na przeżycie całkowite, może poprawiać stan ogólny pacjenta i stanowić formę leczenia pomostowego, szczególnie u osób z umiarkowanym zaawansowaniem choroby. Równolegle, ocena profilu hormonalnego tarczycy – zwłaszcza oznaczenie poziomu fT_3 – ma wartość prognostyczną i może zostać wykorzystana jako dodatkowe narzędzie wspomagające kwalifikację do transplantacji i ocenę ryzyka. Wyniki zawarte w rozprawie dowodzą potrzeby holistycznego i interdyscyplinarnego podejścia do pacjentów z ACLF oraz wskazują kierunki dalszych badań, w tym prospektywnych analiz obejmujących ocenę skuteczności SPAD w odniesieniu do jakości życia i przeżycia oraz standaryzację monitorowania hormonalnego w codziennej praktyce klinicznej.

Streszczenie w języku angielskim

Acute-on-chronic liver failure – selected clinical aspects

Introduction

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a complex and rapidly progressing clinical syndrome that develops in patients with pre-existing chronic liver disease. It is characterized by sudden hepatic decompensation, frequently triggered by events such as infections, gastrointestinal bleeding, or alcohol-related hepatitis, and leads to multiorgan failure and high short-term mortality. Although liver transplantation remains the only curative treatment for ACLF, a large proportion of patients – particularly those with alcohol-related etiology – are excluded from transplantation due to ongoing addiction, psychosocial contraindications, or rapid clinical deterioration. This necessitates the exploration of supportive therapeutic options and the identification of reliable prognostic markers.

Aims

This doctoral thesis aims to evaluate two complementary aspects of ACLF management: the efficacy of single-pass albumin dialysis (SPAD) as a bridging or supportive therapy, and the prognostic relevance of thyroid hormone alterations in patients undergoing medical or transplant-based treatment.

Manuscript #1

Kośnik A, Gadomski J, Walczak-Wieteska P, Andruszkiewicz P, Raszeja-Wyszomirska J. Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience. Polish Archives of Internal Medicine. 2024 Oct 30;134(10):16869. DOI: 10.20452/pamw.16869.

The first publication, titled “*Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience*”, retrospectively analyzed 20 patients with alcohol-related ACLF. All patients underwent SPAD using a standardized protocol with three dialysis sessions, a 4% albumin-enriched dialysate, and the multiFiltratePRO device. Biochemical parameters before and after therapy were evaluated, including bilirubin, creatinine, MELD, MELD-Na, and CLIF-C ACLF scores. SPAD significantly improved laboratory values and MELD-related scores but had no effect on CLIF-C ACLF. The overall in-hospital mortality rate was 85%. Importantly, 30-day survival was significantly higher in patients with MELD <30 (57%) compared to

those with MELD ≥ 30 (8%), supporting the possible role of SPAD as a bridging therapy in selected patients excluded from liver transplantation.

Manuscript #2

Kośnik A, Kurpiewska D, Janik M, Raszeja-Wyszomirska J. Thyroid hormones alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes. Polish Archives of Internal Medicine. 2025 Apr 24;135(4):16989. DOI: 10.20452/pamw.16989.

The second publication, “*Thyroid hormones alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes*”, included 95 ACLF patients, 43 of whom underwent liver transplantation, while 52 received standard medical care. All participants had their serum fT3, fT4, and TSH levels measured. The analysis revealed that fT3 and fT4 levels were significantly lower in patients who died, regardless of treatment approach. fT3 proved to be an independent prognostic factor in both transplanted and non-transplanted groups, while TSH did not show predictive value. These findings point to the clinical utility of thyroid hormone profiles – especially fT3 – in outcome prediction and treatment planning.

Conclusions

The two publications collectively emphasize a comprehensive and multidisciplinary approach to managing ACLF. SPAD, while not universally curative, may improve clinical parameters and offer a supportive option in patients with moderate disease severity and no transplant eligibility. Simultaneously, thyroid hormone assessments – particularly fT3 levels – can serve as simple, cost-effective prognostic tools that enhance risk stratification and treatment decision-making. The thesis provides a foundation for future prospective research aimed at standardizing hormonal monitoring and evaluating the long-term impact of SPAD, ultimately contributing to individualized care strategies for this high-risk population.

Zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby

– wybrane aspekty kliniczne

Wstęp

Zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby (ang. acute-on-chronic liver failure, ACLF) stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej hepatologii oraz intensywnej opieki medycznej. Jest to zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym pogorszeniem czynności wątroby u pacjenta z uprzednio istniejącą chorobą przewlekłą tego narządu, któremu często towarzyszy rozwój niewydolności jednego lub wielu narządów pozawątrobowych oraz gwałtownie rosnąca śmiertelność. Zgodnie z definicją Europejskiego Stowarzyszenia na rzecz Badań nad Wątrobą (EASL-CLIF), ACLF różni się istotnie od klasycznej dekompensacji marskości, odznaczając się cięższym przebiegiem klinicznym, nasilonym stanem zapalnym i gorszym rokowaniem krótkoterminowym. W skali CLIF-C ACLF, która obecnie znajduje szerokie zastosowanie kliniczne, ocenie poddaje się stopień niewydolności sześciu układów: wątroby, nerek, mózgu, krążenia, krzepnięcia i układu oddechowego.

W patogenezie ACLF szczególne znaczenie przypisuje się uogólnionej odpowiedzi zapalnej wywołanej zarówno przez wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP), jak i z uszkodzeniem tkanek (DAMP), prowadzącej do aktywacji wrodzonego układu odpornościowego, produkcji cytokin prozapalnych i rozwoju dysfunkcji mitochondrialnej. Efektem tej kaskady zdarzeń jest upośledzenie perfuzji tkanek oraz niewydolność wielonarządowa o gwałtownym przebiegu, obejmująca najczęściej nerki, wątrobę, mózg i układ krzepnięcia. W badaniu CANONIC wykazano, że najczęściej obserwowaną niewydolnością narządową w ACLF jest niewydolność nerek (56%), a następnie wątroby (44%), układu krzepnięcia (28%), mózgu (24%), układu krążenia (17%) oraz układu oddechowego (9%).

Pomimo znacznego postępu w rozumieniu mechanizmów patofizjologicznych ACLF, nadal brakuje skutecznych metod leczenia przyczynowego. Przeszczepienie wątroby, choć pozostaje jedyną opcją o potwierdzonej skuteczności w tej grupie chorych, jest możliwe do zastosowania jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów, zwykle z ACLF w stopniu 1. Według badań, śmiertelność 28-dniowa u chorych z ACLF wynosi 23% dla

stopnia 1, 31% dla stopnia 2 i aż 74% dla stopnia 3, co ukazuje pilną potrzebę poszukiwania nowych narzędzi terapeutycznych i prognostycznych.

Niniejsza rozprawa doktorska, oparta na cyklu dwóch publikacji oryginalnych, koncentruje się na dwóch kluczowych aspektach postępowania w ACLF: zastosowaniu dializy albuminowej (SPAD) oraz wykorzystaniu profilu hormonalnego tarczycy jako narzędzia prognostycznego. Obie publikacje dotyczą tej samej populacji klinicznej – pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby, hospitalizowanych w ośrodku transplantacyjnym – i przedstawiają odmienne, lecz komplementarne spojrzenia na możliwości leczenia i predykcji przeżycia.

Pierwsza publikacja cyklu, zatytułowana „Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience” (Pol Arch Intern Med. 2024; 134: 16869), stanowi retrospektywną analizę skuteczności i bezpieczeństwa procedury dializy albuminowej (single-pass albumin dialysis, SPAD) u pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby o etiologii alkoholowej. Do badania włączono 20 pacjentów, z których większość miała zaawansowaną postać ACLF (stopień 3 według klasyfikacji CLIF-C ACLF). Zabiegi przeprowadzono według standaryzowanego protokołu z użyciem urządzenia multiFiltratePRO, wysokoprzepuszczalnej błony polisulfonowej oraz 4% albuminy ludzkiej w roztworze dializacyjnym, w trzech 6-godzinnych sesjach. U pacjentów oceniano parametry biochemiczne (bilirubina, kreatynina), wskaźniki prognostyczne (MELD, MELD-Na, CLIF-C ACLF), a także przeżycie 30-dniowe. Wykazano istotną poprawę parametrów laboratoryjnych oraz spadek punktacji MELD i MELD-Na, przy jednoczesnym braku wpływu na punktację CLIF-C ACLF. Śmiertelność ogólna w grupie wyniosła 85%, jednak pacjenci z wyjściowym MELD <30 punktów mieli istotnie wyższą przeżywalność (57% vs 8%), co wskazuje na możliwość selektywnego wykorzystania SPAD jako terapii pomostowej w wybranej grupie chorych z ACLF niekwalifikujących się do transplantacji.

Druga publikacja, zatytułowana „Thyroid hormones alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes” (Pol Arch Intern Med, 2025, w druku), skupia się na ocenie zaburzeń osi hormonalnej tarczycy u pacjentów z ACLF oraz ich potencjalnym znaczeniu prognostycznym. Badaniem objęto 95 pacjentów hospitalizowanych z powodu ACLF, z których 43 poddano przeszczepieniu wątroby, a 52 leczono zachowawczo. U wszystkich wykonano oznaczenia ft3, ft4 i TSH na początku hospitalizacji, a następnie analizowano zależności między poziomami tych hormonów a przeżyciem, zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach. Wykazano,

że niższe poziomy fT3 i fT4 były istotnie związane z wyższą śmiertelnością, natomiast poziom TSH nie różnicował grupy przeżywających i zmarłych. W grupie pacjentów po transplantacji niższy poziom fT3 wiązał się również z gorszym rokowaniem pooperacyjnym. Wnioski z analizy sugerują, że pomiar fT3 może stanowić cenne narzędzie prognostyczne u pacjentów z ACLF oraz wspomagać proces kwalifikacji do przeszczepienia wątroby, jako uzupełnienie tradycyjnych skal oceny ciężkości choroby.

Połączenie obu publikacji w jeden cykl rozprawy doktorskiej znajduje uzasadnienie w spójności populacji badanej, komplementarności poruszanych zagadnień oraz wspólnym celu badawczym, którym jest identyfikacja i weryfikacja dostępnych metod poprawy przeżycia pacjentów z ACLF. Wspólna analiza danych uzyskanych w oparciu o rzeczywiste przypadki kliniczne w warunkach ośrodka trzeciego stopnia referencyjności stanowi ważny wkład w rozwój nowoczesnych strategii terapeutycznych oraz ocenę możliwości włączenia biomarkerów hormonalnych do praktyki klinicznej.

Z uwagi na ograniczoną liczbę dużych, prospektywnych badań obejmujących populację pacjentów z ACLF, każda praca oryginalna wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy w tym zakresie. Cykl publikacji będący podstawą niniejszej rozprawy, poprzez nowatorskie ujęcie problemu i zastosowanie praktycznych rozwiązań, może stanowić podstawę do dalszych badań wielośrodkowych, a w konsekwencji do poprawy wyników leczenia w tej szczególnie wymagającej grupie chorych.

Założenia i cel pracy

1. Ocena skuteczności oraz wpływu dializy albuminowej (SPAD) na przebieg kliniczny i krótkoterminowe przeżycie pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby o etiologii alkoholowej, niekwalifikujących się do przeszczepienia wątroby.
2. Analiza profilu hormonalnego tarczycy jako potencjalnego narzędzia prognostycznego u pacjentów z ACLF, z uwzględnieniem jego związku z kwalifikacją do przeszczepienia oraz przeżyciem w obserwacji krótkoterminowej.

Kopie opublikowanych prac

Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience

Artur Kośnik¹, Jarosław Gadomski², Paulina Walczak-Wieteska²,
Paweł Andruszkiewicz², Joanna Raszeja-Wyszomirska¹

¹ Department of Hepatology, Transplantology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

² Second Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

Introduction Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is the most severe complication of liver cirrhosis, with a 28-day mortality rate of 30% or higher, depending on the number of dysfunctional organ systems.¹ It is characterized by acute decompensation of liver cirrhosis, complicated by failure of various organ systems (liver, kidneys, brain, coagulation, circulation, and lungs) and severe systematic inflammation.^{2,3} The PREDICT study⁴ identified different precipitants for ACLF, that is, bacterial infection, severe alcoholic hepatitis, hemorrhagic shock, and drug-induced toxic encephalopathy. Currently, management of patients with ACLF consists in identification and treatment of precipitating factors as well as organ failure therapy. No specific treatment can be offered to this group of patients, and liver transplantation (LT) remains the only curative and potentially life-saving therapeutic option. Recent data confirmed that patients with ACLF grades 1 and 2 should be listed for LT; however, in the case of ACLF grade 3 patients, there are still uncertainties regarding timing and selection for LT.⁵⁻⁷ On the other hand, in terms of eligibility, patients with ACLF may present with contraindications for LT, that is, uncontrolled bacterial and fungal infections. In this case, bridging strategies, for example, extracorporeal liver support (ECLS) systems such as albumin dialysis, are required. The most recent network meta-analysis comparing and ranking different liver support systems and standard medical treatment in patients with ACLF included 16 trials, and assessed the Molecular Absorbent Recirculating System, Fractionated Plasma Separation, Adsorption and Dialysis (Prometheus), extracorporeal cellular therapy, total plasma exchange, and the BioLogic-DT sorbent suspension dialyzer.⁸ Although albumin dialysis

can improve the severity of hepatic encephalopathy, there is no evidence that it improves survival of patients with ACLF.⁸ Moreover, the quality of evidence was moderate to very low. The recent European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines on ACLF do not recommend routine use of artificial or bioartificial ECLS or plasma exchange in ACLF outside investigative trials.⁹ This leaves single-pass albumin dialysis (SPAD) as the last remaining option; however, it lacks a standardized management algorithm. We aimed to analyze retrospective data from a single liver transplant center to evaluate the effectiveness of SPAD performed in patients with ACLF of alcoholic origin, with particular focus on laboratory and clinical parameters associated with liver failure.

Patients and methods We performed a retrospective single-center data analysis of all ACLF patients treated with SPAD between 2019 and 2022. In our center, SPAD is indicated as a therapeutic option only in the patients who simultaneously present symptoms of hepatic encephalopathy grade II/III and progressive acute kidney injury. Usually, these are individuals with ACLF of alcoholic origin, for whom LT is not considered, mainly due to active alcoholism.

Clinical data, including age and sex, as well as laboratory parameters, disease severity scores, and the need for organ support before and after treatment were recorded.

For SPAD, a multiFiltratePRO hemodialysis device (Fresenius SE & Co. KGaA, Bad Homburg v. d. Höhe, Germany) with a high-flux polysulfone membrane was used. The procedure consisted of 3 sessions per individual, performed according to the center's protocol as follows: the blood flow

Correspondence to:
Artur Kośnik, MD,
Department of Hepatology,
Transplantology and Internal Medicine,
Medical University of Warsaw,
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa,
Poland, phone: +48 22 599 16 62,
email: artur.kosnik@uckwum.pl
Received: August 8, 2024.
Revision accepted:
October 21, 2024.
Published online: October 21, 2024.
Pol Arch Intern Med. 2024;
134 (10): 16869
doi:10.20452/pamw.16869
Copyright by the Author(s), 2024

RESEARCH LETTER Single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure

1

TABLE 1 Biochemical, hematological, and clinical score characteristics before and after single-pass albumin dialysis, with median change

Parameter	Pre-SPAD	Post-SPAD	Change	P value
Biochemical parameters				
Total bilirubin, mg/dl	23.32 (12.62–32.48)	20.48 (8.01–27.32)	-4.19 (-8.23 to -1.37)	<0.001
Serum albumin, g/dl	2.85 (2.35–3.55)	2.75 (2.2–3.1)	-0.2 (-0.45 to 0.05)	0.046
Serum creatinine, mg/dl	2.08 (1.43–3.26)	1.31 (0.89–1.87)	-0.54 (-1.17 to -0.12)	0.001
Serum sodium, mmol/l	135.5 (129.7–138.4)	135.5 (131.6–138.2)	0 (-3.3 to 3.55)	0.75
Hematological and coagulation parameters				
White blood cell count, G/l	14.16 (9.99–25.77)	14 (9.99–25.77)	0.16 (-2.04 to 2.78)	0.63
Platelet count, G/l	124 (63.5–158)	67.5 (40.5–101)	-29.5 (-62 to -9.5)	<0.001
INR	2.31 (1.77–2.89)	2.3 (1.71–3.62)	-0.08 (-0.26 to 0.45)	0.77
Scores				
MELD	34.34 (28.63–40.41)	33.32 (20.21–36.75)	-5.26 (-7.31 to 0.86)	0.01
MELDNa	35.45 (29.33–40.37)	33.75 (21.63–37.26)	-3.56 (-6.28 to -0.21)	0.01
CLIF-C ACLF	57.04 (50.69–63.16)	53.6 (47.17–71.65)	0.49 (-4.85 to 7.51)	0.58

Data are shown as median (interquartile range). P values <0.05 were considered significant.

Abbreviations: CLIF-C ACLF, Chronic Liver Failure Consortium Acute-on-Chronic Liver Failure score; INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-stage Liver Disease; SPAD, single-pass albumin dialysis

rate was maintained at 100 to 120 ml/min and calcium-free dialysis fluid enriched with human serum albumin to obtain a 4% albumin concentration was pumped at 1400 ml/h. The SPAD procedure lasted for 8 hours and was followed by continuous veno-venous hemodialysis for up to 64 hours, with no change of the dialyzer; the blood flow rate was reduced to 60 to 100 ml/min and albumin-free dialysis fluid was pumped at a flow rate of 1000 to 1500 ml/h. The albumin solution did not recirculate and was disposed of after passing through the hemodialysis filter. The system is depicted in Supplementary material, *Figure S1*.

Vascular access was obtained through a double- or triple-lumen hemodialysis catheter placed in the femoral or jugular vein.

Statistical analysis Quantitative data are reported as median (interquartile range [IQR]), and categorical data as number and percentage unless indicated otherwise. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare parameters before and after the SPAD procedure. The Kaplan–Meier survival analyses were used to evaluate patient survival, with the first day of the SPAD procedure serving as the entry point for the survival analysis. A comparison of the Kaplan–Meier estimates was performed using the log rank test. A P value below 0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed with STATISTICA 13.3 software (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, United States).

Ethics statement In collecting, analyzing, and reporting data, we adhered to the ethical standards of the Declaration of Helsinki. Due to a retrospective design of the study, the consent of a bioethics committee was not required.

Results Between 2019 and 2022, a total of 20 patients with ACLF of alcoholic origin underwent SPAD in our center. Their median (IQR) age was 41.5 (37–51) years, and a majority (n = 16 [80%]) were men. At the start of the SPAD procedure, the patients had a median (IQR) Model for End-stage Liver Disease (MELD) score of 34 (28.6–40.4), MELDNa score of 34 (25.8–40.8), MELDNa score of 35 (29.3–40.4), MELD 3.0 score of 35 (30.6–43.3), Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C) Organ Failure score of 13 (11–14.5), and CLIF-C ACLF score of 57 (50.7–63.2). Most patients (65%) were classified as ACLF grade 3. Group characteristics are presented in Supplementary material, *Table S1*. Only 1 patient (5%) was transplanted and 3 individuals (15%) survived. The remaining patients (85%) died during hospitalization. The median (IQR) length of hospitalization in the study group was 26 (13.5–37.5) days. We observed a significant difference in 30-day mortality between the patients with MELD scores below 30 (43%) and those with scores above 30 points (92%) (P = 0.045). The Kaplan–Meier analysis of 30-day mortality is presented in Supplementary material, *Figure S2*.

The SPAD procedure resulted in a significant decrease in total bilirubin, serum albumin, and serum creatinine levels, with a median (IQR) reduction of bilirubin of 4.19 (1.37–8.23) mg/dl, median (IQR) reduction of albumin of 0.2 (0.05–0.45) g/dl, and median (IQR) reduction of creatinine of 0.54 (0.12–1.17) mg/dl (**TABLE 1**). Serum sodium concentration did not change significantly during the treatment.

White blood cell count and international normalized ratio remained unchanged during therapy, while platelet count dropped significantly,

with a median decrease of 29.5 (9.5–62) G/l (TABLE 1).

Median MELD and MELDNa scores significantly decreased by a median (IQR) of 5.26 (0.86–7.31) and 3.56 (0.21–6.28) points, respectively (TABLE 1). The CLIF-C ACLF score showed no significant changes during the treatment.

Discussion Impaired detoxifying function of the liver in ACLF results in accumulation of toxic substances, both hydrophilic (which could be eliminated through conventional dialysis) and hydrophobic. This leads to organ dysfunction, clinically observed as worsening hepatic encephalopathy and kidney injury.^{10,11} ECLS systems were developed to enable removal of hydrophobic toxins accumulated due to liver failure.¹² In our study, a significant reduction in the total bilirubin level after the SPAD procedure was observed. This can be considered a determinant of successful albumin-bound toxin detoxification in clinical practice, as previously shown in the literature.^{13–15} Clearance of albumin-bound toxins depends on the dialysate flow.¹⁶ In our protocol, SPAD duration was set at 8 hours with a 1400 ml/h flow, and resulted in a median (IQR) reduction of total bilirubin level of 4.19 (1.37–8.23) mg/dl, which corresponds to a median reduction of 17.9% of its initial serum concentration. In comparison, Sommerfeld et al¹⁴ showed a median reduction of total bilirubin concentration during SPAD of 9.7% in a SPAD time cycle of 7 hours and a flow rate of 700 ml/h.

In our investigation, a significant reduction of serum creatinine level was observed. This represents effective detoxification of water-soluble substances. Sponholz et al¹⁷ claimed that SPAD was not effective in achieving a significant decrease in the concentration of creatinine and even induced a median increase of 5.04% in creatinine level. The observed difference may also be associated with a lower albumin dialysate flow rate of 700 ml/h in their study. Increasing the dialysis flow rate can lead to a higher detoxification capacity, as shown in our study, but it is accompanied by higher treatment costs. Similar findings on the key role of dialysate flow rate in SPAD were also described by Piechota et al.¹⁸

Interestingly, in our evaluation, serum albumin level significantly decreased during SPAD, which was not recorded in previous studies. We propose that this decrease is a result of poor functional status inherent in malnutrition and sarcopenia in patients with ACLF of alcoholic origin.

ACLF patients are at a high risk of hemorrhage, especially in the setting of bacterial infections, which can be a precipitant of variceal bleeding.¹⁹ Incidence of bleeding complications during ECLS varies between 9% and 40% according to the literature, mostly due to gastrointestinal hemorrhage or diffuse bleeding or from indwelling catheters.^{14,20,21} We observed a significant decrease in platelet count during SPAD treatment. A similar platelet count reduction was reported in previous

studies on ECLS systems.^{14,15,22} Therefore, patients treated with ECLS, including SPAD, require close monitoring of clinical and laboratory markers of bleeding.

With the significant reduction of median serum creatinine and total bilirubin levels, SPAD also affects median MELD and MELDNa scores, both of which significantly decreased in our study. Interestingly, a more sophisticated score, CLIF-C ACLF, remained unchanged during the procedure and reflected poor prognosis of ACLF patients in this study. This discrepancy most likely results from the fact that, unlike the MELD score, the CLIF-C ACLF score includes not only laboratory parameters, but also clinical findings. These data coincide with existing evidence that multiorgan failure scores are more effective than traditional liver function metrics in predicting mortality.²³ Notably, 85% of the patients died during hospitalization, most of them within the first 10 days of observation. This shows the need for early listing for transplantation of these patients (in the absence of contraindications), preferably in the first 7 days.²⁴ The observed significant difference in 30-day mortality between patients with MELD scores below 30 (43%) and those with scores above 30 points (92%) may be helpful in determining who can benefit from SPAD in terms of eligibility for transplantation.

This study has several limitations, which include its monocentric and retrospective design with a small participant cohort reflecting the rarity of ACLF as well as the lack of comparable data. SPAD is not a standardized method, neither in terms of the procedure protocol nor in the selection of the treated patients. Therefore, we cannot exclude selection bias. Our study may be viewed as part of the discussion on evaluation of the SPAD procedure.

Our findings contribute to the discourse on SPAD effectiveness, suggesting that while albumin dialysis devices may not significantly improve survival in ACLF, their technical limitations hinder the removal of all toxins, particularly those that are not albumin-bound or are too large to filter out. Currently, only early LT has been shown to change the natural course of ACLF²⁴; no ECLS system tested to date has achieved this goal.^{14,15,25} These devices do not restore the critical synthetic and metabolic functions of the liver, which are essential for homeostasis and immunity. Limitations may arise from both technical factors, such as the membranes and filters used, and from gaps in our understanding of ACLF pathophysiology. Therefore, SPAD should not replace timely transplantation evaluations of ACLF patients.

Conclusions The SPAD therapy, utilizing a high dialysate flow rate, demonstrates efficacy in removing both hydrophilic and hydrophobic toxins. Given the high bleeding risk associated with ACLF, meticulous monitoring of clinical and laboratory coagulation markers is recommended. While SPAD may have limited impact on prognosis, stabilization of

the clinical condition, and survival without liver transplantation in ACLF grade 3 patients, it can serve as a bridging therapy until definitive causal treatment is initiated. It is crucial to recognize that SPAD cannot be viewed as ACLF causal treatment, and the availability of this therapy should not prevent centers from referring ACLF patients for individual transplant evaluations.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at www.mp.pl/paim.

ARTICLE INFORMATION

ACKNOWLEDGMENTS None.

FUNDING None.

CONFLICT OF INTEREST None declared.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0), allowing anyone to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only.

HOW TO CITE Košnik A, Gadomski J, Walczak-Wieteska P, et al. Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience. *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134: 16869. doi:10.20452/pamw.16869

REFERENCES

- 1 Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1426-1437. [e14379](#). [↗](#)
- 2 Arroyo V, Angel P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol.* 2021; 74: 670-685. [↗](#)
- 3 Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2016; 64: 1249-1264. [↗](#)
- 4 Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021; 74: 1097-1108. [↗](#)
- 5 Sundaram V, Jalan R, Wu T, et al. Factors associated with survival of patients with severe acute-on-chronic liver failure before and after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2019; 156: 1381-1391.e3. [↗](#)
- 6 Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol.* 2020; 73: 1082-1091. [↗](#)
- 7 Zhang S, Suen SC, Gong CL, et al. Early transplantation maximizes survival in severe acute-on-chronic liver failure: results of a Markov decision process model. *JHEP Rep.* 2021; 3: 100367. [↗](#)
- 8 Ocksay K, Kanjo A, Gede N, et al. Uncertainty in the impact of liver support systems in acute-on-chronic liver failure: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2021; 11: 10. [↗](#)
- 9 EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2023; 79: 461-491. [↗](#)
- 10 Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25 Suppl 1: 17-22. [↗](#)
- 11 Heyman SN, Darmon D, Ackerman Z, et al. Bile cast nephropathy. *Kidney Int.* 2014; 85: 479. [↗](#)
- 12 Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation. *ASAIO J.* 2009; 55: 498-502. [↗](#)
- 13 Kortgen A, Rauchfuss F, Götz M, et al. Albumin dialysis in liver failure: comparison of molecular adsorbent recirculating system and single pass albumin dialysis – a retrospective analysis. *Ther Apher Dial.* 2009; 13: 419-425. [↗](#)
- 14 Sommerfeld O, Neumann C, Becker J, et al. Extracorporeal albumin dialysis in critically ill patients with liver failure: comparison of four different devices – a retrospective analysis. *Int J Artif Organs.* 2023; 46: 481-491. [↗](#)
- 15 Wallon G, Guth C, Guichon C, et al. Extracorporeal albumin dialysis in liver failure with MARS and SPAD: a randomized crossover trial. *Blood Purif.* 2022; 51: 243-250. [↗](#)
- 16 Meyer TW, Leeper EC, Bartlett DW, et al. Increasing dialysate flow and dialyzer mass transfer area coefficient to increase the clearance of protein-bound solutes. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1927-1935. [↗](#)
- 17 Sponholz C, Matthes K, Rupp D, et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure – a prospective, randomised crossover study. *Crit Care.* 2016; 20: 2. [↗](#)

- 18 Piechota M, Piechota A. An evaluation of the usefulness of single pass albumin dialysis: key role of dialysate flow rate. *Crit Care.* 2016; 20: 156. [↗](#)
- 19 Bernard B, Grangé JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 1999; 29: 1655-1661. [↗](#)
- 20 Doria C, Mandala L, Smith JD, et al. Thromboelastography used to assess coagulation during treatment with molecular adsorbent recirculating system. *Clin Transplant.* 2004; 18: 365-371. [↗](#)
- 21 Tan HK, Yang WS, Choong HL, et al. Albumin dialysis without anticoagulation in high-risk patients: an observational study. *Artif Organs.* 2012; 36: E83-E88. [↗](#)
- 22 Fayyik P, Bacher A, Kozek-Langenecker SA, et al. Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care.* 2006; 10: R24. [↗](#)
- 23 Niewiński G, Morawiec S, Janik MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: the role of prognostic scores in a single-center experience. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e922121. [↗](#)
- 24 Alukal JJ, Li F, Thuluvath PJ. Liver transplantation within 7-days of listing improves survival in ACLF-3. *Dig Dis Sci.* 2023; 68: 3268-3276. [↗](#)
- 25 Agarwal B, Cañizares RB, Saliba F, et al. Randomized, controlled clinical trial of the DIALIVE liver dialysis device versus standard of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2023; 79: 79-92. [↗](#)

Supplementary material

Kośnik A, Gadomski J, Walczak-Wieteska P, et al. Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience. Pol Arch Intern Med. 2024; 134: 16869. doi:10.20452/pamw.16869

Please note that the journal is not responsible for the scientific accuracy or functionality of any supplementary material submitted by the authors. Any queries (except missing content) should be directed to the corresponding author of the article.

Figure S1 Single pass albumin dialysis (SPAD) scheme

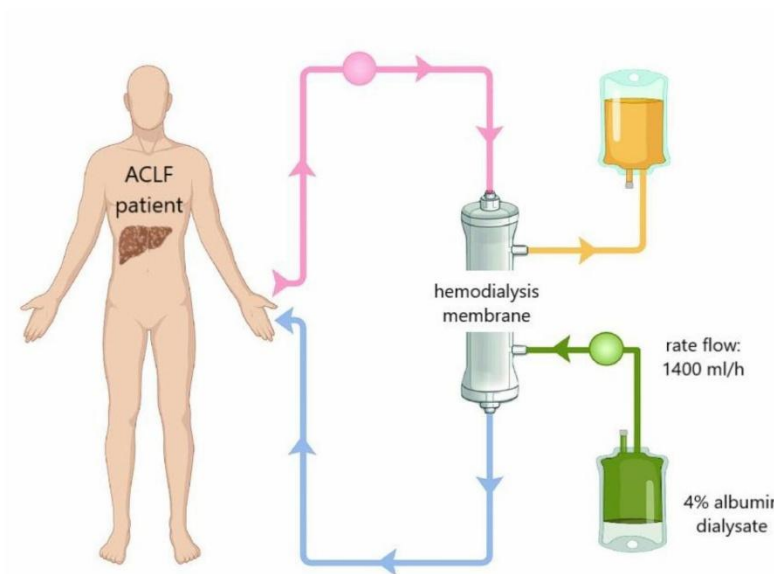


Figure S2 30-day survival curves of patients with MELD <30 and MELD ≥ 30

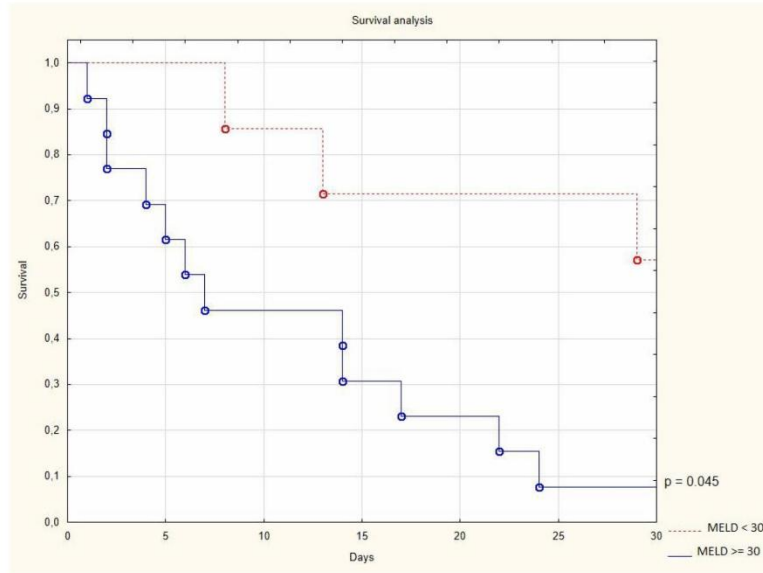


Table S1 Patient characteristics at the start of single pass albumin dialysis (SPAD) procedure

Total number of patients	20
Age, year	
Median (IQR)	41.5 [37.0-51.0]
Minimum/maximum	25/61
Male sex, n (%)	16 (80.0)
Outcome, n (%)	
30-day survival	15 (50.0)
Liver transplantation	1 (5.0)
Hospital survival	3 (15.0)
Scores at the start of SPAD, median (IQR)	
MELD	34 [28.6-40.4]
MELD-Na	34 [25.8-40.8]
MELDNa	35 [29.3-40.4]
MELD 3.0	35 [30.6-43.3]
CLIF-C OF SCORE	13 [11.0-14.5]
CLIF-C ACLF SCORE	57 [50.7-63.2]
ACLF grade at the start of SPAD, n (%)	
1	2 (10.0)
2	5 (25.0)
3	13 (65.0)

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; CLIF-C ACLF, acute-on-chronic liver failure; CLIF-C OF, organ failure; MELD, model of end-stage liver disease; SPAD, single pass albumin dialysis

Thyroid hormone alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes

Artur Kośnik, Dominika Kurpiewska, Maciej Janik, Joanna Raszeja-Wyszomirska

Department of Hepatology, Transplantology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

Introduction Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a severe clinical syndrome characterized by acute hepatic decompensation superimposed on chronic liver disease. It is frequently accompanied by extrahepatic organ failure and has a high short-term mortality rate exceeding 50% in advanced cases.¹⁻³ Despite considerable progress in understanding its pathophysiology, prognostic assessment and therapeutic strategies remain challenging, particularly where liver transplant (LT) is not possible.^{1,4} The interplay between systemic endocrine dysfunction and hepatic failure has garnered attention as a potential contributor to disease progression and a source of prognostic biomarkers.^{5,6}

Thyroid hormones, particularly triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), play essential roles in regulating basal metabolic rate, cellular growth, and organ function, including hepatocytes.^{5,7,8} The liver, in turn, is central to thyroid hormone metabolism, regulating the conversion of T4 into its biologically active form, T3, and the elimination of thyroid hormones via conjugation and excretion.^{5,9} Dysfunctions in this bidirectional relationship can exacerbate both thyroid and hepatic pathophysiologies.^{5,10} In the context of ACLF, the dysregulation of thyroid hormone metabolism, often referred to as nonthyroidal illness syndrome (NTIS), is a common finding associated with poor outcomes in various liver diseases.^{10,11}

Emerging evidence underscores the prognostic value of thyroid hormones in ACLF. Reduced levels of free T3 (fT3) and free T4 (fT4) correlate with disease severity and mortality in patients with liver failure.^{2,3,12} Furthermore, dynamic changes in thyroid hormone levels, particularly fT3, have demonstrated prognostic value in patients with hepatitis B virus-related ACLF.^{2,8} In contrast, the role of thyroid-stimulating hormone (TSH) as a prognostic marker remains inconsistent, as

some studies indicate its potential utility, while others report no such findings.^{6,8} These discrepancies highlight the need for further investigation into the prognostic implications of thyroid hormone profiles in ACLF patients.

This study aimed to evaluate the role of thyroid hormones, specifically fT3, fT4, and TSH, as biomarkers of disease severity and mortality in a cohort of ACLF patients, with a particular focus on differences between patients undergoing LT and those receiving standard medical care. By integrating thyroid function assessment into the prognostic evaluation of ACLF, we aimed to provide novel insights into its clinical utility and potential therapeutic implications.

Patients and methods This retrospective observational study included patients diagnosed with ACLF based on the European Association for the Study of the Liver criteria.¹³ The patients were either treated at or referred from other centers to a tertiary LT referral center for LT evaluation between 2016 and 2024. Clinical and laboratory data were meticulously collected from patient records, encompassing demographic characteristics, liver disease severity scores, thyroid function tests, and survival outcomes. Initially, 99 patients were identified; however, 4 individuals with previously diagnosed thyroid disorders were excluded to avoid confounding effects on thyroid function assessment. Consequently, 95 patients were included in the final analysis, with 43 patients undergoing LT and 52 patients receiving standard of care (SoC) without transplantation. Patient flowchart is included in Supplementary material, *Figure S1*.

Venous blood samples were collected from all patients at the time of ACLF diagnosis or upon admission to the tertiary center. Thyroid function was evaluated through the measurements of fT3, fT4, and TSH levels. Liver function parameters,

Correspondence to:
Artur Kośnik, MD,
Department of Hepatology,
Transplantology and Internal Medicine,
Medical University of Warsaw,
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa,
Poland,
phone: +48 22 599 16 62,
email: artur.kosnik@uckwum.pl
Received: February 23, 2025.
Revision accepted: April 2, 2025.
Published online: April 7, 2025.
Pol Arch Intern Med. 2025;
134 (4): 16989
doi:10.20452/pamw.16989
Copyright by the Author(s), 2025

RESEARCH LETTER Thyroid function and outcomes in ACLF

1

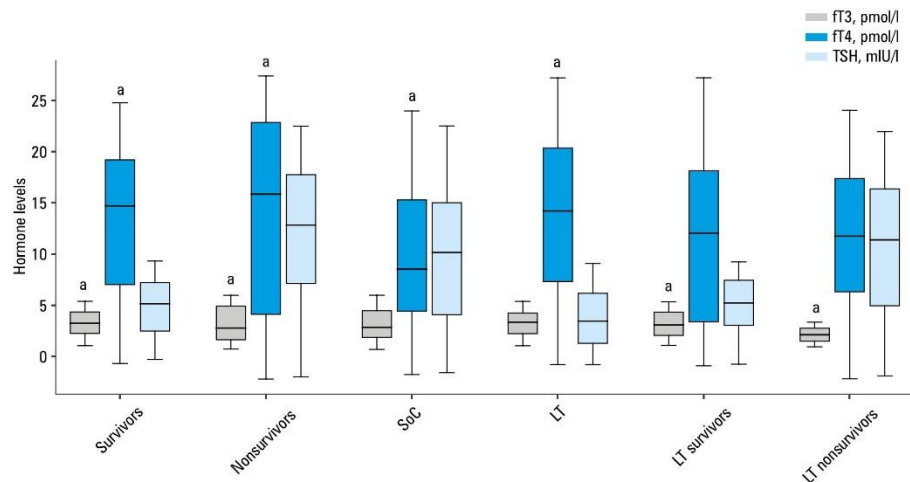


FIGURE 1 Comparison of thyroid hormone levels across groups (95% CI shown as error bars)

a $P < 0.05$

Abbreviations: ft3, free triiodothyronine; ft4, free thyroxine; LT, liver transplant; SoC, standard of care; TSH, thyroid-stimulating hormone

such as bilirubin, creatinine, international normalized ratio (INR), and partial pressure of oxygen (PaO_2)/fraction of inspired oxygen (FiO_2) ratios were also assessed. To quantify liver disease severity, we utilized the following established prognostic scores: the Model for End-Stage Liver Disease (MELD), the MELD-sodium (MELD-Na), and the Chronic Liver Failure-Consortium (CLIF-C) ACLF. The survival and mortality observation period spanned from the time of diagnosis to the point of data collection. The median follow-up time was 82 days (interquartile range [IQR], 16–1323.3) and the mean (SD) follow-up duration was 721.1 (953.4) days.

In collecting, analyzing, and reporting data, we adhered to the ethical standards of the Declaration of Helsinki. Due to the retrospective design of the study, the consent of a bioethics committee was not required. All patient data were anonymized prior to analysis to ensure confidentiality and integrity.

Statistical analysis Statistical analyses were conducted to compare clinical and biochemical characteristics between the groups. Continuous variables were expressed as medians (IQRs) or means (SDs), depending on the distribution, and compared using the Mann–Whitney test for non-normally distributed data. Categorical variables were presented as frequencies and percentages, with comparisons performed using the χ^2 test or the Fisher exact test, as appropriate. A P value below 0.05 was considered significant.

Results The study cohort consisted of 95 patients diagnosed with ACLF, at a median age of 52 years (IQR, 42–60). The patients were predominantly

men, accounting for 71.6% of the cohort. The distribution of ACLF severity showed that 55.8% of the patients were classified as grade 1 or 2, while the remaining 44.2% were categorized as grade 3.

The median MELD score for the entire cohort was 31.1 (IQR, 26.7–37), and the MELD-Na score was slightly higher, with a median of 34.8 (IQR, 26.4–46.6). The CLIF-C ACLF score, reflecting the multiorgan failure burden, had a median value of 51.2 (IQR, 43.1–58.8), highlighting the critical clinical condition of the study population.

Thyroid function parameters demonstrated marked alterations. The median ft3 level was 2.4 pmol/ml (IQR, 1.98–3.08), and ft4 levels were reduced, with a median of 12.6 pmol/ml (IQR, 9.89–16.08). The median TSH level was 1.46 mIU/ml (IQR, 0.73–2.28), indicating NTIS, commonly observed in critical illness. The group characteristics are presented in Supplementary material, *Table S1*.

Survivors vs nonsurvivors The cohort was stratified into 2 groups: survivors ($n = 48$; 50.5%) and nonsurvivors ($n = 47$; 49.5%). Differences were observed in thyroid hormone levels between the groups. The levels of ft3 were lower in the nonsurvivors (median, 2.13 pmol/ml; IQR, 1.12–5.58) than in the survivors (median, 2.56 pmol/ml; IQR, 1.39–5.04; $P = 0.002$). Similarly, ft4 levels were also lower in the nonsurvivors (median, 11.49 pmol/ml; IQR, 0–24.9), compared with the survivors (median, 14.68 pmol/ml; IQR, 1.28–22.63; $P = 0.03$). In contrast, TSH levels did not differ in the 2 groups ($P = 0.97$), with medians of 1.4 mIU/l (IQR, 0.03–20.7) and 1.54 mIU/l (IQR, 0.01–8.47) for the nonsurvivors and the survivors, respectively (**FIGURE 1**).

The parameters reflecting oxygenation and disease severity also showed differences. FiO_2 was higher in the nonsurvivors (median, 0.21; IQR, 0.21–0.6) than in the survivors (median, 0.21; IQR, 0.21–0.4; $P = 0.005$). Although the median values were the same in both groups, the IQR was greater in the nonsurvivors, indicating a higher frequency of elevated FiO_2 values in this group.

Similarly, the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was lower in the nonsurvivors (median, 380.95; IQR, 107.5–576.19), compared with the survivors (median, 400.24; IQR, 162.5–704.76; $P = 0.02$). The CLIF-C ACLF score was markedly higher in the nonsurvivors (median, 56.79; IQR, 33.81–78.15) than in the survivors (median, 47.22; IQR, 29.26–63.17; $P < 0.001$; Supplementary material, Table S2).

In contrast, traditional markers of liver dysfunction, including the MELD score ($P = 0.15$), the MELD-Na score ($P = 0.14$), and INR ($P = 0.65$) did not show differences between the groups. Similarly, albumin levels ($P = 0.15$) and platelet counts ($P = 0.53$) were not associated with survival (Supplementary material, Table S2).

Liver transplant vs standard of care The analysis included 95 individuals with ACLF, divided into 2 groups: patients undergoing LT ($n = 43$; 45.3%) and those managed with SoC ($n = 52$; 54.7%).

Thyroid hormone levels showed notable differences between the groups. The levels of ft_4 were higher in the LT group (median, 14.63 pmol/ml; IQR, 1.28–24.9) than in the SoC group (median, 11.95 pmol/ml; IQR, 0–22; $P = 0.006$). However, ft_3 levels were comparable between the groups ($P = 0.09$) (FIGURE 1).

Differences were observed for several variables. The CLIF-C ACLF score was markedly lower in the LT group (median, 47.84; IQR, 29.26–67.83), compared with the SoC group (median, 54.36; IQR, 33.81–78.15; $P = 0.005$). The FiO_2 was lower in the LT group (median, 0.21; IQR, 0.21–0.4) than in the SoC group (median, 0.21; IQR, 0.21–0.6; $P = 0.003$). The greater IQR in the LT group suggests a higher frequency of elevated FiO_2 values. Furthermore, the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was markedly higher in the LT group (median, 400.24; IQR, 107.5–704.76), compared with the SoC group (median, 342.58; IQR, 107.5–576.19; $P = 0.03$) (Supplementary material, Table S3).

Notably, traditional markers of liver dysfunction, such as the MELD score ($P = 0.89$), the MELD-Na score ($P = 0.39$), and INR ($P = 0.21$), did not differ between the groups. Age ($P = 0.34$), platelet counts ($P = 0.18$), and bilirubin levels ($P = 0.92$) were also comparable (Supplementary material, Table S3).

Survivors vs nonsurvivors after liver transplant The analysis included 43 patients with ACLF who underwent LT. The cohort was divided into

2 groups: survivors ($n = 34$; 79.1%) and nonsurvivors ($n = 9$; 20.9%).

The levels of ft_3 were lower in the nonsurvivors (median, 2.04 pmol/ml; IQR, 1.12–3.14) than in the survivors (median, 2.57 pmol/ml; IQR, 1.39–5.04; $P = 0.05$). However, ft_4 levels did not differ between the groups ($P = 0.83$). Additionally, TSH levels were comparable, with no notable differences observed ($P = 0.59$) (FIGURE 1).

Among biochemical parameters, bilirubin levels were higher in the nonsurvivors (median, 30.55 mg/dl; IQR, 6.23–41.66), compared with the survivors (median, 13.28 mg/dl; IQR, 2.58–41; $P = 0.05$). However, parameters such as the MELD score ($P = 0.28$) and the MELD-Na score ($P = 0.09$) did not differ between the groups (Supplementary material, Table S4).

Oxygenation and respiratory variables, such as the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ($P = 0.92$) and FiO_2 ($P = 0.32$), were not associated with post-transplant mortality. Similarly, coagulation markers, including INR ($P = 0.34$), did not show differences (Supplementary material, Table S4).

Interestingly, while the CLIF-C ACLF score reached higher values in the nonsurvivors (median, 51.59; IQR, 42.9–67.83), compared with the survivors (median, 47.22; IQR, 29.26–63.17), this difference was not significant ($P = 0.06$) (Supplementary material, Table S4).

Discussion The findings of this study provide noteworthy insights into the prognostic implications of thyroid function alterations in ACLF. The marked reduction in ft_3 and ft_4 levels, alongside preserved TSH levels, aligns with NTIS. NTIS is characterized by adaptive endocrine responses during critical illness, reflecting reduced peripheral conversion of T4 to T3 via deiodinases. The liver's role in thyroid hormone metabolism, including the conversion of T4 to T3 and synthesis of thyroid-binding globulin, provides an explanation of this phenomenon in ACLF patients.^{4,10} Similar patterns have been reported in both acute and chronic liver diseases, reinforcing the role of NTIS as a hallmark of systemic metabolic disorders in severe hepatic dysfunction.^{5,6}

The differences in ft_3 and ft_4 levels between the survivors and nonsurvivors underscore their potential as prognostic biomarkers. The fact that the nonsurvivors had lower ft_3 levels supports prior studies, demonstrating the correlation between ft_3 reductions and poor outcomes in liver failure.^{3,12} Specifically, reduced ft_3 levels have been linked to increased mortality in ACLF caused by hepatitis B virus infection, suggesting that ft_3 could be a reliable predictor of the 30- and 90-day survival.^{7,12} Interestingly, TSH levels were not associated with survival, which is consistent with findings that TSH alterations have less predictive value in critically ill patients.⁹

The study highlights differences in clinical and thyroid parameters between patients eligible for LT and those managed with SoC. Before transplant, patients in the LT group had higher ft_4

levels and lower CLIF-C ACLF scores, compared with the SoC group. This suggests that patients selected for transplant had less severe multiorgan failure and relatively preserved thyroid function, potentially reflecting a more favorable prognosis if LT was performed.³ Furthermore, improved oxygenation parameters (eg, higher PaO₂/FiO₂ ratio) in the LT group suggest better baseline systemic status, compared with the SoC patients. These observations underscore the importance of stratifying patients based on disease severity and thyroid parameters to optimize management strategies.⁷

The analysis of LT recipients showed that the nonsurvivors had lower fT3 levels than the survivors (median, 2.04 pmol/ml vs 2.57 pmol/ml; *P* = 0.05). This finding suggests that fT3 levels could serve as a reliable marker for predicting post-transplant outcomes. While fT4 and TSH levels did not show differences, the relationship between fT3 and survival underlines the critical role of fT3 in metabolic and systemic recovery after transplant. Further studies comparing pre- and post-LT fT3 levels could offer further insights into this subject. Furthermore, bilirubin levels were higher in the non-survivors, indicating a potential interaction between unresolved liver dysfunction and endocrine status. The fact that oxygenation and coagulation parameters (eg, PaO₂/FiO₂ and INR) were comparable between the LT survivors and nonsurvivors (eg, PaO₂/FiO₂ and INR) further suggests that thyroid dysfunction represents a distinct prognostic pathway in post-transplant outcomes. These results align with previous studies highlighting fT3 as a key prognostic factor in critical liver disease.^{8,12}

Certain limitations of our study must be acknowledged. Although numerous clinical and laboratory parameters, including thyroid hormone levels, were meticulously collected from patient records, we did not perform a multivariable analysis to integrate them. Further analysis could provide deeper insights into the complex profile of ACLF patients.

Conclusions The study underscores the importance of incorporating thyroid hormone assessment into ACLF management protocols. Regular monitoring of fT3 and fT4 levels could enhance risk stratification and guide treatment decisions, particularly in determining the need for LT. The association between fT3 levels and survival outcomes, both pre- and post-transplant, suggests that fT3 monitoring could be integrated into existing scoring systems, such as CLIF-C ACLF. Future prospective studies should validate these findings across larger cohorts and investigate the correlation between thyroid dysfunction and ACLF severity.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at www.mp.pl/paim.

ARTICLE INFORMATION

ACKNOWLEDGMENTS None.

FUNDING None.

CONFLICT OF INTEREST None declared.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), allowing anyone to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, including commercial purposes, provided the original work is properly cited.

HOW TO CITE Kośnik A, Kurpiewska D, Janik M, Raszaja-Wyszomirska J. Thyroid hormone alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes. *Pol Arch Intern Med.* 2025; 135: 16889. doi:10.20452/pamw.16989

REFERENCES

- 1 Bernal W, Jalan R, Quaglia A, et al. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet.* 2015; 386: 1576-1587. [↗](#)
- 2 Arroyo V, Moreau R, Jalan R, et al. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol.* 2015; 62: S131-S143. [↗](#)
- 3 Chen JF, Weng WZ, Huang M, et al. The impact of serum thyroid-stimulation hormone levels on the outcome of hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure: an observational study. *BMC Gastroenterol.* 2022; 22: 330. [↗](#)
- 4 Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM.* 2002; 95: 559-569. [↗](#)
- 5 Marino L, Kim A, Ni B, et al. Thyroid hormone action and liver disease, a complex interplay. *Hepatology.* 2025; 81: 651-669. [↗](#)
- 6 Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43: 885-899. [↗](#)
- 7 Zhang J, Chen Y, Ding M, et al. Correlation between dynamic changes in free triiodothyronine levels and 90-day prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Eur J Med Res.* 2022; 27: 88. [↗](#)
- 8 Kostopanagiotou G, Kalimeris K, Mourouzis I, et al. Thyroid hormones alterations during acute liver failure: possible underlying mechanisms and consequences. *Endocrine.* 2009; 36: 198-204. [↗](#)
- 9 Bebars GM, Sayed MA, Hamdy L, et al. Effect of acute and chronic liver diseases on the thyroid function in children. *BMC Pediatr.* 2021; 21: 361. [↗](#)
- 10 Wu Y, You S, Zang H, et al. Usefulness of serum thyroid-stimulation hormone (TSH) as a prognostic indicator for acute-on-chronic liver failure. *Ann Hepatol.* 2015; 14: 218-224. [↗](#)
- 11 Wang L, Yu W, Cao W, et al. The abnormality of thyroid hormones in patients with type A hepatic encephalopathy. *Oncotarget.* 2017; 8: 67821-67828. [↗](#)
- 12 Zhang J, Zhang L, Fu X, et al. The value of dynamic changes in FT3 level for predicting 90-day prognosis of HBV-ACLF patients. *Eur J Med Res.* 2024; 29: 288. [↗](#)
- 13 Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1426-1437.e14379. [↗](#)

Supplementary material

Kośnik A, Kurpiewska D, Janik M, Raszeja-Wyszomirska J. Thyroid hormone alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes. *Pol Arch Intern Med.* 2025; 135: 16989. doi:10.20452/pamw.16989

Please note that the journal is not responsible for the scientific accuracy or functionality of any supplementary material submitted by the authors. Any queries (except missing content) should be directed to the corresponding author of the article.

Figure S1 Patient flowchart: study cohort stratification based on treatment approach.

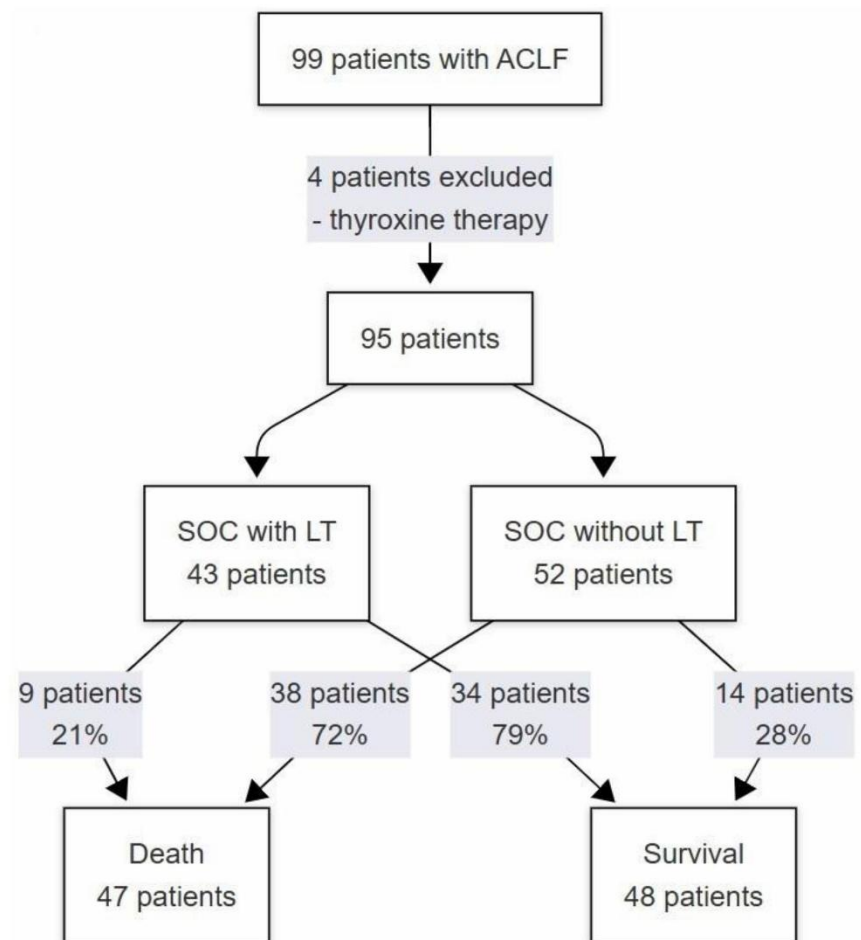


Table S1 Demographic and clinical characteristics of patients.

Variable	N (%) / Median [IQR]
Total Patients	99
Excluded (Thyroxine Therapy)	4
Final Cohort	95
SOC without LT	52 (54.7%)
LT Performed	43 (45.3%)
Age (years)	52 [42-60]
Sex (Male/Female)	68/27
MELD Score	31.1 [26.7-37.0]
MELD-Na Score	34.8 [26.4-46.6]
CLIF-C ACLF Score	51.2 [43.1-58.8]
Total bilirubin (mg/dL)	17.5 [7.3-30.0]
Serum creatinine (mg/dL)	2.0 [1.3-2.8]
INR	2.4 [1.9-2.9]
Serum albumin	2.5 [2.3-2.9]
PaO ₂ /FiO ₂ Ratio	393.8 [327.0-429.9]
fT ₃ (pg/mL)	2.4 [1.98-3.08]
fT ₄ (ng/dL)	12.6 [9.89-16.08]
TSH (μIU/mL)	1.46 [0.73-2.28]
Survivors after LT	34 (79%)
Deaths after LT	9 (21%)
Survivors in SOC	14 (28%)
Deaths in SOC	38 (72%)

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; CLIF-C ACLF, acute-on-chronic liver failure; FiO₂, fraction of inspiratory oxygen concentration; fT₃, free triiodothyronine; fT₄, free thyroxine; INR, international normalized ratio; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; PaO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood; SOC, standard of care; TSH, thyroid-stimulating hormone

Table S2 Comparison of clinical and biochemical parameters between survivors and non-survivors

Parameter	Survivors (Median/IQR or %)	Non-survivors (Median/IQR or %)	<i>P</i> value
Age	54 (45–64)	54 (45–64)	0.03
Sex (Male %)	72.9%	78.7%	0.41
MELD	31.08 (29.45–33.49)	32.22 (29.87–35.02)	0.15
MELD-Na	35.2 (33.62–37.07)	35.2 (33.62–37.07)	0.14
CLIF-C ACLF Score	47.22 (29.26–63.17)	56.79 (33.81–78.15)	<0.001
FiO ₂	0.21 (0.21–0.40)	0.21 (0.21–0.60)	0.005
PaO ₂ /FiO ₂	400.24 (162.50–704.76)	380.95 (107.50–576.19)	0.02
Bilirubin	13.28 (2.58–41.00)	30.55 (6.23–41.66)	0.049
INR	2.28 (1.35–3.42)	2.37 (1.38–4.00)	0.65
Albumin	3.1 (2.4–3.9)	2.8 (2.0–3.6)	0.15
Platelet count	74 (52–110)	68 (46–98)	0.53
fT ₃ (pmol/L)	2.56 (1.39–5.04)	2.13 (1.12–5.58)	0.002
fT ₄ (pmol/L)	14.68 (1.28–22.63)	11.49 (0.00–24.90)	0.03
TSH (mIU/L)	1.54 (0.01–8.47)	1.40 (0.03–20.70)	0.97

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; CLIF-C ACLF, acute-on-chronic liver failure; FiO₂, fraction of inspiratory oxygen concentration; fT₃, free triiodothyronine; fT₄, free thyroxine; INR, international normalized ratio; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; PaO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood; SOC, standard of care; TSH, thyroid-stimulating hormone

Table S3 Comparison of clinical and biochemical parameters between patients treated with liver transplantation and standard of care

Parameter	Liver Transplantation (Median/IQR or %)	Standard of Care (Median/IQR or %)	P value
Age	48 (39–58)	50 (42–61)	0.34
Sex (Male %)	74.4%	76.9%	0.79
MELD	32.22 (29.87–35.02)	31.79 (28.71–34.88)	0.89
MELD-Na	38.4 (35.02–41.72)	36.0 (33.07–38.99)	0.4
CLIF-C ACLF Score	47.84 (29.26–67.83)	54.36 (33.81–78.15)	0.005
FiO ₂	0.21 (0.21–0.40)	0.21 (0.21–0.60)	0.003
PaO ₂ /FiO ₂	400.24 (107.50–704.76)	342.58 (107.50–576.19)	0.03
Bilirubin	18.11 (4.23–37.60)	19.35 (3.90–40.85)	0.92
INR	2.37 (1.38–4.00)	2.42 (1.42–3.89)	0.21
Albumin	2.9 (2.2–3.7)	2.7 (2.1–3.6)	0.82
Platelet count	68 (46–98)	72 (50–110)	0.18
ft3 (pmol/L)	2.65 (1.12–5.04)	2.43 (1.12–5.58)	0.09
ft4 (pmol/L)	14.63 (1.28–24.90)	11.95 (0.00–22.00)	0.006
TSH (mIU/L)	1.83 (0.027–8.47)	2.05 (0.011–20.70)	0.7

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; CLIF-C ACLF, acute-on-chronic liver failure; FiO₂, fraction of inspiratory oxygen concentration; ft3, free triiodothyronine; ft4, free thyroxine; INR, international normalized ratio; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; PaO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood; SOC, standard of care; TSH, thyroid-stimulating hormone

Table S4 Comparison of clinical and biochemical parameters between survivors and non-survivors after liver transplantation

Parameter	Survivors post LT (Median/IQR or %)	Non-survivors post LT (Median/IQR or %)	P value
Age	47 (38–57)	49 (41–60)	0.28
Sex (Male %)	73.5%	75.0%	0.81

MELD	31.80 (28.92–34.74)	32.20 (30.21–35.18)	0.28
MELD-Na	37.0 (33.82–40.17)	38.1 (35.22–41.29)	0.09
CLIF-C ACLF Score	47.22 (29.26–63.17)	51.59 (42.90–67.83)	0.06
FiO2	0.21 (0.21–0.40)	0.21 (0.21–0.50)	0.32
PaO2/FiO2	400.24 (107.50–704.76)	380.95 (107.50–576.19)	0.92
Bilirubin	13.28 (2.58–41.00)	30.55 (6.23–41.66)	0.049
INR	2.28 (1.35–3.42)	2.37 (1.38–4.00)	0.34
Albumin	2.9 (2.3–3.8)	2.8 (2.0–3.6)	0.73
Platelet count	74 (52–110)	68 (46–98)	0.53
fT3 (pmol/L)	2.57 (1.39–5.04)	2.04 (1.12–3.14)	0.045
fT4 (pmol/L)	15.06 (1.28–24.90)	11.63 (0.00–22.00)	0.83
TSH (mIU/L)	1.54 (0.027–8.47)	1.40 (0.03–20.70)	0.59

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; CLIF-C ACLF, acute-on-chronic liver failure; FiO2, fraction of inspiratory oxygen concentration; fT3, free triiodothyronine; fT4, free thyroxine; INR, international normalized ratio; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; PaO2, partial pressure of oxygen in arterial blood; SOC, standard of care; TSH, thyroid-stimulating hormone

Podsumowanie i wnioski

W świetle przeprowadzonych analiz oraz danych przedstawionych w cyklu dwóch publikacji składających się na niniejszą rozprawę doktorską, możliwe jest sformułowanie szeregu istotnych wniosków, które mają zastosowanie zarówno w codziennej praktyce klinicznej, jak i w dalszym rozwoju badań nad patogenezą i leczeniem zaostrzenia przewlekłej niewydolności wątroby (ACLF).

Zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby pozostaje jednostką kliniczną o bardzo wysokim odsetku śmiertelności, przy jednoczesnym ograniczeniu możliwości wdrożenia leczenia przyczynowego, jakim jest przeszczepienie wątroby. Dane zebrane w ramach niniejszej pracy potwierdzają, że szczególnie trudną i niedostatecznie zaopiekowaną grupę stanowią pacjenci z ACLF pochodzenia alkoholowego, którzy ze względu na aktywne uzależnienie i przeciwwskazania psychospołeczne są wykluczeni z procedury transplantacyjnej, a jednocześnie charakteryzują się bardzo szybkim pogorszeniem stanu ogólnego i postępującą niewydolnością wielonarządową. W tej właśnie populacji istnieje paląca potrzeba wprowadzenia i oceny skuteczności metod wspomagających, które mogłyby przejściowo stabilizować stan pacjenta, potencjalnie umożliwiając w niektórych przypadkach późniejsze rozważenie kwalifikacji do transplantacji, a w innych – przynajmniej opóźnienie zgonu poprzez poprawę funkcji metabolicznych i detoksykacyjnych wątroby.

Zastosowanie dializy albuminowej (SPAD), oceniane retrospektywnie w pierwszej z przedstawionych publikacji, wykazało korzystny wpływ tej procedury na wybrane parametry biochemiczne, takie jak stężenie bilirubiny całkowitej, kreatyniny czy punktacja MELD i MELD-Na. U pacjentów z umiarkowanym stopniem zaawansowania choroby (MELD <30) obserwowano relatywnie wyższy odsetek przeżycia 30-dniowego, co może wskazywać na potencjalną wartość SPAD jako terapii pomostowej w wyselekcjonowanej grupie chorych. Mimo braku istotnego wpływu na punktację CLIF-C ACLF, obejmującą również elementy kliniczne, wyniki te dostarczają podstaw do dalszej eksploracji zastosowania tej procedury w badaniach prospektywnych. Istotnym elementem pozostaje także potwierdzenie bezpieczeństwa zabiegu, który w analizowanej kohorcie nie wiązał się z powikłaniami proceduralnymi, co czyni go realną alternatywą terapeutyczną w warunkach oddziałów hepatologicznych i intensywnej terapii.

Równolegle, wyniki drugiej publikacji zawartej w cyklu rozprawy potwierdzają znaczenie zaburzeń endokrynologicznych, a w szczególności funkcji osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, w patofizjologii i przebiegu klinicznym ACLF. Uzyskane dane jednoznacznie wskazują na istotne różnice w stężeniach wolnych frakcji hormonów tarczycy (fT3 i fT4) pomiędzy pacjentami, którzy przeżyli, a tymi, u których doszło do zgonu. Obserwowane wartości wpisują się w obraz zespołu niskiej trójiodotyroniny (NTIS), będącego przejawem adaptacyjnej, choć niekorzystnej odpowiedzi ustroju na krytyczną chorobę i stres metaboliczny. Poziomy TSH nie wykazywały wartości prognostycznej, co dodatkowo podkreśla, że głównym źródłem zaburzeń jest zahamowanie konwersji obwodowej T4 do T3, a nie pierwotna niedoczynność tarczycy.

Stężenie fT3 wykazało istotną korelację z przeżyciem zarówno w całej populacji pacjentów z ACLF, jak i w podgrupie chorych poddanych transplantacji wątroby, co czyni z tego parametru potencjalnie wartościowy biomarker prognostyczny. Co więcej, jego oznaczenie jest powszechnie dostępne, niedrogi i nieinwazyjne, co stwarza możliwość rutynowego wdrażania tej oceny do codziennej praktyki klinicznej. Włączenie fT3 i fT4 do panelu oceny ciężkości stanu pacjenta, obok klasycznych wskaźników takich jak MELD czy CLIF-C ACLF, może zwiększyć czułość w identyfikacji chorych o złym rokowaniu, wspomóc proces decyzyjny w zakresie kwalifikacji do przeszczepienia oraz pozwolić na bardziej spersonalizowane podejście terapeutyczne.

Połączenie danych uzyskanych w ramach obu analiz wskazuje na potrzebę wielowymiarowego i interdyscyplinarnego podejścia do pacjenta z ACLF. Zarówno interwencje terapeutyczne, takie jak SPAD, jak i ocena biomarkerów hormonalnych mają wspólny cel – poprawę przeżycia i jakości opieki nad chorym w stanie skrajnego zagrożenia życia. Wyniki przedstawionego cyklu rozprawy doktorskiej stanowią istotny wkład w rozwój nowoczesnych koncepcji leczenia ACLF, pokazując, że w warunkach braku dostępności transplantacji, kluczową rolę może odgrywać optymalizacja leczenia wspomagającego oraz trafna i dynamiczna ocena stanu metabolicznego pacjenta. Zebrane dane dostarczają argumentów przemawiających za dalszymi badaniami prospektywnymi, obejmującymi większe populacje chorych oraz standaryzację protokołów oceny i interwencji w ACLF. W dłuższej perspektywie, mogą one przyczynić się do opracowania nowych algorytmów postępowania oraz do zwiększenia przeżywalności w tej wyjątkowo obciążonej populacji.

Opinia Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 14.04.2025

AKBE/ 107 / 2025

Lek. Artur Kośnik
Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej
i Wątroby
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 14 kwietnia 2025r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. "Zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby-wybrane aspekty kliniczne i laboratoryjne."

Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2018r poz.617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma -Kozakiewicz

Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji

Warszawa, dn. 15.04.2025 r.
(miejsowość, data)

Jarosław Gadomski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

udział w planowaniu metodologicznym badania, konsultacje merytoryczne dotyczące dializy albuminowej, weryfikacja końcowej wersji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako **10 %**.

Wkład lek. Artura Koźnika w powstawanie publikacji określam jako **70 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji badania, zebranie danych klinicznych, analizę statystyczną, interpretację wyników, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, redakcję naukową, korekty, koordynację współpracy autorów i kontakt z redakcją czasopisma.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

lek. Artura Koźnika

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Lek. Jarosław Gadomski
Specjalista anesteziologii i intensywnej terapii
2311/093

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 15.04.2025 r.
(miejsowość, data)

Paulina Walczak-Wieteska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w pozyskaniu danych klinicznych, opracowanie części metodologicznej, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako **5 %**.

Wkład lek. Artura Kośnika w powstawanie publikacji określam jako **70 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji badania, zebranie danych klinicznych, analizę statystyczną, interpretację wyników, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, redakcję naukową, korekty, koordynację współpracy autorów i kontakt z redakcją czasopisma.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

lek. Artura Kośnika
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 15.04.2025 r.
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Paweł Andruszkiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

pomoc w pozyskaniu danych klinicznych, wsparcie w zakresie organizacji danych, nadzór merytoryczny nad metodologią pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład lek. Artura Kośnika w powstawanie publikacji określam jako 70 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

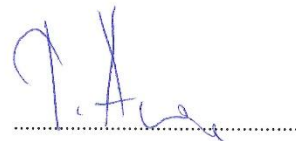
obejmował on: opracowanie koncepcji badania, zebranie danych klinicznych, analizę statystyczną, interpretację wyników, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, redakcję naukową, korekty, koordynację współpracy autorów i kontakt z redakcją czasopisma.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

lek. Artura Kośnika

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
dr hab. n. med. Paweł Andruszkiewicz

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 15.04.2025 r.
(miejscowość, data)

prof. dr hab n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny nad całością projektu, konsultacje interpretacyjne, akceptacja wersji końcowej do publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako **10 %**.

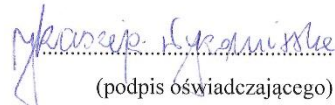
Wkład lek. Artura Kośnika w powstawanie publikacji określam jako **70 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji badania, zebranie danych klinicznych, analizę statystyczną, interpretację wyników, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, redakcję naukową, korekty, koordynację współpracy autorów i kontakt z redakcją czasopisma.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

lek. Artura Kośnika
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 15.04.2025 r.
(miejscowość, data)

Dominika Kurpiewska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Thyroid hormones alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: interpretację danych laboratoryjnych i klinicznych, wkład w część opisową dotyczącą osi tarczycowej, recenzję roboczej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako **10 %**.

Wkład lek. Artura Kośnika w powstawanie publikacji określam jako **70 %**,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji badania, zebranie i analizę danych klinicznych i hormonalnych, opracowanie statystyczne, interpretację wyników, przygotowanie i redakcję manuskryptu, przegląd literatury, kontakt z redakcją czasopisma.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

lek. Artura Kośnika

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 15.04.2025 r.
(miejscowość, data)

dr n. med. Maciej Janik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Thyroid hormones alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: wsparcie przy kompletowaniu dokumentacji medycznej, organizacja danych, korekta formalna manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako **10 %**.

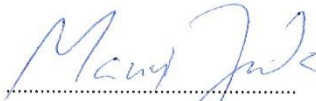
Wkład lek. Artura Kośnika w powstawanie publikacji określam jako **70 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji badania, zebranie i analizę danych klinicznych i hormonalnych, opracowanie statystyczne, interpretację wyników, przygotowanie i redakcję manuskryptu, przegląd literatury, kontakt z redakcją czasopisma.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

lek. Artura Kośnika
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 15.04.2025 r.
(miejscowość, data)

prof. dr hab n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Thyroid hormones alterations in acute-on-chronic liver failure: a focus on liver transplantation and survival outcomes*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny nad całością projektu, konsultacje kliniczne w zakresie transplantologii, akceptacja wersji końcowej do publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako **10 %**.

Wkład lek. Artura Kośnika w powstawanie publikacji określam jako **70 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

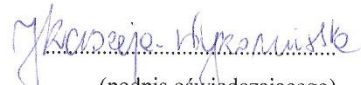
obejmował on: opracowanie koncepcji badania, zebranie i analizę danych klinicznych i hormonalnych, opracowanie statystyczne, interpretację wyników, przygotowanie i redakcję manuskryptu, przegląd literatury, kontakt z redakcją czasopisma.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

lek. Artura Kośnika

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników