

Med Klin Intensivmed Notfmed 2013 ·
108:639–645
DOI 10.1007/s00063-013-0285-4
Eingegangen: 1. August 2013
Angenommen: 5. September 2013
Online publiziert: 6. November 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Redaktion

H. Messmann, Augsburg
C. Trautwein, Aachen

K.L. Streetz · F. Tacke · A. Koch · C. Trautwein
Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum RWTH-Aachen

Akutes Leberversagen

Übersicht zur aktuellen Diagnostik und Therapie

Das akute Leberversagen (ALV) ist eine seltene, aber nach wie vor mit hoher Mortalität einhergehende Erkrankung. Auslöser sind in Westeuropa und Nordamerika hauptsächlich Medikamente und virale Hepatitiden. Klinisch bedeutsam sind der Ausfall der Lebersynthesfunktion, die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie und ein drohendes Multiorganversagen. Spezifische Therapiemöglichkeiten sind nur für wenige Ursachen des ALV, z. B. durch Gabe von N-Acetylcystein bei der Paracetamolintoxikation, möglich, sodass bei hoher Mortalität oft eine Lebertransplantation als einzige Therapieoption bleibt. Durch die Hinzunahme neuer molekularer Marker konnten jedoch die Prognosescores für die Abschätzung der klinischen Entwicklung und einer Transplantationsnotwendigkeit in den letzten Jahren deutlich verbessert werden.

Epidemiologie

Das ALV ist als eine potenziell reversible Leberfunktionsstörung (Ikterus, Koagulopathie „international normalized ratio“, INR, >1,5) mit rascher Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie ohne Vorliegen eines chronischen Leberschadens definiert. Die amerikanische „acute liver failure study group“ unterscheidet in Bezug auf die Zeit zwischen dem Auftreten von Koagulopathie und beginnender hepatischer Enzephalopathie weiterhin zwischen dem hyperakuten (<7 Tage), dem akuten (7–28 Tage) und dem subakuten (28 Tage – 6 Monate) Leberversagen [9].

In Deutschland geht man aktuell von etwa 4–500 Fällen eines ALV aus [4]. Insgesamt liegt die Prävalenz bei etwa 5 pro 1 Mio. Einwohner. Epidemiologische Daten zur Genese des ALV zeigen bezüglich der zugrunde liegenden Ursachen ein diversifiziertes Bild. Eine kürzliche Erhebung an 155 Patienten einer deutschen Kohorte zeigte, dass die Ursache in 32% nicht durch Acetaminophen (Paracetamol) induziert medikamentös toxisch, in 21% viral und in 9% durch Acetaminophen bedingt war. In 24% der Fälle konnte sie sogar nicht genau bestimmt werden [6]. Eine Lebertransplantation erfolgte hier in 47% der schweren Fälle mit begleitender Enzephalopathie.

In Nordamerika und Mitteleuropa dominieren Intoxikationen (hauptsächlich Paracetamol, Antibiotika u. a.) vor viralen Hepatitiden und selteneren Ursachen (■ **Tab. 1**). In etwa 20% der Fälle bleibt die Ursache noch unklar, wie durch eine große aktuelle Auswertung des Eurotransplant-Registers (■ **Abb. 1**) verdeutlicht wird [5].

Pathophysiologie

Die dem ALV zugrunde liegende Pathogenese ist abhängig von der auslösenden Ursache vielfältig. Getriggert durch zytotoxische Botenstoffe (Tumornekrosefaktor- α , TNF- α) und Mediatoren (reaktive Sauerstoffradikale) kommt es zum hauptsächlich periportal Zelluntergang, der durch nekrotischen und apoptotischen Zelltod von Hepatozyten bedingt ist. Begleitet wird dies von einer variablen Entzündungsreaktion. Bei unkontrolliertem Untergang von Hepatozyten kommt es zu einer progredienten Organdysfunktion mit Entwicklung einer Koagulopathie. Durch die verringerte Synthese von Gerinnungsfaktoren und deren Inhibitoren verlängert sich die Prothrombinzeit. Eine begleitende Plättchendysfunktion und Thrombopenie führt dann zu klinisch vermehrter Blutungsneigung. Der Ausfall der hepatischen Entgiftungsfunktion geht mit einem messbaren Anstieg des Bilirubins und des Ammoniaks einher. Es kommt weiterhin zu einer Erhöhung des splanchnischen Druckgra-

Tab. 1 Ursachen des akuten Leberversagens

Toxisch dosisabhängig	Paracetamol, Amantadin
Toxisch idiosynkratisch	Phenprocoumon, Tetrazykline, Makrolide, Amoxicillin, Halothan, Isoniazid, anabole Steroide, Phytopharmaka
Viral	Hepatitis-A, -B, -C, -D, -E Herpes simplex-Virus (HSV), Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV)
Metabolisch	M. Wilson, α 1-Antitrypsinmangel
Autoimmun	Autoimmune Hepatitis, Graft-versus-Host-Erkrankung
Vaskulär	Budd-Chiari-Syndrom, Ischämie, Schock, Lebervenenverschlusskrankheit
Sonstiges	Schwangerschaftsfettleberhepatitis, Hemolysis-elevated-liver-enzyme-levels-low-platelets(HELLP)-Syndrom

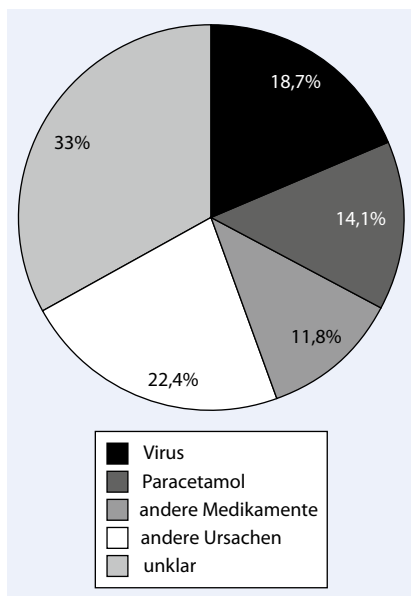


Abb. 1 ▲ Ursachen des akuten Leberversagens. (Adaptiert nach [5], mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

dienten mit Entwicklung von Aszites. Die Depletion und mangelnde Neusynthese von Glykogen zusammen mit Hyperinsulinismus bedingt eine anhaltende Hypoglykämie.

Parallel zum sich entwickelnden Leberausfall werden weitere Organsysteme kompromittiert. Bei 50% der Patienten kommt es durch eine akute Tubulusnekrose oder ein hepatorenales Syndrom zu schweren Nierenfunktionseinschränkungen bis hin zur Dialysepflichtigkeit. Unabhängig von der Nierenfunktionseinschränkung werden eine Hypokaliämie und Hypophosphatämie manifest. Von den Patienten entwickeln 60% ein systemisches Inflammationssyndrom. Bedingt durch die gestörte Funktion von Immunzellen, mangelnde Chemotaxis und Bakterienopsonierung kommt es zu einer hohen Rate an bakteriellen (meist durch grampositive Keime) und fungalen Infektionen.

» Es kommt zu einer hohen Rate an bakteriellen und fungalen Infektionen

Sich derart entwickelnde septische Konstellationen bedingen dann weitere Organsdysfunktionen. Es kommt zu peripherer Vasodilatation mit erniedrig-

ten Systemwiderständen, hyperdynamer Zirkulation, Wasserretention sowie Hyponatriämie und schließlich Kreislaufinsuffizienz mit Hypotension. Dadurch verschlechtert sich die periphere Sauerstoffversorgung der Gewebe mit Entwicklung von Gewebhypoxie und Laktatazidose. Betroffen ist auch die pulmonale Funktion mit drohender Manifestation eines „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS), pulmonaler Haemorrhagien und Infektionen (■ Tab. 2).

Durch Paracetamol induziertes akutes Leberversagen

Paracetamol stellt aufgrund der einfachen Verfügbarkeit leider nach wie vor eine der Hauptursachen eines ALV in westlichen Zivilisationen dar. Seine Toxizität ist weitgehend dosisabhängig und damit vorhersehbar. Ab einer eingenommenen Menge von 10–12 g ist i. d. R. mit einer deutlichen Lebertoxizität zu rechnen. Gelegentlich beobachtet man jedoch auch Fälle von Leberschädigung bei Einnahme geringerer Mengen, besonders bei Patienten, die chronisch Alkohol konsumieren oder Medikamente einnehmen, die zu einer P450-Enzyminduktion führen. Abhängig von Komorbiditäten, zugrunde liegenden Risikofaktoren und genetischen Polymorphismen scheinen damit auch Paracetamoldosen im therapeutischen Bereich (4–5 g pro Tag) für den Beginn eines ALV ausreichend zu sein [14]. Das p450-Oxygenasensystem führt zur Bildung eines toxischen instabilen Metaboliten, der normalerweise durch Konjugation mit Glutathion schnell inaktiviert wird. Bei einer Erschöpfung des endogenen Glutathionpools kommt es zur Akkumulation des toxischen Metaboliten und damit zur Zellschädigung durch Lipidperoxidation. Es besteht hier die Möglichkeit, Paracetamolblutspiegel zu bestimmen, die mit dem Grad der Lebernekrose korrelieren und so eine Prognoseeinschätzung ermöglichen. Als wirksames Antidot dieses Toxizitätsprozesses kann N-Acetylcystein (ACC) dienen. Diese Substanz stabilisiert den Glutathionpool und kann so die Toxizität des Paracetamols erheblich reduzieren. ACC sollte so früh wie möglich nach Paracetamolintoxikation intra-

venös verabreicht werden, bis Paracetamol im Blut nicht mehr nachweisbar ist.

Diagnostik

Zur Diagnostik eines vermuteten ALV muss sowohl die Schwere als auch Ursache der Erkrankung ermittelt werden. Zunächst werden in einem erweiterten Basislabor Transaminasen und andere Leberfunktionsparameter bestimmt. Die übrigen Organfunktionen werden unter Einschluss des Blutbilds sowie einer Blutgasanalyse ebenfalls untersucht. Bei der spezifischen Ursachensuche muss ebenfalls ein breites Spektrum an viralen Erregern, Stoffwechselstörungen und Immundefunktionen in Betracht gezogen werden (für eine detaillierte Übersicht siehe ■ Tab. 3).

Es ist zudem, eine ausführliche Patientenanamnese, insbesondere in Bezug auf Alkohol- und Medikamentenkonzum, zu erheben. Es sollten auch gezielte Fragen nach Einnahme von Phytotherapeutika, Genuss von Pilzgerichten (Amantadintoxin), erfolgten Auslandsreisen, der Berufsanamnese und dem Sozialverhalten (sexuell übertragbare Erkrankungen, Virusinfektionen etc.) gestellt werden. Begleiterkrankungen, wie eine schwere Herzinsuffizienz oder Herzklappenproblematik, müssen ebenfalls erfragt werden. Ebenso sollte möglichen Hinweisen auf das Vorliegen einer hämato-onkologische Systemerkrankung nachgegangen werden.

Mittels einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens kann die Durchblutung und der Verfettungsgrad der Leber bestimmt und nach eventuellen Umbauzeichen als Indikator einer präexistenten Lebererkrankung gefahndet werden. Damit muss das wesentlich häufigere akut-auf-chronische Leberversagen vom echten ALV unterschieden werden. Sollte in der weiteren Diagnostik zur Genese des ALV noch Unklarheit herrschen, ist eine Leberbiopsie, ggf. transjugulär zur Vermeidung von Blutungskomplikationen, durchzuführen. An radiologischer Diagnostik sollten eine Röntgenthoraxaufnahme und eine Computertomographie mit Fokus auf die Gefäßdarstellung der Leber bei schwerem Leberversagen in Bezug auf die Planung einer möglichen Transplantation erfolgen.

Spezifische Intensivmedizinische Behandlung

Spätestens bei Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie (■ Tab. 4) sollte die Verlegung auf eine Intensivstation mit Beatmungsmöglichkeit erfolgen. Bei Notwendigkeit einer Beatmung sollte unter Beachtung eines drohenden erhöhten Hirndrucks ein stabil niedriger Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) bei möglichst niedrigem positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) angestrebt werden.

Da es zu schweren Einschränkungen der hepatischen Glukoneogenese kommt und eine katabole Stoffwechsellage vorliegt, ist für eine entsprechend hochkalorische adäquate Glukose- und Kalorienzufuhr zu sorgen. Dabei sollte eine enterale Ernährung bevorzugt werden.

Häufig entwickeln sich während des ALV Kreislaufdysregulationen. Bei erhöhtem portalvenösem Druck kommt es zu einer splanchnischen Sequestrierung des Bluts und vermindertem venösem Rückfluss. Dadurch bedingt mindert sich das kardiale Auswurfvolumen. Dies ähnelt den Verhältnissen während eines septischen Schocks. Mit der Gabe von Volumen und Noradrenalin muss hier unter Beachtung des Natriumhaushalts gegengesteuert werden. Das geeignete Katecholamin muss vorsichtig gewählt werden, da z. B. Vasopressin und Terlipressin insbesondere während des ALV möglicherweise kritische Hirndruck-erhöhungen bewirken.

Die Vermeidung bakterieller und fungalen Infektionen ist ein weiterer wichtiger Punkt in der Behandlung, da diese die Hauptmortalitätsursache des ALV darstellen. Obwohl es bislang nur nichtkonklusive Daten zur Einleitung einer rein prophylaktischen Antibiose gibt, sollte die Schwelle zur Gabe eines Antibiotikums sehr niedrig gestellt werden. Empirisch sind Cephalosporine der 3. Generation und ggf. zusätzlich antifungale Medikamente zu bevorzugen.

Problematisch ist nach wie vor das Management des erhöhten Hirndrucks, verursacht durch ein zerebrales Ödem, während der Intensivtherapie eines ALV-Patienten. Mittels invasiver Hirndruckmessung lässt sich eine Einstellung des

Med Klin Intensivmed Notfmed 2013 · 108:639–645 DOI 10.1007/s00063-013-0285-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

K.L. Streetz · F. Tacke · A. Koch · C. Trautwein Akutes Leberversagen. Übersicht zur aktuellen Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Das akute Leberversagen (ALV) ist mit einer Prävalenz von 5 pro 1 Mio. Einwohner zwar selten, besitzt aber eine sehr hohe Mortalitätsrate von etwa 34%. Es wird in westlichen Zivilisationen hauptsächlich durch Medikamente (Paracetamol) und virale Hepatitiden ausgelöst. Die Patienten sind hauptsächlich durch den Ausfall der Lebersynthesfunktion, die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie und ein mögliches Multiorganversagen gefährdet. Spezifische Therapien sind mit der Gabe von N-Acetylcystein (Paracetamol) oder von Nukleotid-/Nukleosid-Analoga (Hepatitis-B) zwar möglich, oft aber nicht

ausreichend effektiv. Die Durchführung einer Lebertransplantation ist hier oft die einzige verbleibende Therapieoption. Neue Prognosescores, wie der Acute-liver-failure-study-group(ALFSG)-Score, ermöglichen eine verbesserte Patientenselektion, um dem Organmangel durch eine ausreichend stringente Indikationsstellung gerecht zu werden.

Schlüsselwörter

Paracetamol · Transplantation · Hepatische Enzephalopathie · Multiples Organversagen · Organdysfunktionsscore

Acute liver failure. Diagnosis and therapy

Abstract

Although acute liver failure is a rare disease with a prevalence of 5 per 1 million people, it has a considerably high mortality rate of 34%. The main causes in western civilizations are drug overdose (acetaminophen) and viral hepatitis. Patients are affected by the loss of liver synthesis function and are at risk of developing hepatic encephalopathy and possible multiorgan failure. Specific therapies consisting of the administration of N-acetylcysteine (acetaminophen) or of nucleotide/nucleoside analogs (hepatitis B) are possible, but are often not adequate. Orthotopic liv-

er transplantation is, therefore, frequently the only remaining effective therapy for severe acute liver failure. Due to organ shortage, new prognostic tools, e.g., the Acute Liver Failure Study Group (ALFSG) score, have been developed to improve patient selection using sufficiently stringent selection criteria.

Keywords

Acetaminophen · Transplantation · Hepatic encephalopathy · Multiple organ failure · Organ dysfunction scores

intrakraniellen Drucks auf 25 mmHg realisieren. Anhaltend erhöhte Hirndrücke sowie eine verminderte zerebrale Perfusion bergen die Gefahr einer konsekutiven Hirnstammeinklemmung.

» Anhaltend erhöhte Hirndrücke bergen die Gefahr einer konsekutiven Hirnstammeinklemmung

Zu beachten ist, dass eine invasive Hirndruckmessung selbst mit einem gewissen Blutungs- und Infektionsrisiko einhergeht. Dieses ist gegen eine bessere Verlaufs- und Prognosebeurteilung der Patienten mit schwerem ALV abzuwägen. Mögliche Strategien zur Minderung eines erhöhten Hirndrucks bestehen in

der Gabe von Mannitol, der Bolusgabe einer hypertonen Natriumchlorid(NaCl)-Lösung oder auch in einer milden Hypothermie.

Aufgrund der eingeschränkten Lebersyntheseleistung ist auch das Management der erhöhten Koagulopathie ein Problem bei Patienten mit ALV. Da die Rate an spontanen Blutungen jedoch erstaunlich gering ist und die unkontrollierte Gabe von Frischplasmakonzentraten zu einer Volumenüberladung führen kann, wird von einer standardmäßigen Gerinnungskorrektur abgesehen. Sie muss jedoch vor der Anlage invasiver Katheter oder anderer Punktionen bedacht und korrigiert werden. Zur Gerinnungskorrektur werden Frischplasmen, Vitamin-K (bei schwerem ALV nicht wirksam aufgrund von Verstoffwechslungs-

Tab. 2 Beeinträchtigung der Organsysteme bei systemischer Entzündung	
Organ-system	Systemisches Inflammations-syndrom
Leber	Katabolismus
	Beeinträchtigung der metabolischen Funktion
	Verminderte Glukoneogenese
	Verminderte Laktatclearance
	Verminderte Ammoniak-verstoffwechslung
Lunge	Akutes Lungenversagen
	„Acute respiratory distress syndrome“ (ARDS)
Nebenniere	Verminderte Kortisolproduk-tion
Knochen-mark	Verminderte Kapazität
Zirkulieren-de Leuko-zyten	Immunparalyse
Gehirn	Hepatische Enzephalopathie
	Hirnödem
	Intrakranielle Druckerhöhung
Herz	Erhöhter Blutauswurf
	Subklinische myokardiale Ischämie
Pankreas	Pankreatitis
Niere	Akutes Nierenversagen
	Hepatorenales Syndrom
Portales Strom-gebiet	Erhöhter splanchnischer Druck

problemen) und ggf. rekombinanter Faktor VIIa sowie Kryopräzipitat (Fibrinogen, Faktor VIII, XIII, von Willebrandfaktor; bei Hypofibrinogenämie <100 mg/dl) verwendet. Zur Prävention der statistisch häufigen oberen gastrointestinalen Blutung wird die Durchführung einer Säuresuppression mittels Protonenpumpenhemmern oder H₂-Blockern empfohlen.

Kausale Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung des ALV sollte bei entsprechender Schwere der Erkrankung (anhaltende Leberfunktionseinschränkung, beginnende Enzephalopathie) nach Möglichkeit in einem Zentrum mit Transplantationsmöglichkeit erfolgen. Sofern möglich sollte natürlich unverzüglich eine kausale Therapie eingeleitet werden (■ Tab. 5). Die etablierte Therapie des häufigen paracetamolinduzierten

Tab. 3 Labordiagnostik bei akutem Leberversagen		
Leber	Funktion	Alanin-Transaminase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Glutamatdehydrogenase (GLDH), Bilirubin, alkalische Phosphatase (AP), γ-Glutamyltransferase (γ-GT)
	Synthese	Albumin, Protein
	Gerinnung	„International normalized ratio“ (INR), Quick-Wert, partielle Thromboplastinzeit (PTT)
	Exkretion	Ammoniak (NH ₃)
Sonst. Organ-systeme		Blutgasanalyse, Laktat, Differenzialblutbild, Kreatinin, Harnstoff, C-reaktives Protein
Serumspiegel	Medikamente	Paracetamol
	Toxische Substanzen	Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Cannabinoide, Ecstasy, Kokain, Opiate, Methamphetamine, trizyklische Antidepressiva
Virusdiag-nostik		Hepatitis-A-, -B-, -C-, -E-Virus, HIV, Herpes-simplex-Virus (HSV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalievirus (CMV), Varizella-Zoster-Virus (VZV)
Sonstige Ursachen	Genetisch	Coeruloplasmin, Ferritin, Transferrinsättigung, α1-Antitrypsin
	Autoimmun	Antinukleäre Antikörper (ANA), Antikörper gegen glatte Muskelfasern (SMA), antimitochondrialen Antikörper (AMA), antineutrophile zytoplasmatische Antikörper ANCA
	Schwanger-schaft	Humanes Choriongonadotropin β (β-HCG)

ALV besteht in der intravenösen Gabe von N-Acetylcystein (NAC) in Form eines 72-stündigen Reduktionsschemas (NAC: 150 mg/kg/h für 1 h, dann 12,5 mg/kg/h für 4 h und 6,25 mg/kg/h für 67 h).

Interessanterweise wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie gezeigt, dass es beim nicht durch Paracetamol bedingtem ALV unter Gabe von NAC zumindest bei Patienten mit niedriggradiger hepatischer Enzephalopathie (°I–II) ebenfalls zu einer Verbesserung des transplantatfreien Überlebens kommt [10]. Daher empfiehlt sich das nebenwirkungsarme NAC-Schema generell auch bei allen anderen Entitäten des ALV. Eine spezifische Behandlung sollte bei der akuten Hepatitis-B-Infektion eingeleitet werden. Sinnvoll erscheint aktuell die Einleitung einer Behandlung mittels hochpotenter antiviraler Medikamente, wie Entecavir und Tenofovir [15]. Bei Sicherung der Diagnose einer autoimmunen Hepatitis ist eine Steroidtherapie indiziert [7]. Im Rahmen eines Herpes-simplex-Virus(HSV)-induzierten ALV wurde die Wirksamkeit von Aciclovir gezeigt. Die wenigsten Therapien sind jedoch durch gute randomisierte Studien abgesichert, da aufgrund der niedrigen Fallzah-

len oft nicht ausreichend Patienten rekrutiert werden können.

Leberersatzverfahren

Über die vergangenen Dekaden wurde versucht, verschiedene Leberersatzverfahren zu etablieren. Aufgrund der durchaus erstaunlichen Leberregenerationsfähigkeit und der teilweise langen Wartezeit auf ein Organ besteht eine gute Rationale zum Einsatz solcher Überbrückungsverfahren. In diesem Bereich sind verschiedene auf einer Dialyse oder Adsorption basierende Detoxifizierungsverfahren, z. B. das Molecular-adsorbents-recirculating-System (MARS®) am besten etabliert. Hierbei wird das Patientenblut über eine semipermeable Membran in einem zwischengeschalteten Albuminkreislauf von potenziell toxischen Molekülen einer Größe bis zu 55 kDa gereinigt. Über einen sekundären Niedrigflussfilter wird die Extraktion niedermolekularer Stoffe im Sinne einer Dialysefunktion gewährleistet [11]. In der kürzlich publizierten RELIEF-Studie [2] wurde die Wirksamkeit dieser extrakorporalen Albumindialyse in Bezug auf das Überleben von 189 Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen vergleichend evaluiert. Leider zeigte

Tab. 4 Klassifikation der hepatischen Enzephalopathie (HE) nach West-Haven-Kriterien			
Stadium	Bewusstseinslage	Neuropsychiatrische Symptome	Neurologische Symptome
0 – minimale HE	Normal	Störung nur durch psychometrische Tests zu erfassen	Keine
1	Leichtgradige mentale Verlangsamung	Eu-/Dysphorie, Reizbarkeit, Angst, reduzierte Aufmerksamkeit	Gestörte Feinmotorik (beeinträchtigt Schreibvermögen, Fingertremor)
2	Verstärkte Müdigkeit, Apathie oder Lethargie	Leichte Persönlichkeitsstörung, minimale Desorientiertheit bez. Ort und Zeit	Flapping-Tremor, Ataxie, verwaschene Sprache
3	Somnolenz	Aggressivität, ausgeprägte Desorientiertheit bez. Ort und Zeit	Rigor, Krämpfe, Asterixis
4	Koma	–	Hirndruckzeichen

Tab. 5 Spezifische Behandlungsmöglichkeiten		
Ursache	Behandlung	Dosis
Paracetamol	N-Acetylcystein	600 mg/kg Gesamtdosis
Akute Hepatitis-B-Virusinfektion	Lamivudine Entecavir Tenofovir	100–300 mg pro Tag 0,5–1 mg pro Tag 245 mg pro Tag
Akute Herpes-simplex-Virus(HSV)-Hepatitis	Aciclovir	3×10 mg/kg pro Tag
Amantadin	Silibinin (Mariendistelektextrakt)	20–50 mg/kg pro Tag
Autoimmune Hepatitis	Prednisolon	1–2 mg/kg pro Tag
Budd-Chiari-Syndrom	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPSS)	
Schwangerschaftsfettleber, Hemolysis-elevated-liver-enzyme-levels-low-platelets(HELLP)-Syndrom	Rasche Geburtseinleitung, Sectio caesarea	

Tab. 6 Scoring-Systeme zur Evaluation des akuten Leberversagens		
King's-College-Kriterien	Paracetamol	Arterieller pH-Wert <7,25 (unabhängig vom Grad der hepatischen Enzephalopathie) oder 2 von 3 der folgenden Kriterien: – „international normalized ratio“ (INR) <6,5 – Kreatinin >300 µmol/l – hepatische Enzephalopathie Grad 3–4
	Andere Ursachen	INR >6,5 (unabhängig vom Grad der hepatischen Enzephalopathie) oder 2 von 3 der folgenden Kriterien: – Alter <10 oder >40 Jahre – Etiologie unklar bzw. medikamentös toxisch – Zeit vom Ikterus bis Enzephalopathie >7 Tage – INR >3,5 – Bilirubin >300 µmol/l
Clichy-Kriterien		Hepatische Enzephalopathie Grad 3–4 und – Faktor V <20% (Alter <30 Jahre) oder – Faktor V <30% (Alter >30 Jahre)
„Model for end stage liver disease“ (MELD)		$10 \times (0,957 \times \log \text{Serumkreatinin} + 0,378 \times \log \text{Bilirubin} + 1,12 \times \log \text{INR} + 0,643)$
„Acute liver failure study group“ (ALFSG)		Enzephalopathiegrad, INR, Bilirubin, Phosphorspiegel, Log M30-Plasmaproteinspiegel

sich kein signifikanter Vorteil im Hinblick auf den Endpunkt Überleben, wengleich der Abfall von Serumkreatinin und Bilirubin sowie die Verbesserung des Grads der

Enzephalopathie (von Grad II-IV nach Grad 0-I; 62,5% vs. 38,2%; P=0,07) in der MARS®-Gruppe besser waren. Auch andere Methoden, wie die fraktionierte

Plasmaseparation und Absorption als extrakorporales Verfahren, blieben bislang einen echten Beweis ihrer Wirksamkeit beim ALV schuldig [8].

Lebertransplantation

Da der Verlauf des ALV in seiner Geschwindigkeit kaum vorhersagbar ist, empfiehlt sich die frühzeitige Verlegung in ein Transplantationszentrum. Kontraindikationen für eine Lebertransplantation, wie aktiver Alkoholabusus, Drogenkonsum, schwere systemische und maligne Erkrankungen sowie eine fehlende soziale Einbindung, die für die komplexe anschließende Nachbetreuung notwendig ist, müssen ausgeschlossen werden.

» Die Listung für eine Lebertransplantation sollte rasch und unverzüglich erfolgen

Die Listung für eine Lebertransplantation sollte rasch und unverzüglich erfolgen, um auf den möglicherweise rapiden Verlauf des ALV entsprechend reagieren zu können.

Durch ALV bedingte Lebertransplantationen machen etwa 9% aller Lebertransplantationen aus, wie aktuelle Daten des europäischen Lebertransplantationsregisters zeigen [1]. Diese Rate blieb über die letzten 20 Jahre ungefähr konstant. Daten einer prospektiven amerikanischen Studie belegen die Effektivität und Notwendigkeit dieser Therapieoption [12]. Hier wurde gezeigt, dass 84% der Patienten mit ALV nach Erhalt einer frühen Transplantation überlebten, während die Überlebensrate ohne Lebertransplantation bei nur 34% lag. In der Regel beeinflussen 3 Faktoren den Erfolg einer Notfalllebertransplantation im Rahmen einer High-urgency(HU)-Listung eines Patienten mit ALV: das Alter des Empfängers, die Schwere der Lebererkrankung und die Qualität des Spenderorgans. Je schlechter der klinische Zustand des Patienten ist, umso schwieriger sind die allgemeinen Transplantationsbedingungen. Patienten mit paracetamolinduziertem ALV sind hierbei am meisten beeinträchtigt. Ebenso zeigen Patienten über 50 Jahre eine 2-fach erhöhte Morta-

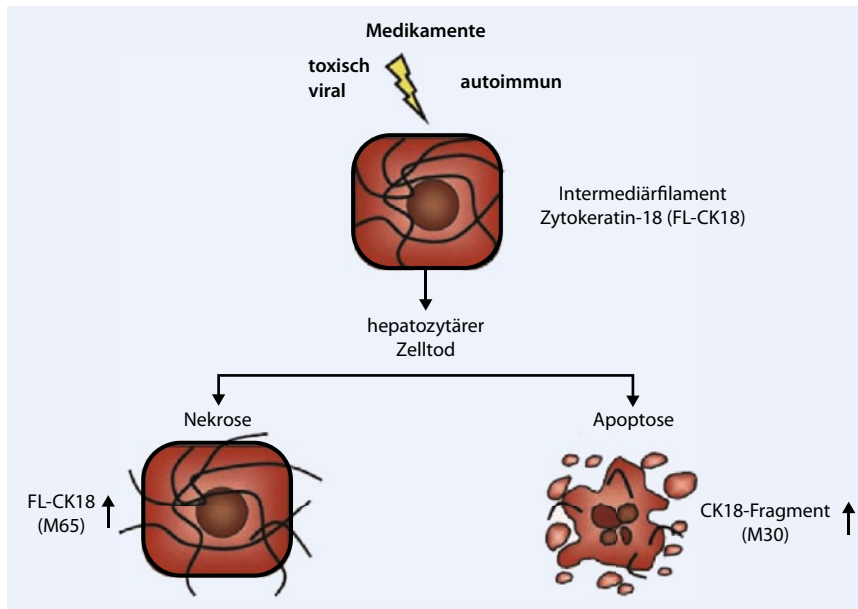


Abb. 2 ▲ Während des Zelltods von Hepatozyten entstehen Zytokeratinfragmente. Diese können im Serum von Patienten gemessen und zur Prognoseabschätzung verwendet werden. (Adaptiert nach [5], mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

lität. Der Zustand des Spenderorgans ist für Patienten im ALV besonders kritisch. Schlechte Ergebnisse ergeben sich bei zu kleinen, steatotischen und AB0-inkompatiblen Spenderorganen. Eine beeinträchtigte primäre Transplantatfunktion wird beim ALV ebenfalls schlecht toleriert und trägt wesentlich zur Entwicklung einer Sepsis als Hauptursache der postoperativen Mortalität bei.

Aus diesen Gründen ist die Peritransplantmortalität beim ALV doppelt so hoch wie im Rahmen regulärer Transplantationen. Langfristig sind die Überlebensraten jedoch bei Durchführung einer Lebertransplantation im Rahmen eines ALV auch aufgrund der i. d. R. geringere Komorbidität und fehlenden Rekurrenz der Grunderkrankung sehr gut (1-Jahres-Überleben: 85%, 3-Jahres-Überleben: 80%). Eine Leberlebenspende ist beim ALV nur in der pädiatrischen Chirurgie gut etabliert. Dies ist hauptsächlich durch das Größenmissverhältnis beim Empfänger erklärt, da Splitlebern für adulte Empfänger i. d. R. zu klein sind.

Prognoseabschätzung

Die generelle Prognose des ALV ist ohne Durchführung einer Lebertransplantation schlecht. Bei etwa 45% der ALV-Patienten ist die Leber in der Lage, sich zu regenerieren,

während es in den übrigen Fällen zum Tod (30%) des Patienten kommt oder eine Transplantation (25%) notwendig wird [9]. Aufgrund der hohen Mortalität des ALV ist eine effektive und frühzeitige Prognoseabschätzung wichtig, insbesondere um die Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei einer limitierten Zahl von verfügbaren Spenderlebern bestimmen zu können. Hierfür wurden Prognosescores entwickelt, die möglichst zuverlässig zwischen Patienten, die eine Transplantation benötigen und solchen mit zu erwartender spontaner Erholung der Leberfunktion differenzieren können.

Die meisten dieser Scoringssysteme basieren auf Faktoren, die

- die Lebersynthesekapazität,
- den Grad der Zellschädigung,
- die Entwicklung der Enzephalopathie und des multiplen Organversagens sowie
- die metabolische Beeinträchtigung

wiedergeben. Am weitesten verbreitet zur Prognosebeurteilung sind die King's-College-Kriterien, die Clichy-Kriterien sowie der Model-for-end-stage-liver-disease(MELD)-Score (■ Tab. 6).

In einer neuen und interessanten Arbeit der amerikanischen „acute liver failure study group“ wurde zudem kürzlich gezeigt, dass die Hinzunahme des

logarithmischen Werts des M30-Protein-Markers eine signifikant zuverlässigere Vorhersage des Verlaufs des ALV erlaubt [13]. Das M30-Protein ist ein Zytokeratin-18-Spaltprodukt, welches caspaseabhängig während apoptotischer Hepatozytenuntergänge entsteht und relativ zuverlässig mittels Enzyme-linked-immunosorbent-assay(ELISA)-Technik im Serum von Patienten nachgewiesen werden kann (■ Abb. 2). In dieser Studie konnten unter Bestimmung der Parameter Enzephalopathiegrad, INR, Bilirubin, Phosphorspiegel und M30-Marker Patienten mit schlechter Prognose, die entweder eine Transplantation benötigten oder gar verstarben, prospektiv besser als mit den etablierten King's-College- oder MELD-Kriterien ermittelt werden.

Fazit für die Praxis

- Das ALV ist eine potenziell reversible Störung der Leberfunktion, die mit hoher Mortalität einhergeht.
- Die Intoxikation mit Paracetamol stellt die häufigste Ursache eines ALV dar, jedoch müssen auch andere mögliche Ursachen, wie virale Hepatitiden oder vaskuläre Störungen, mit abgeklärt werden.
- Alle Patienten sollten über 72 h mit N-Acetylcystein zur Verbesserung der Prognose behandelt werden. Die Behandlung sollte möglichst in einem Zentrum mit Transplantationsmöglichkeit erfolgen.
- Eine Abschätzung der Prognose mittels geeigneter Werkzeuge, wie der ALFSG-Score, ermöglicht die frühzeitige Identifikation von Patienten mit schlechter Überlebenschance.
- Eine Lebertransplantation stellt oft die einzige wirksame Behandlung eines schweren ALV dar.

Korrespondenzadresse



PD Dr. K.L. Streetz
Medizinische Klinik III,
Universitätsklinikum
RWTH-Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
kstreetz@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Streetz und A. Koch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. F. Tacke erhielt Vortragshonorare von den Firmen Gilead, Bristol-Myers Squibb, Roche, Falk, MSD Sharp & Dohme und Janssen. C. Trautwein erhielt Vortragshonorare von den Firmen Gilead, Bristol-Myers Squibb, Roche, Falk, MSD Sharp & Dohme und Janssen.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Adam R, Karam V, Delvart V et al (2012) Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 57(3):675–688
2. Bañares R, Nevens F, Larsen FS et al (2013) Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 57(3):1153–1162
3. Bower WA, Johns M, Margolis HS et al (2008) Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 103(1):255
4. Canbay A, Tacke F, Hadem J et al (2011) Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch Arztebl Int* 108(42):714–720
5. Germani G, Theodoridou E, Adam R et al (2012) Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 57(2):288–296
6. Hadem J, Tacke F, Bruns T et al (2012) Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10(6):664–669
7. Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C et al (2007) Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 13(7):996–1003
8. Kribben A, Gerken G, Haag S et al (2012) Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 142(4):782–789
9. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL et al (2008) Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 47(4):1401–1415
10. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L et al (2009) Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 137(3):856–864
11. Mitzner SR, Stange J, Klammt S et al (2001) Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 12(Suppl 17):S75–S82
12. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV et al (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 137:947–954
13. Rutherford A, King LY, Hynan LS et al (2012) Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 143(5):1237–1243
14. Strnad P, Zhou Q, Hanada S et al (2010) Keratin variants predispose to acute liver failure and adverse outcome: race and ethnic associations. *Gastroenterology* 139(3):828–835
15. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN (2012) Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int* 32(4):544–553

Unterstützung klinischer Studien und anderer wissenschaftlicher Untersuchungen

Klinische Studien und präklinische Untersuchungen sind unerlässlich, um neue Therapien und Diagnostika zu erproben und die Behandlung unserer Patienten nachhaltig zu verbessern. Erfreulicherweise steigt die Zahl klinischer Studien an und hierbei werden die Pathologie und die gewebebasierte Forschung vermehrt einbezogen.

Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP) und die durch sie vertretenen Pathologen wollen und können zu diesem Prozess als gleichwertige Partner beitragen und unsere klinischen Partner dabei bestmöglich unterstützen. Mit unseren Technologien und unserer spezifischen Expertise können wir zur Qualität und zum Gelingen präklinischer Untersuchungen, klinischer Studien und der Implementierung der Ergebnisse in der klinisch-pathologischen Diagnostik beitragen. Wir wollen Forschung in und mit der Pathologie fördern und uns aktiv an der Gestaltung von Forschung beteiligen. Die DGP hat ein großes Interesse an (guter) klinischer Forschung und unterstützt diese nachdrücklich. Vor dem Hintergrund immer komplexer werdender Anforderungen und Interessenlagen stellt die DGP einen sachlich begründeten und strukturierten Kriterienkatalog vor, der für die Leiter und Organisatoren klinischer Studien und Pathologen gleichermaßen als Informationsquelle und Entscheidungshilfe bei Studien und anderen wissenschaftlichen Untersuchungen dienen soll. Die von der DGP erarbeitete Stellungnahme zur Beteiligung und Unterstützung klinischer Studien und anderer wissenschaftlicher Untersuchungen (*Der Pathologe* 2013;34:466–475) beinhaltet eine Checkliste für die Planung klinischer Studien mit und an Gewebeproben und stellt einen Fragebogen vor, der als Vorlage für Materialanforderungen dienen kann. Beide berücksichtigen allgemeine Aspekte (Studieninitiator, Studienfinanzierung, Studienart, Studienziel, Art und Menge des angefragten Materials), rechtliche Grundlagen (Einverständniserklärung des Patienten, Sachwalterschaft für Studiengut, Verbleib des Studienmaterials), Datenschutzbestimmungen, Ethikvotum, Fachstandards (z.B. Studienpathologie ist Facharzt für Pathologie, Befund- und Materialarchivierung) und Auf-

wandentschädigungen. Eine kritische Auseinandersetzung mit der Stellungnahme durch andere medizinische Fachgesellschaften und Organisationen ist erwünscht und soll zur nachhaltigen Verbesserung der Forschung mit und an humanem Gewebe beitragen.

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.: Christoph Röcken, Heinz Höfler, Michael Hummel, Richard Meyermann, Christian Zietz, Peter Schirmacher

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Christoph Röcken
 Institut für Pathologie
 Christian-Albrechts-Universität
 Arnold-Heller-Str. 3, Haus 14
 24105 Kiel
 Tel: +49(0)431-597-3401
 Fax: +49(0)431-597-3462
 E-Mail: christoph.roecken@uksh.de
 www.dgp-berlin.de