

Med Klin Intensivmed Notfmed 2017 ·
112:371–381
DOI 10.1007/s00063-017-0282-0
Eingegangen: 21. Oktober 2016
Überarbeitet: 13. Februar 2017
Angenommen: 21. Februar 2017
Online publiziert: 25. April 2017
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

Redaktion

U. Janssens, Eschweiler
M. Joannidis, Innsbruck
K. Mayer, Gießen



CrossMark

© bfw tailoredmade communication GmbH



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

A. Koch · C. Trautwein · F. Tacke

Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland

Akutes Leberversagen

Zusammenfassung

Das akute Leberversagen (ALV) ist ein seltenes, aber lebensbedrohliches Krankheitsbild, das durch das akute Auftreten der Trias aus Ikterus, Koagulopathie und hepatischer Enzephalopathie (HE) bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung gekennzeichnet ist. Häufigste Ursachen in Deutschland sind Medikamententoxizität, Paracetamolintoxikation und Virushepatitis (A, B, E). In der Ersteinschätzung von Patienten mit ALV sind die frühzeitige Diagnose einer HE, der Ausschluss einer zugrunde liegenden Leberzirrhose, die rasche Diagnostik der potenziellen Ursache und die Abschätzung der Notwendigkeit zur Lebertransplantation (LTX) entscheidend. Intensivmedizinische Maßnahmen dienen der Vermeidung von Komplikationen bzw. ihrer rechtzeitigen konsequenten Behandlung. Die Plasmapherese bietet möglicherweise einen Überlebensvorteil für Patienten, die keine LTX erhalten (können). Als Prognosekriterien für die Indikation zur LTX werden die King's-College- und die Clichy-Kriterien verwendet.

Schlüsselwörter

Paracetamol · Lebertransplantation · Hepatische Enzephalopathie · Plasmapherese · N-Acetylcystein

Das akute Leberversagen ist ein seltenes Krankheitsbild

Patienten mit subakutem Leberversagen haben eine geringe Wahrscheinlichkeit der spontanen Restitution der Leberfunktion

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ist es Ihnen möglich ...

- das akute Leberversagen eindeutig zu definieren,
- Patienten mit akutem Leberversagen prognostisch einzuschätzen,
- Strategien zur zielgerichteten Diagnostik des akuten Leberversagens zu benennen,
- wichtige allgemeine und spezifische Therapiemöglichkeiten einsetzen zu können,
- die Indikation zur Lebertransplantation abzuschätzen.

Hintergrund

Das akute Leberversagen bezeichnet ein lebensbedrohliches klinisches Syndrom, das durch das akute Auftreten der Trias aus Ikterus, Koagulopathie und hepatischer Enzephalopathie bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung gekennzeichnet ist. Während Leberwerterhöhungen bei hospitalisierten Patienten häufig auftreten, ist das akute Leberversagen ein seltenes Krankheitsbild, das in der Diagnostik ein strukturiertes Vorgehen erfordert. Neben organsupportiven intensivmedizinischen Maßnahmen und ursachenspezifischen Therapiemöglichkeiten ist oftmals die **Lebertransplantation** die einzige definitive Therapieoption.

Definition

Das akute Leberversagen ist definiert als [1, 2]:

- schwere Hepatopathie (Transaminasenerhöhung) mit Lebersynthesestörung (Ikterus und Koagulopathie mit International Normalized Ratio (INR) >1,5)
- Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie
- Ausschluss einer zugrunde liegenden chronischen Lebererkrankung und einer sekundären Ursache (z. B. Sepsis, kardiogener Schock)

Gemäß der Zeiträume zwischen dem Auftreten des Ikterus und der Manifestation einer hepatischen Enzephalopathie werden folgende Verlaufsformen unterschieden: *hyperakutes* Leberversagen (Intervall zwischen Ikterus und Enzephalopathie innerhalb von 7 Tagen), *akutes* Leberversagen (Intervall 8–28 Tage) und *subakutes* Leberversagen (Intervall 5–12 Wochen). Diese Differenzierung ist klinisch bedeutsam, da Patienten mit subakutem Leberversagen eine geringe Wahrscheinlichkeit der spontanen Restitution der Leberfunktion haben, wohingegen Patienten mit hyperakutem Leberversagen trotz dramatischer klinischer Präsentation eine bessere Prognose aufweisen [3].

Die Beurteilung des Schweregrads der hepatischen Enzephalopathie erfordert eine besondere Aufmerksamkeit, um gerade Frühstadien nicht zu übersehen. Hierbei ist die Klassifikation nach

Acute liver failure

Abstract

Acute liver failure (ALF) is a rare, but life-threatening disease that is characterized by the acute onset of jaundice, coagulopathy, and hepatic encephalopathy (HE) in patients without pre-existing liver disease. Main causes in Germany are drug toxicity, acetaminophen overdose, and viral hepatitis (A, B, E). For the initial assessment of patients with ALF and the diagnostic algorithm, the early detection of HE, exclusion of liver cirrhosis, immediate diagnosis of the underlying etiology, and evaluation for the necessity of liver transplantation (LT) are critical. Intensive care therapeutic measures aim at preventing or treating complications of ALF. Potentially, plasmapheresis (full plasma exchange) offers a survival benefit for ALF patients who do not undergo LT. The King's College criteria and the Clichy criteria are used as prognostic tools for the indication for LT.

Keywords

Acetaminophen · Liver transplantation · Hepatic encephalopathy · Plasmapheresis · N-acetylcysteine

Tab. 1 Klassifikation der hepatischen Enzephalopathie (HE) nach den West-Haven-Kriterien

Stadium	Bewusstseinslage	Psychiatrische Symptome	Neurologische Symptome
0 bis 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 bezüglich Ort und Zeit	Flapping-Tremor, Ataxie, verwaschene Sprache
3	Somnolenz	Aggressivität, ausgeprägte Desorientiertheit bezüglich Ort und Zeit	Rigor, Krämpfe, Asterixis
4	Koma	Nicht beurteilbar	Hirndruckzeichen

den **West-Haven-Kriterien** klinisch etabliert, die die Bewusstseinslage sowie psychiatrische und neurologische Symptome integriert ([Tab. 1](#); [4]).

Der in der Definition des akuten Leberversagens geforderte Ausschluss einer zugrunde liegenden chronischen Lebererkrankung dient dazu, das Krankheitsbild von Endstadien chronischer Lebererkrankungen (Zirrhose), ihren akuten Dekompensationen oder Organversagen bei terminaler Lebererkrankung („acute-on-chronic liver failure“) abzugrenzen. Demgegenüber können sich die Autoimmunhepatitis, der Morbus Wilson (Kupferspeicherkrankheit) oder das Budd-Chiari-Syndrom (Lebervenenverschluss) als akutes Leberversagen manifestieren [3].

Epidemiologie

Prinzipiell ist das akute Leberversagen eine seltene Erkrankung. In Deutschland treten jährlich schätzungsweise 200–500 Fälle eines akuten Leberversagens auf [1]. In einer multizentrischen retrospektiven Erhebung deutscher Transplantationszentren waren nichtparacetamolinduzierte **Medikamententoxizität** (32 %, u. a. Vitamin-K-Antagonisten oder Antibiotika, z. B. Aminopenicilline), akute Virusinfektionen (21 %) und paracetamolvermittelte Hepatotoxizität (9 %) die führenden Ursachen [5]. In fast einem Viertel aller Fälle ließ sich jedoch keine eindeutige Ursache für das akute Leberversagen feststellen [5]. In Nordamerika und Mitteleuropa dominieren Intoxikationen (hauptsächlich Paracetamol, Antibiotika u. a.) vor **viralen Hepatitiden** und selteneren Ursachen, in Süd- und Osteuropa sind v. a. akute Virusinfektionen (Hepatitis A, B oder E) Auslöser für das akute Leberversagen [3]. Es ist wichtig anzumerken, dass etwa 20–30 % der erwachsenen deutschen Bevölkerung eine Fettleber aufweisen und dies mit einem **erhöhten Risiko** für die Entwicklung eines akuten Leberversagens (z. B. nach Paracetamoleinnahme oder Hepatitis-E-Virus-Infektion) einherzugehen scheint [6].

Ersteinschätzung

In der Ersteinschätzung von Patienten mit akutem Leberversagen sind folgende Leitfragen wichtig:

- Gibt es neben dem schweren akuten Leberschaden Zeichen der hepatischen Enzephalopathie?
- Liegt eine Zirrhose oder eine alkoholbedingte Lebererkrankung vor?
- Was ist die potenzielle Ursache des akuten Leberversagens?
- Benötigt der Patient voraussichtlich eine Lebertransplantation?

Das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie und der Zeitpunkt ihres Auftretens nach Entwicklung eines Ikterus determiniert die zu erwartende Prognose. Der Ausschluss einer Leberzirrhose und eines Alkoholmissbrauchs sind, wie bereits erwähnt, einerseits wichtig für die Diagnosestellung und andererseits aufgrund der bestehenden Rechtslage ein Ausschlusskriterium für eine Listung mit höchster Dringlichkeitsstufe („high urgency“) zur Lebertransplantation. Die Aufklärung der mutmaßlichen Ursache erlaubt in einigen Fällen eine unmittelbare spezifische Therapie (z. B. bei Paracetamolvergiftung oder akuter Hepatitis B). Bei Vorliegen eines akuten Leberversagens benötigen erwartungsgemäß zwischen einem Drittel und der Hälfte der Patienten eine Lebertransplantation [5]. Mittels klinischer **Scoring-Systeme** ist hier eine erste Einordnung möglich [7]. Aufgrund der Schwierigkeit, die Krankheitsdynamik bei akutem Leberversagen

In fast einem Viertel aller Fälle ließ sich jedoch keine eindeutige Ursache für das akute Leberversagen feststellen

Etwa 20–30 % der erwachsenen deutschen Bevölkerung weisen eine Fettleber auf

Der Ausschluss einer Leberzirrhose und eines Alkoholmissbrauchs sind für die Diagnosestellung wichtig

Die Aufklärung der mutmaßlichen Ursache erlaubt in einigen Fällen eine unmittelbare spezifische Therapie

Tab. 2 Primäre und sekundäre Ursachen des akuten Leberversagens

	Primäres akutes Leberversagen	Sekundäres akutes Leberversagen
Akutes Leberversagen im engeren Sinne	Medikamenttoxizität Akute Virushepatitis A, B, E Pilzvergiftung Budd-Chiari-Syndrom Schwangerschaftsassoziierter Leberausfall	Hypoxische Hepatitis Hämophagozytosesyndrom Sepsis Lymphominfiltration
Bild eines akuten Leberversagens bei vorbestehender Erkrankung	Morbus Wilson (fulminante Präsentation) Autoimmunhepatitis Budd-Chiari-Syndrom Hepatitis-B-Reaktivierung	Metastasenleber Zustand nach Leberresektion Alkoholische Hepatitis „Acute-on-chronic liver failure“
	<i>High-urgency-Transplantation möglich</i>	<i>High-urgency-Transplantation nicht möglich</i>

einzuschätzen, ist es sinnvoll, frühzeitig Kontakt mit einem Lebertransplantationszentrum aufzunehmen und die individuelle Akutsituation zu diskutieren. Besteht die potenzielle Notwendigkeit (und Möglichkeit) einer Lebertransplantation, sollten die Patienten frühestmöglich in das Transplantationszentrum verlegt werden [7].

Während Patienten mit einem primären akuten Leberversagen prinzipiell Kandidaten für eine Lebertransplantation sind, kommt dieses Verfahren für Patienten mit einem sekundären Leberversagen, z. B. im Rahmen eines Schocks, bei hypoxischer Hepatitis oder bei Tumorerkrankungen, nicht infrage (■ Tab. 2).

Diagnostik

Wegweisend für die initiale Diagnostik bezüglich möglicher Ursachen des akuten Leberversagens sind die Eigen- und Fremdanamnese des Patienten. ■ Tab. 3 gibt eine Übersicht über die abzufragenden Themenkomplexe.

Die **Labordiagnostik** bei akutem Leberversagen dient einerseits der Einschätzung der Krankheitsschwere und andererseits der Bestimmung der zugrunde liegenden Ursache. Die Krankheitsschwere ist durch das Ausmaß der Störung der Lebersynthese und -entgiftungsfunktion sowie die Art der Beeinträchtigung weiterer Organsysteme (v. a. Niere, Kreislauf, Lunge, Immunsystem/ Infektabwehr) bedingt. Die Krankheitsschwere muss engmaschig überwacht werden. Dies kann beim hyperakuten Leberversagen beispielsweise Leberwertkontrollen in 8-stündigen Intervallen erforderlich machen.

Zur laborchemischen Ursachendiagnostik ist es sinnvoll, in Abhängigkeit von anamnestischen Hinweisen (■ Tab. 3) strukturierte Untersuchungen bezüglich Viruserkrankungen, Toxikologie, Autoimmunität oder **genetischer Erkrankungen** vorzunehmen. ■ Tab. 4 fasst die wesentliche Labordiagnostik zusammen.

Die Labordiagnostik liefert auch wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer bestehenden chronischen Lebererkrankung. Häufige hepatologische Krankheitsbilder, wie die chronische Hepatitis C, die nichtalkoholische Fettleberhepatitis, die Hämochromatose (Eisenspeicherkrankheit) oder der α 1-Antitrypsin-Mangel präsentieren sich nicht mit dem Bild eines akuten Leberversagens. Neben „klassischen“ Laborveränderungen, wie erhöhtes „mean corpuscular volume“ (MCV), IgA oder γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT), liefern spezifische Tests, wie das carbohydrate-defiziente Transferrin (CDT) im Serum oder das Ethylglukoronid (ETG) im Urin Hinweise auf einen relevanten Alkoholmissbrauch (■ Tab. 4).

Zur Ursachenabklärung gehört auch immer die **transabdominelle Ultraschalluntersuchung** des Abdomens, inklusive der Beurteilung von Lebergröße, Lebertextur (Verfettung, Zirrhose, Raumforderungen) und Gefäßdurchblutung (Pfortaderfluss, Lebervenenfluss). Aszites kann auch im Rahmen eines akuten Leberversagens auftreten und sollte nicht als „sicheres Zirrhosezeichen“ fehlinterpretiert werden. Der Stellenwert der **Leberbiopsie** in der Diagnostik des akuten Leberversagens ist derzeit umstritten, weil oftmals die Aussagekraft wegen ausgedehnter Leberzellnekrosen eingeschränkt ist und ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund der **Gerinnungskompromittierung**

Die Krankheitsschwere muss engmaschig überwacht werden

Spezifische Tests liefern Hinweise auf einen relevanten Alkoholmissbrauch

Aszites kann auch im Rahmen eines akuten Leberversagens auftreten

Tab. 3 Anamnese bei Patienten mit akutem Leberversagen

Kernfrage	Informationen
Mögliche Ursache?	<ul style="list-style-type: none"> – Medikamentenanamnese, insbesondere bezüglich Paracetamol (Mono-/Kombipräparate) – Drogenkonsum oder Alkoholabusus – Selbstmordgedanken und/oder Depression (in der Anamnese) – Einnahme von Phytopharmaka oder Pilzgerichten – Reiseanamnese (Endemiegebiete für Hepatitis-A-, B-, -E-Virus) – Schwangerschaft – Vorbekannte Autoimmunerkrankungen
Kontraindikationen für eine High-urgency-Lebertransplantation?	<ul style="list-style-type: none"> – Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung – Drogenkonsum oder Alkoholabusus – Tumorerkrankung(en) innerhalb der letzten 5 Jahre – Schwere Herz- oder Lungenerkrankung(en) – Andere schwere Komorbiditäten

Tab. 4 Labordiagnostik bei Patienten mit akutem Leberversagen

Krankheitsschwere		
Leber	Zellschaden	ALT, AST, GLDH, Bilirubin, AP, γ -GT
	Synthese	Albumin, Protein
	Gerinnung	INR, Quick-Wert, PTT, Faktor V, Fibrinogen
	Entgiftung	NH_3
	Regeneration	AFP
Sonstige Organsysteme	Kreislauf, Niere, Infektabwehr	Blutgasanalyse, Laktat, Kreatinin, Harnstoff, Differenzialblutbild, C-reaktives Protein
Ursachenabklärung		
Serumspiegel	Medikamente	Paracetamol
Toxikologie	Toxische Substanzen (Urin)	Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Cannabis, Ecstasy, Kokain, Opiate, Methamphetamine, trizyklische Antidepressiva
Virusdiagnostik	Hepatitis B und D	HBsAg, Anti-HBc (ggfs. IgM), falls HBsAg positiv (=aktive Hepatitis B): HBV-DNA und Anti-HDV
	Hepatitis A	Anti-HAV (IgG und IgM)
	Hepatitis E	HEV-RNA
	Andere Viren	CMV-, HSV-, EBV-, VZV-, Parvovirus-DNA-PCR
Sonst. Ursachen	Morbus Wilson	Coeruloplasmin, Kupfer (im 24 h-Sammelurin), Coombs-negative hämolytische Anämie, Bilirubin/AP-Ratio \uparrow
	Autoimmun	ANA, SMA, SLA, ANCA, Gesamt-IgG
	Schwangerschaft	β -HCG
Ausschluss chronischer Lebererkrankungen		
Virusdiagnostik	–	Anti-HCV, Anti-HIV
Sonstige Ursachen	Genetisch	Ferritin, Transferrinsättigung, α 1-Antitrypsin
	Cholestatisch	AMA, Gesamt-IgM
	Metabolisch	HbA1c
	Alkohol	CDT im Serum, ETG im Urin, Gesamt-IgA

AFP α -Fetoprotein, ALT Alanin-Aminotransferase, AMA antimitochondriale Antikörper, ANA antinukleäre Antikörper, ANCA „antineutrophil cytoplasmic antibody“, Anti-HBc Hepatitis-B-core-Antikörper, AP alkalische Phosphatase, β -HCG humanes Choriongonadotropin β , AST Aspartataminotransferase, CDT carbohydratedefizientes Transferrin, CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, ETG Ethylglukoronid, γ -GT γ -Glutamyl-Transferase, GLDH Glutamatdehydrogenase, HBsAg Hepatitis-B-surface-Antigen, HAV Hepatitis-A-Virus, HBV Hepatitis-B-Virus, HCV Hepatitis-C-Virus, HDV Hepatitis-D-Virus, HEV Hepatitis-E-Virus, HIV humanes Immundefizienzvirus, HSV Herpes-simplex-Virus, Ig Immunglobulin, INR International Normalized Ratio, NH_3 Ammoniak, PCR Polymerase-Kettenreaktion, PTT partielle Thromboplastinzeit, SLA Anti-soluble-liver-Antigen, SMA Smooth-muscle-Antigen, VZV Varizella-Zoster-Virus

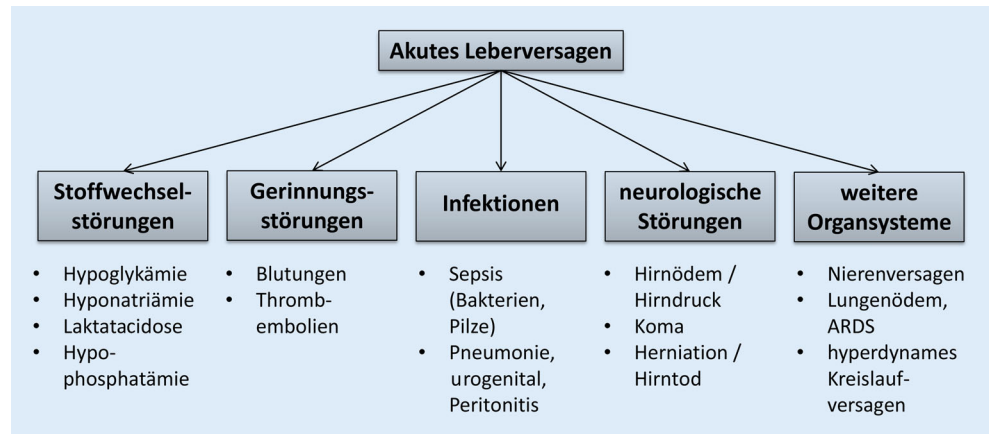


Abb. 1 ▲ Komplikationen des akuten Leberversagens. ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome

besteht. In unklaren Fällen mit potenzieller therapeutischer Konsequenz (z. B. Verdacht auf Autoimmunhepatitis, maligne Infiltration) kann eine Leberbiopsie, beispielsweise über einen transjugulären Zugang oder als Minilaparoskopie, erwogen werden [8].

Therapie

Eine Übersicht über typische Komplikationen des akuten Leberversagens gibt **Abb. 1**. Die allgemeinen therapeutischen Maßnahmen sind darauf ausgerichtet, diese Komplikationen zu vermeiden oder rechtzeitig zu erkennen und konsequent zu behandeln [3].

Grundpfeiler in der Therapie des akuten Leberversagens sind [2, 3, 4]:

- intensivmedizinische Überwachung, insbesondere von Kreislauf, Stoffwechsel (Blutgasanalyse) und neurologischem Status;
- N-Acetylcystein (NAC), auch beim nichtparacetamolinduzierten Leberversagen, bei Patienten mit niedriggradiger Enzephalopathie (Grad 1–2) als intravenöses Schema: 150 mg/kgKG in 5 %iger Glukose für 1 h, danach 12,5 mg/kgKG über 4 h, danach 6,25 mg/kgKG über 67 h [9, 10];
- Volumenausgleich mittels kristalloider Lösung;
- Vermeidung einer Hyponatriämie und ggfs. langsamer Ausgleich auf ein Serumnatrium von 140–150 mmol/l;
- Glukoseausgleich bei Hypoglykämie mittels Glukoseinfusionen, Ziel: 140 mg pro Tag;
- regelmäßiges mikrobiologisches Sampling und frühzeitige Antibiotika-/Antimykotikagabe, aber keine prophylaktische Antibiose;
- bei schwerer metabolischer Acidose und/oder refraktärer Hyperlaktatämie frühzeitiger Beginn eines extrakorporalen Verfahrens (wie z. B. kontinuierliche Nierenersatztherapie oder Plasmapherese);
- keine routinemäßige Gabe von Gerinnungsprodukten, wie „fresh frozen plasma“ (FFP), Prothrombinkonzentrat (PPSB) und Einzelfaktoren, ohne Evidenz einer relevanten Blutung;
- bei Zeichen einer Blutung (oder Blutungsneigung) oder Thromboembolie differenzierte Gerinnungsdiagnostik (z. B. Rotem[®]-Analyse, Tem International GmbH, München Deutschland) und bedarfsgerechte Substitution;
- bei hepatischer Enzephalopathie: ruhige Umgebung, Oberkörperhochlagerung (30°) und ggfs. Intubation, Analgosedation und mechanische Beatmung (bei HE >3°).

Eine aktuelle prospektive multizentrische Studie hat den Stellenwert der **Plasmapherese** beim akuten Leberversagen untersucht. Es erhielten 182 Patienten entweder Standardbehandlung ($n = 90$) oder über 3 Tage jeweils eine Behandlung mit komplettem Plasmaaustausch gegen FFP ($n = 92$). Dabei zeigte sich ein Überlebensvorteil der plasmapheresebehandelten Patienten, die keine Lebertransplantation erhielten oder erhalten konnten [11]. Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten (oder dafür gelistet wurden), profitierten nicht signifikant von der Plasmapherese [11].

Tab. 5 Ursachenspezifische Behandlungsmöglichkeiten beim akutem Leberversagen

Ursache	Behandlung	Dosis
Medikamentenvergiftung oder Pilzvergiftung	Aktivkohle (primäre Giftelimination)	1 g/kgKG p. o.
Paracetamol	N-Acetylcystein	600 mg/kgKG Gesamtdosis i. v. (über 72 h)
Hepatitis B (akut oder Reaktivierung)	Entecavir Tenofovir	0,5 mg pro Tag p. o. 245 mg pro Tag p. o.
Herpes-simplex-Virus	Aciclovir	3-mal 10 mg/kgKG und Tag i. v.
Amanitoxin (Knollenblätterpilz)	Silibinin (Legalon® SIL ^a)	5 mg/kgKG, 4-mal täglich i. v. über 2 h
Autoimmunhepatitis	Prednisolon	1 mg/kgKG und Tag i. v.
Budd-Chiari-Syndrom	TIPSS	–
Schwangerschaftsfettleber, HELLP-Syndrom	Rasche Geburtseinleitung, Sectio caesarea	–

HELLP „hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count“, **TIPSS** transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

^aMeda Pharma, Bad Homburg, Deutschland

Eine Hyponatriämie bei Patienten mit akutem Leberversagen ist mit einem erhöhten Hirndruck assoziiert. In einer kleinen prospektiven randomisierten Studie zeigten Patienten, deren Serumnatrium mittels hypertoner Kochsalzlösung auf Werte zwischen 145–155 mmol/l angehoben wurden, eine geringere Inzidenz von erhöhtem intrakraniellen Druck [12]. Aus der perioperativen Medizin ist allerdings bekannt, dass eine **Hypernatriämie** (>150 mmol/l) auch Zellschäden verursachen kann. Daher sollte im Management des akuten Leberversagens eine Hyponatriämie vermieden und ggfs. langsam (<10 mmol/l Erhöhung pro 24 h) auf einen Zielbereich von 140–150 mmol/l ausgeglichen werden [13].

In einer weiteren aktuellen prospektiven Arbeit wurden 46 Patienten mit akutem Leberversagen und hochgradiger hepatischer Enzephalopathie hinsichtlich eines protektiven Effekts einer **Hypothermie** untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des intrakraniellen Drucks oder des Überlebens zwischen Patienten, die auf 33–34 °C gekühlt wurden, im Vergleich zu 36 °C Körpertemperatur [14]. Etablierte Maßnahmen zur Therapie der hochgradigen hepatischen Enzephalopathie beim akuten Leberversagen sind Mannitol (20 %; 150 ml) oder hypertone Kochsalzlösung (2,7 %; 200 ml oder 30 %; 20 ml) über 20 min intravenös sowie die kurzzeitige Hyperventilation [3].

Ursachenspezifische Therapieoptionen

Einige Entitäten des akuten Leberversagens erlauben eine ursachenspezifische Therapie (■ **Tab. 5**). Ein klassisches Beispiel ist die **Paracetamolintoxikation**, die akzidentell oder suizidal erfolgen kann. Ab einer eingenommenen Menge von 10–12 g ist bei Erwachsenen in der Regel mit einer deutlichen Lebertoxizität zu rechnen. Unter bestimmten Bedingungen, wie gleichzeitiger Alkoholkonsum, Fasten, genetische Polymorphismen, Einnahme von interagierenden Medikamenten oder vorbestehende Lebererkrankung, können aber schon viel niedrigere Paracetamoldosen ein akutes Leberversagen auslösen [4]. N-Acetylcystein (NAC, ACC) stellt intrazellulär Glutathion zur Verfügung, das zur schnellen Detoxifizierung des eigentlichen toxischen Metaboliten (N-Acetyl-p-benzochinonimin, NAPQI) benötigt wird [15]. Die Therapie besteht aus der intravenösen Gabe von NAC in Form eines Reduktionsschemas (NAC: 150 mg/kgKG in 200 ml 5 %ige Glukoselösung für 15 min, danach 50 mg/kgKG in 500 ml über 4 h, gefolgt von 100 mg/kgKG in 1000 ml über 16 h; [16]).

Für die Therapie anderer Ursachen des akuten Leberversagens gibt es wegen der Seltenheit des Krankheitsbilds keine randomisierten Studien, aber retrospektive Auswertungen. So kann durch die frühzeitige antivirale Therapie der hochvirämischen schweren akuten Hepatitis B mit Entecavir oder Tenofovir die Notwendigkeit einer Lebertransplantation vermieden werden [17]. Bei schwangerschaftsassoziertem akutem Leberversagen ist die rasche Geburtseinleitung notwendig [4].

Bei Patienten mit akutem Leberversagen ist eine Hyponatriämie mit einem erhöhten Hirndruck assoziiert

Mannitol sowie die kurzzeitige Hyperventilation sind etablierte Therapiemaßnahmen bei hochgradiger hepatischer Enzephalopathie

Die Therapie besteht aus der intravenösen Gabe von NAC in Form eines Reduktionsschemas

Durch die frühzeitige antivirale Therapie der hochvirämischen akuten Hepatitis B kann einer Lebertransplantation vermieden werden

Der Einsatz von maschinellen Leberunterstützungsverfahren sollte derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen

Eine multidisziplinäre Evaluation des Patienten durch ein erfahrenes Team ist unabdingbar

Tab. 6 Indikationen zur High-urgency(HU)-Lebertransplantation beim akutem Leberversagen

<i>King's-College-Kriterien</i>	Paracetamol-bedingt	Arterieller pH-Wert < 7,3 oder alle 3 folgenden Parameter: – Prothrombinzeit > 100 s (=Quick-Wert <7 % bzw. INR >6,7), – Kreatinin >300 µmol/l (3,4 mg/dl), – Enzephalopathie Grad 3 oder 4
	Nichtparacetamol-bedingt	Prothrombinzeit >100 s (=Quick-Wert <7 % bzw. INR >6,7) oder mindestens 3 der folgenden Parameter: – Ungünstige Ätiologie (kryptogene Hepatitis, Halothanhepatitis, Medikamententoxizität) – Ikterus >7 Tage vor Enzephalopathie, – Alter <10 oder >40 Jahre, – Prothrombinzeit >50 s (=Quick-Wert <15 % bzw. INR >4), – Serumbilirubin >300 µmol/l (17,5 mg/dl)
<i>Clichy-Kriterien</i>	Virale Hepatitis	– Enzephalopathie Grad 3 und 4 und – Faktor V < 20 % bei Empfängern <30 Jahre oder – Faktor V < 30 % bei Empfängern >30 Jahre

INR International Normalized Ratio

Leberunterstützungsverfahren

Maschinelle Leberunterstützungsverfahren (z. B. Bilirubinadsorption, Molecular Adsorbent Recirculation System [MARS®], Baxter, Deerfield, IL, USA oder Prometheus®-System, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland), umgangssprachlich oft Leberersatzverfahren genannt, sind keine etablierten Therapieoptionen zur Behandlung des akuten Leberversagens [18, 19]. Ihr Einsatz sollte derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen [4]. Ein berechtigter Kritikpunkt an positiven Fallserien zum Einsatz von Leberunterstützungsverfahren ist, dass diese Methoden nicht direkt mit konventionellen oder erweiterten **Dialyseverfahren** verglichen wurden, die ja ebenfalls positive Auswirkungen (z. B. bezüglich der Hämodynamik) auf den Verlauf des akuten Leberversagens haben können.

Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist die definitive Therapie des akuten Leberversagens. In Deutschland werden etwa 10 % aller Lebertransplantationen aufgrund eines akuten Leberversagens durchgeführt [20]. Als **Prognosekriterien** für die Indikation zur High-urgency-(Notfall-)Lebertransplantation werden die King's-College-Kriterien (paracetamol- und nichtparacetamolbedingtes Leberversagen) und die Clichy-Kriterien (bei Empfängern mit viraler Hepatitis) herangezogen (■ **Tab. 6**; [20]).

Neben der Erfüllung der Prognosekriterien für eine Lebertransplantation ist eine multidisziplinäre Evaluation des Patienten durch ein erfahrenes Team unabdingbar. Hierbei müssen der zu erwartende natürliche Verlauf des akuten Leberversagens, spezifische Risiken der Transplantation und das zu erwartende **Langzeitergebnis** vor dem Hintergrund patientenspezifischer Charakteristiken, wie Alter, Komorbiditäten und Compliance, sorgfältig gegeneinander abgewogen werden [1, 7, 20].

Derzeit gibt es große Forschungsanstrengungen, um die noch immer kritische Prognose des akuten Leberversagens zu verbessern. Möglicherweise können neue Biomarker oder Prognosescores die Notwendigkeit zur Lebertransplantation besser vorhersagen, um nichtnotwendige Transplantationen oder Todesfälle zu vermeiden und somit die **Organallokation** zu optimieren [21]. Darüber hinaus könnten neue Therapieansätze, die z. B. überschießende Inflammation oder ungenügende Regeneration beeinflussen, in Zukunft die Prognose dieses Krankheitsbilds entscheidend verbessern [15].

Fazit für die Praxis

- Das akute Leberversagen ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das durch das akute Auftreten der Trias aus Ikterus, Koagulopathie und hepatischer Enzephalopathie bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung gekennzeichnet ist.
- In der Ersteinschätzung und strukturierten Diagnostik von Patienten mit akutem Leberversagen sind die frühzeitige Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie, der Ausschluss einer zugrunde liegenden Leberzirrhose, die rasche Diagnostik der potenziellen Ursache und die Abschätzung der Notwendigkeit zur Lebertransplantation entscheidend.
- Intensivmedizinische therapeutische Maßnahmen sind darauf ausgerichtet, diese Komplikationen des akuten Leberversagens zu vermeiden oder rechtzeitig zu erkennen und konsequent zu behandeln.
- Die Plasmapherese bietet möglicherweise einen Überlebensvorteil für Patienten, die keine Lebertransplantation erhalten oder erhalten können.
- Als Prognosekriterien für die Indikation zur Lebertransplantation werden die King's-College- und die Clichy-Kriterien verwendet.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A. Koch

Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
akoch@ukaachen.de

Danksagung. Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Ta434/5-1) unterstützt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Koch, C. Trautwein und F. Tacke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Canbay A, Tacke F, Hadem J, Trautwein C, Gerken G, Manns MP (2011) Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch Arztebl Int* 108:714–720
2. Rutter K, Horvatits T, Drolz A, Roedel K, Siedler S, Kluge S, Fuhrmann V (2016) Acute liver failure. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. doi:10.1007/s00063-016-0156-x
3. Bernal W, Wendon J (2013) Acute liver failure. *N Engl J Med* 369:2525–2534
4. Streetz KL, Tacke F, Koch A, Trautwein C (2013) Acute liver failure. Diagnosis and therapy. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 108:639–645
5. Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, Fikatas P, Manns MP, Hofmann WP, Gerken G et al (2012) Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10:664–669.e2. doi:10.1016/j.cgh.2012.02.016
6. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C et al (2015) S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease. *Z Gastroenterol* 53:668–723
7. European Association for the Study of the Liver (2016) EASL Clinical Practice Guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 64:433–485
8. Dechene A, Sowa JP, Schlattjan M, Wree A, Blomeyer S, Best J, Maldonado EJ, Bechmann LP, Gerken G, Baba HA et al (2014) Mini-laparoscopy guided liver biopsy increases diagnostic accuracy in acute liver failure. *Digestion* 90:240–247
9. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, Davern TJ 2nd, Murray NG, McCashland T, Reisch JS et al (2009) Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 137:856–864.e1
10. Koch A, Trautwein C (2010) N-acetylcysteine on its way to a broader application in patients with acute liver failure. *Hepatology* 51:338–340
11. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, Triantafyllou E, Bernal W, Auzinger G, Shawcross Det al (2016) High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol* 64:69–78
12. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J (2004) The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 39:464–470
13. Klinck J, McNeill L, Di Angelantonio E, Menon DK (2015) Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population. *Br J Anaesth* 114:615–622
14. Bernal W, Murphy N, Brown S, Whitehouse T, Bjerring PN, Hauberberg J, Frederiksen HJ, Auzinger G, Wendon J, Larsen FS (2016) A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension

- in acute liver failure. *J Hepatol* 65:273–279
15. Krenkel O, Mossanen JC, Tacke F (2014) Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr* 3:331–343
 16. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, Coyle J, Cooper JG, Rodriguez A, Butcher I et al (2014) Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 383:697–704
 17. Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, Roggendorf M, Gerken G, Canbay A (2009) Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion* 80:235–240
 18. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, Barange K, Perrigault PF, Belnard M, Ichai P et al (2013) Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 159:522–531
 19. Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL (2015) Albumin dialysis for liver failure: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis* 22:382–390
 20. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP (2016) Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl* 22:1136–1142
 21. Koch A, Zimmermann HW, Gassler N, Jochum C, Weiskirchen R, Brunsens J, Buendgens L, Duckers H, Bruns T, Gerken G et al (2014) Clinical relevance and cellular source of elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute liver failure. *Liver Int* 34:1330–1339



CME-Punkte sammeln in 3 Schritten

Als Zeitschriftenabonnent stehen Ihnen unter CME.SpringerMedizin.de alle zertifizierten Fortbildungskurse Ihrer Zeitschrift zur Verfügung.

So einfach sammeln Sie CME-Punkte:

➤ Registrieren

Um CME-Fortbildungen bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig unter www.springermedizin.de/register registrieren. Bitte geben Sie bei der Registrierung die Lieferadresse Ihrer abonnierten Zeitschrift an, damit die Angaben Ihres Online-Accounts mit den Angaben Ihres Zeitschriften-Abonnements übereinstimmen. Die CME-Beiträge werden anschließend automatisch freigeschaltet.

➤ Beitrag auswählen

Sobald Sie sich mit Ihren Zugangsdaten angemeldet haben, können Sie auf CME.SpringerMedizin.de die gewünschten CME-Kurse Ihrer Zeitschrift nutzen. Die Kurse können jederzeit unterbrochen und später fortgesetzt werden.

➤ CME-Punkte sammeln

Zu jedem Fortbildungskurs gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
CME.SpringerMedizin.de

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bieten die e.Med-Kombi-Abos. Hier stehen Ihnen die CME-Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin in elektronischer Form zur Verfügung. Auf Wunsch erhalten sie mit den e.Med-Kombi-Abos außerdem eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

Testen Sie e.Med 30 Tage kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter www.springermedizin.de ⇒ „Abos“ oder telefonisch unter 0800-77 80 777 (Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)



CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.

? Ein 50-jähriger Patient mit ALT 5000 IU/l (Norm <50), Bilirubin 5 mg/dl (Norm <1 mg/dl) und INR 6,5 zeigt eine deutliche Reizbarkeit und beeinträchtigtes Schreibvermögen aufgrund von Zittern. Welchen Grad der hepatischen Enzephalopathie (HE) zeigt der Patient?

- HE Grad 0
- HE Grad 1
- HE Grad 2
- HE Grad 3
- HE Grad 4

? Eine 18-jährige Patientin zeigt 7 Tage nach suizidaler Paracetamolvergiftung mit insgesamt 26 g Paracetamol folgende Laborwerte: ALT 480 IU/l (Norm <50), Bilirubin 9,5 mg/dl (Norm <1 mg/dl) und INR 8. Die Patientin ist komatös. Welchen Grad der hepatischen Enzephalopathie (HE) zeigt diese Patientin?

- HE Grad 0
- HE Grad 1
- HE Grad 2
- HE Grad 3
- HE Grad 4

? Die häufigste Ursache für ein akutes Leberversagen in Deutschland ist

- Malaria
- Hepatitis C
- Medikamententoxizität
- Alkoholabusus
- Dekompensierte Leberzirrhose

? In welcher klinischen Konstellation ist eine Listung zur Lebertransplantation mit höchster Dringlichkeitsstufe („high urgency“) möglich?

- Leberversagen im septischen Schock
- Leberversagen im kardiogenen Schock
- Diffuse Lymphominfiltration der Leber
- Hämophagozytosesyndrom
- Morbus Wilson

? Welche Lebererkrankung kann sich als primäres akutes Leberversagen erstmanifestieren?

- Vergiftung mit Amanita (Knollenblätterpilze)
- Alkoholvergiftung
- Hepatitis C
- Transaminasenerhöhung nach Herzinfarkt
- Cirrhose cardiaque

? Womit kann man eine Vergiftung mit Amanita (Knollenblätterpilzen) therapieren?

- Plasmapherese
- NAC analog dem Paracetamolschema
- Silibinin (Legalon® SIL)
- 1 g Prednisolon i. v.
- Flumazenil

? Welche Laborparameter reflektieren die Syntheseleistung der Leber?

- ALT und AST
- GLDH und AP
- C-reaktives Protein und Prokalzitonin
- ETG und CDT
- Albumin und INR

? Welcher der folgenden Labortests zeigt eine aktive Hepatitis B an?

- HBsAg
- Anti-HBs
- Anti-HBc
- Anti-HDV
- β -HCG

? Welches Medikament wird als Standardtherapie bei schwerer Paracetamolintoxikation eingesetzt?

- Silibinin
- Amantadin
- N-Acetylcystein
- Tenofovir
- Lamivudin

? Welche Aussage zur Lebertransplantation bei akutem Leberversagen trifft zu?

- Das akute Leberversagen ist die führende Indikation für eine Lebertransplantation in Deutschland.
- Nach den King's-College-Kriterien gelten unterschiedliche Richtwerte für das paracetamol- und das nichtparacetamolbedingte Leberversagen.
- Eine akut dekompensierte Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis-C-Infektion erlaubt die Listung zur Lebertransplantation mit höchster Dringlichkeitsstufe („high urgency“).
- Patienten mit Transaminasen >10.000 IU/l und INR >5 müssen immer transplantiert werden.
- Die Hepatitis E ist eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation.