

# Hepatobiliäre Funktionsstörungen und Leberversagen

*R.E. Stauber, P. Fickert, M. Trauner*

## **44.1 Die Leber als »Opfer« und Zielorgan – 568**

- 44.1.1 Sepsisinduzierte Cholestase – 568
- 44.1.2 Ischämische und hypoxische Hepatitis, Schockleber – 569
- 44.1.3 TPE- (total parenterale Ernährung) und medikamentös-induzierte Cholestase – 570
- 44.1.4 Akalkulöse Cholezystitis, Gallenblasen-Sludge beim Intensivpatienten – 570

## **44.2 Die Leber als »Täter« bzw. Ursache – 570**

- 44.2.1 Akutes Leberversagen (ALV) – 570
- 44.2.2 Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLV) – 574

## **44.3 Extrakorporaler Leberersatz – 576**

**Literatur – 577**

## 44.1 Die Leber als »Opfer« und Zielorgan

### 44.1.1 Sepsisinduzierte Cholestase

#### Sepsisinduzierte Cholestase

Als »sepsisinduzierte Cholestase« bezeichnet man das Auftreten einer konjugierten Hyperbilirubinämie als Folge einer extrahepatischen bakteriellen Infektion ohne direkte Invasion der Leber durch Erreger.

#### Ätiologie

Ursächlich handelt es sich dabei meist um Infektionen mit gramnegativen Stäbchen und *Bacteroides* spp. [33], die über die Freisetzung bakterieller Lipopolysaccharide (LPS) zur Stimulation der systemischen und hepatischen Zytokinproduktion führen. Gramnegative und grampositive Kokken kommen ursächlich ebenso in Frage. Im Rahmen eines Toxic-shock-Syndroms sind Staphylokokkentoxine (z. B. TSST-1) als Stimulans der Zytokinsynthese von zentraler Bedeutung. Die Infektions-/Sepsisquelle ist bei sepsisinduzierter Cholestase meist intraabdomineller Natur (z. B. Appendizitis, Divertikulitis, Peritonitis). Extraabdominelle Infektionsherde wie Pneumonien, Endokarditiden, Harnwegsinfektionen, Meningitiden und Weichteilabszesse sind weitere wichtige Ursachen [33, 48].

Während die sepsisinduzierte Cholestase die klassische hepatische Manifestation eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) im Rahmen einer Sepsis bzw. eines Systemic-inflammatory-response-Syndroms (SIRS) darstellt, können hämodynamische Störungen gleichzeitig auch zur ischämischen Hepatitis und Schockleber führen. Seltener können die beobachteten Leberveränderungen Ausdruck von Nebenwirkungen von Medikamenten oder total parenteraler Ernährung (TPE) sein.

#### Pathophysiologie

Die Cholestase (i. e. Anstieg von Bilirubin und Gallensäuren im Serum) wird durch endotoxininduzierte proinflammatorische Zytokine (z. B. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) ausgelöst, welche die Expression und Funktion hepatobiliärer Transportsysteme für Gallensäuren und Bilirubin hemmen [48]. Die Zytokinsensitivität der Bilirubin-konjugatexportpumpe (MRP2) ist tierexperimentell gut belegt und könnte die beobachtete konjugierte Hyperbilirubinämie bei Sepsis erklären.

Zusätzlich wird die Funktion anderer hepatobiliärer Transportsystem (z. B. für Gallensäuren) sowie die Permeabilität von Zell-Zell-Kontakten (»tight junctions«) auf Ebene der Hepatozyten und Cholangiozyten durch proinflammatorische Zytokine erhöht [46].

■ Abb. 44.1 fasst die Pathophysiologie und Manifestationsformen der sepsisinduzierten Cholestase zusammen.

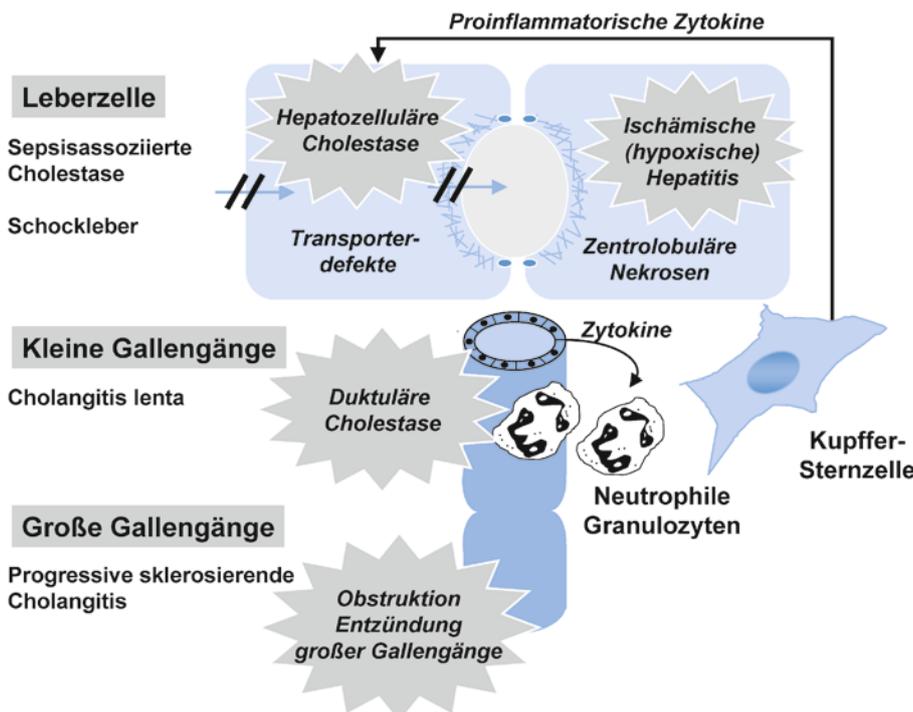
#### Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sollte immer eine mechanische Cholestase mittels Sonographie ausgeschlossen werden. Weiterhin muss das Krankheitsbild gegenüber hepatotoxischen Nebenwirkungen von Medikamenten und der TPE abgegrenzt werden (► Abschn. 44.1.3). Hämodynamische Ursachen eines sepsisassoziierten Pumpversagens im Sinne einer kardialen Stauungsleber oder ischämischen Hepatitis sind auszuschließen.

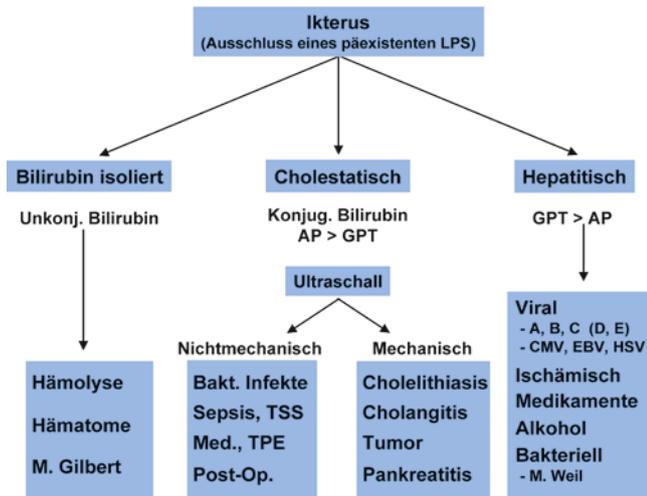
■ Abb. 44.2 fasst das differenzialdiagnostische Vorgehen bei Vorliegen eines Ikterus im intensivmedizinischen Bereich zusammen.

#### Klinik

Die Diagnose wird bei Fieber und Ikterus bei vorwiegend konjugierter (70–80% konjugiertes Bilirubin) Hyperbilirubinämie (meist zwischen 5 und 10 mg/dl; selten zwischen 30 und 50 mg/dl) und relativ unauffälliger Lebersyntheseleistung bzw. Leberenzymen [ $\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase ( $\gamma$ -GT) und alkalische Phosphatase (AP) maximal 2- bis 3-fach erhöht] gestellt.



■ Abb. 44.1 Pathophysiologie und Manifestationsformen der Cholestase bei septischen Patienten. Diese kann entweder auf hepatozellulärer Ebene durch Transporterdefekte, auf Ebene der kleineren Gallengänge durch ein entzündliches Infiltrat (Cholangitis lenta) oder auf Ebene der großen Gallengänge über Obstruktion und fibroblätierende Entzündung entstehen. Bei Auftreten einer Schockleber (ischämische Hepatitis) stehen zentrolobuläre Leberzellnekrosen im Vordergrund



▣ **Abb. 44.2** Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Ikterus im intensivmedizinischen Bereich je nach Vorliegen einer vorwiegend unkonjugierten Hyperbilirubinämie, eines primär cholestatischen oder hepatitischen Enzymmusters (LPS Leberparenchymschaden; TPE totale parenterale Ernährung)

Der Ikterus manifestiert sich 2–7 Tage nach Beginn der Bakteriämie. Kritisch kranke Patienten mit einem Serumbilirubin  $>2$  mg/dl innerhalb 48 h nach Aufnahme haben eine signifikant erhöhte Mortalität, was die Bedeutung früher Leberveränderungen für die Prognose der Patienten unterstreicht [27].

Die Serumgallensäuren sind als Ausdruck der Cholestase erhöht. Nach erfolgreicher antibiotischer Therapie sollten sich die Cholestaseparameter rasch normalisieren. Bei schweren Sepsisverläufen sind protrahierte oder zweigipfelige Verläufe möglich, wobei in diesen Fällen an eine insuffiziente Therapie der Infektionsquelle gedacht werden muss. Eine Leberbiopsie ist zur Sicherung der Diagnose üblicherweise nicht notwendig.

Eine ungewöhnliche Art der sepsisinduzierten Cholestase wird selten in Form der **Cholangitis lenta** beobachtet (▣ Abb. 44.1), wobei sich hier histologisch Gallethromben in den kleineren Gallengängen mit Infiltration durch neutrophile Granulozyten finden und diese Patienten eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen [24]. Persistierende Erhöhungen von AP und  $\gamma$ -GT bei kritisch kranken Patienten mit beherrschter Grunderkrankung sollten auch an die seltene Möglichkeit einer **sekundär sklerosierenden Cholangitis** denken lassen (▣ Abb. 44.1). Die tatsächliche Prävalenz dieser Erkrankung wird wahrscheinlich unterschätzt. Diagnostisch wegweisend ist das Vorliegen von biliären Ausgüssen (»Gallefilz«) mit radiologischen Charakteristika der PSC in der Cholangiographie. Das mittlere Überleben dieser Patienten ohne Lebertransplantation liegt bei 13 Monaten. Therapeutisch kann eine Sphinkterotomie und endoskopische Extraktion der Ausgüsse versucht werden, welche meist nur teilweise gelingt [40].

➤ **Krankheitsbilder, die mit einer sepsisinduzierten Cholestase einhergehen, haben generell eine schlechte Prognose (»signum mali ominis«), die durch den Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung und nicht durch die Cholestase per se bestimmt wird.**

## Management

Die kausale Therapie der sepsisinduzierten Cholestase besteht in einer Antibiose und/oder der chirurgischen Herdsanierung. Medikamente mit vorwiegend biliärer Elimination sollten in ihrer Dosierung angepasst oder generell gemieden werden (z. B. Fusidinsäu-

re, Cefoperazon). Bei Cephalosporinen mit Thiotetrazolring (z. B. Cefamandol, Cefperazon) sollte aufgrund ihrer Interaktion mit dem Vitamin-K-Metabolismus auf eine ausreichende Vitamin-K-Substitution geachtet werden. Das Vorliegen einer Cholestase darf jedoch kein Hinderungsgrund für die Gabe von Antibiotika mit primär renaler Elimination sein. Zur Gabe von Ursodeoxycholsäure gibt es noch keine evidenzbasierten Daten.

## 44.1.2 Ischämische und hypoxische Hepatitis, Schockleber

### Definition

Die ischämische Hepatitis ist durch läppchenzentrale Nekrosen bei Minderperfusion und daraus resultierender Hypoxie bedingt und durch ausgeprägte Erhöhung der Transaminasen (GOT/GPT-Ratio  $>1$ ) sowie der Lactatdehydrogenase (LDH) charakterisiert.

### Ätiologie und Pathogenese

Die ischämische Hepatitis wird durch eine Durchblutungsstörung der zentrilobulären Läppchenanteile (▣ Abb. 44.1) im Rahmen eines akuten kardialen Pumpversagens, bei starken Blutverlusten und Hitzschlag sowie bei intraoperativen Druckabfällen beobachtet. Obwohl die Hypotonie einen zentralen Faktor für die Genese einer ischämischen Hepatitis darstellt, scheint ein niedriger Perfusionsdruck allein nicht auszureichen, um dieses Bild hervorzurufen [22, 42]. So entwickelten Traumapatienten mit dokumentierten 15-minütigen hypotensiven Phasen keine ischämischen Hepatitiden [42], was die Bedeutung einer präexistenten eingeschränkten rechtsventrikulären Pumpleistung unterstreicht [18]. Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz (z. B. bei COPD oder Schlafapnoesyndrom) können ebenso eine ischämische Hepatitis entwickeln [12].

### Klinik und Diagnose

An eine ischämische Hepatitis sollte bei Patienten mit rapider Erhöhung der Transaminasen (10- bis 100-fach) und der LDH infolge einer hypotonen Phase oder respiratorischen Insuffizienz gedacht werden. Charakteristisch ist die rasche Reversibilität der Transaminasenerhöhung nach Korrektur der auslösenden Ursache (üblicherweise massiver Anstieg und Fall innerhalb von 3–11 Tagen) [13]. Schwere Fälle werden meist bei vorbestehender kardialer Stauungsleber infolge einer rechtsventrikulären Pumpstörung beobachtet. Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose stellen eine Hochrisikogruppe dar. Das Auftreten von Gerinnungsstörungen und/oder Enzephalopathie sowie die Entwicklung eines akuten Leberversagens beim primär Lebergesunden sind im Rahmen einer ischämischen Hepatitis selten.

### Management

Die Therapie konzentriert sich auf die Stabilisierung der Hämodynamik. In speziellen Fällen kann eine extrakorporale Leberunterstützungstherapie in Betracht gezogen werden, wobei diese Therapieverfahren gegenwärtig nur in kontrollierten Studien angewandt werden sollten.

### 44.1.3 TPE- (total parenterale Ernährung) und medikamentös-induzierte Cholestase

TPE kann beim Erwachsenen zu biliären Komplikationen wie Sludge, Cholezystitis, biliärer Obstruktion, Steatose und nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) führen. Die durch TPE induzierte nichtmechanische intrahepatische Cholestase wird selten im Erwachsenenalter unter Kurzzeitgabe einer TPE beobachtet, stellt aber ein häufiges Problem bei Frühgeborenen dar und kann bei Erwachsenen bei einer Ernährungszeit von >3 Monaten gehäuft auftreten [7, 8]. Eine Hochrisikogruppe stellen Patienten mit Restdarmlänge <50 cm nach Resektion unter Langzeit-TPE dar (Zirrhoserisiko 15–40%) [7].

Pathogenetisch werden verminderte Gallesekretion durch Dysbalance gastrointestinaler Hormone, bakterielle Translokation von Darmbakterien sowie die Bildung toxischer Gallensäuren (z. B. Lithocholsäure) angeschuldigt.

Auch die mögliche direkte Beeinflussung der für die transkriptionelle Regulation von hepatozellulären Transportsystemen wichtigen Kernrezeptoren durch Bestandteile der parenteralen Ernährung (z. B. Sitosterole) wird intensiv beforscht. Die Vermeidung einer überhöhten Kalorienzufuhr sowie die zyklische Applikation der TPE mit 6- bis 12-stündigen Pausen stehen therapeutisch im Vordergrund. Über die Wirksamkeit von Metronidazol und/oder Ursodesoxycholsäure kann aufgrund der beschränkten Datenlage noch keine Aussage gemacht werden.

Medikamente stellen beim Intensivpatienten einen seltenen, aber wichtigen Auslöser für Cholestasen und Hepatitiden dar. Antibiotika und Antimykotika sind hier neben Psychopharmaka führend. Meist lösen Antibiotika wie Amoxicillin-Clavulansäure (1:100.000 Expositionen), Flucloxacillin (1:15.000) und Makrolide das Bild einer medikamentösen Cholestase aus [31].

Eine typische antibiotikainduzierte Cholestase manifestiert sich meist unter dem Bild einer cholestatischen Hepatitis (GPT/AP-Ratio <2) mit einer Latenzzeit von typischerweise ca. 3 Wochen (1–6 Wochen) nach Einnahme des Medikaments, oft mit Oberbauchschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Pruritus und relativer Eosinophilie. Die Leberenzyme normalisieren sich meist innerhalb von 1–3 Monaten.

Bei ausbleibender Normalisierung ist an das Vorliegen eines medikamentös induzierten »vanishing bile duct syndrome«, einer progredienten, meist immunologisch medierten Zerstörung der kleineren intrahepatischen Gallenwege, zu denken. Asymptomatische, anikterische Verläufe medikamentös-toxischer Leberschäden mit isolierter Transaminasenerhöhung sind meist harmlos. Bei postoperativen Patienten sind Heparine, Antibiotika, Analgetika und NSAID führende Auslöser einer medikamentös induzierten Hepatopathie [3]. Die kausale Therapie besteht im Absetzen des/der auslösenden Medikamente.

### 44.1.4 Akalkulöse Cholezystitis, Gallenblasen-Sludge beim Intensivpatienten

Die akalkulöse Cholezystitis (ACC) macht 2–12% aller Cholezystitiden aus und kann sowohl Auslöser als auch Folge einer Sepsis sein. Vor allem nach Verbrennungen, Traumata sowie herzchirurgischen Eingriffen bei älteren oder immunkompromittierten Patienten sollte an diese seltene Erkrankung gedacht werden.

Pathogenetisch scheinen neben einer Stase des Gallenblaseninhalts oder Ischämie/Hypoxie der Gallenblasenwand auch Druckerhöhungen im Gallengangsystem eine Rolle zu spielen. Die Infektion mit gramnegativen Erregern stellt letztendlich die gemeinsame

pathogenetische Endstrecke dar. Risikofaktoren für das Auftreten einer ACC sind männliches Geschlecht, ausgedehnte chirurgische Eingriffe, Polytraumata, Verbrennungen, TPE über mehr als 3 Monate, mechanische invasive Beatmung und Nierenversagen [39].

Klinisch ist die ACC durch Fieber, Oberbauchschmerz rechts, Leukozytose und den typischen sonographischen Befund einer oft druckschmerzhaften, meist wandverdickten Gallenblase ohne Konkrement charakterisiert. Kritisch erscheint es v. a., differenzialdiagnostisch an die Erkrankung zu denken. Eine sonographische Klassifizierung des Befundes kann hilfreich sein [29], jedoch hängt die Treffsicherheit sehr stark von der Qualität des Untersuchers ab [47]. In 50% kommt es über eine ausgeprägte Schwellung der Gallenblase zur mechanischen Kompression der ableitenden Gallenwege. Die Schwierigkeit der Diagnose trägt entscheidend zur schlechten Prognose des Krankheitsbildes bei, da dieses meist verzögert erkannt wird [30].

Die Therapie besteht in der frühzeitigen Gabe von Antibiotika und Cholezystektomie. Die Feinnadelpunktion der Gallenblase mit Entlastung und Antibiotikainstillation in das Lumen stellt bei nicht operationstauglichen Patienten eine Therapiealternative dar.

## 44.2 Die Leber als »Täter« bzw. Ursache

### 44.2.1 Akutes Leberversagen (ALV)

#### Definition

Das akute Leberversagen wurde ursprünglich als »potenziell reversible Erkrankung infolge eines schweren Leberschadens ohne vorbestehende Lebererkrankung mit Auftreten von hepatischer Enzephalopathie innerhalb von 8 Wochen nach Einsetzen erster Symptome« definiert. In der aktuellen Definition wird anhand des Zeitfensters zwischen Auftreten von Ikterus und Enzephalopathie zwischen hyperakutem, akutem und subakutem Leberversagen unterschieden (■ Tab. 44.1) [35].

#### Ätiologie

Die häufigsten Ursachen eines akuten Leberversagens in Europa sind die fulminante Virushepatitis (schlechtere Prognose bei Hepatitis B), Pilzvergiftungen und andere toxische bzw. medikamentöse Ursachen (■ Tab. 44.2). Demgegenüber ist in Großbritannien und den USA die (oft suizidale) Paracetamol-Vergiftung führend vertre-

■ Tab. 44.1 Definition des akuten Leberversagens. (Nach O'Grady et al. [31])

Leberversagen	Hyperakut	Akut	Subakut
Zeit (Ikterus → HE)	0–7 Tage	8–28 Tage	5–12 Wochen
Hirnödem	Häufig	Häufig	Selten
Prothrombinzeit	++	++	+
Bilirubin	+	++	++
Prognose (ohne LTX)	Mittel	Schlecht	Schlecht
Typische Ätiologie	Paracetamol	Virushepatitis	Non-A-E-Hepatitis

HE hepatische Enzephalopathie; LTX Lebertransplantation.

■ **Tab. 44.2** Ätiologie des akuten Leberversagens

Ursache	Symptomatik
Viral	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Fulminante Hepatitis A/B (D)</li> <li>— Fulminante Hepatitis E (Endemiegebiet, Gravidität)</li> <li>— HSV-1, EBV, CMV</li> </ul>
Toxisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Paracetamol (&gt;10 g/Tag; bei chronischem Alkoholabusus &gt;3–4 g/Tag)</li> <li>— Idiosynkratische Medikamentenreaktion</li> <li>— Ecstasy (3–4 Methylendioxyamphetamin, MDMA)</li> <li>— Amanita phalloides</li> </ul>
Metabolisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>— M. Wilson</li> </ul>
Andere Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Ischämische Hepatitis</li> <li>— Budd-Chiari-Syndrom</li> <li>— Akute Schwangerschaftsfettleber</li> <li>— Autoimmunhepatitis</li> <li>— Maligne Leberinfiltration</li> </ul>

ten. In einer prospektiven US-Multicenterstudie aus dem Zeitraum 1998–2001 an 308 Patienten mit akutem Leberversagen war eine medikamentös-toxische Ätiologie mit 52% der Fälle am häufigsten (Paracetamol 39%, Idiosynkrasie 13%), während die Ätiologie in 17% unklar blieb [36].

### Pathophysiologie

Die akute hepatische Enzephalopathie (HE) mit konsekutivem Hirnödem ist zentrales Merkmal des akuten Leberversagens. Höhergradige HE (Grad 3–4) und Hirnödem mit Gefahr der Hirnstammeinklemmung verschlechtern die Prognose dramatisch. Nach der Ammoniak-Glutamin-Hypothese führen erhöhte intrazerebrale  $\text{NH}_3$ -Spiegel über vermehrte Glutaminsynthese in den Astrozyten zu einem osmotisch bedingten Hirnödem. Die arterielle  $\text{NH}_3$ -Konzentration korreliert dabei mit der zerebralen  $\text{NH}_3$ -Aufnahme, und arterielle Ammoniakkonzentrationen >200  $\mu\text{mol/l}$  bei HE Grad 3–4 sind mit dem Auftreten einer Hirnstammeinklemmung innerhalb der folgenden 24 h assoziiert [9]. Der intrakranielle Druck steigt beim akuten Leberversagen auch mit der Körpertemperatur; Fieber >38,5°C kann zu tödlicher Hirnstammeinklemmung führen.

**!** **Cave**  
Gefahr der tödlichen Hirnstammeinklemmung bei arterieller Ammoniak-Konzentration >200  $\mu\text{mol/l}$ !

### Diagnose

Hinweise für eine fulminante Virushepatitis sind ein rezenter Auslandsaufenthalt (Hepatitis A) oder Information über infizierte Sexualpartner (Hepatitis B oder i.v. Drogenabusus). Für ein Leberversagen im Rahmen von Amanita phalloides sprechen der Genuss eines Pilzgerichtes 3–4 Tage zuvor und die Ausbildung einer Gastroenteritis vor dem Auftreten der Hepatotoxizität. Bei toxischer Ätiologie ist eine direkte, dosisabhängige Hepatotoxizität (Paracetamol, Amanita) von der dosisunabhängigen idiosynkratischen Reaktion auf verschiedene Medikamente (z. B. Antibiotika, Tuberkulostatika, NSAID, Antiepileptika) [3], aber auch pflanzliche Heilmittel zu unterscheiden. Für einen akuten M. Wilson sprechen eine Coombs-negative hämolytische Anämie, eine Ratio von alkalischer Phosphatase (U/l) zu Bilirubin (mg/dl) von <2 sowie das Vorliegen eines Kayser-Fleischer-Kornealrings (nur in ca. 50% vorhanden).

Laborchemisch sollten zur weiteren Abklärung der Ätiologie Hepatitisserologie (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV, HSV), Paracetamol-Spiegel, Amanitin-Spiegel, Coeruloplasmin und Autoantikörper (ANA, SMA) bestimmt werden. Der Nachweis eines Budd-Chiari-Syndroms ist mit bildgebenden Verfahren wie Dopplersonographie und/oder MR-Venographie möglich. Die Gewinnung einer Leberhistologie mittels transjugulärer Leberbiopsie ist v. a. bei Verdacht auf Autoimmunhepatitis, idiosynkratische Hepatitis oder maligne Infiltration hilfreich.

### Klinik

Leitsymptom des akuten Leberversagens ist die Trias Ikterus – Enzephalopathie – Koagulopathie. Anfangs überwiegen unspezifische Symptome wie Malaise, Nausea, Erbrechen und Bauchschmerzen. Später manifestiert sich das akute Leberversagen mit Ikterus, hepatischer Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoglykämie, metabolischer Azidose und Nierenversagen.

➤ **Aufgrund der raschen Progredienz des ALV ist bereits bei geringgradiger Enzephalopathie eine intensivmedizinische Überwachung anzustreben.**

### ■ Zerebrale Manifestationen

Eine höhergradige akute hepatische Enzephalopathie mit konsekutivem Hirnödem und Gefahr der tödlichen Hirnstammeinklemmung ist die gefährlichste Komplikation des ALV. Nach klinischen Hirndruckzeichen (systolische Hypertension, Bradykardie, erhöhter Muskeltonus, gestörte Pupillomotorik, fokale und generalisierte Krampfanfälle, pathologisches Atmungsmuster) sollte bei enzephalopathischen bzw. beatmeten Patienten systematisch gefahndet werden. Diese Symptome entwickeln sich jedoch häufig erst bei deutlich erhöhtem Hirndruck, was frühzeitige therapeutische Interventionen erschwert.

### ■ Hämodynamik

Das ALV ist wie das fortgeschrittene chronische Leberversagen durch eine periphere Vasodilatation mit kompensatorischer hyperdynamischer Zirkulation im Sinne eines distributiven Schocks (arterielle Hypotonie, verminderter systemischer vaskulärer Widerstand, erhöhtes Herzminutenvolumen) charakterisiert. Hinzu kommen Störungen der Mikrozirkulation mit Gewebshypoxie.

### ■ Nierenversagen

Das Auftreten eines Nierenversagens bei ALV ist Zeichen eines progredienten Multiorganversagens und mit schlechter Prognose verbunden. Davon abzugrenzen ist eine direkte Nephrotoxizität von Paracetamol. Etwa 30% aller Patienten mit ALV und bis zu 70% der Patienten mit Paracetamol-Intoxikation entwickeln ein akutes Nierenversagen.

### ■ Säure-Basen-Haushalt

Häufig kommt es beim ALV infolge gestörter Metabolisierung von Bikarbonat zu einer metabolischen Alkalose. Die dadurch bedingte Erhöhung des Ammoniakpartialdrucks kann eine hepatische Enzephalopathie auslösen bzw. verschlechtern. Eine Laktazidose ist als prognostisch ungünstig zu werten. Im Rahmen einer Paracetamol-Vergiftung ist das Ausmaß der Azidose ein wichtiger Prognoseparameter in der Entscheidung zur Lebertransplantation (► unten).

### ■ Nebenniereninsuffizienz

Bei 62% der Patienten mit ALV konnte anhand eines pathologischen Synacthentests eine Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen

werden, die mit hämodynamischer Instabilität und Schweregrad des Leberversagens korrelierte.

#### ■ Störung der Hämostase

Das ALV ist einerseits durch eine verminderte plasmatische Gerinnung infolge hepatischer Synthesestörung und vermehrten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, andererseits durch Thrombopenie und/oder herabgesetzte Thrombozytenfunktion gekennzeichnet. Die Prothrombinzeit ist ein wichtiger prognostischer Parameter beim ALV; ihre Verschleierung durch Substitution von Frischplasma bzw. Gerinnungsfaktoren ist zu beachten.

#### ■ Infektionen

Beim ALV besteht aufgrund der gestörten Immunfunktion eine erhöhte Infektneigung. Bakterielle Infektionen (vorwiegend *S. aureus*, *E. coli*) konnten in 80% und Pilzinfektionen (v. a. *Candida*) in 30% nachgewiesen werden [38]. Fieber und Leukozytose fehlen dabei häufig. Infektionen können überdies eine hepatische Enzephalopathie auslösen. Die Entwicklung einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) mit hohen Konzentrationen inflammatorischer Zytokine ist prognostisch ungünstig.

### Management

Eine kausale Therapie des akuten Leberversagens existiert derzeit nur für Teilbereiche. Im Vordergrund stehen daher supportive Maßnahmen, um eine spontane Leberregeneration zu begünstigen und/oder eine Überbrückung bis zur Lebertransplantation zu gewährleisten. Bei toxischer Ätiologie kann eine rechtzeitige Antidottherapie (N-Acetylcystein bei Paracetamol, Silibinin bei *Amanita phalloides*) den Verlauf günstig beeinflussen. Zentrales Problem ist die zeitgerechte, interdisziplinäre Indikationsstellung zur Lebertransplantation (■ Tab. 44.3).

➤ **Beim Auftreten klinischer Zeichen eines akuten Leberversagens sollte der Patient frühzeitig – jedenfalls vor Auftreten eines Hirnödems – an ein Lebertransplantationszentrum transferiert werden.**

#### ■ Kreislaufstabilisierung

Entsprechend der zugrundeliegenden Vasodilatation und hyperdynamen Zirkulation ist bei fehlender Kreislaufstabilisierung trotz adäquater Hydrierung der Einsatz von Vasokonstriktoren (Noradrenalin) über einen ZVK unter arterieller Drucküberwachung indiziert. Supraphysiologische Dosen von Hydrokortison (300 mg/Tag) können in Analogie zum septischen Schock den Bedarf an Noradrenalin senken [15].

#### ■ Beatmung

Eine höhergradige hepatische Enzephalopathie kann durch Aspirationsgefahr oder Sekretretention eine Respiratortherapie notwendig machen. Darüber hinaus kann eine oft ausgeprägte Agitiertheit des Patienten eine Sedierung und Intubation veranlassen. Pneumonien zählen zu den häufigsten Organinfektionen (50%) bei akutem Leberversagen. Eine Lungenbeteiligung im Rahmen eines Multiorganversagens (ARDS) ist als Kontraindikation für eine Transplantation zu werten. Zur Absenkung des Hirndrucks wird eine leichte Hyperventilation (Ziel- $p_a\text{CO}_2$  30–35 mm Hg) empfohlen. Eine stärkere therapeutische Hyperventilation ( $p_a\text{CO}_2$  <30 mm Hg) kann zur Kupierung refraktärer ICP-Spitzen eingesetzt werden (Management des Hirnödems ► unten).

■ **Tab. 44.3** Management des akuten Leberversagens

Antidottherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– N-Acetylcystein i.v. bei Paracetamol-Vergiftung</li> <li>– 150 mg/kg KG als Bolus à 50 mg/kg KG über 4 h · 100 mg/kg KG über 16 h</li> <li>– Silibinin i.v. bei <i>Amanita</i>-Intoxikation (5 mg/kg KG 4-mal täglich)</li> </ul>
Kausaltherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nukleos(t)id-Analogen bei akuter HBV-Infektion</li> <li>– Aciclovir/Ganciclovir/Famciclovir bei Herpeshepatitis (HSV-1, HHV-6, CMV, EBV)</li> <li>– Kortikosteroide bei Autoimmunhepatitis (Prednison 40–60 mg/Tag)</li> </ul>
Symptomatische Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Glukoseinfusionen (Zielzuckerspiegel 80–110 mg/dl)</li> <li>– Substitution von Albumin und Gerinnungsfaktoren</li> <li>– Hochlagerung des Oberkörpers um 30°</li> <li>– Milde Hypothermie (35–36°C)</li> <li>– N-Acetylcystein i.v. (im Frühstadium des ALV)</li> </ul>
Therapie der Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antibiotika (empirische Gabe von Breitspektrumantibiotika nach lokaler Resistenzlage bzw. gezielt nach Antibiotogramm)</li> <li>– Vasopressoren (Noradrenalin)</li> <li>– Kontinuierliche Häm(o)filtration frühzeitig bei Oligoanurie</li> <li>– Respiratortherapie (<math>p_a\text{CO}_2</math> 30–35 mm Hg)</li> </ul>
Extrakorporaler Lebersatz	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Experimentell (im Rahmen von Studien)</li> </ul>
Lebertransplantation	<ul style="list-style-type: none"> <li>– King's-College-Kriterien (■ Tab. 44.4)</li> <li>– Clichy-Kriterien (■ Tab. 44.5)</li> </ul>

#### ■ Sedierung

Aufgrund von Veränderungen am GABA-Rezeptor besteht eine erhöhte Sensitivität gegenüber Benzodiazepinen. Häufig genügt die alleinige Analgesie mit kurzwirksamen Opioiden. Bei erhöhtem Hirndruck kann eine stärkere Sedierung mit Barbituraten zur Vermeidung von Hirndruckspitzen und Krampfanfällen angezeigt sein. Nach neueren Daten kann alternativ Propofol (30–90 µg/kg KG/min) verwendet werden.

#### ■ Hepatische Enzephalopathie

Neben allgemeinen hirndrucksenkenden Maßnahmen erscheint aus pathophysiologischen Überlegungen die Elimination von Ammoniak wünschenswert (wie ► oben angeführt, sollte eine arterielle  $\text{NH}_3$ -Konzentrationen >200 µmol/l wegen der Gefahr einer Hirnstammklemmung unbedingt vermieden werden). Zu diesem Zweck kommen prinzipiell Laktulose (über Sonde bzw. rektal) und/oder L-Ornithin-L-Aspartat (intravenös) in Frage. Allerdings zeigte eine rezente randomisierte, placebokontrollierte Studie an 201 Patienten mit ALV keinen positiven Effekt von L-Ornithin-L-Aspartat auf arterielle Ammoniakspiegel bzw. auf das Überleben [1]. Ammoniak kann durch extrakorporale Verfahren (► unten) zumindest teilweise aus der Zirkulation entfernt werden.

#### ■ Gerinnungssubstitution

Eine Substitution von Gerinnungsfaktoren bzw. Frischplasma ist nur bei manifester Blutung bzw. vor geplanter Intervention indiziert. Die Gabe von Frischplasma ist zu bevorzugen (1 ml/kg KG führt zu Faktoranstiegen von 1–1,5%). Bei Prothrombinkomplexkonzentrationen ist Vorsicht geboten, da eine latente Verbrauchskoagulopathie beschleunigt werden könnte. Thrombozytenkonzentrate sollen pro-

phylaktisch bei einer Thrombopenie  $<10$  G/l verabreicht werden ( $<20$  G/l bei Sepsis), bei aktiver Blutung jedoch bereits bei  $<50$  G/l [6, 37]. Vor invasiven Prozeduren ist eine Thrombozytenzahl von  $>50$  G/l anzustreben.

#### ■ Antimikrobielle Therapie

Aufgrund der erhöhten Infektneigung und der Tatsache, dass unkontrollierte extrahepatische Infektionen eine Kontraindikation gegen eine Lebertransplantation darstellen, ist eine prophylaktische antibiotische Therapie beim ALV prinzipiell zu erwägen. Allerdings konnte dafür bisher kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.

#### ➤ Eine engmaschige mikrobiologische Überwachung (Blut-, Harn- und ggf. BAL-Kulturen) zur rechtzeitigen Erfassung bakterieller und fungaler Infektionen ist obligat [37].

#### ■ Virostatika

Die Verwendung von Virostatika (Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga) bei fulminanter Hepatitis B ist risikoarm und bei frühem Beginn effektiv. Die meisten Daten existieren für Lamivudin (100–150 mg/Tag), welches bei akuter Hepatitis B mit beginnendem Leberversagen (INR  $>2,0$ ) die Spontanheilung begünstigt bzw. in vielen Fällen eine Lebertransplantation überflüssig macht. Infektionen mit Viren der Herpesfamilie sollten insbesondere bei leukopenischen oder immunsupprimierten Patienten frühzeitig suspektiert werden, da effektive medikamentöse Therapien (Aciclovir, Ganciclovir, Fanciclovir) verfügbar sind.

#### ■ N-Acetylcystein

Die hochdosierte intravenöse Gabe von N-Acetylcystein (NAC) ist Therapie der Wahl bei Paracetamol-Vergiftung. NAC kann bei Verabreichung innerhalb von 10 h nach der Einnahme von Paracetamol die Entwicklung von Lebernekrosen verhindern; ein positiver Effekt auf die Überlebensrate wurde bis zu 72 h nach Ingestion beobachtet [14]. Das vom King's College Hospital (London) etablierte Schema umfasst einen einmaligen Behandlungszyklus. Rezente Daten zeigen einen Benefit von NAC auch beim nicht-Paracetamol-assoziierten ALV im Frühstadium [26]. (■ Tab. 44.3).

#### ■ Management des Hirnödems

Patienten mit höhergradiger Enzephalopathie benötigen ein engmaschiges neurologisches Monitoring mit spezieller Beachtung einer Hirndrucksymptomatik. Ob ein invasives Hirndruckmonitoring durchgeführt werden soll, wird kontrovers beurteilt [37]. Die kontinuierliche Überwachung des intrakraniellen Drucks (ICP, Ziel  $<20$  mm Hg) und des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP, Ziel  $>60$  mm Hg) ist sensitiver als die klinischen Hirndruckzeichen (► oben »Zerebrale Manifestationen«). Diesem theoretischen Vorteil steht aber eine beträchtliche Komplikationsrate (Blutung, Infektion) gegenüber. Ein Überlebensvorteil durch den Einsatz von Hirndrucksonden beim ALV konnte bisher nicht schlüssig nachgewiesen werden.

Eine Hochlagerung des Oberkörpers um  $30^\circ$  senkt den Hirndruck durch Verbesserung des venösen Abflusses und ist auch als Aspirationsprophylaxe sinnvoll. Bei akuten Hirndruckspitzen bzw. klinischen Hirndruckzeichen empfiehlt sich primär die Infusion von Mannitol 20% 0,5–1 g/kg KG über 15 min unter Beachtung der Diurese und Serumosmolalität ( $<320$  mOsmol). Bei fehlendem Ansprechen auf Mannitol können alternativ eine kurzfristige therapeutische Hyperventilation ( $p_a\text{CO}_2$  25–30 mm Hg), eine Propofol- bzw. Thiopental-Narkose oder eine therapeutische Hypothermie (► unten) eingesetzt werden.

#### ■ Nierenersatztherapie

Bei Oligoanurie empfiehlt sich der frühzeitige Einsatz einer extrakorporalen Nierenersatztherapie. Aufgrund der hämodynamischen Instabilität und der Gefahr rascher Osmolaritätsverschiebungen bei konventioneller Hämodialyse kommen bei höhergradiger Enzephalopathie primär kontinuierliche Verfahren in Frage. Als Antikoagulation wird bei thrombopenischen Patienten Epoprostenol bevorzugt, ggf. auch in Kombination mit niedrigdosiertem Heparin. Für eine extrakorporale Leberunterstützungstherapie wurde beim akuten Leberversagen bisher kein eindeutiger Benefit gezeigt (► Abschn. 44.3).

#### ■ Therapeutische Hypothermie

Aufgrund der Korrelation zwischen Körpertemperatur und intrakraniell Druck (► Abschn. 44.1.1 »Pathophysiologie«) erscheint eine therapeutische Hypothermie prinzipiell sinnvoll. In einer Pilotstudie konnte durch Kühlung des Patienten auf  $32\text{--}33^\circ\text{C}$  eine Senkung des ICP von 45 auf 16 mm Hg und eine Verbesserung des CPP von 45 auf 70 mm Hg erzielt werden [19]. Eine derartige therapeutische Hypothermie kommt v. a. bei therapieresistentem Hirnödem als Bridging zur Lebertransplantation in Frage. Mögliche Nachteile einer Hypothermiebehandlung sind gestörte Infektabwehr, beeinträchtigte Blutgerinnung und Herzrhythmusstörungen. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz von Hypothermie kann anhand der vorliegenden Daten nicht gegeben werden [45].

#### ■ Lebertransplantation (LTX)

Die notfallmäßige Lebertransplantation hat mit Überlebensraten von 50–80% einen wichtigen Fortschritt im Management des akuten Leberversagens gebracht. Netzwerke wie Eurotransplant ermöglichen mittels sog. »high-urgency (HU) requests« meist eine Organbeschaffung innerhalb von 48 h. Problematisch ist jedoch die Tatsache, dass aufgrund des Zeitdrucks oft marginale Spenderorgane akzeptiert werden müssen. Es stellt eine besondere klinische Herausforderung dar, Patienten mit potenziell fatalem Verlauf frühzeitig zu identifizieren und rechtzeitig einer Notfall-LTX zuzuführen.

Andererseits hat die Leber ein hohes Regenerationspotenzial, und unnötige Lebertransplantationen müssen vermieden werden. Bei persistierendem Leberversagen mit Syntheseausfall, progredienter Hyperbilirubinämie und renaler Dysfunktion ist das Abwarten einer Spontanregeneration meist durch Auftreten einer Sepsis oder Multiorganversagens kompliziert, welche eine klare Kontraindikation zur Transplantation darstellen. Das therapeutische Fenster zur Notfall-LTX ist somit sehr eng.

Zentrumsabhängig wurden verschiedene Kriterien für eine frühzeitige Indikationsstellung erarbeitet. Am besten validiert sind die britischen King's-College-Kriterien (eigene Kriterien für Paracetamol bzw. Non-Paracetamol; ■ Tab. 44.4) [34] sowie die französischen Clichy-Kriterien (■ Tab. 44.5), welche an Patienten mit fulminanter Virushepatitis erarbeitet wurden [5]. Eine Verbesserung der Prognosestellung bei Paracetamol-Intoxikation gelang durch Einbeziehung des Serumlaktats [4]. Weiterhin zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Prognose des ALV von der Ätiologie ( $>50\%$  Überleben ohne LTX bei Paracetamol, Hepatitis A, ischämischer Hepatitis und Schwangerschaftsfettleber [36]).

In verschiedenen Validierungsstudien bei durch Paracetamol und bei nicht durch Paracetamol bedingtem ALV zeigten die King's-College-Kriterien einen positiv-prädiktiven Wert von 70–100%, aber einen negativ-prädiktiven Wert von nur 25–94% [37]. Die Clichy-Kriterien waren bei ALV nichtviraler Ätiologie den

■ **Tab. 44.4** King's-College-Kriterien zur Notfall-LTX. (Nach O'Grady et al. [34]; Bernal et al. [4]).

Ursache	King's-College-Kriterien
Paracetamol-Intoxikation	pH-Wert <7,3 unabhängig vom Grad der Enzephalopathie <sup>1</sup> oder Laktat arteriell >3,5 mmol/l <sup>2</sup> oder innerhalb von 24 h: <ul style="list-style-type: none"> <li>— hepatische Enzephalopathie Grad 3/4 und</li> <li>— Prothrombinzeit &gt;100 s (INR &gt;6,5) und</li> <li>— Kreatinin &gt;300 µmol/l (3,4 mg/dl)</li> </ul>
Andere Ätiologien	Prothrombinzeit >100 s (INR >6,5) oder mindestens 3 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Alter &lt;10 oder &gt;40 Jahre</li> <li>— Ätiologie Non-A-E-Hepatitis, Halothan, Idiosynkrasie</li> <li>— Auftreten von Enzephalopathie &gt;7 Tage nach Beginn des Ikterus</li> <li>— Prothrombinzeit &gt;50 s (INR &gt;3,5)</li> <li>— Bilirubin &gt;300 µmol/l (&gt;17,4 mg/dl)</li> </ul>

<sup>1</sup> Gilt 24 h nach Aufnahme im Referenzzentrum und adäquater Rehydrierung.

<sup>2</sup> Bzw. >3 mmol/l 12 h nach adäquater Rehydrierung.

■ **Tab. 44.5** Clichy-Kriterien. (Nach Bismuth et al. [5]).

Alter	Clichy-Kriterien
Alter <30 Jahre	Hepatische Enzephalopathie Grad 2–4 plus Faktor V <20%
Alter >30 Jahre	Hepatische Enzephalopathie Grad 2–4 plus Faktor V <30%

King's-College-Kriterien unterlegen. Diese Limitationen sind bei der Indikationsstellung zur Notfall-LTX zu berücksichtigen.

#### 44.2.2 Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLV)

##### Definition

Beim akut-auf-chronischen Leberversagen («acute-on-chronic liver failure»; ACLF) handelt es sich um eine akute Verschlechterung der Leberfunktion auf dem Boden einer vorbestehenden, chronischen Hepatopathie (Leberzirrhose). Dies ist mit einer kritischen Verschlechterung der Prognose verbunden: die Krankenhausmortalität beträgt anhand der vorliegenden Daten 50–66%.

Die genaue Definition des ACLV ist noch im Fluss; derzeit ist folgende Arbeitsdefinition gängig [20]:

- akute Verschlechterung der Leberfunktion über 2–4 Wochen,
- präzipitierendes Ereignis (Infektion, GI-Blutung, Exazerbation der Grundkrankheit),
- Ikterus plus hepatische Enzephalopathie (Grad 2–4) und/oder hepatorenales Syndrom,
- SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment)-Score >8.

## Ätiologie

Zu den häufigsten präzipitierenden Ereignissen gehören Infektionen (z. B. Pneumonie, spontan-bakterielle Peritonitis, Harnwegsinfekt), schwere GI-Blutung (z. B. Ösophagusvarizenblutung) sowie die Exazerbation der Grundkrankheit (z. B. alkoholische Hepatitis oder akuter Schub einer chronischen Hepatitis B).

## Pathophysiologie

Zentral ist eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS) infolge bakterieller Infektionen oder alkoholischer Hepatitis. Die vermehrte Produktion von NO und proinflammatorischen Zytokinen kann über systemische Vasodilatation zur Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms beitragen. Anhand rezenter Daten wird auch die hepatische Enzephalopathie durch SIRS moduliert.

## Differenzialdiagnose

Die Identifizierung des auslösenden Ereignisses (► unten; ■ Tab. 44.7) steht im Vordergrund der differenzialdiagnostischen Überlegungen. Die Unterscheidung vom akuten Leberversagen gelingt meist anhand klinischer, bildgebender und/oder laborchemischer Zirrhosezeichen als Hinweis auf eine präexistente Hepatopathie.

## Klinik

Patienten mit ACLV werden meist wegen Ikterus, therapieresistentem Aszites (meist in Kombination mit einem hepatorenalen Syndrom) oder höhergradiger hepatischer Enzephalopathie auffällig.

### ■ Hepatorenales Syndrom (HRS)

Das hepatorenale Syndrom ist ein funktionelles Nierenversagen infolge fortgeschrittener Leberinsuffizienz. Es wird nach den aktuellen Diagnosekriterien des International Ascites Club wie folgt definiert [41]:

- Leberzirrhose mit Aszites,
- Serumkreatinin >1,5 mg/dl,
- Kein Abfall des Kreatinins (<1,5 mg/dl) nach mindestens 2-tägigem Absetzen von Diuretika und Plasmavolumenexpansion mit Albumin (1 g/kg KG/Tag),
- Fehlen von Schock,
- keine aktuelle oder rezente Therapie mit nephrotoxischen Substanzen,
- Fehlen einer parenchymatösen Nierenerkrankung (keine Proteinurie >500 mg/Tag, keine Mikrohämaturie, normales Nierensonogramm).

Pathogenetisch spielt eine renale Minderperfusion infolge systemischer Vasodilatation und reaktiver Aktivierung von Sympathikus und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine wichtige Rolle. Darüber hinaus wird die Existenz eines sog. hepatorenalen Reflexes diskutiert.

Je nach Verlauf unterscheidet man ein **HRS Typ 1** (rasch progrediente Form mit  $\geq 2$ -fachem Anstieg des Serumkreatinins auf >2,5 mg/dl innerhalb von 2 Wochen) und ein **HRS Typ 2** (chronische Form mit einem Serumkreatinin von 1,5–2,5 mg/dl).

Therapeutisch kann das HRS durch die Antagonisierung der systemischen Vasodilatation mit einem Vasokonstriktor (Terlipressin bzw. Noradrenalin) und/oder eine Plasmavolumenexpansion mittels Humanalbumin durchbrochen werden (► unten; ■ Tab. 44.7). In einer rezenteren randomisierten Studie waren Terlipressin und Noradrenalin, jeweils kombiniert mit Albumin, bei HRS Typ 1 gleich effektiv [43]. Eine prophylaktische Albumingabe nach spontan-bakterieller Peritonitis (SBP) und anderen bakteriellen Infektionen kann die Entwicklung eines HRS verhindern und das Überleben verlängern.

■ **Tab. 44.6** Schweregrade der HE (West Haven Criteria)

Grad	Kriterien
Grad 0	Mentalstatus normal; psychometrische Tests pathologisch (z. B. Zahlenverbindungstest)
Grad 1	Aufmerksamkeitsdefizit, Euphorie/Ängstlichkeit, Rechenschwäche
Grad 2	Lethargie, zeitliche Desorientierung, Persönlichkeitsveränderung, inadäquates Verhalten
Grad 3	Somnolenz bis Stupor, Verwirrtheit, grobe Desorientierung, bizarres Verhalten
Grad 4	Koma

■ **Tab. 44.7** Management des akut-auf-chronischen Leberversagens

Kontrolle der Auslöser	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Intensive Infektsuche und rasche antibiotische Therapie</li> <li>■ Kontrolle von gastrointestinalen Blutungen</li> <li>■ Alkoholabstinenz</li> </ul>
Hepatorenales Syndrom (HRS) Typ 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Monitoring der Diurese (Harnkatheter!)</li> <li>■ Plasmavolumenexpansion + Vasokonstriktor</li> <li>■ Humanalbumin: 1 g/kg KG am Tag 1, danach 20–40 g/Tag</li> <li>■ alternativ: ZVD-gesteuert (&gt;4 mm Hg)</li> <li>■ Terlipressin 3 mg/Tag (0,5 mg alle 4 h), bei Therapieresistenz alle 3 Tage verdoppeln bis zu maximal 12 mg/Tag</li> <li>■ alternativ: Noradrenalin 0,5–3 mg/h über ZVK</li> <li>■ bei Therapieresistenz evtl. Leberersatztherapie (► Abschn. 44.3) oder transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Prophylaxe:</b> Meiden von nephrotoxischen Substanzen; Volumentherapie mit Albumin bei SBP und anderen bakteriellen Infektionen</p>
Höhergradige hepatische Enzephalopathie (HE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ausgleich von Hypovolämie und Elektrolytentgleisungen</li> <li>■ Therapieversuch mit Flumazenil (okkulte Benzodiazepingabe?)</li> <li>■ Normale Proteinzufuhr (1,2 g/kg KG)<sup>2</sup></li> <li>■ Laktulose über Magensonde bzw. rektal (geringe Evidenz)</li> <li>■ L-Ornithin-L-Aspartat i.v. 20–40 g/Tag (Evidenz nur für HE Grad 1–2)</li> <li>■ Bei Therapieresistenz evtl. Leberersatztherapie (► Abschn. 44.2.3)</li> <li>■ Bei HE-Grad 4 großzügige Indikation zur Intubation (Aspirationsgefahr!)</li> </ul>
Leberersatztherapie	► Abschn. 44.2.3
Lebertransplantation	Höchstmögliche Priorität (Eurotransplant: T2)

<sup>1</sup> Voraussetzungen für TIPS-Implantation: Alter <65 Jahre, gute kardiale Pumpfunktion (EF >50%), keine früheren HE-Episoden, Bilirubin <5 mg/dl, Child-Pugh-Score <12, Option der Lebertransplantation.

<sup>2</sup> Proteinrestriktion führte in einer randomisierten Studie zu keiner rascheren Besserung des HE-Grads (Cordoba et al. [10]).

## ■ Hepatische Enzephalopathie (HE)

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist definiert als metabolisch induzierte, potenziell reversible Funktionsstörung des ZNS infolge akuter oder chronischer Leberdysfunktion bei Fehlen anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen [11]. Typischerweise findet sich ein grobschlägiger Tremor (Asterixis, »flapping tremor«). Klinisch wird die HE in 5 Schweregrade eingeteilt (West Haven Criteria; ■ Tab. 44.6).

Eine höhergradige HE (Grad 2–4) tritt beim Zirrhotiker meist episodisch – ausgelöst durch Infektion, GI-Blutung, Hypovolämie, Elektrolystörungen (Hypokaliämie) oder nach Benzodiazepingabe – auf. Bei HE-Grad 4 (Leberkoma) besteht aufgrund reduzierter Schutzreflexe eine erhöhte Aspirationsgefahr.

Therapeutisch stehen die Kontrolle der auslösenden Faktoren sowie ammoniakspiegelsenkende Maßnahmen im Vordergrund (■ Tab. 44.7).

Proteinrestriktion ist heute obsolet; in einer rezenten Studie verbesserten sich HE-Episoden unabhängig von normaler (1,2 g/kg KG) oder reduzierter Proteingabe [10]. Eine Metaanalyse mehrerer kleiner Studien ergab keine Evidenz für den Nutzen von nicht-absorbierbaren Disacchariden wie Laktulose [2]. Allerdings war Laktulose in einer rezenten randomisierten placebokontrollierten Studie an 140 Patienten in der Rezidivprophylaxe nach durchgemachter HE-Episode effektiv [44].

Eine weitere Therapieoption ist die Reduktion der ammoniakproduzierenden Darmflora mittels nichtabsorbierbarer Antibiotika, wie Neomycin, Paromomycin oder Rifaximin. Für Rifaximin (1100 mg/d p.o.) ist eine effektive Rezidivprophylaxe nach durchgemachter HE-Episode durch eine rezente Doppelblindstudie belegt [28]. Gute Evidenz anhand einer randomisierten placebokontrollierten Studie existiert auch für L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA), allerdings anhand der vorliegenden Daten nur bei HE Grad 0–2 [23]. Die Wirksamkeit bei geringgradiger HE rechtfertigt unseres Erachtens den Einsatz von LOLA auch bei höhergradiger HE, wobei aber betont werden muss, dass beim ALV kein Effekt auf arterielle Ammoniakspiegel bzw. auf das Überleben gezeigt werden konnte (► oben) Zu beachten ist die Kontraindikation zur LOLA-Infusion bei Serumkreatinin >3 mg/dl (z. B. bei begleitendem HRS).

Oft bessert sich eine höhergradige HE durch alleinigen Elektrolyt- und Flüssigkeitsausgleich.

## Management

Im Vordergrund stehen die Kontrolle der auslösenden Faktoren und die symptomatische Therapie der sekundären Endorganversagen (HRS, HE; ■ Tab. 44.7).

➤ **Da Infektionen zu den häufigsten Auslösern zählen, ist eine intensive Infektsuche (Thoraxröntgenaufnahme, diagnostische Parazentese, Harn- und Blutkulturen!) und rasche antibiotische Therapie (Soforttherapie empirisch je nach lokaler Resistenzlage, danach möglichst gezielter Antibiotikaeinsatz nach Antibiogramm) sehr wichtig.**

Eine Kausaltherapie ist angesichts der weitgehend unbekanntenen Pathophysiologie gegenwärtig nicht möglich. Zum Stellenwert der extrakorporalen Leberersatztherapie ► Abschn. 44.3.

Ein aggressives Management auf der Intensivstation kann die akute Lebensgefahr in vielen Fällen abwenden, doch besteht aufgrund der persistierenden chronischen Leberinsuffizienz ein hohes Risiko für rezidivierendes ACLV. Langfristig kann die Prognose nur durch eine rasche Lebertransplantation mit höchstmöglicher Prioritätsstufe (im Eurotransplant-Bereich T2-Listung) verbessert werden, wobei jedoch die Verfügbarkeit von Spenderorganen limitierend ist. Im Fall einer floriden Alkoholhepatitis als Auslöser spielt

auch die Frage der Abstinenz bzw. des Rückfallrisikos eine wichtige ethische Rolle.

### 44.3 Extrakorporaler Leberersatz

Künstliche Leberersatzverfahren werden bereits seit über 2 Jahrzehnten – bisher ohne einen durchschlagenden klinischen Erfolg – entwickelt. Angesichts der sehr komplexen Funktionen der Leber (Galleproduktion, Entgiftung, Synthese, Stoffwechsellhomöostase, Immunfunktion) mag dies nicht verwundern. Während zu Beginn vorwiegend **bioartifizielle Systeme** entwickelt wurden, liegt derzeit der Fokus der Entwicklung auf zellfreien **Detoxifikationssystemen**. Letztere können nur die Teilfunktion »Entgiftung« ersetzen, und man sollte daher besser von »Leberunterstützung« (»artificial liver support«) als von »Leberersatz« sprechen. ■ Tab. 44.8 zeigt die extrakorporalen Leberunterstützungssysteme.

#### Bioartifizielle Systeme

Bioartifizielle Systeme enthalten Hepatozyten menschlicher oder tierischer Herkunft in Bioreaktoren, welche nicht nur Entgiftungs-, sondern auch Synthesefunktionen übernehmen sollen. Dabei wurden kryopräservierte Hepatozyten aus überzähligen Spenderlebern, humanen Tumorzelllinien und Schweinehepatozyten eingesetzt. Limitierend sind die geringe erreichbare Leberzellmasse (50–200 g), die fehlende physiologische Architektur des Leberzellverbandes entlang von Hohlfasern (fehlendes Stroma, fehlendes Pfortader- und Gallengangs-system) und die beträchtlichen Kosten.

#### Detoxifikationssysteme

Detoxifikationssysteme sollten primär die Entgiftungsfunktion der Leber unterstützen und dadurch die Leberregeneration begünstigen. Ein wichtiges Element ihres Benefits dürfte die Therapie von Endorganversagen sein (Entfernung von Ammoniak bei der hepatischen Enzephalopathie, Entfernung von zirkulierenden Vasodilatoren und harnpflichtigen Substanzen bei hepatorenalem Syndrom). Die ersten derartigen Verfahren, die Hämo-perfusion über Aktivkohle und das BiologicDT-System, wurden inzwischen wegen fehlender Wirksamkeit wieder verlassen.

#### ■ MARS

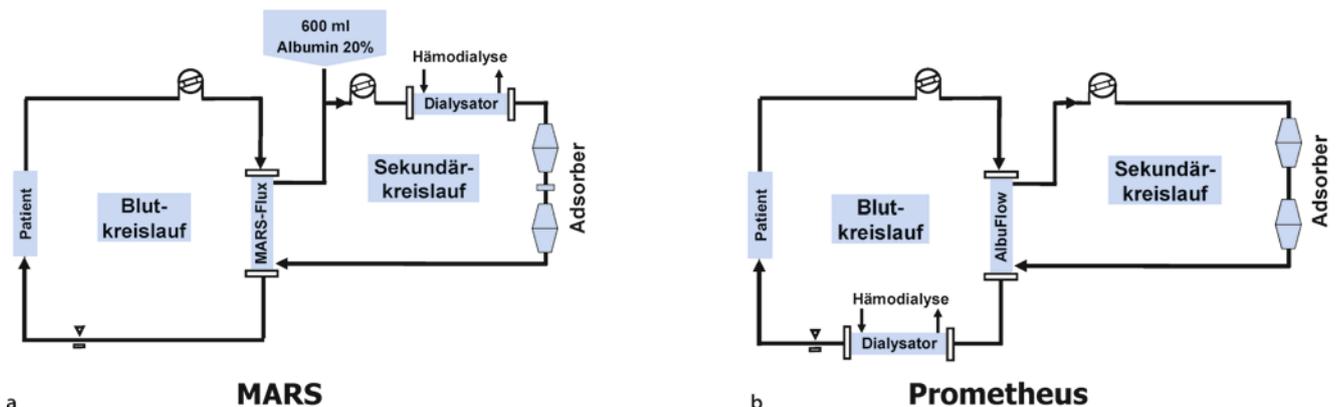
Das Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS; Gambro; ■ Abb. 44.3a), eine Form der Albumindialyse, wurde an der Universität Rostock entwickelt, ist seit 1999 CE-zertifiziert und stellt das

■ Tab. 44.8 Extrakorporale Leberunterstützungssysteme

System	Beispiele
Bioartifizielle Systeme	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ELAD (»extracorporeal liver assist device«)</li> <li>– BAL (»bioartificial liver«, HepatAssist)</li> <li>– AMC-BAL (Academic Medical Center [Amsterdam] »bioartificial liver«)</li> <li>– MELS (»modular extracorporeal liver support«)</li> </ul>
Zellfreie Systeme	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hämo-perfusion über Aktivkohle (»charcoal hemoperfusion«)</li> <li>– BiologicDT (»sorbent suspension dialysis«)</li> <li>– MARS (»molecular adsorbents recirculation system«)</li> <li>– Prometheus (»fractionated plasma separation and adsorption« FPSA)</li> </ul>

zuletzt am häufigsten eingesetzte Therapieverfahren dar. Im Blutkreislauf befindet sich ein spezieller Filter (MARS-Flux) mit einer Porengröße von 50 kD, welcher für Albumin undurchlässig ist, aber den Übertritt von hydrophoben Substanzen (Toxinen) ermöglicht. Im Sekundärkreislauf zirkuliert eine Albuminlösung hoher Konzentration. Ein Dialysatkreislauf mit einem Low-flux-Dialysator ist am Sekundärkreislauf nachgeschaltet.

In zwei kleinen randomisierten Studien bei ACLV zeigte MARS einen Überlebensvorteil gegenüber Hämodiafiltration (beim hepatorenalen Syndrom) bzw. Standardtherapie. In der letzteren Studie an 24 Patienten mit ikterischem Leberversagen unterschiedlicher Ätiologie (vorwiegend schwere alkoholische Hepatitis mit Leberzirrhose) wurde das 30-Tage-Überleben von 6/12 in der Kontrollgruppe auf 11/12 in der MARS-Gruppe verbessert [17]. Eine größere randomisierte Multizenterstudie an 70 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose zeigte eine beschleunigte Verbesserung höhergradiger HE aber keinen Überlebensvorteil durch MARS [16]. Präliminäre Daten einer randomisierten Studie an 102 Patienten mit ALV (FULMAR Study; Saliba u. Mitarbeiter; AASLD 2008) zeigen keinen Überlebensvorteil durch MARS, jedoch einen positiven Trend in einer Subgruppe mit Paracetamol-Intoxikation. Eine weitere randomisierte Multizenterstudie (RELIEF Study) an 189 Patienten mit ACLV zeigte anhand präliminärer Daten ebenfalls keinen Überlebensvorteil durch MARS gegenüber der Standardtherapie (28-Tage-Überleben 59% vs. 60%). Ein wahrscheinlicher Benefit durch MARS ist jedoch bei therapierefraktärem cholestatischem Pruritus anhand



■ Abb. 44.3a, b Schematische Darstellung von MARS (a) und Prometheus-System (b). An den Blutkreislauf sind jeweils ein Sekundärkreislauf, in welchem albumingebundene Toxine adsorbiert werden, sowie ein Dialysatkreislauf gekoppelt. Die beiden Systeme unterscheiden sich in den Filtern des Blutkreislaufs (MARS-Flux vs. AlbuFlow, Erklärung ► Text), den Adsorbentien und Dialysatoren sowie der Anordnung des Dialysatkreislaufs

mehrerer kleiner unkontrollierter Studien und Fallserien dokumentiert.

#### ■ Prometheus

Das Prometheus-Verfahren (Fractionated Plasma Separation and Adsorption, FPSA; Fresenius Medical Care;  Abb. 44.3b) hat ebenso wie das MARS einen Blut-, Sekundär- und Dialysatkreislauf, unterscheidet sich aber im Aufbau und in den verwendeten Filtern. Der Blutfilter (AlbuFlow) hat eine größere Porengröße von 300 kD und ist damit durchlässig für das patienteneigene Albumin, welches im Sekundärkreislauf direkt über die Adsorber geführt wird. Der Dialysatkreislauf ist parallel an den Blutkreislauf angeschlossen und enthält einen High-flux-Dialysator.

In einer randomisierten Cross-over-Studie an 8 Patienten mit ACLV konnten wir mit beiden Systemen eine vergleichbare Bilirubinelimination bei etwas höherer Bilirubin clearance durch Prometheus zeigen [25]. Präliminäre Daten einer rezenten randomisierten Multizenterstudie an 145 Patienten mit ACLV (HELIOS Trial) zeigen keinen Benefit von Prometheus gegenüber der Standardtherapie (28-Tage-Überleben 66% vs. 63%).

#### Indikationen

Der Einsatz extrakorporaler Leberunterstützungssysteme ist anhand der aktuellen Datenlage (rezente Negativstudien mit MARS bzw. Prometheus, siehe oben) nach wie vor als experimentell anzusehen. Der in anfänglichen kleinen Studien berichtete Benefit von MARS beim ACLV konnte in größeren Patientenkollektiven nicht bestätigt werden. Weitere Studien mit verbesserter Patientenselektion und/oder wirksameren Leberersatzsystemen sind wünschenswert.

#### Literatur

- Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK (2009) Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 136 (7): 2159–2168
- Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C (2004) Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 328 (7447): 1046. Epub 2004 Mar 30
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Ketevan P, Garcia-Ruiz E, et al. (2005) Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 129: 512–521
- Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J (2002) Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 359 (9306): 558–563
- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, Azoulay D, Ducot B, Chiche L (1995) Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 222 (2): 109–119
- British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force (Chairman P. Kelsey) (2003) Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 122: 10–23
- Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B (2000) Prevalence of liver disease and contribution factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 132 (7): 525–532
- Chung C, Buchman AL (2002) Postoperative jaundice and total parenteral nutrition-associated hepatic dysfunction. *Clin Liver Dis* 6: 1067–84
- Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P (1999) Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 29 (3): 648–653
- Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J (2004) Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 41 (1): 38–43
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT (2002) Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35 (3): 716–721
- Fuchs S, Bogomilski-Yahalom V, Platiel O, Ackerman Z (1998) Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroenterol* 26 (3): 183–186
- Gibson PR, Dudley FJ (1984) Ischemic hepatitis clinical features, dignosis and prognosis. *Aust NZ J Med* 14: 822–825
- Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R (1990) Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 335 (8705): 1572–1573
- Harry R, Auzinger G, Wendon J (2003) The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 23 (2): 71–77
- Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, McGuire B, Lynch P, Mehta R, Larsen FS, Gornbein J, Stange J, Blei AT (2007) Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 46 (6):1853–1862
- Heemann U, Treichel U, Look J, Philipp T, Gerken G, Malago M, Klammt S, Loehr M, Liebe S, Mitzner S, Schmidt R, Stange J (2002) Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 36 (4 Pt 1): 949–958
- Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller F (2003) Hypoxic hepatitis. Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine* 82 (6): 392–406
- Jalan R, Damink SW, Deutz NE, Lee A, Hayes PC (1999) Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 354 (9185): 1164–1168
- Jalan R, Williams R (2002) Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 20 (3): 252–61
- Jalan R, Sen S, Williams R (2004) Prospects for extracorporeal liver support. *Gut* 53 (6): 890–898
- Johnson RD, O'Connor ml, Kerr RM (1995). Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase. *Am J Gastroenterol* 90 (8): 1244–1245
- Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, Hendricks R, Kruger B, Kuklinski B, Meister H, Otto HJ, Rink C, Rosch W, Stauch S (1997) Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 25 (6): 1351–1360
- Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PG; Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group (2007) Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 35(4):1099–1104
- Krisper P, Haditsch B, Stauber R, Jung A, Stadlbauer V, Trauner M, Holzer H, Schneditz D (2005) In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol* 43: 451–457
- Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, Davern TJ 2nd, Murray NG, McCashland T, Reisch JS, Robuck PR; Acute Liver Failure Study Group (2009) Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 137 (3): 856–864
- Lefkowitz J (1982) Bile ductular cholestasis: an ominous histopathologic sign related to sepsis and »cholangitis lenta«. *Human Pathol* 13: 19–24
- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP (2010) Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 362:1071-1081
- Mariat G, Mahul P, Prevot M, De Filippis J, Cuilleron M, Dubois F, et al. (2000) Contribution of ultrasonography and cholecintigraphy to the diagnosis of acute acalculous cholecystitis in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 26: 1658–1663
- McChesney JA, Northup PG, Bickston SJ (2003) Acute acalculous cholecystitis associated with systemic sepsis and visceral arterial hypoperfusion: a case series and review of pathophysiology. *Dig Dis Sci* 48 (10): 1960–1970
- Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ et al. (2005) Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 61 (2): 135–145

- 32 Mitzner S, Klammt S, Stange J, Schmidt R (2006) Albumin regeneration in liver support – comparison of different methods. *Ther Apher Dial* 10 (2): 108–117
- 33 Moseley RH (2004) Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 8: 83
- 34 O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R (1989) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97 (2): 439–445
- 35 O'Grady JG, Schalm SW, Williams R (1993) Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 342 (8866): 273–275
- 36 Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 137 (12): 947–954
- 37 Polson J, Lee WM (2005) AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 41: 1179–1197
- 38 Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R (1996) Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 16 (4): 389–402
- 39 Roslyn JJ, Pitt HA, Mann LL, Ament ME, DenBesten L (1983) Gallbladder disease in patients on long-term parenteral nutrition. *Gastroenterology* 84: 148–154
- 40 Ruemmele P, Hofstaedter F, Gelbmann CM; Medscape (2009) Secondary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6 (5): 287–295
- 41 Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V (2007) Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 56 (9): 1310–1318
- 42 Seeto RK, Fenn B, Rockey DC (2000) Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 109 (2): 109–113
- 43 Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK (2008) An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 103 (7): 1689–1697
- 44 Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK (2009) Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 137 (3): 885–891
- 45 Stravitz RT, Larsen FS (2009) Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med* 37 (7 Suppl): S258–S264
- 46 Strazzabosco M, Fabris L, Spirli C (2005) Pathophysiology of cholangiopathies. *J Clin Gastroenterol* 39, Suppl 2: 90–102
- 47 Towbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG (2003) Does the patient have acute cholecystitis? *JAMA* 289 (1): 80–86
- 48 Trauner M, Fickert P, Stauber RE (1999) Inflammation-induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 14 (10): 946–959