

Akutes und chronisches Leberversagen

C. Sarrazin, M.D. Schneider, W.O. Bechstein, S. Zeuzem

- 63.1 Akutes Leberversagen (ALV) – 830**
 - 63.1.1 Begriffsbestimmung – 830
 - 63.1.2 Epidemiologie – 830
 - 63.1.3 Diagnose – 830
 - 63.1.4 Spezifische Diagnose und Therapie – 830
 - 63.1.5 Prognose und Lebertransplantation – 835
- 63.2 Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLV) – 835**
- 63.3 Intensivmedizinisches Management und Therapie der Komplikationen des ALV und ACLV – 836**
 - 63.3.1 Hepatische Enzephalopathie (HE) – 836
 - 63.3.2 Renale Dysfunktion – 837
 - 63.3.3 Hyponatriämie – 838
 - 63.3.4 Alkoholische Hepatitis (ASH) – 838
 - 63.3.5 Gastrointestinale Blutung – 838
 - 63.3.6 Infektionen – 839
 - 63.3.7 Aszites, spontan-bakterielle Peritonitis (SBP) – 839
 - 63.3.8 Koagulopathie – 839
 - 63.3.9 Beatmung und Sedierung – 840
- Literatur – 840**

63.1 Akutes Leberversagen (ALV)

63.1.1 Begriffsbestimmung

Das akute Leberversagen (ALV) stellt ein heterogenes klinisches Syndrom mit weiterhin hohen Mortalitätsraten dar. Die Definition des akuten Leberversagens ist uneinheitlich (Wlodzimirow et al. 2012). Die Hauptfaktoren, die ein ALV definieren, sind die rasche Entwicklung einer Koagulopathie und einer hepatischen Enzephalopathie (HE) bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung. Der zeitliche Ablauf zwischen den ersten Symptomen (meist Ikterus) und dem Auftreten der HE variiert zwischen wenigen Tagen bis zu 26 Wochen abhängig von der Ätiologie des ALV.

Eine früher gängige Einteilung unterscheidet zwischen einem hyperakuten (<7 Tage), akuten (7–28 Tage) und subakuten (4–26 Wochen) Verlauf. Prognostisch entscheidend ist jedoch nicht der zeitliche Verlauf, sondern die Ursache des ALV, sodass diese Einteilung nur noch klinisch beschreibende Bedeutung hat.

63.1.2 Epidemiologie

Ein ALV stellt mit jährlich schätzungsweise 200–500 Fällen in Deutschland eine insgesamt seltene Erkrankung dar (Canbay et al. 2011). Eine aktuelle retrospektive Analyse der Ursachen eines ALV in Deutschland zeigte, dass mittlerweile das medikamentös induzierte Leberversagen die Hauptursache (41 % der Fälle) ist (Hadem et al. 2012b). Auch wenn hierbei das Acetaminophen (Paracetamol)-induzierte ALV mit 9 % der Gesamtfälle einen bedeutenden Teil ausmacht, ist dieser Anteil im Vergleich zu US-amerikanischen Daten niedrig (dort bis zu 51 % der Fälle) (Larson et al. 2005). Im Vergleich zu historischen Daten hat der Anteil des viral bedingten ALV abgenommen (21 %). Bei fast 1/4 der Fälle bleibt die Ursache ungeklärt (Tab. 63.1).

63.1.3 Diagnose

Aufgrund möglicher spezifischer Therapien bei verschiedenen Auslösern des ALV ist es von entscheidender prognostischer Bedeutung, diese rechtzeitig zu erkennen. Bei Hinweisen auf ein ALV ist daher eine umfangreiche und sofortige Diagnostik notwendig. Für die Notwendigkeit einer Verlegung in ein Transplantationszentrum bei Zeichen einer Leberfunktionsstörung existieren spezifische Kriterien (z. B. King's-College-, Clichy-Kriterien; ► unten). Neben einer – soweit möglich – zielgerichteten (Fremd-) Anamnese (Einnahme von toxischen Substanzen, Symptombeginn, Risikoverhalten, Auslandsaufenthalte) und einer geeigneten dynamischen Bildgebung des Abdomens (Duplexsonographie, Kontrastmittel-CT), sind Laboruntersuchungen von richtungweisender Bedeutung. Zur Grundabklärung wird die Bestimmung der in Tab. 63.2 genannten Marker empfohlen. Weitere spezifische Untersuchungen ergeben sich aus der vermuteten Ätiologie.

63.1.4 Spezifische Diagnose und Therapie

Medikamentös induziertes Leberversagen

■ Acetaminophen (Paracetamol)-induziertes Leberversagen

Das ALV durch Intoxikation mit Acetaminophen (Paracetamol, akzidentell oder suizidal) ist dosisabhängig. Eine Einzeldosis von

■ Tab. 63.1 Ursachen des ALV in Deutschland (Hadem et al. 2012b)

	Häufigkeit (in %)	Überleben ohne LTX (in %)
Medikamenten-induziert (ohne Acetaminophen)	32	46
Acetaminophen	9	70
Amatoxin	2	100
Viral	21	30
Autoimmun	3	33
M. Wilson	3	0
Vaskulär	2	0
Malignität	3	0
Schwangerschaft	3	66
Unbekannt	24	19
Sonstige	4	20
Mehrere Ursachen bei einem Patienten möglich, daher Summe > 100 %.		

150 mg/kg KG wird als toxische Grenze angesehen. Üblicherweise werden bei Erwachsenen Tagesdosen von maximal 6 g als unbedenklich eingestuft. Bei geringem Körpergewicht, chronischen Erkrankungen und Alkoholikern können jedoch bereits Dosen um 100 mg/kg KG (Tagesdosis von ca. 4 g) ein ALV auslösen. Dabei scheint eine gleichzeitige Alkoholintoxikation aufgrund von einer Cytochrom-P450–2E1-Enzyminhibition eher protektiv zu sein, während die fehlende Einnahme von Alkohol bei Alkoholikern das Risiko eines Leberversagens erhöht.

Bei der hepatischen Glukuronidierung von Paracetamol wird ein geringer Teil zu N-Acetyl-p-Benzoquinon-Imine (NAPQI) metabolisiert. NAPQI wird durch Glutathion verstoffwechselt und renal ausgeschieden. Bei exzessiver Anhäufung im Rahmen einer Überdosierung oder auch mangelnden Glutathionreserven (beispielsweise durch Fasten oder bei Alkoholikern) reicht die Bindungskapazität des Glutathions nicht mehr aus, sodass NAPQI kovalent an intrazelluläre Proteine bindet und so zur Leberzellnekrose führt (Fontana 2008).

Neben der Anamnese ist das laborchemische Bild mit im Verlauf massiv erhöhten Transaminasen und relativ geringen Bilirubinwerten sowie der Acetaminophenspiegelnachweis im Blut wegweisend. Anhand des Rumack-Matthew-Normogramms (Abb. 63.1) lässt sich mit Hilfe des Acetaminophen-Spiegels und der Zeit nach Ingestion von Acetaminophen eine Vorhersage über die zu erwartende Hepatotoxizität treffen (Rumack u. Matthew 1975). Als weitere Komplikation tritt häufig ein akutes Nierenversagen auf.

➤ **Entscheidend für die Prognose ist die Zeit von der Ingestion bis zur medizinischen Behandlung. N-Acetylcystein (NAC) ist das spezifische Antidot von Acetaminophen zur Metabolisierung.**

N-Acetylcystein (NAC) muss bereits bei Verdacht auf eine Paracetamol-Intoxikation so früh wie möglich (innerhalb von 10 h nach Ingestion) verabreicht werden. Ein Beginn bis 36 h nach Ingestion scheint jedoch auch noch eine günstige Wirkung auf die Entwicklung der hepatischen Enzephalopathie zu haben. Aufgrund der häufigen

Tab. 63.2 Laborchemische Diagnostik „Leberversagen“

Basislabor + Differenzialblutbild; Blutgasanalyse + Laktatbestimmung	
Erweiterte Leberfunktionsdiagnostik	Bilirubin (direkt, indirekt), AST, ALT, GGT, AP, GLDH, Gesamt-Eiweiß, Albumin, Cholinesterase, Ammoniak, AFP
Erweiterte Gerinnungsdiagnostik	INR (Quick), PTT, AT III, Fibrinogen, Faktor II, Faktor V, Faktor VII
Schwangerschaftstest	
Toxikologisches Screening	Drogenscreening, Alkoholtest, Acetaminophen-Spiegelbestimmung
Autoimmunmarker	ANA, SMA, LKM, SLA (p-ANCA, AMA) Gesamt-IgG,- IgM,- IgA
Infektiologisches Screening	Blut- und Urinkultur anti-HAV-IgM, -IgG HBs-Ag, anti-HBc-IgG, anti-HBc-IgM, HBe-Ag, HBV-DNA, anti-HBs, anti-HBe (bei pos. HBs-Ag) anti-HDV) anti-HCV und HCV-RNA anti-HEV-IgG,- IgM (HEV-RNA im Stuhl) anti-CMV-IgG,- IgM, pp65-Ag, CMV-DNA anti-EBV: EBNA-1-IgG, VCA-IgG, VCA-IgM anti-HSV-IgG,- IgM, HSV-DNA anti-HIV Leptospirose-Ak (Direktnachweis in Blut-/ Urinkultur) Bei Leberabszessen: Aktinomykose-Direktpräparat, Entamoebahistolytica-Ak Bei Reiseanamnese und Fieber: u. a. Malaria-Diagnostik („dicker Tropfen“), Dengue-Virus-RNA Gelbfieber-RNA
Metabolisches Screening	Coeruloplasmin (ggf. Kuper in Serum und Urin) aa-1-Antitrypsin (ggf. Genotypisierung) Eisenstatus (Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung, Ferritin, ggf. HFE-Genanalyse)

Übelkeit und des Erbrechens als unerwünschter Wirkung sowie der möglichen fulminanten Verschlechterung des Patientenzustandes im Verlauf ist die intravenöse der oralen Gabe vorzuziehen. Als Bolus werden 150 mg/kg KG innerhalb von 15 min gefolgt von 50 mg/kg KG über 4 h und 100 mg/kg KG über weitere 16 Stunden gegeben (Prescott et al. 1979). In schweren Fällen soll die Therapie bis zur klinischen Besserung fortgeführt werden.

Wenn die Ingestion maximal 4 h zuvor erfolgte, sollte Aktivkohle zur Minderung der Absorption (Dosis 0,5–1,0 g/kg KG) gegeben werden. Zur Vermeidung einer Aspiration ist hierbei auf ein erhaltenes Bewusstsein zu achten, da die Kohlegabe zu Erbrechen führen kann (► Kap. 97), ggf. ist eine Schutzintubation zu erwägen.

Medikamentenassoziierte Leberschädigung („drug-induced liver injury“, DILI)

Medikamente können als Nebenwirkung alle Formen der Lebererkrankungen von einem chronischen Schädigungsbild bis hin zum akuten Leberversagen auslösen. Eine Vielzahl von Medikamenten ist als Ursache eines akuten Leberversagens beschrieben worden. Anders als beim Acetaminophen-induzierten ALV liegt hier meist eine dosisunabhängige idiosynkratische Reaktion auf die Substanz vor.

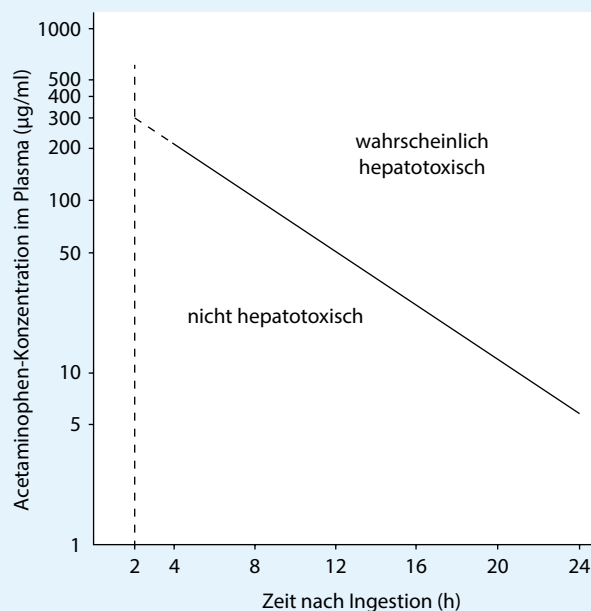


Abb. 63.1 Rumack-Matthew-Normogramm bei Acetaminophen-Intoxikation. (Adaptiert nach Rumack u. Matthew 1975)

Die Leberschädigung manifestiert sich in der Regel als subakutes Leberversagen über mehrere Wochen bis Monate. Die Latenzzeit nach Einnahme der Medikation ist üblicherweise relativ kurz im Bereich von wenigen Tagen bis Wochen, kann aber im Einzelfall auch mehrere Monate betragen.

Die definitive Diagnose eines DILI sollte erst nach Ausschluss aller anderen Auslöser erfolgen.

Eine genetische Prädisposition durch Polymorphismen im Bereich der Medikamentenmetabolisierung scheint eine Rolle zu spielen, ist bisher für die meisten Fälle aber nicht im Detail geklärt (Ghabril et al. 2010)

Antibiotika sind der häufigste Verursacher einer medikamentös induzierten Leberschädigung (Chalasan et al. 2008). Aufgrund des breiten Einsatzes ist in Deutschland auch die Phenprocoumon-induzierte Hepatotoxizität zu bedenken. Einen Risikofaktor stellt hierbei das wiederholte An- und Absetzen (z. B. bei häufigen medizinischen Eingriffen) dar (Schimanski et al. 2004).

Als potenzielle Auslöser eines ALV sind neben zugelassenen Medikamenten unbedingt Nahrungsergänzungsmittel, verschiedene pflanzliche Stoffe (z. B. Kavapflanze, Schöllkraut), Kräutertees oder auch Produkte zur Gewichtsreduktion (LipoKinetix, MaHuang/Ephedra) und anabolikahaltige Muskelaufbaupräparate sowie Drogen (z. B. Ecstasy, Kokain) in Betracht zu ziehen.

Die Primärmaßnahme ist das Absetzen der verdächtigten Substanz. Eine probatorische Therapie mit Kortikosteroiden ist nur bei Hinweisen auf eine Hypersensitivitätsreaktion („drug-induced hypersensitivity syndrome“, DIHS; „drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“, DRESS) indiziert (Lee et al. 2012). Diese sind gekennzeichnet durch weitere Befunde wie Hautausschläge, Eosinophilie oder Fieber.

Eine Therapie mit NAC analog zur Acetaminophen-Vergiftung zeigte im Rahmen einer kontrollierten-randomisierten Studie einen signifikanten Vorteil in Bezug auf das transplantationsfreie Überleben. Besonders deutlich war dies bei Patienten mit erst- oder zweit-

gradiger hepatischer Enzephalopathie und DILI, Patienten mit höhergradiger HE profitieren nicht vom NAC-Einsatz (Lee et al. 2009).

Toxisches Leberversagen

■ Pilzvergiftung

Mehr als 90 % der Pilzvergiftungen, die einer medizinischen Behandlung bedürfen, sind durch das hitzebeständige Amatoxin des **Amanita phalloides (Knollenblätterpilz)** verursacht. Besonders in der Pilzsaison ab August treten gehäuft Pilzvergiftungen auf. Eine Verwechslung des Knollenblätterpilzes mit meist in Osteuropa heimischen nicht toxischen Champignonarten führt zur akzidentellen Intoxikation bei unerfahrenen Pilzsammlern. Die letale Toxindosis (0,1 mg/kg KG) ist regional verschieden und kann bereits durch Verzehr eines Pilzes erreicht werden. Nach intestinaler Resorption hemmt das Amatoxin die RNA-Polymerase II der Hepatozyten, was über eine verminderte Proteinsynthese zum Zelltod führt. Trotz biliärer Sekretion des Amatoxins kann es über den enterohepatischen Kreislauf erneut aufgenommen werden und dadurch weitere Nekrosen der Hepatozyten induzieren (Santi et al. 2012).

Charakteristischere zeigen sich im klinischen Verlauf nach einer Inkubationszeit von 6–40 h teils heftige gastrointestinale Symptome, die nach weiteren 12–24 h abklingen. Nach einer 2. Phase mit einer trügerischen klinischen Besserung treten in der 3. Phase erste Zeichen des beginnenden Leberversagens auf. Daneben zeigt sich zum einen durch die Flüssigkeitsverluste während der gastrointestinalen Phase ein prärenales sowie zum anderen aufgrund direkter Nephrotoxizität des Amatoxins ein intrarenales Nierenversagen.

Amatoxinkonzentrationen sind im Urin messbar.

➤ **Es ist wichtig, neben dem Indexpatienten alle weiteren Personen mit möglicher Intoxikation durch das Pilzgericht zu identifizieren.**

Magenspülungen und induziertes Erbrechen sind aufgrund des meist zu lang zurück liegenden Verzehrs nicht erfolgreich. Neben der symptomatischen Therapie mit ausreichender Flüssigkeitstherapie wird den Patienten Aktivkohle (0,5–1,0 g/kg KG), NAC (nach Schema der Acetaminophen-Vergiftung; ► oben) und Silibinin (20–50 mg/kg KG/Tag) verabreicht. Das Mariendistelderivat Silibinin verhindert die hepatozelluläre Aufnahme des Amatoxins durch nichtkompetitive Inhibition des OATP1B3-Transporters an der basolateralen Hepatozytenmembran. Auch Penicillin G weist diese inhibitorischen Eigenschaften bei jedoch deutlich höheren Dosen auf (Letschert et al. 2006). Ein zusätzlicher klinischer Benefit durch die Penicillin-Gabe konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Enjalbert et al. 2002, Ganzert et al. 2008). Einen vielversprechenden Therapieansatz zur Toxinelimination stellen extrakorporale Detoxifikationssysteme wie MARS und Prometheus dar (► Kap. 40; Bergis et al. 2012).

Virale Hepatitis

Virale Hepatitiden spielen als Auslöser des ALV v. a. in Regionen mit niedrigen Hygienestandards und hoher Prävalenz chronischer Hepatitiden eine bedeutende Rolle. Klinisch sind die akuten Hepatitiden nicht voneinander zu unterscheiden. Nach einem Prodromalstadium mit gripalen Symptomen, rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden sowie Übelkeit und Erbrechen kann ein Ikterus auftreten, der im Rahmen einer fulminanten Hepatitis von einer Gerinnungsstörung und Zeichen der HE begleitet wird.

Hepatitis A (HAV) Nach Auslandsaufenthalten ist bei nicht geimpften Personen an eine Hepatitis A (HAV) zu denken. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral. Die Mehrzahl der Infektionen in Deutschland ist

nicht direkt mit einer Reiseanamnese verbunden (vermutlich aber indirekt ausgelöst durch einen Reiseindexfall). Eine spezifische Therapieoption liegt nicht vor.

Hepatitis B (HBV) Bei Zeichen einer Einschränkung der Lebersynthese im Verlauf einer akuten Hepatitis-B-Infektion (TPZ < 50 %, INR > 1,5) ist eine antivirale Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga indiziert (Cornberg et al. 2011). Unkontrollierte Studien mit größeren Patientenzahlen liegen bisher nur zum Einsatz von Lamivudin vor (Tillmann et al. 2006). Aufgrund der generell guten Verträglichkeit und der stärkeren antiviralen Potenz kann auch der Einsatz von Entecavir oder Tenofovir empfohlen werden. Im Rahmen einer Chemotherapie oder anderen immunsuppressiven Therapien (v. a. CD-20-Antikörper) kann es zu fatalen Reaktivierungen einer chronischen oder auch ausgeheilten HBV-Infektion kommen. Eine entsprechende präemptive Prophylaxe mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen ist daher obligat. Zudem muss bei Patienten mit Hepatitis-B-Infektion an die Möglichkeit einer Hepatitis-Delta-Simultan- oder Superinfektion gedacht werden.

Hepatitis C (HCV) Eine akute Hepatitis C verläuft äußerst selten fulminant. Bei der Diagnose ist die Bestimmung der HCV-RNA obligat, da HCV-Antikörper initial noch fehlen können. Eine spezifische Therapie liegt bisher nicht vor.

Hepatitis E (HEV) Die akute Hepatitis-E-Infektion weist mit der fäkal-oralen Transmission und des in der Regel selbstlimitierenden Verlaufs viele Ähnlichkeiten zur HAV-Infektion auf. Ein ALV wird in Ländern wie Indien oder Pakistan (HEV-Genotyp 1) in mehr als 50 % der Fälle durch HEV ausgelöst (Sarwar et al. 2006) und nimmt insbesondere bei Schwangeren gehäuft einen fulminanten Verlauf. Die in Deutschland beheimatete Form der HEV-Infektion mit dem Genotyp 3 ist eine Zoonose, die seit einigen Jahren vermehrt beobachtet wird und im Wesentlichen durch den Verzehr von ungenügend gekochtem Wildschweinfleisch übertragen wird. Zur Behandlung der HEV existieren kleinere Fallserien mit der Gabe von Ribavirin.

Sonstige virale Infektionen Ein ALV auf dem Boden einer HSV- (Therapie Aciclovir), CMV-, EBV- oder HHV-6-Infektion ist bei immunkompetenten Patienten äußerst selten.

Tropische Infektionen wie Dengue-, Gelbfieber oder eine Malaria tropica gehen häufig mit einer hepatischen Beteiligung einher und können durch Blutungszeichen, Ikterus und entsprechende laborchemische Veränderungen das Bild eines ALV imitieren. Bei Reiserückkehrern ist dies daher unbedingt in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen.

Bakteriell induziertes Leberversagen

Bakterielle Erreger sind eine seltene Ursache eines ALV. Bei einer **Cholangiosepsis** kann sich im Rahmen eines Multiorganversagens ein Leberversagen entwickeln. Eine breite antibiotische Therapie sowie Infektanierung mittels endoskopisch retrograder Cholangiographie (ERC) oder Drainage ist das Mittel der Wahl. Bei Patienten mit biliärer Cholangitis kann die Cholangiosepsis eine dringliche Indikation zur Lebertransplantation darstellen.

Eine wichtige Differenzialdiagnose bei Patienten mit Sepsis auf der Intensivstation und laborchemischen Zeichen einer **Cholestase** ist die sepsisinduzierte Cholestase. Vor allem im Rahmen von Sepsiskämien mit gramnegativen Erregern kommt es vermutlich durch die endotoxinvermittelte Störung hepatobiliärer Transportproteine zu einer Cholestase mit führender konjugierter Hyperbilirubinämie

(2–10 mg/dl), mittelgradiger Erhöhung der AP bei nur leichtem Anstieg der Transaminasen (Chand u. Sanyal, 2007).

Bei Nachweis hepatischer **Abszesse** ist eine direkte Erregerdiagnostik durch Punktion und Drainage oder ggf. chirurgische Sanierung anzustreben. Bereits frühzeitig sollte auch an eine Infektion mit *Entamoeba histolytica* oder eine Aktinomykose gedacht werden und eine serologische Diagnostik hierzu initiiert werden.

Die **Leptospirose** stellt eine der wenigen bakteriellen Infektionen dar, die als schwere ikterische Verlaufsform (M. Weil) zu einem Leberversagen führen kann. Als weltweit verbreitete Zoonose werden die Spirochäten meist durch den Urin infizierter Tiere (z. B. Nagetiere, Hunde, Schweine) auf den Menschen übertragen. Initial zeigen sich grippeähnliche Symptome mit hohem Fieber und schlagartigem Beginn. Im Gegensatz zur meist milden anikterischen Leptospirose ist der Fieberverlauf beim M. Weil (5–10 % der Leptospiroseinfektionen) nicht biphasisch. Als klinisches Charakteristikum treten nach etwa einer Woche ein profunder Ikterus und im weiteren Verlauf ein akutes Nierenversagen sowie eine hämorrhagische Diathese auf (Bharti et al. 2003). Diagnostisch können die Erreger aus Blut und ab der zweiten Krankheitswoche aus Liquor und Urin isoliert werden. Serologische Tests sind meist erst ab der zweiten Krankheitswoche positiv und zeigen einen Titeranstieg im weiteren Verlauf.

Auch wenn der Nutzen einer antibiotischen Therapie gegenüber einer rein supportiven Therapie bisher nicht nachgewiesen werden konnte (Brett-Major u. Coldren, 2012), werden Doxycyclin, Cephalosporine der 3. Generation oder Penicilline in der Therapie empfohlen, welche in der Wirksamkeit äquivalent zu sein scheinen (Suputtamongkol et al. 2004).

M. Wilson

Das ALV stellt eine mögliche Erstmanifestation eines M. Wilson dar. Unbehandelt liegt die Mortalität bei mehr als 95 %. Insbesondere bei jungen Patienten (< 45–55 Jahre) mit ALV muss stets ein M. Wilson differenzialdiagnostisch bedacht werden: Eine Coombs-negative Hämolyse sowie eine im Vergleich zum deutlich erhöhten Bilirubin sehr niedrige alkalische Phosphatase [AP (IU/ml)/Bilirubin (mg/dl)-Quotient < 2] können bereits frühzeitige Hinweise geben (Berman et al. 1991). Der Nachweis eines AST/ALT-Verhältnisses > 2,2 gemeinsam mit einem AP/Bilirubin-Quotient < 4 erhöht die Sensitivität und Spezifität für einen akuten M. Wilson auf bis zu 100 % (Korman et al. 2008). Die pathognomonischen Kayser-Fleischer-Kornealringe finden sich bei hepatischer Manifestation nur in etwa 50 % der Fälle. Im kranialen MRT können auch ohne neurologische Auffälligkeiten strukturelle Abnormitäten und Verdichtungen der Basalganglien nachweisbar sein. Ein erniedrigtes Coeruloplasmin (Akutphaseprotein), eine erhöhte Kupferausscheidung im Urin sowie erniedrigte Serumkupferwerte (grundsätzlicher Leberzellerfall beim ALV mit Kupferfreisetzung) haben aufgrund niedriger Spezifität im ALV keine wesentliche diagnostische Bedeutung. Beweisend wären eine erhöhte Kupferspeicherung in der Leber und eine genetische Diagnostik, die jedoch wegen der Koagulopathie, mehr als 200 beteiligten Mutationen im Wilson-Gen (ATP7B) und langer Auswertungszeiten keine praktische Bedeutung beim ALV besitzen.

➤ Zur medikamentösen Therapie stehen Chelatbinder wie D-Penicillamin und Trientine zur Verfügung. Beim akuten M. Wilson haben diese jedoch häufig keinen therapeutischen Nutzen mehr, sodass alle Patienten mit einem akuten M. Wilson frühzeitig für eine High-urgency-Lebertransplantation evaluiert werden müssen (Ferenci et al. 2012).

■ Tab. 63.3 Vereinfachte diagnostische AIH-Kriterien. (Nach Hennes et al. 2008)

Variable	Cut-off	Punkte
ANA oder SMA	≥ 1:40	1
ANA oder SMA	≥ 1:80	2
oder LKM	≥ 1:40	
oder SLA	Positiv	
Gesamt-IgG	> Normwert	1
	> 1,1 × Normwert	2
Leberhistologie	Passend zu AIH	1
	Typisch für AIH	2
Ausschluss virale Hepatitis		2
Auswertung	Gesamtscore	≥ 6: AIH wahrscheinlich ≥ 7: AIH gesichert

Durch eine Plasmapherese und Hämofiltration oder Albumindialyseverfahren (MARS, Prometheus; ▶ Kap. 40) kann beim ALV freies Kupfer entfernt und damit die Gesamtsituation und die Nierenfunktion bis zur Transplantation stabilisiert werden (Roberts u. Schilsky, 2008).

Autoimmunhepatitis

In bis zu 20 % der Fälle verläuft die Erstmanifestation einer Autoimmunhepatitis (AIH) als ALV (Verma et al. 2009). Die Betroffenen sind meist weiblich und eher jüngeren Alters, wobei die AIH in jeder Altersstufe auftreten kann. In der Anamnese ist auf begleitende vorbekannte Autoimmunerkrankungen zu achten. Laborchemisch zeigt sich ein hepatisches Bild mit meist führender ALT. Ein erhöhtes Gesamt-IgG ist neben den Autoimmunmarkern (ANA, SMA, SLA/LP, LKM) wegweisend, diese können jedoch bei der initialen Präsentation fehlen. In der Leberbiopsie kann das histologische Bild dem eines DILI ähneln und als solches verkannt werden. Im Vergleich zur chronischen AIH ist das Schädigungsmuster häufig zentrilobulär (Stravitz et al. 2011).

Die Anwendung eines vereinfachten AIH-Scores (■ Tab. 63.3) bestehend aus Autoimmunmarkern, IgG, histologischem Bild und dem Ausschluss einer viralen Genese (Hennes et al. 2008) ist zwar beim ALV bisher nicht evaluiert worden, aufgrund der dringenden Notwendigkeit einer Diagnosefindung und eines Behandlungsbeginns hilfreich.

Die Therapie sollte mit 60 mg Prednisolon pro Tag (bei Kindern 1–2 mg/kg KG) so früh wie möglich begonnen werden (Manns et al. 2010). Bei bis zu 50 % der Patienten mit ALV zeigt sich kein Ansprechen auf die Steroidtherapie. Dies sind meist Patienten mit höherem MELD-Score (> 28) und massiver hepatischer Nekrose in der Biopsie (Verma et al. 2009).

➤ Eine zügige Evaluation zur Lebertransplantation (LTX) ist hier die einzige lebensrettende Maßnahme.

Schwangerschaftsassoziertes ALV

Neben der Häufung schwerer Verläufe einer akuten Hepatitis E (Genotyp 1), sind das HELLP-Syndrom sowie die akute Schwangerschaftsfettleber für ein ALV bei Schwangeren hauptverantwortlich.

■ **Tab. 63.4** BCS-TIPS-Prognoseindex

BCS-TIPS-Prognoseindex	
Berechnung	Alter (Jahre) × 0,08 + Bilirubin (mg/dl) × 0,16 × INR × 0,63
Auswertung	> 7 → schlechte Prognose Positiv prädiktiver Wert 88 %, negativ prädiktiver Wert 96 %

Zusätzlich zu Symptomen der Präeklampsie treten beim HELLP-Syndrom eine hämolytische Anämie (Coombs-Test negativ), erhöhte Leberwerte und eine Thrombozytopenie auf. Eine Leberruptur kann den Verlauf komplizieren (Haram et al. 2009). Die akute Schwangerschaftsfettleber ist durch Zeichen der Leberinsuffizienz sowie Hinweise auf eine Leberverfettung gekennzeichnet. Gemeinsam ist beiden Erkrankungen das Auftreten im 3. Trimenon. Die Therapie besteht in der zügigen Entbindung und begleitenden supportiven Maßnahmen (s. dazu auch ► Abschn. 93.1).

Vaskulär bedingtes Leberversagen

■ Budd-Chiari-Syndrom (BCS)

Das Budd-Chiari-Syndrom (BCS) kann als akute Thrombose der Lebervenen sowie der intra- oder suprahepatischen V. cava zu einem akuten Leberversagen führen. Zu unterscheiden ist zwischen einem

- primären BCS auf dem Boden meist einer Thrombophilie oder hämatologischen Grunderkrankung (myeloproliferative Erkrankungen) und einem
- sekundären BCS durch eine Obstruktion von z. B. Tumoren (hepatozelluläres Karzinom, Metastasen, Echinokokkuszysten, fokal-noduläre Hyperplasie).

Klinisch zeigen sich bei den Patienten (meist Frauen) diffuse abdominale Schmerzen mit Hepatomegalie und Aszites.

Es liegen nur wenige Daten zur Therapie beim BCS und ALV vor. Neben der Vollantikoagulation sowie perkutanen transluminalen Angioplastie kurzstreckiger Stenosen wird eine TIPS-Implantation (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt) entweder als Bridging-Therapie zur LTX oder definitive Therapie empfohlen (DeLeve et al. 2009). Ein Prognoseindex (■ Tab. 63.4, ► Übersicht) lässt womöglich eine Identifikation der Patienten zu, die dringend einer LTX bedürfen und von einer TIPS-Implantation nicht profitieren (Garcia-Pagan et al. 2008).

Wichtig vor der Lebertransplantation ist der Ausschluss einer malignen hämatologischen Grunderkrankung als Ursache der thrombophilen Diathese.

■ „Veno-occlusive disease“ (VOD)

Beim sinusoidalen Obstruktionssyndrom oder VOD kommt es als Folge einer toxischen Schädigung der hepatischen Sinusendothelzellen zur Gefäßobstruktion der kleinen Lebervenen (Shulman et al. 1987). Ursache ist in der Regel eine Hochdosiskonditionierungstherapie (meist Cyclophosphamid-haltig) vor Stammzelltransplantation. Etwa 3 Wochen danach können in unterschiedlicher Schwere Ikterus, rechtsseitiger Oberbauchschmerz und Zeichen der hydropischen Dekompensation wie Aszites oder periphere Ödeme auftreten. Die Erkrankung kann zum subakuten Leberversagen führen.

Die Diagnosesicherung erfolgt über Leberbiopsie und Lebervenenruckmessung (Gradient > 10 mm Hg) (DeLeve et al. 2009). Eine spezifische Therapie existiert nicht. Die hämatologische Grunderkrankung stellt häufig eine Kontraindikation zur LTX dar.

■ **Tab. 63.5** King's-College-Kriterien (O'Grady et al. 1989)

Acetaminophen- (Paracetamol-) induziert	Arterieller pH-Wert < 7,3 oder INR > 6,5 + Kreatinin > 300 µmol/l (> 3,4 mg/dl) + hepatische Enzephalopathie (HE) Grad 3–4
Nicht-Acetaminophen- (Paracetamol-) induziert	INR > 6,5 + HE (Grad unabhängig) oder 3 von 5 der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> – Alter < 10 oder > 40 Jahre – Ursache: unbekannt, Medikamenten-induziert, virale Hepatitis (außer HAV/HBV) – Zeit vom Beginn Ikterus bis zu Entwicklung HE > 7 Tage – INR > 3,5 – Bilirubin > 300 µmol/l (> 17,5 mg/dl)

■ Schockleber

Als Folge einer relevanten Hypotension oder Hypoxämie kann sich das Bild einer hypoxischen Hepatitis oder sog. Schockleber entwickeln. Ursache ist in der Regel ein kardiales Ereignis, eine Hypovolämie im Rahmen eines hämorrhagischen oder septischen Schocks, wobei bei nur etwa 50 % der Patienten ein Schockstatus beobachtet wird (Henriou 2012). Typischerweise resultiert ein cholestatisches Bild mit führender Erhöhung der GGT, AP und des Bilirubins. Bei bis zu 10 % der Intensivpatienten tritt im Verlauf ein deutlicher Anstieg der Transaminasen und der LDH auf (Fuhrmann et al. 2010).

Die Therapie besteht in der Behebung der zugrundeliegenden Ursache und ggf. interventionellen Behandlung von Gallenwegsveränderungen. Bei progredienter ischämischer Cholangiopathie mit zunehmendem Ikterus und Cholangiosepsis kann sich im Verlauf die Indikation zur Lebertransplantation entwickeln.

■ Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)

Während Trauma, iatrogene Gallenwegsläsionen im Rahmen einer Cholezystektomie, langdauernde Cholestase oder Komplikationen der Lebertransplantation („ischemic-type biliary lesion“, ITBL) bereits lange als mögliche Ursachen für die Entstehung einer sekundärsklerosierenden Cholangitis (SSC) bekannt sind, fand sich in den letzten Jahren zunehmende Evidenz für das Auftreten einer sekundären Cholangitis bei kritisch kranken Intensivpatienten („sclerosing cholangitis in critically ill patients“, SC-CIP) ohne vorbekannte Lebererkrankung (Ruemmele et al. 2009).

Ursache des Intensivaufenthaltes sind meist Polytrauma, ARDS und/oder Sepsis. Risikofaktoren für die Entwicklung einer SC-CIP stellen eine Katecholamintherapie, intermittierende Bauchlagerung und mechanische Beatmung mit hohem PEEP dar, sodass pathogenetisch eine arterielle Minderperfusion der intra- und extrahepatischen Gallenwege mit sekundärer Infektion als Hauptursache diskutiert wird (Gelbmann et al. 2007). Bereits nach wenigen Tagen zeigt sich ein cholestatisches Laborbild mit deutlicher Erhöhung der GGT und AP. Beweisend für die SC-CIP ist der Nachweis sog. biliärer Casts in der ERCP, welche als Ausgusskonkremente die kleinen und mittelgroßen Gallenwege okkludieren (Gelbmann u. Schölmerich 2008). Trotz endoskopischer Entfernung dieser Casts tritt bei vielen Patienten im weiteren Verlauf eine zunehmende Sklerosierung und relativ rasch eine sekundäre biliäre Zirrhose auf. Der zeitliche Ablauf kann wenige Wochen bis Jahre betragen.

Die LTX stellt die einzige kurative Therapieoption dar (Kirchner et al. 2011). Die medikamentöse Therapie mit Ursodeoxycholsäure (13–15 mg/kg KG) und regelmäßige endoskopische Therapie kann möglicherweise die Progression verzögern.

■ **Tab. 63.6** Clichy-Kriterien (Bismuth et al. 1995)

Alter < 30 Jahre	Hepatische Enzephalopathie + Faktor V < 20 %
Alter > 30 Jahre	Hepatische Enzephalopathie + Faktor V < 30 %

■ **Tab. 63.7** Stellenwert prognostischer Scores bei Zirrhosepatienten auf der Intensivstation. (Nach Levesque et al. 2012)

Score	AU-ROC	Cut-off-Wert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
SOFA	0,92	10,5	79	87	78	88
MELD	0,79	28,5	72	78	63	84
SAPS II	0,89	47,5	83	81	70	91

AUROC = "area under receiver operating characteristic curve", PPV = positiv prädiktiver Wert, NPV = negativ prädiktiver Wert.

63.1.5 Prognose und Lebertransplantation

Die Prognose des ALV hat sich in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert. Die Mortalität des ALV vor Etablierung der Lebertransplantation (LTX) lag zwischen 80 und 85 % (Bernuau et al. 1986). Heutzutage überleben etwa 35 % der Betroffenen ohne und weitere 38 % mit einer LTX (Hadem et al. 2012b).

➤ **Die Mortalität nach LTX ist in den ersten 3 Monaten besonders hoch. Unabhängige Prädiktoren sind hierbei ABO-Inkompatibilität, nicht virale Ursache des ALV und zu geringe Organgröße. Das 5-Jahres-Überleben nach Transplantation beim ALV hat sich in Europa auf 72 % verbessert (Germani et al. 2012).**

Nach wie vor bestehen prognostische Probleme, welche Patienten einer dringenden („high-urgency“; HU) LTX zugeführt werden müssen. Generell liegt bei dem ALV durch Acetaminophen, Hepatitis A und dem schwangerschaftsassozierten Leberversagen eine günstigere Prognose auch ohne Transplantation mit einem transplantationsfreien Überleben von mindestens 50 % vor (Ostapowicz et al. 2002).

Verschiedene Scores zur prognostischen Einschätzung wurden seit Etablierung der LTX im Management des ALV entwickelt. Einzug in die klinische Praxis zur Beurteilung der Notwendigkeit der Verlegung in ein Transplantationszentrum bzw. zur Transplantationsmeldung haben hierbei in erster Linie der King's-College-Score (KCS) (O'Grady et al. 1989) und die Clichy-Kriterien (Bismuth et al. 1995) erlangt.

■ Beim **King's-College-Score (KCS)** wird zwischen Paracetamol- und nicht-Paracetamol-induziertem ALV unterschieden (■ Tab. 63.5). Nach den Richtlinien zur Organtransplantation in Deutschland ist der KCS maßgeblich für die Meldung zu einer LTX der höchsten Dringlichkeitsstufe („high-urgency“; HU) (Bundesärztekammer 2011). Der KCS ist der bisher am besten validierte prädiktive Score beim ALV. Der guten Spezifität von etwa 82–92 % steht eine bisher unbefriedigende Sensitivität von 68–69 % in der Detektion von Patienten mit fatalem Verlauf gegenüber (McPhail et al. 2010).

■ Die **Clichy-Kriterien** wurden bei Patienten mit Hepatitis-B-induziertem Leberversagen evaluiert und sind nach den Richtlinien der Bundesärztekammer in diesem Fall bei der Evaluation einer HU-Listung anzuwenden. Neben einer hepatischen

Enzephalopathie sind ein Faktor V-Wert < 20 % bzw. < 30 % abhängig vom Patientenalter zur Erfüllung der Kriterien notwendig (■ Tab. 63.6). Mehr als 90 % der Patienten mit letalem Ausgang werden hierdurch erfasst (Hadem et al. 2012a).

Aufgrund der unzureichenden Prädiktion der Scoring-Systeme, Patienten mit Überleben ohne LTX zu identifizieren, ist es unumgänglich, bei der Entscheidung, einen Patienten zur HU-LTX zu listen, weitere klinische Parameter zu berücksichtigen: Dies ist zum einen die Ätiologie des ALV (schlechte Prognose bei AIH, M. Wilson, BCS), das Vorhandensein einer höhergradigen hepatischen Enzephalopathie (HE) sowie der Verlauf des ALV (subakutes LV mit schlechterer Prognose als hyperakutes) (Lee et al. 2012).

Extrakorporale Leberersatzverfahren Auf den Einsatz extrakorporaler Leberersatzverfahren wird im Detail in ► Kap. 40 eingegangen. Zusammenfassend ist die Bedeutung als Bridging-Therapie bei Patienten, die auf eine Spenderleber warten, und als definitive Therapie bei Patienten ohne Transplantationsoption hervorzuheben. Der Mangel an prospektiven Daten und der Einsatz bei bisher nur wenigen Patienten lässt eine allgemeine Empfehlung nicht zu. Die Verbesserung von Surrogatparametern, fehlende alternative Therapieoptionen und gute Verträglichkeit sprechen im Zweifel jedoch für den Einsatz der Leberersatzverfahren.

63.2 Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLV)

Eine Gruppe von Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung zeigt einen von der natürlichen Progression einer Leberzirrhose distinkten Verlauf. Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLV) ist als akute Verschlechterung bei vorbestehender chronischer Lebererkrankung mit einer hohen 3-Monats-Mortalität aufgrund eines Multiorganversagens definiert (Jalan et al. 2012). Präzipitierende Ereignisse sind hierbei Infektionen, Alkoholabusus, gastrointestinale Blutungen, medikamenteninduzierte Leberschädigungen, Operationen und akute Ischämien (Olson et al. 2011).

In einer prospektiven Studie bei 1343 Patienten mit chronischer Lebererkrankung und hepatischer Dekompensation lag bei 30,4 % ein ACLV vor. Die 28-Tages-Mortalität war mit 32,8 % (90-Tages-Mortalität 51,2 %) gegenüber 1,9 % (90-Tages-Mortalität 9,7 %) bei dekompensierten Zirrhosepatienten ohne Vorliegen eines ACLV mehr als 15-fach erhöht. Als präzipitierende Faktoren eines ACLV fanden sich meist Infektionen (32,6 %), Alkoholabusus (24,5 %) und gastrointestinale Blutungen (13,2 %). Bei 43,6 % der Patienten fand sich kein auslösendes Ereignis. Eine Korrelation zwischen Leukozytenzahl und der 28-Tages-Mortalität konnte gezeigt werden. Interessanterweise war der Verlauf bei Patienten mit erstmaliger Dekompensation am schwerwiegendsten (Moreau et al. 2013).

Klinik, Symptomatik Klinisch weisen die Patienten konstant erhöhte Bilirubinwerte und eine deutliche Einschränkung der Gerinnungsparameter auf. Häufig liegen Merkmale eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) auch unabhängig von einer Infektion vor. Ein Nierenversagen ist die am häufigsten auftretende Organdysfunktion. In der Prädiktion der Mortalität zeigten intensivspezifische Scores wie der SOFA- (Sequential Organ Failure Assessment) oder SAPS-II-Score (Simplified Acute Physiology II Score) gegenüber leberspezifischen Scores wie dem Child-Pugh- oder MELD- (Model for End-Stage Liver Disease-) Score eine höhere Präzision (Cholongitas et al. 2006) (■ Tab. 63.7).

Therapie Die Therapie des ACLV besteht in der Behandlung des zugrunde liegenden Auslösers. Hierbei liegen jedoch nur wenige spezifische Therapieoptionen, wie z. B. die Behandlung einer Hepatitis-B-Exazerbation mittels Nukleosid-/Nukleotidanaloga, vor (Garg et al. 2011).

! Cave
Grundsätzlich beschleunigt das ACLV die spontane Progression des chronischen Leberversagens um ein Vielfaches.

Aufgrund der hohen Mortalität sind Patienten, die für eine **Lebertransplantation** in Frage kommen, rechtzeitig zu identifizieren. Die wichtigsten Kontraindikationen zur LTX stellen eine floride Infektion (insbesondere Sepsis), eine maligne Tumorerkrankung, eine fortgeschrittene Herz- oder Lungenerkrankung und in den meisten Ländern auch ein florider Alkoholabusus dar. Die Möglichkeit einer HU-Listung analog des ALV besteht bei vorbestehender chronischer Lebererkrankung nicht.

Die Allokation von Spenderorganen in Deutschland erfolgt über die Stiftung Eurotransplant. Zur Bemessung der Dringlichkeit einer LTX wurde der MELD-Score, welcher anhand des Bilirubin-, Kreatinin und INR-Wertes berechnet wird, eingeführt. Dieser korreliert mit der 3-Monats-Mortalität des Empfängers (Wiesner et al. 2003). Je höher der MELD-Score, umso größer ist die Chance für den Patienten, auf der Warteliste eine Leber zu erhalten, umso höher jedoch auch die Gefahr, kurzfristig zu versterben. Auch der Verlauf nach LTX ist ungünstiger, je höher der MELD bei Transplantation ist (Saab et al. 2003). Patienten mit einer möglichen LTX-Option sollten daher frühzeitig an ein Transplantationszentrum überwiesen werden. Hier stehen in der Regel auch extrakorporale Leberersatzverfahren zur Verfügung, die auch beim ACLV eingesetzt werden. Bereits frühzeitig müssen hier jedoch bei Patienten mit hohem MELD-Score und Multiorganversagen ohne LTX-Option die begrenzten Aussichten des Einsatzes berücksichtigt werden („bridging-to-nowhere“). Es wird zur ausführlichen Besprechung auf ► Kap. 40 verwiesen.

63.3 Intensivmedizinisches Management und Therapie der Komplikationen des ALV und ACLV

63.3.1 Hepatische Enzephalopathie (HE)

Die HE im Rahmen eines akuten Leberversagens (HE Typ A) ist aufgrund der potenziell raschen Verschlechterung mit dem deutlich höheren Risiko der Entwicklung eines Hirnödems mit konsekutivem Hirndruck und fatalem Ausgang von der HE bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz (HE Typ C) zu unterscheiden.

Die Pathophysiologie der HE ist bisher nicht vollständig geklärt. Aufgrund des Leberausfalls kommt es zu einer Kumulation von Neurotoxinen (in erster Linie Ammoniak), die letztlich zu einer Astrozytenschwellung führt. Die Klinik der HE kann sehr unterschiedlich sein. Im Vordergrund steht eine kognitive und motorische Verlangsamung mit u. a. erhöhtem Schlafbedürfnis, Konzentrationsstörungen, Asterixis („flapping tremor“) und Dysarthrie bis hin zum Coma hepaticum.

Die HE ist eine Ausschlussdiagnose und sollte bei neuropsychologischen Störungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz in Betracht gezogen werden. Neben der klinischen Diagnostik kann die Messung der Serumammoniakspiegel die Diagnose stützen. Jedoch können bei ca. 10% der Patienten mit HE die Ammoniakspiegel normal sein

■ **Tab. 63.8** West-Haven-Kriterien. (Nach Conn et al. 1977)

Grad	Kennzeichen
0	Minimale HE (nur mittels psychometrischer Tests nachweisbar)
1	Verhaltensänderungen; leichte Verlangsamung; verminderte Aufmerksamkeit; schlechtere Rechenleistung; Dysphorie
2	Lethargie oder Apathie; beginnende Desorientierung zu Zeit und Ort; unangemessenes Verhalten; „flapping tremor“
3	Somnolenz bis Semistupor mit erhaltener Antwort auf verbale Stimuli
4	Coma hepaticum

(Stahl 1963). Beim ALV weisen Patienten mit zerebraler Einklemmung signifikant höhere Ammoniakspiegel auf (Clemmesen et al. 1999). Arterielle Ammoniakwerte $> 100 \mu\text{mol/l}$ bei Aufnahme sind ein prädiktiver Faktor zur Vorhersage einer schweren HE (Bernal et al. 2007). Die Einteilung des Schweregrades erfolgt nach den West-Haven-Kriterien (Conn et al. 1977) (■ Tab. 63.8).

Therapie beim ALV

Wenige evidenzbasierte Daten liegen zur HE-Therapie beim ALV vor. Laktulose oral ($3 \times 10\text{--}30 \text{ ml/Tag}$) und als rektale Einläufe ($300 \text{ ml Laktulose} + 700 \text{ ml H}_2\text{O}$) stellen die Basistherapie dar. L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA)-Infusionen (40 ml/Tag über 4 h) zeigten beim ALV in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie keinen Vorteil gegenüber Placebo (Acharya et al. 2009). Der Einsatz sollte jedoch aufgrund der nachgewiesenen Effektivität bei der chronischen HE (Ahmad et al. 2008; Kircheis et al. 1997), der guten Verträglichkeit und mangelnder alternativer Therapieoptionen auch beim ALV in Betracht gezogen werden.

Klinische Daten zum Einsatz des nicht resorbierbaren Antibiotikums Rifaximin liegen beim ALV bisher nicht vor. Neomycin sollte aufgrund der Nephrotoxizität nicht eingesetzt werden.

Prophylaxe und Therapie des Hirnödems und Hirndrucks

Etwa 20–25% der Todesfälle beim ALV beruhen auf der Entwicklung eines erhöhten Hirndrucks (ICP) als Folge eines Hirnödems (Stravitz u. Larsen 2009). Besonders gefährdet sind Patienten mit einer hyperakuten Verlaufsform.

Prophylaxemaßnahmen

- Patienten mit HE Grad III/IV sollten schutzintubiert, mechanisch beatmet und ausreichend, aber nicht zu tief sediert werden.
- Als prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung eines erhöhten Hirndrucks sollte eine 30°-Oberkörperhochlagerung erfolgen.
- Manipulationen am Patienten (v. a. Absaugung) müssen auf das Nötigste reduziert werden.
- Eine Hyperkapnie muss vermieden werden (Lee et al. 2012).
- Die prophylaktische Gabe hypertoner NaCl-Lösungen zeigte eine signifikante Reduktion des ICP (Ziel-Natrium $145\text{--}155 \text{ mmol/l}$) (Murphy et al. 2004).

Der Stellenwert einer invasiven Hirndruckmessung wird kontrovers diskutiert. Da klinische Zeichen eines Hirndrucks (u. a. Kopfschmerzen, Erbrechen, Stauungspapille, Bradykardie, Hypertension) fehlen können oder Spätsymptome darstellen, erhofft man sich von einer rechtzeitigen Detektion eines erhöhten ICP einen prognostischen Vorteil. Die bisher größte prospektive Serie zur ICP-Messung beim ALV zeigte allerdings keinen Überlebensvorteil gegenüber Patienten ohne ICP-Messung. Die Rate postinterventioneller intrakranieller Blutungen betrug hierbei 10,3 % (Vaquero et al. 2005).

Bei Vorliegen eines erhöhten ICP wird als Erstlinientherapie die Gabe von Mannitol (20 %, 0,5–1,0 mg/kg KG als Bolus i.v.) empfohlen (Lee et al. 2012). Unter engmaschiger Kontrolle der Serumosmolalität (Ziel < 320 mOsm/l) ist eine wiederholte Gabe möglich. Bei fehlendem Ansprechen auf die Mannitolgabe kann hypertone NaCl-Lösung (30 %, 5–20 ml/h, Zielnatrium 145–155 mmol/l) verwendet werden (Stravitz et al. 2007). Eine durch Hyperventilation induzierte Hypokapnie führt über eine Vasokonstriktion und Wiederherstellung der zerebrovaskulären Autoregulation zu einer kurzfristigen Senkung des ICP (Strauss et al. 1998). Als weitere therapeutische Maßnahme kann eine Hypothermie (Zieltemperatur 32–33 °C) v. a. als Überbrückung („bridging“) zur Lebertransplantation versucht werden (Jalan et al. 2004).

HE-Therapie beim ACLV

Bei der Therapie der hepatischen Enzephalopathie beim ACLV ist eine gründliche Suche nach einem potenziellen Auslöser (Infektion, Blutung, nutritiver Proteineexzess, Obstipation, Exsikkose, Elektrolytentgleisung, Medikamente) durchzuführen. Die adäquate Behandlung des Auslösers führt bereits bei 70–80 % der Patienten zu einer Besserung der klinischen Symptomatik (Gillmann et al. 2012). Auch wenn die Wirksamkeit aufgrund nur weniger qualitativ hochwertiger Studien wiederholt in Frage gestellt wurde und eine Metaanalyse keinen signifikanten Effekt auf die Verbesserung der HE fand (Als-Nielsen et al. 2004), stellt die orale und insbesondere die rektale Gabe von nicht resorbierbaren Disacchariden (Laktulose oder Lactitol) die Erstlinien- und Basistherapie dar. Gestützt wird dies durch die nachgewiesene Effektivität von Laktulose in der Primär- (Sharma et al. 2012) und Sekundärprophylaxe (Sharma et al. 2009) sowie die Prophylaxe einer HE nach Ösophagusvarizenblutung (Sharma et al. 2011). Die Dosis sollte auf 2–3 weiche Stühle pro Tag titriert werden.

Das nur minimal resorbierbare Antibiotikum Rifaximin führt zu einer Reduktion Ammoniak-bildender Bakterien der Darmflora. Die Effektivität wurde bei der Behandlung der akuten HE (Lawrence u. Klee, 2008) sowie der Rezidivprophylaxe, für die auch eine Zulassung in Deutschland besteht, nachgewiesen (Bass et al. 2010). Die Tagesdosis beträgt 2 × 550 mg/Tag. Aufgrund der bisher nur unzureichend untersuchten Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (MELD-Score > 24) ist der Einsatz von Rifaximin hierbei experimentell und sorgfältig zu überwachen.

L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA)-Infusionen zeigten in randomisierten kontrollierten Studien positive Effekte auf den mentalen Status und die Ammoniakwerte bei der chronischen HE (Ahmad et al. 2008; Kircheis et al. 1997). Der Einsatz von LOLA sollte ebenso wie Rifaximin nicht allein, sondern zusätzlich zur Laktulosetherapie erfolgen.

63.3.2 Renale Dysfunktion

Sowohl beim ALV als auch ACLV tritt häufig eine akute Einschränkung der Nierenfunktion auf. Während beim ALV meist eine direkte toxische Schädigung im Sinne einer tubulären Nekrose (v. a.

Acetaminophen-induziert) sowie ein prärenales Nierenversagen durch Exsikkose vorliegen, findet sich beim ACLV meist ein **hepatorenales Syndrom (HRS)**.

- Bei Patienten mit Hinweisen auf eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion gilt es zunächst, alle potenziell nephrotoxischen Substanzen sowie Diuretika zu pausieren und eine parenchymatöse Nierenerkrankung auszuschließen (kein Infekt, keine Mikrohämaturie, keine Proteinurie). Zusätzlich muss ein postrenales Nierenversagen mittels Sonographie ausgeschlossen werden.

Eine adäquate Volumensubstitution zum Ausschluss eines prärenalen Nierenversagens wird nach den aktuellen Diagnosekriterien des HRS (► Übersicht) mit Humanalbumin empfohlen (Salerno et al. 2007).

Diagnosekriterien des hepatorenalen Syndroms

- Leberzirrhose mit Aszites
- Serumkreatinin > 1,5 mg/dl (> 133 µmol/l)
- Keine signifikante Besserung des Serumkreatinin (< 1,5 mg/dl) nach mindestens 2 Tagen Pausierung von Diuretika und Volumenexpansion mit Humanalbumin (1 g/kg KG/d; maximal 100 g/Tag)
- Fehlen eines Schocks
- Keine Behandlung mit nephrotoxischen Medikamenten
- Fehlen einer renalen Grunderkrankung (Proteinurie > 500 mg/Tag, Mikrohämaturie, pathologische Nierenultraschall)

Das HRS ist eine Ausschlussdiagnose. Man unterscheidet den Typ 1, bei dem es zu einem raschen Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 100 % kommt, vom Typ 2, bei dem sich ein langsamer, aber kontinuierlicher Anstieg des Serumkreatinins zeigt. Pathophysiologisch liegt dem HRS bei portaler Hypertension eine reaktive renale Vasokonstriktion durch ein aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei systemischer Vasodilatation v. a. im Splanchnikusgebiet, verbunden mit einer eingeschränkten Herzfunktion bei zirrhotischer Kardiomyopathie, zugrunde. Neben den klinischen Diagnosekriterien geben weiterhin ein Urinnatrium < 10 mmol/l, eine Urinosmolalität größer als die Serumosmolalität und eine Diurese < 500 ml/Tag Hinweise auf ein HRS (Lata 2012).

Die Therapie des HRS besteht aus einem Vasokonstriktor in Kombination mit Humanalbumin (20–40 g/d). Die meisten Daten liegen für das Vasopressinanalogue Terlipressin (0,5–2,0 mg alle 4–6 h) vor. Eine vollständige Remission des HRS Typ 1 wird bei etwa der Hälfte der Patienten unter Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin erreicht (Nazar et al. 2010). Ein signifikanter Effekt der Therapie auf die Reduktion der Mortalität wurde in einer Metaanalyse nachgewiesen (Gluud et al. 2012). Statt der Bolusgabe von Terlipressin kann eine kontinuierliche Gabe via Perfusor versucht werden (3–6 mg/Tag) (Gerbes et al. 2009). Nach 3 Tagen muss das Therapieansprechen evaluiert werden.

- Ein Anstieg des MAP um 5 mm Hg im Vergleich zum Ausgangspunkt stellt einen positiven Prädiktor für ein Therapieansprechen dar (Nazar et al. 2010).

Bei Patienten ohne Reduktion des Serumkreatinins sollte die Dosis zunächst erhöht, bei fehlendem Ansprechen die Behandlung insgesamt jedoch nicht mehr als 14 Tage fortgeführt werden. Al-

Tab. 63.9 Glasgow Alcoholic Hepatitis Score. (Nach Forrest et al. 2005)

Punkte	1	2	3
Alter (Jahre)	< 50	≥ 50	–
Leukozytenzahl (10 ⁹ /l)	< 15	≥ 15	–
Harnstoff (mg/dl)	< 30	≥ 30	–
INR	< 1,5	1,5–2,0	> 2,0
Bilirubin (mg/dl)	< 7,3	7,3–14,6	> 14,6
Auswertung:	Ein Gesamtscore > 8 Punkte zeigt eine schlechte Prognose an, eine Steroidtherapie ist indiziert.		

alternativen zu Terlipressin stellen Vasopressin, Noradrenalin und Midodrin + Octreotid dar. Im Alltag auf der Intensivstation ist insbesondere bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität der Einsatz von Noradrenalin zu prüfen. Kleine Studien fanden bisher keinen signifikanten Unterschied zwischen Noradrenalin im Vergleich zur Terlipressin-Therapie bei jedoch deutlich geringeren Therapiekosten für Noradrenalin (Alessandria et al. 2007; Sharma et al. 2008).

Bei persistierendem Therapieversagen ist eine Dialyse v. a. als Überbrückung zur Lebertransplantation zu empfehlen. Generell ist aufgrund der schlechten Toleranz von Flüssigkeitsveränderungen beim Leberversagen die kontinuierliche Hämodialyse zu bevorzugen. Bei Patienten ohne Transplantationsoption muss die generell schlechte Prognose, insbesondere beim HRS Typ 1 (medianes Überleben etwa 1 Monat; Alessandria et al. 2005) berücksichtigt werden.

Eine TIPS-Implantation (TIPS = transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt) stellt grundsätzlich aufgrund der Reduktion der zugrunde liegenden portalen Hypertension eine sinnvolle Therapieoption des HRS dar. Kontrollierte Studien mit einer medikamentösen Therapie liegen jedoch nicht vor, und aufgrund häufiger Kontraindikationen ist eine TIPS-Anlage nur in wenigen Fällen (häufig HRS Typ 2) möglich. Nach Lebertransplantation wird typischerweise aufgrund der fehlenden strukturellen Nierenerkrankung eine Normalisierung der Nierenfunktion beobachtet, sodass eine etwaig sequenzielle Nierentransplantation nach erfolgter LTX gegenüber einer simultanen Leber- und Nierentransplantation zu bevorzugen ist.

63.3.3 Hyponatriämie

Insbesondere bei Patienten mit Aszites tritt im Verlauf regelhaft eine Hyponatriämie auf. Die Hyponatriämie korreliert bei Zirrhosepatienten signifikant mit einer erhöhten Mortalität (Kim et al. 2008). In der Regel liegt bei Patienten mit Zirrhose eine Dilutionshyponatriämie, entsprechend einer hypotonen Hyperhydratation, vor. Dennoch sind andere Ursachen mittels Bestimmung der Serum- und Urinosmolarität sowie Urinnatriumkonzentration auszuschließen (medikamenteninduziert, SIADH, Hypothyreose etc.).

Bei Vorliegen einer Verdünnungshyponatriämie ist eine Natriumsubstitution nicht indiziert. Therapeutisch steht bei einem Natrium < 125 mmol/l die Flüssigkeitsrestriktion im Vordergrund. Der Einsatz des Vasopressin-V2-Rezeptor-Antagonisten Tolvaptan zeigte bei Zirrhosepatienten mit Hyponatriämie einen adäquaten Anstieg der Serumnatriums (Schrier et al. 2006), nach Absetzen kommt es jedoch zu einem Wiederauftreten der Hyponatriämie. Zudem fand sich kein Vorteil hinsichtlich klinischer Endpunkte [HE, spontan-

Tab. 63.10 Prognose-Score: Maddrey's Modified Discriminant-Function-Score (mDF). (Nach Carithers et al. 1989)

	Maddrey's Modified Discriminant-Function-Score (mDF)
Berechnung	$4,6 \times (\text{Prothrombinzeit Patient} - \text{Prothrombinzeit Kontrolle}) + \text{Bilirubin } (\mu\text{mol/l})/17,1$
Auswertung	Ein Score > 32 zeigt eine schlechte Prognose an. Eine Steroidtherapie ist indiziert (die Prothrombinzeit muss aus dem Labor als Zeit in Sekunden zur Berechnung der TPZ erfragt werden).

bakterielle Peritonitis (SBP, HRS, Mortalität) bei jedoch erhöhter Rate an gastrointestinalen Blutungen (Cardenas et al. 2012).

63.3.4 Alkoholische Hepatitis (ASH)

Bei Patienten mit bekannter alkoholischer Lebererkrankung (Steatosis hepatis, Zirrhose) kann es im Rahmen eines fortgesetzten oder intensivierten Alkoholabusus zu einem ACLV kommen mit Ausbildung einer akuten Fettleberhepatitis. Klinisch imponiert eine Hepatomegalie mit Ikterus. Laborchemisch zeigt sich eine Hyperbilirubinämie mit leichter bis mäßiger Erhöhung der Transaminasen und der neutrophilen Granulozyten sowie weiteren Zeichen der hepatischen Insuffizienz.

Die ASH weist eine insgesamt hohe Mortalitätsrate auf. Daher gilt es, Patienten mit schlechter Prognose frühzeitig zu identifizieren. Hierzu haben sich verschiedene Scores etabliert, wie der Maddrey-Score (Maddrey et al. 1978) oder der Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (Forrest et al. 2005). Ein Maddrey-Score > 32 oder ein Glasgow-Score > 8 identifiziert die Mehrzahl der Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko (Tab. 63.9 und Tab. 63.10).

Kortikosteroide (Prednisolon 40 mg/Tag) gelten als Erstlinientherapie (Mathurin et al. 2011). Bei Kontraindikationen, wie z. B. einer floriden Infektion, ist alternativ eine Therapie mit Pentoxifyllin (3 × 400 mg/Tag) zu erwägen (Akriviadis et al. 2000). Bei fehlendem Effekt der Steroide zeigt sich durch Umstellung auf Pentoxifyllin keine Prognoseverbesserung (Louvet et al. 2008). Nach 7 Tagen sollte mit Hilfe des Lille-Scores (Tab. 63.11; (Internet-Kalkulator unter ► <http://www.lillemodel.com>) das Therapieansprechen evaluiert werden. Patienten mit einem Score ≥ 0,45 profitieren nicht von der Fortführung der Therapie und weisen eine 6-Monats-Mortalität von etwa 75 % auf (Louvet et al. 2007).

► **Bei allen Patienten mit einer Alkoholanamnese sind eine Prophylaxe der Wernicke-Enzephalopathie mit Thiamin (100 mg/Tag für 5–7 Tage) und eine frühe enterale Ernährung von Bedeutung.**

63.3.5 Gastrointestinale Blutung

Die schwere gastrointestinale Blutung – meist eine akute Ösophagusvarizenblutung – ist eine der Hauptursachen für die Aufnahme von Zirrhosepatienten auf der Intensivstation (Levesque et al. 2012) und kann zum ACLV führen. Das Management wird im Detail in ► Kap. 64 („Akute gastrointestinale Blutungen“) beschrieben.

Bei der akuten Varizenblutung führt die prophylaktische Antibiotikagabe zu einer Reduktion von Infektionen (insbesondere Pneumonie und SBP), Re-Blutungen und Gesamtmortalität (Cha-

■ **Tab. 63.11** Therapieansprechen: Lille-Score. (Nach Louvet et al. 2007)

	Lille-Score (Internet-Kalkulator unter ► http://www.lillemodel.com)
Berechnung	$3,19 - 0,101 \times \text{Alter (Jahre)} + 0,147 \times \text{Albumin Tag 0 (in g/l)} + 0,0165 \times \text{Entwicklung des Bilirubin an Tag 7 (in } \mu\text{mol/l)} - 0,206 \times 0 \text{ oder } 1 \text{ (je nach Kreatinin Tag 0 } < 1,3 \text{ mg/dl oder } > 1,3 \text{ mg/dl)} - 0,0065 \times \text{Bilirubin Tag 0 (in } \mu\text{mol/l)} - 0,0096 \times \text{TPZ/Quick [s]}$
Auswertung	Ein Score $> 0,45$ nach 7 Tagen Steroidtherapie zeigt eine schlechte Prognose an. Die Steroidgabe sollte beendet werden. Ein Score $> 0,56$ zeigt einen Null-Response auf die Therapie an (Mathurin et al. 2011).

vez-Tapia et al. 2011). Die meisten Daten liegen für die Gabe von Ceftriaxon oder Fluorchinolonen vor. Zur Verhinderung einer hepatischen Enzephalopathie nach gastrointestinaler Blutung empfiehlt sich die prophylaktische Gabe von Laktulose (Sharma et al. 2011). Im Intervall ist neben der Fortführung der Ligaturtherapie die Therapie mit einem nichtselektiven β -Blocker (Propranolol, Carvedilol) zu initiieren (de Franchis 2010). Die TIPS-Anlage stellt eine effektive kausale Therapie bei fehlenden Kontraindikationen dar.

63.3.6 Infektionen

Eine der Haupttodesursachen für Patienten mit ALV und ACLV stellen Infektionen mit konsekutiver Sepsis dar. Das systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) erhöht das Risiko der Entwicklung eines Nierenversagens, einer hepatischen Enzephalopathie und einer Infektion. Das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Zirrhose ist durch eine Infektion etwa 4-fach erhöht (Arvaniti et al. 2010).

Erschwert wird die frühzeitige Detektion einer Infektion bei Patienten mit Leberversagen durch die generell niedrigeren Werte der hepatisch synthetisierten Infektionsmarker Procalcitonin und CRP (Mackenzie u. Woodhouse 2006), die hyperdynamische Kreislaufsituation und die Hyperventilation im Rahmen einer HE. Umso größere Bedeutung erlangt hierdurch die regelmäßige Asservierung für mikrobiologische Kulturen (Blut, Urin, Aszites, Pleurapunktat, Stuhl) und Abstriche. Die Indikation zum Einsatz von Antibiotika sollte generell großzügig gestellt werden.

Beim ALV liegen bisher keine überzeugenden Daten zum prophylaktischen Einsatz von Antibiotika zur Mortalitätsreduktion vor. Das Fortschreiten einer HE ist mit dem Vorliegen einer Infektion verbunden (Vaquero et al. 2003). Bei Patienten mit einer höhergradigen HE, dem Vorliegen eines SIRS und v. a. bei LTX-gelisteten Patienten ist beim ALV jedoch eine prophylaktische Breitspektrumanthibiotikatherapie indiziert. Darüber hinaus ist bei diesen Patienten das Risiko für die Entwicklung von invasiven Mykosen erhöht.

63.3.7 Aszites, spontan-bakterielle Peritonitis (SBP)

Bei jedem neu aufgetretenen Aszites, klinischer Verschlechterung des Patientenzustandes oder laborchemischen Hinweisen auf eine

Infektion ist eine diagnostische Parazentese durchzuführen. Neben dem Ausschluss einer malignen (Zytologie) oder kardialen Genese (Eiweißkonzentration meist $> 2,5 \text{ g/dl}$) ist der Nachweis einer spontan-bakteriellen Peritonitis (SBP) durch Zellzahlbestimmung und -differenzierung sowie Beimpfung von aeroben und anaeroben Blutkulturflaschen von zentraler Bedeutung.

Definition

Spontan-bakterielle Peritonitis (SBP) – Eine SBP liegt definitionsgemäß bei einer Leukozytenzahl $> 500/\mu\text{l}$ oder neutrophilen Granulozyten $> 250/\mu\text{l}$ vor.

Differenzialdiagnostisch ist bei Bauchschmerzen, nach Interventionen oder massiv erhöhten Zellzahlen im Aszites an eine sekundäre Peritonitis durch z. B. eine spontane oder iatrogene Hohlorganperforation zu denken.

In der kalkulierten Initialtherapie sind bei der ambulant erworbenen SBP primär Cephalosporine der Gruppe 3a oder Chinolone einzusetzen. Bei der nosokomial erworbenen SBP sind lokale Resistenzen und das gehäufte Vorkommen resistenter gramnegativer Erreger zu beachten; Carbapenem ist hier der Vorzug zu geben (Gerbes et al. 2011). Die Kontrolle einer effektiven Therapie ist durch erneute Aszitespunktion und Zellzahlmessung 48 h nach Therapiebeginn notwendig. Die Gabe von Humanalbumin bei gesicherter SBP ($1,5 \text{ g/kg KG}$ an Tag 1; $1,0 \text{ g/kg KG}$ an Tag 3) reduziert signifikant das Vorkommen eines HRS und senkt dadurch die Mortalität (Sort et al. 1999).

Die Bedeutung einer Sekundärprophylaxe nach ausbehandelter SBP oder Primärprophylaxe im Rahmen einer Varizenblutung ist unbestritten und sollte mit Chinolonen (Norfloxacin 400 mg/Tag oder Ciprofloxacin $250\text{--}500 \text{ mg/Tag}$) erfolgen. Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer SBP (Eiweißgehalt Aszites $< 1,5 \text{ g/dl}$, Child-Pugh-Stadium C oder Niereninsuffizienz) profitieren vermutlich allgemein von einer Primärprophylaxe (Gerbes et al. 2011).

Die großvolumige Parazentese sollte von der Gabe von Humanalbumin zur Vermeidung einer zirkulatorischen Dysfunktion begleitet werden ($6\text{--}8 \text{ g/l}$ Aszites). Zur diuretischen Therapie des Aszites kommen primär Schleifendiuretika und Aldosteronantagonisten in Frage (z. B. Kombination Torasemid $10\text{--}40 \text{ mg/Tag}$ + Spironolacton $100\text{--}400 \text{ mg/Tag}$).

63.3.8 Koagulopathie

Sowohl beim ALV als auch ACLV bedarf die derangierte Gerinnung per se keiner Korrektur, da Koagulation und Fibrinolyse sich bei gleichzeitig erniedrigten Laborwerten in einem Gleichgewicht – wenn auch auf niedrigem Niveau – befinden. Neue Daten weisen auf eine uneingeschränkte Hämostase bei Patienten mit ALV, trotz deutlich erhöhter INR-Werte, hin, die durch kompensatorische pro- und antikoagulatorische Mechanismen erklärt wird (Stravitz et al. 2012). Auch bei Zirrhosepatienten ist im Normalfall von einer balancierten Gerinnungssituation auszugehen.

- **Generell ist die Gabe von Vitamin K (10 mg/Tag i.v.) zu empfehlen, da hier insbesondere bei cholestatischen Lebererkrankungen ein Mangel vorliegt. Vor nur wenig riskanten Interventionen (Aszites-, Pleurapunktion, ZVK-Anlage, endoskopischen Standardeingriffen) sind eine INR $< 2,5$ und Thrombozyten $> 20.000/\mu\text{l}$ anzustreben.**

Im Blutungsfall ist eine gezielte Gerinnungssubstitution zu empfehlen. Neben der Gabe von Thrombozytenkonzentraten (Ziel $> 70.000/$

µl) kann die Gabe von „fresh frozen plasma“ erfolgen. Problematisch sind hierbei die potenziellen transfusionsassoziierten Nebenwirkungen und die zusätzliche Volumenbelastung zu sehen. Bei der Substitution von Einzelfaktoren ist bei Lebererkrankungen die Gabe von humanem Prothrombinkomplex (PPSB, Faktoren II, VII, IX, X, Protein C und S) gemeinsam mit Antithrombin III (Vermeidung von Mikrothrombosierungen) theoretisch sinnvoll, klinische Daten liegen jedoch nur sehr begrenzt vor. Zusätzlich ist die Gabe von Fibrinogen bei nachgewiesenem Mangel im Blutungsfall zu empfehlen. Die Gabe des rekombinanten Faktors VIIa zeigte in einer randomisierten Studie bei der akuten Varizenblutung keinen Vorteil bezogen auf die Mortalität, jedoch eine Reduktion der direkten blutungsassoziierten Todesfälle (Bosch et al. 2008), sodass die Gabe dieses Präparates im Falle einer persistierenden schweren Blutung zu erwägen ist.

63.3.9 Beatmung und Sedierung

Die Hauptgründe für eine invasive Beatmung beim Patienten mit Leberinsuffizienz sind

- Schutzintubation bei hochgradiger HE und fehlenden Schutzreflexen,
- die massive obere GI-Blutung sowie
- bei Entwicklung eines ARDS im Rahmen eines ALV.

Speziell beim ALV sind ein hoher PEEP und eine Hyperkapnie zu vermeiden, um den ICP nicht zusätzlich zu steigern (Stravitz et al. 2007). Hierbei ist die Senkung des ICP durch Propofol als Sedativum ein positiver Nebeneffekt. Der Einsatz von Sedativa kann bei schwergradiger HE meist auf niedrige Dosen begrenzt werden. Benzodiazepine sollten aufgrund der möglichen Verschlechterung einer HE nicht gegeben werden.

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* 136:2159–2168
- Ahmad I, Khan AA, Alam A, Dilshad A, Butt AK, Shafiq F et al (2008) L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak* 18:684–687
- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O (2000) Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 119:1637–1648
- Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S et al (2007) Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 47:499–505
- Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jimenez W, Arroyo V et al (2005) MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 41:1282–1289
- Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C (2004) Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 328:1046
- Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M et al (2010) Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 139:1246–1256
- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB et al (2010) Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 362:1071–1081
- Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, Betz C, Sarrazin C, Bojunga J (2012) Treatment of Amanita phalloides intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus(R)). *J Gastrointest Liver Dis* 21:171–176
- Berman DH, Leventhal RI, Gavaler JS, Cadoff EM, Van Thiel DH (1991) Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 100:1129–1134
- Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J (2007) Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 46:1844–1852
- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP (1986) Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 6:97–106
- Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA et al (2003) Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 3:757–771
- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M et al (1995) Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 222:109–119
- Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J et al (2008) Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 47:1604–1614
- Brett-Major DM, Coldren R (2012) Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD008264
- Bundesärztekammer (2011) Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG Allgemeiner Teil Leber. *Dtsch Arztebl* 108:662–673
- 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
- Cardenas A, Gines P, Marotta P, Czerwiec F, Ouyang J, Guevara M et al (2012) Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 56:571–8
- Carithers RL Jr., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ et al (1989) Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 110:685–690
- Chalasanani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J et al (2008) Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 135:1924–1934
- Chand N, Sanyal AJ (2007) Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 45:230–241
- Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C et al (2011) Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 34:509–518
- Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Kwong K, Nikolopoulou V, Leandro G et al (2006) Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther* 23:883–893
- 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* 29:648–653
- Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L et al (1977) Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 72:573–583
- Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W et al (2011) Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline. *Z Gastroenterol* 49:871–930
- de Franchis R (2010) Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 53:762–768
- DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G (2009) Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 49:1729–1764
- Enjalbert F, Rapior S, Nougouier-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C (2002) Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 40:715–757
- Ferenci P, Czlonkowska A, Stremmel W, Houwen R, Rosenberg W, Schilsky M (2012) EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 56:671–685
- Fontana RJ (2008) Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am* 92:761–794
- Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC et al (2005) Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 54:1174–1179

- Fuhrmann V, Jager B, Zubkova A, Drolz A (2010) Hypoxic hepatitis - epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr* 122:129–139
- Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T (2008) Amanita poisoning—comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin. *Dtsch Med Wochenschr* 133:2261–2267
- Garcia-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F et al (2008) TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 135:808–815
- Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A (2011) Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 53:774–780
- Gelbmann CM, Rummele P, Wimmer M, Hofstadter F, Gohlmann B, Endlicher E et al (2007) Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 102:1221–1229
- Gelbmann CM, Schölmöcher J (2008) Sekundär sklerosierende Cholangitis bei Intensivpatienten. *Der Gastroenterologe* 3:45–50
- Gerbes AL, Gulberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ et al (2011) German S 3-guideline "ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome". *Z Gastroenterol* 49:749–779
- Gerbes AL, Huber E, Gulberg V (2009) Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 137:1179
- Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J et al (2012) Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 57:288–296
- Ghabril M, Chalasani N, Bjornsson E (2010) Drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Opin Gastroenterol* 26:222–226
- Gillmann A, Gerharz CD, Mussig K (2012) Diagnostics and treatment of hepatic encephalopathy. *Dtsch Med Wochenschr* 137:29–33
- Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A (2012) Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD005162
- Hadem J, Strassburg CP, Manns MP (2012a) Prediction of outcome and selection of the liver transplant candidate in acute liver failure. *Front Physiol* 3:340
- Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU et al (2012b) Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10:664–669
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U (2009) The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 9:8
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL et al (2008) Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48:169–176
- Henrion J (2012) Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 32:1039–1052
- Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G et al (2012) Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 57:1336–1348
- Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A (2004) Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 127:1338–1346
- Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT et al (2008) Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 359:1018–1026
- Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R et al (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* 25:1351–1360
- Kirchner GI, Scherer MN, Obed A, Ruummele P, Wiest R, Froh M et al (2011) Outcome of patients with ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 46:471–478
- Korman JD, Vollenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH Jr. et al (2008) Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 48:1167–1174
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS et al (2005) Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 42:1364–1372
- Lata J (2012) Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol* 18:4978–4984
- Lawrence KR, Klee JA (2008) Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 28:1019–1032
- Lee WM (2012) Acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med* 33:36–45
- Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM et al (2009) Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 137:856–864
- Lee WM, Stravitz RT, Larson AM (2012) Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 55:965–967
- Letschert K, Faulstich H, Keller D, Keppler D (2006) Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes. *Toxicol Sci* 91:140–149
- Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichai P, Habouchi H, Castaing D et al (2012) Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol* 56:95–102
- Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thevenot T et al (2008) Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 48:465–470
- Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L et al (2007) The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 45:1348–1354
- Mackenzie I, Woodhouse J (2006) C-reactive protein concentrations during bacteraemia: A comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med* 32:1344–1351
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr., Mezey E, White RI Jr. (1978) Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 75:193–199
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D et al (2010) Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 51:2193–2213
- Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL et al (2011) Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 60:255–260
- McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W (2010) Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 53:492–9
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J et al (2013) Acute-on-Chronic Liver Failure is a Distinct Syndrome that Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 144:1426–1437
- Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J (2004) The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 39:464–470
- Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M et al (2010) Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 51:219–226
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R (1989) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97:439–445
- Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G et al (2011) Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 54:1864–1872
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH et al (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 137:947–954
- Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT (1979) Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 2:1097–1100
- Roberts EA, Schilsky ML (2008) Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 47:2089–20111
- Ruummele P, Hofstaedter F, Gelbmann CM (2009) Secondary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:287–295
- Rumack BH, Matthew H (1975) Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 55:871–876
- Saab S, Wang V, Ibrahim AB, Durazo F, Han S, Farmer DG et al (2003) MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 9:473–476
- Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V (2007) Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 56:1310–1318
- Santi L, Maggioli C, Mastroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P (2012) Acute Liver Failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. *Int J Hepatol* 2012:480–487

- Sarwar S, Khan AA, Alam A, Butt AK, Ahmad I, Niazi AK et al (2006) Predictors of fatal outcome in fulminant hepatic failure. *J Coll Physicians Surg Pak* 16:112–116
- Schimanski CC, Burg J, Mohler M, Hohler T, Kanzler S, Otto G et al (2004) Phen-procounon-induced liver disease ranges from mild acute hepatitis to (sub-) acute liver failure. *J Hepatol* 41:67–74
- Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS et al (2006) Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 355:2099–2112
- 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* 137:885–891
- Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK (2011) Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 26:996–1003
- Sharma P, Kumar A, Sharma 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* 103:1689–1697
- Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK (2012) Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 27:1329–1335
- Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ (1987) Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. *Am J Pathol* 127:549–558
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L et al (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341:403–409
- Stahl J (1963) Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann Intern Med* 58:1–24
- Strauss G, Hansen BA, Knudsen GM, Larsen FS (1998) Hyperventilation restores cerebral blood flow autoregulation in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 28:199–203
- Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Mehta RL et al (2007) Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 35:2498–2508
- Stravitz RT, Larsen FS (2009) Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med* 37:258–264
- Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK et al (2011) Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 53:517–526
- Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, Fuchs M et al (2012) Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 56:129–136
- Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, Losuwanaluk K, Limpiboon R, Chierakul W et al (2004) An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 39:1417–1424
- Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C et al (2006) Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 13:256–263
- Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO et al (2005) Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 11:1581–1589
- Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J et al (2003) Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 125:755–764
- Verma S, Maheshwari A, Thuluvath P (2009) Liver failure as initial presentation of autoimmune hepatitis: clinical characteristics, predictors of response to steroid therapy, and outcomes. *Hepatology* 49:1396–1397
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P et al (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124:91–96
- Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA (2012) Systematic review: acute liver failure - one disease, more than 40 definitions. *Aliment Pharmacol Ther* 35:1245–1256