

Das akute Leberversagen ist durch eine $\text{INR} \geq 1,5$ und das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie bei Patienten ohne vorbekannte Leberzirrhose und Krankheitsdauer < 26 Wochen definiert.

Anhand des Zeitabstands zwischen dem Auftreten eines Ikterus und einer hepatischen Enzephalopathie können drei Verlaufsformen des ALF unterschieden werden:

1. hyperakut
2. akut
3. subakut

Akutes Leberversagen

Katharina Stauer, Michael Trauner und Valentin Fuhrmann

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Intensivstation 13h1, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Einleitung
Definition
Epidemiologie
Ätiologie
Klinische Präsentation
Diagnostik
Risikostratifizierung und Prognose
Management
Therapie
Literatur

Einleitung

Das Akute Leberversagen (acute liver failure, ALF) ist ein seltenes, jedoch eines der schwersten die Leber betreffenden Krankheitsbilder, das durch die Symptomtrias Ikterus, Koagulopathie und hepatische Enzephalopathie (HE) charakterisiert ist. Neben einer massiv eingeschränkten oder komplett ausgefallenen Leberfunktion können im Krankheitsverlauf auch nahezu alle anderen Organsysteme im Sinne eines Multiorganversagens involviert werden. Die häufigsten Ursachen des ALF sind virale Hepatitiden, die Paracetamolintoxikation, idiosynkratische Medikamenten-Reaktionen und das idiopathische ALF. Die verschiedenen Ursachen unterliegen einer regionalen Häufung. Das Management des ALF umfasst neben einer raschen Differentialdiagnose und Ursachen-spezifischen Therapie letztlich supportive intensivmedizinische Maßnahmen mit polypragmatischem Ansatz in spezialisierten Zentren. Die rechtzeitige Evaluation hinsichtlich einer Lebertransplantation (LTX) ist von zentraler Bedeutung.

Definition

Die Definition des ALF beinhaltet das Auftreten einer Koagulopathie mit einer $\text{INR} \geq 1,5$ sowie die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie (HE) bei Patienten ohne vorbestehende Leberzirrhose und einer Krankheitsdauer unter 6 Monaten (26 Wochen) [1, 2]. Abhängig vom zeitlichen Auftreten zwischen Entwicklung eines Ikterus und Entstehung der HE können eine hyperakute (<7 Tage), eine akute (7–28 Tage), sowie eine subakute Verlaufsform (28 Tage bis 26 Wochen) unterschieden werden [3]. Eine längere Latenzzeit bis zum Auftreten einer HE ist hierbei mit einer höheren Mortalität assoziiert (subakutes Leberversagen) [4].

Das ALF muss vom Auftreten eines Leberversagens auf Boden chronischer Lebererkrankungen bzw. einer Leberzirrhose (Acute-on-Chronic Liver Failure) abgegrenzt werden. Ein ALF auf Boden eines M. Wilson, einer Autoimmunhepatitis oder vertikal transmittierten Hepatitis B-Infektion stellt hierbei eine Ausnahme dar. Solange die Diagnose weniger als 6 Monate zurückliegt, werden diese Erkrankungen trotz möglichen Vorliegens einer Leberzirrhose, als ALF eingestuft [5].

Das akute Leberversagen gehört mit 1 bis 6/100.000 Einwohnern zu den „rare diseases“.

Die häufigste Ursache des akuten Leberversagens in Europa sind hepatotrope Viren wie Hepatitis A, B, D und E.

Epidemiologie

Das ALF ist in der westlichen Hemisphäre mit einer Inzidenz von 1 bis 6 pro 1.000.000 Einwohner eine seltene Erkrankung und wird von der Europäischen Union zu den „rare diseases“ gezählt. In den USA und England ist die Paracetamol (Acetaminophen)-Intoxikation mit etwa 40 bis 60 % die häufigste Ursache für ein ALF. Idiosynkratische Medikamenten-Reaktionen sowie virale Hepatitiden liegen nur in 8 bis 12 % als Ursache zugrunde. In etwa 15 bis 20 % bleibt die Ursache ungeklärt. In Europa, Afrika und Asien hingegen dominieren mit bis zu 45 % virale Hepatitiden, v. a. die Hepatitis B. Etwa 15 bis 20 % der ALF in Europa können auf idiosynkratische Medikamenten-Reaktionen zurückgeführt werden. Etwa 20 bis 30 % sind idiopathisch [6]. Systematische epidemiologische Daten zu ALF in Österreich liegen nicht vor.

Ätiologie

Die Ursachen des ALF sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Virale Hepatitiden

Die häufigsten, durch hepatotrope Viren ausgelösten Formen des ALF werden in den entwickelten Ländern auf Hepatitis A, B (+D) und E zurückgeführt.

Die Ansteckung mit Hepatitis A erfolgt zumeist auf fäkal-oralem Wege. Sie ist in endemisch in Ländern mit niedrigem Hygienestandard und zeigt ein Süd-Nord-Gefälle. Die

TABELLE 1

Ursachen des akuten Leberversagens

Ätiologie

Virale Hepatitiden

Hepatitis A, B (+D), C, E

EBV, CMV

HSV 1 und 2, HHV 6, VZV

Parvovirus B19

Intoxikationen

Paracetamol

Amanita species (z. B. Knollenblätterpilz)

Idiosynkratisch – toxische Reaktionen

Medikamente

Phytotherapeutika

Ecstasy

Vaskulär – hämodynamische Ursachen

Budd-Chiari-Syndrom

Hepatisches sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS)

Hypoxische Hepatitis

Schwangerschaftsassoziert

Akute Schwangerschaftssteatose

HELLP-Syndrom

Sonstiges

M. Wilson

Autoimmunhepatitis

Hyperthermie bei Hitzeschock

Reye-Syndrom

Maligne Infiltration

Idiopathisch

Hepatitis A ist als Ursache für ein ALF in den letzten Jahren, v. a. im amerikanischen Raum, nicht zuletzt aufgrund von flächendeckenden Impfungen, deutlich zurückgegangen [7]. Nur weniger als 1 % der mit Hepatitis A infizierten Patienten entwickeln tatsächlich ein ALF [8]. Die Hepatitis A verläuft zumeist hyperakut oder akut. Bei älteren Patienten kann sie jedoch auch häufig einen subakuten Verlauf nehmen und ist dann mit einer höheren Mortalität assoziiert [9]. Patienten mit vorbestehender chronischer Lebererkrankung, v. a. Hepatitis C, haben ebenso ein erhöhtes Risiko.

Ähnlich wie die Hepatitis A, wird die Hepatitis E fäkal-oral übertragen. Eine Übertragung durch Blut und Blutprodukte ist möglich, jedoch selten. Hepatitis E ist endemisch in den Tropen und Subtropen. Mittlerweile ist sie die häufigste Ursache eines ALF in Indien, Pakistan, China und Südostasien mit zumeist akutem oder subakutem Verlauf. In etwa 1 % der Fälle kann eine Hepatitis E-Infektion zum Tode führen. Bei Patienten ohne Möglichkeit für eine LTZ kann die Mortalität sogar 50 % übersteigen. Ältere Patienten sowie Patienten mit vorbestehender chronischer Lebererkrankung haben ein erhöhtes Risiko. Die vertikale Transmission von Hepatitis E führt zu einem ALF in mehr als 50 % der Neugeborenen [10]. Das Hepatitis E-assoziierte Leberversagen verläuft zumeist hyperakut, kann jedoch bei immunsupprimierten Patienten in ein chronisches Stadium übergehen. Ein Impfstoff befindet sich in der Phase der klinischen Erprobung.

Die Hepatitis B ist endemisch in Teilen Afrikas, China, Südost-Asien sowie Südost-Europa. Die Transmission von Hepatitis B erfolgt unmittelbar durch Blut und Blutprodukte, sexuelle Kontakte sowie vertikal. In unseren Breiten konnte diese Erkrankung durch konsequente Impfung deutlich zurückgedrängt werden. Die Prävalenz in Deutschland beispielweise liegt deutlich unter 1 %. Weniger als 4 % der akuten Hepatitis B führen zu einem ALF aufgrund eines immunmedierten Zelluntergangs der mit Hepatitis B-Virus (HBV)-infizierten Hepatozyten. Die Mortalität ist jedoch höher als bei Hepatitis A und E. Nicht nur die Neuinfektion mit Hepatitis B kann zu einem ALF führen, sondern auch die Reaktivierung einer vorbestehenden chronischen Infektion unter Immunsuppression oder Chemotherapie [11, 12]. Auch die Superinfektion mit dem Hepatitis Delta (D)-Virus, ein inkomplettes RNS-Virus, welches für seine Replikation die Hülle des Hepatitis B-Virus benötigt, kann v. a. bei Simultaninfektionen zu schweren Verläufen führen. Das Hepatitis B-assoziierte Leberversagen verläuft typischerweise häufiger akut als hyperakut. Auch hier stellt höheres Alter einen Risikofaktor für ungünstigere Verlaufsformen dar.

Die akute Hepatitis C-Infektion führt nur sehr selten zu einem ALF. Einzelfallberichte stammen aus Japan und Indien.

Selten können auch Herpes simplex Virus Typ 1 und 2, Humanes Herpes Virus 6, Varicella Zoster Virus, Epstein Barr-Virus und Zytomegalie-Virus und Parvovirus B19 ein ALF verursachen.

Intoxikationen

▪ Paracetamolintoxikation

Paracetamol wird seit den 50er Jahren breit eingesetzt und ist überwiegend rezeptfrei in Mono- oder Kombinationspräparaten erhältlich. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber, wo etwa 90 % des Paracetamols zu Sulfat- und Glucuronid-Konjugaten metabolisiert, und dann über den Urin ausgeschieden werden. Etwa 2 % werden unverändert ausgeschieden. Der Rest wird durch das hepatische Cytochrom P450 (CYP450) zu N-Acetyl-p-Benzoquinonimin (NAPQI) verstoffwechselt, welches toxisch ist. Kleine Mengen hiervon können durch Konjugierung mit Glutathion zum ungiftigen Cystein und Mercaptat-Verbindungen metabolisiert werden. Werden jedoch die vorhandenen Glutathion-Reserven verbraucht, kommt es zu einer direkten und indirekten Leberzellschädigung.

Die maximal empfohlene Paracetamol-Tagesdosis liegt bei 4 g. Eingenommen in supratherapeutischen Dosen (> 10 g pro Tag), kann es zu akuten zentrilobulären Leberzellnekrosen führen [13]. Durch kumulative Toxizität bei gleichzeitigem, chronischem Alkoholkonsum (Glutathiondepletion), Einnahme CYP450-induzierender Substanzen (z. B. Antiepileptika, Antituberkulostatika), genetischen Polymorphismen [14], oder bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung kann es bereits in therapeutischer Dosierung ein ALF auslösen. Bei Einnahme von über 350 mg/kg Körpergewicht kommt es in nahezu allen Fällen zu einer schwerwiegenden Leberzellschädigung [15]. Etwa

50 % der Patienten mit einem Paracetamolinduzierten Leberversagen erleiden zusätzlich durch akute Tubulusnekrose sowie vaskulär-endotheliale Schäden ein akutes Nierenversagen (ANV).

Die Einnahme von Paracetamol erfolgt häufig in suizidaler Absicht. Risikofaktoren für ein Paracetamolinduziertes ALF sind Malnutrition, Alter, Nikotinabusus sowie die wiederholte Einnahme suprathérapeutischer Dosen.

Die initialen Symptome der Paracetamol-Intoxikation sind häufig mild und unspezifisch und erschweren damit die Diagnose. Der klinische Verlauf ist zumeist hyperakut und kann in 4 Stadien eingeteilt werden.

Stadium I (0,5 bis 24 h)

In den ersten 24 h nach Paracetamol-Einnahme kommt es häufig lediglich zu Allgemeinsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Unwohlsein, Blässe, Müdigkeit und vermehrtes Schwitzen. Die Laborwerte können in diesem Stadium in etwa der Hälfte der Patienten typischerweise noch normal sein. Bei Patienten mit schwerwiegender Intoxikation kann jedoch bereits nach 8 bis 12 h eine Erhöhung der Transaminasen auftreten.

Stadium II (24 bis 72 h)

Im weiteren Verlauf kann es initial zu einer klinischen Besserung kommen, jedoch zeigen sich nach 36 h bei nahezu allen Patienten ausgeprägte Transaminasen-Erhöhungen. Zusätzlich kann es zu Schmerzen im rechten Oberbauch, Gerinnungsstörungen, Ikterus sowie Oligurie im Sinne eines beginnenden ANV kommen.

Stadium III (72 bis 96 h)

Die Einschränkung der Leberfunktionsparameter sowie Transaminasen-Erhöhung (bis > 10.000 U/l) erreicht zumeist in diesem Stadium ihren Höhepunkt. Es kommt spätestens jetzt zum Auftreten eines Ikterus sowie einer Hyperammonämie mit HE. Mehr als 50 % der Patienten erleiden ein zusätzliches ANV. Die Todesursache ist zumeist ein Multiorganversagen.

Stadium IV (4 Tage bis 2 Wochen)

Bei suffizient behandelten Patienten kommt es in diesem Stadium zu einer vollständigen Erholung der Leberfunktion, welche bis zu 2 Wochen dauern kann. Histologisch können bis zu 3 Monate nach Paracetamolintoxikation noch Schäden nachgewiesen werden.

■ Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*)-Intoxikation

Etwa 50 Todesfälle pro Jahr werden in Europa und Asien auf den Konsum von Amatoxin-haltigen Pilzen (z. B. *Amanita phalloides*, *A. virosa*, *A. bisporigera*, *Galerina autumnalis*) zurückgeführt, während in den USA nur etwa 2 Fälle pro Jahr auftreten [16]. Dies ist vermutlich auf die Essensgewohnheiten der Bevölkerung zurückzuführen. Bereits 0,1 mg/kg Körpergewicht alpha-Amanitin (in etwa 2 Pilzkappen) kann tödlich sein. Amatoxine werden über den Gastrointestinaltrakt aufgenommen und gelangen über die portale Zirkulation in die Leber, wo sie durch Transportproteine der Hepatozyten (organic anion transporting polypeptide – OATP, sodium taurocholate co-transporter – NTCP) aktiv in der Leberzelle konzentriert werden. Sie stoppen die intrazelluläre Proteinbiosynthese, indem sie an die DNA-abhängige RNA-Polymerase II binden, sodass es zu vermehrter Apoptose der Hepatozyten kommt. In schweren Fällen kommt es zum Auftreten von zentrilobulären Nekrosen und letztlich einem ALF. Andere Organe mit hoher Zellneuerungsrate, wie der Gastrointestinaltrakt, sowie die renalen Tubuli sind ebenso betroffen.

Verzögertes Einsetzen von Symptomen wie Nausea, Emesis und Diarrhoe > 6 h nach Pilzkonsum weisen auf eine *Amanita*-Intoxikation hin. Die Diagnosestellung erfolgt aufgrund der Anamnese sowie der Klinik. In einer retrospektiven Untersuchung an 27 Patienten kam es in etwa 15 % der Patienten zu einem tödlichen Verlauf, 15 % der Patienten erhielten eine LTX, wovon ebenso die Hälfte verstarb [17].

Die Knollenblätterpilz-Vergiftung verläuft typischerweise in 3 Stadien:

1. *Gastroenteritis (6–24 h nach Konsum)* mit abdominalen Schmerzen, Nausea, Emesis und Cholera-ähnlicher, teilweise hämorrhagischer Diarrhoe mit Dehydratation und ggf. akutem Nierenversagen und hypovolämem Schock.
2. *Vermeintliche Erholungsphase (24 bis 36 h nach Konsum)*: Nach geeigneter symptomatischer Therapie kann es zu einer scheinbaren Erholungsphase kommen (Phase der „trägerischen Ruhe“). Eine Erhöhung der Transaminasen ist typischerweise bereits in dieser Phase und hat ihr Maximum nach 60 bis 72 h.

Typische Zeichen für eine Knollenblätterpilzvergiftung sind das Einsetzen von Nausea, Emesis und Diarrhoe > 6 h nach Pilzkonsum.

3. *Akutes Leberversagen mit Multiorganversagen (2 bis 4 Tage nach Konsum)*: Durch Auftreten massiver Leberzellnekrosen kommt es zu einem Anstieg der Transaminasen bis >2000 U/l. Darüber hinaus kommt es zu direkten nephrotoxischen Effekten im Bereich des proximalen und distalen Tubulus, sodass es zusätzlich zum Auftreten eines akuten Nierenversagens kommen kann. In etwa der Hälfte der Fälle kommt es zum Auftreten einer akuten Pankreatitis und letztlich einem Multiorganversagen.

Idiosynkratische Medikamenten-Reaktionen

Eine Reihe von Medikamenten, wie Antituberkulostatika (Isoniazid, Rifampicin), Antiepileptika (Phenytoin, Valproinsäure), Antibiotika (Nitrofurantoin, Ketocoanzol, Amoxicillin-Clavulansäure, Trimethoprim-Sulfamethoxazol), Statine (Atorvastatin, Cerivastatin, Simvastatin), NSAR (Diclofenac, Ibuprofen) sowie andere Medikamente (Amiodaron, Propylthiouracil, Disulfiram, Halothan, Methotrexat, Methyl-DOPA, MAO-Inhibitoren, Trizyklische Antidepressiva, Phytotherapeutika etc.) können ein ALF auslösen. Hierbei sind jedoch im Gegensatz zur Paracetamolintoxikation zumeist eher ältere Patienten über 60 Jahre betroffen [18, 19]. Bei vielen Patienten entstehen erst Symptome nach Einnahme über einen längeren Zeitraum mit einem subakuten Verlauf. Trotz Absetzen der Medikamente kann es zu einer Progression des Leberversagens kommen [20]. In etwa einem Drittel der Patienten liegt eine konventionelle Hypersensitivitätsreaktion zugrunde, welche zu einem cholestatischen Erscheinungsbild führen kann und mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Risikofaktoren für idiosynkratische Medikamenten-Reaktionen könnten genetische Polymorphismen der Gluthation-S-Transferase, sowie bestimmte HLA-Genotypen sein [21, 22].

Vaskulär-hämodynamische Ursachen

Hierzu können das Budd-Chiari-Syndrom, das hepatische Sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS), sowie die hypoxische Hepatitis gezählt werden.

Beim *Budd-Chiari-Syndrom* kommt es zu einem Teil- oder Kompletverschluss des Ausstromgebietes im Bereich der Venae hepaticae und/oder der suprahepatischen Vena cava inferior. Es ist ein seltenes Krankheitsbild, von dem in zwei Drittel der Fälle Frauen zumeist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr betroffen sind. Das Budd-Chiari-Syndrom ist häufig mit einem überschießenden Gerinnungsstatus assoziiert. Zu den Risikofaktoren für das Auftreten eines Budd-Chiari-Syndroms gehören myeloproliferative Erkrankungen (häufig Polyzythämia vera), maligne Erkrankungen mit direkter Kompression der Gefäße oder Gefäßinfiltration, Infektionen, orale Kontrazeptiva und Schwangerschaft, sowie Erkrankungen des Gerinnungssystems, wie Faktor V-Leiden, Protein C-, Protein S-Mangel, Antithrombin III-Defizienz, Antiphospholipid-Syndrom u. Ä. In etwa 20 % der Fälle kommt es zu einem Leberversagen mit akutem Verlauf. Klinische Zeichen sind neben den bekannten Laborveränderungen, Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus, Aszites, sowie ggf. Ösophagusvarizenblutungen. Ein langsamer Abfall der Transaminasen um < 50 % des Ausgangswerts innerhalb von 3 Tagen ist ein Prädiktor für ein erhöhte Morbidität und Mortalität.

Das sog. *Hepatische Sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS, früher: Veno-Occlusive disease, VOD)* stellt ebenso Erkrankung mit Verschluss des Ausflusstrakts der Leber dar. Hier sind jedoch im Gegensatz zum Budd-Chiari-Syndrom die terminalen hepatischen Venolen und Sinusoide betroffen. Das SOS tritt am häufigsten in 5–50 % bei Patienten nach hämatopoetischer Stammzellentransplantation auf, weniger häufig nach Chemotherapie, Radiotherapie oder LTX. Hepatitis C scheint ein Risikofaktor für das Auftreten eines ALF im Rahmen einer SOS zu sein.

Die *Hypoxische Hepatitis (HH, Schockleber)* ist definiert durch einen akuten, massiven Transaminasenanstieg i. d. R. um das >20-fache der Norm (GOT führend vor GPT) in Zusammenhang mit einem akuten kardialen (in ca. 75 % reduzierte Pumpfunktion des Herzens), zirkulatorischen und/oder pulmonalen Ereignis. Die HH ist die häufigste Ursache eines massiven Transaminasenanstiegs im Krankenhaus und ist mit einer mehr als 50 %igen Krankenhausmortalität assoziiert. Risikofaktoren für Mortalität sind neben dem septischen Schock als zugrundeliegende Erkrankung auch das Ausmaß der Leberfunktionsstörung (INR \geq 1,5) sowie die Schwere der Grunderkrankung (SOFA-score) [23]. Wei-

Ein akutes Leberversagen infolge einer idiosynkratischen Medikamentenreaktion verläuft häufig subakut und geht mit einer schlechteren Prognose einher.

Die hypoxische Hepatitis ist die häufigste Ursache einer Transaminasenerhöhung im Krankenhaus und ist mit einer mehr als 50%igen Mortalität assoziiert.

ters ist das Auftreten einer HE sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Etwa 5 % der Patienten in einem amerikanischen Register hatten eine HH als zugrundeliegende Ursache des ALF [24]. Die Therapie der HH liegt in der Behandlung der zugrundeliegenden Ursache. Eine LTX stellt hier keine Option dar.

Schwangerschafts-assoziiertes akutes Leberversagen

Die *akute Schwangerschaftssteatose* ist gekennzeichnet durch eine mikrovesikuläre hepatozytäre Verfettung und tritt typischerweise im dritten Trimenon auf. Die Inzidenz liegt bei 1: 7.000 bis 20.000 Geburten. Ursächlich könnte ein hereditärer Defekt in der mitochondrialen β -Oxidation von Fettsäuren eine Rolle spielen. Ursprünglich in fast allen Fällen tödlich verlaufend, hat die akute Schwangerschaftssteatose bei früher Diagnose und rascher Einleitung der Geburt eine gute Prognose. Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften sowie untergewichtige Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko. Symptome sind häufig Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Anorexie und Ikterus. Etwa die Hälfte der Patientinnen hat Zeichen einer Präeklampsie. Zusätzlich können Infektionen, intraabdominelle Blutungen, ein ANV, sowie das Auftreten eines zentralen Diabetes insipidus den Verlauf komplizieren.

Differentialdiagnostisch ist die akute Schwangerschaftsteatose häufig schwierig bis gar nicht von einem *HELLP* (*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count*)-Syndrom zu unterscheiden.

Sonstiges

M. Wilson ist eine seltene Ursache für ALF und liegt in etwa 2 bis 3 % der Fälle zugrunde. Zumeist sind junge Frauen betroffen. Eine rasche Diagnose und ein frühzeitiger Transfer in ein Transplantzentrum sind hier von besonderer Bedeutung, da ein ALF auf Boden eines *M. Wilson* ohne LTX in fast allen Fällen tödlich verläuft. Zu den Symptomen gehört eine abrupt auftretende hämolytische Anämie mit Serum-Bilirubinwerten >20 mg/dl (indirektes Bilirubin $>$ direktes Bilirubin). Immerhin etwa 50 % der betroffenen Patienten weisen einen Kayser-Fleischer-Kornealring auf. Coeruloplasmin im Serum ist typischerweise vermindert, kann aber in 15 % der Patienten im Normbereich liegen. Hohe Kupferwerte in Serum und Urin, sowie Kupferbestimmung aus dem Lebergewebe, und eine genetische Untersuchung sind diagnostisch, allerdings bleibt zumeist nicht die Zeit, diese Befunde abzuwarten. Häufig findet man sehr niedrige Werte für die Alkalische Phosphatase (AP). Ein hoher Bilirubin (mg/dl)/AP (IU/l)-Quotient >2 gilt als verlässlicher Marker für das Vorliegen eines *M. Wilson* bei ALF. Chelatbildner können im ALF nicht empfohlen werden.

Die *Autoimmunhepatitis (AIH)* ist für etwa 5 % der ALF verantwortlich. Viele Patienten mit akuter Präsentation haben bereits eine Leberzirrhose bei Diagnosestellung. Die Diagnostik ist schwierig, da typische Auto-Antikörper häufig in der akuten Phase nicht nachweisbar sind, sodass eine Leberbiopsie durchgeführt werden sollte. Obwohl Steroide bei diesen Patienten wirksam sein können, sollten sie frühzeitig für eine LTX gelistet werden.

Idiopathisch

Abhängig von regionalen Unterschieden kann in bis zu 30 % der Fälle keine Ursache für ein ALF gefunden werden. Diese Patienten haben eine besonders hohe Mortalität mit konservativer Therapie und benötigen häufig eine rasche LTX [25, 26].

Bei einem akuten Leberversagen auf Boden eines *M. Wilson* oder einer Autoimmunhepatitis ist eine frühzeitige Transplantlistung ausschlaggebend.

In bis zu 30 % der Fälle kann keine Ursache für ein akutes Leberversagen definiert werden. Diese Patienten haben eine besonders hohe Mortalität.

AKUTES LEBERVERSAGEN

TABELLE 2

Klassifikation und klinische Präsentation des akuten Leberversagens. Adaptiert nach Bernal et al. [27], O’Grady et al. [4] und Ichai und Samuel [28]

	Hyperakut	Akut	Subakut
Zeitdauer vom Auftreten eines Ikterus bis zum Auftreten einer HE	0 bis 1 Woche	1 bis 4 Wochen	4 bis 12 Wochen
Schweregrad der Koagulopathie	+++	++	+
Schweregrad des Ikterus	+	++	+++
Schweregrad des Hirnödems	++	++	+/-
Überlebensrate ohne Lebertransplantation	Hoch	Moderat	Gering
Typische Ursache	Paracetamol, Hepatitis A und E	Hepatitis B	Idiosynkratische Medikamenten – Reaktionen

HE: hepatische Enzephalopathie

Klinische Präsentation

Die Leitsymptome bestehen aus der Trias Ikterus, Koagulopathie und hepatische Enzephalopathie. Frühe Symptome eines ALF sind i. d. R. unspezifisch und können u. a. abdominelle Schmerzen, Inappetenz, Übelkeit, Fieber und Müdigkeit beinhalten. Im Verlauf entsteht häufig sekundär ein Multiorganversagen. Abhängig von der Ätiologie kann das ALF unterschiedliche klinische Verläufe bieten (Tab. 2).

Es kommt zu einem Verlust der metabolischen Leberfunktion mit Laktatanstieg und Hyperammonämie sowie dem Verlust der Synthesekapazität der Leber mit verminderter Gluconeogenese mit erhöhtem Risiko rezidivierender Hypoglykämien sowie Koagulopathie. Sekundär kann es zu einem Systemischen Inflammatorischen Response Syndrom (SIRS) oder Sepsis mit Hypotonie und Schock, einer Verbrauchskoagulopathie, bzw. zu einem Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS) kommen. Zusätzlich entsteht in ca. 80 % ein primäres (Amanita-/Paracetamol-Intoxikation) oder sekundäres akutes Nierenversagen. In ca. 50 % der Patienten mit Paracetamolintoxikation kommt es darüber hinaus zu einer akuten Pankreatitis.

Der Anstieg von Ammoniak (NH₃) im Blut, sowie andere neurotoxische Substanzen, wie γ-Aminobuttersäure, Mercaptan und Phenole, und genetische Polymorphismen tragen zur Entstehung und dem Schweregrad einer HE bei [29]. Die klinischen Symptome einer HE in ihrer unterschiedlichen Ausprägung sind in Tab. 3 dargestellt. Das NH₃-Level im Blut ist hierbei der häufigste Surrogatparameter für eine HE unterschiedlicher Ausprägung. Hierbei treten die klinischen Effekte allerdings erst etwa 12 bis 48 h nach Anstieg des NH₃ auf. Eine Progression der HE ist ein schlechter prognostischer Marker. Die Entwicklung eines Hirnödems bzw. die Erhöhung des intrakraniellen Drucks mit Hirnstamm-einklemmung stellen die gefährlichste Komplikation dar. Hierbei scheinen zusätzlich

Klinische Leitsymptome des akuten Leberversagens:

1. Ikterus
2. Koagulopathie
3. Hepatische Enzephalopathie

Eine gefährliche, und damit Prognose-bestimmende Komplikation des akuten Leberversagens stellt die Entwicklung eines Hirnödems mit Erhöhung des intrakraniellen Drucks sowie möglicher Hirnstammeinklemmung dar.

TABELLE 3

Einteilung der Hepatischen Enzephalopathie nach Schweregrad. West Haven-Kriterien adaptiert nach Conn et al. [31], sowie Parsons-Smith et al. [32]

Schweregrad der Hepatischen Enzephalopathie	Symptome	Asterixis (Flapping Tremor)
Grad I	Geringfügige Bewusstseinsbeschränkung, verkürzte Aufmerksamkeitsspanne und Konzentrationsfähigkeit, Euphorie oder Angst/depressive Verstimmung	+/-
Grad II	Lethargie, Apathie, minimale zeitlich oder örtliche Desorientierung, geringe Persönlichkeitsveränderungen, inadäquates Verhalten,	+
Grad III	Somnolenz bis beginnender Sopor, noch bestehende Reaktion auf verbale Stimuli, starke Verwirrtheit und Desorientiertheit	++
Grad IV	Coma hepaticum	-

osmotische Störungen, sowie ein erhöhter zerebraler Blutfluss bei Verlust der zerebralen Autoregulation der Durchblutung eine Rolle zu spielen. Das Risiko eines Hirnödems steigt mit dem Grad der Enzephalopathie sowie der Ausprägung der Hyperammonämie. In 65 bis 75 % der Patienten mit einer HE Grad IV kommt es zum Auftreten eines Hirnödems. NH₃-Werte >100 µmol/L führen in 70 % der Patienten zu einer schweren HE, Werte >200 µmol/L sind in 55 % mit einer zerebralen Einklemmung assoziiert [30]. Alle Stadien der HE sind potentiell reversibel.

Als Zeichen eines erhöhten zerebralen Drucks können arterielle Hypertension, Bradykardie sowie unregelmäßige Atmung (Cushing Trias) auftreten. Im fortgeschrittenen Stadium, bei drohender Hirnstammeinklemmung kann es zu einer einseitigen Anisokorie (Einklemmung des N. oculomotorius III) kommen, welche schließlich in eine bilaterale Mydriasis übergeht. Zusätzlich kann es zu einer Okklusion der Aa. cerebri posteriores mit konsekutiven Territorialinfarkten und petechialen Blutungen im Bereich des Mittel- und Stammhirns. Hierdurch können bleibende Schäden auftreten.

Diagnostik

Für die Diagnostik eines ALF bzw. der Abklärung der zugrundeliegenden Ursache ist eine ausführliche Anamnese (direkte oder Fremdanamnese) unerlässlich. Besondere Beachtung sollten Medikamenteneinnahme, Alkoholkonsum, Pilzkonsum und stattgefundenen Auslandsreisen geschenkt werden. Weiters sollte nach Hinweisen für das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung gesucht werden.

Laboruntersuchungen geben einen Überblick über den Schweregrad der Erkrankung. Hierbei sollte die Höhe der Transaminasen (GOT, GPT), LDH, Cholestaseparameter (GGT, AP, indirektes und direktes Bilirubin), Gerinnungsparameter (INR/Normotest, Fibrinogen, Thrombozyten, Faktor V), NH₃ und Glukose bestimmt werden. Darüber hinaus sollten Differentialblutbild, Nierenretentionsparameter, Natrium, Phosphat, eine arterielle Blutgasanalyse, sowie Laktat bestimmt werden.

Um die Ätiologie des ALF einzugrenzen, sollten zusätzlich folgende Parameter bestimmt werden:

- Paracetamol-Spiegel
- Toxikologisches Screening in Blut bzw. Urin (trizyklische Antidepressiva, Ecstasy, Amphetamine, Barbiturate, etc.)
- Hepatitis-Serologie: HAV, HBV, HDV, HCV, HEV, HSV, EBV, CMV, VZV
- Autoimmunantikörper: ANA, AMA, SMA, SLA, LKM, ANCA
- Coeruloplasmin, Ferritin, Transferrinsättigung, Alpha-1-Antitrypsin
- Schwangerschaftstest (β-HCG)
- Coombs-Test.

Darüber hinaus sollte immer eine Sonographie inkl. Farbdoppler durchgeführt werden, um Zeichen einer portalen Hypertension bzw. Zirrhose zu dokumentieren, und vaskuläre Ursachen, wie ein Budd-Chiari-Syndrom auszuschließen.

Die Leberbiopsie hat in der Diagnostik des ALF eine eher untergeordnete Rolle, da per Definition eine deutlich eingeschränkte Gerinnungssituation vorliegt. Beim Leberversagen unklarer Genese kann sie jedoch für das weitere therapeutische Vorgehen ausschlaggebend sein. Eine transjuguläre Biopsie hat hierbei den Vorteil eines geringeren Blutungsrisikos, bei allerdings häufig eingeschränkter Beurteilbarkeit durch eher kleine Gewebeproben.

Risikostratifizierung und Prognose

Die Fortschritte in der intensivmedizinischen Behandlung sowie die Implementierung der LTX zur Behandlung eines ALF hat die Prognose dieser Erkrankung entscheidend verbessert. Überlebensraten von bis zu 85 % nach 1 Jahr, sowie bis zu 80 % nach 3 Jahren sind ermutigend [33] (s. a. Kapitel *Transplantation*). Das Überleben von Patienten, welche vor lediglich konservativer Therapie erhielten, war deutlich schlechter [34]. Die perioperative Morbidität und Mortalität, sowie die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva und deren Nebenwirkungen wie erhöhtes Infekt- und Malignomrisiko, arterielle Hypertension

Die King's College Kriterien (s. Tab. 4) haben zur Prognoseeinschätzung und Selektion von Patienten, welche für eine Lebertransplantation aufgrund eines ALF in Frage kommen, die beste Evidenz.

TABELLE 4

Scoring-Systeme zur Patientenselektion für eine Lebertransplantation

Score	Faktoren	
King's College Kriterien [3]	Paracetamol-Intoxikation	Arterieller pH < 7,25 (unabhängig vom Grad der HE)
		ODER
		2 von 3 der folgenden Kriterien:
		INR < 6,5
		Kreatinin > 300 µmol/L
	Andere Ursachen	HE Grad III-IV
		INR > 6,5 (unabhängig vom Grad der HE)
		ODER
		3 von 5 der folgenden Kriterien:
		Alter < 10 oder > 40a
		Idiopathisches Leberversagen oder idiosynkratische Medikamenten-Reaktion
		Zeit von Ikterus bis HE: > 7 Tage
		INR > 3,5
Clichy-Villejuif Kriterien [28]		Bilirubin > 300 µmol/L
		HE Grad III oder IV
		UND
		Faktor V < 20 %
		Alter < 30a
		ODER
APACHE II – Score [36]	Paracetamol-Intoxikation	Faktor V < 30 %
		Alter > 30a
		> 15

HE: hepatische Enzephalopathie, INR: International Normalized Ratio, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

oder Hyperlipidämie mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko müssen hierbei jedoch in Kauf genommen werden. Um Patienten zu selektionieren, die am besten von einer LTX profitieren, wurden unterschiedliche Scoring-Systeme, wie die King's College Kriterien [3], und die Clichy-Villejuif-Kriterien [28] eingeführt (Tab. 4). Weitere, nicht spezifisch für die Selektion zur LTX beim ALF entwickelte Scores, wie der MELD-Score oder allgemeine intensivmedizinische Scores, können die Prognoseeinschätzung der Patienten mit ALF laut bisheriger Datenlage nicht sicher verbessern [35, 36].

Die wichtigsten Faktoren für die Prognose sind der Schweregrad der HE, das Alter des Patienten, INR bzw. Normotest sowie die Ursache des ALF.

Patienten mit einem Lebensalter > 40 Jahre sowie < 10 Jahre, sowie höherem HE-Grad haben eine schlechtere Prognose (HE Grad I-II: spontane Heilung in 65–70 %, HE Grad III: 40–50 %, HE Grad IV: < 20 %). Weitere Surrogatmarker für eine schlechte Prognose sind Serum-Laktatspiegel > 3 mmol/L trotz Flüssigkeitssubstitution, abnormer Serum-Phosphatspiegel (erniedrigter Phosphatspiegel als Surrogatparameter für geringere hepatale Regenerationsfähigkeit, erhöhter Phosphatspiegel infolge einer Niereninsuffizienz), hoher Body Mass Index, sowie höheres Lebensalter [37–39].

Patienten mit einem ALF infolge einer Paracetamol-Intoxikation, oder einer Hepatitis A oder B, haben eine bessere Prognose als Patienten mit idiosynkratischer Medikamenten-Reaktion oder M. Wilson.

Management

Patienten mit akuter Leberzellschädigung (INR ≥ 1,5) können, solange lediglich eine geringgradige Gerinnungsfunktionsstörung vorliegt und eine HE fehlt, auf einer Normal-

Die wichtigsten Faktoren für die Prognose sind der Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie, Alter, INR bzw. Normotest, sowie die Ätiologie.

station behandelt werden. Sobald jedoch eine HE auftritt, sollten die Patienten möglichst frühzeitig, an ein tertiäres Zentrum mit intensivmedizinischer Versorgung sowie Transplantationsoption verlegt werden, da es sehr rapide zu einer klinischen Verschlechterung kommen kann. Der Transfer sollte möglichst durchgeführt werden, bevor Komplikationen wie eine disseminierte intravasale Gerinnung mit Blutungskomplikationen, oder ein erhöhter intrazerebraler Druck eintreten, welche eine Überstellung des Patienten sogar unmöglich machen können. Eine umfangreiche Diagnostik sowie die Evaluation zur Transplantation sollte frühzeitig initiiert werden.

Therapie

Ursachenspezifische Therapie

Die ursachenspezifische Therapie setzt eine genaue Diagnostik voraus. Kann ein bestimmtes Agens identifiziert werden, soll frühzeitig gezielt behandelt werden, um so eine Progression des ALF möglichst hintanzuhalten und die Prognose zu verbessern. Die Datenlage zur ursachenspezifischen Therapie beim ALF ist jedoch eher gering. Solange eine Paracetamol-Intoxikation nicht sicher ausgeschlossen werden kann, muss eine Therapie mit N-Acetylcystein (NAC) initiiert werden [40].

Die Therapie mit NAC zur Behandlung des Paracetamol-induzierten ALF ist im Bereich der ursachenspezifischen Therapie am besten belegt. Wird die Therapie mit NAC innerhalb von 24 h nach Paracetamol-Einnahme gestartet, kann selbst bei starker Überdosierung eine Reduktion des Leberschadens erreicht werden [41]. Selbst wenn die Einnahme von Paracetamol bereits länger als 48 h bis 72 h zurückliegt, bzw. die tatsächliche Dosis, oder Plasmakonzentration unklar ist, sollte mit einer NAC-Therapie begonnen werden. Eine perorale Gabe ist bei Patienten ohne HE prinzipiell vertretbar, bei Patienten mit HE \geq Grad I sollte NAC jedoch frühzeitig iv. verabreicht werden, bis es zu einer nachweislichen Besserung der HE und der Gerinnungssituation, sowie einem Abfall der Transaminasen kommt. NAC sollte zumindest für 72 bis 96 h verabreicht werden [42]. Prinzipiell sollte eine Paracetamol-Spiegelbestimmung bei Verdacht auf Paracetamolintoxikation so rasch wie möglich erfolgen [43]. Mittels Rumack-Matthew-Normogramm kann auf die eingenommene Dosis sowie eine potentielle Hepatotoxizität zurückgeschlossen werden.

Liegt die Paracetamol-Einnahme < 4 h zurück, kann eine Dekontamination des Gastrointestinaltrakts mittels Aktivkohle versucht werden. Der größte Nutzen hiervon kann erwartet werden, wenn die Aktivkohle innerhalb der ersten Stunde nach Paracetamol-Ingestion verabreicht wird. Eine perorale NAC-Therapie wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Der Ausgang nach Paracetamolintoxikation ist nahezu immer gut, sofern rechtzeitig NAC verabreicht wurde. In den großen durchgeführten Studien wurden keine Todesfälle berichtet, wenn NAC innerhalb von 10 bis 12 h nach Paracetamol-Einnahme verabreicht wurde. Dies zeigt, wie wichtig eine rasche Ursachenabklärung ist, um eine suffiziente Behandlung sicherzustellen und dem Patienten eine LTX mit lebenslanger Immunsuppression und all ihren Folgen möglichst zu ersparen.

Bei der fulminanten Hepatitis B konnte in wenigen randomisierten Studien eine Wirksamkeit von Lamivudin nachgewiesen werden [45, 46]. Eine aktuelle Studie konnte ebenso die Wirksamkeit von Entecavir beim Hepatitis B-assozierten ALF [47] sowie die Wirksamkeit von Tenofovir bei Acute-on-Chronic Liver Failure im Zuge einer Hepatitis B-Reaktivierung nachweisen [48].

Zur Wirksamkeit von Corticosteroiden beim Autoimmunhepatitis-assozierten ALF existieren nur wenige retrospektive Fallserien [49–51]. Eine Therapie über mehr als 2 Wochen erscheint jedoch nicht sinnvoll, sodass diese Patienten frühzeitig hinsichtlich einer LTX evaluiert werden sollten (Tab. 5).

Allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen

Beim intensivpflichtigen Patienten sollte, wenn nicht bereits erfolgt, eine frühzeitige Involvierung der Transplantationschirurgie stattfinden. Zur Abschätzung der Notwendigkeit einer LTX stehen obengenannte Scores zu Verfügung. Diese können jedoch die klinische Einschätzung keinesfalls ersetzen. Polypragmatische intensivmedizinische

Solange eine Paracetamol-Intoxikation nicht sicher ausgeschlossen werden kann, muss bei jedem Patienten mit akutem Leberversagen eine Therapie mit N-Acetylcystein initiiert werden.

Guidelines zur Therapie des ALF hat die U.S. Acute Liver Failure (USALF) Study Group [42], sowie die American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) verfasst [5, 44].

TABELLE 5

Ursachenspezifische Therapie des akuten Leberversagens

Ätiologie	Therapie	Dosis
Akute Hepatitis B	Lamivudine po.	100–150 mg/Tag [45, 46]
	Entecavir po.	1 mg/Tag [47]
	Tenofovir po.	245 mg/Tag [48]
Herpes simplex – Hepatitis	Aciclovir iv.	30 mg/kg/Tag [52]
Paracetamol	N-Acetylcystein (NAC) iv.	150 mg/kg Intialdosis, dann 12,5 mg/kg/h für 4 h, dann 6,25 mg/kg/h Erhaltungsdosis [53]
Amanita species	Silibinin iv. (Penicillin G iv., ggf in Kombination mit NAC)	30–40 mg/kg/Tag [54, 55] (1 g/kg/Tag [16])
Idiosynkratische Reaktionen	Absetzen des in Frage kommenden Agens	
Hypoxische Hepatitis	Therapie der zu Grunde liegenden Ursache	
Budd – Chiari – Syndrom	Operation, TIPS	
Akute Schwangerschaftssteatose/HELLP-Syndrom	Sectio caesarea	
Autoimmunhepatitis	Prednisolon iv.	40–60 mg/Tag [56]

Maßnahmen dienen dazu, den Patienten nach Möglichkeit bis zur Transplantation zu stabilisieren, oder eine Transplantation abzuwenden. Dazu gehören die enge Kontrolle folgender Symptome und Parameter:

- Hepatische Enzephalopathie und erhöhter intrakranieller Druck

Die spezifische Therapie der HE beim Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beschränkt sich auf die Gabe von Laktulose, sowie über den Darm nicht resorbierbare Antibiotika (z. B. Rifaximin) [57]. Eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von L-Ornithin-L-Aspartat zeigte im Falle des ALF keine Verbesserung in der Behandlung der Hyperammonämie/HE oder des Überlebens [58].

Wie bereits erwähnt, ist die Entwicklung eines zerebralen Ödems mit erhöhtem Hirndruck eine der schwerwiegendsten und Prognose-bestimmenden Komplikationen im Rahmen eines ALF. Eine deutliche, anhaltende intrakranielle Druckerhöhung > 40 mmHg, die nicht auf medikamentöse Therapie anspricht, und/oder ein intrakranieller Perfusionsdruck < 40 mmHg für > 2 h sind mit einem schlechten neurologischen Resultat bis zur Hirnstammeinklemmung assoziiert und führen immer noch in 20 bis 25 % der Patienten zum Tode [59]. Dies betrifft v. a. Patienten mit hyperakut oder akut verlaufendem Leberversagen.

Invasives Monitoring des intrakraniellen Drucks mittels Hirndrucksonde wird kontroversiell diskutiert, da hierzu randomisierte Studien fehlen [60]. In einer europaweiten Umfrage benutzte rund die Hälfte der teilnehmenden Zentren ein intrakranielles Hirndruckmonitoring.

Im Falle einer intrakraniellen Druckerhöhung (≥ 25 mmHg für > 10 min) wird Mannitol als first-line Therapie empfohlen (0,25–1.0 g/kg iv.). Hierbei sollte beachtet werden, dass die Serumosmolarität nicht 320 mOsm/l überschreitet. Bei fehlendem Ansprechen können hypertone Kochsalzlösung (Ziel – $\text{Na}^{2+} = 145\text{--}155$ mmol/l), Barbiturate (Pentobarbital, Thiopental) oder Indomethacin gegeben werden. Eine Hyponatriämie sollte unbedingt vermieden werden. Als Allgemeinmaßnahme wird eine Hochlagerung des Oberkörpers um 30° empfohlen.

Eine moderate Hypothermie (32–33 °C) wurde ebenso bei Patienten, bei welchen Mannitol keinen Erfolg zeigte, bzw. Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck zur Stabilisierung während einer LTX eingesetzt, und zeigte eine gute Wirksamkeit [61, 62]. Jedoch waren die Patientenzahlen klein und randomisierte Studien fehlen, sodass keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann. Generell sollte die Körpertemperatur der Patienten möglichst konstant zwischen 36,5–37,5 °C gehalten werden. Da Fieber zu einer intrakraniellen Druckerhöhung beiträgt, sollte dieses entschieden mittels kühlenden Auflagen oder Ähnlichem behandelt werden.

Folgende Maßnahmen zur Therapie eines erhöhten Hirndrucks stehen zur Verfügung:

1. Mannitol
2. Oberkörperhochlagerung
3. Hypertone Kochsalzlösung
4. Barbiturat-Narkose
5. Indomethacin
6. Moderate Hypothermie
7. Hyperventilation (bei Hirndruckspitzen)

Breitbandantibiotika sollten frühzeitig bei Hinweis auf eine systemische Infektion oder bei klinischer Verschlechterung eingesetzt werden.

Die unselektive oder prophylaktische Gabe von Gerinnungsfaktoren wird prinzipiell nicht empfohlen.

Hyponatriämie sollte unbedingt, Volumenüberlastung nach Möglichkeit vermieden werden.

Bevorzugtes Katecholamin bei Kreislaufinstabilität ist Noradrenalin, Vasopressin und -Analoga werden nicht empfohlen.

Bei Patienten, welche ein Nierenersatzverfahren benötigen, sollte die Citratantikoagulation zum Einsatz kommen.

Eine Hyperventilation mittels mechanischer Beatmung (Ziel – $p_a\text{CO}_2$ 30 bis 35 mmHg) kann als Rescue-Therapie vorübergehend bei Hirndruckspitzen angewendet werden. Sie sollte jedoch nicht standardmäßig durchgeführt werden, da die hierdurch verursachte zerebrale Vasokonstriktion den zerebralen Sauerstoffausschöpfung reduziert [63].

Kortikosteroide zur Behandlung des Hirnödems bei ALF (zytotoxisches Hirnödem) sind nicht wirksam.

■ SIRS, Infektionen, Sepsis

Sepsis ist neben dem Hirnödem eine der Haupttodesursachen beim ALF [64]. Gram positive Keime, wie Staphylokokken und Streptokokken, Gram negative Bakterien der Darmflora, sowie Candida-Infektionen sind die häufigsten Ursachen für Pneumonien, Harnwegsinfektionen bzw. Septikämien. Regelmäßige Kultivierungen aus Bronchialsekret, Blut und Harn sollten daher unbedingt durchgeführt werden, insbesondere bei jeglicher klinischer Verschlechterung bzw. Zunahme der HE. In Anbetracht des geschwächten Immunsystems bei Patienten mit Leberversagen und nachdem eine Transplantation bei schwerer Infektion unmöglich wird, sollte die empirische Verabreichung von Breitband-Antibiotika möglichst frühzeitig bei Hinweis auf eine systemische Infektion sowie bei klinischer Verschlechterung (Kreislaufinstabilität, Zunahme der HE) erfolgen [64]. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika und Antimykotika kann erwogen werden, bisher gibt es jedoch keine Daten, die einen Überlebensvorteil belegen.

■ Koagulopathie und gastrointestinale Blutungen

Hypofibrinogenämie, Vitamin K-Mangel sowie Thrombozytenfunktionsstörungen sind charakteristisch für das ALF. Nichtsdestotrotz sind spontane, signifikante Blutungen selten. Anhand der bestehenden Datenlage lassen sich keine klaren Richtlinien für die Substitution von Gerinnungsfaktoren ableiten. Prinzipiell kann die Substitution von Vitamin K bei allen Patienten erwogen werden. Es sollte jedoch bedacht werden, dass hierdurch die Prothrombinzeit (Normotest) bei Patienten mit inzipientem ALF als prognostischer Marker maskiert werden könnte. Fibrinogen sollte bei Werten < 100 mg/dl verabreicht werden, Thrombozytenkonzentrate sollten bei Werten < 10.000 G/l, bei aktiver Blutung bei Werten < 50.000 G/l verabreicht werden. Beides sollte jedoch im Falle einer hämorrhagischen Diathese wohlüberlegt zum Einsatz kommen, um thromboembolische Ereignisse und den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren nicht weiter anzuhäufen. Die prophylaktische Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) wird nicht empfohlen, sollte jedoch bei bestehender Blutung bzw. vor invasiven Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko unbedingt in Erwägung gezogen werden.

Zur Senkung des Risikos von gastrointestinalen Blutungen sollten Protonenpumpeninhibitoren oder H₂-Blocker verabreicht werden.

■ Hämodynamik und Flüssigkeitsmanagement

Das engmaschige Monitoring des Elektrolythaushaltes der Patienten, besonders bei gleichzeitigem Auftreten eines ANV, ist zentral. Hyponatriämien sollten unbedingt vermieden werden, um die Verstärkung eines Hirnödems zu vermeiden. Prinzipiell sollte die Patienten möglichst euvoläm gehalten werden. Zur Vermeidung rezidivierender Hypoglykämien sollten regelmäßige Blutzuckerkontrollen bzw. eine Substitution mittels Glukoselösungen erfolgen. Das Monitoring des intravasalen Volumenstatus bspw. mittels zentralvenöser Druckmessung (ZVD) oder Rechtsherzkatheter ist wichtig. Bei hypotonen Patienten, welche auf Volumengabe nicht ansprechen, kann die Durchführung eines transthorakalen Herzechos zur Beurteilung der Füllung des rechten Ventrikels zusätzlich hilfreich sein.

Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg, bzw. einem mittleren arteriellen Druck < 65 mmHg trotz suffizienter Flüssigkeitssubstitution, sowie zum Erhalt des zerebralen Perfusionsdrucks sollten Vasopressoren, in erster Linie Noradrenalin, verabreicht werden. Es muss allerdings bedacht werden, dass Noradrenalin den mesenterialen Blutfluss, und damit die hepatale Perfusion herabsetzen kann. Zusätzlich zu Noradrenalin wird die Verabreichung von Hydrocortison bei Patienten mit Sepsis empfohlen, welche trotz Noradrenalin und Volumenchallenge eine persistierende Hypotonie haben. Es konnte gezeigt werden, dass hierdurch das Ansprechen auf Noradrenalin verbessert werden kann [65]. Vasopressin und Vasopressin-Analoga können aufgrund einer erhöhten zerebralen Vasodilatation, und damit der Gefahr einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks, nicht empfohlen werden [66].

- Akutes Nierenversagen

Basierend auf der Nierenfunktion (Kreatinin, Kreatininclearance, BUN, Harnausscheidung), der Flüssigkeitsbilanz, der metabolischen Situation (arterielle Blutgasanalyse), sowie dem Ausmaß der Hyperammonämie und der HE sollte die Entscheidung zum Start eines Nierenersatzverfahrens getroffen werden. Hierbei ist einem kontinuierlichen Verfahren der Vorzug zu geben, um hämodynamische Belastungen und eine Aggravierung eines vorhandenen Hirnödems möglichst gering zu halten [67]. Eine systemische Antikoagulation (z. B. Heparin) kann zu vermehrten Blutungskomplikationen führen. In den letzten Jahren hat sich die Citratantikoagulation als sicheres Verfahren auch bei Patienten mit schwerster Leberinsuffizienz erwiesen [68]. Hierbei sollte allerdings eine engmaschige Kontrolle des ionisierten Calciums durchgeführt werden, um eine Akkumulation von Citrat (wird in der Leber zu Bicarbonat metabolisiert), und damit Blutungskomplikationen zu vermeiden.

- Ernährung

Im Rahmen des ALF kommt es zu einer Einschränkung der Glukoneogenese der Leber, sowie einem erhöhten Energiegrundumsatz. Eine daraus resultierende negative Stickstoff-Bilanz ist letztlich mit einer herabgesetzten Infektabwehr vergesellschaftet. Ein regelmäßiger Ausgleich von Hypoglykämien mittels Glukoselösung sowie die Verabreichung von Nährlösungen sind wichtig. Es sollte jedoch auch darauf geachtet werden, Blutzuckerspitzen zu vermeiden, um nicht eine Exazerbation eines vorliegenden Hirnödems zu begünstigen. Insulin sollte vorsichtig über den Perfusor verabreicht werden, um den Blutzucker < 150 mg/dl konstant zu halten, ohne Hypoglykämien zu verursachen [69]. Obwohl Studien zum Ernährungsschema bei ALF fehlen, sollte eine enterale Ernährung der parenteralen Ernährung vorgezogen werden. Hierbei sollten u. a. 40 bis 60 g Protein pro Tag zugeführt werden. Eine parenterale Ernährung (35–40 kcal/kg pro Tag) sollte nur bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine enterale Ernährung durchgeführt werden [70].

Transplantation

Etwa 8 % aller LTX im Eurotransplantraum zwischen 1988 und 2010 wurden aufgrund eines ALF durchgeführt. In Österreich beträgt der Anteil < 5 %.

Die LTX hat dazu geführt, das Überleben bei ALF deutlich zu verbessern. Die Gesamt-Überlebensraten sind von etwa 15 % in der Prä-Transplant-Ära auf über 60 % gestiegen. Die Überlebensraten nach 1 Jahr, 5 Jahren und 10 Jahren nach LTX liegen bei etwa 70, 63 und 58 %, und sind damit geringgradig schlechter als die Überlebensraten jener Patienten, welche aufgrund chronischer Lebererkrankungen transplantiert wurden (ausgenommen LTX bei Karzinom) (www.eltr.org). Dies liegt in erster Linie an der deutlich erhöhten frühen postoperativen Mortalität von Patienten mit ALF. Hierbei ist der klinische Zustand, bzw. die Ausprägung eines Multiorganversagens des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation der beste Prädiktor für das Patientenüberleben [71]. Eine Analyse der UNOS (United Network of Organ Sharing)-Datenbank hat zusätzlich vier Risikofaktoren identifiziert: Notwendigkeit von erweiternden lebensunterstützende Maßnahmen (mechanische Ventilation, Vasopressor-Therapie, Intraaortale Ballonpumpe, Extrakorporale Membran-Oxygenierung, Prostaglandin E-Therapie), Empfänger-Alter > 50 Jahre, BMI des Empfängers ≥ 30 kg/m², und Serum-Kreatinin > 2 mg/dl [72].

Darüber hinaus spielt die Qualität des Spenderorgans eine wichtige Rolle. Ein kompromittierter Patient profitiert am meisten von einem optimalen Spenderorgan. Hierbei gilt es einen günstigen Mittelweg zwischen möglichst rascher Transplantation (sog. High Urgency - LTX) sowie Qualität des Spenderorgans zu finden. Eine zusätzliche Option zur postmortalen Organspende ist die Leberlebendspende bzw. die auxiliäre LTX.

Das Zeitfenster, in dem der Patient noch transplantabel ist, darf nicht verpasst werden. Klare Kriterien ab wann ein Patient nicht mehr transplantabel ist, sind nicht definiert. Ein sehr hoher Katecholaminbedarf, eine schwere Sepsis sowie eine radiologisch nachgewiesene Hirnstammeinklemmung werden jedoch als Kontraindikationen angesehen [73]. Ein ALF aufgrund einer malignen Tumorerkrankung stellt eine Gegenanzeige für eine LTX dar. Auch Patienten mit HH kommen i. d. R. für eine LTX nicht in Frage.

Auf rezidivierende Hypoglykämien muss geachtet werden. Die enterale Ernährung ist der parenteralen prinzipiell vorzuziehen.

Die Einführung der Lebertransplantation hat das Überleben bei akutem Leberversagen deutlich verbessert.

Die Überlebensraten nach Transplantation bei akutem Leberversagen sind nur geringfügig schlechter als jene von Patienten mit chronischem Lebererkrankungen.

Der klinische Zustand zum Zeitpunkt der Lebertransplantation ist der beste Prädiktor für das Patientenüberleben.

Es gibt zellfreie und zellbasierte Leberunterstützungsverfahren.

Leberunterstützungsverfahren

Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren könnten eine zusätzliche Möglichkeit zur Überbrückung bis zur LTX bzw. bis zur Erholung der eigenen Leberfunktion darstellen. Man unterscheidet zwischen zellfreien-artifiziellen Leberunterstützungssystemen, die primär akkumulierte Toxine entfernen und zellbasierten-bioartifiziellen Leberunterstützungssystemen. Obwohl kleine Studien durchaus die Sicherheit und auch positive Effekte zeigen konnten im Sinne einer Verbesserung der HE und der Hämodynamik, fehlen bis dato größere positive Outcomestudien.

Eine multizentrische randomisierte Studie, die das Hepat Assist[®]-System (zellbasiertes Leberunterstützungssystem mit porcinen Hepatozyten) bei Patienten mit akutem und subakutem Leberversagen sowie Primary Non-Function nach LTX untersuchte, konnte keinen Überlebensvorteil zeigen. In einer Subanalyse derselben Studie konnte jedoch ein Überlebensvorteil bei Patienten mit akutem/subakutem Leberversagen nachgewiesen werden [74]. Eine französische Multicenterstudie mit dem Molecular Adsorbent Recirculating System[®] (MARS[®]) bei Patienten mit ALF wurde zwar bei Kongressen präsentiert aber noch nicht publiziert. In dieser Studie konnte in den bisher präsentierten Daten kein Überlebensvorteil durch MARS[®] festgestellt werden. Ein Hauptproblem in dieser Studie hinsichtlich des Nachweises eines Effekts der MARS[®]-Therapie war die kurze Wartezeit auf eine Leber (75 % der Studienpatienten wurden innerhalb von <24 h transplantiert) [75]. In Zusammenschau ist bei den Leberunterstützungssystemen anhand der bisher präsentierten und publizierten Daten noch nicht der große Durchbruch in der Behandlung des ALF gelungen, wobei auch durch die verbesserte intensivmedizinische Behandlung und die rasche Verfügbarkeit von Organen zumindest in der westlichen Welt ein erfolgsversprechendes Studiendesign bei Patienten mit ALF vor große Herausforderung stellt. An artifiziellen Leberunterstützungssystemen sind in Österreich das MARS[®]-System und das Prometheus[®]-System am weitesten verbreitet. Ein Einsatz bei Patienten mit ALF kann anhand der Datenlage nicht generell empfohlen werden und sollte in spezialisierten Zentren von Experten von Fall zu Fall festgelegt werden.

Eine rezent präsentierte multizentrische randomisierte Studie konnte einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit ALF durch einen frühzeitigen Plasmaaustausch zeigen [76].

Literatur

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis.* 1970;3:282-98 (Review).
2. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology.* 2008 Apr;47(4):1401-15 (Clinical Conference Research Support, N.I.H., Extramural).
3. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989 Aug;97(2):439-45 (Comparative Study).
4. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993 Jul 31;342(8866):273-5.
5. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology.* 2005 May;41(5):1179-97 (Guideline Practice Guideline).
6. Ichaï P, Samuel D. Epidemiology of liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011 Oct;35(10):610-7.
7. Daniels D GS, Wasley A. Centers for disease control and prevention. Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. *MMWR Surveill Summ.* 2009;58:1-27.
8. Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006;28:101-11 (Review).
9. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology.* 2006 Dec;44(6):1589-97 (Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't).
10. Khuroo MS, Kamili S. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat.* 2009 Jul;16(7):519-23.
11. Katz LH, Fraser A, Gafer-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2008 Feb;15(2):89-102 (Meta-Analysis Review).
12. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2004 Apr 5;90(7):1306-11.
13. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J.* 1966 Aug 27;2(5512):497-9.

14. Strnad P, Zhou Q, Hanada S, Lazzeroni LC, Zhong BH, So P, et al. Keratin variants predispose to acute liver failure and adverse outcome: race and ethnic associations. *Gastroenterology*. 2010 Sep;139(3):828–35, 835.e1–3 (Comparative Study Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.).
15. Prescott LF. Paracetamol overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*. 1983 Mar;25(3):290–314 (Review).
16. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson JM, et al. Mushroom poisoning—from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2001 Nov;96(11):3195–8 (Case Reports Review).
17. Escudie L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, et al. Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):466–73.
18. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):512–21 (Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't).
19. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):451–5 (Research Support, Non-U.S. Gov't).
20. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005 Aug;42(2):481–9.
21. Daly AK, Day CP. Genetic association studies in drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009 Nov;29(4):400–11 (Research Support, Non-U.S. Gov't Review).
22. Lucena MI, Andrade RJ, Martinez C, Ulzurrun E, Garcia-Martin E, Borraz Y, et al. Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):588–96 (Research Support, Non-U.S. Gov't).
23. Fuhrmann V, Jager B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr*. 2010 Mar;122(5–6):129–39 (Review).
24. Taylor BJ, Kjaergaard J, Snyder EM, Olson TP, Johnson BD. Pulmonary capillary recruitment in response to hypoxia in healthy humans: a possible role for hypoxic pulmonary vasoconstriction? *Respir Physiol Neurobiol*. 2011 Jul 31;177(2):98–107 (Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't).
25. Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United Kingdom. *Semin Liver Dis*. 2003 Aug;23(3):227–37 (Review).
26. Wei G, Kalaitzakis E, Bergquist A, Björnsson E. Long-term follow-up of patients with acute liver failure of indeterminate aetiology. *Scand J Gastroenterol*. 2008 Aug;43(8):984–91 (Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't).
27. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):190–201 (Review).
28. Ichai P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl*. 2008 Oct;14(Suppl 2):S67–79 (Review).
29. Albrecht J, Zielinska M, Norenberg MD. Glutamine as a mediator of ammonia neurotoxicity: a critical appraisal. *Biochem Pharmacol*. 2010 Nov 1;80(9):1303–8 (Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review).
30. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007 Dec;46(6):1844–52.
31. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1977 Apr;72(4 Pt 1):573–83 (Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial).
32. Parsons-Smith BG, Summerskill WH, Dawson AM, Sherlock S. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet*. 1957 Nov 2;273(7001):867–71.
33. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol*. 2004 Feb;40(2):192–7 (Review).
34. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 1993 Dec 16;329(25):1862–72 (Research Support, Non-U.S. Gov't Review).
35. Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):789–96 (Evaluation Studies).
36. Mitchell I, Bihari D, Chang R, Wendon J, Williams R. Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med*. 1998 Feb;26(2):279–84 (Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't).
37. Rutherford A, Davern T, Hay JE, Murray NG, Hassanein T, Lee WM, et al. Influence of high body mass index on outcome in acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;4(12):1544–9 (Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural).
38. Schmidt LE, Larsen FS. Blood lactate as a prognostic marker in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology*. 2003 May;37(5):1199–201 (Comment).
39. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*. 2002 Sep;36(3):659–65.
40. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009 Sep;137(3):856–64, 864.e1 (Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.).
41. Prescott L. Paracetamol (acetaminophen): a critical bibliographic review. London: Taylor and Francis; 1996.

42. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Mehta RL, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med.* 2007 Nov;35(11):2498–508 (Practice Guideline Research Support, N.I.H., Extramural).
43. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975 Jun;55(6):871–6.
44. Lee WM, Stravitz RT, Larson A. Introduction to the revised AASLD position paper on acute liver failure 2011. *Hepatology.* 2011 Dec 27.
45. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology.* 2007 Jan;45(1):97–101 (Randomized Controlled Trial).
46. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat.* 2006 Apr;13(4):256–63 (Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't).
47. Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion.* 2009;80(4):235–40 (Research Support, Non-U.S. Gov't).
48. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2011 Mar;53(3):774–80 (Randomized Controlled Trial).
49. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver transpl.* 2007 Jul;13(7):996–1003.
50. Czaja AJ. Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic brinkmanship and the point beyond salvation. *Liver transpl.* 2007 Jul;13(7):953–5 (Editorial Review).
51. Potts JR, Verma S. Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial presentation. *World J Gastroenterol: WJG.* 2011 Apr 28;17(16):2070–5 (Editorial Review).
52. Peters DJ, Greene WH, Ruggiero F, McGarrity TJ. Herpes simplex-induced fulminant hepatitis in adults: a call for empiric therapy. *Dig Dis Sci.* 2000 Dec;45(12):2399–404 (Case Reports).
53. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med.* 1991 Oct;20(10):1058–63 (Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't).
54. Floersheim GL, Eberhard M, Tschumi P, Duckert F. Effects of penicillin and silymarin on liver enzymes and blood clotting factors in dogs given a boiled preparation of *Amanita phalloides*. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1978 Nov;46(2):455–62.
55. Hruby K, Csomos G, Fuhrmann M, Thaler H. Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous silibinin. *Hum Toxicol.* 1983 Apr;2(2):183–95.
56. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2002 Aug;36(2):479–97 (Guideline Practice Guideline).
57. Maclayton DO, Eaton-Maxwell A. Rifaximin for treatment of hepatic encephalopathy. *Ann Pharmacother.* 2009 Jan;43(1):77–84 (Review).
58. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2009 Jun;136(7):2159–68 (Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't).
59. Larsen FS, Wendon J. Prevention and management of brain edema in patients with acute liver failure. *Liver transpl.* 2008 Oct;14(Suppl 2):S90–6 (Research Support, Non-U.S. Gov't Review).
60. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver transpl.* 2005 Dec;11(12):1581–9 (Comparative Study Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't).
61. Jalan R, Rose C. Hypothermia in acute liver failure. *Metab Brain Dis.* 2004 Dec;19(3–4):215–21 (Review).
62. Stravitz RT, Larsen FS. Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med.* 2009 Jul;37(7 Suppl):S258–64 (Review).
63. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Williams R. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. *Hepatology.* 1994 Jun;19(6):1407–13 (Research Support, Non-U.S. Gov't).
64. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology.* 2003 Sep;125(3):755–64 (Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.).
65. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2003 Apr;23(2):71–7 (Comparative Study).
66. Shawcross DL, Davies NA, Mookerjee RP, Hayes PC, Williams R, Lee A, et al. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology.* 2004 Feb;39(2):471–5 (Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't).
67. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Early changes in intracranial pressure during haemofiltration treatment in patients with grade 4 hepatic encephalopathy and acute oliguric renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(3):192–8 (Research Support, Non-U.S. Gov't).
68. Mehta RL. Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int.* 2005 Feb;67(2):781–95 (Clinical Conference Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.).
69. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1359–67 (Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't).
70. Munoz SJ. Nutritional therapies in liver disease. *Semin Liver Dis.* 1991 Nov;11(4):278–91 (Review).
71. Devlin J, Wendon J, Heaton N, Tan KC, Williams R. Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. *Hepatology.* 1995 Apr;21(4):1018–24.

AKUTES LEBERVERSAGEN

72. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Risk stratification of adult patients undergoing orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation*. 2006 Jan 27;81(2):195–201 (Research Support, Non-U.S. Gov't).
73. Steadman RH, Van Rensburg A, Kramer DJ. Transplantation for acute liver failure: perioperative management. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Jun;15(3):368–73 (Review).
74. Demetriou AA, Brown RS Jr., Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg*. 2004 May;239(5):660–7; discussion 7–70 (Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial).
75. Saliba F CC, Durand F, et al. Randomized controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS[®] in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology*. 2008;48:377A.
76. Larsen FS SL, Wendon J, et al. Liver assisting with high-volume plasma exchange in patients with acute liver failure. *Hepatology*. 2010;52:A114 (abstract).

Korrespondenz: Priv.-Doz. Dr. Valentin Fuhrmann, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Intensivstation 13h1, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich. E-Mail: valentin.fuhrmann@meduniwien.ac.at

Weblinks: www.eltr.org.

Vorbereitungsfragen zur Facharztprüfung

1. Das akute Leberversagen (ALF) ist definiert durch:

- a. GOT und GPT > 2000 U/L
- b. Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie und Bilirubin > 10 mg/dL
- c. Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie und INR \geq 1.5
- d. Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie und GOT sowie GPT > 2000 U/L

2. Welche Form des akuten Leberversagens (ALF) stellt eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar?

- a. Paracetamol-induziertes ALF
- b. ALF bei M. Wilson
- c. ALF bei akuter Hepatitis A
- d. ALF bei hypoxischer Hepatitis

3. Was ist die häufigste Ursache für eine massive Transaminasenerhöhung im Krankenhaus?

- a. Schockleber
- b. Paracetamolintoxikation
- c. alkoholische Fettleberhepatitis
- d. Knollenblätterpilzvergiftung

4. Die maximal empfohlene Tagesdosis von Paracetamol liegt bei

- a. 2 g
- b. 4 g
- c. 6 g
- d. 10 g

5. Keines der klassischen klinischen Leitsymptome des ALF ist

- a. Oberbauchschmerz
- b. Ikterus
- c. Koagulopathie
- d. Enzephalopathie

6. Welches ist kein typisches Stadienbild der akuten Knollenblätterpilzintoxikation?

- a. Gastroenteritis
- b. trügerische Ruhe
- c. Leber- und Multiorganversagen
- d. Herzrhythmusstörungen

7. N-Acetylcystein sollte bei akutem Leberversagen verabreicht werden,

- a. solange Paracetamol als Ursache des ALF nicht ausgeschlossen ist.
- b. um den intrakraniellen Druck zu senken.
- c. um einem kontrastmittelinduzierten Nierenversagen nach dem mandatorischen CCT vorzubeugen.
- d. da dadurch das Überleben bei jeder Form des ALF verbessert wird.

8. Antibiotika sollten bei akutem Leberversagen

- a. sehr zurückhaltend verabreicht werden, da sie die Leberfunktion weiter verschlechtern können.

- b. lediglich bei septischem Schock und Noradrenalin > 0,6 μ g/kg/min verabreicht werden.
- c. möglichst frühzeitig bei jeder klinischen Verschlechterung verabreicht werden.
- d. nach Möglichkeit nur oral verabreicht werden.

9. Somnolenz bis beginnender Sopor, noch bestehende Reaktion auf verbale Stimuli, starke Verwirrtheit, Desorientiertheit und Flapping Tremor sind typische Zeichen einer

- a. HE Grad I
- b. HE Grad II
- c. HE Grad III
- d. HE Grad IV

10. Zur Behandlung von Hirndruckspitzen infolge intrakranieller Hypertension bei akutem Leberversagen macht folgende Substanz bzw. Maßnahme keinen Sinn:

- a. Mannitol
- b. L-Ornithin-L-Aspartat
- c. hypertone Kochsalzlösung
- d. Hyperventilation