

Evidenz der Therapieempfehlungen

	Evidenzgrad	Empfehlungsstärke
Aszites		
Bettruhe	I-b	B
Na-Restriktion	I-b	B
H ₂ O-Restriktion*	II-c	B
Spironolacton	I-a	A
Torasemid	I-b	B
Parazentese**	I-a	A
TIPS	I-b	B
PVS	I-b	C
Hepatorenales Syndrom		
Vasopressinanaloga	II-a	B
Noradrenalin**	III	C
Midodrin + Octreotid**	IIb	C
N-acetylcystein	III	C
Frischplasma	III	C
TIPS	II-a	B
MARS	II-b	?

*Bei Hyponatriämie, **mit Albumingabe

Literatur

- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL et al. (1996) Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23: 164–176
- Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M et al. (1993) Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 13: 156–162
- Bernardi M, Caraceni P, Trevisani F, Sica G, Colantoni A, Gasbarrini A (1996) Impact of ascites on survival of patients with liver cirrhosis. In: Poupon RE, Reichen J (eds) *Surrogate markers to assess efficacy of treatment in chronic liver diseases*. Kluwer Academic Publishers Dordrecht p 88–101
- Brensing KA, Textor J, Strunk H, Klehr HU, Schild H, Sauerbruch T (1997) Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 349: 697–698
- Frick E, Schölmerich J (1999) Etiology, diagnosis and management of noncirrhotic ascites. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW (eds) *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Blackwell Scientific, Malden, p 116–125
- Gerbes AL, Bertheau-Reitha U, Falkner C, Jungst D, Paumgartner G (1993) Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. *J Hepatol* 17: 353–358
- Gerbes AL, Gölberg V, Gerok W, Schölmerich J (1998) Aszites – Diagnostik und Therapie. In: Peter HH, Pfreundschuh M, Philipp T, Schölmerich J, Schuster HP, Sybrecht GW (Hrsg) *Klinik der Gegenwart, Bd IV. Urban & Schwarzenberg, München*. S 1–21
- Ginès P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, Torres M, Humbert P, Rimola A, Llach J et al. (1988) Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94: 1493–1502
- Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J (2003) Hepatorenal syndrome. *Lancet* 362: 1819–1827
- Ginès P, Cardénas A, Arroyo V, Rodés J (2004) Management of cirrhosis and ascites. *New Engl J Med* 350: 1646–1654
- Hadengue A, Gadanho A, Moreau R et al. (1998) Beneficial effects of the 2 day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 29: 565–570
- Laffi G, Marra F, Buzzelli G, Azzena G, Meacci E, De Feo ML, La Villa G, Gentilini P (1991) Comparison of the effects of torasemide and furosemide in nonazotemic cirrhotic patients with ascites: a randomized, double-blind study. *Hepatology* 13: 1101–1105
- Nouel O, Boudoux D, Le Bris M, Dartois M (1995) Are large paracentesis the best treatment for refractory ascites in patients with cirrhosis of the liver? *Endoscopy* 27 [Suppl]: S 9

- Ochs A, Rössle M, Haag K et al. (1995) The transjugular intrahepatic porto-systemic stent shunt for refractory ascites. *N Engl J Med* 332: 1192–1197
- Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodés J (1983) Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 84: 961–968
- Schölmerich J (1991) *Aszites*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Schölmerich J, Gerok W (1995) Aszites. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg) *Hepatology*. Urban & Schwarzenberg, München, S 288–302
- Schrier RW (1988) Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). *N Engl J Med* 319: 1127–1134
- Somberg KA, Lake JR, Tomlanovich SJ, LaBerge JM, Feldstein V, Bass NM (1995) Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites: assessment of clinical and hormonal response and renal function. *Hepatology* 21: 709–716
- Wiest R, Lock G (2003) Das hepatorenale Syndrom – Pathophysiologie und Therapie. *Intensivmed* 40: 13–33

10.10 Leberversagen

Frieder Berr, Ingolf Schiefke
und Wolfgang Vogel

10.10.1 Definitionen

Das **Leberversagen** ist eine schwere Leberfunktionseinschränkung mit Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie infolge einer akuten oder chronischen Lebererkrankung. Ob es reversibel oder irreversibel-progredient ist, hängt von der Grunderkrankung, dem Lebensalter, einer Vorschädigung der Leber und dem Auftreten von Komplikationen ab.

Das **akute Leberversagen (ALV)** tritt innerhalb von 6 Monaten seit Erstmanifestation einer Lebererkrankung auf. Es ist in angloamerikanischen Ländern als Icterus plus Enzephalopathie, in Frankreich als Abfall der Synthesefunktion unter 50% (Faktor-V-Aktivität) definiert. Die vordem gesunde Leber regeneriert bei Ausheilung der akuten Erkrankung zur normalen funktionellen Leberzellmasse ohne Umbau der Parenchymarchitektur (Restitutio ad integrum). Klinisch stumme Vorschädigungen der Leber können zum irreversiblen Verlauf eines akuten Leberversagens prädisponieren, z. B. eine milde chronische Hepatitis C bei akuter Hepatitis B oder ein chronischer Alkoholabusus bei Paracetamolintoxikation. Eine weitere Unterteilung des ALV gemäß Tabelle 10.10-1 hat sich trotz der prognostischen Relevanz nicht durchgesetzt. Je länger der Abstand zwischen dem Auftreten des Ikterus und der Enzephalopathie, desto wahrscheinlicher ist das ALV irreversibel.

Das **terminal-chronische Leberversagen (TCLV)** ist das Endstadium chronischer Lebererkrankungen, in deren Verlauf die funktionelle Leistung und die Regenerationsfähigkeit der Leber zunehmend verloren gehen. Ein akuter Leberschaden auf dem

Boden einer chronischen Lebererkrankung, ausgelöst durch eine Zweiterkrankung oder einen Schub der Grunderkrankung, kann ein „akut-auf-chronisches Leberversagen“ (ACLV) mit möglicher partieller Reversibilität verursachen (Abb. 10.10-1). Beim ACLV bestand vor dem akuten Ereignis eine weniger als 50%ige Einschränkung der Lebersyntheseleistung (Prothrombinzeit). Im Gegensatz dazu tritt beim terminal-chronischen Leberversagen die Funktionsminderung langsamer ein, d. h., bereits in den Monaten vor der aktuellen Verschlechterung war die Syntheseleistung der Leber auf <50% eingeschränkt und ein Child Turcotte Pugh Score von 12 Punkten erreicht. Die Unterscheidung der drei Formen des Leberversagens – „akut“, „akut-auf-chronisch“ und „terminal-chronisch“ – ist für therapeutische Entscheidungen wesentlich.

10.10.2 Ätiologie und Pathogenese

Häufige Ursachen des ALV und ACLV sind in folgender Übersicht gelistet. Die häufigste Ursache des ALV ist in Großbritannien und den USA die Paracetamolintoxikation (70%), im übrigen Europa sind es die Virushepatitiden (35%), vorwiegend Hepatitis B oder D, die idiosynkratischen Arzneimittelreaktionen und die Paracetamolüberdosis (je 17–19%), die Autoimmunhepatitis und die ischämische Hepatitis (je 5–10%), der akute Morbus Wilson und die schwangerschaftsbedingten ALV (akute Fettleber, HELLP-Syndrom; je 2–5%). Bei 15–20% der Fälle liegt ein hepatisches Bild ohne Virusnachweis („kryptogene Hepatitis“) vor, besonders häufig (>50%) findet es sich beim subakuten Leberversagen. Arzneimittelidiosynkrasien beruhen auf unterschiedlichen Mechanismen (toxisch, autoimmun, mikroangiopathisch, mitochondriopathisch) mit den zum Teil typischen histologischen Reaktionsmustern, z. B. vorwiegenden Hepatozytennekrosen (Paracetamol, Halothan), Hepatitis (Disulfiran, Cumarine), Venenverschlusskrankheit (Azathioprin, Cyclophosphamid), oder mikrovesikulärer Steatose (Tetrazykline, Virustatika). Beim subakuten Leberversagen infolge kryptogener oder arzneimittel-induzierter Hepatitis kann sich in 3–6 Monaten histologisch eine Leberzirrhose ausbilden.

Das ALV ist meist Folge von ausgedehnten Leberzellnekrosen oder -apoptosen, z. B. bei fulminanten Virushepatitiden, Intoxikationen (Paracetamol, Knollenblätterpilz), den meisten idiosynkratischen Arzneimittelreaktionen sowie bei ischämischer Genese. Eine ausgeprägte Zytokinfreisetzung mit positiven SIRS-Kriterien (s. unten) begünstigt wahrscheinlich die Massenapoptosen der durch die Noxe sensibilisierten Hepatozyten. Irreversible ALV zeigen häufiger positive SIRS-Kriterien sowie hohe TNF- α -Serumwerte. Ein geringer Anteil der ALV beruht auf einer mitochondrialen Dysfunktion mit mikrovesikulärer Steatose der Leberzellen, z. B. bei akuter Schwangerschaftsfettleber, Reye-Syndrom und anderen Ursachen (s. Übersicht). Klinisch äußert es sich als ALV mit Laktazidose, Hypoglykämie, hohen Ammoniak- und Harnsäureserumwerten und evtl. akuter Pankreatitis.

Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLV) tritt wesentlich häufiger auf als das ALV, meist durch einen Schub der Grunderkrankung oder eine zusätzliche Schädigung der Leber bei einer bekannten oder stummen Zirrhose. Typische Ursachen sind die akute Alkoholhepatitis, die toxische Schädigung (Paracetamol, Trimethoprim, Kohlenwasserstoffe) einer glutathionverarmten alkoholischen Leber, systemische bakterielle Infektionen, zytostatische oder immunsuppressive Therapie (z. B. mit Reaktivierung einer Hepatitis B), Operationen, Traumata, Blutungen und ein kardiovaskulärer Schock bei vorbestehender Leberzirrhose. Streng genommen würden auch alle fulminant verlaufenden Superinfektionen mit Hepatitisviren (z. B. HAV- auf chronischer HBV- oder HCV-Infektion) dazu zählen. Wenn es sich um die Erstmanifestation einer Lebererkrankung ohne Zirrhose handelt, werden sie aber als ALV klassifiziert. Das TCLV wird bei den chronischen Lebererkrankungen (Kap. 10.4 und 10.7–10.9) besprochen.

Ursachen des Leberversagens

A. Akutes Leberversagen

- Infektionen:
 - Virushepatitis A, B, B und D, E, [C] kryptogen [NA-E]
 - Sen-V-Virus (in Japan)

1. Akutes Leberversagen

England und USA^a

Frankreich^b

Akute Erkrankung einer *vorher gesunden* Leber mit Ikterus und Enzephalopathie

Jede akute *Erstmanifestation* einer Lebererkrankung mit Abfall der Synthesefunktion <50% (Faktor 5)

Unterteilung (Intervall zwischen Ikterus und Enzephalopathie Grad 2):

a) hyperakut: 1 Woche

a) fulminant: <2 Wochen

b) akut: 2–<4 Wochen

b) subfulminant: 2–12 Wochen

c) subakut: 4–12 Wochen

–

d) „late-onset“: 8–24 Wochen^c

–

2. Akut-auf-chronisches Leberversagen

Akute Schädigung bei chronischer Lebererkrankung durch Zweiterkrankung oder Schub/Komplikation der Grunderkrankung mit Ikterus und Enzephalopathie, Synthesefunktion <50% (Faktor V). Partiiell reversibel oder irreversibel-progredient (Übergang zu 3.)

3. Terminales chronisches Leberversagen

Leberfunktionsausfall (Ikterus, Enzephalopathie Grad 2, Koagulopathie) im Spätstadium der Leberzirrhose (CTP-Score >12 Punkte)

Tabelle 10.10-1. Definitionen zum Leberversagen

^a Nach O'Grady et al. (1989), ^b nach Bernuau et al. (1991), ^c nach Gimson et al. (1986)

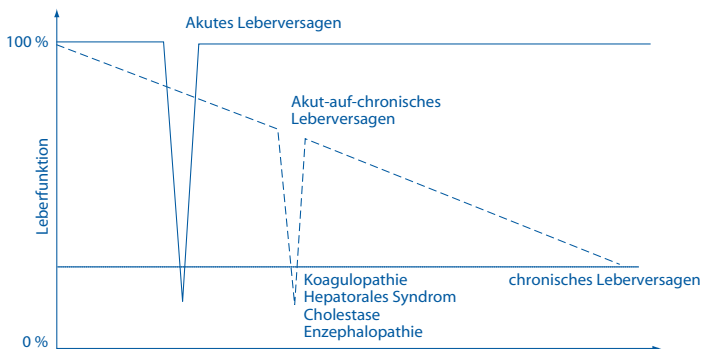


Abb. 10.10-1. Schema zur Klassifizierung des Leberversagens

- Epstein-Barr-Virus, Zytomegalovirus
- Adenoviren, ECHO-Viren, Varizella
- Gelbfieber
- Ebola-Virus, Lassa-Virus
- Q-Fieber
- Rickettsiosen
- Leptospirosen
- Malaria

- **Medikamentös/toxisch:**

- Acetaminophen-/Paracetamolüberdosis
- Halogenierte Kohlenwasserstoffe: Halothan, Isofluran, Enfluran
- Idiosynkratische Reaktion auf INH und Rifampicin, Ketoconazol, Ofloxacin, Sulfonamide (und Trimethoprim), Tetracykline^a, NSAR (Ibuprofen), Gold, Allopurinol, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Valproinsäure^a, Amiodaron, Methyl dopa, Phenytoin, Propylthiouracil, Disulfiram, Reverse-Transkriptase-Hemmer^b (z. B. Stavudine^a, Didanosin^a, Zidovudine^a, Lamivudine^{a,b}, Cumarine, Amoxicillin und Clavulansäure, Gemcitabine
- Knollenblätterpilzvergiftung
- Tetrachlorkohlenstoff
- Bacillus-cereus-Lebensmittelvergiftung^a
- Ectasy

- **Kardiovaskulär:**

- Budd-Chiari-Syndrom
- Venookklusive Krankheit
- Ischämische Hepatitis: Schockleber, arterielle Thrombose, Rechtsherzversagen
- Neoplastische Infiltration (Karzinome, NH-Lymphome)

- **Andere:**

- Morbus-Wilson-Krise^a
- Akute Schwangerschaftsfettleber^a
- Hyperthermie/Hitzschlag
- Reye-Syndrom^{a,c}
- Carnitinmangel^{a,c}

B. Akut-auf-chronisches Leberversagen

- **Superinfektion mit Hepatitisviren**
 - A auf B oder C
 - Delta auf B
 - B auf C
- **Chronischer Alkoholschaden plus**
 - Paracetamol (2–3 g/Tag)
 - akute Alkoholhepatitis
 - Inhalation von Kohlenwasserstoffen
 - Sulfonamide/Trimethoprim/Sulfamethoxazol)
- **Reaktivierung einer HBV-Infektion**
 - Immunsuppressive/zytostatische Therapie
- **Leberzirrhose plus**
 - kardiovaskuläre Ursachen (s. oben A.)
 - zytostatische Therapie
 - Arzneimittelidiosynkrasie (s. oben A.)
 - Schub der Grunderkrankung etc. (Ursachen wie unter A.)

- **Komplikationen bei Pfortaderhochdruck**
 - Ösophagusvarizenblutung
 - Spontan-bakterielle Peritonitis, Sepsis
 - Hepatorenales Syndrom (HRS)

^aZeichen einer schweren mitochondrialen Schädigung. ^bKombination dieser Medikamente birgt das Risiko einer Mitochondriopathie mit ALV (Evidenzgrad III-B). ^cSeltene pädiatrische Ursachen sind ferner Galaktosämie, MCAD-Mangel (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase).

10.10.3 Klinische Manifestation und Verlauf

Klinisch gibt sich das ALV als rasch eintretende Schwäche ohne/ mit Übelkeit, Enzephalopathie (initial Verlangsamung oder Agitiertheit) und Ikterus zu erkennen. Die Leber kann infolge eines Ödems oder einer Steatose groß und gering konsistenzvermehrte oder infolge einer Schrumpfung bereits klein sein, Leberhautzeichen fehlen. Der Verlauf des ALV wird bestimmt durch das Spektrum der Leberfunktionsstörungen (Hypoglykämie, metabolische Azidose, Koagulopathie, Hypalbuminämie und evtl. Aszites, Cholestase, unzureichende Extraktion von Endotoxinen und Bakterien aus dem Portalblut, Enzephalopathie) und der Komplikationen (hyperdynamische Kreislaufdysregulation/-schock, Hirnödem, Infektionen, gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen, ARDS, Multiorganversagen). Typischerweise entwickeln sich ein hyperzirkulatorischer Kreislaufschock mit verminderter peripherer Sauerstoffutilisation und ein Hirnödem. Die führenden Todesursachen sind Hirntod durch Hirnödem, Pneumonie oder Sepsis durch Bakterien oder Pilze, Blutungen und Multiorganversagen (Nieren, Lungen, Kreislauf). Zur Klinik diverser Ursachen des ALV wird auf Übersichtsarbeiten (Bauer u. Manns; Riordan u. Williams) verwiesen.

Das ACLV bietet das partielle oder das gesamte Spektrum dieser Leberfunktionsstörungen meist kombiniert mit Hinweisen auf einen vorbestehenden Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen, Splenomegalie) und Leberhautzeichen. Ursachen, Verlauf und Ausmaß der möglichen Reversibilität des ACLV sind bisher unzureichend beschrieben. Beim ACLV und ebenso beim subakuten

„late onset-ALV“ kommt es selten zu einem bedrohlichen Hirnödem (<10%), aber häufig zum Nierenversagen (>60%). Die Komplikationen des ACLV ebenso wie die des TCLV sind das hepatorenale Syndrom, bakterielle Infektionen (Pneumonie, spontan bakterielle Peritonitis, Sepsis), gastrointestinale Blutungen und Multiorganversagen. Wegen der möglichen Teil-/Reversibilität sollte das ACLV prospektiv evaluiert und vom prognostisch äußerst ungünstigen TCLV unterschieden werden.

10.10.4 Prognoseeinschätzung bei Leberversagen

Prognostische Verlaufsbeurteilung

Akutes Leberversagen Allgemeine Zeichen schlechter Prognose sind:

- Klinisch:
 - frühzeitig positive SIRS-Kriterien („systemic inflammatory response syndrome“) – oft bei schwerem ALV und bei Sepsis (mit pos. Blutkultur oder Prokalcitonin) – wenn mehr als zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind:
 - Körpertemperatur >38 oder <36 °C,
 - Herzfrequenz >90/min,
 - Tachypnoe >20/min oder PaCO₂ <4,3 kPa (<33 mmHg),
 - Leukozyten >12×10⁹ oder <4×10⁹/l oder >10% unreife Neutrophile,
 - Abfall der Transaminasen bei Abnahme der Lebergröße und des Quickwertes,
 - Nierenversagen, Enzephalopathie Grad 2 (Tabelle 10.10-2), ARDS,
- histologisch: Ausmaß der Leberzellnekrosen >70% und geringe Zeichen der Regeneration.

Allgemeine Kriterien für die Lebertransplantationsindikation („high urgency“) sind:

- **King's-College-Kriterien** (nach O'Grady et al.; Evidenz III/B)
 - Quick < 8% (INR >7) *oder*
 - Enzephalopathie Grad 3 *oder*
 - mindestens 3 der Kriterien (a–e):
 - a. Alter <10 oder >40 Jahre,
 - b. Ikterus >7 Tage vor Enzephalopathie,
 - c. Ätiologie: NonA-E-Hepatitis, Halothan-Medikamentidiosynkrasie,

d. Bilirubin >18 mg/dl (300 µM),

e. Quickwert <15% (INR >3,5).

- **Clichy-Kriterien** (nach Bernueau et al.; Evidenz III/B)
 - Enzephalopathie Grad 3 oder 4 *und*
 - Faktor V <30% bei Alter >30 Jahren *bzw.*
 - Faktor V <20% bei Alter <30 Jahren.

Die **Sonderkriterien** sind eingeteilt in:

- **King's-College-Kriterien** für Paracetamol-ALV (nach O'Grady et al.)
 - Arterieller pH <7,3
 - *oder alle* 3 Kriterien (a–c):
 - a. Quick <8% (INR >7),
 - b. Kreatinin >3 mg/dl (300 µM)
 - c. Enzephalopathie Grad 3.
- **King's-College-Score** für M. Wilson (Tabelle 10.10-3; nach Nazer et al.; Evidenz III/B)

AKUT-auf-chronisches Leberversagen (ACLV) Hier dienen folgende Kriterien zur Prognosebeurteilung:

1. **Leberfunktionsreserve vor ACLV** (z. B. CTP-Score¹ <12 oder MELD-Score <15 entsprachen einer 3-Monate-Mortalität <10%)
2. **Zusätzliches Organversagen²** führt zu einer Mortalität von 80–90%, z. B. HRS Typ 1 oder 2, primäres ANV, terminal-chronische Niereninsuffizienz, ARDS/Pneumonie, kardiogener Schock (Herzkrankung, Lungenembolie), hirnorganisches Koma (Ödem, Blutung, Infarkt) oder septischer Schock.
3. **Score zur Prognose-Beurteilung**
 - **MELD-Score** (Mayo End-stage Liver Disease)³, z. B. entspricht ein Score ≥25 einem 3-Monate-Mortalitätsrisiko von 75%.

¹ Der Child Turcotte Pugh Score (CTP, Kap. 10.4) für Leberzirrhose und der Mayo Risk Score für PBC und PSC (Kap. 10.3) beurteilen den chronischen Verlauf, aber nicht die akute Dekompensation!

² HRS Typ 1 ist definiert durch die Entwicklung der HRS-Kriterien binnen 14 Tagen (Typ 2 >14 Tage; s. Kap. 11). ANV akutes Nierenversagen (Tubulonekrose), ARDS „acute respiratory distress syndrome“, DIC Verbrauchskoagulopathie.

³ MELD-Score $2,8 \times \ln(\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,6 \times (\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 6,4 \times (\text{Ätiologie [0 cholestatisch oder alkoholisch, 1 andere Ätiologie]})$; nach Kamath et al.; Evidenz II-b/B.

Grad	der hepatischen Enzephalopathie		Hirndrucksymptome (Ödem)
1	Verlangsamt;	Number-Connection-Test >30 s	a. Systolischer Hochdruck (Spitzen)
2	Vergesslich;	„flapping tremor“	b. Pupillenreaktionsstörungen
3	Desorientiert;	Muskelkloni	c. Rigor, Streckkrämpfe
4	Bewusstlos;	Koma (Glasgow-Score), Rigor	→ <i>Hirndruckmessung</i> bei ALV mit Symptomen a, b, c oder EP-Grad 3–4

Tabelle 10.10-2. ZNS-Symptome bei ALV und ACLV

- **ICCO-Score** (Intensive Care Cirrhosis Outcome)⁴, z. B. ein Score $\geq 1,40$ entspricht einem 30-Tage-Mortalitätsrisiko von 75%.

Die laufende Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeit ist für die Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei ALV (Kriterien s. oben) und zur Begründung der intensivmedizinischen Therapie bei ACLV erforderlich. Zur ätiologischen und prognostischen Beurteilung ist immer bei ALV und häufig bei ACLV eine Leberbiopsie (s. unten) indiziert.

Das ALV hat eine sehr schlechte Prognose, wenn histologisch die Nekrosen mehr als 70% des Leberparenchyms betreffen, das Lebervolumen im CT kleiner als 700 ml ist, der Prothrombinwert (% Quick) trotz Abfall der Transaminasen weiter abfällt oder wenn frühzeitig SIRS-Kriterien auf Grund einer hohen Zytokinfreisetzung vorhanden sind. Eine Enzephalopathie, die verzögert (>7 Tage) nach Einsetzen des Ikterus auftritt, Sepsis oder Multiorganversagen (Nieren, Lungen) kündigen eine infauste Prognose an. Für die Meldung zur Lebertransplantation auf höchster Dringlichkeit gelten bei Eurotransplant die Clichy- bzw. die King's-College-Kriterien für das ALV aller Ätiologien, ausgenommen die Paracetamolintoxikation und der akute Morbus Wilson, die nach Sonderkriterien beurteilt werden (s. oben). Diese Kriterien entsprechen einer >80%-Mortalität (ohne Lebertransplantation).

Der akute Morbus Wilson bei Jugendlichen oder bei jungen Erwachsenen wird trotz der im Allgemeinen vorhandenen chronischen Lebererkrankung als ALV (und nicht als ACLV) bewertet.

Scores zur Prognoseeinschätzung des ACLV und TCLV wurden in letzter Zeit berichtet, sind aber noch nicht prospektiv gegen das TCLV evaluiert. Der CTP-Score ist für den Langzeitverlauf der Leberzirrhose, aber nicht für das ACLV validiert. Dasselbe gilt für die MAYO-Scores für die primäre biliäre Zirrhose bzw. die primäre sklerosierende Cholangitis (Kap. 10.3). Zur Prognoseeinschätzung chronischer Lebererkrankungen, einschließlich des ACLV, wurde der MELD-Score entwickelt (s. oben; www.transplantliving.org/resources) und prospektiv multizentrisch validiert. Er ist ein kontinuierlicher Score mit Gültigkeit auch für die Kurzzeitprognose (1-Wochen- bzw. 3-Monate-Mortalität) im stabilen und im akut dekompensierten Zustand von chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie (Evidenz II-a/B). Der ICCO-Score (s. oben), APACHE-II-Score und Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score lassen eine Prognosebeurteilung intensivpflichtig dekompensierter Leberzirrhoter (ACLV und TCLV) zum Aufnahmezeitpunkt zu (Evidenz III/C). Die Stärke des ICCO-Score liegt wahrscheinlich mehr auf der terminalen, „ausgebrannten“ Leberzirrhose (TCLV) als auf dem ACLV. Die Evaluierung dieser Scores für das ACLV ist Gegenstand prospektiver Studien.

Tabelle 10.10-3. King's College Score für M.Wilson. (Nach Nazer et al.)

Score	Bilirubin	ASAT	INR
(Normal)	<20 µM	<0,5 SLU	<1,3
0	<5-fach ^a	<2-fach ^a	<1,3
1	<7,5-fach	<3-fach	<1,6
2	<10-fach	<4-fach	<1,9
3	<15-fach	<6-fach	<2,4
4	>15-fach	>6-fach	>2,4
6–9 Punkte	→ „high risk“/medikamentös		
>9 Punkte	→ Lebertransplantation		

^a Erhöhung über die obere Normgrenze

10.10.5 Spezifische Strategie bei ALV und ACLV

Das ALV sollte ab einem Quickwert unter 30% oder einer Enzephalopathie Grad 2 auf die Intensivstation eines Lebertransplantationszentrums verlegt werden. Die Betreuung des ALV erfordert **simultan**

- die **ätiologische Klärung** kausal therapierbarer oder prognostisch wichtiger Ursachen,
- die **prognostische Verlaufsbewertung** in Hinblick auf die Meldung zur Lebertransplantation und
- die **Prophylaxe und Therapie von Komplikationen** (Algorithmus Abb. 10.10-2).

Die sieben im Algorithmus gelisteten Ursachen sind durch gezielte Fremd-/Anamnese, Laboruntersuchungen (Paracetamolspiegel; Toxikologie-Screening des Urins; Virologie; D-Dimer und Thrombin-Antithrombin-III-Komplex [TAT]; Coeruloplasmin und freies Cu⁺⁺ im Serum, Cu⁺⁺ im 24-h-Urin; SLA, SMA, AMA, LKM Autoantikörper), bildgebende Verfahren (Dopplersonographie, CT, MRT), Leberhistologie und ggf. Minilaparoskopie zu klären. Die differentialdiagnostische Klärung und Vorbereitung auf eine eventuelle Lebertransplantation verlangt in allen Fällen von ALV eine transjugulär oder mini-laparoskopisch vorzunehmende **Leberbiopsie**. Die folgenden sieben Ursachen müssen dabei unverzüglich therapiert werden (s. Abb. 10.10-2).

Die **Paracetamolintoxikation** (letale Dosis 10–12 g) verursacht durch Akkumulation eines toxischen Paracetamolmetaboliten 24–36 h nach Einnahme zentrolobulär betonte Leberzellnekrosen, die verhindert werden können, wenn frühzeitig N-Acetylcystein zur Reduktion des Metaboliten verabreicht wird (Evidenz I-b/A). Bei chronischem Alkoholabusus sind infolge des Glutathionmangels der Leber bereits wiederholte therapeutische Dosen (1–2 g) hochtoxisch (**Alkohol-Paracetamol-Syndrom**). Die Irreversibilität des ALV lässt sich anhand der Dosis oder des Paracetamolserumspiegels zum gegebenen Zeitpunkt nach Einnahme und auf Grund des Azidosegrades voraussagen. Bei Glutathionmangel infolge Alkoholabusus oder Mangelernährung wird das Risiko durch die tabellierten Grenzwerte aber erheblich unterschätzt. Im Zweifelsfall ist daher immer die Therapie mit N-Acetylcystein durchzuführen (Evidenz III/B).

⁴ ICCO-Score $0,3707 + (0,3707 \times \text{Laktat [mmol/l]}) + (0,0773 \times \text{Bilirubin [mg/dl]}) - (0,00849 \times \text{Cholesterin [mg/dl]}) - (0,0155 \times \text{Cl}_{\text{Kreat.}} [\text{ml/min}])$; nach Zauner et al.; Evidenz IV/B).

Die **Knollenblätterpilzvergiftung** (im Spätsommer/Herbst) verursacht 6–12 h nach dem Verzehr der Pilze abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Durchfälle. Es folgt ein symptomarmes Intervall von 1–3 Tagen mit zunehmender Verschlechterung der Leberwerte. Dann tritt ein akutes Leberversagen mit raschem Übergang in ein Multiorganversagen auf. Amanitidin zirkuliert enterohepatisch und blockiert die RNS-Synthese der Leberzellen. Die letale Dosis (0,1 mg/kg) des hitzestabilen α -Amanitidins ist in ca. 10–50 g Pilzen enthalten. Auf Grund experimenteller Daten werden Penicillin (1 Mio. IE/kg KG/Tag) zur Hemmung der hepatozellulären Toxinaufnahme und Silymarin (20 mg/kg/Tag) zur Förderung der RNS-Synthese intravenös gegeben (Evidenz IV/C).

Das **ALV im dritten Trimenon der Schwangerschaft** oder unmittelbar postpartal ist entweder verursacht durch die akute Schwangerschaftsfettleber (ASFL), die sich mit Erbrechen, Hypoglykämie, Enzephalopathie, geringem Ikterus, Laktazidose, Hyperammoniämie und -urikämie, mäßig erhöhten Transaminasen (ASAT >ALAT [<1000 IE/l]) und evtl. Verbrauchs-koagulopathie manifestiert, oder durch das HELLP-Syndrom, eine Gestose mit mikroangiopathischer Hämolyse und evtl. ALV (s. Abb. 10.10-2, Legende). Die ASFL entspricht einer schweren mitochondrialen Funktionsstörung, das HELLP-Syndrom einer vorwiegenden Mikrozirkulationsstörung der Leber. Bei rascher Beendigung der Schwangerschaft ist das ALV meist reversibel.

Das akute **Budd-Chiari-Syndrom** und die Venenverschluss-erkrankung (VOD) präsentieren sich mit Aszites, Hepatomegalie und meist Leberkapselschmerz. Obligat assoziiert sind labor-

chemische Thromboseparameter (TAT, D-Dimer). Diagnostisch hinweisend sind das Pendelflussmuster der A. hepatica im Dopplersonogramm und die intrahepatische Kontrastmittelstagnation im Spiral-CT, beweisend die Angio-MRT oder Venographie bzw. die minilaparoskopisch gewonnene Leberhistologie. Zugrunde liegt meistens eine hämatologische Systemerkrankung (Polyzythaemia vera, myeloproliferatives Syndrom, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie), eine thrombophile Diathese (z. B. Faktor-V-Leiden, Antiphospholipidantikörpersyndrom, AT-III- oder Protein-C-Mangel), selten ein Morbus Behçet, eine granulomatöse Venulitis oder ein hypereosinophiles Syndrom. Bei der akuten Form ist das ALV meist partiell reversibel, wenn frühzeitig eine portale Dekompression der hämorrhagischen Infarzierung der Leber erreicht wird, was durch Shuntoperationen (portosystemisch oder hepatoatrial) oder durch transjuguläre Einlage eines intrahepatischen Stentshunts (TIPS) plus therapeutische Vollheparinisierung erreicht wurde. Die portale Dekompression verbesserte bei ALV die Überlebensraten von 30 auf 60–80%. In 50% der Fälle kam es zur spontanen Okklusion des TIPS. Die Überlebensrate nach Lebertransplantation lag nach 1 Jahr bei 69 und nach 5 Jahren bei 45%.

Die **Reaktivierung einer Anti-HBe- oder Anti-HBs-positiven HBV-Infektion** infolge Chemotherapie, z. B. maligner Lymphome, oder immunsuppressiver Therapie von autoimmun bedingten Vaskulitiden oder Glomerulonephritiden verläuft als hochvirämische Hepatitis und teils als akutes oder subakutes Leberversagen, das auf Therapie mit Lamivudin (100 mg/Tag) sowie Absetzen der immunsuppressiven oder zytostatischen

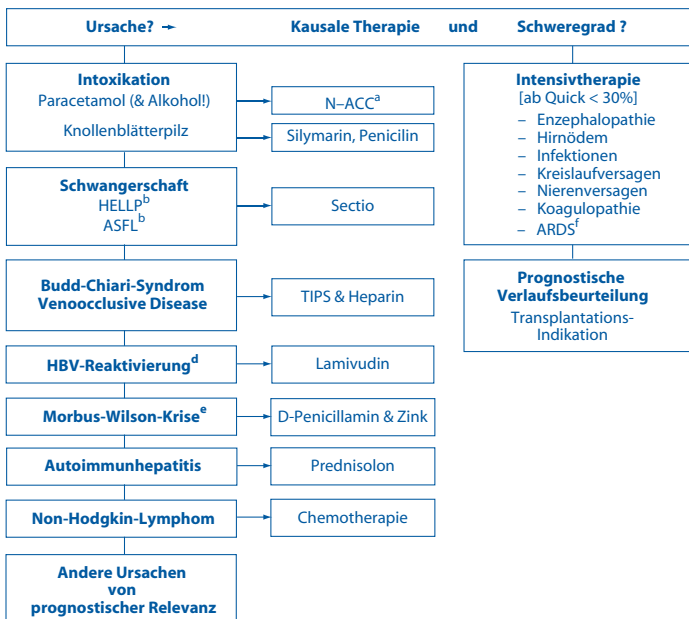


Abb. 10.10-2. Algorithmus der simultanen Abklärung, Therapie und Verlaufsbeurteilung des ALV. Anmerkungen: ^a N-Acetylcystein. ^b Im 3. Trimenon: ASFL akute Schwangerschaftsfettleber, HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets: mikroangiopathische Hämolyse mit DIC, evtl. ALV). ^c Transvenöser intrahepatischer Stentshunt zur Entlastung der hämorrhagischen Infarzierung. ^d Reaktivierung einer nicht replikativen Hepatitis B unter immunsuppressiver oder zytotoxischer Therapie oder bei Immundefizienz. ^e DPA einschleichend 900 (max. 200) mg pro Tag (morgens und mittags) kombiniert mit 2-mal 100 mg/Tag Zn⁺⁺ (Galzin, Uni-zink) abends (simultane Gabe interferiert mit Resorption). Striktes Monitoring von King's College Score, Enzephalopathie und Hämolyse zur Festlegung des Transplantationszeitpunktes. ^f Acute respiratory distress syndrome

Therapie anspricht. Dies ist auch die Therapie der Wahl für die Hepatitis-B-Virus-induzierten Autoimmunopathien. Vor einer eventuellen Lebertransplantation sollte die HBV-Viruslast im Serum unter die Nachweisgrenze gesenkt werden.

Der **akut dekompensierte Morbus Wilson** wird bei Erstmanifestation kombiniert mit D-Penicillamin (z. B. 300–300–300–0 mg/Tag) und Zn^{++} (0–0–0–100–100 mg/Tag als Zinkacetat oder Orotat) behandelt. Die Lebertransplantation auf höchster Dringlichkeitsstufe ist aber unverzüglich anzumelden, sobald der King's College Risk Score auf 9 Punkte steigt (s. S. 863), eine Enzephalopathie Grad 2 oder eine Hb-wirksame, kupfertoxisch bedingte Hämolyse eintreten, oder wenn es sich um die akute Dekompensation eines medikamentös geführten M. Wilson (meist infolge Absetzens der medikamentösen Therapie) handelt. Diese akuten Manifestationen des M. Wilson verlaufen rasch letal.

Autoimmunhepatitiden, besonders der SMA-Antikörperpositive Typ II bei jungen Frauen, kann sich als ALV oder subakutes Leberversagen präsentieren. Der AIH-Score sollte positiv (>15 Punkte) und eine autoimmun getriggerte Arzneimittelidiosynkrasie (z. B. durch Cumarine) ausgeschlossen sein. Die Therapie mit Prednison (1 mg/kg KG) versagt bei ca. 20% der akuten Manifestationen. Dann ist die Lebertransplantation indiziert (s. Kap. 10.3).

Diffus infiltrierende **maligne Non-Hodgkin-Lymphome** der Leber, die sich als ALV präsentieren, sprechen in etwa der Hälfte der Fälle auf eine zytostatische Therapie an. Anderenfalls ist, ebenso wie bei diffuser Lebermetastasierung anderer Malignome (Mamma-, Magen-, Bronchialkarzinome, kleinzellige neuroendokrine Karzinome, akute Leukämien), die Prognose infaust.

Beim ACLV sollten in analoger Weise die Ursachen Intoxikation, Budd-Chiari-Syndrom, HBV-Reaktivierung, Autoimmunhepatitis und Non-Hodgkin-Lymphom (s. Abb. 10.10-2) als Trigger ausgeschlossen bzw. therapiert werden, ebenso bakterielle Infektionen im Bereich des Abdomens oder der Lungen, eine akute Alkoholhepatitis, die mit Prednison (1 mg/kg KG/Tag) und Pentoxifyllin (3-mal 400 mg/Tag) zu therapieren ist, und hepatotoxische Medikamente.

10.10.6 Prinzipien der intensivmedizinischen Therapie des Leberversagens

Die intensivmedizinische Therapie richtet sich gegen die vier häufigsten lebensbedrohlichen Komplikationen des Leberversagens (ALV; ACLV), das sind ZNS-Schädigung, hämodynamische Instabilität, Infektionen und gastrointestinale Blutungen. Sie folgt bei ALV und ACLV denselben Grundsätzen (s. folgende Übersicht mit Anmerkungen, S. 867), allerdings spielt die Hirnödemprophylaxe/-therapie nur beim ALV eine wichtige Rolle. Da ALV und ACLV intensiv erforscht werden, empfiehlt sich eine aktuelle Literatursuche (z. B. unter www.ncbi.nlm.nih.gov). Eine Eskalation der intensivmedizinischen Therapie sollte beim TGLV von der medianen Überlebensprognose vor Entgleisung, d. h. dem Prognose-Score, und der Leistung für die Lebertransplantation abhängig gemacht werden.

Allgemeine Maßnahmen

Bei ALV oder ACLV mit einem Quickwert <30% oder einer Enzephalopathie Grad 2 ist das Monitoring des neurologischen Status, des zentralen Venendrucks, des arteriellen Drucks, des Harnzeitvolumens, der Blutgaswerte und des Säuren-Basen-Status erforderlich und, im Falle einer arteriellen Hypotonie oder Oligurie, das Monitoring der Pulmonalisdücke und des Herzindex mittels Swan-Ganz-Katheter. Patienten mit Enzephalopathie Grad 2–3 sollten mit einer enteralen Ernährungssonde versorgt und bei Enzephalopathie Grad 4 oder Hypoxämie intubiert und beatmet werden (Sedierung mit Fentanyl [100 bis 400 µg/h] und evtl. zusätzlich Midazolam [1–3 mg/h], Zielparameter s. Übersicht, Anmerkungen). Beim ALV mit Enzephalopathie Grad 3 werden wegen der Hirnödemgefahr die O_2 -Sättigung und die Laktatwerte in der V. jugularis interna (über retrograden V.-jugularis-interna-Katheter) überwacht. Transplantationskandidaten mit ALV und Enzephalopathie Grad 3–4 benötigen ein Monitoring des intrakraniellen Drucks (über eine epidurale Sonde) und des EEG, um latente Krampfpotentiale auszuschließen (Evidenz III/B).

Therapie bei Leberversagen

- Ernährung
 - Enteral 25–30 kcal/kg/Tag (besser als TPN)^a, hyperkalorische Ernährung vermeiden!
 - Kohlenhydrate (4 g/kg/Tag Glukose), Aminosäuren und Fette (je 1 g/kg/Tag)
 - Eventuell Vitamine (Thiamin^b, Multibionta, Folsäure, Konaktion)
 - Ausgleich von Säure-Basen- und Elektrolytstörungen (z. B. PO_4 , Mg^{2+})
- Hepatische Enzephalopathie^c
 - Laktulose (3–mal 20–50 ml oral [prophylaktisch] bzw. 3-mal Einlauf [300 ml+700 ml Wasser])
 - Flumazenil (probatiorisch 0,5 mg i.v., keine Dauertherapie. Cave: konvulsionsfördernd)
- Hirnödem (ALV)^d
 - Kontrollierte maschinelle Beatmung (ohne Hyperventilation, $PaCO_2$ 35–40 mmHg)^e
 - 20% Mannitol (Bolus 0,5–1,0 g/kg i.v., wenn Serum <320 mosmol/l)
 - Pentobarbital (100 mg Bolus i.v. [ggf. 3-mal], dann 1–2 mg/kg/h i.v.) oder Thiopental (50 mg i.v. [ggf. 4-mal], dann 1 mg/kg/h bis zu 6 h i.v.)
 - Kein Ansprechen auf Glukokortikoide!
- Antibiotische bzw. antimykotische Therapie (ALV, evtl. auch ACLV)
 - Prophylaktisch nach Intubation (z. B. Cefuroxim 3-mal 1,5 g/Tag i.v. bzw. gemäß lokaler Richtlinien; Evidenz II-b/A)
 - Parenterale Therapie bei Erregernachweis oder SIRS-Kriterien plus Prokaltzitoninerhöhung (Evidenz IV/A)
 - Amphotericin per Magen-/Darmsonde (Amphomoron 4-mal 500 mg/Tag)
- Ulkusprophylaxe (z. B. Omeprazol 40 mg/Tag i.v.; Evidenz IV/B)
- Hämodynamische Stabilisierung^f
 - N-Acetylcystein 150 mg/kg/15 min in 250 ml Glukose 5%; 150 mg/kg/24 h in 500 ml Glukose 5% (Evidenz III/B)
 - Katecholamine (Noradrenalin, bei niedrigem Herzindex ggf. Dobutamin und Dopamin)
- Korrektur von Gerinnungsstörungen bei Blutung^g
 - FFP, PPSB bis Quickwert >50%; AT-III bis Aktivität >50%
 - Thrombozyten, falls <30 × 10⁹/l
 - Heparin (100–500 IE/h i.v.) gegen Verbrauchskoagulopathie (falls FSP positiv)

- Niereninsuffizienz: HRS Typ I: Terlipressin 0,5 mg i.v. Bolus 4-stündlich (ggf. Steigerung auf 1 mg und 2 mg i.v. Bolus, jeweils nach 3 Tagen) kombiniert mit i.v. Gabe von Albumin^a, kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration¹, – Oligurie (<30 ml/h) und Kreatininanstieg im Serum (>400 µmol/l)
 - Hypervolämie, speziell mit Mannitolgabe
 - Azotämie und Serumosmolalität >320 mosm/l
 - Schwere metabolische Azidose (pH 7,2) oder Hyperkalämie
- Spezifische Therapie
 - ALV: s. S. 866
 - Bei Alkoholkern mit Paracetamoleinnahme: N-Acetylcystein¹
 - Autoimmunhepatitis oder Alkoholhepatitis: Prednison
- Leberunterstützungssysteme (in Phase-II-Studien)¹: Detoxifikationssysteme (Albumindialyse) wie MARS oder PROMETHEUS, Lebersatzverfahren (z. B. Bioreaktoren mit Schweinehepatozyten) wie ELAD oder Bioartificial Liver Device.

^a Sondernahrung (duodenal, jejunal) mit hochmolekularer Flüssigkost (1 kcal/ml; 285 mosm/kg), einschleichend von 50 ml/h auf 100–150 ml/h. Vorsicht bei Darmtonie (ggf. Metoprolol), bei Diarrhö und Resorptionsstörung (Stuhlbakteriologie, ggf. Metronidazol oral). Total parenterale Ernährung (TPN) ist möglichst zu vermeiden, da sie komplikationsträchtig und meist nicht nötig ist (Evidenz IV/B). Selektive Darmdekontamination (SDD, 6-stündlich 100 mg Colistin, 80 mg Tobramycin, 500 mg Amphotericin B) bei ALV ist umstritten (Evidenz III/C). Substitution von Vitamin K nur initial und nach langer antibiotischer Therapie.

^b Besonders bei Mangelernährten (z.B. Alkoholismus) mit ACLV (Evidenz III/B).

^c Nach Ausgleich von auslösenden/überlagernden Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Phosphatmangel, Hypomagnesiämie, Azidose). Enzephalopathie Grad 4 bei ACLV ist eine Indikation zur Intubation (Aspirationsprophylaxe) und zur maschinellen Beatmung. Flumazenil ist bei ACLV (und bei ca. 30% der Patienten mit ALV) kurzfristig wirksam. Ornithinaspartat (20–40 mg/Tag in 8 h i.v.) ist bei TCVL symptomatisch wirksam (Evidenz IV/C), für ACLV aber nicht gesondert untersucht.

^d Bei fulminantem ALV ist die Wahrscheinlichkeit des Hirnödems und der Hirndrucksteigerung sehr hoch, daher ab Enzephalopathie Grad 3 spezielles Monitoring der arteriell-jugularvenösen Sauerstoffextraktion, Laktatproduktion und möglichst des zerebralen Perfusionsdrucks (arterieller Mitteldruck minus intrazerebraler Druck [mittels epiduraler Sonde]). Kontrollierte maschinelle Beatmung, Relaxation (Pancuronium), Sedierung (Fentanyl), ggf. Luxusoxygenierung (FiO₂ 70%; Evidenz III/B).

^e Standardzielparameter bei der Beatmung: Atemzugvolumen 5–7 ml/kg (ggf. Anpassung nach PaCO₂); Frequenz 14–18/min (d. h. Hyperventilation; normal 10–12/min); arterielle O₂-Sättigung 95%; initiale FiO₂ 22–40%; Peak inspiratorischer Druck (PIP) 25–30 cm H₂O (<40 cm H₂O!); positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) 5 cm H₂O (bei ARDS 10–15 cm H₂O). Meist volumenkontrollierte Beatmung bei ALV oder ACLV mit Koma (Enzephalopathie Grad 4; Evidenz III/B).

^f Monitoring von zentralvenösem Druck (ZVD), pulmonalkapillärem Verschlussdruck (PCWP [Pulmonalarterienkatheter]) und arteriellem Mitteldruck (MAP). Zielgrößen: ZVD 8–12 cm H₂O; PCWP 10–18 mmHg, bei niedrigem Albumin 10–12 mmHg; MAP >55–60 mmHg, Cardiac-Index >4,5; arterielle O₂-Sättigung >95%; O₂-Angebot >650 ml/min/m² (Evidenz IV/B).

^g Evidenz IV/B. Cave: PPSB und andere Faktorenkonzentrate können eine Verbrauchskoagulopathie verstärken (Evidenz IV/B).

^h Dosissteigerung von Terlipressin, wenn kein Abfall des Kreatinins i.S. um 1 mg/dl, Dosierung von Humanalbumin 1 g/kg Körpergewicht am Tag 1, dann 20–40 g täglich i.v. (solange ZVD <18 cmH₂O); Therapiedauer bis zur Reversibilität des HRS bzw. maximal 15 Tage (Evidenz III/C).

ⁱ Bei ALV oder ACLV mit instabilem Kreislauf CVVH bzw. Antikoagulation mit Heparin minimal 100–200 IE/h (Evidenz IV/B) oder, falls keine Blutungsprobleme bestehen, mit Heparin 2000 IE Bolus, dann 500 IE/h (PTT 60–70 s). Bei ACLV bzw. ANV mit stabilem Kreislauf evtl. kontinuierliche arteriovenöse Hämodiafiltration (CAVH) oder Hämodialyse (Evidenz III/B).

j Bei chronischem Alkoholabusus mit Leberschaden (d. h. Glutathionmangel) können wiederholte therapeutische Dosen (1 g) Paracetamol oder eine moderate Überdosis (2–3 g) zu Nerosen und ACLV führen, auch wenn der Paracetamolspiegel nach Einnahme gemäß Nomogramm im nichthepato-toxischen Bereich liegt. Daher frühzeitige Gabe von N-ACC (Evidenz III/A).

^k Einige Leberunterstützungsverfahren befinden sich in der Phase-II-Erprobung. Möglicherweise verbessern sie bei ALV das erfolgreiche „bridging“ bis zur Lebertransplantation (Evidenz IV/B). Bei ACLV wurden Effekte auf Surrogatmarker (Enzephalopathie, Bilirubinspiegel), aber noch nicht auf die Rekompensationsrate, z. B. die Dreimonateüberlebensrate, gezeigt.

Ernährung

Die Ernährung bei ALV und ACLV unterscheidet sich nicht wesentlich von anderen kritischen Erkrankungen. Sie erfolgt bevorzugt enteral mit hochmolekularer bilanzierter Flüssigdiät über Magen- oder Dünndarmsonde. Die kalorischen Empfehlungen (s. nächste Seite) tragen dem Kalorienbedarf bei ALV und Alkoholhepatitis-bedingten ACLV Rechnung. Die Energiezufuhr sollte möglichst mittels Kalorimetrie normokalorisch angepasst werden. Eine hyperkalorische Ernährung hemmt den Eiweißkatabolismus nicht, sondern verursacht Hyperglykämie und Hyperlipidämie. Fette werden als Kalorieträger in Form mittelkettiger und langkettiger Triglyzeridgemische angeboten, sofern der Triglyzeridspiegel unter 350 mg/dl bleibt. Das ALV ist durch eine Störung der Glukoneogenese und eine periphere Insulinresistenz gekennzeichnet. Deshalb kommt es häufig zur Hypoglykämie bzw. bei Glukosezufuhr zu Hyperglykämie. Das erfordert ein Monitoring der Blutglukose und ggf. die parenterale Glukose- und/oder Insulinsubstitution (bis zu 6 IE/h über Perfusor i.v.). Der Aminosäurebedarf sollte auch bei hepatischer Enzephalopathie gedeckt werden, die Substitution von verzweigkettigen Aminosäuren bzw. L-Ornithinaspartat senkt den Anteil der aromatischen Aminosäuren bzw. den Ammoniak im Serum und bessert wahrscheinlich die Enzephalopathie, hat aber keinen gesicherten Einfluss auf das Hirnödem oder die Überlebensrate (Evidenz IV/C). ALV und ACLV können besonders bei Mangelernährung oder Alkoholismus zu schweren substitutionsbedürftigen Elektrolyt-entgleisungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Phosphatmangel und Hypomagnesiämie) führen, die eine Enzephalopathie und ein Hirnödem begünstigen.

Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie wird in vier Schweregrade eingeteilt (s. Abb. 10.10-2, Legende). Die Prognose wird kritisch bei Enzephalopathie Grad 3, d. h., wenn der Patient nicht mehr orientiert oder ansprechbar ist. Dann nehmen das Risiko des Multiorganversagens und das Hirnödemrisiko sehr zu. Die Entstehung des Hirnödems bei ALV korreliert gut mit der Ammoniakkonzentration in Serum und Liquor. Um die Ammoniak bildende Darmflora zu entfernen, werden in den frühen Stadien der Enzephalopathie enteral Laktulose und ggf. zusätzlich schlecht resorbierbare Antibiotika (Rifaximin, intestinale Resorption <0,01%) verabreicht. Cave: Neomycin und Paromomycin werden in

nephrotoxischen Mengen resorbiert. Die Wirksamkeit ist für die hepatische Enzephalopathie bei TCLV und bei ALV nicht erwiesen. Flumazenil, ein Benzodiazepinrezeptorantagonist, bessert bei einem Drittel der Fälle kurzfristig die Enzephalopathie, ist aber für eine längere Therapie ungeeignet. Die Wirksamkeit von Ornithinaspartat ist bei ALV und ACLV umstritten (Evidenz IV/C).

Hirnödem

Ein Hirnödem entsteht bei 75% der Patienten mit ALV, wenn eine Enzephalopathie Grad 3 bis 4 eintritt, aber bei subakutem Leberversagen oder ACLV nur in ca. 10% der Fälle. Zur Prophylaxe wird eine exakte Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung (Na^+ , K^+ , Mg^{++} , PO_4^- , Ca^{++}), schonende Pflege (cave: Auslösung von Krampfanfällen durch äußere Reize) und geringe Hochlagerung (20°) des Oberkörpers empfohlen. Kortikosteroide sind wirkungslos (Evidenz I-b/A). Die moderate Hyperventilation (Ziel: PaCO_2 25 mmHg) im frühen Stadium ist umstritten und nur bei nachweisbarem günstigem Effekt auf den Sauerstoffverbrauch und die Laktatproduktion des Gehirns einzusetzen (Evidenz III/C). Bei Zeichen der Hirndrucksteigerung hat sich eine wiederholte i.v.-Bolusinjektion von 20% Mannitol, ggf. kombiniert mit chronischer venöser Hämodiafiltration, bewährt (Evidenz II-a/B). Die intravenöse Gabe von Pentobarbital oder Thiopental zur Senkung einer intrakraniellen Druckerhöhung >60 mmHg ist wegen Induktion arterieller Hypotonie umstritten (Evidenz III/C) und nur unter strengem Kreislauf-monitoring durchzuführen. Bei zerebralen Krampfanfällen ist eine Therapie mit Diazepam ohne oder mit Phenytoin indiziert. Moderate Hypothermie ($32\text{--}33^\circ\text{C}$) hatte in einer kleinen Fallserie eine hirndrucksenkende und protektive Wirkung gegen Hirnödem (Evidenz III/B).

Hämodynamische Stabilisierung

Patienten mit Leberversagen haben in der Regel eine arterielle Hypotonie, verminderten peripheren Widerstand und hyperzirkulatorische Kreislaufparameter (wie bei Sepsis). Hypertone Blutdruckspitzen sind verdächtig hinsichtlich der Entwicklung eines Hirnödems. Die hyperdynamische Zirkulation ist typischerweise kombiniert mit einer verminderten peripheren Sauerstoffutilisation. Hämodynamisches Monitoring (Zielparameter s. Übersicht S. 866/67 Anmerkungen) sowie eine exakte Volumenzu- und -abfuhr einschließlich der Substitution von Albumin oder bei Blutungen von Fresh Frozen Plasma sind erforderlich. Eine bessere hämodynamische Stabilisierung und periphere Sauerstoffutilisation wurden bei ALV unterschiedlicher Ätiologie durch Dauerinfusion von N-Acetylcystein (N-ACC) erzielt (Evidenz III/B). Bei ACLV ist die N-ACC-Gabe im Rahmen des Alkohol-Paracetamol-Syndroms indiziert (Evidenz II-b/A). Für andere Formen des ACLV liegen noch keine Daten vor; jedoch ist die Wahrscheinlichkeit nachteiliger Nebenwirkungen, z. B. allergischer Reaktionen mit Bronchospasmus, der auf Kortikosteroide anspricht, sehr gering. Der arterielle Mitteldruck wird ggf. mit Katecholaminen auf mindestens 55 mmHg eingestellt. Wenn das Ansprechen auf Katecholamine unzureichend ist, möglicherweise

bedingt durch eine erhöhte endogene NO-Produktion, kann zusätzlich Vasopressin eingesetzt werden (Evidenz IV/C). Bei anderen Formen des vasodilatatorischen Schocks, z. B. bei Sepsis, wurden NO-Synthetasehemmer und Vasopressin erfolgreich eingesetzt (Evidenz III/C). Epirostenol zur Verbesserung der peripheren Mikrozirkulation und Sauerstoffutilisation ist nicht evidenzbasiert (Evidenz IV/C). Mittels Albumin-Dialyseverfahren konnte wahrscheinlich durch Entfernung kreislaufwirksamer Zytokine und Metaboliten eine Kreislaufstabilisierung bei vermindertem Katecholaminbedarf erzielt werden (Evidenz III/B). In Einzelfällen von ALV ohne Sepsis oder ARDS war die totale Hepatektomie mit portokavalem Shunt zur Stabilisierung des Kreislaufs und der zerebralen Perfusion bis zur Lebertransplantation (Intervall bis zu 60 h) günstig (Evidenz IV/C).

Antibiotische bzw. antimykotische Therapie

Früher traten systemische Infektionen bei fast 80% der Patienten mit ALV und Enzephalopathie Grad 3 oder 4 auf, vorwiegend Pneumonien (50%), Bakteriämien (26%) und Harnwegsinfektionen (22%). Überwiegend handelte es sich um bakterielle Infektionen, insbesondere grampositive Bakterien (70%) wie *Staphylococcus aureus*, koagulase-negative Staphylokokken, Enterokokken, Streptokokken und *Haemophilus* species oder gramnegative wie *E. coli*, *Klebsiella* species und *Pseudomonas aeruginosa*. Ursachen sind die gestörte Phagozytose der Makrophagen (z. B. Kupfer-Zellen), verminderte Properdin- und Komplementspiegel sowie die Gefährdung durch invasive Überwachung bzw. Therapien. Im mittelfristigen Verlauf kommt es oft zu Pilzinfektionen (meist *Candida*, selten *Aspergillus*). Die Diagnose beruht auf dem Erregernachweis, da das Leberversagen sowohl SIRS-Kriterien ohne Infektion imitieren als auch Zeichen systemischer Infektionen (Fieber, Leukozytose) mitgieren kann. Tägliche mikrobiologische Untersuchungen: Trachealsekret, Sputum; Nasen-, Rachen-, Axilla- vaginal-, Wundabstriche; Urin, Stuhl; ggf. Blutkulturen, Katheterspitzen sind bei ALV und ACLV indiziert. Der Erregernachweis wird für die gezielte antibiotische Therapie verwertet. Durch parenterale Antibiotikaprophylaxe konnte das Infektionsrisiko in prospektiven Studien auf 20–25% gesenkt werden (Evidenz II-b/A). Wenn nicht das lokale Erregerspektrum zu berücksichtigen ist, sollte die Prophylaxe bestehen aus Kombinationen von

- i.v.-Breitspektrumantibiotika (z. B. Cefuroxim oder Cefotaxim + Flucloracillin oder Piperacillin + Tazobactam [+ Aminoglykosid]),
- Amphotericin-B-Suspension per os/Ernährungssonde, Cotrimoxazol vaginal,
- Staphylokokken-wirksame Nasensalbe (z. B. Turomim).

Die Therapie muss dem Erregernachweis bzw. die Dosis der Nierenfunktion bzw. dem Aminoglykosidspiegel angepasst werden. Bei klinischer Verschlechterung und wahrscheinlicher Infektion ohne Erregernachweis ist eine möglichst breit wirksame intravenöse Kombination (z. B. Imipenem [oder Meropenem] +

Vancomycin oder Ciprofloxacin + Amoxicillin) mit Amphothericin B einzusetzen. Die zusätzliche intestinale bakterielle Dekontamination mit schwer resorbierbaren Antibiotika hatte bei ALV keinen Vorteil (Evidenz II-b/B). Noch ist offen, ob die angestrebte enterale Ernährung, wie bei anderen intensivpflichtigen Erkrankungen, das Risiko systemischer Infektionen bei ALV und ACLV senken kann.

Ulkusprophylaxe

Zur Ulkusprophylaxe sind Histamin-H₂-Blocker oder Omeprazol (40 mg/Tag i.v.) indiziert (Evidenz IV/B). Die alleinige Prophylaxe mit Sucralfat (3-mal 2 g/Tag per Sonde) ist wegen des hohen spontanen Stressulkusrisikos (30% der Fälle bei ALV) unzureichend.

Gerinnungssubstitution

Bei ALV und ACLV sind die Werte für Fibrinogen, Prothrombin, die Faktoren V, VII, IX und X, Antithrombin III sowie die Thrombozytenaggregation vermindert, es kann eine erhebliche Thrombozytopenie vorliegen (gestörte hepatische Thrombopoietinsekretion, evtl. Verbrauchskoagulopathie). Das Blutungsrisiko korreliert stärker mit der Thrombozytopenie (<50.000/μl) als mit der plasmatischen Gerinnungsstörung. Bei Werten unter 30.000/μl sollten Thrombozytenkonzentrate substituiert werden (Evidenz IV/B). Die Prothrombinzeit und die Faktor-V-Aktivität sind wegen der kurzen Halbwertszeit der Faktoren ein wichtiger prognostischer Indikator (s. Abb. 10.10-2). Deshalb wird die plasmatische Gerinnungsstörung nur bei aktueller Blutung oder sehr hohem Blutungsrisiko (Ulkus, invasive Maßnahmen) mit Fresh Frozen Plasma oder PPSB und AT-III korrigiert. Bei Anzeichen von Verbrauchskoagulopathie (D-Dimer, Fibrinospaltprodukte, TAT positiv) sollte unter AT-III-Substitution (auf 70%) niedrig dosiert Heparin (100–500 IE/h) gegeben werden (Evidenz III/B). Faktorenkonzentrate und PPSB können eine Verbrauchskoagulopathie verstärken. Zum Ausschluss eines Defizits sollten täglich 5 mg Vitamin K substituiert werden.

Nierenversagen

Bis zur Hälfte der intensivmedizinisch therapierten Patienten mit ALV und ACLV entwickeln ein Nierenversagen, entweder als hepatorenales Syndrom (HRS) infolge des Leberversagens oder infolge einer zusätzlichen Nierenschädigung z. B. durch Schock (akutes Nierenversagen mit tubulärer Nekrose) oder Nephrotoxine (Paracetamol, halogenierte Kohlenwasserstoffe etc.). Das Auftreten des Nierenversagens steigert die Letalität des ALV auf über 50% und erhöht auch im Falle einer Lebertransplantation die Komplikationsrate und Mortalität. Zur Diagnostik des HRS (Oligurie, Natrium im Urin <10 mmol/Tag, Protein im Urin <500 mg/Tag usw.) wird auf Kap. 10.9 verwiesen. In der Regel entwickelt sich das Nierenversagen binnen 14 Tagen (Typ I des HRS). Das HRS Typ I bei Leberzirrhose war mit Terlipressin und Albumin bei 7/9 und 10/13 Patienten reversibel (Evidenz I-a/B). Bei ALV sollte die Nierenersatztherapie als chronische venovenöse Hämodiafiltration (CVVH) unter minimaler Heparinisierung oder

Prostacyclin unverzüglich eingeleitet werden, wenn eine Überwässerung, metabolische Azidose, Hyperkaliämie oder ein Hirnödem bei Nierenversagen auftreten. Für Patienten mit Nierenversagen bei TCLV oder nach Lebertransplantation ist eine konventionelle Hämodialyse oder eine arteriovenöse Hämodiafiltration (CAVH) effizienter (Evidenz III/B).

Leberersatzverfahren

Zur passageren Überbrückung des ALV befinden sich extrakorporale Geräte vom Typus „künstliche Leber“ in klinischer Erprobung. Das Prinzip beruht auf der extrakorporalen Hämo-perfusion eines Aktivkohlefilters und eines dahinter geschalteten laminaren Bioreaktors mit Leberzellen (z. B. xenogenen Schweinehepatozyten in einem semipermeablen Matrixgel, das den Austausch von Proteinen, aber nicht von Zellen gestattet). Ein Bioreaktor arbeitet etwa 6 Stunden. In einer unkontrollierten Pilotstudie ließen sich 16 von 18 Patienten mit ALV erfolgreich bis zur Lebertransplantation überbrücken (Evidenz III/C). Ein anderes System beruht auf einer CVVH mit Dialyse gegen Albuminlösung zur Entgiftung vorwiegend albumingebundener, lebergängiger Substanzen. Dies führt zur Clearance von inkomplett definierten toxischen Metaboliten, Toxinen und Zytokinen. Damit konnte in prospektiven Phase-II-Pilotstudien bei chronischem Leberversagen ein günstiger Effekt auf Enzephalopathie, Kreislaufstabilisierung, Cholestaseparameter, endogene Synthese von Gerinnungsfaktoren und die Reversibilität eines HRS Typ I gezeigt werden. In prospektiven Fallserien wurde wahrscheinlich die Überbrückung bis zur Lebertransplantation bei ALV verbessert (Evidenz III/C). Ob diese Methode die Rekomposition und das mittelfristige Überleben bei ACLV verbessert, ist noch offen.

In kleinen Pilotstudien (n<10) wurden kryokonservierte, allogene Hepatozyten (0,5–10 × 10⁷, fraktioniert in die Pfortader bzw. Umbilikalvene) zur Besserung des ALV oder TCLV bei Erwachsenen transplantiert, allerdings ohne längerfristiges Überleben, und zur Therapie des ALV oder ACLV bei Kindern. Bei Letzteren war ein orthotopes Engraftment mit Besserung der Leberfunktion und in Einzelfällen mit Überleben beobachtet worden. Einem breiten Einsatz dieser Technik bei ALV und ACLV stehen noch unge löste Probleme (Zellsolierung, Zellzüchtung und Differenzierung, Abstoßung) im Weg.

Lebertransplantation

Die **allogene, orthotope Lebertransplantation auf höchster Dringlichkeit** ist die Standardtherapie des ALV im prognostisch infausten Stadium, d. h., die nächste verfügbare allogene Spenderleber (im Allgemeinen binnen 24–48 h) mit ABO-Kompatibilität von Spender und Empfänger wird transplantiert. Damit konnte die Mortalität des ALV mit prognostisch infausten Indizes auf 30–40% gesenkt werden (Evidenz III/A). Allerdings wird eine dauerhafte, immunsuppressive Therapie erforderlich. In Europa wurde in einigen Zentren erfolgreich die **auxiliäre partielle orthotope Lebertransplantation (APOLT)** mit Implantation eines Splitleber-Allografts anstelle des resezierten linken Leberlappens durchgeführt. Die

Überlebensrate war mit 63% vergleichbar. Nur ein Drittel der Überlebenden entwickelte eine Fibrose oder Zirrhose, zwei Drittel, speziell im Alter unter 40 Jahren, hatten eine komplette Heilung der autologen Leber mit Atrophie des transplantierten Lappens. Dies erlaubte, die immunsuppressive Therapie zu beenden (Evidenz III/B). Beim Erwachsenen mit ALV ist dieser Vorteil gegen das höhere Gesamtrisiko durch einen „small for size graft“ abzuwägen. Das Zeitintervall zwischen Eintreten der Transplantationskriterien (s. S. 863) und der irreversibel infausten Gesamtprognose ist kurz.

Evidenz der Therapieempfehlungen

	Evidenzgrad	Empfehlungsstärke
Transplantationsindikation bei ALV		
King's-College-Kriterien für ALV	II-a	B
Clichy-Kriterien für ALV	III	B
King's-College-Kriterien für Paracetamolintoxikation	II-a	B
Nazer-Score für akuten Morbus Wilson mit ALV	III	B
MELD Score für ACLV	II-a	B
SOFA Score für ACLV	III	C
Spezifische Therapie für ALV und ACLV		
NACC bei Paracetamolintoxikation	I-b	A
NACC bei ALV anderer Ursache	III	B
Silymarin und Penicillin bei Amanita-Intoxikation	IV	C
Sektio bei ASFL oder HELLP	IV	B
TIPS bei Budd-Chiari-Syndrom oder VOD	III	B
Lamivudin bei HBV-induziertem ALV	IV	B
D-Penicillamin und Zink bei akutem Morbus Wilson	III	B
Prednisolon bei Autoimmunhepatitis	I-b	A
Prednisolon und Pentoxifyllin bei Alkoholhepatitis	I-b	A
Chemotherapie bei Stadium-IV-(Leber-)NH-Lymphom	II	B
Intensivmedizinische Therapie des ALV und ACLV		
Enterale Ernährung > Total parenterale Ernährung	IV	C
Selektive Darmdekontamination	II-b	B
Substitution von Vitamin K, bei Alkoholikern Thiamin	III	C
Laktulose bei TCLV-induzierter Enzephalopathie	IV	C
Antibiotika (Rifaximin) enteral bei TCLV-induzierter Enzephalopathie	I-b	A
Ornithinaspartat bei TCLV-induzierter Enzephalopathie	I-b	B
Mannitol bei Enzephalopathie mit Hirnödemen	II-a	B
Hypothermie (32–33 °C) bei Enzephalopathie mit Hirnödemen	III	C
Intubation bei Enzephalopathie Grad 4	IV	C
Antibiotika-/Antimykotikaphylaxe bei ALV	II-b	B
Ulkusprophylaxe mit Protonenpumpeninhibitor	III	C
NACC zur hämodynamischen Stabilisierung	III	C
Terlipressin und Albumin bei HRS Typ I	II-a	B
Albumindialyse (MARS) bei HRS Typ I	II-b	C

Deshalb müssen die Kontraindikationen bei Angebot einer Spenderleber aktuell überprüft werden. Überbrückende Therapien, z. B. MARS-Dialyse oder totale Hepatektomie, sind in Erprobung (Evidenz III/C).

Für Kinder mit ALV oder TCLV ist die Verwandtenlebenspende des linken Leberlappens gut geeignet (Evidenzgrad II-b, B). Mit der zunehmenden methodischen Erfahrung wird wahrscheinlich die Verwandtenlebenspende des rechten Leberlappens auch für ALV, ACLV und TCLV bei Erwachsenen in Betracht kommen.

In den nächsten Jahren sind Verbesserungen auf dem Gebiet des Leberorganersatzes (Leberersatzverfahren, verwandte Lebenspende, APOLT, evtl. Hepatozytentransplantation) zu erwarten, allerdings z. T. unter hohem Kostenaufwand. Auch an der Manipulation der Apoptose und der Stimulation der Regeneration der Leberzellen bei ALV und ACLV wird gearbeitet.

Literatur

- 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
- Bernau J, Goudeau A, Poynard T et al. (1986) Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 6: 648–651
- Bauer M, Paxian M, Kortgen A (2004) Akutes Leberversagen. Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie. *Anaesthesist* 53: 511–530
- Fischer L, Sterneck M, Rogiers X (1999) Liver transplantation for acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11: 439–445 u. 985–990
- Gimson AES, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R (1986) Late onset hepatic failure: Clinical, serological and histological features. *Hepatology* 6: 288–294
- Heemann U, Treichel U, Look J et al. (2002) Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective controlled study. *Hepatology* 36: 949–958
- Kamath, PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33: 464–470
- Langlet P, Escolano S, Valla D et al. (2003) Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 39: 496–501
- Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R (1986) Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 27: 1377–1381
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R (1989) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97: 439–445
- Plauth M, Weimann A, Holm E, Müller MJ (1999) Leitlinien der Ernährung bei Leberkrankheiten und Lebertransplantation. *Z Gastroenterol* 37: 301–312
- Riordan MS, Williams R (2003) Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 23: 203–215
- Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philipott-Howard J, Williams R (2000) The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 32: 734–739
- Sens S, Williams R (2003) New liver support devices in acute liver failure: a critical evaluation. *Semin Liver Dis* 23: 283–294
- Uriz J, Ginès P, Cárdenas A et al. (2000) Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 33: 43–48
- Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R (2001) Short-term prognosis in critically-ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology* 34: 255–261
- Zauner Ch, Schneeweiss B, Schneider B et al. (2000) Short-term prognosis in critically ill patients with liver cirrhosis: evaluation of a new scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12: 517–522