

7 Leverfalen

H.J. Metselaar, B. van Hoek

De lever vervult tal van essentiële functies in het menselijk lichaam, waaronder ontgiftiging van het bloed en aanmaak van diverse eiwitten en hormonen. Tevens speelt de lever een rol in het afweersysteem. Leverfalen kan omschreven worden als een situatie van onvoldoende werking van de lever bij deze processen. Dit beeld ontstaat wanneer door het verlies van functionele cellen het totale effectieve leverbolume beneden een kritische grens komt. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op diverse vormen van leverfalen en twee specifieke bij leverfalen voorkomende problemen, namelijk hepatische encefalopathie en verhoogde bloedingsneiging.

7.1 Acuut leverfalen

7.1.1 Definitie en oorzaak

Acuut leverfalen (ALF) is een ernstige acute uitval van leverfunctie bij een tevoren normale lever. Meestal is dit het gevolg van acute massale levercelnecrose. Soms is het bijvoorbeeld een mitochondriale functiestoornis. Volgens de definitie van Trey en Davidson is er sprake van acuut leverfalen als er een hepatische encefalopathie ontstaat binnen acht

weken na de eerste symptomen bij een tevoren gezond individu.^{[1][2]} Deze definitie wordt het meest gebruikt, alhoewel er vele andere definities in de literatuur te vinden zijn. De combinatie van icterus, gestoorde stolling en hepatische encefalopathie bij afwezigheid van eerdere leverziekten staat centraal. Voor klinisch gebruik is het onderscheid tussen hyperacuut, acuut en subacuut leverfalen volgens O'Grady zeer bruikbaar.^[3] Deze onderverdeling is gebaseerd op klinische uitingen en prognose. Hyperacuut leverfalen is gedefinieerd als het optreden van hepatische encefalopathie binnen zeven dagen na het begin van de geelzucht. De meest voorkomende oorzaken zijn paracetamolintoxicatie en acute infectie met het hepatitis A-virus. Ongeveer 30 procent van de patiënten overleeft zonder een transplantatie. Acuut leverfalen wordt gekenmerkt door het optreden van hepatische encefalopathie tussen de acht en 28 dagen na het ontstaan van icterus. De kans op het ontstaan van hersenoedeem is groot en de overleving is zonder transplantatie minder dan 10 procent. Er is sprake van subacuut leverfalen als de hepatische encefalopathie ontstaat binnen vijf tot twaalf weken na het optreden van icterus. Hoewel de kans op het ontstaan van her-

	<i>Verenigd Koninkrijk</i>	<i>Verenigde Staten</i>	<i>Frankrijk</i>	<i>India</i>	<i>Japan</i>
paracetamol	54	40	2	-	-
medicatie	7	12	15	5	-
seronegatief	17	17	18	24	45
hepatitis A of B	14	12	49	33	66
hepatitis E	-	-	-	38	-
overige*	8	19	16	-	-

* Amanita Phalloides, ziekte van Wilson, Budd-Chiari-syndroom, ischemisch ALF, auto-immunhepatitis, acute fatty liver of pregnancy (AFLP)/HELPP, onbekende oorzaak.

Kader 7.1 Klinisch handelen bij acuut leverfalen

Anamnese (evt. heteroanamnese)

Voorgeschiedenis, duur en beloop van de ziekte (icterus en/of encefalopathie), leefgewoonten (relaties, beroep, reizen), gebruik van genees- en genotmiddelen (uitdraai apotheek), psychosociale situatie, familieanamnese.

Lichamelijk onderzoek

Naast volledig algemeen lichamelijk onderzoek: icterus, encefalopathie, stigmata van chronische leverziekte (spider naevi, erythema palmare, col-laterale vaattekening; deze moeten afwezig zijn bij acuut leverfalen), tekenen van hemorragische diathese, Kayser-Fleischer-ringen.

Laboratoriumonderzoek

- Hb, leukocyten, trombocyten, Na, K, Ca, Mg, Cl, ureum, creatinine, glucose, fosfaat, albumine, lactaat, bilirubine, ASAT, ALAT, LDH, GGT, AF, CPK, ammoniak, bicarbonaat, amylase, lipase. Eiwitsspectrum, TSH. Arteriële bloedgasanalyse, lactaat bij binnenkomst en na 12 uur. Stolling: APTT, PTT/INR, FV, VII, ATIII en fibrinogeen. Kruis- en stolbloed (bloedgroep, resus, irregulaire antistoffen).
- Virusserologie (IgM anti-HAV, HBsAg, IgM anti-HBc, anti-HCV, anti-HEV, HIV-status). Bloedkweken. Auto-immunserologie (ANA, SMA, immuunglobulinespiegels), paracetamolspiegel, ceruloplasmine, toxicologiescreening. Zwangerschapstest.
- APACHE- en SOFA-scores.

Verder onderzoek

- X-thorax, ECG.
- Echo-doppler bovenbuik.
- Hartecho.
- CT abdomen met contrast.
- Consult neuroloog, consult oogarts bij patiënt < 40 jaar (Kayser-Fleischer-ring?).

senoedeem kleiner is, is de overleving vergelijkbaar met die bij acuut leverfalen.

De etiologie van acuut leverfalen is variabel: acute virale infecties (o.a. hepatitis A-, hepatitis B-, hepatitis E-, Epstein-Barr-virus), paracetamolintoxicaties en idiosyncrasie op sommige geneesmiddelen zijn de meest frequente oorzaken in West-Europa (tabel 7.1).^[1] De hepatotoxiciteit van paracetamol is dosisafhankelijk. Leverschade kan echter al optreden vanaf een inname van 6 gram. De toxische drempel wordt verlaagd door vasten, alcohol, INH en andere medicamenten, die het cytochroom P-450-iso enzym induceren.^[4] Tijdens zwangerschap zijn het HELLP-syndroom, acute vetlever in de zwangerschap (*acute fatty liver of pregnancy*, AFLP) en – met name in India, Pakistan en Midden- en Zuid-Amerika – hepatitis E belangrijke oorzaken

Kader 7.2 Verder beleid en therapie bij acuut leverfalen

- Overleg in een vroeg stadium met een van de transplantatiecentra.
- Opname op afdeling met nauwgezette klinische en neurologische monitoring, zeker vanaf encefalopathie graad 2 op ICU. Frequentie controle van glucose en elektrolyten.
- Opname ICU bij progressieve encefalopathie of coma, intubatie bij encefalopathie graad 3. (M.b.t. invasieve ICP-monitoring: cave complicaties! Alleen in gespecialiseerd centrum.)
- Streefwaarde MAP > 60 mm Hg.
- Correctie van elektrolyten en z.n. correctie glucose i.g.v. hypoglykemie.
- Bij nierfalen of hersenoedeem: CVH (N.B. preventie: vermijd nefrotoxische medicatie), eventueel MARS.
- Zuurremming (protonpompremmer).
- Bij voorkeur geen lactulose per os, evt. lactuloseklysma (oraal lactulose geeft gasvorming, is probleem bij transplantatie).
- Correctie stolling: alléén in geval van actieve bloeding of invasieve procedure (parameter voor beloop); wel vitamine K 1 dd 10 mg.
- Bij hersenoedeem en/of verhoogde ICP: vroeg starten met hypothermie 35 °C, zo nodig mannitol, in tweede instantie evt. indocid, als laatste optie pentobarbital.
- Behandeling van epileptische insulten in geval van intracranieële hypertensie: difantoïne 15 mg/kg als bolus, daarna 300 mg per 24 uur i.v. (niet profylactisch).
- Overweeg steroïden bij alcoholische en auto-immunhepatitis of bij nierinsufficiëntie.
- N-acetylcysteïne (ook bij slechts verdenking op paracetamolintoxicatie).
- Antibiotica: start na afname kweken met cefotaxim (derdegeneratiecefalosporine) 4 dd 1 gram i.v., gecombineerd met ofwel flucloxacilline 3 dd 500 mg ofwel vancomycine 4 dd 500 mg o.g.v. nierfunctie.
- Tijdig overplaatsen naar transplantatiecentrum.
- Bij overplaatsing: overweeg intubatie en 20-40% glucose-infuus.

van acuut leverfalen. Afbreken van de zwangerschap is dan geïndiceerd en leidt vaak – maar niet altijd – tot herstel.^[5] Een ratio tussen alkalische fosfatase en bilirubine van minder dan 4 met een AST/ALT-ratio van meer dan 2,2 is bij acuut leverfalen sensitiever en specifiek voor de ziekte van Wilson dan de combinatie Kayser-Fleischer-ringen, verhoogd kopergehalte in de urine (> 1000 µmol/l), vrij serumkoper en verlaagd ceruloplasmine, al dragen deze factoren wel bij aan de diagnose.^{[6][7]}

Paracetamol en andere toxische oorzaken worden via anamnese en paracetamolspiegel en toxicologiescreening gediagnosticeerd, medicamenteuze oor-

zaken via anamnese en apotheekgegevens. De (hetero)anamnese op risicofactoren blijft belangrijk. Virologisch onderzoek bevat in ieder geval IgM-anti-hepatitis A, IgM- en IgG-anti-HBc en HBsAg, en eventueel IgM-anti-hepatitis E en IgM-anti-hepatitis D. In 15 tot 25 procent van de gevallen kan geen oorzaak voor acuut leverfalen aangetoond worden.^[8]

7.1.2 Klinisch beeld

Centraal in het klinisch beeld staat de massale levercelnecrose die aanleiding geeft tot leverinsufficiëntie met als uitingen geelzucht, stollingsstoornissen en hypoglykemie. De stollingsstoornissen zijn voor een deel toe te schrijven aan een sterk verminderde synthese van alle stollingsfactoren, maar ook versterkte fibrinolyse en diffuse intravasale stolling spelen een rol.^{[9][10]} Hypoglykemie, verhoogd ammonia, hypoxie, hyponatriëmie en vooral sepsis spelen een rol bij het ontstaan en verergeren van de hepatische encefalopathie en het hersenoedeem. De klinische aanpak is beschreven in de kaders 7.1 en 7.2. De gradering van de encefalopathie is te vinden in de tabellen 7.2 en 7.3.^[11]

Hersenoedeem, leidend tot een stijging van de intracraniale druk (ICP), komt voor bij 50 tot 80 procent van de patiënten met acuut leverfalen en is de belangrijkste doodsoorzaak bij deze patiënten. De hersendoorbloeding en de reversibiliteit van de schade worden bepaald door de cerebrale perfusie-

druk (CPP). Die is te berekenen door de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) te verminderen met de ICP. De streefwaarde van de ICP is minder dan 20 mm Hg. Door verlies van autoregulatie is de cerebrale perfusie afhankelijk geworden van de MAP; deze mag dus niet te hoog of te laag worden. Het continu meten van de ICP zorgt voor tijdige signalering van een toename van het hersenoedeem en van de reactie op de behandeling ervan met koelen, mannitol en hypertoon zout en het handhaven van de CPP op een aanvaardbaar niveau.^{[12][13][14][15]} Het plaatsen van een intraparenchymateuze intracraniale drukmonitor is relatief veilig en geeft een goede drukmonitoring,^[16] terwijl het plaatsen van de meest gebruikte maar minder accurate epidurale transducer bij circa 4 procent van de patiënten morbiditeit (infectie, bloeding) en bij 1 procent mortaliteit kan induceren. Sommige centra meten eerst (non-invasief) de bloeddoodstroming van de hersenen met transcraniële doppler (TCD) (*pulsatility index*) en/of bulbus-jugularisoxymetrie, en brengen pas bij verslechtering een ICP-transducer onder het schedeldak aan. TCD voorspelt echter de ICP en CPP slechts in beperkte mate, is complexer dan ICD-monitoring en bovendien niet continu.^[17] Bij patiënten met acuut leverfalen wordt een significante stijging van de ICP gevolgd door progressie van het coma naar stadium III of IV. De klinische symptomen van ICP-verhoging zijn ongevoelig en weinig specifiek in vergelijking met de ICP-monitoring en worden beïnvloed door andere intensive-care-interventies. Op CT en MRI is hersenoedeem

Tabel 7.2		Gradering van encefalopathie		
graad	bewustzijnsniveau	cognitieve functies	neurologische afwijkingen	EEG-afwijkingen
0	normaal	normaal	geen	geen
1	verlaagd bewustzijn persoonlijkheidsverandering omkering dag-nachtritme	verminderde attentiespan vergeetachtig	lichte tremor verminderde coördinatie asterixis	symmetrisch vertraagd
2	lethargie onaangepast gedrag	desoriëntatie	asterixis, abnormale reflexen	symmetrisch vertraagd trifasische golven
3	slapend maar wakker verward als wakker	verlies interpersoonlijke communicatie	abnormale reflexen	trifasische golven
4	niet wakker	afwezig	babinski/clonus, decerebratie	delta-activiteit (zeer langzaam)

Tabel 7.3			Glasgow-comaschaal (totale score van 3 (slechtste) tot 15 (beste))		
ogen open (Eyes)		beste motorische respons (M)		beste verbale respons (V)	
4 spontaan		6 voert verbale opdracht uit		5 geïntereerd en converserend	
3 op commando		5 lokaliseert op pijn		4 gedesoriënteerd en converserend	
2 op pijn		3 flexie op pijn		3 verkeerde woorden	
1 opent ogen niet		2 extensie op pijn		2 onbegrijpelijke geluiden	
		1 geen respons		1 geen respons	

meestal pas uren (soms wel 24) na het ontstaan zichtbaar, zodat dit onderzoek voor dit doel weinig zinvol is. Bovendien kan verplaatsen en overtilen van de patiënt het hersenoedeem verergeren. De rol van de MRI of CT-scan ligt met name in het uitsluiten van spontane intracranieële bloedingen of het optreden van bloedingen in relatie tot de plaatsing van de ICP-katheter. Bij een ICP die langdurig meer dan 60 mm Hg is, zal slechts bij uitzondering sprake zijn van neurologisch herstel, ook na een levertransplantatie.^[12] Frequent neurologisch onderzoek is nodig. Een afwezige *somatory evoked potential* (SEP) is specifiek voor hersendood, maar een aanwezige SEP kan geen neurologisch herstel voorspellen.

Nierinsufficiëntie (urineproductie < 300 ml/24 uur en serumcreatinine > 300 mmol/l) komt voor bij ongeveer 70 procent van de patiënten met een paracetamolintoxicatie en bij 30 procent van de overige patiënten. Elektrolytenstoornissen en overvulling kunnen snel optreden. De hemodynamische veranderingen worden gekenmerkt door een verlaagde perifere vaatweerstand en een hoge cardiac output. Verder is er veelal sprake van een gestoorde zuurstofopname in de weefsels. Dit leidt tot hypotensie en een lactaatacidose. Dit laatste wordt verergerd door een verminderd lactaatmetabolisme door de zieke lever. Serumlactaat 3 uur na opname heeft mogelijk – naast King's College-criteria – een aanvullende prognostische waarde (zie hoofdstuk 22).^{[18][19][20][21]} Verder zijn diverse scores, als APACHE II en III en SOFA, van prognostische waarde.

Patiënten met acuut leverfalen hebben een gestoorde immunologische functie, met frequente bacteriële en schimmelinfecties.

7.1.3 Behandeling van acuut leverfalen

De patiënt dient opgenomen te worden op een intensivere afdeling met nauwgezette monitoring van het klinisch beeld, waaronder neurologie, circulatie en ventilatie, nierfunctie en infecties, glucose en onder andere elektrolyten en zuur-base-evenwicht. Belangrijk is te vermijden dat diagnostiek of behandelingen worden toegepast die onnodig interfereren met de aanpak in het transplantatiecentrum (een berucht voorbeeld is het profylactisch geven van stollingsfactoren).^[11]

In geval van verhoogde intracranieële druk (ICP > 20 mm Hg) dient gestart te worden met mannitoltoediening (als bolus, 20% 0,5-1 g/kg, in 30 minuten). De toediening kan herhaald worden zolang de serumosmolaliteit onder 320 mosmol/kg blijft. Anders kan eventueel hypertoon zout gegeven worden.^{[11][12]} Het geven van lactulose en eventueel neomycine heeft geen effect op de hepatische encefalopathie bij acuut leverfalen, dit in tegenstelling tot hepatische encefalopathie bij chronische leverziekten. Bij hersenoedeem of verhoogde ICP is koeling van de patiënt essentieel om progressie van het hersenoedeem te voorkomen en een verhoogde ICP te verlagen. Om stollings- en ritmestoornissen te vermijden wordt meestal niet verder dan tot 33 °C afgekoeld. Behalve sedatie is dan vaak verslapping nodig om rillen tegen te gaan. Indomethacine kan

waarschijnlijk de hersendruk laag houden, maar heeft mogelijk risico's voor de nierfunctie en bloedingen.^{[12][14][22]}

In geval van intracranieële hypertensie is de kans op epileptische insulten groot. Vaak zijn deze insulten subklinisch en alleen te zien op een EEG. In het verleden werd geadviseerd om de patiënten preventief te behandelen met difantoïne,^[16] maar nu wordt EEG-bewaking en alleen behandelen bij insulten aangeraden.

N-acetylcysteïne (NAC) is het antidotum bij intoxicaties met paracetamol (dosering NAC: 150 mg/kg in 15 minuten, 50 mg/kg in 500 ml glucose 5% in 4 uur, en dan 150 mg/kg/24 uur in 1,5 l NaCl 0,9% i.v.). NAC corrigeert een eventueel glutathiontekort in de levercel en voorziet in reductie-equivalenten ter neutralisatie van zuurstofradicalen die aanleiding geven tot levercelnecrose. NAC dient in alle gevallen waar anamnese en/of verhoogde bloedspiegelwaarden van paracetamol verdenking geven op intoxicatie gegeven te worden en voortgezet te worden tot de leverfunctie sterk verbeterd is – onafhankelijk van de paracetamolspiegel). Sommige experts adviseren NAC te geven bij alle oorzaken van acuut leverfalen, omdat er aanwijzingen zijn dat dit de hemodynamische stabiliteit ten goede komt.^{[23][24][25][26][27][28]}

7.1.3.1 Beademing

Hepatische encefalopathie graad 3 of hoger gaat gepaard met een respiratoire insufficiëntie door hypoventilatie en risico op aspiratiepneumonie. Vroegtijdige intubatie en beademing zijn dan noodzakelijk. Bij 30 procent van de patiënten met ALF treedt ARDS op. Voor de meeste patiënten is *assisted ventilation* geschikt. Verslapping of sedatie met benzodiazepinen wordt ontraden tenzij de onrust bijdraagt aan de ICP-verhoging. Sedatie met propofol heeft de voorkeur. Hyperventilatie kan de ICP slechts kortdurend verlagen.^{[11][13][29]}

7.1.3.2 Stollingscorrectie

Behalve van een vermindering van door de lever aangemaakte stollingsfactoren (factor II, V, VII, IX en X) kan er ook sprake zijn van een DIC en fibrinolyse. Vaak is er een verlaagd aantal bloedplaatjes (< 100 × 10⁹/l) en soms een trombopathie (tabel 7.4). Ondanks deze stollingsstoornissen komen spontane bloedingen in het begin van het ziektebeeld niet vaak voor. Na enkele dagen neemt de kans op bloedingen, vooral in de tractus digestivus, toe.^{[30][31]}
^{[32][33]}

Het is niet aangetoond dat het preventief geven van stollingsfactoren bloedingen kan voorkomen. Omdat het de beoordeling van de ernst van het leverfalen en dus de noodzaak van levertransplantatie bemoeilijkt en overvulling kan veroorzaken (volumebelasting bij veelal een gestoorde nierfunctie) wordt profylactisch geven dan ook sterk ontraden. In geval van een bloeding of een invasieve ingreep wordt uiteraard wel correctie met *fresh frozen plasma* (FFP) nagestreefd.^[9]

Tabel 7.4 Factoren die een rol spelen bij de verstoorde hemostase bij leverziekte	
<i>bevordert bloedingen</i>	<i>bevordert trombose</i>
trombocytopenie verstoorde functie trombocyten lage concentratie stollingsfactoren (II, V, VII, IX, X, XI) laag fibrinogeen dysfibrinogeen laag α_2 -antiplasmine verhoogd tPA	verhoogde concentratie van factor VIII en VWF verlaagde concentratie van proteïne S en C en anti-trombine macroglobulinemie verlaagd plasminogeen

7.1.3.3 Op de oorzaak gerichte therapie

Acuut leverfalen veroorzaakt door het herpes-simplexvirus (HSV) of cytomegalovirus dient behandeld te worden met intraveneuze toediening van virusremmers (aciclovir resp. ganciclovir).

Er lijkt misschien een rol weggelegd voor lamivudine en andere nucleosideanalogen bij de behandeling van acuut leverfalen door het hepatitis B-virus ook al is, ten tijde van het klinische beeld, de hoeveelheid virus in het bloed in de meeste gevallen laag of al niet meer aantoonbaar.^{[34][35][36]} Auto-immuunhepatitis kan zich als acuut leverfalen presenteren, in welk geval behandeling met corticosteroiden aangewezen is. Bijnierinsufficiëntie komt vaak voor bij acuut leverfalen, dus ook om die reden is kortdurende behandeling met corticosteroiden, zeker bij hemodynamische instabiliteit, verstandig. Dit geldt ook bij acuut leverfalen door alcoholhepatitis (zie hoofdstuk 13). Bij toxische (inclusief de ziekte van Wilson) en medicamenteuze oorzaken is er mogelijk een plaats voor albuminedialyse (bijvoorbeeld met MARS).

7.1.3.4 Antibiotica

Bacteriële en schimmelinfecties komen frequent voor bij patiënten met acuut leverfalen. In een studie bij vijftig patiënten met acuut leverfalen had 80 procent een infectie. Een verminderde opsonineactiviteit en een gestoorde cellulaire en humorale immuniteit spelen hierbij een rol. Infecties zijn verantwoordelijk voor 30 tot 50 procent van de mortaliteit bij acuut leverfalen. De belangrijkste verwekkers zijn enterokokken en coagulase-negatieve stafylokokken.^[41]

Omdat veel patiënten een infectie krijgen en omdat door sepsis hersenoedeem bevordert wordt, is het geven van niet-nefrotoxische breedspectrumantibiotica – na afname van kweken – verstandig.^{[37][38]}

Geadviseerd wordt om na afname van kweken (neus, bloed, urine en ascites) te starten met cefotaxim en flucloxacilline. Mogelijk is er een rol voor selectieve darmdecontaminatie en fungicide middelen. Op geleide van de kweken worden antibiotica zodanig aangepast.

7.1.3.5 Voeding

Er zijn weinig studies verricht om de keuze van voeding (enteraal versus parenteraal) bij patiënten met acuut leverfalen wetenschappelijk te kunnen onderbouwen. Het frequent voorkomen van ileus en de kans op aspiratie bij acuut leverfalen pleiten meer voor een parenterale benadering. Dit dient alleen beperkt te blijven tot het geven van glucoseoplossingen, waarbij gestreefd wordt naar 35 à 50 kcal per kilogram per dag om de dagelijkse caloriebehoefte te dekken en de kans op hypoglykemieën te verminderen. Het geven van intraveneuze vetoplossingen en aminozuren (al dan niet vertakte ketens) levert volgens de huidige inzichten geen waardevolle bijdrage. Het is toch vrijwel altijd mogelijk en verstandig om enterale voeding te geven. Dit verlaagt ook de kans op bacteriële translocatie vanuit de darm.

7.1.3.6 Nierfunctievervangning

Acuut leverfalen kan gecompliceerd worden door prerenale nierinsufficiëntie, hepatorenaal syndroom, acute tubulusnecrose en medicamenteus geïnduceerde nefrotoxiciteit. Frequente bepaling van serumcreatinine, urineproductie, natriumexcretie en bepaling van vullingsdrukken zijn nodig om nierinsufficiëntie vroegtijdig op te sporen en eventueel te behandelen. Door het leverfalen is het serumureum geen geschikte maat voor de ernst van de nierinsufficiëntie. Het is belangrijk om oorzaken die nierinsufficiëntie kunnen uitlokken dan wel verergeren, te vermijden. Te denken valt hierbij aan het gebruik van aminoglycosiden en röntgencontrastmiddelen. Nierfunctievervangende therapie is noodzakelijk bij overvulling, hyperkaliëmie en ernstige acidose. Vroegtijdig inzetten van continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH) kan verergering van het hersenoedeem waarschijnlijk verminderen, terwijl de grote verschuivingen in de vochthuishouding bij intermitterende dialyse dit kunnen verergeren. Om die reden is CVVH aangewezen en intermitterende dialyse gecontraïndiceerd.^[39]

7.1.3.7 Leverfunctievervangning

Kunstleverbehandeling voor acuut leverfalen dient gebaseerd te zijn op ondersteuning van zowel de ontgiftende als de synthese-capaciteit van de lever.

Er worden zowel non-biologische als biologische systemen voor dit doel gebruikt.^{[40][41][42]}

De non-biologische leverondersteunende systemen omvatten: wisseltransfusie, plasma-exchange, hemodialyse en hemadsorptietechnieken. Hemodialyse (zoals CVVH) wordt het meest frequent toegepast, maar behalve geringe verbetering van het bewustzijn is er nooit in een gecontroleerde studie een significant effect op de overleving aangetoond.^{[40][43][44][45][46]} Hemoperfusie over kolommen met actieve kool of adsorberende harsen is verlaten sinds een gecontroleerde studie hiervan geen significant effect op de overleving liet zien.

Hoog-volumeplasmaferese liet in ongecontroleerde studies zien dat er een tijdelijk gunstig effect op de hemodynamica en de ernst van hepatische encefalopathie mogelijk is. Hetzelfde geldt voor het zogenaamde *molecular adsorbents recirculating system* (MARS) of het soortgelijke Prometheus-apparaat dat gebruikmaakt van extracorporele adsorptie van eiwitgebonden stoffen aan circulerend albumine in het badcompartiment achter een semipermeabele membraan. Ook hierbij laten studies gunstige effecten zien op de biochemische parameters van hepatische encefalopathie en hemodynamische stabiliteit, maar niet op de overleving van de patiënten met ALF.^[47]

De bioartificiële lever (BAL) is nog in het experimentele stadium. Celtransplantatie als behandeling van acuut leverfalen is in dierexperimenten wel succesvol gebleken, maar humane toepassing lijkt ver weg, ofschoon enkele casuïstische mededelingen melding maken van succes. Een belangrijk obstakel is dat het in de praktijk zeer moeilijk, zo niet onmogelijk lijkt op deze wijze voldoende celmassa te implanteren en dat bij voorkeur ook nog op een reversibele wijze.

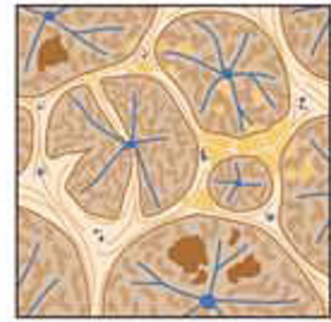
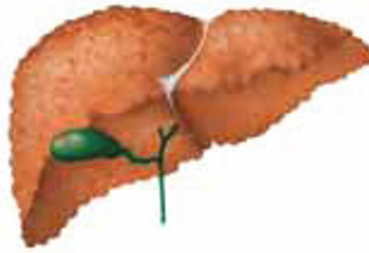
Samenvattend zijn alle artificiële leversupportsystemen nog steeds experimenteel. Hoog-volumeplasmaferese en CVVH met MARS-behandeling lijken zinvol ter ondersteuning van de falende ontgiftende werking, maar hebben vooralsnog geen bewezen effect op de overleving.

7.1.3.8 Levertransplantatie

Levertransplantatie heeft de prognose van acuut leverfalen sterk verbeterd. Was de overleving zonder transplantatie 20 tot 30 procent, met transplantatie is die gestegen naar 60 procent of meer.^[48]

Dat de overleving na transplantatie bij acuut leverfalen 20 à 30 procent lager ligt dan bij chronisch leverfalen komt vooral door de neurologische complicaties en infecties. Verder overlijdt 15 procent van de patiënten op de wachtlijst voordat een geschikte lever beschikbaar is.

Na de eerste periode is de overleving niet anders dan bij chronisch leverlijden en wordt die vooral bepaald door bijwerkingen van de immunosuppressieve therapie, zoals een verhoogde kans op maligniteiten, infecties en cardiovasculaire problemen. Om die reden wordt in sommige centra bij jonge, hemodynamisch stabiele patiënten soms gekozen voor auxiliaire levertransplantatie, waarbij



Figuur 7.1

Macroscopie en microscopie van levercirrose.

bij twee derde van de overlevenden de noodzaak voor langdurige immuunsuppressie vervalt (zie hoofdstuk 23).^[49]

7.2 Chronisch leverfalen

Van chronisch leverfalen wordt gesproken als er sprake is van tekortschietende leverfuncties bij patiënten met een chronische leverziekte. Meestal is er sprake van levercirrose als gevolg van langdurig overmatig alcoholgebruik, chronische virale infecties zoals hepatitis B en C, auto-immuunziekten zoals PBC, PSC en auto-immuunhepatitis (AIH) of metabole aandoeningen zoals koperstapeling (ziekte van Wilson), α -1-antitrypsinedeficiëntie of ijzerstapeling (primaire hemochromatose) (figuur 7.1).

De uitingen van chronisch leverfalen zijn het gevolg van portale hypertensie (oesofagusvarices, fundusvarices en ascites), tekortschieten van metabole functies (stollingsstoornissen, hypoalbuminemie, ondervoeding) en onvoldoende ontgiftiging (icterus, encefalopathie). Verder is er een verhoogde kans op het ontstaan van primair levercelcarcinoom.

7.3 Acut-op-chronisch leverfalen

Wanneer bij een patiënt met een bestaande chronische leveraandoening een plotselinge verslechtering van de leverfunctie optreedt, wordt dit in de literatuur meestal aangeduid als *acute-on-chronic liver failure*. Meestal is een bacteriële infectie (bijv. spontane bacteriële peritonitis) of een bloeding uit oesofagusvarices de aanleiding voor de acute verslechtering. Soms is er sprake van een tweede virale infectie bij een patiënt met een chronische hepatitis B- of C-infectie. Superinfectie met het deltavirus of hepatitis A-virus zijn twee voorbeelden.

Patiënten met een acute verslechtering van hun chronische leverziekte hebben een grote kans om op korte termijn te overlijden. Er is vooralsnog geen wetenschappelijk bewijs dat diverse vormen van 'leverdialyse' (zoals MARS) de langetermijnprognose significant verbetert. Wel is soms CVVH aangewezen als behandeling van het hepatorenaal syn-

droom met terlipressine en albumine faalt. In het algemeen wordt gepoogd de patiënt eerst in de oude toestand terug te brengen alvorens levertransplantatie te overwegen.

7.4 Hepatische encefalopathie

Hepatische encefalopathie (HE) omvat een breed spectrum van (meestal reversibele) neuropsychiatrische stoornissen bij patiënten met acuut en chronisch leverfalen. De pathogenese van HE is nog niet volledig opgehelderd. Ammoniak staat hierbij centraal, maar andere metabole factoren, zoals gamma-aminozuur (GABA), serotonine en glutamaat spelen ook een belangrijke rol.

Traditioneel wordt hepatische encefalopathie afhankelijk van de ernst onderverdeeld in vier stadia (zie tabel 7.2).

Er bestaat ook een subklinische vorm van hepatische encefalopathie waarbij patiënten met een levercirrose zonder klinische symptomen van HE afwijkingen vertonen bij neuropsychologisch en/of neurofysiologisch onderzoek. De prevalentie van HE bij patiënten met levercirrose varieert in de literatuur van 30 tot 80 procent. HE kan een negatief effect hebben op het dagelijks functioneren van de patiënt.

Een episode van HE bij patiënten met een chronische leverziekte wordt meestal uitgelokt door een complicatie van de leverziekte, zoals een gastro-intestinale bloeding of spontane bacteriële peritonitis of door medicatie, zoals te veel diuretica of sedativa.

De diagnose HE is gebaseerd op een combinatie van factoren: andere uitingen van leverfalen met of zonder portale hypertensie, verhoogd ammoniakgehalte in het bloed en ontbreken van een andere neurologische oorzaak. Het ammoniakgehalte in (zelfs arterieel of gearterialiseerd) bloed correleert slecht met de mate van HE. Psychometrische testen, zoals de cijferverbindingstest, zijn gestoord. Elektrofysiologisch onderzoek van de hersenen toont een diffuse afname van de golfrequentie met een toename van de golfamplitude: afname van de alfa-activiteit en een toename van de delta-activiteit. Met behulp van spectraalanalyse kunnen deze veranderingen goed geobjectiveerd en gegradeerd worden.

De behandeling van HE is voor een groot deel gebaseerd op het behandelen van de uitlokkende factoren in combinatie met het verlagen van het ammoniakgehalte in het bloed. De synthetische disacchariden lactulose en lactitol vormen de hoeksteen van de behandeling van HE in het kader van chronisch leverlijden. In het colon worden lactulose en lactitol door bacteriën omgezet in korteketenvezuren, met een verlaging van de intraluminale pH tot gevolg. Dit bevordert de omzetting van NH_3 naar NH_4^+ , dat niet opgenomen kan worden door de darm. Dit zorgt voor een verlaging van het ammoniakgehalte in het bloed. Tevens zorgt de laxerende werking voor een reiniging van het ammoniakhoudend materiaal in de darm. Lactitol is even effectief als lactulose, maar wordt soms beter verdragen. Vloeibaar lactulose werkt mogelijk beter dan de

kristallijne vorm. De dosering van lactulose (45-90 g/dag) wordt getitreerd op geleide van het klinisch beeld en de frequentie van zachte ontlasting per dag (2-3 keer). Toevoeging van neomycine is soms nuttig, maar het gebruik daarvan dient zo kort mogelijk te duren vanwege ototoxiciteit en nefrotoxiciteit. Er is geen bewijs dat een dieet met eiwitbeperking (< 60 g/dag) nuttig is bij de behandeling van HE. Wegens het risico op ondervoeding wordt een eiwitbeperkt dieet meestal niet gegeven. L-ornithineaspartaat en fenylacetaat wordt mogelijk belangrijk in de behandeling van HE in de nabije toekomst.

7.5 Coagulaopathie en bloedingsneiging

De lever speelt een centrale rol in de bloedstolling en fibrinolyse. In de lever worden alle stollingsfactoren en -remmers gemaakt, met uitzondering van de Von-Willebrandfactor. Leverziekten gaan vaak gepaard met een stollingsstoornis door een combinatie van klein aantal trombocyten, lage concentratie van stollingsfactoren en verhoogde concentratie van afbraakproducten van fibrine. Verminderde synthese van stollingsfactoren, sequestratie van trombocyten van de vergrote milt door de portale hypertensie en verminderde aanmaak van trombocyten door een verlaagde productie van trombopoëetine door de lever en een verstoorde klaring van afbraakproducten door de lever zijn verantwoordelijk voor de spontane bloedingen, die optreden bij ongeveer 30 procent van de patiënten met levercirrose. Versnelde afbraak van stolsels (fibrinolyse) bij levercirrose wordt zowel veroorzaakt door een verminderde klaring van plasminogeenactivatoren als door een verminderde aanmaak van α_2 -antiplasminen als remmer van het plasminen.

Behoudens correctie van vitamine K-deficiëntie is profylactische correctie van de verstoorde stolling niet noodzakelijk. In geval van bloedingen of bij invasieve handelingen is correctie van stolling met behulp van fresh frozen plasma en trombocyten noodzakelijk. Soms is er plaats voor fibrinolyse-remmers, zoals epsilon-aminocapronzuur op geleide van stollingsonderzoek.

Trombose komt paradoxaal regelmatig voor bij patiënten met levercirrose, zoals de trombose van de vena portae en het veneuze mesenteriale vaatbed. Trombose van de vena portae treedt bij 0,6 tot 15 procent van de patiënten met een levercirrose op en leidt tot een verdere verslechtering van de leverfunctie met de ontwikkeling van ascites en soms darmischemie. Alleen bij een acute vena portae-trombose is antistolling aangewezen.

Literatuur

- 1 Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401-15.
- 2 Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862-72.
- 3 O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
- 4 O'Grady JG. Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. *J Hepatol* 1997;26(Suppl 1):41-6.
- 5 Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067-76.
- 6 Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH Jr, Fontana RJ, Lee WM, Schilsky ML. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008;48:1167-74.
- 7 Brouwer RE, Manten A, Leeuwen AM van, Veenendaal RA, Ringers J, Hoek B van. [Een adolescent met hemolytische anemie en stollingsstoornissen als uiting van de ziekte van Wilson, behandeld met levertransplantatie.] *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:316-22.
- 8 Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:142-52.
- 9 Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg* 2007;24:250-8.
- 10 Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northrup PG, Reddy KR, Tripodi A, Sanyal AJ. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039-46.
- 11 Bernal W, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:188-200.
- 12 Wendon J, Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care* 2008;9:97-102.
- 13 Larsen FS, Wendon J. Prevention and management of brain edema in patients with acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:S90-6.
- 14 Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004;127:1338-46.
- 15 Raschke RA, Curry SC, Rempe S, Gerkin R, Little E, Manch R, Wong M, Ramos A, Leibowitz AI. Results of a protocol for the management of patients with fulminant liver failure. *Crit Care Med* 2008;36:2244-8.
- 16 Rabadan AT, Spaho N, Hernandez D, Gadano A, de Santibanes SE. Intraparenchymal intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:374-7.
- 17 Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y, Linden PK, Patzer JF. Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *Liver Transpl* 2008;14:1048-57.
- 18 Macquillan GC, Seyam MS, Nightingale P, Neuberger JM, Murphy N. Blood lactate but not serum phosphate levels can predict patient outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2005;11:1073-9.
- 19 Schmidt LE, Larsen FS. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 2006;34:337-43.
- 20 Cholongitas E, O'Beirne J, Betrossian A, Senzolo M, Shaw S, Patch D, Burroughs AK. Prognostic impact of lactate in acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:121-2.
- 21 Kotoh K, Enjoji M, Kato M, Kohjima M, Nakamuta M, Takayanagi R. A new parameter using serum lactate dehydrogenase and alanine aminotransferase level is useful for predicting the prognosis of patients at an early stage of acute liver injury: A retrospective study. *Comp Hepatol* 2008;7:6.
- 22 Jalan R. Pathophysiological basis of therapy of raised intracranial pressure in acute liver failure. *Neurochem Int* 2005;47:78-83.
- 23 Fontana RJ. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am* 2008;92:761-94, viii.
- 24 Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med* 2008;359:285-92.
- 25 Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:25-30.
- 26 Leonis MA, Balistreri WF. Is there a 'NAC' to treating acute liver failure in children? *Liver Transpl* 2008;14:7-8.
- 27 San-Miguel B, Alvarez M, Culebras JM, Gonzalez-Gallego J, Tunon MJ. N-acetyl-cysteine protects liver from apoptotic death in an animal model of fulminant hepatic failure. *Apoptosis* 2006;11:1945-57.
- 28 Sklar GE, Subramaniam M. Acetylcysteine treatment for non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Ann Pharmacother* 2004;38:498-500.
- 29 Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 2006;4:179-89.
- 30 Lukanovic NP. Hot topics in liver anesthesia. *Transplant Proc* 2008;40:1187-9.
- 31 Thachil J. Relevance of clotting tests in liver disease. *Postgrad Med J* 2008;84:177-81.
- 32 Blonski W, Siropaides T, Reddy KR. Coagulopathy in liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:464-73.
- 33 Li M, Zhang LP, Yang L. Fluids administration and coagulation characteristics in patients with different model for end-stage liver disease scores undergoing orthotopic liver transplantation. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:1963-8.
- 34 Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Fujioka S, Takaguchi K, Ikeda H, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 2008;47:1293-9.
- 35 Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, Sharma BC, Sarin SK. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:97-101.
- 36 Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, Graziadei I, Encke J, Schmidt H, Vogel W, Schneider A, Spengler U, Gerken G, Dalekos GN,

- Wedemeyer H, Manns MP. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256-63.
- 37 Kramer DJ, Canabal JM, Arasi LC. Application of intensive care medicine principles in the management of the acute liver failure patient. *Liver Transpl* 2008;14:S85-9.
- 38 Canabal JM, Kramer DJ. Management of sepsis in patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:189-97.
- 39 Wu VC, Ko WJ, Chang HW, Chen YS, Chen YW, Chen YM, Hu FC, Lin YH, Tsai PR, Wu KD. Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: effect on postoperative outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;205:266-76.
- 40 Mitzner SR. Albumin dialysis: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:589-95.
- 41 Pugliese F, Ruberto F, Perrella SM, Cappannoli A, Bruno K, Martelli S, Celli P, Summonti D, D'Alio A, Tosi A, Novelli G, Morabito V, Poli L, Rossi M, Berloco PB, Pietropaoli P. Modifications of intracranial pressure after molecular adsorbent recirculating system treatment in patients with acute liver failure: case reports. *Transplant Proc* 2007;39:2042-4.
- 42 Markiewicz-Kijewska M, Szymczak M, Ismail H, Prokurat S, Teisseyre J, Socha P, Jankowska I, Chyzynska A, Kalicinski P, Migdal M. Liver transplantation for fulminant Wilson's disease in children. *Ann Transplant* 2008;13:28-31.
- 43 Faenza S, Baraldi O, Bernardi M, Bolondi L, Coli L, Cucchetti A, Donati G, Gozzetti F, Lauro A, Mancini E, Pinna AD, Piscaglia F, Rasciti L, Ravaioli M, Ruggeri G, Santoro A, Stefoni S. Mars and Prometheus: our clinical experience in acute chronic liver failure. *Transplant Proc* 2008;40:1169-71.
- 44 Koivusalo AM, Teikari T, Hockerstedt K, Isoniemi H. Albumin dialysis has a favorable effect on amino acid profile in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2008;23(4):387-98.
- 45 Klammt S, Mitzner SR, Stange J, Looock J, Heemann U, Emmrich J, Reisinger EC, Schmidt R. Improvement of impaired albumin binding capacity in acute-on-chronic liver failure by albumin dialysis. *Liver Transpl* 2008;14:1333-9.
- 46 Ronco C, Tetta C. Extracorporeal blood purification: more than diffusion and convection. Does this help? *Curr Opin Crit Care* 2007;13:662-7.
- 47 Karvellas C, Wendon J. MARS in acute-on-chronic liver failure. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:109.
- 48 O'Grady JG. Postoperative issues and outcome for acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:S97-101.
- 49 Quaglia A, Portmann BC, Knisely AS, Srinivasan P, Muiesan P, Wendon J, Heneghan MA, O'Grady JG, Samyn M, Hadzic D, Dhawan A, Mieli-Vergani G, Heaton N, Rela M. Auxiliary transplantation for acute liver failure: Histopathological study of native liver regeneration. *Liver Transpl* 2008;14:1437-48.