

Med Klin Intensivmed Notfmed 2021 · 116:3–16
<https://doi.org/10.1007/s00063-019-00613-x>
 Eingegangen: 19. November 2018
 Überarbeitet: 17. Juli 2019
 Angenommen: 31. Juli 2019
 Online publiziert: 28. August 2019
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Redaktion
 M. Buerke, Siegen



A.-R. Kabbani · T. L. Tergast · M. P. Manns · B. Maasoumy¹

¹Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Behandlungsstrategien des akut-auf-chronischen Leberversagens

Einleitung

Einige Patienten mit Leberzirrhose entwickeln im Rahmen einer hepatischen Dekompensation ein Versagen eines oder mehrerer (auch extrahepatischer) Organsysteme. Dies ist mit einer hohen Mortalität assoziiert ($\geq 15\%$ in 28 Tagen; [3]). Um dieses Syndrom von der prognostisch günstigeren, reinen hepatischen Dekompensation abzugrenzen, wurde der Begriff des akut-auf-chronischen Leberversagens eingeführt (ACLF). Spezifische ACLF-Therapien sind aktuell noch nicht etabliert. Im Zentrum des klinischen Managements steht die Behandlung des auslösenden Triggers sowie der supportiven Therapie des Organversagens.

Definition und Diagnosekriterien

Der Begriff ACLF wurde in der Vergangenheit häufig sehr inkongruent verwendet. In den vergangenen Jahren konnte aber eine zunehmende Vereinheitlichung erzielt werden. Aktuell sind insbesondere noch zwei verschiedene Definitionen gebräuchlich, die sich inhaltlich allerdings erheblich unterscheiden. Bei der Definition der asiatisch-pazifischen Fachgesellschaft (APASL) steht v. a. das Leberversagen im Vordergrund. Eine Leberzirrhose muss zur Erfüllung der Kriterien nicht vorliegen [66]. Die hierzulande mehrheitlich verwendete Definition des CLIF-Konsortiums der europäischen Fachgesellschaft (EASL) begreift das ACLF eher als Systemerkrankung bei dem neben ei-

ner hepatischen Dekompensation ausgelöst durch einen spezifischen Trigger (z. B. Alkohol oder Infektion) in der Regel mindestens ein extrahepatisches Organsystem mitbetroffen sein muss. Obligat ist zudem das Vorliegen einer Leberzirrhose zur Abgrenzung vom akuten Leberversagen [18]. Die zu Beginn stehende hepatische Dekompensation ist definiert als das Neuauftreten bzw. Zunehmen von Aszites, das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung, hepatischen Enzephalopathie oder aber einer bakteriellen Infektion. Bei der Beurteilung eines Organversagens wird CLIF-SOFA, eine speziell für Patienten mit Leberzirrhose adjustierte Variante von SOFA oder der vereinfachte CLIF-C-Organ-Failure-Score verwendet [36]. Die zu evaluierenden Kategorien sind hierbei Leber, Niere, hepatische Enzephalopathie, Koagulopathie, Kreislauf und Atmung (Tab. 1; Organversagen kursiv). Ein ACLF liegt vor, wenn mindestens zwei dieser Organsysteme die Kriterien für ein Organversagen erfüllen oder bei einem Einorganversagen zusätzlich entweder eine milde Nierendysfunktion oder milde Enzephalopathie besteht oder aber ein isoliertes Nierenversagen vorliegt. In all diesen Fällen liegt die 28-Tages-Mortalität bei mindestens 15 % (Tab. 2). Kritisiert wird an den europäischen ACLF-Kriterien, dass rein extrahepatische Komplikationen ohne eine Verschlechterung der Leberfunktion für die Diagnose formal ausreichen können (z. B. Infektion + Nierenversagen).

Basierend auf der Anzahl versagender Organsysteme kann das ACLF in 3 Schweregrade eingeteilt werden, die

eine genauere Einschätzung der 28-Tages- und 90-Tages-Mortalität ermöglicht (Tab. 3). Eine noch differenziertere Prognoseabschätzung gelingt mit dem CLIF-C-ACLF-Score. Dieser berücksichtigt neben dem jeweiligen Organversagen das Alter und die Leukozytenzahl [36]. Für die Kalkulation kann ein Online-Rechner verwendet werden (clif-research.com/ToolsCalculators.aspx).

Für intensivmedizinische Patienten eignet sich zusätzlich ein laktatadjustierter CLIF-C-ACLF-Score mit entsprechend präziserer Abschätzung der 28-Tages-Mortalität als der konventionelle CLIF-C-ACLF-Score: Insbesondere ist das Laktat als unabhängiger Prädiktor auch bei niedrigen Spiegeln (ab 2 mmol/l) gut geeignet, um bereits frühzeitig Aussagen zu Organdysfunktion und Mortalität zu machen, wie eine kürzlich erschienene europäische multizentrische Studie ergab [16].

Pathophysiologie

Aktuell ist noch unzureichend geklärt, welche Faktoren determinieren, warum einige Patienten „nur“ eine hepatische Dekompensation entwickeln und andere ein ACLF. Bei der ACLF-Entstehung scheinen u. a. (mikro-)zirkulatorische, immunologische (bspw. Immunoseneszenz, „inflammaging“), genetische, mikrobielle und hormonelle Einflüsse relevant zu sein. Zu Beginn, so die Hypothese, steht in jedem Fall immer ein auslösendes Ereignis („Trigger“; Abb. 1; [78]). Die häufigsten ACLF-Trigger in Europa wurden in der multizentrischen CANO-

Tab. 1 Der CLIF-C-Organ-Failure-Score. (Modifiziert nach [36])

Organ-system	Kriterium	Punkte: 1	Punkte: 2	Punkte: 3
Leber	Bilirubin	<106 µmol/l <6 mg/dl	106–205 µmol/l 6–12 mg/dl	>205 µmol/l >12 mg/dl
Niere	Kreatinin	<177 µmol/l <2 mg/dl	177–310 µmol/l 2–3,5 mg/dl	>310 µmol/l >3,5 mg/dl
Gehirn	Hep. Enzephalopathie (WH)	Grad 0	Grad I, II	Grad III, IV
Gerinnung	INR	INR <2,0	INR 2,0–3,5	INR ≥2,5
Kreislauf	Sys. Mittel-RR (MAD)	>70 mm Hg	<70 mm Hg	<i>Katecholamine</i>
Atmung	S _p O ₂ /F _i O ₂ oder p _a O ₂ /F _i O ₂	>357 >300	214–357 300–200	≤214 <200

kursiv = Organversagen; *WH* West Haven Kriterien, *INR* International Normalized Ratio, *MAD* mittlerer arterieller Druck, *F_iO₂* inspiratorische Sauerstofffraktion, *S_pO₂* pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, *p_aO₂* arterieller Sauerstoffpartialdruck

Tab. 2 Mortalität je nach Grad des ACLF. (Daten aus [54])

	28-Tages-Mortalität	90-Tages-Mortalität
Kein ACLF/AD (kein formales Organversagen oder Einorganversagen (nicht Niere) bei Kreatinin <1,5 mg/dl [132 µmol/l])	4,7 %	14 %
ACLF Grad 1 (isoliertes Nierenversagen oder Einorganversagen + Niereninsuffizienz/Enzephalopathie)	22,1 %	40,7 %
ACLF Grad 2 (Zweiorganversagen)	32 %	52,3 %
ACLF Grad 3 (Drei- oder Mehrorganversagen)	76,7 %	79,1 %

ACLF „Acute-on-chronic liver failure“, *AD* akute hepatische Dekompensation

Tab. 3 Auswahl an möglichen Therapien bei einigen Auslösern eines ACLF. (Quellen: [18, 19, 21, 22, 31])

Auslöser (Auswahl)	Therapie
SBP	Ambulant: 3. Generation Cephalosporin oder Piperacillin/Tazobactam <i>Nosokomial: Carbapenem ggf. + Daptomycin, Linezolid oder Vancomycin</i> Alternativ (bei niedriger Resistenzrate grampositiver Erreger): Piperacillin/Tazobactam
Schwere akute alkoholische Hepatitis	<i>Prednisolon 40 mg/Tag ab GAHS von 9 Punkten</i> Reevaluation nach 7 Tagen (Lille-Score <0,45: Fortsetzung Therapie) Zusätzliche Therapie mit NAC erwägen
HBV-(Re-)Infektion/Flare	Entecavir oder Tenofovir
HEV-Infektion	Bei schwerem Verlauf: „off label“/experimentell Ribavirin
Portalhypertensive Blutung (bspw. Ösophagusvarizenblutung)	Endoskopische Blutstillung (GBL, Sklerosierung), Vasokonstriktor (bspw. Terlipressin), i.v.-Antibiose, ggf. „early TIPSS“ erwägen
Flare einer Autoimmunhepatitis	Immunsuppressive Therapie; bei ED Steroidstoß ± Azathioprin im Verlauf

SPB Spontane bakterielle Peritonitis, *GAHS* Glasgow Alcoholic Hepatitis Score, *HBV* Hepatitis-B-Virus, *HEV* Hepatitis-E-Virus, *GBL* Gummibandligatur, *TIPSS* transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-)Shunt, *ED* Erstdiagnose

NIC-Studie identifiziert (▣ **Abb. 2**). In ca. 43 % der Fälle konnte allerdings kein klarer Auslöser zugeordnet werden [54]. Die häufigsten erueierbaren Auslöser waren bakterielle Infektionen in 33 % sowie ein kürzlicher Alkoholkonsum (<4 Wochen) in 25 % der Fälle. Bedeutsam sind auch Infektionen hepatotropher und nichthepatotropher Viren [66].

Auf die oben beschriebenen „Trigger“ folgt im Falle eines ACLF eine im Detail noch unzureichend verstandene überschießende Inflammation („Zytokin- und Eicosanoidsturm“). So wurden bei ACLF signifikant höhere Zytokinlevel (CRP, Leukozyten, IL-6, IL-8 u. a.) als bei einer reinen hepatischen Dekompensation dokumentiert [14]. Das Ausmaß der Inflammation korreliert wiederum mit der Mortalität. CRP und Leukozyten sind beispielsweise auch unabhängig vom Vorliegen einer Infektion bei ACLF negative Prognosemarker [54]. Die überschießende Inflammation kann sowohl durch exogene als auch durch endogene Faktoren induziert und/oder weiter unterhalten werden: Als exogene Trigger lösen im Besonderen Bakterien durch direkte Virulenzfaktoren wie auch durch „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMP), durch funktionelle bzw. strukturelle Merkmalerkennung, eine proinflammatorische Signalkaskade aus. Die gestörte intestinale Barriere („leaky gut“) aufgrund einer portalen Hypertension stellt die Grundlage für eine intestinale bakterielle Translokation dar. Die regelhaft zu beobachtenden Veränderungen des intestinalen Mikrobioms bei chronischen Lebererkrankungen (u. a. verminderte Diversität) können sich hierfür zusätzlich begünstigend auswirken. Zugleich tragen auch endogene – „sterile“ – Auslöser zur Signalkaskade bei: Endogene Induktoren werden als „damage-associated molecular patterns“ (DAMP) bezeichnet und umfassen Moleküle, die von nekrotischen Zellen und Produkten des extrazellulären Matrixabbaus freigesetzt werden und schließlich andere inflammatorische Signalwege auslösen bzw. weiter verstärken [55].

Hier steht eine Anzeige.



Management

Eine etablierte spezifische Therapie des ACLF z. B. zur Kontrolle der Inflammation existiert aktuell (noch) nicht. Im Zentrum der Behandlung steht daher die bestmögliche Therapie des jeweiligen Organversagens und der hepatischen Dekompensation sowie der schnellen Elimination des auslösenden Triggers (■ Tab. 3). Die ersten 72 h nach Diagnosestellung sind für den weiteren Verlauf von ganz wesentlicher prognostischer Bedeutung [18]. Nach persönlicher Ansicht der Autoren sollte bei einem ACLF Grad 1 die Aufnahme auf eine Intermediate-Care-Station erwogen werden, falls eine entsprechende Infrastruktur besteht. Bei einem ACLF Grad 2 und/oder einem Versagen in den Kategorien „Atmung“, „Kreislauf“ oder „Gehirn“ ist in der Regel eine intensivmedizinische Überwachung indiziert. Geeignete Patienten sollten frühzeitig auch einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. ACLF-Patienten (v. a. in fortgeschrittenen Stadien) haben nach erfolgter Lebertransplantation zwar eine höhere Mortalität als Patienten ohne ACLF [47, 53], zugleich zeigen multizentrische, retrospektive Daten ein wesentlich höheres 1-Jahres Überleben (83,9 % vs. 7,9 %) transplantiertter ACLF-Grad-3-Patienten gegenüber den Nichttransplantierten [18].

Palliativmedizin

Basierend auf einer prospektiven Studie von Gustot et al., mit geringer Anzahl von Intensivpatienten, wird in den aktuellen europäischen Leitlinien – mit schwächerem Empfehlungsgrad – bei ACLF-Patienten mit einem (mind.) 4-fach-Organversagen und erst nach adäquater 1-wöchiger intensivmedizinischer Therapie ohne Transplantatoption ein palliativmedizinisches Vorgehen empfohlen [18, 32]. Verschiedene Forschergruppen unterstreichen allerdings die aktuell noch nicht ausreichende Datenbasis insgesamt bei dieser Patientengruppe; insbesondere zeigten sich in ihren Kollektiven 90-Tages-Postintensivüberlebensraten von 14 % [11] respektive 10 % [51], sodass eine generelle Empfehlung schwer möglich

Med Klin Intensivmed Notfmed 2021 · 116:3–16 <https://doi.org/10.1007/s00063-019-00613-x>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

A.-R. Kabbani · T. L. Tergast · M. P. Manns · B. Maasoumy

Behandlungsstrategien des akut-auf-chronischen Leberversagens

Zusammenfassung

Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF) ist ein Syndrom bei Patienten mit Leberzirrhose bestehend aus akuter hepatischer Dekompensation (Ikterus, Aszites, hepatische Enzephalopathie, bakterielle Infektion, gastrointestinale Blutung), einem Ein- oder Mehrorganversagen und hoher Mortalität (>15 % innerhalb von 28 Tagen). Die betroffenen Organsysteme umfassen neben der Leber auch Kreislauf, Lunge, Niere, Gehirn und/oder Gerinnung. Pathophysiologisch entscheidend ist eine unkontrollierte Inflammation, welche durch Auslöser („Trigger“) sowohl bei zuvor (möglicherweise bislang nicht diagnostizierter) kompensierter als auch bei bereits dekompensierter Leberzirrhose zu einem systemischen Krankheitsbild, dem ACLF, führt. Für die Prognose ist der Verlauf der ersten 72 h entscheidend. Neben

der Therapie des jeweiligen Organ- oder Systemversagens sollten die Trigger rasch identifiziert und ggf. spezifisch behandelt werden. Häufig sind diese aber nicht (mehr) sicher zu eruieren, insbesondere spielen ein kürzlicher Alkoholkonsum sowie eine bakterielle oder virale Infektion eine wichtige Rolle. Eine spezifische Therapie für das ACLF ist (zurzeit) nicht etabliert. Aktuell werden einige experimentelle Ansätze, u. a. die Gabe von G-CSF, untersucht. Geeignete Patienten sollten zudem frühzeitig in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.

Schlüsselwörter

Akut-auf-chronisches Leberversagen · Leberzirrhose · ACLF · Hepatische Dekompensation · Leberversagen

Treatment strategies for acute-on-chronic liver failure

Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a newly defined syndrome in patients with liver cirrhosis characterized by acute hepatic decompensation (jaundice, ascites, hepatic encephalopathy, bacterial infection and gastrointestinal bleeding), single or multiple organ failure and a high mortality (>15% within 28 days). The affected organ systems include not only the liver but also the circulation, lungs, kidneys, brain and/or coagulation. Pathophysiologically decisive is an uncontrolled inflammation that is induced by specific triggers and on the basis of previously (possibly not diagnosed) compensated as well as already decompensated liver cirrhosis leads to a severe systemic clinical syndrome, ACLF. The course during the first 72 h is decisive for the prognosis. In addition to treatment of the respective organ or system

failure, the underlying triggers should be quickly identified and if necessary specifically treated. Often, however, these cannot (no longer) be determined with any certainty, in particular recent alcohol consumption as well as bacterial and viral infections play an important role. A specific treatment for the ACLF is (currently) not established. Some experimental approaches are currently being tested, including administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Additionally, suitable patients should be presented to a liver transplantation center in a timely manner.

Keywords

Acute on chronic liver failure · Liver cirrhosis · ACLF · Hepatic decompensation · Liver failure

erscheint. Die Entscheidung, ab wann ein palliativmedizinisches Vorgehen begonnen werden soll, sollte individuell mit Bewertung (u. a. Erfolgswahrscheinlichkeit weiterer Maßnahmen) durch die einzelnen Beteiligten (Selbstreflexion Behandlungsteam, Selbstreflexion Stellvertreter bzw. Angehörige und Patientenwille) in einer möglichst gemeinsa-

men Entscheidungsfindung stattfinden [57].

Spezifische Therapie von Auslöseereignissen eines ACLF

Akute gastrointestinale Blutung

Die durch eine portale Hypertension bedingte obere gastrointestinale Blutung

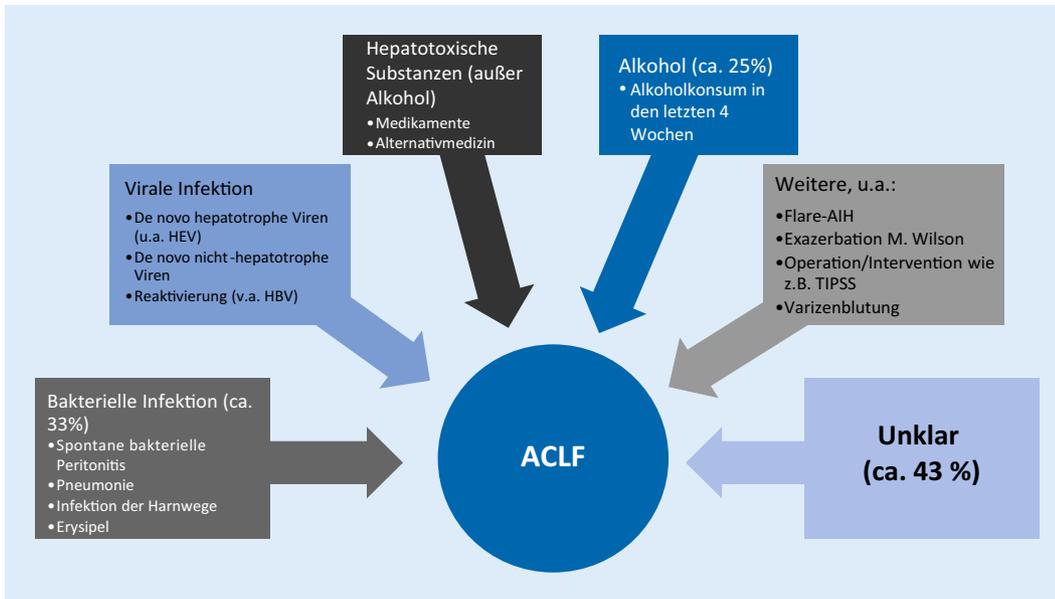


Abb. 1 ◀ Mögliche Auslöser eines ACLF. *AIH* Autoimmunhepatitis, *TIPSS* transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-)Shunt, *HBV* Hepatitis-B-Virus, *HEV* Hepatitis-E-Virus. (Datenquellen: [38, 54, 66])

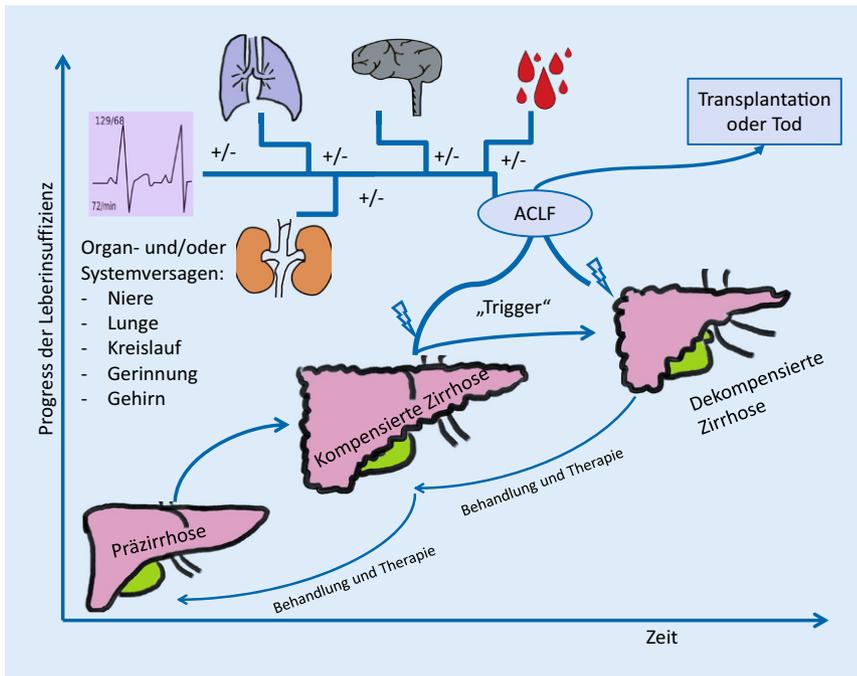


Abb. 2 ▲ Progression zum ACLF. Sowohl eine kompensierte Leberzirrhose als auch (und insbesondere) eine dekompenzierte Leberzirrhose können durch „Trigger“/Auslöser zum ACLF führen, welches wiederum eine hohe Kurzzeitmortalität hat. Dies wird durch ein zusätzliches Ein- oder Mehrorganversagen begründet. (Adaptiert nach [3])

ist ein akut lebensbedrohliches Ereignis. Bei einer Ösophagusvarizenblutung beträgt die Mortalität 15–20 % [10]. Beim Management einer gastrointestinalen Blutung – varikös und nichtvarikös – steht zunächst die kontinuierliche Überwachung mit hämodynamischer und respiratorischer Stabilisierung im Vor-

dergrund [18, 31]. Neben kristalloidem Volumenersatz, ggf. Katecholamintherapie, sollte situationsbezogen auch eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik erfolgen. Eine Transfusion sollte in der Regel restriktiv erst ab einem Hb <7 g/dl erfolgen. Eine liberalere Strategie (ab Hb <9 g/dl) war in einer randomisierten

Studie mit einem Überlebensnachteil assoziiert [81]. Bezüglich der Indikation zur (Schutz-)Intubation bestehen keine klaren Empfehlungen. Eine generelle Schutzintubation scheint allerdings nicht sinnvoll zu sein. Prospektiv-randomisierte Daten zur Schutzintubation bei GI-Blutung sind allerdings nicht verfügbar. Retrospektive Analysen zeigen zumindest weder einen Überlebensvorteil noch eine verringerte Rate an Aspirationspneumonien infolge einer Intubation [42]. In einer Fall-Kontroll-Studie an über 200 Patienten mit schwerer GI-Blutung zeigte sich in der Gruppe der elektiv Intubierten eine höhere Rate unerwünschter kardiopulmonaler Ereignisse (was als kombiniertes Outcome mit u. a. Pneumonien, Lungenödemem und ARDS definiert wurde; [34]). Insbesondere zeigte sich ein großer Unterschied in Bezug auf das Auftreten von Pneumonien (Intubation 14,0 % vs. Nichtintubation 2,0 %). Patienten mit respiratorischer Insuffizienz wurden hier allerdings nicht berücksichtigt. Ferner bestand ein durchschnittlicher GCS-Wert von 14,7 Punkten, sodass ausdrücklich keine Aussage bezüglich mental bereits eingeschränkter Patienten getroffen werden kann. In der deutschen Leitlinie wird lediglich eine „Kann“-Empfehlung zur Schutzintubation ausgesprochen, sofern ein deutlich erhöhtes Aspirationsrisiko vermutet wird. Nach Ansicht der Auto-

ren erscheint eine Intubation sinnvoll, wenn eine aktive Hämatemesis, signifikante Enzephalopathie oder Agitation vorliegt. Dies deckt sich auch mit den Empfehlungen der europäischen Leitlinie [39]. Zusätzlich sind ein Koma oder ein V. a. eine Atemwegsverlegung sichere Intubationskriterien. Auch bei V. a. eine variköse Blutung scheint initial die Bolusgabe eines PPI (bspw. Pantoprazol 80 mg i.v.) sinnvoll, da bis zu 50 % aller oberen gastrointestinalen Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose nicht varikös bedingt sind [18, 31]. Bestätigt sich eine rein variköse Blutungsquelle ist allerdings eine längerfristige PPI-Gabe nicht indiziert, da sie eine erneute Ösophagusvarizenblutung weder verhindern noch günstig beeinflussen. Eine kurzzeitige Gabe reduziert die Größe von Postligaturulzera und kann daher erwogen werden [18, 31]. Bei V. a. eine Varizenblutung ist umgehend (bereits vor der Endoskopie) eine i.v.-Therapie mit vasoaktiven Substanzen einzuleiten, die zu einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet führen. Hierfür stehen Terlipressin, Somatostatin und Octreotid zur Verfügung. Die drei Substanzen sind bezüglich der Blutungskontrolle, Häufigkeit von Rezidivblutung sowie Letalität gleichwertig [67]. Bei gesicherter Varizenblutung sollte die i.v.-Therapie zur Verhinderung einer Rezidivblutung für insgesamt 5 Tage fortgesetzt werden, um eine frühe Reblutung zu verhindern [18]. Eine frühere Arbeit konnte nach einer endoskopischen Varizenbehandlung bei Varizenblutung eine passagere Portaldruckerhöhung auch 5 Tage nach der Blutung messen [5]. Insbesondere bei schlechter Verträglichkeit kann aber auch eine kürzere Gabe über lediglich 72 h erwogen werden [6]. Terlipressin sollte initial als Bolus und idealerweise im Verlauf kontinuierlich verabreicht werden: Die kontinuierliche Gabe hat selbst in der geringeren Dosis einen stabileren portaldrucksenkenden Effekt als die repetitive i.v.-Gabe und eine geringere Nebenwirkungsrate [12]. Häufigere Nebenwirkungen sind abdominelle Beschwerden wie Diarrhöen, Überwässerung und kardiovaskuläre Ischämien; die Therapieabbruchquote, insbesondere aufgrund kardiovaskulärer Effekte, liegt

bei 20 %. In diesem Zusammenhang ist Vorsicht bei Patienten mit Koronarsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder schwerem Asthma bronchiale geboten, sodass sowohl das Schreiben eines Elektrokardiogramms vor Beginn der Therapie als auch ein kontinuierliches Monitoring unter Therapie erforderlich ist [18, 26]. Von entscheidender Bedeutung ist ferner eine sofortige antiinfektive Therapie (z. B. Cephalosporine der dritten Generation) in der Regel über 7 Tage. Bei ca. 50 % der Patienten mit Ösophagusvarizenblutungen lassen sich bakterielle Infektionen nachweisen, die häufig den Trigger der Blutung darstellen [7]. Die antiinfektive Therapie verbessert die Blutungskontrolle sowie das Überleben und reduziert die Rate an Rezidivblutungen [18, 31]. Die gastroscopische Diagnostik und Therapie sollten zeitnah (innerhalb der ersten 12 h) nach hämodynamischer Stabilisierung erfolgen [18, 31]. Trotz optimaler Therapie entwickeln bis zu 15 % der Patienten Rezidivblutungen [18, 31]. Bei Hochrisikopatienten (Child-Pugh B + aktive Blutung in der Screening-Endoskopie oder Child-Pugh C < 14 Punkte) kann primär ein „early TIPSS“ (innerhalb der ersten 24–72 h) erwogen werden [25]. Spätestens sollte dies bei früher Rezidivblutung erfolgen [18]. Überbrückend können bei schweren Blutungen lokale Maßnahmen zur Blutstillung wie Ballontamponaden (Sengstaken- und/oder Linton-Sonde) sowie selbstexpandierende Metallstents eingesetzt werden [31].

Bakterielle Infektionen

Die Entwicklung einer Leberzirrhose geht mit Dysfunktionen verschiedener Bestandteile des Immunsystems einher. Hierdurch erklärt sich eine 4- bis 5-fach erhöhte Inzidenz von bakteriellen Infektionen. Gleichzeitig ist die Mortalität im Falle einer bakteriellen Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose 4-fach erhöht [4]. Bakterielle Infektionen sind der häufigste Trigger für ein ACLF und gleichzeitig mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert [23]. Die häufigste Infektion ist die spontane bakterielle Peritonitis (SBP). Absolut essenziell ist eine schnelle und effektive

antiinfektive Therapie [23]. Die Mortalität steigt um 3%/h Verzögerung in der Diagnose. Gängige klinische und laborchemische Zeichen einer Infektion fehlen häufig [18]. Eine umgehende diagnostische Parazentese ist daher bei jeder aszitischen Dekompensation notfallmäßig indiziert. Einschränkungen der globalen Gerinnungsparameter oder eine Thrombopenie sind hierbei keine Kontraindikationen und dürfen die Diagnose nicht verzögern [28]. Bei der Auswahl der geeigneten Therapie muss bei der SBP ebenso wie bei anderen bakteriellen Infektionen das Risiko für multiresistente Erreger berücksichtigt werden [18, 23]. Durch eine bestehende antibiotische Prophylaxe mit Norfloxacin ist eine höhere Rate an multiresistenten Erregern bei Leberzirrhosepatienten allerdings nicht zu befürchten [60]. Neben der obligatorischen Abdeckung gramnegativer Erreger sollte dies nach einer kürzlich zurückliegenden Intervention (z. B. Aszitesdrainage) auch eine sichere grampositive Abdeckung umfassen [59]. **Abb. 3** stellt einen an unseren eigenen aktuellen Zentrumsstandard und die aktuellen Empfehlungen der EASL angelehnten Therapiealgorithmus dar. Daten aus unserer eigenen Kohorte legen zudem nahe, dass eine hochdosierte PPI-Therapie (>40 mg/Tag) die Prognose bei einer SBP signifikant verschlechtert [73]. Wahrscheinlich ist dies durch Veränderungen des Mikrobioms und konsekutiv des Keimspektrums bei der SBP bedingt. Die Indikation für eine langfristige PPI-Gabe bei Patienten mit Leberzirrhose v. a. für die Hochdosistherapie sollte streng gestellt und regelmäßig überprüft werden [18].

Alkohol

Das Syndrom der schweren akuten alkoholischen Hepatitis (AH) ist bereits lange bekannt. Es ergeben sich zum Teil wesentliche Überschneidungen mit einem ACLF. Auf Grundlage einer alkoholischen Fettleber oder ethyltoxischen Leberzirrhose entsteht durch einen „2nd hit“/Trigger (z. B. „binge drinking“) ein schweres Krankheitsbild mit hepatischer Dekompensation und hoher Mortalität [21]. Nicht selten entwickelt sich ein Mul-

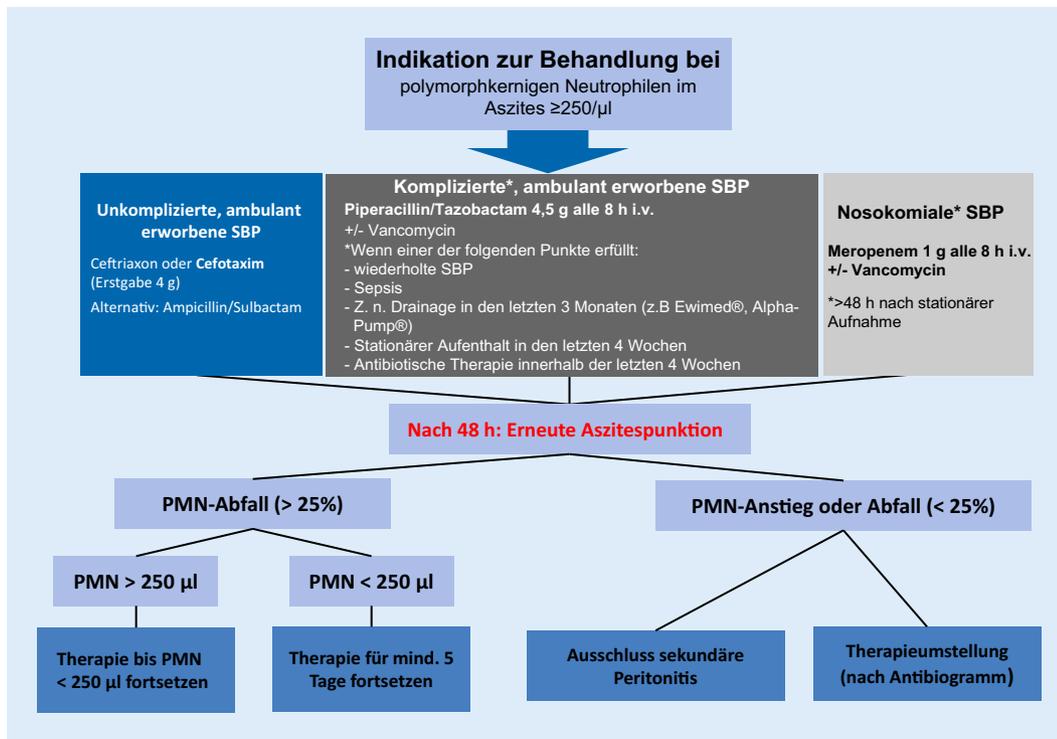


Abb. 3 Management einer SBP. Auszug aus der Standard Operating Procedure (SOP) „Spontane bakterielle Peritonitis“ der Medizinischen Hochschule Hannover. PMN Polymorphkernige Neutrophile; Ewimed® = getunnelte Aszitesdrainage; Alpha-Pump® = batteriebetriebenes intra-abdominales Pumpsystem von Aszites in die Harnblase

tiorganversagen, wodurch auch die Kriterien für ein ACLF erfüllt sind. Im Zentrum der Pathogenese steht eine massive Inflammation. Lange Zeit wurde daher eine Therapie mit Cortison verfolgt, welche insbesondere bei schweren Verläufen vorteilhaft schien. Alternativ und additiv wurde mit Pentoxifyllin behandelt. Beide Präparate zeigten 2015 allerdings in einer doppelblind-randomisierten Multicenterstudie (STOPAH) keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in der 1-Jahres-Mortalität. Für Cortison zeigte sich allerdings zumindest ein Vorteil innerhalb der ersten 28 Tage, welcher im weiteren Beobachtungszeitraum wahrscheinlich aufgrund der höheren Rate an Infektionen wieder verloren ging [77]. Als weitere mögliche Erklärung des fehlenden langfristigen Vorteils der Cortisonbehandlung in der STOPAH-Studie wurde häufig die „zu gesunde“ Studienpopulation angeführt. Die im April 2018 veröffentlichten europäischen Leitlinien empfehlen daher eine Therapie mit Prednisolon nur bei besonders schwerer AH. Eine Evaluation der Wirksamkeit und somit Entscheidung über die Fortführung der Behandlung soll nach 7 Tagen anhand des Lille-Scores (v. a. Abfall des Bilirubins maßgeblich) erfolgen

[21]. Die schwere AH wird hierbei durch einen Glasgow Alcoholic Hepatic Score (GAHS; u. a. Berücksichtigung des Alters und der Leukozyten) von über 9 Punkten definiert. Nach persönlicher Ansicht der Autoren sollte im Falle einer Cortisontherapie bei Patienten mit Aszites eine Antibiotikaprophylaxe zur Verhinderung einer SBP erfolgen (z. B. mit Norfloxacin 400 mg/Tag; [21]). Patienten mit schwerer AH haben unter Cortisontherapie eine signifikant höhere Chance, an einer Infektion zu versterben, als entsprechende Patienten ohne Infektion (39 % vs. 22 %; OR 2,27; [80]). Liegt bereits eine Infektion (insbesondere Sepsis) vor, sollte deshalb eine Cortisontherapie auch bei schwerer AH nicht erfolgen. Eine weitere französische multizentrische Studie suggeriert, dass bei schwerer Alkoholhepatitis die Kombination aus N-Acetylcystein mit Prednisolon ein besseres 1-Monats-Überleben sowie eine geringere Inzidenz von Nierenversagen und Infektionen gegenüber der alleinigen Prednisolontherapie aufweist. Das 6-Monats-Überleben zeigte sich allerdings nicht unterschiedlich [58].

Virushepatitis

Besondere Bedeutung hat weltweit die Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion. Patienten mit chronischer HBV-Infektion können im Rahmen von Veränderungen der Immunkontrolle „Flares“ ($\hat{=}$ steigender HBV-Titer mit deutlichem Transaminasenanstieg) entwickeln. Diese Flares sind häufige Ursachen einer hepatischen Dekompensation mit ggf. nachfolgendem ACLF, können allerdings auch spontan sistieren [22]. Patienten mit Leberzirrhose sollten bei nachweisbarer HBV-DNA daher stets einer antiviralen Therapie zugeführt werden. Ist bereits ein ACLF eingetreten, ist die Behandlung deutlich schwieriger. Die wenigen Studien zur Nucleosid- bzw. Nucleotidanaloga-Therapie bei Patienten mit HBV-assoziiertem ACLF zeigen zwar keine ganz einheitlichen Ergebnisse, die beiden einzigen randomisiert-kontrollierten Studien hierzu präsentieren allerdings ein deutliches verbessertes (3-Monats-)Überleben [18, 22]. Zu bemerken ist, dass bei starker Immunsuppression (z. B. bei Rituximabgabe) lebensgefährliche HBV-Reaktivierungen selbst bei Patienten mit sog. „ausgeheilte“ HBV-Infektion (Anti-HBs positiv und

Anti-HBc positiv) auftreten können [44]. Vor jeder immunsuppressiven Therapie (u. a. auch Chemotherapien) muss jeder Patient auf HBV untersucht werden. Bei Anti-HBc-positiven Patienten sollte die aktuelle Leitlinie zum weiteren Prozedere geprüft und im Zweifel stets ein Hepatologe hinzugezogen werden [22].

Zunehmende Bedeutung gewinnt in den vergangenen Jahren die Hepatitis E insbesondere durch eine erhöhte Testung auf HEV. Bei durch HEV getriggertem ACLF kann nach gründlicher Risiko-Nutzen-Abwägung eine experimentelle Behandlung („off label“) mit Ribavirin versucht werden [19].

Supportive Therapie des Organversagens

Hämodynamik

Bedingt durch eine ausgeprägte Vasodilatation im Splanchnikusgebiet weisen viele Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eine hyperdynamische Kreislaufsituation auf. Hieraus resultiert eine relative Hypovolämie und in fortgeschrittenen Stadien eine Hypotonie mit drohender Organminderperfusion. Bei ACLF kommt es erschwerend zu einer zusätzlichen Vasodilatation durch die ausgeschütteten Zytokine. Bei hämodynamisch instabilen Patienten soll in Analogie zum septischen Schock ein mittlerer arterieller Blutdruck von >60 mm Hg angestrebt werden. Patienten sollten zur Plasmaexpansion initial und in erster Linie Kristalloide erhalten [18, 56], hier sollte bei Volumendepletion mit 10–20 ml/kg begonnen werden [24]. Der Volumenstatus sollte dynamisch beurteilt werden; insbesondere sollte allerdings bei deutlichen Zeichen der Volumenüberladung (ausgeprägte Ödeme und/oder Aszites, zentralvenöser Druck [ZVD] >12 mm Hg) die Volumentherapie beendet werden. Hierzu eignen sich neben dem Basismonitoring (arterielle Blutdruckmessung, ZVD) auch klinische Methoden (Raise-leg-Test, „stroke volume variation“), Echokardiographie oder die minimal-invasive Messung des Herzindex [56, 83]. Eine Gabe von Humanalbumin erscheint zunächst aus theoretischen Überlegungen

(u. a. antioxidative Wirkung, Reduktion bakterieller Bindungsprodukte, Anhebung des bereits reduzierten Serumalbuminspiegels, Ersatz des häufig in der Proteinstruktur geschädigten Patientenalbumins) interessant [37]. Ganz aktuell wird intensiv diskutiert, ob gar eine langfristige wöchentliche Gabe bei stabilen Zirrhosepatienten sinnvoll ist, da dies in einer kürzlich publizierten Studie sowohl Mortalität als auch die Rate an hepatischen Dekompensationen deutlich senkte [9]. Beim ACLF liegen allerdings keine systematischen Daten zum Nutzen einer Humanalbumingabe vor. Eine eindeutige Indikation besteht im Rahmen eines hepatorenalen Syndroms (s. Abschn. „Niere“) nach großvolumiger Parazentese (ab 5 l; 8 g Albumin je Liter Aszites) zur Prävention einer postparazentesischen Kreislaufdysfunktion und bei einer spontanen bakteriellen Peritonitis (1,5 g/kg an Tag 1 gefolgt von 1 g/kg an Tag 3; [18]). Bei Patienten mit SBP und bestimmten Risikofaktoren (Bilirubin >4 mg/dl oder Kreatinin >1 mg/dl) reduziert die zusätzliche Gabe von Humanalbumin das Risiko für eine AKI und verbessert die Prognose [71]. Ein „benefit“ bei anderen Infektionen außer der SBP konnte bislang nicht nachgewiesen werden [75]. Die Katecholamintherapie unterscheidet sich zumeist nicht von Patienten ohne Leberzirrhose bzw. ohne ACLF.

Der negative Effekt nichtselektiver β -Blocker (NSBB) auf die Hämodynamik von Patienten mit Leberzirrhose wird aktuell kontrovers diskutiert. Ein ACLF per se ist jedoch kein Grund, einen NSBB abzusetzen, da gezeigt werden konnte, dass die Einnahme eines NSBB mit einem verbesserten Kurzzeitüberleben assoziiert ist [52]. Beendet werden sollte die NSBB-Therapie jedoch bei Auftreten einer schweren Hypotension (spätestens ab einem MAD <65 mm Hg) und/oder Nierenfunktionsstörung (ab einer AKI Grad 1a; s. Abschn. Niere; [18, 74]).

Niere

Der Nierenfunktion ist bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ein Prognosemarker von besonderer Bedeutung. Definiert wird die „acute kidney injury“

(AKI) bei Leberzirrhose in Abhängigkeit von der Kinetik und dem Gesamtwert des Retentionsparameters Kreatinin. Die häufigsten Ursachen für eine AKI bei Patienten mit Leberzirrhose sind Infektionen (46 %), Hypovolämien (32 %), das hepatorenale Syndrom (13 %) und parenchymatöse Nephropathien (9%; [50]). Das empfohlene therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem vorliegenden AKI-Stadium (■ Abb. 4). Es werden die AKI-Stadien 1(a/b)–3 unterschieden (■ Tab. 4; [18]). Bei AKI 1a steht zunächst die Elimination von Risikofaktoren für die Nierenschädigung im Vordergrund. Bei AKI 1b–3 sollten zusätzlich sämtliche Diuretika pausiert und eine Volumenexpansion mit Albumin (1 g/kg) über 2 Tage initiiert werden. Im Gegensatz zu den KDIGO-Kriterien wird die Urinproduktion aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt: 1. Hohe Prävalenz oligurischer Patienten aufgrund der Natriumretention; 2. erhöhte Urinproduktion durch Diuretika; 3. unzuverlässige Urinbilanzierung auf Normalstationen [2, 18]. Sollte es auch hierunter nicht zu einem Therapieansprechen kommen, so muss evaluiert werden, ob die Kriterien eines hepatorenalen Syndroms (HRS) erfüllt sind (■ Abb. 3). Hierbei gilt es zu beachten, dass sich die Definitionen 2018 geändert haben: Die Definition von HRS Typ 1 bzw. HRS Typ 2 wurde nun durch die Begriffe HRS-AKI (entspricht der Definition von HRS Typ 1) und NAKI/Non-AKI-HRS (Kriterien eines HRS erfüllt, aber nicht die einer AKI) erneuert [18]. Die klassische Definition des HRS wurde zunehmend verlassen, da die Vorstellung des Pathomechanismus sich in den letzten Jahren geändert hat. Ging man früher davon aus, dass es sich beim HRS um ein funktionelles Nierenversagen im Rahmen einer makrozirkulatorischen Dysfunktion handelt, so gilt heute eine zusätzliche inflammatorische Komponente als wahrscheinlich. In mehreren Studien wurden verschiedene Zytokine und Chemokine mit dem Auftreten eines Nierenversagens bei Leberzirrhose in Verbindung gebracht [68]. Darüber hinaus wurde die alte Definition verlassen, da beispielsweise die Diagnose eines HRS Typ 1 erst ab einem Cut-

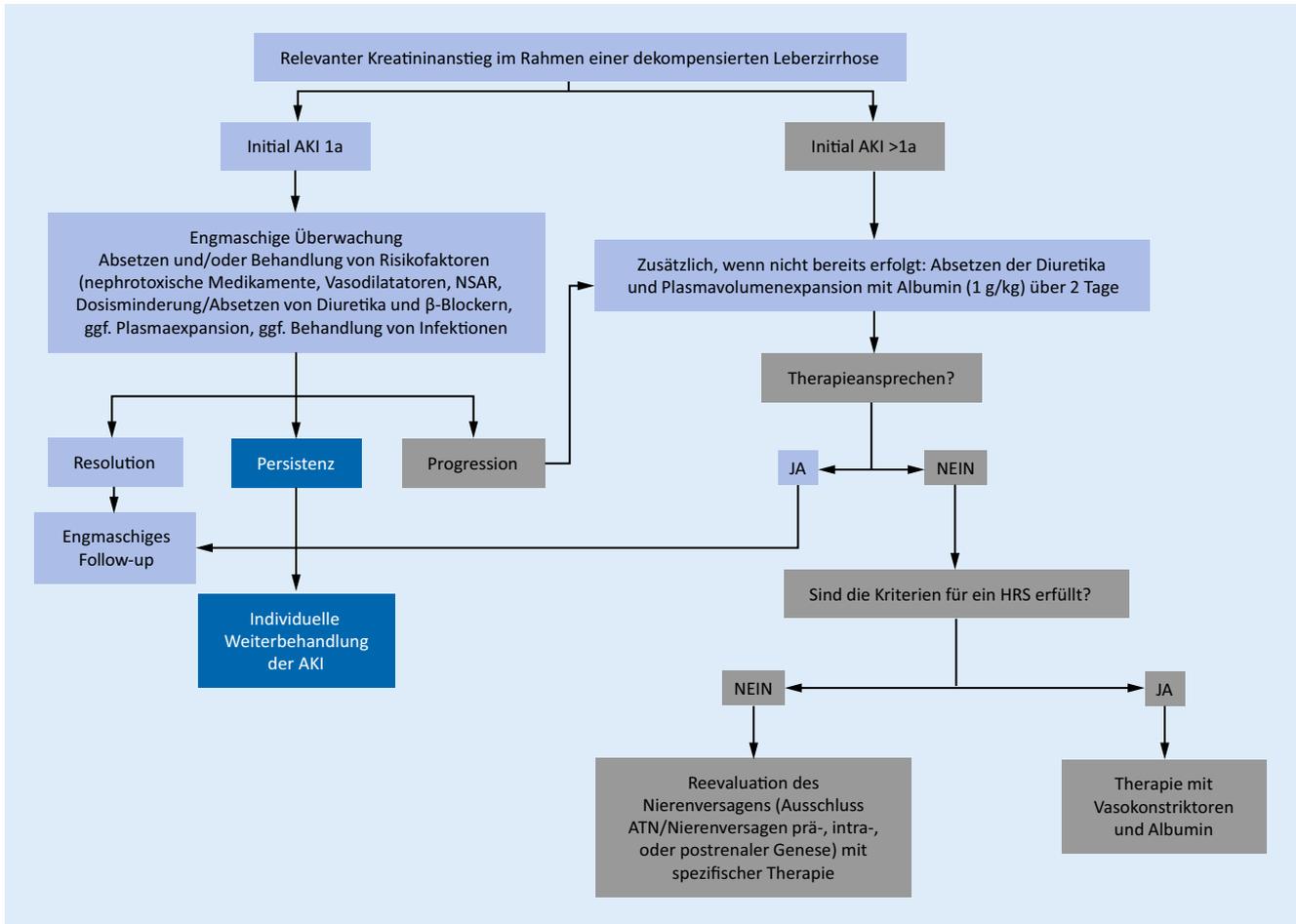


Abb. 4 ▲ Management von AKI/HRS bei Leberzirrhose. Management einer Nierenfunktionsverschlechterung nach aktuellen EASL-Leitlinien (adaptiert nach [3]). AKI „acute kidney injury“, ATN akute Tubulusnekrose, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika, HRS Hepatorenales Syndrom

off von $\geq 221 \mu\text{mol/l}$ (bzw. $\geq 2,5 \text{ mg/dl}$) erfüllt wurde. Dies kann zu einer Verzögerung der Therapie und damit zu einer Verschlechterung der Prognose führen. Dieselbe Kritik gilt auch für die Definition des Nierenversagens im CLIF-SOFA-Score, welcher ein Nierenversagen ab einem Kreatinin $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ (bzw. $2,0 \text{ mg/dl}$) definiert. In diesem Modell wird überdies die Kinetik des Kreatinins nicht berücksichtigt, was die Diskriminierung zwischen einem akuten und einem chronischen Nierenversagen erschwert. Diese Kritik fällt besonders ins Gewicht, da Patienten mit Leberzirrhose oft zusätzlich eine organische Nierenerkrankung (z. B. eine IgA-Nephropathie) aufweisen.

Bei HRS-AKI sollte die Therapie mit einem Vasokonstriktor wie Terlipressin oder Noradrenalin begonnen werden. Da

die Therapie mit Vasokonstriktoren zu Ischämien und kardiovaskulären Ereignissen führen kann, sollte vor Initiierung der Therapie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Evaluation stattfinden. Eine kontinuierliche Gabe sollte bevorzugt werden (s. Abschn. „Akute gastrointestinale Blutung“). Mit Terlipressin gibt es in diesem Zusammenhang mehr Daten, die den positiven Nutzen in Bezug auf eine Verbesserung der Nierenfunktion und Verbesserung des Überlebens belegen, als bei Noradrenalin.

Sobald eine Hämodialyse erforderlich wird, ist die Prognose erheblich eingeschränkt. Hier sollte die Gesamtprognose des Patienten (Option für Lebertransplantation) beim weiteren Vorgehen berücksichtigt werden [18].

Lunge

Alle ACLF-Patienten mit einem Glasgow-Coma-Scale-Wert von < 8 Punkten und/oder einer Enzephalopathie ab West-Haven-Grad 3 oder 4 sollten niedrigschwellig zur Atemwegssicherung endotracheal intubiert werden [65]; daneben gelten speziellere Empfehlungen im Rahmen gastrointestinaler Blutungen (s. Abschn. „Akute gastrointestinale Blutung“). Bei der respiratorischen Insuffizienz sind neben lungenparenchymatösen Ursachen (u. a. Pneumonie) extrapulmonale Gründe (u. a. hepatischer Hydrothorax, ausgeprägter Aszites) und leberspezifische Komplikationen (hepatopulmonales Syndrom) zu berücksichtigen. Für die Analgosedierung sollten Benzodiazepine aufgrund des verzögerten hepatischen Abbaus eher vermieden

Tab. 4 Nierenversagen im Rahmen eines ACLF. Nierenversagen nach CLIF-SOFA. (Aus [18])**Nierenversagen nach CLIF-SOFA-Score; aus [18]**

Baseline-Kreatinin	Kreatininwert aus den letzten 3 Monaten. Bei mehreren Werten: letzter Kreatininwert. Keine Vorwerte: Kreatininwert bei Hospitalisierung
AKI-Definition	Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ($0,3 \text{ mg/dl}$) innerhalb von 48 h Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 50 \%$ zur „baseline“ oder innerhalb von 7 Tagen
AKI-Stadien	Stadium 1: Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ($0,3 \text{ mg/dl}$) innerhalb von 48 h oder Anstieg des Serumkreatinins um das $\geq 1,5$ - bis 2-fache des Ausgangswerts – Stadium 1a: Serumkreatinin $< 132 \mu\text{mol/l}$ ($1,5 \text{ mg/dl}$) – Stadium 1b: Serumkreatinin $\geq 132 \mu\text{mol/l}$ ($1,5 \text{ mg/dl}$) Stadium 2: Anstieg des Serumkreatinins um das > 2 - bis 3-fache im Vergleich zur „baseline“ Stadium 3: Anstieg des Serumkreatinins um das > 3 -fache im Vergleich zur „baseline“ oder bei einem Serumkreatinin $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) mit einem Anstieg von $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ($0,3 \text{ mg/dl}$) innerhalb von 48 h oder Start eines Nierenersatzverfahrens
Sonderformen	
HRS-AKI	AKI-Diagnose erfüllt Keine Verbesserung nach 2 Tagen ohne Diuretika und Plasmaexpansion mit Albumin (1 g/kg) Abwesenheit von Schock Kein Einsatz von nephrotoxischen Substanzen (NSAR, Aminoglykosidantibiotika, iodiertes Kontrastmittel etc.) Keine Zeichen einer strukturellen Nierenerkrankung, wie: – Ausschluss von Proteinurie ($> 500 \text{ mg/Tag}$) – Ausschluss von Mikrohämaturie (> 50 Erythrozyten/HPF) – Unauffällige Nierensonographie
Non-AKI-HRS (NAKI)	Serumkreatininanstieg auf $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 1,5 \text{ mg/dl}$), ohne die Definition einer AKI zu erfüllen, mit stabilem oder langsam fortschreitendem Verlauf
<i>AKI</i> „Acute kidney injury“ (akute Nierenschädigung), <i>HRS</i> hepatorenales Syndrom, <i>NSAR</i> nichtsteroidale Antirheumatika, <i>HPF</i> „high power field“/Hauptgesichtsfeld	

und stattdessen eher kurz wirksame Anästhetika wie Propofol eingesetzt werden. Auch volatile Anästhetika aus der Gruppe der Flurane (z. B. Isofluran, Desfluran) werden nicht signifikant hepatisch metabolisiert und eignen sich gut zur (ggf. kombinierenden) Sedierung beim ACLF – bspw. AnaConDa® („off label“; [48]).

Gerinnung

Der „alleinige“ laborchemische Nachweis eines Verlusts einzelner Gerinnungsfaktoren (bspw. AT III oder Fibrinogen) und/oder eine Thrombozytopenie rechtfertigt nicht deren Substitution; dies sollte erst bei einer klinisch signifikanten Blutung erfolgen. Zudem kann eine Substitution vor größeren interventionellen oder chirurgischen Eingriffen erwogen werden [18]. Nichtportalhypertensive Blutungsereignisse sind sowohl bei kompensierten als auch bei dekompenzierten Leberzirrhosen selbst bei formal gestörten Standardgerinnungstests (INR, aPTT) selten; bei einer kompensierten Leberzirrhose geht man bei zugleich vermehrten prothrombotischen Faktoren

von einer „hämostatischen Balance“ aus (aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; [1]). Bei ACLF-Patienten besteht gegenüber Patienten mit hepatischer Dekompensation allerdings eher eine Blutungsneigung [8]. ACLF-Patienten haben zudem eine wesentlich höhere Rate an schweren Blutungsereignissen (Nicht-ACLF 6% vs. ACLF Grad 1–3 9%–54%). Bei diesen Blutungsereignissen ist zudem die 1-Jahres-Mortalität bei höhergradigem ACLF (Grad 3) wesentlich höher als bei intensivpflichtigen Zirrhosepatienten ohne ACLF [15]. Der wesentliche Prädiktor für eine schwere Blutung bei ACLF ist das Vorliegen eines „Gerinnungsversagens“ (s. Abschn. „Definition und Diagnosekriterien“; HR 2,1; $p = 0,05$). Einzelne beim ACLF veränderte Gerinnungsfaktoren können als Prädiktoren der 28-Tages-Mortalität genutzt werden, wie zum Beispiel die Protein-C-Aktivität oder AT III [64].

Hepatische Enzephalopathie

Der Begriff hepatische Enzephalopathie (HE) definiert eine Einschränkung der

Hirnfunktionen auf der Basis einer eingeschränkten Leberfunktion oder eines ausgeprägten portosystemischen Shunts. Der Goldstandard zur Graduierung ist der West-Haven-Score. Therapie der ersten Wahl ist, neben der Beseitigung prädisponierender Faktoren (z. B. GI-Blutung, Infektion, Elektrolytstörung, Obstipation, Sedativa, Hypovolämie), die Gabe von Lactulose [82]. Die Substanz kann langsam aufdosiert werden, bis der Patient über 2–3 weiche Stuhlgänge pro Tag berichtet. Bei Rezidiv und/oder fehlender Besserung wird eine (additive) Therapie mit dem Antibiotikum Rifaximin empfohlen. Zu den bereits genannten Substanzen kann auch eine Therapie mit L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA) initiiert werden. Die positive Wirkung von i.v.-LOLA auf den Ammoniakspiegel bzw. auf kognitive Leistung konnte in einigen Studien gezeigt werden [70]. Bezüglich der oralen Gabe von LOLA ist die Datenlage sehr begrenzt [82]. Eine weitere Option zur Behandlung der HE ist die orale Gabe von verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA), welche einen positiven Einfluss auf die HE hat – ohne

gleichzeitige Besserung der Lebensqualität oder Mortalität [30, 63]. Ebenso zeigte eine randomisierte, doppelblinde Studie an Leberzirrhosepatienten, dass die Kombination Lactulose mit BCAA zu keiner Reduktion an HE-Episoden (gegenüber ohne BCAA) führt [46]. Daher wird die Gabe von BCAA als Kombinationstherapie in der deutschen Leitlinie nur bei Lactulose-„Versagern“ als mögliche Option (neben i.v.-LOLA und Rifaximin) aufgeführt [29].

Die Therapie bzw. Therapieeskalation sollte sich vor allem an dem klinischen Stadium der HE orientieren. So kann eine milde Erstmanifestation (Grad I–II) mit diätischen Maßnahmen und Lactulose suffizient behandelt werden, während eine schwere Erstmanifestation (WH-Grad III–IV) eine intensivmedizinische Versorgung mit Schutzintubation und gleichzeitiger Therapie mit mehreren der oben genannten Substanzen erforderlich machen kann. Bei schwerer HE gehören neben dem intensivmedizinischen Basismonitoring auch eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers und Überwachung (ggf. apparativ) des Hirndrucks [35]; bereits ein Ammoniakspiegel von 150 bis 200 $\mu\text{mol/l}$ stellt einen Risikofaktor für ein Hirnödem mit intrakranieller Hirndruckerhöhung dar [41]. Auch bei schwerster hepatischer Enzephalopathie sollte stets Lactulose (vorzugsweise als Schwenkeinlauf) eingesetzt werden, da dies weiterhin die effektivste Einzelmaßnahme darstellt [79]. Additiv zu oben genannten Pharmakotherapien kann bei schwerer (und ggf. refraktärer) Enzephalopathie eine kontinuierliche Hämodialyse versucht werden. Ammoniak lässt sich hierdurch effektiv entfernen (Ammoniakreduktion im Median um 37,9%, Reduktion 21-Tage-transplantationsfreien Mortalität mit OR 1,68; [11]). Vielversprechende Ergebnisse wurden in diesem Zusammenhang auch für das Leberunterstützungssystem MARS (s. Abschn. „Leberunterstützungsverfahren“) publiziert (Verbesserung HE MARS 34% vs. 18,9% Standardbehandlungsgruppe; [33, 72]). Medikamentös refraktären Verläufen liegen nicht selten spontane portosystemische Shunts zugrunde: Eine Coil-Embolisation der entsprechenden

Shunts kann in diesen Fällen zu einer deutlichen Symptomreduktion führen [45, 49].

Der Ernährungsstatus ist bei der Betrachtung der HE von besonderer Bedeutung: Eine Sarkopenie gilt als Risikofaktor für das Auftreten einer HE, da die Muskulatur eine wichtige Rolle bei der Elimination von Ammoniak spielt. Durch die Glutamat-Ammonium-Ligase kann beispielsweise Ammonium unter ATP-Verbrauch auf Glutamat übertragen und somit neutralisiert werden [13]. Die Ernährung von Patienten mit Leberzirrhose sollte überdies vor allem Proteine aus Gemüse und Milchprodukten enthalten [20]. Die Ernährung kritisch kranker ACLF-Patienten auf der Intensivstation unterscheidet sich grundsätzlich nicht von entsprechenden Nicht-ACLF-Patienten (schwere Sepsis bspw. [17]). Ein besonderes Augenmerk ist allerdings auf die sehr häufig vorbestehende Mangelernährung bei Leberzirrhosepatienten (angestrebte Energiezufuhr von 30 bis 35 kcal/kgKG pro Tag) sowie die Sicherstellung der unverzichtbaren Glukosemenge mit engmaschigen Kontrollen (Prophylaxe Hypoglykämie) zu legen. Zudem sollte stets auf eine ausreichende Eiweißzufuhr (1,2–1,5 g/kgKG pro Tag) geachtet werden, da ein Mangel mit einer schlechteren Prognose einhergeht und zusätzlich eine länger liegende Karenz (>12 h) zu einer relevanten Hyperammonämie führen kann [61]. Es besteht zudem ein hoher Empfehlungsgrad für Ernährungslösungen mit verzweigt-kettigen Aminosäuren bei vorliegender HE [61, 62].

Patienten, die im Rahmen einer HE III–IV. Grades keine Nahrung oral aufnehmen können, sollten mit einer nasogastralen Sonde ernährt werden. Nach aktueller Datenlage scheint die Anlage kleinlumiger nasogastraler Sonden auch bei Vorliegen von Ösophagusvarizen sicher zu sein [62]. Nach unserer klinik-internen SOP erfolgt nach stattgehabter Ösophagusvarizenblutung mit endoskopischer Behandlung nach anschließendem Hämoglobin- und klinisch stabilem Verlauf – nach einem Tag nicht per os – zunächst eine 24-stündige Kost mit kalter Flüssigkeit (in der Regel H_2O). Wenn sich hier klinisch und laborchemisch ein

stabiler Verlauf ergibt, kann die enterale Therapie (bzw. per os als Breikost für mindestens 1 Woche) fortgesetzt werden.

Mögliche neue Therapieansätze

Leberunterstützungsverfahren

Plasmapheresetherapien und/oder Plasmaaustauschverfahren gegen Humanalbumin (MARS®, Prometheus®) haben ein gutes Sicherheitsprofil gezeigt, zeigten allerdings in den zwei umfangreichsten randomisiert-kontrollierten Studien, nämlich der europäischen HELIOS- sowie der RELIEF-Studie, keine Überlebensvorteile für ACLF-Patienten. Eine Metaanalyse, mit Berücksichtigung u. a. diverser asiatischer Studien mit dementsprechend anderer ACLF-Definition, zeigt zumindest einen Vorteil im Kurzzeitüberleben (Reduktion der Mortalität um ca. 30% nach 28 Tagen und 3 Monaten) ohne eindeutige Verbesserung des Langzeitüberlebens [69, 72], sodass sie in den Leitlinien nicht empfohlen werden [18]. Untersucht werden zurzeit bioartifizielle Leberersatzverfahren (ELAD®), welche sich durch die zusätzliche Integration von Hepatozyten in Biokartuschen kennzeichnen. Im prospektiv-kontrollierten Vergleich bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis konnte gegenüber der Kontrollgruppe allerdings ebenfalls kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [76]. Ein alleiniges Nierenersatzverfahren ist bei dialysepflichtigem akutem Nierenversagen kurzfristig sinnvoll, als mittel- oder langfristige Option beim hepatorenanalen Syndrom allerdings nicht geeignet [84]. Eine ergänzende Indikation kann die schwere hepatische Enzephalopathie darstellen (s. Abschn. „Hepatische Enzephalopathie“). Beim akuten Leberversagen haben sich durch eine Plasmapherese (a.e. aufgrund von immunmodulatorischen Effekten und Toxinelimination) signifikante Überlebensvorteile gezeigt [43]. Entsprechende systematische Studien bei ACLF-Patienten sind aktuell noch nicht abgeschlossen.

Therapie mit G-CSF

Aufgrund der o. g. pathophysiologischen Überlegungen (s. Abschn. „Pathophysiologie“) mit unkontrollierter Inflammation wird zudem eine Therapie mit G-CSF (granulozytenkoloniestimulierender Faktor) beim ACLF evaluiert. Als eine Rationale wird zum einen die Schwächung der zytotoxischen Reaktion mit Stärkung der Neutrophilenfunktion überlegt. Des Weiteren erhofft man sich auf Basis von Daten aus Mausmodellen eine Leberregeneration durch Stammzellmobilisierung aus dem Knochenmark [40]. In einer asiatischen randomisiert-kontrollierten Studie – mit insbesondere HBV-Patienten – zeigte sich in der Tat unter ACLF-Patienten ein deutlich verbessertes Überleben nach Therapie mit G-CSF [27]. Derzeit wird diese Behandlung in einer deutschen Multicenterstudie bei Patienten untersucht. Die ersten Ergebnisse könnten im kommenden Jahr erwartet werden.

Fazit für die Praxis

- Ein ACLF ist ein Syndrom bei Patienten mit Leberzirrhose bestehend aus einer hepatischen Dekompensation sowie einem Ein- oder Mehrorganversagen und einer 28-Tages-Mortalität >15 %.
- Anhand der Anzahl der versagenden Organsysteme, des Alters und des Ausmaßes der Inflammation ist eine differenziertere Risikostratifizierung mittels CLIF-C-ACLF-Score möglich.
- Eine bakterielle oder virale Infektion sowie ein kürzlicher Alkoholkonsum sind die wichtigsten Auslöser. Häufig bleibt die genaue Ursache aber unklar.
- Bei der Behandlung von Infektionen muss das Risiko multiresistenter Erreger berücksichtigt werden.
- Der Verlauf der ersten 72 h ist für die Prognose wegweisend.
- Auslöser des ACLF müssen rasch identifiziert und ggf. spezifisch therapiert werden.
- Eine ACLF-spezifische Therapie ist bislang nicht etabliert.

- Geeignete Patienten sollten frühzeitig in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. B. Maasoumy

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland
maasoumy.benjamin@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Kabbani erklärt, dass er Verbindungen zu Merck/MSD (Reisekostenerstattung) hat. M.P. Manns erklärt, dass er Verbindungen (Principal Investigator/Studien/Vortrags- und Beraterhonorare) zu AbbVie, Bristol Myers Squibb, CureVac, Enyo Pharma, Falk Pharma, Janssen, Merck/MSD, Gilead Sciences, Medgenics, Novartis, Roche, PregLem, Gedeon Richter und Allergan hat; zudem werden Reisekosten von AbbVie, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck/MSD, Falk Pharma, Gilead Sciences, Novartis und Roche erstattet. B. Maasoumy hat Vortrags- und/oder Beraterhonorare von AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Merck/MSD, Abbott, Fujirebio, Roche; Studienunterstützung von Abbott, Fujirebio und Roche wie auch Reisekostenerstattungen von Gilead Science, Bristol-Myers Squibb, AbbVie, Merck/MSD und Janssen erhalten. T.L. Tergast gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Andriulli A, Tripodi A, Angeli P et al (2016) Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis* 48:455–467
2. Angeli P, Gines P, Wong F et al (2015) Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 64:531–537
3. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS et al (2016) Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2:16041
4. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G et al (2010) Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 139:1246–1256.e5
5. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G et al (2004) Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 39:1623–1630
6. Azam Z, Hamid S, Jafri W et al (2012) Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: A randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol* 56:819–824

7. Bernard B, Grangé J, Khac EN et al (1999) Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 29:1655–1661
8. Blasi A, Calvo A, Prado V et al (2018) Coagulation failure in patients with Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) and decompensated cirrhosis: Beyond INR. *Hepatology* 68(6):2325–2337. <https://doi.org/10.1002/hep.30103>
9. Caraceni P, Riggio O, Angeli P et al (2018) Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): An open-label randomised trial. *Lancet* 391:2417–2429
10. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L et al (2004) Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 40:652–659
11. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S et al (2018) Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology* 67:711–720
12. Cavallin M, Piano S, Romano A et al (2016) Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 63:983–992
13. Chatauret N, Desjardins P, Zwingmann C et al (2006) Direct molecular and spectroscopic evidence for increased ammonia removal capacity of skeletal muscle in acute liver failure. *J Hepatol* 44:1083–1088
14. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ et al (2016) Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 64:1249–1264
15. Drolz A, Horvatits T, Roedl K et al (2016) Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology* 64:556–568
16. Drolz A, Horvatits T, Rutter K et al (2019) Lactate improves prediction of short-term mortality in critically ill patients with cirrhosis: A multinational study. *Hepatology* 69:258–269
17. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG et al (2018) DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“. *Aktuell Ernährungsmed* 43:341–408
18. European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 69:406–460
19. European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 68:1256–1271
20. European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 70:172–193
21. European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 69:154–181
22. European Association For The Study Of The Liver (2017) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 67:370–398
23. Fernández J, Acevedo J, Wiest R et al (2018) Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: Prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 67(10):1870–1880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314240>
24. Finfer S, Liu B, Taylor C et al (2010) Resuscitation fluid use in critically ill adults: An international

- cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 14:R185
25. de Franchis R (2015) Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 63:743–752
 26. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A et al (2017) Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 65:310–335
 27. Garg V, Garg H, Khan A et al (2012) Granulocyte colony—stimulating factor mobilizes CD34 cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 142:505–512.e1
 28. Gerbes A, Gülberg V, Sauerbruch T et al (2011) S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. *Z Gastroenterol* 49:749–779
 29. Gerbes AL, Labenz J (2019) Leitlinie Komplikationen der Leberzirrhose. *Z Gastroenterol* 57:571–573
 30. Gluud LL, Dam G, Les I et al (2015) Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD1939. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001939.pub2>
 31. Götz M, Anders M, Biecker E et al (2017) S2k Leitlinie Gastrointestinale Blutung. *Z Gastroenterol* 55:883–936
 32. Gustot T, Fernandez J, Garcia E et al (2015) Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 62:243–252
 33. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr et al (2007) Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 46:1853–1862
 34. Hayat U, Lee PJ, Ullah H et al (2017) Association of prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients with upper GI bleeding and cardiopulmonary unplanned events. *Gastrointest Endosc* 86:500–509.e1
 35. Hilgard P, Gerken G (2004) Hepatische Enzephalopathie. *Med Klin* 99:591–602
 36. Jalan R, Saliba F, Pavesi M et al (2014) Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 61:1038–1047
 37. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP et al (2009) Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 50:555–564
 38. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS et al (2014) Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 147:4–10
 39. Karstensen JG, Ebigbo A, Aabakken L et al (2018) Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) cascade guideline. *Endosc Int Open* 6:E1256–E1263
 40. Khanam A, Trehanpati N, Garg V et al (2014) Altered frequencies of dendritic cells and IFN- γ -secreting T cells with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy in acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 34:505–513
 41. Kitzberger R, Funk GC, Holzinger U et al (2009) Severity of organ failure is an independent predictor of intracranial hypertension in acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:1000–1006
 42. Koch DG, Arguedas MR, Fallon MB (2007) Risk of aspiration pneumonia in suspected variceal hemorrhage: The value of prophylactic endotracheal intubation prior to endoscopy. *Dig Dis Sci* 52:2225–2228
 43. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C et al (2016) High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 64:69–78
 44. Lau GK, Yiu HH, Fong DY et al (2003) Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 125:1742–1749
 45. Lee EW, Saab S, Kaldas F et al (2018) Coil-assisted retrograde transvenous obliteration (CARTO): An alternative treatment option for refractory hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 113:1187
 46. Les I, Doval E, García-Martínez R et al (2011) Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: A randomized study. *Am J Gastroenterol* 106:1081
 47. Levesque E, Winter A, Noorah Z et al (2017) Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int* 37:684–693
 48. Lewis JH (2002) The rational use of potentially hepatotoxic medications in patients with underlying liver disease. *Expert Opin Drug Saf* 1:159–172
 49. Lynn AM, Singh S, Congly SE et al (2016) Embolization of portosystemic shunts for treatment of medically refractory hepatic encephalopathy. *Liver Transpl* 22:723–731
 50. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A et al (2011) Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 140:488–496.e4
 51. McPhail MJ, Auzinger G, Bernal W et al (2016) Decisions on futility in patients with cirrhosis and organ failure. *Hepatology* 64:986–986
 52. Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL et al (2016) Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 64:574–582
 53. Moon D, Lee S, Kang W et al (2017) Adult living donor liver transplantation for acute-on-chronic liver failure in high—Model for end-stage liver disease score patients. *Am J Transplant* 17:1833–1842
 54. Moreau R, Jalan R, Gines P et al (2013) CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 144:1426–1437
 55. Moreau R (2016) The pathogenesis of ACLF: The inflammatory response and immune function. *Semin Liver Dis* 36:133–140
 56. Nadim MK, Durand F, Kellum JA et al (2016) Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 64:717–735
 57. Neitzke G, Burchardi H, Duttge G et al (2016) Grenzen der Sinnhaftigkeit von Intensivmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 111:486–492
 58. Nguyen-Khac E, Thévenot T, Piquet M et al (2011) Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 365:1781–1789
 59. Piano S, Fasolato S, Salinas F et al (2016) The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 63:1299–1309
 60. Piano S, Singh V, Caraceni P et al (2019) Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology* 156:1368–1380.e10
 61. Plauth M (2013) Ernährung und Leberversagen. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 108:391–395
 62. Plauth M, Schütz T, Pirllich M et al (2014) S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGVS. *Aktuell Ernährungsmed* 39:e1–e42
 63. Plauth M, Bernal W, Dasarthy S et al (2019) ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 38:485–521
 64. Premkumar M, Saxena P, Rangegowda D et al (2019) Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and sepsis in acute-on-chronic liver failure: An observational cohort study. *Liver Int* 39:694–704
 65. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R (2015) Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 62:437–447
 66. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z et al (2014) Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 8:453–471
 67. Seo YS, Park SY, Kim MY et al (2014) Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 60:954–963
 68. Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F et al (2012) Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol* 56:1047–1053
 69. Shen Y, Wang XL, Wang B et al (2016) Survival benefits with artificial liver support system for acute-on-chronic liver failure: A time series-based meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95:e2506
 70. Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O et al (2018) L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 67:700–710
 71. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341:403–409
 72. Stutchfield B, Simpson K, Wigmore S (2011) Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg* 98:623–631
 73. Tergast TL, Wranke A, Laser H et al (2018) Dose-dependent impact of proton pump inhibitors on the clinical course of spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 38:1602–1613. <https://doi.org/10.1111/liv.13862>
 74. Tergast TL, Cornberg M, Manns MP et al (2019) PS-081 Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non selective betablockers in patients with decompensated liver cirrhosis. *J Hepatol* 70:e52
 75. Thévenot T, Bureau C, Oberti F et al (2015) Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 62:822–830
 76. Thompson J, Jones N, Al-Khafaji A et al (2018) Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: A multinational, prospective, controlled, randomized trial. *Liver Transpl* 24:380–393
 77. Thursz MR, Richardson P, Allison M et al (2015) Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 372:1619–1628

78. Trebicka J (2016) Predisposing factors in acute-on-chronic liver failure. *Semin Liver Dis* 36:167–173
79. Van Wes L, Van Egmond J, Demeulenaere L (1979) Emergency treatment of portal-systemic encephalopathy with lactulose enemas. A controlled study. *Acta Clin Belg* 34:122–129
80. Vergis N, Atkinson SR, Knapp S et al (2017) In patients with severe alcoholic hepatitis, prednisolone increases susceptibility to infection and infection-related mortality, and is associated with high circulating levels of bacterial DNA. *Gastroenterology* 152:1068–1077.e4
81. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al (2013) Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 368:11–21
82. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al (2014) Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 60:715–735
83. Weiss E, Paugam-Burtz C, Jaber S (2018) Shock etiologies and fluid management in liver failure. *Semin Respir Crit Care Med* 39:538–545
84. Witzke O, Baumann M, Patschan D et al (2004) Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol* 19:1369–1373

Unterschiede der Immunreaktion gegen SARS-CoV-2 bei milder und schwerer COVID-19-Krankheit

Warum erkranken Menschen, die sich mit SARS-CoV-2 infiziert haben, unterschiedlich schwer an der davon ausgelösten Krankheit COVID-19?

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Prof. Dr. Mascha Binder von der Universitätsmedizin Halle (Saale) haben dazu mehr als 14 Millionen Rezeptor-Sequenzen von B- und T-Zellen, also Immunzellen, untersucht, die sie aus Blutproben von COVID-19-Patientinnen und -Patienten gewonnen haben. Die Ergebnisse hat die Gruppe im Fachmagazin „Immunity“ (CellPress) publiziert.

„Das Projekt zeigt Charakteristika von Immunantworten gegen Sars-CoV-2 bei milden und schweren Krankheitsverläufen auf. Die Unterschiede in den Immunantworten legen nahe, dass das Erreichen einer frühen schützenden Immunität oder auch das Verhältnis von schützenden und nicht-schützenden Anteilen in der Immunantwort darüber entscheiden kann, ob eine schnelle Viruseliminierung und Abheilung gelingt und sich ein pathologischer Entzündungszustand und damit schwerer Erkrankungsverlauf vermeiden lässt. Unsere Daten geben somit einen grundlegenden Einblick in die erworbene Immunität gegen SARS-CoV-2“, erklärt Mascha Binder, Professorin für Onkologie und Hämatologie sowie Direktorin der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV der Universitätsmedizin Halle (Saale).

Auffällige Laborwerte auch noch Wochen nach der Ausheilung

Erstaunlich sei auch, dass man habe zeigen können, dass viele junge Patientinnen und Patienten mit milden Verläufen und schneller Erholung auch noch Wochen nach der Ausheilung auffällige Laborwerte zeigen. „Neben überschießend regenerierenden Immunzellen finden sich pathologische Muster in kardiovaskulären Risikofaktoren und in Interferonen, das sind bestimmte Botenstoffe, die in der viralen Abwehr eine Rolle spielen, aber auch mit Vermehrung von Bindegewebsfasern und Vernarbung in bestimmten Geweben wie der Lunge einhergehen können“, erklärt die Wissenschaftlerin und Ärztin. Ob dies in dieser Patientengruppe mit einem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen assoziiert sei, müsse mit weiteren Langzeitbeobachtungsstudien geklärt werden.

Die Blutproben waren dabei sowohl von Menschen mit überstandener als auch von Menschen mit aktueller COVID-19-Erkrankung entnommen worden. Als Vergleichsgruppe diente eine altersangepasste Kohorte, die negativ auf COVID-19-Antikörper getestet wurde.

Doch nicht nur die Publikation steht der Wissenschaftswelt und Öffentlichkeit zur Verfügung, sondern auch die identifizierten Immunrezeptorsequenzen werden in einer öffentlichen Datenbank abgelegt. „Sie können damit von der wissenschaftlichen Gemeinschaft genutzt und zum Beispiel für diagnostische Anwendungen, aber auch zur Entwicklung einer passiven Immuntherapie mit neutralisierenden Antikörpern weiterentwickelt werden“, so Binder.

Originalpublikation:
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.024>

**Cornelia Fuhrmann,
 Martin-Luther-Universität Halle-
 Wittenberg**