



**University of
Zurich** ^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Das akute Leberversagen

Bischof, Manuel ; Ito-Jung, Sophie ; Müllhaupt, Beat

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001464>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-84423>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Bischof, Manuel; Ito-Jung, Sophie; Müllhaupt, Beat (2013). Das akute Leberversagen. *Praxis*, 102(20):1217-1226; quiz 1225.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001464>

Das akute Leberversagen

Definition und / oder Leitsymptome

Die Leber nimmt als Stoffwechsel-, Synthese-, Speicher- und Exkretionsorgan eine zentrale Bedeutung im menschlichen Organismus ein. Eine Funktionseinschränkung hat vielfältige und komplexe Folgen. Abhängig von Ätiologie und Verlauf unterscheiden sich Symptome, Klinik, die apparativen Befunde und die einzuleitenden Massnahmen. Von besonderer therapeutischer Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen einem akuten Funktionsverlust einer bisher gesunden Leber und einer Dekompensation bei chronischer Hepatopathie. Der gemeinsame Endpunkt bildet das Leberversagen, die orthotope Lebertransplantation stellt dann die einzig kausale Therapie dar. Bei chronischen Verlaufsformen kann sich die Zeit bis zur Notwendigkeit einer OLT über Jahre hinauszögern und von Komplikationen wie Aszites, spontan bakterieller Peritonitis, gastrointestinalen Blutungen, Enzephalopathie und Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms geprägt sein. Eine Prognoseabschätzung erfolgt hier mittels Child-Pugh- und MELD-Score. Anders beim akuten Leberversagen, wo eine rasche Beurteilung und gegebenenfalls die sofortige Aufnahme auf eine Transplantationsliste mit der Indikation zur „super-urgent“ Transplantation entscheidend sind. Unter diesen Umständen sollte der Entscheid zu einer Listung nicht verzögert und frühzeitig mit einem Transplantationszentrum Kontakt aufgenommen werden.

Von einem akuten Leberversagen spricht man, wenn bei einem Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung eine schwere Leberfunktionsstörung mit einer Koagulopathie (definiert durch einen INR ≥ 1.5) und einer hepatischen Enzephalopathie jeglichen Grades besteht. Die Hepatopathie darf nicht länger als 26 Wochen bestehen, ein „acute on chronic“ Leberversagen muss ausgeschlossen werden. Von der Definition des akuten Leberversagens nicht ausgeschlossen sind ein M. Wilson, eine vertikal erworbene Hepatitis B und Autoimmunhepatitiden, falls diese nicht länger als 26 Wochen bekannt sind.

Zur Identifikation von Patienten, welche eine Lebertransplantation benötigen, haben sich in der Schweiz die Clichy-Kriterien etabliert. Die Benützung dieser Clichy-Kriterien (Faktor V Aktivität und Enzephalopathie) ist durch die Zusammenarbeit der Schweizer Transplantationszentren mit dem Etablissement Français des Greffes begründet. International werden auch die Kings's College Kriterien herangezogen. Diese setzten sich zusammen aus Prothrombinzeit, Enzephalopathie, Blut-pH und Kreatininwert.

Der Gerinnungsfaktor V ist zur Verlaufsbeurteilung des akuten Leberversagens geeignet, da er Vitamin K unabhängig in der Leber synthetisiert wird und eine kurze Halbwertszeit hat. Um die beiden Verlaufsparemeter (Faktor V Aktivität und Enzephalopathie) nicht zu beeinflussen, ist der Einsatz von Gerinnungsfaktoren, Opiaten und Benzodiazepinen zu vermeiden, es besteht jedoch keine Kontraindikation für die Gabe von Vitamin K.

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

HE Hepatische Enzephalopathie
ALV Akutes Leberversagen
OLT Orthotope Lebertransplantation



Klinik

Klinisches Hauptmerkmal des akuten Leberversagens ist die hepatische Enzephalopathie, welche in der ärztlichen Untersuchung erfasst werden sollte, da sie prognoserelevant ist. Allerdings fehlen objektive Kriterien zur Gradeinteilung, vielmehr bestehen fließende Übergänge, wie in Tabelle 1 ersichtlich ist.

Tabelle 1: Kriterien zur semiquantitativen Gradeinteilung der manifesten HE (adaptiert nach [8] und [9])

Grad	Bewusstseinslage	Intellekt	Verhalten	Neuromuskulär
I	Schläfrigkeit	Verminderung von Konzentration, Aufmerksamkeit und Reaktionsgeschwindigkeit	Euphorie oder Angst	Fingerzittern
II	Starke Schläfrigkeit Lethargie/ Apathie Verlangsamung	Beeinträchtigung von Zeitgefühl, Rechnen Erinnerungslücken	Persönlichkeitsänderung Enthemmung, Angst, Teilnahmslosigkeit	Asterixis Dysarthrie Verstärkter Muskeltonus Verminderte Reflexe
III	Somnolenz Desorientiertheit Verwirrtheit	Fortschreitende Erinnerungslücken Unfähigkeit zu Rechnen	Desorientiert Wahnvorstellungen Aggressionen	Verstärkte Reflexe, Muskelkrämpfe, Spastik Unwillkürliche rhythmische Augenbewegungen
IV	Koma	Keine Funktion	Erlöschen	Streckkrämpfe, Erlöschen der Reflexe, Tonusverlust

Ein Ikterus ist häufig, kann jedoch insbesondere bei einer Intoxikation im Frühstadium fehlen. Typische Hautzeichen welche Hinweise auf eine chronische Lebererkrankung geben, wie Kayser-Fleischer-Kornealring, Teleangiectasien (spider naevi), Palmarerythem, Weissnägel, Striae, Dupuytren-Kontrakturen, Kollateralvenen, sind zu suchen. Die Leberpalpation kann schmerzhaft sein; eine vergrößerte Leber liefert Hinweise auf eine mögliche Leberstauung bei Herzinsuffizienz oder kann Manifestation eines akuten Budd-Chiari-Syndromes sein.

Labor

Im Labor zeigt sich die eingeschränkte Syntheseleistung der Leber mit einem erhöhten INR und kann anhand des Vitamin K unabhängigen und leberspezifischen Faktor V quantifiziert werden. Erhöhte Transaminasen finden sich als Ausdruck eines Leberzelluntergangs, definieren jedoch nicht ein Leberversagen. Ihr Wert variiert je nach Ätiologie und ist für die Prognose nicht entscheidend.

Tabelle 2: Merkmale Faktor V

Merkmal	Kommentar
Synthese	Hauptsächlich Leber
Halbwertszeit	beträgt ca. 12-15 Stunden
erniedrigte Aktivität	angeborener Mangel Lebererkrankungen mit Synthesedefizit Späte Phasen DIC/ Verbrauchskoagulopathie Leukämien

Komplikationen (adaptiert nach [1], [2] und [3])

Ein Ausfall der Leberfunktion geht unabhängig von der Ätiologie mit einer Beteiligung von verschiedenen Organsystemen und entsprechenden Komplikationen einher.

- **Encephalopathie, Hirnödem und Hirndruck:** Die Pathogenese der HE und des ansteigenden Hirndruckes ist nicht definitiv geklärt. Es wird angenommen, dass mehrere Faktoren (wie vermehrt anfallendes Ammoniak als Endotoxin, die gestörte Blut-Hirn-Schranke sowie eine Hyponatriämie) zu einer gestörten Gefäß-Autoregulation des ZNS und somit zum Hirnödem führen. Konsekutiv resultiert eine zerebrale Ischämie.
Bei Patienten mit einer HE Grad I-II findet sich selten ein Hirnödem, Patienten mit einer HE Grad III-IV sind jedoch in hohem Masse hirndruckgefährdet mit einer entsprechend schlechteren Prognose. Als supportive Massnahmen werden die Oberkörperhochlagerung, die Erhöhung des Serum-Natrium auf 145-155 mmol/l, die Mannitolgabe sowie die Hyperventilation empfohlen. Die Anlage einer Hirndrucksonde muss evaluiert werden.
- **Infektionen:** Alle Patienten mit ALV sind infektgefährdet. Bakterielle Infektionen treten bei 80% aller Patienten auf und Pilze (>90% *C. albicans*) sind eine häufige Ursache in unklaren Infektsituationen. Eine prophylaktische Antibiotikagabe wird jedoch nicht empfohlen. Die engmaschige klinische Kontrolle und das entsprechende Sampling mit anschliessender Therapie sind bei Verdacht auf eine Infektion essentiell.
- **Koagulopathie/ Blutung:** Trotz der mit einer Synthesestörung der Leber einhergehenden Koagulopathie sind Blutungskomplikationen im Rahmen eines ALV selten. Blut- und Gerinnungsprodukte wie FFP sollten nur bei aktiver Blutung verabreicht werden.
- **Niereninsuffizienz:** Eine Niereninsuffizienz ist eine häufige Komplikation beim ALV. Bedingt durch eine gestörte Hämodynamik kommt es zur Hypoperfusion und Tubulusnekrose, so dass manchmal eine Hämodilution nötig wird. Gelegentlich kann die Niereninsuffizienz auch direkt nephrotoxisch bedingt sein, wie zum Beispiel bei einer Paracetamol-Intoxikation.
- **Metabolische Entgleisung:** Hypoglykämien und Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypophosphatämie treten oft auf und sollten dem klinischen Kontext entsprechend monitoriert und substituiert werden.
- **Hämodynamische und respiratorische Probleme:** Das akute Leberversagen geht mit einem verminderten peripheren Widerstand und Hypotension sowie einem hohen Herz-Minuten-Volumen einher. Oft sind Vasopressoren und Volumensubstitution nötig. Konsekutiv kann es zum Lungenödem oder ARDS kommen und eine supportive Beatmung kann nötig werden.



Differentialdiagnosen

Die ätiologische Klärung nimmt eine zentrale Rolle ein, da bei einigen Formen des akuten Leberversagens neben den konservativ-supportiven auch spezifische Therapien zur Verfügung stehen.

Tabelle 3: Auslöser des akuten Leberversagens (adaptiert nach [3] und [7])

Kategorie	Spezifischer Auslöser
Virale Hepatitiden	HAV, HBV +/- HDV, HEV HSV, CMV, EBV, VZV HHV-6, Parvovirus B19
Medikamentös-toxisch	Paracetamol (Acetaminophen; dosisabhängiger Leberschaden) Knollenblätterpilz (<i>Amanita Phalloides</i>) Idiosynkratischer Leberschaden (dosisunabhängiger Leberschaden; siehe auch Tabelle 4)
Metabolisch	M. Wilson Akute Fettleberhepatitis in der Schwangerschaft HELLP-Syndrom
Autoimmun	Autoimmunhepatitis
Vaskulär	Akute Ischämie, Schock (Hypovolämie/ Hypotonie) Budd-Chiari-Syndrom
Verschiedene	Neoplastische Infiltration

In Fällen, in welchen sich trotz breiter initialer Abklärung keine auslösende Ursache eruieren lässt, empfiehlt sich die Durchführung einer Leberbiopsie zum Ausschluss einer Autoimmunhepatitis oder neoplastischen Infiltration. Bei Koagulopathie sollte diese transjugulär durchgeführt werden.

Ein medikamentenassoziiertes ALV ist eine Ausschlussdiagnose. Die in Tabelle 4 aufgeführten Medikamente können zu einem dosisunabhängigen Leberschaden im Sinne einer Überempfindlichkeitsreaktion führen. Dabei ist zu beachten, dass die Wahrscheinlichkeit einer solchen in den ersten sechs Monaten nach Beginn der Medikamenteneinnahme höher ist als nach längerer Einnahme.

Tabelle 4: Mögliche Wirkstoffe welche dosisunabhängig ein Leberversagen auslösen können (adaptiert nach [1])

Gruppe	Wirkstoffe
Antibiotika	Ciprofloxacin, Nitrofurantoin, Dapson, Doxycyclin
Tuberkulosetherapie	Isoniazid, Pyrazinamid
Kombinationspräparate	Trimethoprim-Sulfamethoxazol Amoxicillin-Clavulansäure Rifampicin-Isoniazid
ART	Efavirenz, Abacavir, Didanosin

Pilzmittel	Itraconazol, Ketoconazol, Terbinafin
Kardiaka, Antihypertensiva	Amiodaron, Labetalol, Methyldopa
Lipidsenker	Statine, Nikotinsäure
NSAID	Diclofenac, Sulfasalazin, Lodine
Anästhetika	Isofluran
Antiepileptika	Valproinsäure, Carbamazepin, Phenytoin
Antidepressiva	Imipramin (Trizyklisch)
Parkinsonmittel	Tolcapon (COMT-Hemmer)
Chemotherapeutika	Gemtuzumab, Methotrexat
Thyreostatika	Propylthiouracil
Gichtmittel	Allopurinol
Drogen	Kokain, MDMA
Entwöhnungsmittel	Disulfiram

Nicht zu vernachlässigen ist eine genaue Anamnese bezüglich alternativer Heil- und Diätmittel wie zum Beispiel Kava Kava, Herbalife, Comfrey, Senecio, He Shon Wu, LipoKinetix, Ma Huang, Hydroxyut, Greater celandine.



Diagnostik und Abklärungsstrategie

Mit der Anamnese, klinischen und apparativen Untersuchung sollten Hinweise auf eine spezifische Ätiologie oder chronische Lebererkrankung gesucht werden. Zudem sollte sich diese bereits auf eine allfällige Lebertransplantation ausrichten.

Tabelle 5: Diagnostik und Abklärungen

<u>Anamnese</u>	
Systemanamnese	Enzephalopathie, Müdigkeit, Leistungsschwäche Ikterus, Pruritus
Persönliche Anamnese	Aszites, spontan bakterielle Peritonitis Obere GI-Blutung (Ösophagus-/ Fundusvarizen, portal hypertensive Gastropathie) Anzahl Blutungsepisoden, Massnahmen Bluttransfusionen, Operationen Neoplasie in der Vorgeschichte Erkrankung anderer Organe
Medikamente	Aktuelle Medikation: Dosis, Dauer der Einnahme Hepatitis B Impfung: wann, Impfdosen, Anti-HBs quantitativ Frühere Medikation bei Lebererkrankung: Interferon alpha, Steroide, Azathioprin
Noxen	Alkohol, Drogen
<u>Labor</u>	
ABGA	pH, Laktat
Hämatologie	Blutbild inkl. Leukozyten-Differenzierung INR, Faktor V, PTT, Fibrinogen
Chemie	Na, K, Ca, Cl, Harnstoff, Kreatinin, Kreatininclearance, Proteinelektrophorese ASAT, ALAT, AP, GGT, Bilirubin, Albumin Ammoniak (venöse Abnahme mit starken Schwankungen) Glucose, HbA1c, TSH Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride CRP
M. Wilson	Coeruloplasmin, Kupfer
Urinstatus	Hämaturie, Leukozyturie, Proteinurie
Spezialuntersuchungen	Typisierungslabor, Blutgruppe, Coombstest Toxikologie-Screening (inkl. Paracetamol-Spiegel, ggf. Salicylat-Spiegel bei Einnahme verschiedener Schmerzmittel)
Serologie	Anti-Hepatitis A IgM Anti-HBc IgG/IgM, HBs-Ag, Anti-HBs HBV DNA PCR (nur wenn Hep. B pos) Anti-HCV Anti-Delta IgG Anti-Hepatitis E IgG/IgM + HEV PCR HIV Screening HTLV I+II CMV IgG/IgM und CMV PCR EBV IgG/IgM und EBV PCR

Autoimmunhepatitis	Herpes simplex KBR, IgM und HSV PCR Varicella Zoster IgG/IgM Toxoplasmosis IgG/IgM VDRL ANA, Anti-SLA, Anti-LKM, Anti-Glatte Muskulatur (Anti-SMA)
<u>Ausschluss chronischer Hepatopathien</u>	
Hämochromatose	Fe, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung
Primär biliäre Zirrhose	Anti-Mitochondrien
Primär sklerosierende Cholangitis	p-ANCA
<u>Bildgebung/ Zusatzuntersuchungen</u>	
Sonographie	Abdomen inkl. Duplex der Pfortader und Arteria hepatica
EKG	
Transthorakale Echokardiographie	Kontraindikation für Lebertransplantation: schwere kardiale Funktionseinschränkung, schwere pulmonale Hypertonie.
Röntgen	Thorax pa/ seitlich
Evtl. Zusatzuntersuchungen	Transjuguläre Leberbiopsie (bei unklarem Auslöser) CT-Thorax/Abdomen Schädel-CT (andere Ursachen für Enzephalopathie?)
<u>Konsiliarische Vorstellung</u>	
Hepatology und Viszeralchirurgie	Indikation zur Listung im „super-urgent“ Status
Anästhesie	Operabilität
Psychiatrie	Kontraindikationen für Lebertransplantation: schwere psychiatrische Erkrankung, fehlende Compliance, fehlende Unterstützung durch das soziale Umfeld.

Tabelle 6: Folgende Konstellationen können initial gute Hinweise auf die mögliche Ätiologie geben

ALAT, ASAT ↑↑ und Bilirubin normal	Typisch für Paracetamol-Intoxikation
ALAT>ASAT	Typisch für virale Hepatitis
Quotient Bilirubin/AP > 2	Typisch für M. Wilson



Therapie / Prognose

Die initialen Massnahmen beim ALV sind hauptsächlich supportiv, um die Zeit bis zur Erholung oder nötigen Lebertransplantation zu überbrücken. Eine intensivmedizinische Überwachung ist meist unumgänglich, da eine engmaschige Kontrolle der Vital- und Laborparameter notwendig ist. So sollte nebst der Überwachung von Neurologie, Kreislauf, Nierenfunktion und Blutzuckerspiegel die Faktor V Aktivität initial 8-stündlich gemessen werden.

Tabelle 7: Spezifische Therapien beim akuten Leberversagen (adaptiert nach [1])

Ursache	Spezifische Therapie
Paracetamol-Intoxikation	N-Acetylcystein (gemäss Schema) Aktivkohle falls Tabletteneinnahme <4 Stunden
Knollenblätterpilz (<i>Amanita Phalloides</i>)	Silibinin und N-Acetylcystein Aktivkohle erwägen
Medikamentös-induziert	N-Acetylcystein bei HE Grad I-II
Hepatitis A und E Hepatitis B HSV	Keine spezifische Therapie Entecavir oder Tenofovir Acyclovir
M. Wilson	Penicillamin oder Trientine
Autoimmunhepatitis	Steroide
HELLP/ Akute Fettleber in der Schwangerschaft	Entbindung

Ein spezifisches Antidot gibt es bei einer Paracetamol-Intoxikation. N-Acetylcystein bindet als SH-Donor den toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin in der Leber und steigert die Synthese des hepatisch synthetisierten Gluthations. Bei akutem Leberversagen nach Paracetamol-Intoxikation werden folgende Behandlungsschemata empfohlen:

N-Acetylcystein wird als Infusion in einer 5% Glucose- oder 0.9% NaCl-Lösung verabreicht.

Prescott-Schema: Gesamtdosis 300 mg/kg; Gesamtdauer 20 h

1. 150 mg/kg in 250 ml über 15 min
2. 50 mg/kg in 500 ml über 4 h
3. 100 mg/kg in 1000 ml über 16 h
4. Danach soll 150 mg/kg/24 h bis zum Verschwinden der Encephalopathie fortgeführt werden.

Bei Therapiebeginn nach mehr als zehn Stunden wurden mit dem Smilkstein-Schema zur intravenösen Anwendung bessere Resultate dokumentiert als mit dem Prescott-Schema.

Smilkstein-Schema: Gesamtdosis 980 mg/kg; Gesamtdauer 48 h

1. 140 mg/kg über 60 min.
2. 70 mg/kg alle 4 h, 12x wiederholt

In einer Studie konnte gezeigt werden das intravenöses Acetylcystein das transplantatfreie Überleben auch bei nicht Paracetamol-induziertem Leberversagen erhöht, dies jedoch nur bei Patienten mit einer hepatischen Encephalopathie Grad I-II, für Encephalopathie Grad III-IV zeigte sich kein Nutzen. [6]

Nach Diagnosestellung ist eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem Lebertransplantationszentrum entscheidend. Aufgrund der Zusammenarbeit der Schweizer Transplantationszentren mit dem Etablissement Français des Greffes gelten die Clichy-Kriterien als Grundlage für die Listung für eine notfallmässige („super-urgent“) Lebertransplantation. Diese setzen sich zusammen aus der Faktor V Aktivität und dem Vorliegen einer Encephalopathie.

Tabelle 8: Clichy-Kriterien für Leberempfänger zur Aufnahme auf die „super-urgent“ Liste (adaptiert aus Bernueau et al. Journal of Hepatology 1996:25 (suppl 1):63)

- Hepatische Encephalopathie jeglichen Grades. Das hepatische Koma gehört isoliert zum Bild der schwerwiegenden akuten Hepatitis.
- Die Entscheidung zur Aufnahme als „super-urgent“ stützt sich auf die gleichzeitige Erfassung des Alters und den Wert des Faktor V:
 - Im Alter von bis zu 30 Jahren ist es das Auftreten eines Faktor V mit Werten unter 20%, der über eine „super-urgent“ Transplantation entscheidet.
 - Hingegen wird im Alter über 30 Jahren die „super-urgent“ Transplantation in Betracht gezogen, wenn der Wert des Faktor V unter 30% ist.

Kommt es zu einer Lebertransplantation liegt das 5-Jahresüberleben bei 60%, das 10-Jahresüberleben bei 55%. (European Liver Transplantation Registry).

Fallbericht: Akutes Leberversagen nach Paracetamol-Intoxikation



Anamnese

Eine bisher gesunde 30-jährige Patientin wird bei akutem Leberversagen nach Paracetamol-Intoxikation zur weiteren Abklärung auf die Notfallstation des Zentrumspitals zugewiesen.

Wegen akuten Zahnschmerzen hatte sie über zwei Tage hinweg 8 g Dafalgan pro Tag eingenommen. Aufgrund von rechtsseitigen Oberbauschmerzen und Übelkeit erfolgte am dritten Tag die Vorstellung beim Hausarzt. Dort konnten stark erhöhte Transaminasen dokumentiert werden, zudem bestand eine Koagulopathie mit einem INR von 3.7. In einem peripheren Spital wurde bei Paracetamol-Intoxikation N-Acetylcystein als Infusion nach Prescott-Schema verabreicht. Die Patientin wurde zunehmend schläfrig, die Diagnose eines akuten Leberversagens wurde gestellt und beschlossen, die Patientin ins Zentrumspital zu verlegen.

Weg zur Diagnose/Kommentar

Kriterien ALV: INR>1.5 und Encephalopathie jeglichen Grades.

Beim akuten Leberversagen sollten keine Medikamente verabreicht werden welche die Vigilanz beeinträchtigen oder die Faktor V Aktivität beeinflussen. Vitamin K darf verabreicht werden.

N-Acetylcystein sollte als spezifisches Antidot so früh wie möglich verabreicht werden. Die Gabe sollte auch bei nicht Paracetamol-induziertem Leberversagen erwogen werden.



Befunde

Status

30-jährige Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand, die Vitalparameter sind im Normbereich, kein Sklerenikterus. Sie ist schläfrig und leicht lethargisch, es besteht keine Asterixis. Die Leberpalpation ist schmerzhaft bei klinisch glatter Oberfläche mit normaler Organgröße in Medioclavicular-Linie. Es finden sich keine Leberhautzeichen.

Weg zur Diagnose/Kommentar

Suche nach klinischen Zeichen welche für eine chronische Hepatopathie sprechen. Differentialdiagnostisch muss an ein „acute on chronic“ Leberversagen gedacht werden.

Aktuelle Therapie

Bisher keine fixe Medikation.
Ab Diagnosestellung ALV nach Paracetamol-Intoxikation wurde N-Acetylcystein i.v. verabreicht.

Die Abklärungen sind ausgerichtet:

1. Zur Klärung der Ätiologie
2. Ausschluss einer chronischen Lebererkrankung
3. Im Hinblick auf eine mögliche Transplantation

Routinelabor

INR	3.7	↑↑
Kreatinin	56 µmol/l	
Bill. total	37 µmol/l	↑
Albumin	36 g/l	↓
AST	5994 U/l	↑↑↑
ALT	9093 U/l	↑↑↑
GGT	67 U/l	
Alk. Phos.	74 U/l	
Glucose	8.6 mmol/l	
CRP	5.1 mg/l	

Typisch für eine Paracetamol-Intoxikation sind sehr hohe Transaminasen.

Weitere Befunde

Faktor V	12%	↓↓↓
Ferritin	880 µg/l	↑
Transferrin	28 µmol/l	
Tr. Sättigung	13%	↓
Caeruloplasmin	202 mg/l	

Faktor V Aktivität sollte engmaschig kontrolliert werden (initial im 8 h Intervall).

Ammoniak (ven.)	77 $\mu\text{mol/l}$	↑	Ammoniak: Für eine genaue Bestimmung sollte das Ammoniak arteriell gemessen werden. Werte $>100 \mu\text{mol/l}$ sind ein unabhängiger Risikofaktor für eine schwere HE und einen erhöhten Hirndruck. Venöse Werte weisen grosse Schwankungen auf, abhängig von Entnahmeort- und Technik sowie Probentransport. [5]
Beta-HCG	neg.		
Erweitertes Labor			
HAV, HCV, HIV	neg		
Anti-HBc-IgG/M	neg		
Anti-HBs	neg		
HBs-Ag	neg		
HSV, VZV	IgG pos, IgM neg		
CMV, EBM	IgG pos, IgM neg		
Toxoplasma	IgG pos, IgM neg.		
Immunfixation	unauffällig		
Abdomensonographie inkl. Duplex: unauffällig			
TTE: altersentsprechend, unauffällig			



Therapie

Die Patientin wurde zur weiteren Überwachung auf die Medizinische Intensivstation übernommen ohne dass Komplikationen wie Hypoglykämie oder Nierenversagen auftraten. Die repetitiven Faktor V Bestimmungen zeigten eine kontinuierliche Erholung der Syntheseleistung, von einer Listung zur Lebertransplantation wurde unter diesen Umständen abgesehen. Im Abstand von 36-Stunden stieg der Faktor V Spiegel von 12 auf 77% an. Nach vier Tagen konnte die Patientin nach Hause entlassen werden.



Fragen zum akuten Leberversagen

Frage 1

Welche Kriterien müssen zumindest erfüllt sein um von einem Leberversagen zu sprechen?

- a) Erhöhte Transaminasen und Ikterus
- b) INR>1.5 und Enzephalopathie
- c) Faktor V unter 20%, INR >1.5
- d) Faktor V unter 30% und Enzephalopathie
- e) Enzephalopathie und Ikterus

Frage 2

In der Schweiz wird folgender Prognosescore zur Listung für eine „super-urgent“ Transplantation verwendet.

- a) King's College Kriterien
- b) MELD-Score
- c) Clichy-Kriterien
- d) Child-Pugh-Score

Frage 3

Welches Medikament darf ohne Einfluss auf die weitere Diagnostik beim akuten Leberversagen verabreicht werden?

- a) Opiate
- b) FFP
- c) Benzodiazepine
- d) NSAID
- e) Vitamin-K

Frage 4

Der Gerinnungsfaktor V besitzt folgende Eigenschaften: (mehrere Antworten richtig)

- a) Hauptsächlich in der Leber synthetisiert
- b) Die Aktivität wird durch die Gabe von Gerinnungsprodukten wie FFP verfälscht
- c) Vitamin-K unabhängige Bildung
- d) Kurze Halbwertszeit (ca. 13 Stunden)

Autoren

Pract. med. Manuel Bischof¹, Dr. med. Sophie Ito-Jung¹, Prof. Dr. med. Beat Müllhaupt²

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin¹, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie²,
Universitätsspital Zürich

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Beat Müllhaupt
Swiss HPB (Hepato-Pancreato-Biliary) Center und Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

beat.müllhaupt@usz.ch

Bibliographie

1. Polson J and Lee WM. AASLD Position Paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-1197
2. Beldi G, Candinas D. Lebertransplantation – Perspektiven und praktische Aspekte 2005. *Therapeutische Umschau* 2005;62:459-467
3. Craig D, Lee A, Hayes P, Simpson K. Review article: the current management of acute liver failure. *Alimentary pharmacology and therapeutics* 2009;31:345-358
4. Lee WM. Review article: acute liver failure. *NEJM* 1993;329:1862-1872
5. Hadem J, Strassburg C, Manns M. Prediction of outcome and selection of the liver transplantat candidate in acute liver failure. *Frontiers in physiology* 2012;3:340
6. Lee WM, Hynan L, Rossaro L et al. Intravenous N-Acetylcysteine improves transplantat free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856–864
7. Sass D, Shakil A. Fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation* 2005;11:594-605
8. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K and Blei A. T. Hepatic encephalopathy - Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 35:716–721
9. Häussinger D. Hepatische Enzaphalopahtie. *Praxis* 2006;95:1543-1549

Antworten zu den Fragen zu XY aus PRAXIS Nr.

Frage 1

Richtig ist Antwort B

Das akute Leberversagen definiert sich durch eine Koagulopathie mit INR>1.5 und Enzephalopathie jeglichen Grades.

ad A und E) Ein Leberversagen geht mit einem Funktionsverlust einher. Dieser wird mit Nachweis der Koagulopathie und Enzephalopathie dokumentiert. Erhöhte Transaminasen sprechen für einen Zellschaden welcher ohne Funktionsverlust einhergehen kann. Erhöhtes Bilirubin kann auch eine extrahepatische Ursache haben und isoliert auftreten.

ad C und D) Die Clichy-Kriterien (Faktor V Aktivität und das Vorhandensein einer Enzephalopathie) werden zur Einschätzung der Prognose und Selektion von Patienten, welche eine Lebertransplantation benötigen, verwendet.

Frage 2

Richtig ist Antwort C

Die Schweizer Leber-Transplantationszentren arbeiten mit dem Etablissement Français des Greffes zusammen. Dementsprechend sind es die Clichy-Kriterien welche als Prognosescore dienen.

ad A) King's College Kriterien sind ein weiteres, international anerkanntes Prognosesystem.

ad B und D) MELD- und Child-Pugh-Score geben Auskunft über die Prognose bei chronischen Hepatopathien.

Frage 3

Richtig ist Antwort E

ad A - C) Entscheidend für die Aufnahme auf eine „super-urgent“ Transplantationsliste sind der Grad der Enzephalopathie sowie die Faktor V Aktivität. Da Gerinnungsprodukte wie FFP die Faktor V Aktivität beeinflussen, sollten diese nicht verabreicht werden. Benzodiazepine und Opiate können zu einer Verminderung der Vigilanz führen und so den Grad der Enzephalopathie verfälschen.

ad D) NSAID sind nicht nur nephro- sondern auch hepatotoxisch, insbesondere bei bereits bestehender Hepatopathie.

Frage 4

Richtig sind die Antworten A - D

Faktor V besitzt folgende Eigenschaften: Hauptsächlich in der Leber synthetisiert, Vitamin-K unabhängige Bildung, kurze Halbwertszeit. Die Faktor V Aktivität wird durch die Gabe von Gerinnungsprodukten wie FFP verfälscht.