

Richtlijn

Acuut leverfalen

Colofon

Acuut leverfalen
ISBN 978-90-8523-208-7

© 2010



Nederlandsche Internisten Vereniging
Postbus 20066, 3502 LB Utrecht

Voor verzoeken tot gebruik van tekst(gedeelten) kunt u zich wenden tot de NIV.

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122,2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel. (0172) 47 61 91
E-mailadres: zuiden@zuidencom.nl
www.vanzuidencommunications.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandsche Internisten Vereeniging te Utrecht.

Deze richtlijn is samengesteld en in april 2010 goedgekeurd door de leden van de Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV). De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

Op de internetsite van de NIV (op het besloten gedeelte dat alleen beschikbaar is voor NIV-leden) worden herzieningen geplaatst: zie www.internisten.nl.

Inhoudsopgave

Voorwoord	5
Samenstelling van de werkgroep	7
Samenvatting met aanbevelingen	9
Inleiding	13
Begripsbepaling	13
Definitie	13
Pathogenese	13
Pathofysiologie	14
Epidemiologie	15
Diagnostiek	17
Anamnese	18
Lichamelijk onderzoek	18
Aanvullend onderzoek	19
Intracranieële drukmeting	19
Evaluatie	21
Behandeling	23
Hersenoedeem en intracranieële hypertensie	23
Algemene maatregelen	23
Specifieke maatregelen	23
Corticosteroiden	24
N-acetylcysteïne	25
Cardiovasculaire ondersteuning	25
Beademing	25
Stollingscorrectie	25
Antivirale therapie	26
Antibiotica	26
Zuurremming	27
Voeding	27
Nierfunctievervangning	27
Leverfunctievervangning	28
Levertransplantatie	28
Referenties	31

Tabel 1: Oorzaken van acuut leverfalen bij 115 patiënten die een levertransplantatie ondergingen	14
Tabel 2: Lijst van voorbeelden van geneesmiddelen die acuut leverfalen kunnen geven	14
Tabel 3a: Gradering hepatische encefalopathie	17
Tabel 3b: Glasgow-comaschaal	17
Tabel 4: Bepaling prognose acuut leverfalen	18
Tabel 5: Aanvullend onderzoek	19
Tabel 6a: Klinische tekenen van verhoogde ICP	20
Tabel 6b: Factoren die (tijdelijke) ICP-stijging geven	20
Tabel 7: Overleg met een transplantatiecentrum	21
Afkortingen bij richtlijn Acuut leverfalen	37
Addendum: Indeling van de literatuur naar mate van bewijskracht, volgens CBO	39

Voorwoord

De richtlijn Acuut leverfalen is in 2003 voor de eerste maal ontwikkeld in het kader van het programma van de Nederlandsche Internisten Vereniging om evidence-based richtlijnen op te stellen voor een aantal ziektebeelden uit de acute inwendige geneeskunde. Op verzoek van de Commissie Richtlijnen is het protocol in 2009/2010 aangepast op basis van nieuwe inzichten en het gebruik van de richtlijn in de dagelijkse praktijk.

Doelstelling

De richtlijn behandelt het beleid bij patiënten met acuut leverfalen.

Richtlijngebruikers

De richtlijn is in de eerste plaats bedoeld voor internisten, maag-darm-leverartsen en intensivisten, maar kan ook worden gebruikt door andere beroepsbeoefenaren die betrokken zijn bij de behandeling van deze patiënten. De richtlijn is opgesteld door een werkgroep bestaande uit internisten, maag-darm-leverartsen, een chirurg en een intensivist.

Onafhankelijkheid van de werkgroepleden

De leden van de werkgroep hebben geen financieel of zakelijk belang bij het onderwerp van deze richtlijn.

Werkwijze van de werkgroep

Aan de wijziging van deze richtlijn is een oriënterende inventarisatie van het gebruik van de richtlijn in de dagelijkse praktijk voorafgegaan. Hierbij kwam naar voren dat op het gebied van de implementatie nog winst te boeken valt. Tevens is geconstateerd dat een intensievere samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC) gewenst is. De werkgroep heeft zich vooral gericht op de onderwerpen die controversieel zijn, die niet worden uitgevoerd ondanks de aanbevelingen of waarbij nieuwe inzichten van toepassing zijn.

Een literatuursuche via Medline en Embase 2001-2008 onder de trefwoorden 'acute liver failure', 'fulminant hepatic failure' and 'emergency liver transplantation' is uitgevoerd. Daarnaast is gebruikgemaakt van recente systematische reviews en het tekstboek *Evidence Based Gastroenterology* (2nd edition, 2004).

Onderdelen van de richtlijn werden door individuele leden van de commissie ter hand genomen. De opgestelde teksten werden rondgestuurd en in drie plenaire vergaderingen besproken en geamendeerd.

De literatuur werd beoordeeld en ingedeeld naar bewijskracht volgens de indeling van het CBO (zie *addendum*). Waar wetenschappelijk bewijs ontbrak, werd over discussiepunten overleg gevoerd tot consensus werd bereikt over tekst en aanbeveling.

In de eindversie werden, onder dankzegging aan de betrokkenen, enkele suggesties verwerkt na kritische kanttekeningen van enkele externe deskundigen: prof. dr. B. van Hoek, MDL-arts, LUMC, dr. E. Haagsma, MDL-arts, UMCG, en dr. J. Horn, intensivist, AMC.

Betekenis van de richtlijn

De richtlijn vormt een leidraad voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met acuut leverfalen. De richtlijn is geen voorschrift dat in alle gevallen letterlijk moet worden uitgevoerd. Waar nodig dient in individuele gevallen van de richtlijn te worden afgeweken. De richtlijn wordt ondersteund door drie wetenschappelijke verenigingen, namelijk de Nederlandsche Internisten Vereniging, de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen en de Nederlandse Intensivisten Vereniging.

Herziening van de richtlijn

Uiterlijk vijf jaar na aanneming van de herziene richtlijn zal worden beoordeeld of aanpassing van de richtlijn nodig is. Indien op kortere termijn ontwikkelingen het noodzakelijk maken de richtlijn eerder te herzien, zal de geldigheid van de richtlijn vervallen voor de termijn van vijf jaar.

De belangrijkste wijzigingen zijn:

- de aanpassing van het advies over het profylactisch geven van antibiotica;
- de aanpassing van het advies ten aanzien van intracraniële drukmeting;
- het toevoegen van hypertoon zout ter behandeling van intracraniële drukverhoging;
- het toevoegen van N-acetylcysteïne bij de behandeling van niet door paracetamol geïnduceerd acuut leverfalen;
- het geven van lamivudine bij acuut leverfalen door hepatitis-B-virusinfectie;
- het toevoegen van een stroomdiagram voor het beleid bij acuut leverfalen.

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. dr. H.J. Metselaar, maag-darm-leverarts, voorzitter, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. R.A. de Man, maag-darm-leverarts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. B. van den Berg, internist-intensivist, afdeling Intensive Care, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. G. Kazemier, chirurg, afdeling Heelkunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. R.A. de Vries, internist en maag-darm-leverarts, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum, Groningen
- Prof. dr. U.H.W. Beuers, maag-darm-leverarts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Samenvatting met aanbevelingen

Acuut leverfalen (ALF) is een syndroom veroorzaakt door massale levercelnecrose van een tevoren normale lever met daardoor een ernstige verstoring van alle leverfuncties. De symptomatologie omvat specifieke symptomen, zoals misselijkheid, braken, buikpijn en vermoeidheid. De specifieke symptomen zijn hepatische encefalopathie, stollingstoornissen, geelzucht, nierinsufficiëntie en uiteindelijk multi-orgaanfalen (MOF). Acuut leverfalen is betrekkelijk zeldzaam (1-10 gevallen per miljoen inwoners per jaar) en kent een hoge mortaliteit.

De etiologie is variabel: bij volwassenen zijn paracetamolintoxicaties, idiosyncrasie op verschillende geneesmiddelen, virale hepatitis-A en -B, auto-immuunhepatitis, ischemie van de lever of de ziekte van Wilson de meest frequente oorzaken. In 15-25% van de gevallen bij volwassenen en tot 50% bij kinderen kan geen oorzaak worden aangetoond. De behandeling van een patiënt met acuut leverfalen bestaat uit drie onderdelen:

1. de identificatie en eventuele behandeling van de oorzaak;
2. het voorkomen en behandelen van complicaties van acuut leverfalen;
3. het bepalen van de prognose en de beslissing om de patiënt aan te melden voor een levertransplantatie.

Bij hepatische encefalopathie graad 2 en hoger is behandeling op een intensievecareafdeling level III (met mogelijkheden tot kunstmatige beademing en nierfunctievervangende behandeling) noodzakelijk. Bij ontbreken van een intensievecareafdeling level III dient de patiënt met een reguliere ambulance te worden overgeplaatst naar een van de drie levertransplantatiecentra. Bij encefalopathie graad 3 of hoger dient de patiënt te worden geïntubeerd en met de Mobiele Intensive Care Unit (MICU) te worden overgeplaatst. Punten van bijzondere aandacht zijn de verhoogde kans op hypoglykemie, bloedingscomplicaties, infecties, hepatorenaal syndroom en hersenoedeem. Dit laatste is een van de belangrijkste doodsoorzaken. Om die reden wordt monitoring van de intracranieële druk aanbevolen bij patiënten met encefalopathie graad 3 of hoger. Hersendrukverlagende behandelingen kunnen op geleide hiervan worden bijgesteld.

De mortaliteit van acuut leverfalen is tegenwoordig ondanks maximale intensieve zorg nog steeds hoog en wordt op 60 à 85% geschat. Levertransplantatie is de behandeling van keuze en heeft – mits op tijd ingesteld – een 1-jaarsoverleving van meer dan 65%. Omdat levertransplantatie het uiterste redmiddel is, dient in een vroeg stadium overleg te worden gevoerd met een van de drie levertransplantatiecentra in Nederland (Erasmus MC binnen kantooruren 010-7032963, buiten kantooruren 010-7040704, vragen naar dienstdoende hepatoloog; LUMC 071-5269111; UMCG 050-3616161).

ICU-behandeling van acuut leverfalen met dreigend multi-orgaanfalen (MOF):

Algemene maatregelen

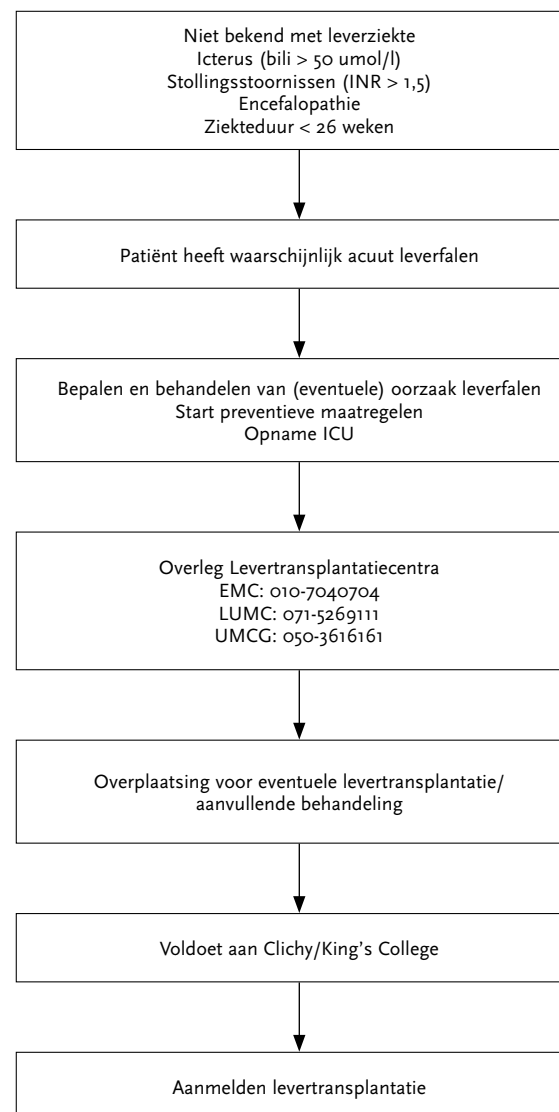
Bewijskracht

- | | | |
|----|----|---|
| D | 1. | Handhaving van de mean arterial pressure (MAP) op ten minste 60 mmHg door monitoring van volumestatus, vochtbeleid en gebruik van vasopressoren (bij voorbeeld noradrenaline) |
| | 2. | Monitoring en correctie van elektrolyten (inclusief natrium, calcium, magnesium) en glucose |
| A2 | 3. | In geval van nierfalen preventie en behandeling van overvulling, zo nodig nierfunctievervangende behandeling, bij voorkeur continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH) |
| D | 4. | Behandeling van hypertensie met esmolol of labetalol |
| B | 5. | Bij plaatsing op de wachtlijst voor levertransplantatie starten met breedspectrumantibiotica en antifungale middelen (bijvoorbeeld cefotaxim 4 x 1 gram i.v. d.d. gecombineerd met flucloxacilline 3 x 500 mg d.d. of gecombineerd met vancomycine 4 x 500 mg d.d. op geleide van de nierfunctie en fluconazol 200 mg i.v. d.d.) na afname van kweken van bloed, van urine en uit de neus |
| D | 6. | Intubatie en kunstmatige beademing bij encefalopathie graad 3 of hoger als anticipatie op dreigende apneu en voorkomen van aspiratie |
| B | 7. | Preventieve behandeling van insulsten |
| D | 8. | Voorkomen van factoren die stijging van ICP geven |

Specifieke maatregelen

- | | | |
|----|----|---|
| A2 | 1. | Bij verhoogde ICP toediening van mannitol. Een bolus mannitol 20% (0,5-1 g/kg) in 30 minuten is geïndiceerd als de ICP langer dan 5 minuten boven 20 mmHg blijft. De toediening kan worden herhaald zo lang de serumosmolaliteit onder 320 mosmol/kg blijft. Toediening van hypertone zoutoplossing met als doel het serumnatrium tussen 145 en 155 mmol/l te houden voorkomt (verdere) stijging van de ICP. |
| B | 2. | N-acetylcysteïne (NAC) altijd geven bij paracetamolintoxicatie. De oplaaddosering is 150 mg/kg i.v. in 5% glucose gedurende 1 uur. De onderhoudsdosering is iedere 4 uur 75 mg/kg, gedurende 2 à 5 dagen, afhankelijk van het resultaat (bij klinisch en biochemisch herstel kan NAC worden gestaakt). NAC kan worden overwogen bij niet door paracetamol veroorzaakt acuut leverfalen met encefalopathie graad 1 of 2. |
| A2 | 3. | Voor corticosteroïden is geen plaats, met uitzondering van acuut leverfalen als gevolg van opvlamming van hepatitis-B na onderbreking van immunosuppressieve therapie, auto-immuunhepatitis of alcoholische hepatitis. Specifieke antivirale therapie gericht op HBV en HSV wordt aanbevolen. |
| D | 4. | Stollingscorrectie alleen in geval van bloeding of geplande invasieve ingreep |

Stroomdiagram bij acuut leverfalen



Inleiding

Begripsbepaling

Acuut leverfalen is een syndroom veroorzaakt door massale celnecrose in een tevoren normale lever. De directe consequentie is ernstige verstoring van alle leverfuncties leidend tot geelzucht, hepatische encefalopathie en stollingsstoornissen. Klinisch wordt gesproken van acuut leverfalen als bij een patiënt met tevoren normale leverfunctie geelzucht ontstaat gevolgd door symptomen van hepatische encefalopathie. Naast deze specifieke symptomen klaagt de patiënt veelal over misselijkheid, braken, buikpijn en vermoeidheid. Men moet zich realiseren dat het klinische beeld nooit direct in volle omvang aanwezig is en dat de snelheid van klinische verslechtering variabel kan zijn, mede onder invloed van andere factoren zoals een bacteriële infectie of het gebruik van medicijnen.

Ondanks intensieve behandeling is de kans op overlijden groot, tenzij er een levertransplantatie wordt uitgevoerd.

Definitie

De meest gebruikte definitie gaat uit van het ontstaan van hepatische encefalopathie en stollingsstoornissen (INR > 1,5) bij een patiënt met tevoren een normale leverfunctie dan wel bij een patiënt niet bekend met een pre-existente leverziekte en een ziekte duur korter dan 26 weken. De indeling in hyperacuut, acuut en subacuut leverfalen heeft weinig praktisch nut en wordt daarom niet aanbevolen.

Pathogenese

De massale levercelnecrose en de daaruit voortvloeiende falende leverfunctie leiden tot een ophoping van allerlei toxinen (ammoniak, fenolen, valse neurotransmitters, vrije vetzuren) en ontstekingsmediatoren (cytokinen en chemokinen), vasoactieve stoffen, endotoxine en inhibitoren van celgroei zoals TGF- β 1. Deze factoren leiden direct of indirect tot de klinische uitingen van acuut leverfalen en uiteindelijk multi-orgaanfalen, maar remmen ook de regeneratie van de lever. Een ander belangrijk mechanisme voor de levercelbeschadiging is de depletie van intracellulair glutathion.

Hepatitisvirussen en medicamenten zijn de twee belangrijkste oorzaken van acuut leverfalen. In een periode van 23 jaar werden in het Erasmus MC Rotterdam 115 patiënten gezien met acuut leverfalen die een levertransplantatie ondergingen. Bij ongeveer tweederde van de patiënten kon een oorzaak worden aangetoond (tabel 1). Het hepatitis-B-virus was met 21% de meest voorkomende oorzaak. Medicamenten waren bij 27% van de patiënten de oorzaak van het leverfalen.

Tabel 1. Oorzaken van acuut leverfalen bij 115 patiënten die een levertransplantatie ondergingen

Oorzaak	Aantallen (%)
Hepatitis-B-virus	24 (21)
Hepatitis-A-virus	2 (2)
Overige virussen	4 (4)
Paracetamol	14 (12)
Medicamenten	17 (15)
Overig bekend	21 (18)
Onbekend	33 (29)

Paracetamol was bij 14 patiënten de oorzaak en gebruik van dit medicijn lijkt de laatste jaren toe te nemen als oorzaak van acuut leverfalen, maar het komt nog steeds relatief weinig voor in vergelijking met Groot-Brittannië en de Verenigde Staten.⁶

Medicamenten kunnen door een direct toxisch effect (bijvoorbeeld paracetamol) dan wel door een idiosyncratische reactie levercelnecrose geven (tabel 2). De hepatotoxiciteit van paracetamol is dosisafhankelijk. Leverschade kan echter al optreden vanaf een inname van 6 gram. De toxische drempel wordt verlaagd door vasten, alcohol en andere medicamenten die het cytochroom-P-450-iso-enzym induceren. Bij hoge doseringen paracetamol ontstaat de zeer reactieve intermediair N-para-aminoquinonimine (NAPQI). In geval van depletie van glutathion bindt NAPQI aan celwitten en veroorzaakt levercelverval.

Tabel 2. Lijst van voorbeelden van geneesmiddelen die acuut leverfalen kunnen geven

Idiosyncrasie					Synergie
Antibiotica	Anti-epileptica	Anesthetica	Antihypertensiva	Overig	
Isoniazide	Valproïnezuur	Halothaan	Labetalol	Propylthiouracil	Paracetamol en alcohol
Sulfonamiden	Fenytoïne		Lisinopril	Amiodaron	
Ketoconazol				Disulfiram	Trimethoprim en sulfamethoxazol
Ofloxacin				Dapson	Rifampicine en isoniazide
				Imipramine	Paracetamol en isoniazide
				Flutamide	
				Nefazodon	
				Fenprocoumon	

Tijdens de zwangerschap kan acuut leverfalen (ALF) optreden, onafhankelijk of met de zwangerschap geassocieerd. Er is een verhoogde mortaliteit (20%) van acute hepatitis-E-infectie (HEV) bij zwangere vrouwen met ondervoeding. Van de zwangerschapsgerelateerde ALF (acute leververvetting en eclampsie/HELLP-syndroom) is bekend dat de prognose van de moeder wordt verbeterd door de partus te laten plaatsvinden.

Pathofysiologie

Centraal in het klinisch beeld staat de massale levercelnecrose, die aanleiding geeft tot leverinsufficiëntie met als uitingen geelzucht, stollingsstoornissen en hypoglykemie.

De stollingsstoornissen zijn voor een deel toe te schrijven aan een sterk verminderde synthese van de stollingsfactoren II, V, VII, IX en X, maar daarnaast speelt ook versterkte fibrinolyse en diffuse intravasale stolling een rol.⁷ Benzodiazepineachtige stoffen zijn mogelijk betrokken bij het ontstaan van de hepatische encefalopathie. Daarnaast spelen allerlei extrahepatische factoren, zoals hypoglykemie, hypoxie, hyponatriëmie en sepsis, een rol bij het ontstaan en verergeren van de hepatische encefalopathie. Hersenoedeem komt bij ongeveer 80% van de patiënten met een hepatische encefalopathie graad 4 voor.⁸

Nierinsufficiëntie (urineproductie < 300 ml/24 uur en een serumcreatinine > 300 µmol/l) komt voor bij ongeveer 70% van de patiënten met een paracetamolintoxicatie en bij 30% van de overige patiënten.⁹ De hemodynamische veranderingen worden gekenmerkt door een verlaagde perifere vaatweerstand en een hoge cardiac output. Verder is er veelal sprake van een gestoorde zuurstofopname in de weefsels. Dit leidt tot hypotensie en een lactaatacidose. De laatste wordt verergerd door verminderd lactaatmetabolisme door de zieke lever.

De patiënten met acuut leverfalen hebben een gestoorde immunologische functie, met frequente bacteriële infecties en een verhoogde kans op schimmelinfecties.¹⁰

Epidemiologie

Acuut leverfalen is betrekkelijk zeldzaam (1-10 gevallen per miljoen inwoners per jaar). In de Verenigde Staten worden 2000 gevallen per jaar gezien. Exacte gegevens zijn niet voorhanden in Nederland. Naar schatting gaat het om ongeveer 100 patiënten per jaar.⁶

Diagnostiek

Bij een tevoren gezond individu ontstaat in korte tijd naast icterus en stollingsstoornissen (protrombinetijd verlengd met 4-6 seconden of langer; INR \geq 1,5), het klinische beeld van encefalopathie: gedragsveranderingen, verwardheid, hoofdpijn en bewustzijnschommelingen. In een later stadium treedt (sub)coma op (tabel 3a en 3b).

Tabel 3a. Gradering hepatische encefalopathie

Stadium	Verschijselen
1	Geringe verwardheid, euforie of depressie, concentratiestoornissen, prikkelbaarheid, gestoord dag-nacht-ritme
2	Sufheid, lethargie, inadequaar gedrag, persoonlijkheidsveranderingen, wisselend gedesoriëteerd zijn
3	Veelal slapend maar wekbaar zijn, onbekwaamheid in het uitvoeren van opdrachten, gedesoriëteerd zijn in tijd en plaats, amnesie, spraakstoornis
4	Coma

Tabel 3b. Glasgow-comaschaal

Parameter	Score
Openen ogen	
Spontaan	4
Op aanspreken	3
Op pijn prikkel	2
Niet	1
Motorische respons	
Op verbaal verzoek	6
Lokaliseert op pijn prikkel	5
Trekt terug op pijn (flexie)	4
Decorticale houding	3
Decerebratie	2
Geen reactie	1
Verbale respons	
Georiëteerd en adequaat	5
Gedesoriëteerd maar adequaat	4
Inadequaar	3
Onverstaanbaar	2
Geen geluid	1
Totaalscore	Varieert tussen 3 en 15

Het ziektebeloop wordt gevolgd aan de hand van de klinische verschijnselen van leverfalen, met name: encefalopathie, stollingsstoornissen en eventueel uitingen van portale hypertensie. Daarnaast kunnen ook algemene complicaties ontstaan in de zin van circulatiestoornissen (ritmestoornissen, hypotensie), respiratoire insufficiëntie of zelfs apneu, functionele nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom), pancreatitis en sepsis (multi-orgaanfalen).

Voor het bepalen van de prognose en de indicatiestelling levertransplantatie wordt gebruikgemaakt van twee gevalideerde prognostische modellen (de King's College- en Clichy-criteria, *tabel 4*).

Tabel 4. Bepaling prognose acuut leverfalen

King's College-criteria voor orthotopie levertransplantatie (OLT) bij acuut leverfalen⁵⁵

Paracetamolintoxicatie

pH < 7,3 of alle drie de volgende bevindingen (ongeacht de ernst van encefalopathie):

- PTT > 100 sec (INR > 6,5)
- Serumcreatinine > 300 µmol/l
- Hepatische encefalopathie graad 3-4

Niet door paracetamol geïnduceerd

PTT > 100 sec (INR > 6,5) onafhankelijk van de graad van hepatische encefalopathie of drie van de volgende (onafhankelijk van de graad van hepatische encefalopathie):

- Leeftijd < 10 of > 40 jaar
- Etiologie: non-A-, non-B-hepatitis; halootaan; geneesmiddelgeïnduceerd
- Geelzucht > 7 dagen voor het ontstaan van hepatische encefalopathie
- PTT > 50 sec (INR > 3,5)
- Serumbilirubine > 300 µmol/l

Clichy-criteria voor OLT bij acuut leverfalen⁵⁶

- Hepatische encefalopathie graad 3 of 4
- Factor V ≤ 20% bij patiënten < 30 jaar of
- Factor V ≤ 30% bij patiënten ≥ 30 jaar

Anamnese

Bij de (hetero)anamnese dient speciaal aandacht te worden geschonken aan vroegere ziekten en operaties, duur en beloop van de ziekte, vaccinaties, leefgewoonten (relaties, beroep, reizen), gebruik van genees- en genotmiddelen, psychosociale situatie en familieanamnese. Een vroegtijdige (hetero)anamnese is essentieel om een eventuele oorzaak op te sporen alsmede om een behandelingsplan te kunnen opstellen. Bij vermoeden van een oorzakelijk verband met een geneesmiddel wordt dringend aanbevolen dit te melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). In de database van Lareb staan bijna 80 geneesmiddelen geregistreerd met de bijwerking leverfalen.

Lichamelijk onderzoek

Naast het algemene onderzoek dient speciaal aandacht te worden geschonken aan de eventuele aanwezigheid van icterus, encefalopathie, stigmata van chronisch leverlijden

zoals spider naevi, erythema palmare en collaterale vaattekening, tekenen van hemorragische diathese en ringen van Kayser-Fleischer (KF).

Aanvullend onderzoek

De diagnostische evaluatie heeft tot doel het vaststellen van oorzaak, ernst, complicaties en prognose van het ziektebeeld. Het laboratoriumonderzoek is deels van algemene aard, deels specieel. De diagnostiek naar etiologie wordt uiteraard direct ingezet, maar de uitslagen zijn in het algemeen pas later bekend en beïnvloeden daarom de behandeling in de acute fase vaak slechts in beperkte mate (*tabel 5*).

Tabel 5. Aanvullend onderzoek

Algemeen laboratoriumonderzoek

- **Bloedgroep/resus/irregulaire AL/coombstest, Hb, Ht, leukocytdifferentiatie, trombocyten, natrium, kalium, ureum, creatinine, calcium, fosfaat, bilirubine, alkalisch fosfatase, gammaGT, ASAT, ALAT, LDH, amylase, CPK, cholesterol, glucose**
- Voorts: Stollingsonderzoek (APTT, PTT, fibrinogeen, aanvullend FDP, AT III en factor V), eiwitspectrum, albumine, TSH, lactaat, arterieel ammoniak, arteriële bloedgasanalyse

Specieel laboratoriumonderzoek (gericht op oorzaak)

(vet gedrukt: in eerste ronde (binnen enkele uren bekend); dun gedrukt: in tweede ronde).

- **Viraal** HAV: **anti-HAV IgM**
HBV: **HBS-antigeen**, anti-HBs, **anti-HBcore**, HBe-antigeen, anti-Hbe, HBV DNA
HCV: **anti-HCV**, HCV RNA
HDV: anti-HDV, HDV RNA
HEV: anti-HEV, HEV RNA
Overig: **IgG/IgM**, CMV, HSV, EBV IgM, **anti-HIV**
- Voorts ANA, ASMA, AMA, ceruloplasmine, **toxicologiescreening** (serum + urine)

Microbiologisch onderzoek

- Kweken van bloed, urine, sputum, neus, ascites (indien aanwezig)

Beeldvormend onderzoek

- Echodoppler/CT-bovenbuik
- Gastroscopie, alleen op indicatie
- ECG
- X-thorax
- Consult neuroloog (klinische beoordeling, uitsluiten andere oorzaken van coma, derhalve is doorgaans EEG en CT-cerebrum noodzakelijk)
- Consult oogarts (bij patiënten < 40 jaar, spleetlamponderzoek vanwege KF-ring)

Beeldvormend onderzoek gericht op de leverpathologie is essentieel, zoals echodoppler, CT-scan of MRI (met risico op verdere nierfunctieverslechtering door röntgencontrast bij een patiënt met een al instabiele circulatie en hepatorenaal syndroom). Specifiek wordt gelet op de grootte van lever en milt, het open zijn en de flowrichting van de poortader, het open zijn van de levervenen en de eventuele aanwezigheid van collateralen en ascites.

Intracranieële drukmeting

Hersenoedeem, leidend tot stijgen van de intracranieële druk (ICP), komt voor bij 50-80% van de patiënten met acuut leverfalen en is de belangrijkste doodsoorzaak bij deze patiënten. De hersenfunctie en de reversibiliteit van schade worden bepaald door

de cerebrale perfusiedruk (CPP). Deze is te berekenen door de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) te verminderen met de ICP.

Het meten van de ICP versimpelt het stellen van de diagnose hersenoedeem, de behandeling ervan en het handhaven van de CPP op een aanvaardbaar niveau. Het is niet bewezen dat dit ook tot gevolg heeft dat de overleving van de patiënt toeneemt,¹¹⁻¹³ terwijl het plaatsen van de meest gebruikte epidurale transducer bij circa 4% van de patiënten morbiditeit (infectie, bloeding) en bij 1% mortaliteit kan induceren.¹⁴ Het ontbreken van harde gegevens over de effectiviteit van de invasieve meting en de risico's van de ingreep zijn voor de commissie een reden om de intracraniale drukmeting alleen bij hoge uitzondering uit te voeren en alleen in centra met ruime ervaring. Helaas is er nog geen betrouwbare non-invasieve methode om continu de intracraniale druk te meten.

Bij patiënten met acuut leverfalen wordt een significante stijging van de ICP gevolgd door progressie van het coma naar stadium III of IV. De klinische symptomen van ICP-verhoging zijn ongevoelig en weinig specifiek in vergelijking met de ICP-monitoring en worden beïnvloed door andere intensievecare-interventies (tabel 6a en 6b).

Een MRI of CT-scan wordt aanbevolen bij iedere patiënt met hepatische encefalopathie graad 3 of 4. De waarde ligt met name in het uitsluiten van andere oorzaken van neurologische verslechtering, zoals intracraniale bloedingen.

Tabel 6a. Klinische tekenen van verhoogde ICP

Algemene tekenen	Hyperventilatie Bradycardie Arteriële hypertensie Terminale hypotensie Terminale ademstilstand
Neurologische tekenen	Agitatie Toegenomen spierspanning Decerebratie-rigiditeit Myoklonie Insulten Abnormale pupilreflexen

Tabel 6b. Factoren die (tijdelijke) ICP-stijging geven

Koorts
Insulten
Arteriële hypertensie
Vaatverwijdende middelen
Opwinding
Valsalvahandeling
Compressie van de vena jugularis
Draaien van het hoofd en angulatie van de nek
Endotracheaal uitzuigen
Overvulling

Evaluatie

Overleg met een transplantatiecentrum (tabel 7) over een patiënt met acuut leverfalen dient kort na opname plaats te vinden om vroegtijdig de mogelijkheden tot verwijzing te bespreken, mede afhankelijk van lokale expertise en mogelijkheden tot opvang (ICU!).

Tabel 7. Overleg met een transplantatiecentrum

Checklist (bij telefonisch overleg)
Essentiële gegevens anamnese
Lichamelijk onderzoek: ook lengte, gewicht, bloeddruk, centraalveneuze druk (CVD) en comascore
Gegevens laboratoriumonderzoek: algemeen en specieel
Gegevens medische microbiologie (kweken)
ECCG
X-thorax
Echodoppler/CT-bovenbuik
Consult neuroloog (CT-schedel)

Bij twijfel over diagnostiek is overleg met een transplantatiecentrum aangewezen. Dit geldt in het bijzonder voor invasief onderzoek zoals een leverbiopsie. Indien hiertoe een bijzondere indicatie bestaat (bijvoorbeeld acuut op chronisch leverfalen, verdenking op infiltratie van maligne cellen), kan dit ook bij stollingsstoornissen in het algemeen veilig worden toegepast in de vorm van een transjugulaire biopsie of geplugde percutane leverbiopsie.

Het moment van verwijzing wordt bepaald op geleide van klinische en laboratoriumparameters, waarbij met name de mate van encefalopathie en de stollingsparameters centraal staan (protrombinetijd en factor V).

Overplaatsing naar een transplantatiecentrum dient bij patiënten met encefalopathie graad 3 of 4 te worden uitgevoerd met het regionale Mobiele Intensive Care Unit (MICU)-transport.

Behandeling

De patiënt dient te worden opgenomen op een afdeling waar intensieve zorg mogelijk is met nauwgezette monitoring van kliniek. Naast de gevolgen van acute leverinsufficiëntie dient er met name aandacht te zijn voor de circulatie en ventilatie, nierfunctie en infecties. Belangrijk is te vermijden dat diagnostiek of behandelingen worden toegepast die onnodig interfereren met de aanpak in het transplantatiecentrum (een berucht voorbeeld is het profylactisch geven van stollingsfactoren of het geven van sedativa in de vroege fase van hepatische encefalopathie).

Hersenoedeem en intracranieële hypertensie

Hersenoedeem en intracranieële hypertensie zijn de twee meest levensbedreigende complicaties van acuut leverfalen. Het meest gevreesd is de hernatie van het cerebrum, die bijna altijd een fatale afloopt heeft. Ook ischemie in de hersenen kan echter tot blijvende neurologische schade leiden. Centraal in de pathogenese van hersenoedeem en intracranieële hypertensie staan verstoringen in de osmotische druk en de cerebrovasculaire autoregulatie. Hoewel intracranieële drukmeting de enige betrouwbare methode is om hersendruk te monitoren, is deze meting bij acuut leverfalen nog steeds controversieel. Indien er sprake is van continue drukmeting, is de behandeling erop gericht de ICP beneden 20-25 mmHg te houden en de CPP boven 50-60 mmHg. In de dagelijkse praktijk is de behandeling echter gebaseerd op veelal specifieke uitingen van hersenoedeem en verhoogde intracranieële druk.

Algemene maatregelen

- Handhaving van de MAP op ten minste 60 mm Hg door monitoring van de volumestatus, vochtbeleid en gebruik van vasopressoren (voorkeur voor noradrenaline).
- Preventie en behandeling van overvulling. Continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH) is de behandelmethode van voorkeur bij nierfalen.
- Voorkomen van factoren die een ICP-stijging geven (*tabel 6b*).
- Preventieve behandeling van epileptische insulten met difantoïne (15 mg/kg als bolus en aansluitend 300 mg per 24 uur intraveneus).¹⁶
- Correctie van elektrolyten, onder andere geïoniseerd calcium, magnesium en glucose.

Specifieke maatregelen

- *Mannitol*. Toediening als bolus (20% 0,5-1 g/kg) in 30 minuten bij verdenking op verhoogde ICP (> 20 mmHg).^{17,18} De toediening kan worden herhaald zo lang de serumosmolaliteit onder 320 mosmol/kg blijft.

- *Barbituraten*. Bij patiënten met een verhoogde ICP en onvoldoende reagerend op mannitol, kan pentobarbital worden gegeven (oplaaddosis 3-5 mg/kg in 15 minuten (maximaal 500 mg) en aansluitend 0,5-2 mg/kg/uur als onderhoud). Het nut van deze behandeling is echter niet bewezen.¹⁹
- *Hyperventilatie*. De zin van gecontroleerde hyperventilatie als behandeling van verhoogde ICP staat niet vast.²⁰
- *Hypothermie*. Zowel uit dierexperimenteel onderzoek als uit klinische observatie zijn aanwijzingen verkregen dat een daling van de lichaamstemperatuur naar 32 °C een verlaging van de intracraniale druk en verbetering van de cerebrale perfusie bij acuut leverfalen en hersenoedeem geeft.^{21,22} Tevens kan een milde koeling van de patiënt leiden tot een daling van het arteriële ammoniakgehalte en de cerebrale NH₃-opname. Er zijn aanwijzingen dat de autoregulatie van de cerebrale bloedtoestrooming toeneemt. De gegevens over hypothermie zijn echter nog onvoldoende om milde koeling voor patiënten met ALF aan te bevelen. Geadviseerd wordt te streven naar normothermie.²³
- *Lactulose en neomycine*. Het geven van lactulose en eventueel neomycine oraal heeft geen effect op de hepatische encefalopathie bij acuut leverfalen, in tegenstelling tot lactuloseklysma's. Het geven van lactulose per os wordt dan ook ontraden, mede gelet op het ontstaan van gasvorming in de darmen en de problemen die dit kan geven bij een eventuele levertransplantatie.²⁴
- *Hypertone zoutoplossing*. Een recent gecontroleerd onderzoek heeft aangetoond dat de toediening van 30% NaCl-oplossing met als doel het serumnatrium tussen 145 en 155 mmol/l te houden minder stijging van de ICP gaf. Echter, in dit onderzoek kon geen positief effect op de overleving worden aangetoond.²⁵

Corticosteroiden

Diverse gecontroleerde klinische onderzoeken tonen een ongunstig effect aan van corticosteroiden bij patiënten met acuut leverfalen.²⁶⁻²⁹ Mogelijk zijn hierop drie uitzonderingen.

- *Opvlammen van hepatitis-B*. Onderbreking van immunosuppressieve therapie bij een HBsAg-dragerschap kan acuut leverfalen uitlokken. Corticosteroiden kunnen de immuunmedieerde reactivatie van celnecrose onderdrukken.³⁰
- *Alcoholische hepatitis*. In een publicatie van Ramond et al.³¹ wordt aangetoond dat corticosteroiden (40 mg per dag gedurende 4 weken, daarna aansluitend geleidelijk afbouwen en staken) de overleving van een alcoholische hepatitis met leverfalen significant verbetert.
- *Auto-immuunhepatitis*. Auto-immuunhepatitis kan zich presenteren als acuut leverfalen, hetzij als eerste diagnose hetzij nadat eerdere immunosuppressieve therapie is beëindigd. Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken die interventie met immunosuppressie vergelijken met transplantatie. Een proefbehandeling met immunosuppressieve therapie is op zijn plaats voor patiënten bij wie er geen (in)directe tekenen zijn van cirrose. In deze geselecteerde groep moet daling van bilirubine binnen maximaal 14 dagen na aanvang optreden. Als dit niet gebeurt, is transplantatie geïndiceerd.

N-acetylcysteïne

N-acetylcysteïne (NAC) is het antidotum bij intoxicaties met paracetamol. NAC corrigeert een eventueel glutathiontekort in de levercel en voorziet in reductie-equivalenten ter neutralisatie van zuurstofradicalen die aanleiding geven tot levercelnecrose. NAC dient te worden toegediend in alle gevallen waarin de anamnese en/of verhoogde bloedspiegelwaarden van paracetamol verdenking geven op intoxicatie of op een bijdrage van paracetamol aan het beeld van acute levernecrose.³²⁻³⁴ NAC kan worden overwogen bij niet door paracetamol veroorzaakt acuut leverfalen met encefalopathie graad 1 of 2.³⁵

Cardiovasculaire ondersteuning

Het hemodynamisch profiel van acuut leverfalen lijkt op dat van sepsis en levercirrose, met een hoge cardiac output, een lage perifere vaatweerstand en een (relatieve) arteriële hypotensie. Intravasculaire volumesuppletie met colloïden (zoals albumine) of erythrocyten (als de hematocriet lager is dan 30%) verdient de voorkeur. Het gebruik van fresh frozen plasma (FFP) wordt ontraden, omdat dit de beoordeling van de ernst van het leverfalen onmogelijk maakt (zie ook paragraaf over stollingscorrectie). Vaak is het gebruik van inotropica, zoals noradrenaline, nodig om de arteriële bloeddruk te verhogen.³⁶ Idealiter moet de gemiddeld de arteriële bloeddruk tussen 50 en 60 mmHg zijn.

Bij hypertensie (diastolische bloeddruk > 110 mm Hg) wordt geadviseerd deze te behandelen met esmolol of labetalol. Geadviseerd wordt een vaatverwijder, zoals nitropruside, te vermijden. Aanvalsgewijs optreden van arteriële hypertensie kan duiden op een verhoogde intracraniale druk.

Een arteriële lijn wordt aanbevolen, enerzijds om de bloeddruk continu te meten en anderzijds om regelmatig bloedafname te doen.

Beademing

Bij hepatische encefalopathie graad 3 of hoger treden frequent aspiratie en respiratoire insufficiëntie op. Vroegtijdige intubatie en beademing zijn daarom geïndiceerd. Bij 30% van de patiënten met ALF treedt het *adult respiratory-distress syndrome* (ARDS) op. Sedatie met benzodiazepinen eventueel gecombineerd met spierverslapping wordt ontraden, tenzij de onrust een factor is die bijdraagt aan ICP-verhoging (*tabel 6a/b*). Er is onvoldoende bewijs dat hyperventilatie de prognose van patiënten met verhoogde ICP verbetert. Geadviseerd wordt de paCO₂ te handhaven tussen 4,0 en 5,2 kPa (30 en 40 mmHg).

Stollingscorrectie

Naast een vermindering van de door de lever aangemaakte stollingsfactoren (factor II, V, VII, IX en X) kan er ook sprake zijn van een diffuse intravasale stolling (DIC) en fibrinolyse. Vaak is er een verlaagd aantal bloedplaatjes (< 100 × 10⁹/l) en soms een tromboopathie. Ondanks deze stollingsstoornissen komen spontane bloedingen in het begin van

het ziektebeeld niet vaak voor. Na enkele dagen neemt de kans op bloedingen, vooral in de tractus digestivus, toe.

Het is niet aangetoond dat het preventief geven van FFP bloedingen kan voorkomen. Omdat het de beoordeling van de ernst van het leverfalen bemoeilijkt en overvulling kan veroorzaken (volumebelasting bij veelal een gestoorde nierfunctie), wordt dit dan ook ontraden. In geval van een bloeding of een invasieve ingreep wordt uiteraard wel correctie nagestreefd.³⁷ Het geven van 5-10 mg vitamine-K intraveneus wordt aanbevolen. In geval van bloedingen dient de patiënt te worden behandeld met een combinatie van bloedplaatjes, FFP, fibrinogeen en eventueel recombinant factor VII. Recombinant geactiveerde factor VII is alleen effectief voor tijdelijke correctie van coagulopathie, mits de andere stollingsfactoren zijn gesuppleerd door FFP.^{38,39}

Antivirale therapie

Acuut leverfalen veroorzaakt door herpes simplexvirus (HSV) dient te worden behandeld met intraveneus aciclovir (15 mg/kg/dag). De behandeling van leverfalen door het cytomegalievirus bestaat uit 10 mg/kg/dag ganciclovir. De dosering van beide middelen moet worden aangepast aan de nierfunctie.

De rol van lamivudine bij acute hepatitis-B (met en zonder encefalopathie) is bestudeerd in een placebogecontroleerd onderzoek. Hoewel er een snellere daling van de virale load optreedt in de met lamivudine behandelde groep, zijn de uitkomsten na een jaar gelijk. Er zijn diverse ongecontroleerde cohortonderzoeken waarin kleine groepen patiënten met acuut leverfalen met encefalopathie en/of ernstige stollingsstoornissen behandeld zijn met lamivudine. In vergelijking met historische controlepersonen is de uitkomst in deze subgroep beter dan verwacht en kon transplantatie soms worden voorkomen.

Lamivudine gegeven vóór transplantatie vermindert de kans op transplantaatherinfectie met hepatitis-B (HBV).

Op grond van deze gegevens adviseren wij bij alle HBV-patiënten met acuut leverfalen te starten met lamivudine in een dosering van 100 mg/dag (eerste dosis). Daarna wordt de dosering aangepast aan de nierfunctie.

Antibiotica

Bacteriële en schimmelinfecties komen frequent voor bij patiënten met acuut leverfalen. In een onderzoek bij 50 patiënten met acuut leverfalen had 80% een infectie.¹⁰ Een verminderde opsonineactiviteit en een gestoorde cellulaire en humorale immuniteit spelen hierbij een rol. Infecties zijn verantwoordelijk voor 30-50% van de mortaliteit bij acuut leverfalen. De belangrijkste verwekkers zijn *S. aureus* en *Enterobacteriaceae*.

In een prospectief onderzoek bij 108 patiënten met acuut leverfalen hebben Rolando et al. bestudeerd of het systemisch geven van ceftazidime en flucloxacilline in combinatie met selectieve darmdecontaminatie (SDD) zinvol is.⁴⁰ In de groep met SDD werden 15 infectie-episoden gezien bij 10 van de 47 (21%) patiënten en in de groep zonder SDD werden 17 infectie-episoden bij 12 van de 61 (20%) patiënten vastgesteld. Op basis van

dit prospectieve onderzoek werd geconcludeerd dat het geven van SD niet zinvol is, maar dat het systemisch geven van antibiotica mogelijk wel nuttig is. Deze conclusie is gebaseerd op de observatie dat er in beide groepen wel een lagere incidentie is van het aantal infecties in vergelijking met historische controlepersonen zonder systemische antibiotica. Aangezien er geen ander gecontroleerd onderzoek naar het effect van systemische antibiotica is uitgevoerd, kan dan ook niet worden geadviseerd deze therapie profylactisch bij iedere patiënt met acuut leverfalen te geven. Dit is in lijn met de recentelijk uitgebrachte richtlijn van de AASLD.³⁵

Geadviseerd wordt bij plaatsing op de wachtlijst voor levertransplantatie en na afname van kweken (neus, bloed en urine) te starten met cefotaxim (cefalosporine van de derde generatie) 4 × 1 gram i.v. d.d. gecombineerd met flucloxacilline 3 × 500 mg d.d. of gecombineerd met vancomycine 4 × 500 mg d.d. op geleide van de nierfunctie. Daarnaast wordt ook het starten van fluconazol aanbevolen. Op geleide van de kweken wordt dit zo nodig aangepast. Bij de klinische verdenking op infectie (bijvoorbeeld koorts, leukocytose, plotselinge neurologische achteruitgang of toename van hemodynamische instabiliteit) wordt geadviseerd na afname van kweken ook te starten met antibiotica en eventueel antimycotica.

Zuurremming

Profylaxe van gastro-intestinale bloedingen wordt aanbevolen.⁴¹ De eerste keuze is een protonpompremmer, hoewel hiervan ook hepatotoxiciteit is beschreven.⁴² Sucralfaat is minder effectief dan H₂-receptorblokkers in de preventie van gastro-intestinale bloedingen bij de ICU-patiënt. De gelijkwaardigheid van H₂-receptorblokkers en protonpompremmers is in twee onderzoeken aangetoond.⁴³

Voeding

Er zijn geen onderzoeken verricht om de keuze van voeding (enteraal versus parenteraal) bij patiënten met ALF te kunnen onderbouwen. Het veel voorkomen van ileus en de kans op aspiratie bij ALF pleiten meer voor een parenterale benadering. Parenterale voeding dient beperkt te blijven tot het geven van glucoseoplossingen, waarbij wordt gestreefd naar 35-50 kcal/kg/dag om de dagelijkse caloriebehoefte te dekken en de kans op hypoglykemieën te verminderen. Het aanbrengen van een centrale lijn is een vereiste. Het geven van intraveneuze vetoplossingen en aminozuren (al dan niet vertakte ketens) is volgens de huidige inzichten niet bijdragend.

Nierfunctievervangings

Acuut leverfalen kan worden gecompliceerd door prerenaal nierinsufficiëntie, hepatorenaal syndroom, acute tubulusnecrose en medicamenteus geïnduceerde nefrotoxiciteit. Frequente bepaling van serumcreatinine, urineproductie en natriumexcretie en bepaling van vullingdrukken zijn nodig om nierinsufficiëntie vroegtijdig op te sporen

en eventueel te behandelen. Door het leverfalen is het serumureum geen geschikte maat voor de ernst van de nierinsufficiëntie. Het is belangrijk oorzaken die nierinsufficiëntie kunnen uitlokken dan wel verergeren, te vermijden. Te denken valt hierbij aan het gebruik van aminoglycosiden en röntgencontrastmiddelen. Nierfunctieervangende therapie is noodzakelijk bij overvulling, ernstige hyperkaliëmie en ernstige acidose. De voorkeursbehandeling is CVVH in plaats van intermitterende hemodialyse.⁴⁴ Er is onvoldoende bewijs dat behandeling met een *molecular adsorbent recirculating system* (MARS) beter is dan met CVVH.⁴⁵⁻⁴⁶

Leverfunctieervanging

Het gebruik van een 'kunstleverbehandeling' voor acuut leverfalen is gericht op ondersteuning van de ontgiftende en de synthese-capaciteit van de lever. Tot nu toe zijn zowel *non-biologische* als *biologische systemen* voor dit doel gebruikt. De non-biologische lever-ondersteunende systemen omvatten: wisseltransfusie, plasma-*exchange*, hemodialyse en hemoperfusie. Hemodialyse wordt het vaakst toegepast, maar behalve geringe verbetering van het bewustzijn is er nooit in een gecontroleerd onderzoek een significant effect op de overleving aangetoond. Ook hemoperfusie over kolommen met actieve kool of adsorberende harsen wordt niet aanbevolen, aangezien een gecontroleerd onderzoek geen significant effect op de overleving liet zien.⁴⁷

Hoogvolume-plasmaferese liet in ongecontroleerde onderzoeken zien dat er een tijdelijk gunstig effect op de hemodynamica en de ernst van hepatische encefalopathie is.⁴⁸

Hetzelfde geldt voor het *molecular adsorbent recirculating system* (MARS), dat gebruikmaakt van extracorporele adsorptie van eiwitgebonden stoffen aan een circulerend albumine in het badcompartiment achter een semi-permeabele membraan. Niet-gecontroleerde onderzoeken tonen gunstige effecten op de biochemische parameters en hepatische encefalopathie, maar niet op de overleving van de patiënten met ALF.^{46,49,50}

De bioartificiële lever (BAL) is nog in het experimentele stadium.⁵¹ Celtransplantatie ter behandeling van acuut leverfalen is in het dierexperiment wel succesvol gebleken. Bij mensen zijn er enkele positieve casuïstische mededelingen over het effect van celtherapie bij acuut leverfalen.⁵²

Samenvattend zijn alle artificiële leversupportsystemen nog steeds experimenteel. Hoogvolume-plasmaferese en MARS-behandeling lijken zinvol ter ondersteuning van de falende ontgiftende werking, maar hebben geen effect op de overleving.

Levertransplantatie

Levertransplantatie heeft de prognose van het acuut leverfalen sterk verbeterd. Was de overleving zonder transplantatie 20-30%, met transplantatie is deze gestegen naar 60% of hoger.⁵³⁻⁵⁹

Dat de overleving na transplantatie bij acuut leverfalen 20-30% lager ligt in vergelijking met chronisch leverfalen, komt vooral door de neurologische complicaties en infecties. Verder overlijdt 15% van de patiënten op de wachtlijst voordat een geschikte lever beschikbaar is.

Na de eerste periode is de overleving niet anders dan bij chronisch leverlijden en wordt deze vooral bepaald door bijwerkingen van de immunosuppressieve therapie, zoals een verhoogde kans op maligniteiten, infecties en cardiovasculaire problemen.

Referenties

Referentie	Bewijskracht
1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. <i>Prog Liver Dis</i> 1970;3:282-98.	D
2. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. <i>Lancet</i> 1993;342(8866):273-5.	D
3. Muto Y, Nouri-Aria KT, Meager A, Alexander GJ, Eddleston AL, Williams R. Enhanced tumour necrosis factor and interleukin-1 in fulminant hepatic failure. <i>Lancet</i> 1988;2(8602):72-4.	C
4. Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). <i>Eur J Biochem</i> 1990;192(2):245-61.	C
5. Simpson KJ. Cytokines, for better or worse? <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> 1999;11(9):957-66.	D
6. Lee WM. Acute liver failure. <i>N Engl J Med</i> 1993;329(25):1862-72.	D
7. Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, Vliet HH van. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. <i>Hepatology</i> 1986;6(1):79-86.	C
8. Colquhoun SD, Lipkin C, Connelly CA. The pathophysiology, diagnosis, and management of acute hepatic encephalopathy. <i>Adv Intern Med</i> 2001;46:155-76.	D
9. Moore K. Renal failure in acute liver failure. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> 1999;11(9):967-75.	D
10. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. <i>Hepatology</i> 1990;11(1):49-53.	C
11. Keays R, Potter D, O'Grady J, Peachey T, Alexander G, Williams R. Intracranial and cerebral perfusion pressure changes before, during and immediately after orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. <i>Q J Med</i> 1991;79(289):425-33.	C
12. Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC, Washington DE, Read AE, Wright TL, et al. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. <i>Hepatology</i> 1992;16(1):1-7.	C
13. Detry O, Arkadopoulos N, Ting P, Kahaku E, Margulies J, Arnaout W, et al. Intracranial pressure during liver transplantation for fulminant hepatic failure. <i>Transplantation</i> 1999;67(5):767-70.	B

Referentie	Bewijskracht
14. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. <i>Lancet</i> 1993;341(8838):157-8.	A
15. Davies MH, Mutimer D, Lowes J, Elias E, Neuberger J. Recovery despite impaired cerebral perfusion in fulminant hepatic failure. <i>Lancet</i> 1994;343(8909):1329-30.	C
16. Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. <i>Hepatology</i> 2000;32(3):536-41.	B
w Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. <i>Gut</i> 1982;23(7):625-9.	A2
18. Hanid MA, Davies M, Mellon PJ, Silk DB, Strunin L, McCabe JJ, et al. Clinical monitoring of intracranial pressure in fulminant hepatic failure. <i>Gut</i> 1980;21(10):866-9.	B
19. Forbes A, Alexander GJ, O'Grady JG, Keays R, Gullan R, Dawling S, et al. Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure. <i>Hepatology</i> 1989;10(3):306-10.	C
20. Strauss G, Hansen BA, Knudsen GM, Larsen FS. Hyperventilation restores cerebral blood flow autoregulation in patients with acute liver failure. <i>J Hepatol</i> 1998;28(2):199-203.	C
21. Cordoba J, Crespín J, Gottstein J, Blei AT. Mild hypothermia modifies ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. <i>Gastroenterology</i> 1999;116(3):686-93.	
22. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Restoration of cerebral blood flow autoregulation and reactivity to carbon dioxide in acute liver failure by moderate hypothermia. <i>Hepatology</i> 2001;34(1):50-4.	B
23. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Metha RL, et al. Intensive care of patients with acute liver failure etc. <i>Crit Care Med</i> 2007;35:2499-508.	A1
24. Blanc P, Daures JP, Liautard J, Buttigieg R, Desprez D, Pageaux G, et al. [Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial]. <i>Gastroenterol Clin Biol</i> 1994;18(12):1063-8.	A2
25. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. <i>Hepatology</i> 2004;39:299-301.	B

Referentie	Bewijskracht
26. Ware AJ, Jones RE, Shorey JW, Combes B. A controlled trial of steroid therapy in massive hepatic necrosis. <i>Am J Gastroenterol</i> 1974;62(2):130-3.	A2
27. Redeker AG, Schweitzer IL, Yamahiro HS. Letter: Randomization of corticosteroid therapy in fulminant hepatitis. <i>N Engl J Med</i> 1976;294(13):728-9.	A2
28. Rakela J. A double blinded randomised trial of hydrocortisone in acute hepatic failure: acute hepatic failure study group. <i>Gastroenterol</i> 1979;76:1297.	A2
29. Nisman RM, Ganderson AP, Vlahcevic ZR, Gregory DH. Acute viral hepatitis with bridging hepatic necrosis. An overview. <i>Arch Intern Med</i> 1979;139(11):1289-91.	D
30. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, Jones EA, Micetich KC, Young RC, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. <i>Ann Intern Med</i> 1982;96(4):447-9.	C
31. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. <i>N Engl J Med</i> 1992;326(8):507-12.	A2
32. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. <i>N Engl J Med</i> 1991;324(26):1852-7.	C
33. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. <i>Lancet</i> 1990;335(8705):1572-3.	B
34. Davis M. Protective agents for acetaminophen overdose. <i>Semin Liver Dis</i> 1986;6(2):138-47.	D
35. Polson J, Lee WM; American Association for the study of liver disease. AASLD position paper: the management of acute hepatic failure. <i>Hepatology</i> 2005;41:1179-97.	A2
36. Munoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. <i>Semin Liver Dis</i> 1993;13(4):395-413.	D
37. Preston FE. Haemorrhagic diathesis and control. In: Williams RHR (ed). <i>Acute liver failure: improved understanding and better therapy</i> . London: Mitler Press, 1991:3609.	D
38. Shami VM, Caldwell SH, Hespeneheide EE, Arsenau KO, Bickston SJ, Macik BG. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. <i>Liver Transpl</i> 2003;9:138-43.	B

Referentie	Bewijskracht
39. Caldwell SH, Chang C, Macik BG. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as a hemostatic agent in liver disease: a break from convention in need of controlled trials. <i>Hepatology</i> 2004;39:592-8.	D
40. Rolando N, Wade JJ, Stangou A, et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure. <i>Liver Transpl Surg</i> 1996;2(1):8-13.	B
41. Conrad SA. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: causes and treatment modalities. <i>Crit Care Med</i> 2002;30:S365-9.	A1
42. MacDougall BR, Williams R. H2-receptor antagonist in the prevention of acute upper gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure: a controlled trial. <i>Gastroenterology</i> 1978;74(2 Pt 2):464-5.	B
43. Stricker B. Drug-induced hepatic injury. Elsevier. 2nd edn. 1992. pp 51-70.	D
44. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. <i>Crit Care Med</i> 1993;21(3):328-38.	A2
45. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. <i>Liver Transpl</i> 2000;6(3):277-86.	A2
46. Awad SS, Swaniker F, Magee J, Punch J, Bartlett RH. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. <i>Surgery</i> 2001;130(2):354-62.	C
47. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. <i>Gastroenterol</i> 1988;94(5 Pt 1):1186-92.	A2
48. Yamazaki Z, Kanai F, Idezuki Y, Inoue N. Extracorporeal methods of liver failure treatment. <i>Biomater Artif Cells Artif Organs</i> 1987;15(4):667-75.	C
49. Abraham RB, Szold O, Merhav H, Biderman P, Kidron A, Nakache R, et al. Rapid resolution of brain edema and improved cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure patients. <i>Transplant Proc</i> 2001;33(6):2897-9.	C
50. Jalan R, Williams R. Improvement in cerebral perfusion after MARS therapy: further clues about the pathogenesis of hepatic encephalopathy? <i>Liver Transpl</i> 2001;7(8):713-5.	D

Referentie	Bewijskracht
51. Watanabe FD, Mullon CJ, Hewitt WR, Arkadopoulos N, Kahaku E, Eguchi S, et al. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. <i>Ann Surg</i> 1997;225(5):484-91; discussion 491-4.	C
52. Habibullah CM, Syed IH, Qamar A, Taher-Uz Z. Human fetal hepatocyte transplantation in patients with fulminant hepatic failure. <i>Transplantation</i> 1994;58(8):951-2.	C
53. De Knecht RJ, Schalm SW. Fulminant hepatic failure: to transplant or not to transplant. <i>Neth J Med</i> 1991;38(3-4):131-41.	D
54. Detre K, Belle S, Beringer K, Daily OP. Liver transplantation for fulminant hepatic failure in the United States: October 1987 through December 1991. <i>Clin Transplant</i> 1994;8(3 Pt 1):274-80.	C
55. Castells A, Salmeron JM, Navasa M, Rimola A, Salo J, Andreu H, et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. <i>Gastroenterol</i> 1993;105(2):532-8.	C
56. Metselaar HJ, Tilanus HW, IJzermans JN, Groenland TN, Berg B van den, Schalm SW. [Criteria for and results of liver transplantation in patients with acute liver insufficiency]. <i>Ned Tijdschr Geneesk</i> 1994;138(38):1901-4.	C
57. Rave S de, Tilanus HW, Linden J van der, Man RA de, Berg B van der, Hop WJ, et al. The importance of orthotopic liver transplantation in acute hepatic failure. <i>Transpl Int</i> 2002;15(1):29-33.	C
58. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. <i>Gastroenterol</i> 1989;97(2):439-45.	C
59. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. <i>Hepatology</i> 1986;6(4):648-51.	C

Afkortingen bij richtlijn Acuut leverfalen

ALF	acuut leverfalen
ARDS	adult respiratory-distress syndrome
CPP	cerebrale perfusiedruk
CVVH	continue venoveneuze hemofiltratie
DIC	disseminated intravascular coagulation; diffuse intravasale stolling
ESDEP	solvent/detergent virus inactivated plasma
FFP	fresh frozen plasma
HBV	hepatitis-B-virus
HSV	herpes simplexvirus
ICP	intracraniale druk
INR	international normalized ratio
KF	kayser-fleisner-ring
MAP	mean arterial pressure; gemiddelde arteriële bloeddruk
MARS	molecular adsorbent recirculating system
MoF	multi-orgaanfalen
NAC	N-acetylcysteïne
OLT	orthotope levertransplantatie
PTT	protrombinetijd
SDD	selectieve darmdecontaminatie

Addendum

Indeling van de literatuur naar mate van bewijskracht, volgens CBO

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

- A1 systemische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
- B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek)
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld werkgroepleden

Voor artikelen betreffende diagnostiek

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de daarop gebaseerde conclusies

- 1 één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijke van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
- 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Overige aspecten

De aanbevelingen in de richtlijn worden niet alleen op basis van wetenschappelijk bewijs geformuleerd. Andere overwegingen zoals expertinbreng of kostenaspecten zijn (soms zwaarwegend maar) expliciet van invloed op de aanbevelingen