


# Richtlijn NGMDL



‘Richtlijn acuut leverfalen’

**Commissie Kwaliteit van het Nederlands Genootschap  
van Maag-Darm-Leverartsen**

*vastgesteld door ledenvergadering d.d. 7 oktober 2005.*



## INHOUDSOPGAVE

<b>VOORWOORD .....</b>	<b>2</b>
<b>SAMENSTELLING WERKGROEP.....</b>	<b>3</b>
<b>SAMENVATTING MET AANBEVELINGEN .....</b>	<b>4</b>
<b>INLEIDING.....</b>	<b>6</b>
BEGRIPSBEPALING .....	6
DEFINITIES.....	6
PATHOGENESE .....	7
PATHOFYSIOLOGIE.....	7
EPIDEMIOLOGIE .....	8
<b>DIAGNOSTIEK.....</b>	<b>9</b>
ANAMNESE .....	9
LICHAMELIJK ONDERZOEK.....	9
AANVULLEND ONDERZOEK .....	9
INTRACRANIËLE DRUKMETING.....	10
EVALUATIE.....	10
<b>BEHANDELING .....</b>	<b>11</b>
INTRACRANIËLE HYPERTENSIE.....	11
<i>Algemene maatregelen .....</i>	<i>11</i>
<i>Specifieke maatregelen .....</i>	<i>11</i>
CORTICOSTEROÏDEN .....	12
N-ACETYL CYSTEINE .....	12
CARDIOVASCULAIRE ONDERSTEUNING .....	13
BEADEMING .....	13
STOLLINGSCORRECTIE.....	13
ANTIVIRALE THERAPIE .....	14
ANTIBIOTICA.....	14
ZUURREMMING.....	14
VOEDING .....	15
NIERFUNCTIEVERVANGING .....	15
LEVERFUNCTIEVERVANGING.....	15
LEVERTRANSPLANTATIE .....	16
<b>REFERENTIES .....</b>	<b>17</b>
TABEL 1:    INDICATIES VOOR HIGH URGENCY LEVERTRANSPLANTATIE .....	19
TABEL 2:    OORZAKEN VAN ACUUT LEVERFALEN.....	20
TABEL 3:    LIJST VAN VOORBEELDEN VAN GENEESMIDDELEN DIE ACUUT LEVERFALEN KUNNEN GEVEN .....	21
TABEL 4A:    GRADERING HEPATISCHE ENCEFALOPATHIE.....	22
TABEL 4B:    GLASGOW COMA SCHAAL .....	22
TABEL 5:    BEPALING PROGNOSE ACUUT LEVERFALEN .....	23
TABEL 6:    AANVULLEND ONDERZOEK .....	24
TABEL 7:    KLINISCHE TEKENEN VAN VERHOOGDE ICP .....	25
TABEL 8:    FACTOREN DIE (TIJDELIJKE) ICP STIJGING GEVEN.....	26
TABEL 9:    OVERLEG MET EEN TRANSPLANTATIECENTRUM .....	27
<b>AFKORTINGEN BIJ RICHTLIJN ACUUT LEVERFALEN .....</b>	<b>28</b>

**ADDENDUM: INDELING VAN DE LITERATUUR NAAR BEWIJSKRACHT ..... 29****VOORWOORD**

De richtlijn Acut leverfalen is ontwikkeld in het kader van het om evidence-based richtlijnen op te stellen voor een aantal ziektebeelden uit de acute inwendige geneeskunde. Voorafgaand aan het bepalen van de onderwerpen is een inventarisatie verricht van de in de Nederlandse opleidingsziekenhuizen aanwezige lokale richtlijnen of protocollen. Daarbij kwam acut leverfalen naar voren als een onderwerp waarvoor vaak een richtlijn of protocol bestond.

**DOELSTELLING**

De richtlijn behandelt het beleid bij patiënten met acut leverfalen in de internistische praktijk.

**RICHTLIJNGEBRUIKERS**

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

**ONAFHANKELIJKHEID WERKGROEPLEDEN**

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

**WERKWIJZE VAN DE WERKGROEP**

Aan het opstellen van deze richtlijn is een oriënterende inventarisatie van bestaande protocollen in een aantal Nederlandse ziekenhuizen (academisch en niet-academisch) voorafgegaan.

Informatie werd betrokken uit bestaande Hepatologie handboeken (Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Eds Mc Intyre, Benhamou, Bircher, Rizetto and Rodes; Hepatology, a textbook of liver disease. Eds Zakim and Boyer) en een literatuur search via Medline: 1990-2001 onder trefwoorden 'acute liver failure', 'fulminant hepatic failure' and 'emergency liver transplantation'. Daarnaast is in Embase: 1990-2001 gezocht onder de trefwoorden liver failure, liver insufficiency, hepatic failure, hepatic insufficiency, naar meta-analyses, systematic reviews en randomised controlled trials.

Op onderdelen waarover discussie was, zoals meting van intracraniale druk en gebruik van corticosteroïden werd tevens gericht gezocht onder de betreffende termen.

Onderdelen van de richtlijn werden door individuele leden van de commissie ter hand genomen.

Geproduceerde teksten werden rondgestuurd en in vier 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 twee externe deskundigen: Prof. P.L.M. Jansen, hoogleraar Gastro-enterologie, Academisch Ziekenhuis Groningen en Dr. B. van den Berg, intensivist, Erasmus MC Rotterdam.

#### BETEKENIS VAN DE RICHTLIJN

De richtlijn vormt een leidraad voor de behandeling van patiënten met acuut leverfalen; het is geen voorschrift. In individuele gevallen kan het nodig of wenselijk zijn van de richtlijn af te wijken.

#### HERZIENING VAN DE RICHTLIJN

Uiterlijk 5 jaar na aanneming van de richtlijn zal worden beoordeeld of herziening 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 5 jaar.

#### **SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP**

Dr. R.A.F.M. Chamuleau, internist, voorzitter, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Dr. H.J. Metselaar, maag-, darm- en leverarts, secretaris, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Dr. R.A. de Man, maag-, darm- en leverarts, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Dr. R.A. de Vries, internist, maag-, darm- en leverarts, Afdeling Inwendige Geneeskunde, Rijnstate Ziekenhuis Arnhem

Mw. Drs. A.T.M. Jorna, internist, coördinator namens de Commissie Richtlijnontwikkeling NIV

## SAMENVATTING MET AANBEVELINGEN

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

Voor klinisch gebruik wordt onderscheid gemaakt tussen hyperacuut, acuut en subacuut leverfalen.

Hyperacuut is gedefinieerd als het optreden van hepatische encefalopathie binnen 7 dagen na het begin van de geelzucht; acuut als dit gebeurt tussen 8 en 28 dagen en subacuut binnen 5-12 weken.

De aetiologie is variabel: acute virale infecties, paracetamol intoxicaties, idiosyncrasie op sommige geneesmiddelen zijn de meest frequente oorzaken. In 15-25% der gevallen kan geen oorzaak aangetoond worden.

De behandeling van een patiënt met acuut leverfalen bestaat uit 3 onderdelen:

1. 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 patiënt aan te melden voor een levertransplantatie.

Bij coma graad 3 en hoger is behandeling op een afdeling Intensieve Zorg met mogelijkheden tot kunstmatige beademing en nierfunctievervangende behandeling absoluut noodzakelijk.

Punten van bijzondere aandacht zijn de verhoogde kans op hypoglycemie, bloedingscomplicaties, hepatorenaal syndroom en hersenoedeem. Dit laatste is één van de belangrijkste doodsoorzaken. Om die reden wordt registratie van de intracraniale druk met een epidurale druktransducer aanbevolen in die centra waar de betreffende expertise voorhanden is; hersendrukverlagende behandelingen kunnen dan op geleide hiervan bijgesteld worden.

Doel van behandeling is om de intracraniale druk (ICP) beneden 20 mmHg te houden en de cerebrale perfusiedruk (CPP) boven 50 mmHg.

De mortaliteit van acuut leverfalen is heden ten dage ondanks maximale intensieve zorg nog steeds hoog en wordt op 60 à 85% geschat. Orthotopie levertransplantatie (OLT) 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 gevoerd te worden met één van de drie levertransplantatiecentra in Nederland (Erasmus MC binnen kantooruren 010-4632963, buiten kantooruren 010-4639222, vragen naar dienstdoende hepatoloog; LUMC 071-5269111; AZG 050-3616161). De indicaties voor high urgency levertransplantatie zijn aangegeven in tabel 1.

ICU Behandeling Acuut Leverfalen met dreigend Multi Orgaan Falen (MOF):

#### Algemene maatregelen

Bewijs

kracht

- |                |    |  |
|----------------|----|--|
| D              | 1. | Handhaving van de mean arterial pressure (MAP) op tenminste 60 mmHg door monitoring van volumestatus, vochtbeleid en gebruik van vasopressoren   |
|                | 2. | Correctie van electrolyten (inclusief calcium, magnesium) en glucose   |
| A <sub>2</sub> | 3. | In geval van nierfalen preventie en behandeling van overvulling, zo nodig nierfunctie-<br>vervangende behandeling, hiervoor lijkt continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH)<br>de behandelmethode van voorkeur  |
| D              | 4. | Behandeling hypertensie, bij voorkeur niet met nitroprusside (doch met esmolol of<br>labetalol)  |
| B              | 5. | Profylactisch antibiotica (cephotaxim 4 x 1 gram i.v. dd gecombineerd met<br>flucloxacilline 3 x 500 mg dd of gecombineerd met vancomycine 4 x 500 mg dd op<br>geleide van de nierfunctie) na afname van kweken van bloed, van urine en uit de neus.<br>Schimmel preventie ter beoordeling aan het TX centrum. |
| D              | 6. | Kunstmatische beademing bij coma graad 3 of hoger als anticipatie op dreigende apnoe   |
| B              | 7. | Preventieve behandeling van insulden   |
| D              | 8. | Voorkomen van factoren die stijging van ICP geven  |

#### Specifieke maatregelen

- |                |    |  |
|----------------|----|--|
| A <sub>2</sub> | 1. | Bij verhoogde ICP Mannitol.<br>Een bolus Mannitol 20% (0.5-1 g/kg) in 30 minuten is geïndiceerd als de ICP langer<br>dan 5 minuten boven 20 mmHg blijft. De toediening kan herhaald worden zolang de<br>serumosmolaliteit onder 320 mosmol/kg blijft   |
| B              | 2. | N-Acetylcysteïne (NAC) dient altijd gegeven te worden bij (verdenking op) paracetamol<br>intoxicatie: oplaaddosering is 150 mg/kg i.v. in 5% glucose gedurende 1 uur en<br>onderhoudsdosering: iedere 4 uur 75 mg/kg, gedurende 2 à 5 dagen afhankelijk van het<br>resultaat (bij klinisch en biochemisch herstel kan NAC gestaakt worden) |
| A <sub>2</sub> | 3. | Voor corticosteroiden is geen plaats, met uitzondering van acuut leverfalen t.g.v.<br>opvlamming van hepatitis B na onderbreking van immuunsuppressieve therapie of<br>alcoholische hepatitis  |

D	4. Stollingscorrectie alleen in geval van bloeding of geplande invasieve ingreep
---	--

## 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 progressie variabel kan zijn, mede onder invloed van co-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.

### DEFINITIES

Volgens de definitie van Trey en Davidson (1) is er sprake van acuut leverfalen als er een hepatische encefalopathie ontstaat binnen 8 weken na de eerste symptomen in een tevoren gezond individu. Alhoewel het meest gebruikt, zijn er vele andere definities in de literatuur te vinden. Voor klinisch gebruik is het onderscheid tussen hyperacuut, acuut en subacuut leverfalen volgens O'Grady (2) zeer bruikbaar. Deze onderverdeling is gebaseerd op klinische uitingen en prognose. Hyperacuut is gedefinieerd als het optreden van hepatische encefalopathie binnen 7 dagen na het begin van de geelzucht. De meest voorkomende oorzaken zijn paracetamol intoxicatie en acute hepatitis A virus infectie. Ongeveer 30% van de patiënten overleeft zonder een transplantatie. Acuut leverfalen wordt gekenmerkt door het optreden van hepatische encefalopathie tussen de 8 en 28 dagen. De kans op het ontstaan van hersenoedeem is groot en de overleving is dan zonder transplantatie is minder dan 10%. Er is sprake van subacuut leverfalen als de hepatische encefalopathie ontstaat binnen 5-12 weken. Hoewel de kans op het ontstaan van hersenoedeem klein is, is de overleving vergelijkbaar met die bij acuut leverfalen. De definitie van acuut leverfalen gebaseerd op het feit dat bij een tevoren gezond persoon encefalopathie ontstaat en de plasmaconcentratie van stollingsfactor V onder 50% daalt, is van Franse hepatologen en wordt niet door deze commissie aanbevolen.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> De definitie van het syndroom wordt soms ten onrechte gebruikt als een acute verslechtering van de leverfunctie optreedt bij een patiënt met preëxistent leverlijden: voorbeelden zijn een hepatitis Delta virus infectie bij een patiënt met chronische hepatitis B virus infectie of een acute alcoholische hepatitis bij een patiënt met levercirrose. Het is aan te bevelen om voor dergelijke ziektebeelden de term "acute on chronic" te reserveren.

## PATHOGENESE

Mediatoren die betrokken zijn bij de pathogenese van de acute levercel beschadiging zijn cytokines, zoals tumor necrosis factor  $\alpha$  en metabolieten van arachidonzuur, zoals leukotrienen, prostaglandines  $D_2$ ,  $F_{2\alpha}$  en tromboxane  $A_2$  (3-5). Een ander belangrijk mechanisme voor de levercelbeschadiging is de depletie van intracellulair glutathion.

Hepatitisvirussen en medicamenten zijn de twee belangrijkste oorzaken van acut leverfalen. In een periode van 10 jaar werden in het Erasmus MC Rotterdam 75 patiënten gezien met acut leverfalen. Bij ongeveer 2/3 van de patiënten kon een oorzaak worden aangetoond (Tabel 2). Hepatitis B virus was met 16% de meest voorkomende oorzaak. Medicamenten waren bij 31% van de patiënten de oorzaak van het leverfalen.

Paracetamol was bij 11 patiënten de oorzaak, relatief weinig in vergelijking met Engeland en Amerika (6). Medicamenten kunnen door een direct toxisch effect (voorbeeld: paracetamol), dan wel door een idiosyncratische reactie levercelnecrose geven (Tabel 3). 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-isoenzym induceren.

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

## PATHOFYSIOLOGIE

Centraal in het klinisch beeld staat de massale levercelnecrose, welke aanleiding geeft tot leverinsufficiëntie met als uitingen geelzucht, stollingsstoornissen en hypoglycemie. 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). Benzodiazepine-achtige stoffen zijn mogelijk betrokken bij het ontstaan van de hepatische encefalopathie. Daarnaast spelen allerlei extrahepatische factoren, zoals hypoglycemie, 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 IV voor (8).

Nierinsufficiëntie (urineproductie  $<300$  ml/24 uur en een serumcreatinine  $>300$   $\mu\text{mol/l}$ ) komt voor bij ongeveer 70% van de patiënten met een paracetamol intoxicatie 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 acut 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 van Amerika worden 2000 gevallen per jaar gezien. Naar schatting gaat het in Nederland om ongeveer 100 patiënten per jaar (6).

## DIAGNOSTIEK

Bij een tevoren gezond individu ontstaat in korte tijd naast icterus, het klinische beeld van encefalopathie: gedragsveranderingen, verwardheid, hoofdpijn en bewustzijnschommelingen. In een later stadium (sub)coma (Tabel 4).

Het ziektebeloop wordt vervolgd 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 apnoe, functionele nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom), pancreatitis en sepsis (multi-orgaanfalen).

Voor het bepalen van de prognose en de indicatiestelling levertransplantatie wordt gebruikt gemaakt van twee gevalideerde prognostische modellen (de King's College- en Clichy-criteria (Tabel 5)).

### ANAMNESE

Bij de anamnese dient speciaal aandacht geschonken te worden aan vroegere ziekten en operaties, duur en beloop van de ziekte, leefgewoonten (relaties, beroep, reizen), gebruik van genees- en genotmiddelen, psychosociale situatie, familieanamnese.

Een vroegtijdige (hetero) anamnese is essentieel om een eventuele oorzaak op te sporen als mede om een behandelingsplan op te kunnen stellen.

### LICHAMELIJK ONDERZOEK

Naast het algemene onderzoek dient speciaal aandacht geschonken te worden aan de eventuele aanwezigheid van icterus, encefalopathie, stigmata van chronisch leverlijden als spider naevi, erythema palmare en collaterale vaattekening, tekenen van hemorrhagische diathese, Kayser-Fleischer (KF) ringen.

### 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 speciaal. De diagnostiek naar etiologie wordt uiteraard direct ingezet, doch de uitslagen zijn in het algemeen pas later bekend en beïnvloeden derhalve de behandeling in de acute fase vaak slechts in beperkte mate (Tabel 6).

Ook beeldvormend onderzoek, met name specifiek gericht op leverpathologie, is essentieel te weten echo-Doppler lever, CT-scan buik (met risico van verdere nierfunctieverslechtering door röntgencontrast bij een patiënt met een reeds instabiele circulatie en hepatorenaal syndroom). Specifiek wordt gelet op de grootte van lever en milt, het open zijn en de flowrichting van de poortader, open zijn van de levervenen en eventuele aanwezigheid van collateralen en ascites.

#### INTRACRANIËLE DRUKMETING

Hersenoedeem, leidend tot een stijgen van de intracraniële druk (ICP), komt voor bij 50-80% van de patiënten met acut leverfalen en is de belangrijkste doodsoorzaak bij deze patiënten. De hersenfunctie en de reversibiliteit van schade wordt 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 verbetert (11-13), terwijl het plaatsen van de meest gebruikte epidurale transducer in circa 4% van de patiënten morbiditeit (infectie, bloeding) en in 1% mortaliteit kan induceren (14).

Bij patiënten met acut leverfalen wordt een significante stijging van de ICP gevolgd door progressie van het coma naar stadium III of IV. De klinische symptomen van ICP verhoging zijn ongevoelig en weinig specifiek in vergelijking met de ICP-monitoring en worden beïnvloed door andere intensive-care-interventies (Tabel 7).

De rol van de MRI of CT-scan ligt met name in het uitsluiten van spontane intracraniële bloedingen of het optreden van bloedingen in relatie tot de plaatsing van de ICP katheter.

Bij een ICP >60 mm Hg is slechts bij uitzondering sprake van neurologisch herstel, ook na een levertransplantatie (15).

#### EVALUATIE

Overleg met een transplantatiecentrum (Tabel 1, 8) over een patiënt met acut 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!).

Bij twijfel over diagnostiek is overleg met een transplantatiecentrum aangewezen. Dit geldt in het bijzonder voor invasief onderzoek als een leverbiopsie. Indien hiertoe een bijzondere indicatie bestaat, 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 laboratorium parameters, waarbij met name de stollingsparameters centraal staan (protrombinetijd en factor V).

## BEHANDELING

De patiënt dient opgenomen te worden op een afdeling waar intensieve zorg mogelijk is met nauwgezette monitoring van kliniek, naast de gevolgen van acute leverinsufficiëntie met name aandacht 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 (berucht voorbeeld is het profylactisch geven van stollingsfactoren).

### INTRACRANIËLE HYPERTENSIE

Registratie van de intracranieële druk met een epidurale druktransducer wordt aanbevolen in die centra waar de betreffende expertise voorhanden is; hersendrukverlagende behandelingen kunnen dan op geleide hiervan bijgesteld worden.

Doel van behandeling is om de ICP beneden 20 mm Hg te houden en de CPP boven 50 mm Hg. De behandeling is effectief bij ongeveer 30% van de behandelde patiënten.

Beeldvorming van de hersenen middels CT of MRI wordt aanbevolen in geval van verdenking op intracranieële bloeding. Men realiseert zich dat beide onderzoeken het nadeel hebben dat de patiënt langere tijd minder goed bewaakt kan worden.

### Algemene maatregelen

- Handhaving van de MAP op ten minste 60 mm Hg door monitoring van de volumestatus, vochtbeleid en gebruik van vasopressoren.
- Preventie en behandeling van overvulling. CVVH lijkt de behandelmethode van voorkeur bij nierfalen.
- Voorkomen van factoren die een ICP stijging geven (Tabel 9).
- Preventieve behandeling van epileptische insulsten met diphantoïne (15 mg/kg als bolus en aansluitend 300 mg per 24 uur intraveneus) (16).
- Correctie van electrolyten, o.a. geïoniseerd calcium, magnesium en glucose.

### Specifieke maatregelen

- Mannitol. Toediening als bolus (20% 0,5-1 g/kg) in 30 minuten als ICP langer dan 5 minuten boven 20 mm Hg blijft (17, 18). De toediening kan herhaald worden zolang de serum osmolaliteit onder 320 mosmol/kg blijft.
- Barbituraten. Bij patiënten met een verhoogde ICP en onvoldoende reagerend op mannitol, kan pentobarbital gegeven worden (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 graden Celsius 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 NH<sub>3</sub> opname. Er zijn aanwijzingen dat de autoregulatie van de cerebrale bloeddorstroming verbetert. Deze gegevens moeten echter nog in grotere series bevestigd worden, voordat milde koeling voor patiënten met ALF als onderdeel van de standaardbehandeling kan worden aanbevolen.
- Lactulose en Neomycine. Het geven van lactulose en eventueel neomycine oraal heeft geen effect op de hepatische encefalopathie bij acuut leverfalen, in tegenstelling tot lactulose clysmata. 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 (23).

#### CORTICOSTEROÏDEN

Diverse gecontroleerde klinische studies (24-27) tonen een ongunstig effect aan van corticosteroiden bij patiënten met acuut leverfalen. Mogelijk zijn hierop een tweetal uitzonderingen.

Opvlamming van hepatitis B. Onderbreking van immunosuppressieve therapie bij een HBsAg dragerschap kan een acuut leverfalen uitlokken. Corticosteroiden kunnen dan de immuungemedieerde reactivatie van celnecrose onderdrukken (28).

Alcoholische hepatitis. In een publicatie van Ramond et al (29) 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.

#### 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 in alle gevallen waar anamnese en/of verhoogde bloedspiegelwaarden van paracetamol verdenking geven op intoxicatie of op een bijdrage van paracetamol aan het beeld van acute levernecrose (30-32), gegeven te worden.

#### CARDIOVASCULAIRE ONDERSTEUNING

Het hemodynamisch profiel van acut leverfalen lijkt op dat van sepsis, met een hoge cardiac output, lage perifere vaatweerstand en een (relatieve) arteriële hypotensie. Intravasculaire volumesuppletie met colloïden of erythrocyten (als de hematocriet lager is dan 30%) verdient de voorkeur. Het gebruik van fresh frozen plasma of ESDEP 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 (33).

Het gebruik van een Swan Ganz katheter is alleen geïndiceerd bij patiënten met een progressief nierfalen of bij onvoldoende reactie op het geven van colloïden. Idealiter moet de PCWP tussen 8-12 mm Hg zijn en moet gemiddeld de systemische bloeddruk tenminste 60 mm Hg zijn.

Bij hypertensie (diastolische bloeddruk >110 mm Hg) wordt geadviseerd om dit te behandelen met esmolol of labetalol. Geadviseerd wordt een vaatverwijder, zoals nitroprusside 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 afnames van bloed makkelijk te maken.

#### BEADEMING

Hepatische encefalopathie graad 3 of hoger gaat gepaard met een respiratoire insufficiëntie door hypoventilatie. Vroegtijdige intubatie en beademing zijn dan noodzakelijk. Bij 30 % van de patiënten met ALF treedt ARDS op. Voor de meeste patiënten is 'assisted ventilation' geschikt. Verslapping of sedatie met benzodiazepinen wordt ontraden tenzij de onrust een bijdragende factor tot ICP verhoging is (tabel 8). Er is onvoldoende bewijs dat hyperventilatie de ICP verlaagt.

#### 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 DIC en fibrinolyse. Vaak is er een verlaagd aantal bloedplaatjes ( $<100 \times 10^9/l$ ) en soms een trombopathie. 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 ESDEP/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 (34).

#### ANTIVIRALE THERAPIE

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

De rol van lamivudine bij de behandeling van acuut leverfalen door het hepatitis B virus is niet duidelijk. Immers ten tijde van het klinische beeld is de hoeveelheid virus in het bloed in de meeste gevallen laag en daarom zal theoretisch de behandeling weinig effectief zijn.

#### ANTIBIOTICA

Bacteriële en schimmelinfecties komen frequent voor bij patiënten met acuut leverfalen. In een studie bij 50 patiënten met acuut leverfalen had 80% een infectie (10). Een verminderde opsonine activiteit 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 prospectieve studie bij 108 patiënten met acuut leverfalen hebben Rolando en collegae aangetoond dat het systemisch geven van cefalosporinen zinvol is, maar dat selectieve darmdecontaminatie (DD) niet nuttig lijkt (35). In de groep met DD werden 15 infectie-episodes gezien bij 10 van de 47 (21%) patiënten en in de groep zonder DD werden 17 infectie-episodes bij 12 van de 61 (20%) patiënten vastgesteld.

Geadviseerd wordt na afname van kweken (neus, bloed en urine) te starten met Cephalexim (3<sup>e</sup> generatie Cefalosporine) 4 x 1 gram intraveneus dd **gecombineerd met flucloxacilline 3 x 500 mg dd of gecombineerd met vancomycine 4 x 500 mg dd** op geleide van de nierfunctie. Op geleide van de kweken wordt dit zonedig aangepast. De beslissing tot preventie van schimmelinfectie wordt in overleg met het TX centrum genomen.

#### ZUURREMMING

Profylaxe van gastro-intestinale bloedingen wordt aanbevolen (36). Eerste keuze is een protonpomp remmer, alhoewel hiervan ook hepatotoxiciteit is beschreven (37). Sucralfaat is mogelijk net zo effectief als H<sub>2</sub>-receptorblokkers in de preventie van gastro-intestinale bloedingen bij de ICU-patiënt. Een recente meta-analyse toont aan dat bij patiënten op de intensieve zorg ranitidine geen gastrointestinale bloedingen kan voorkómen, maar dat het risico van het ontstaan van longontsteking is toegenomen (38). Ook studies met sucralfaat zijn niet eensluidend (39, 40).

## VOEDING

Er zijn geen studies verricht om de keuze van voeding (enteraal versus parenteraal) bij patiënten met ALF wetenschappelijk 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 glucose oplossingen, waarbij gestreefd wordt naar 35-50 kcal/kg/dag om de dagelijkse caloriebehoefte te dekken en de kans op hypoglycemieën te verminderen. Het aanbrengen van een centrale lijn is een vereiste. Het geven van intraveneuze vetoplossingen, aminozuren (al dan niet vertakte ketens) is volgens de huidige inzichten niet bijdragend.

## NIERFUNCTIEVERVANGING

Acuut leverfalen kan gecompliceerd worden door prerenale nierinsufficiëntie, hepatorenaal syndroom, acute tubulusnecrose en medicamenteus geïnduceerde nefrotoxiciteit. Frequente bepaling van serum creatinine, urine productie, natriumexcretie en bepaling van vullingsdrukken zijn nodig om nierinsufficiëntie vroegtijdig op te sporen en eventueel te behandelen. Door het leverfalen is het serumureum geen geschikte maat voor de ernst van de nierinsufficiëntie. Het is belangrijk om oorzaken die nierinsufficiëntie kunnen uitlokken dan wel verergeren, te vermijden. Te denken valt hierbij aan het gebruik van aminoglycosiden en röntgencontrastmiddelen. Nierfunctievervangende therapie is noodzakelijk bij overvulling, hyperkaliëmie en ernstige acidose. De voorkeursbehandeling is CVVH in plaats van intermitterende hemodialyse (41). Er is onvoldoende bewijs dat behandeling met behulp van een “*Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)*” beter is dan CVVH (42, 43).

## LEVERFUNCTIEVERVANGING

Kunstleverbehandeling voor acuut leverfalen dient gebaseerd te zijn op zowel ondersteuning van de ontgiftende als de synthesecapaciteit van de lever. In het verleden en ook nog heden ten dage werden en worden zowel non-biologische als biologische systemen voor dit doel gebruikt.

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

Hoogvolumeplasmaferese liet in ongecontroleerde studies zien dat er een tijdelijk gunstig effect op de hemodynamica en de ernst van hepatische encefalopathie mogelijk is (45). Hetzelfde geldt voor het zogenaamde 'Molecular Adsorbent Recirculating System' (MARS) dat gebruik maakt van extracorporele adsorptie van eiwitgebonden stoffen aan een circulerend albumine in het badcompartiment achter een semi-permeabele membraan. Opnieuw laten ongecontroleerde studies gunstige effecten zien op biochemische parameters van hepatische encefalopathie maar niet op de overleving van de patiënten met ALF (43, 46, 47).

De bioartificiële lever (BAL) is nog in het experimentele stadium (48). Celtransplantatie als behandeling van acuut leverfalen is in het dierexperiment wel succesvol gebleken, maar humane toepassing lijkt ver weg, ofschoon enkele casuïstische mededelingen melding maken van succes (49). Een belangrijk obstakel is het probleem, dat het in de praktijk zeer moeilijk -zo niet onmogelijk- lijkt op deze wijze voldoende celmassa te implanteren en dat bij voorkeur ook nog op een reversibele wijze.

Samenvattend zijn alle artificiële leversupportsystemen nog steeds experimenteel. 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 (50-54).

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 vooral bepaald door bijwerkingen van de immunosuppressieve therapie, zoals een verhoogde kans op maligniteiten, infecties en cardiovasculaire problemen.

## REFERENTIES

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-98.

***Bewijskracht D***

2. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342(8866):273-5.

***Bewijskracht 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. *Lancet* 1988;2(8602):72-4.

***Bewijskracht C***

4. Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 1990;192(2):245-61.

***Bewijskracht C***

5. Simpson KJ. Cytokines, for better or worse? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(9):957-66.

***Bewijskracht D***

6. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329(25):1862-72. ***Bewijskracht D***

7. Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, Van Vliet HH. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology* 1986;6(1):79-86.

***Bewijskracht C***

8. Colquhoun SD, Lipkin C, Connelly CA. The pathophysiology, diagnosis, and management of acute hepatic encephalopathy. *Adv Intern Med* 2001;46:155-76. ***Bewijskracht D***

9. Moore K. Renal failure in acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(9):967-75.

***Bewijskracht D***

10. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, et al. Prospective

11. Keays R, Potter D, O'Grady J, Peachey T, Alexander G, Williams R. Intracranial and cerebral

12. Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC, Washington DE, Read AE, Wright TL, et al. Intracranial

13. Detry O, Arkadopoulos N, Ting P, Kahaku E, Margulies J, Arnaout W, et al. Intracranial pres

14. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in

15. Davies MH, Mutimer D, Lowes J, Elias E, Neuberger J. Recovery despite impaired cerebral p

16. Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infus

17. Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexame

18. Hanid MA, Davies M, Mellon PJ, Silk DB, Strunin L, McCabe JJ, et al. Clinical monitoring of

19. Forbes A, Alexander GJ, O'Grady JG, Keays R, Gullan R, Dawling S, et al. Thiopental infusio

***Bewijskracht C***

20. Strauss G, Hansen BA, Knudsen GM, Larsen FS. Hyperventilation restores cerebral blood flo

21. Cordoba J, Crespin J, Gottstein J, Blei AT. Mild hypothermia modifies ammonia-induced brai

22. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Restoration of cerebral blood flow a

***Bewijskracht B***

23. Blanc P, Daures JP, Liautard J, Buttigieg R, Desprez D, Pageaux G, et al. [Lactulose-neomycin

24. Ware AJ, Jones RE, Shorey JW, Combes B. A controlled trial of steroid therapy in massive he

25. Redeker AG, Schweitzer IL, Yamahiro HS. Letter: Randomization of corticosteroid therapy in

26. Rakela J. A double blinded randomised trial of hydrocortisone in acute hepatic failure: acute h

27. Nisman RM, Ganderson AP, Vlahcevic ZR, Gregory DH. Acute viral hepatitis with bridging l

28. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, Jones EA, Micetich KC, Young RC, et al. Reactiva

29. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized tr

30. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine in acute liver failure. *Lancet* 1989;ii:1102-6. **Bewijskracht C**
31. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol poisoning treated with acetylcysteine. *Lancet* 1988;i:1102-6.
32. Davis M. Protective agents for acetaminophen overdose. *Semin Liver Dis* 1986;6(2):138-47.
33. Munoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993;13(2):138-47. **Bewijskracht D**
34. Preston FE. Haemorrhagic diathesis and control. In: Williams R HR, editor. *Acute liver failure*. London: Martin Dunitz; 2004.
35. Rolando N, Wade JJ, Stangou A et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic octreotide in acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1383-9.
36. MacDougall BR, Williams R. H2-receptor antagonist in the prevention of acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:1383-9. **Bewijskracht B**
37. Stricker B. Drug-induced hepatic injury. Elsevier. **Bewijskracht C**
38. Hinds CJ, Fletcher SN. Ranitidine reduced clinically important gastrointestinal bleeding in patients with acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
39. Zeltsman D, Rowland M, Shanavas Z, Kerstein MD. Is the incidence of hemorrhagic stress ulcers increased in patients with acute liver failure? *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
40. de Bel EE, van der Spoel JI. [Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998;142:1383-9.
41. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous mechanical ventilation in patients with acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9. **Bewijskracht A<sub>2</sub>**
42. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatic encephalopathy by octreotide in acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
43. Awad SS, Swaniker F, Magee J, Punch J, Bartlett RH. Results of a phase I trial evaluating a liver support system in acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
44. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of octreotide in acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9. **Bewijskracht A<sub>2</sub>**
45. Yamazaki Z, Kanai F, Idezuki Y, Inoue N. Extracorporeal methods of liver failure treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
46. Abraham RB, Szold O, Merhav H, Biderman P, Kidron A, Nakache R, et al. Rapid resolution of hepatic encephalopathy after MARS therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
47. Jalan R, Williams R. Improvement in cerebral perfusion after MARS therapy: further clues about the mechanism of action. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
48. Watanabe FD, Mullon CJ, Hewitt WR, Arkadopoulos N, Kahaku E, Eguchi S, et al. Clinical efficacy of MARS in acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
49. Habibullah CM, Syed IH, Qamar A, Taher-Uz Z. Human fetal hepatocyte transplantation in patients with acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
50. de Kneegt RJ, Schalm SW. Fulminant hepatic failure: to transplant or not to transplant. *Neth J Med* 1998;54:1383-9.
51. Detre K, Belle S, Beringer K, Daily OP. Liver transplantation for fulminant hepatic failure in the intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
52. Castells A, Salmeron JM, Navasa M, Rimola A, Salo J, Andreu H, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
53. Metselaar HJ, Tilanus HW, IJzermans JN, Groenland TN, van den Berg B, Schalm SW. [Criteria for liver transplantation in acute liver failure]. *Neth J Med* 1998;54:1383-9. **Bewijskracht C**
54. de Rave S, Tilanus HW, van Der Linden J, de Man RA, van Der Berg B, Hop WJ, et al. The impact of liver transplantation on survival in acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
55. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.
56. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1383-9.

TABEL 1: HIGH URGENCY LEVERTRANSPLANTATIE

---

**EUROTRANSPLANT HIGH URGENCY REQUEST**  
**FIRST LIVER TRANSPLANT**

Date: \_\_\_\_\_ Time: \_\_\_\_\_  
 Center: \_\_\_\_\_ Telno.: \_\_\_\_\_  
 Doctor in charge: \_\_\_\_\_ Faxno.: \_\_\_\_\_  
 Signature: \_\_\_\_\_

---

**Patient identification:**

ET NUMBER: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ First Name: \_\_\_\_\_  
 Date of birth: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_  
 Blood group: \_\_\_\_\_ Sex: \_\_\_\_\_  
 Weight: \_\_\_\_\_ Height: \_\_\_\_\_

---

**Donor requirements:**

Age:           Maximum ..... yrs           Minimum ..... yrs  
 Weight:       Maximum ..... kg       Minimum ..... kg  
 ABO match:    Identical                    Compatible

---

**Reason for request:**

Etiology of liver disease:                   Acute / Fulminant hepatitis:  A  B   
 Other

Drugs/ Toxin induced:  
 Paracetamol  
 Other specify: .....  
 Acute M. Wilson  
 Acute Budd-Chiari Syndrome  
 Unknown Cause (per exclusionem)  
 Other specify: .....

---

**Clinical status at time of request:**

Date of onset of clinical jaundice: .....  
 Date of onset of encephalopathy: .....           Grade:  I  II  III  IVa  IVb  
 Sedated:        yes  no

---

**Relevant laboratory values on day of request:**

Total Bilirubin: .....  $\mu\text{mol/l-mg/dl}$            Quick-PT: ..... % - Sec  
 Creatinine: .....  $\mu\text{mol/l-mg/dl}$            PT INR: .....  
 pH: .....   Factor V: ..... %

---

**ET confirmation:**

Date: \_\_\_\_\_ Time: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_

---

TELEFOONNUMMERS LEVERTRANSPLANTATIECENTRA:

Erasmus MC binnen kantooruren 010-4632963, buiten kantooruren 010-4639222, vragen naar  
 dienstdoende hepatoloog; LUMC 071-5269111; AZG 050-3616161.

TABEL 2: OORZAKEN VAN ACUUT LEVERFALEN

<b>Acute virale hepatitis</b>	<b>18</b>
Hepatitis-A-virus	12
Hepatitis-B-virus	2
Epstein Barr-virus	2
herpes simplex	1
hepatitis E	1
<b>Medicamenteus geïnduceerd</b>	<b>23</b>
paracetamol	11
NSAID	2
ecstasy	2
diversen	8
<b>Andere oorzaken</b>	<b>15</b>
auto-immuun-hepatitis	6
ziekte van Wilson	3
levertrauma	3
Budd-Chiari-syndroom	2
acute leververvetting	1
<b>Oorzaak niet bekend</b>	<b>19</b>

Oorzaken van acuut leverfalen bij 75 patiënten opgenomen op de afdeling Intensive Care van het Erasmus MC Rotterdam tussen 1987 en 1999.

TABEL 3

LIJST VAN VOORBEELDEN VAN GENEESMIDDELEN DIE ACUUT LEVERFALEN KUNNEN GEVEN

<b>Idiosyncrasie</b>					<b>Synergie</b>
<i>Antibiotica</i>	<i>Anti-epileptica</i>	<i>Anesthetica</i>	<i>Antihypertensiva</i>	<i>Overig</i>	
isoniazide	valproïnezuur	halothaan	labetalol	propylthiouracil	paracetamol en alcohol
sulfonamiden	fenytoïne		lisinopril	amiodarone	trimethoprim en sulfamethoxazole
ketoconazol				disulfiram	rifampicine en isoniazide
ofloxacin				dapson	paracetamol en isoniazide
				imipramine	
				flutamide	
				nefazodon	
				fenprocoumar	

TABEL 4A: GRADERING HEPATISCHE ENCEFALOPATHIE

stadium	verschijnselen
1	geringe verwardheid, euforie of depressie, concentratiestoornissen, prikkelbaarheid, gestoord dag-nacht ritme
2	sufheid, lethargie, inadequaar gedrag, persoonlijkheidsveranderingen, wisselend gedesoriënteerd zijn
3	veelal slapend maar wekbaar zijn, onbekwaamheid in het uitvoeren van opdrachten, gedesoriënteerd zijn in tijd en plaats, amnesie, spraakstoornis
4	coma

TABEL 4B: GLASGOW COMA SCHAAL

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	
georiënteerd en adequaat	5
gedesoriënteerd maar adequaat	4
inadequaar	3
onverstaanbaar	2
geen geluid	1
<b>Totaal score</b>	<b>Varieert tussen 3-15</b>

TABEL 5: BEPALING PROGNOSE ACUUT LEVERFALEN

King's College-criteria voor OLT in acuut leverfalen (55)

Paracetamol intoxicatie

pH <7.3 of alle drie de volgende bevindingen (ongeacht de ernst van encefalopathie):

- PTT >100 sec (INR >6.5)
- serum creatinine >300  $\mu\text{mol/l}$
- 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; halothaan; geneesmiddelgeïnduceerd
- geelzucht >7 dagen voor het ontstaan van hepatische encefalopathie
- PTT >50 sec (INR >3.5)
- serum bilirubine >300  $\mu\text{mol/l}$

Clichy-criteria voor OLT in acuut leverfalen (56)

- hepatische encefalopathie graad III of IV
- factor V  $\leq 20\%$  bij patiënten < 30 jaar of
- factor V  $\leq 30\%$  bij patiënten  $\geq 30$  jaar

TABEL 6: AANVULLEND ONDERZOEK

**Algemeen** laboratoriumonderzoek:

BLOEDGROEP/RHESUS/IRREGULAIRE AL/COOMBSTEST, HB, HT, LEUKOCYTEN DIFFERENTIATIE, THROMBOCYTEN., 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:

Echo-Doppler/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, spleetlamp onderzoek i.v.m. KF-ring)

TABEL 7: 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 8: FACTOREN DIE (TIJDELIJKE) ICP STIJGING GEVEN

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

TABEL 9: OVERLEG MET EEN TRANSPLANTATIECENTRUM

---

**Checklist** (bij telefonisch overleg)

---

Essentiële gegevens anamnese

Lichamelijk onderzoek; ook lengte, gewicht, bloeddruk, CVD en comascore

Gegevens laboratoriumonderzoek: algemeen en specieel

Gegevens medische microbiologie (kweken)

ECG

X-thorax

Echo-Doppler/CT-bovenbuik

Consult neuroloog (CT-schedel)

---

**AFKORTINGEN BIJ RICHTLIJN ACUUT LEVERFALEN**

ALF	acut leverfalen
ARDS	adult respiratory distress syndrome
CPP	cerebrale perfusie druk
CVVH	continue veno-veneuze hemofiltratie
DIC	diffuus intravasale stolling
ESDEP	SOLVENT/DETERGENT VIRUS INACTIVATED PLASMA
FFP	fresh frozen plasma
ICP	intracranieële druk
INR	international normalized ratio
KF	Kayser Fleisner ring
MAP	gemiddelde arterieële bloeddruk
MARS	molecular adsorbent recirculating system
MoF	multiorgaan falen
NAC	N-acetylcysteïne
OLT	orthotope levertransplantatie
PTT	protrombine tijd
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 tenminste 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, patiënt-controle-onderzoek)
- 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 gevolgd 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 gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, 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 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijke van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
- 2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 1 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