

Richtlijn

Acuut leverfalen

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Intensive Care
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Leverpatiënten Vereniging

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN ACUUT LEVERFALEN

© 2020

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Postbus 657, 2003 RR Haarlem

Tel. 023 551 30 16

secretariaat@mdl.nl

www.mdl.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 toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Algemene inleiding	5
Verantwoording.....	7
Module 1 Herkenning en diagnostiek	13
Module 2 Ondersteuning en monitoring	18
Module 3a Behandeling van specifieke oorzaken	24
Module 3b Antibiotica en antifungale middelen	29
Module 3c N-acetylcysteïne bij niet-paracetamol acuut leverfalen	40
Module 3d CRRT, MARS en plasmaferese	50
Module 3e Stollingsstoornissen	60
Module 3f Hypothermie	67
Module 3g Monitoring van intracraniele druk	73
Module 4 Bepalen van kans op overlijden en noodzaak tot levertransplantatie	82
Module 5 Organisatie van zorg - overleg en verwijzing	85
Bijlage 1 Implementatieplan.....	88
Bijlage 2 Kennislacunes	90
Bijlage 3 Resultaten knelpunteninventarisatie	92
Bijlage 4 Informatie voor contactpersoon	95
Bijlage 5 Stroomschema	97
Bijlage 6 Number Connection Test en MMSE.....	98
Bijlage 7 King's college criteria en Clichy criteria	105

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Prof. dr. H.J. Metselaar, MDL-arts, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NVMDL, voorzitter
- Prof. dr. B. van Hoek, MDL-arts, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, NVMDL
- Dr. E.T.T.L. Tjwa, MDL-arts, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, NVMDL
- Dr. S.D. Kuiken, MDL-arts, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, NVMDL
- Dr. J. de Bruijne, MDL-arts, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, NVMDL
- Dr. D. van Westerloo, internist-intensivist, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, NIV/NVIC
- Drs. J.E. de Haan, internist-intensivist, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NIV/NVIC
- Dr. A.P. van den Berg, internist, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, NIV
- Drs. J. Nieuwenhuizen, chirurg-intensivist, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, NVvH

Klankbordgroep

- Prof. dr. R.J. Porte, hoogleraar chirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, NVvH
- Dr. H.J. Flink, MDL-arts, Catharinaziekenhuis, Eindhoven, NVMDL
- Prof. dr. U.H.W. Beuers, internist en MDL-arts, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, NVMDL
- Drs. J.A. Willemse, Nederlandse Leverpatiënten Vereniging

Met ondersteuning van

- L. Boerboom, literatuurspecialist, Kenniscentrum Medisch Centrum Leeuwarden
- Dr. S.R. Zwakenberg, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. ir. N.L. van der Zwaluw, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Algemene inleiding

Acuut leverfalen is een zeldzame aandoening met een incidentie van 20 tot 80 gevallen per jaar in Nederland. Het is een klinische manifestatie van plotse en ernstige leverschade, bij een tevoren normaal functionerende lever. Acuut leverfalen heeft een zeer hoge mortaliteit, waarbij snelle diagnose en behandeling essentieel is. De belangrijkste oorzaken in Nederland zijn overdosering met paracetamol, idiosyncratische reactie op medicijnen en virale hepatitis (module 'Herkenning en Diagnostiek', tabel 1). De belangrijkste gevolgen zijn icterus, hepatische encefalopathie, stollingsstoornissen, nierinsufficiëntie en multiorgaanfalen (Bernal, 2010). De ziekte van Wilson, re-activatie van hepatitis B-virus infectie en auto-immuun hepatitis kunnen zich ook als acuut leverfalen manifesteren. Bij 15 tot 20% van de gevallen kan geen oorzaak gevonden worden.

Het ziektebeeld kan worden onderverdeeld op basis van de tijd tussen icterus en het ontstaan van hepatische encefalopathie (O'Grady, 1993). Bij de hyperacute vorm is dat binnen 2 weken, bij de acute vorm tussen 2 en 12 weken en bij de subacute vorm na 12 weken na het ontstaan van icterus. Acuut leverfalen moet onderscheiden worden van een acute verslechtering van een chronische leverziekte, die meestal het gevolg is van een gastro-intestinale bloeding of infectie. De behandeling en prognose van een dergelijk acuut-op-chronisch leverfalen verschilt van die van acuut leverfalen.

De lage frequentie van voorkomen en de complexiteit van de aandoening maken het noodzakelijk dat er een richtlijn beschikbaar is, waarop specialisten en artsen (niet) in opleiding to specialist (A(N)IOS) het beleid kunnen bepalen. De bestaande richtlijn stamt uit 2010 en was toe aan een herziening. De voorliggende richtlijn is afgestemd op recente internationale richtlijnen en literatuur. Door de zeldzaamheid en grote variatie in het ziektebeeld ontbreken vaak grote gerandomiseerde onderzoeken. De adviezen zijn dan ook gebaseerd op de beschikbare literatuur en de mening van experts.

Doel van de richtlijn

Doel van deze herziening is om een richtlijn te verkrijgen waarin de meest recente kennis omtrent de zorg voor volwassenen (≥ 18 jaar) met acuut leverfalen wordt beschreven.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn geeft aanbevelingen ten aanzien van diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten met acuut leverfalen. De keuze van de onderwerpen is gebaseerd op knelpunten die in de praktijk spelen. De huidige richtlijn omvat de volgende modules:

- Herkenning en diagnostiek.
- Ondersteuning en monitoring.
- Behandeling van specifieke oorzaken.
- Behandeling - antibiotica en antifungale middelen.
- Behandeling - N-acetylcysteïne bij niet paracetamol geïnduceerd acuut leverfalen.
- Behandeling - MARS, CRRT en plasmaferese.
- Behandeling – stollingsstoornissen.
- Behandeling – hypothermie.
- Behandeling - monitoring van intracraniale druk.
- Bepalen van kans op overlijden en noodzaak tot levertransplantatie.
- Overleg en verwijzing.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is primair bedoeld voor MDL-artsen, internisten, intensivisten en chirurgen, en kan tevens gebruikt worden door SEH-artsen en neurologen.

Definities en begrippen

Deze richtlijn is bedoeld voor diagnostiek en behandeling van acuut leverfalen, en is dus niet van toepassing bij acuut-op- chronisch leverfalen.

Literatuur

Bernal, W., Auzinger, G., Dhawan, A., & Wendon, J. (2010). Acute liver failure. The Lancet, 376(9736), 190-201.

O'Grady, J. G., Schalm, S. W., & Williams, R. (1993). Acute liver failure: redefining the syndromes. The Lancet, 342(8866), 273-275.

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit na totstandkoming van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2025 bepaalt het bestuur van de NVMDL of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De NVMDL is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Autorisatie

De richtlijn wordt voor autorisatie aangeboden aan de: Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Intensive Care, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde.

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Doel is om een richtlijn te verkrijgen waarin de meeste recente medische kennis omtrent de zorg voor volwassen patiënten met acuut leverfalen wordt meegenomen.

Doelgroep

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met acuut leverfalen.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met acuut leverfalen (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties,

reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Prof. Dr. H.J. Metselaar	MDL-arts/ hoogleraar, Erasmus MC	- voorzitter Stichting voor Lever- en Maag- Darm onderzoek, onbetaald - penningmeester Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, onbetaald - voorzitter METC Erasmus MC, onbetaald	geen	geen actie vereist
Prof. B. van Hoek	MDL-arts/ hoogleraar, LUMC	geen	- Novartis -deelname aan internationale medicijnstudie bij auto- immuun hepatitis - Zambon -unrestricted grant voor onderzoek naar auto-immuun hepatitis en overlap syndromen - Chiesi -investigator- initiated studie naar farmacokinetiek van Envarsus (tacrolimus) na levertransplantatie - Abbvie -studie naar lange termijn effect op leverfibrose na DAA behandeling van hepatitis C - Norgine - deelnemen aan rifaximin bij hepatische encefalopathie studie - CLIF consortium - deelname aan internationale studies naar acuut-op-chronisch leverfalen - Perspectum -studies naar nieuwe MRI technieken bij leverziekte en na levertransplantatie - Astellas- deelname aan immuunsuppressie studie na levertransplantatie - OrganAssist -deelname aan studie met	Geen actie vereist, de onderwerpen van de genoemde studies komen niet terug in deze richtlijn.

			machineperfusie voor levertransplantatie	
Dr. E.T.T.L. Tjwa	MDL-arts, Radboud UMC	geen	geen	geen actie vereist
Dr. J. de Bruijne	MDL-arts, UMC Utrecht	geen	geen	geen actie vereist
Dr. S.D. Kuiken	MDL-arts, OLVG Amsterdam	geen	geen	geen actie vereist
Dr. D. van Westerloo	Internist-intensivist, LUMC	- Intensivist MICU zuidwest, betaald - Repatriëringen Eurocross, betaald	Studie naar slaap op de IC, JAZZ pharmaceuticals. Niet relevant voor deze commissie	geen actie vereist
Drs. J.E. de Haan	Internist-intensivist, Erasmus MC	geen	geen	geen actie vereist
Dr. A.P. van den Berg	Internist; stafid afdeling MDL, UMCG	geen	geen	geen actie vereist
Drs. J. Nieuwenhuizen	Chirurg-intensivist, LUMC	geen	geen	geen actie vereist

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door afgevaardigde patiëntenvereniging in de klankbordgroep.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er middels een schriftelijke knelpunteninventarisatie knelpunten aangedragen door de NIV, NVMDL, NLV, NVIC, NVSHA, NVN, V&VN, ZiNL. De resultaten hiervan zijn opgenomen onder aanverwante producten.

De werkgroep beoordeelde de aanbevelingen uit de eerdere richtlijn (NVMDL, 2010) op noodzaak tot revisie. De werkgroep stelde vervolgens een lijst met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van

(nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming) en belangrijk (maar niet cruciaal). Ieder statistisch verschil werd als klinisch (patiënt) relevant verschil gedefinieerd.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekdatum en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategieën zijn op te vragen bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: Cochrane - voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en Newcastle-Ottawa - voor observationeel onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencietabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'*

In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse

een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, randvoorwaardelijke of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg, zoals overleg en verwijzing, worden behandeld in de module Organisatie van zorg – overleg en verwijzing.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Utrecht, 2015.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. <https://www.demedischspecialist.nl/publicaties/medisch-specialistische-richtlijnen-20-rapport>.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7653), 1106.
- Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 320.

Module 1 Herkenning en diagnostiek

Uitgangsvraag

Wanneer is er sprake van acuut leverfalen? Welke aanvullende diagnostiek moet er worden verricht ten aanzien van etiologie, ernst en complicaties?

Inleiding

Acuut leverfalen is een zeldzame en levensbedreigende aandoening, die kan leiden tot (multi-)orgaanfalen zoals circulatiestoornissen (ritmestoornissen, hypotensie), respiratoire insufficiëntie, nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom) en sepsis (Bernal, 2010). Een snelle herkenning van acuut leverfalen is van levensbelang voor het optimaliseren van behandeling en de indicatiestelling voor levertransplantatie, met als einddoel voorkomen van mortaliteit (Burra, 2016).

Zoeken en selecteren

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan. Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese EASL richtlijn over acuut leverfalen uit 2017 (European Association for the Study of the Liver, 2017).

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Vaak wordt de term acuut leverfalen incorrect gebruikt bij patiënten met pre-existente chronische leverziekten, waarbij de term acuut op chronisch leverfalen van toepassing is (EASL, 2018). Dit onderscheid is niet altijd eenvoudig te maken maar essentieel gezien de verschillen in diagnostiek en behandeling (EASL, 2017). Ook wordt de term acuut leverfalen frequent, maar niet altijd juist gebruikt bij patiënten die zich presenteren met een acute hepatitis met verslechtering van de leverfuncties (icterus, stollingsstoornissen) maar zonder hepatische encefalopathie (acute leverinsufficiëntie, ook wel genoemd: “acute liver injury”). Bij acute hepatitis zijn onder andere de transaminasen (ALAT en ASAT) meestal sterk verhoogd. Er kan alleen van acuut leverfalen gesproken worden als er sprake is van stollingsstoornissen en hepatische encefalopathie zonder aanwezigheid van aanwezige chronische leverziekte.

Acuut leverfalen kan worden onderverdeeld in hyperacuut-, acuut- of subacuut leverfalen op basis van het tijdsinterval in weken tussen aanwezigheid van icterus en het ontstaan van hepatische encefalopathie (O’Grady, 1993). Deze subclassificatie heeft prognostische waarde: patiënten met subacuut leverfalen hebben een lage kans op overleving zonder levertransplantatie. Patiënten met een hyperacute presentatie hebben een aanzienlijk grotere kans hebben op spontaan herstel.

Definities

Acute leverinsufficiëntie: snel ontstaan van > 3 keer verhoging van transaminasen en coagulopathie (prothrombinetijd verlengd met 4 tot 6 seconden of langer; INR > 1,5) bij patiënt zonder chronische leverziekte.

Acuut leverfalen: acute leverinsufficiëntie in combinatie met hepatische encefalopathie. We maken onderscheid in de volgende 3 subgroepen van acuut leverfalen:

- *Hyperacuut*: ontwikkeling van hepatische encefalopathie binnen 2 weken na het ontstaan van icterus.

- *Acuut*: ontwikkeling van hepatische encefalopathie 2 tot 12 weken na het ontstaan van icterus.
- *Subacuut leverfalen*: ontwikkeling van hepatische encefalopathie 12 weken na het ontstaan van icterus.

Anamnese

Een vroegtijdige (hetero)anamnese is essentieel om een eventuele oorzaak te achterhalen, alsmede om een behandelplan te kunnen opstellen. De etiologie van acuut leverfalen kent een brede differentiaaldiagnose welke bij presentatie systematisch dient te worden onderzocht, zie tabel 1.1.

- Bij de anamnese en lichamelijk onderzoek moet worden gelet op aanwezigheid en eventuele progressie van hepatische encefalopathie (zie tabel 1.2).
- Bij de (hetero)anamnese dient speciaal aandacht te worden geschonken aan de voorgeschiedenis (zoals auto-immuunziekte, kanker, hart- en/of longziekten, operaties), aanwezigheid van pre-existente leverziekte en het achterhalen van de etiologie.
- De duur en beloop van de klachten zijn belangrijk om in kaart te brengen.
- Vraag naar genees- en genotmiddelen, paracetamol, supplementen, alcohol en paddenstoelen in de afgelopen 6 maanden.
- Neem een reisanamnese af en vraag naar risicofactoren voor virale hepatitis.
- Inventariseer de psychosociale situatie met aandacht voor depressie en suicidaliteit.
- Vraag daarnaast naar vaccinaties, leefgewoonten (relaties, beroep), mogelijke zwangerschap en familieanamnese.

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 risico op acuut leverfalen. Het Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN: www.dilin.org, de 'LiverTox' database) is ook een goede website om te raadplegen van welke geneesmiddelen beschreven is dat ze acuut leverfalen kunnen geven.

Tabel 1.1 Belangrijke oorzaken van acuut leverfalen

Oorzaak	Specifiek
Viraal	Hepatitis A, B/D, C, E, HIV, parvovirus, herpes simplex virus, herpes zoster virus, cytomegalievirus, Epstein-barr virus, adenovirus, virale hemorragische koorts
Medicatie en toxinen	Dosis afhankelijk: onder andere paracetamol, ecstasy, kruiden, amanita phalloides Idiosyncratisch: onder andere amoxicilline-clavulaanzuur, diclofenac, azathioprine, infliximab, nitrofurantoin, isotretinoïne, atorvastatine, doxycycline, isoniazide, minocycline, cefaloxin, azithromycine, ciprofloxacin, levofloxacin, furadantoin (Björnsson, 2013)
Vasculair	Rechtszijdig hartfalen, Budd-Chiari syndroom, veneuze occlusieve ziekte (sinusoidaal obstructie syndroom), ischemische hepatitis,
Metabool	Acute leververvetting tijdens zwangerschap, ziekte van Wilson, syndroom van Reye, galactosemie, hereditaire fructose intolerantie, tyrosinemie
Diversen	Sepsis, auto-immuun hepatitis, maligne infiltratie, oververhitting, HELLP
Overig	Primaire non-functie van een getransplanteerde lever, uitgebreide leverchirurgie

Tabel 1.2 Gradering hepatische encefalopathie volgens West Haven criteria

Graad	Verschijselen
0	Geen verwardheid.
1	Geringe verwardheid, euforie of depressie, concentratiestoornissen, prikkelbaarheid, gestoord dag-nacht ritme.
2	Sufheid, lethargie, inadequaar gedrag, persoonlijkheidsveranderingen, wisselend gedesoriënteerd in tijd en plaats.
3	Somnolentie maar responsief op aanspreken. Verward. Onbekwaamheid in het uitvoeren van opdrachten, gedesoriënteerd in tijd en plaats, amnesie, spraakstoornis.
4	Coma.

Lichamelijk onderzoek

Voer een geheel lichamelijk onderzoek uit met speciale aandacht voor aanwezigheid van icterus, huiduitslag (blaasjes), hepatische encefalopathie en stigmata van chronisch leverlijden zoals vergrote lever en milt, spider naevi, erythema palmare, ascites, gynaecomastie, collaterale vaattekening, tekenen van hemorragische diathese en Kayser-Fleischer ringen. Voor gradering van hepatische encefalopathie worden de West Haven criteria toegepast, tabel 1.2 (West Haven criteria) (Conn, 1994). Bij vermoeden op geringe hepatische encefalopathie (graad I en II) kan gebruik worden gemaakt van de number connection test of de Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, 1975; Kok, 2002; Nabi, 2014), zie bijlage 6. Bij ernstige hepatische encefalopathie (graad III en IV) kan de Glasgow-comaschaal worden toegepast.

Aanvullend onderzoek

Diagnostische evaluatie bij opname middels algemeen en speciaal laboratoriumonderzoek heeft tot doel het vaststellen van de ernst van leverbeschadiging, het achterhalen van de oorzaak, het inschatten van de prognose voor eventuele levertransplantatie kandidaten en het uitsluiten van complicaties zoals acute pancreatitis (tabel 1.3). Het vaststellen van de ernst van acuut leverfalen wordt uitgevoerd bij presentatie. De diagnostiek naar de oorzaak van acuut leverfalen wordt uitgevoerd op basis van de waarschijnlijkheidsdiagnose en dient gefaseerd uitgevoerd te worden. Bij onduidelijke etiologie dient breed aanvullend onderzoek te worden ingezet.

Naast het verrichten van laboratoriumonderzoek bij opname is beeldvormend onderzoek gewenst. Bij voorkeur wordt een X-thorax, echo doppler van de lever en 4 fasen CT-scan verricht met speciale aandacht voor flow en doorgankelijkheid van arteriële en veneuze bloedvoorziening, beoordelen van milt- en lever grootte, aspect van leverparenchym, collateralen, ascites en eventuele aanwezigheid van pancreatitis. Microbiologisch onderzoek dient op indicatie te worden verricht. Bij indicatiestelling levertransplantatie zijn bloed-, urine-, sputum-, neus- en ascites kweken gewenst. Het is niet nodig om standaard een leverbiopt af te nemen. Bij verdenking op Wilson consulteer de oogarts voor fundus- en spleetlamponderzoek ter beoordeling van Kayser-Fleischer ringen. Consulteer de cardioloog bij verdenking op hartfalen (en voor hartechografie) en consulteer een neuroloog voor het uitsluiten van andere neurologische oorzaken.

Tabel 1.3 Aanvullend onderzoek bij acuut leverfalen

<u>Vaststellen ernst acuut leverfalen bij presentatie</u> • Algemeen: bilirubine (on)geconjugeerd, alkalisch fosfatase, gammaGT, ASAT, ALAT, creatinine, ureum, natrium, kalium, magnesium, fosfaat, LDH, amylase, CPK, cholesterol, glucose, eiwitspectrum, albumine, lactaat. • Stollingsonderzoek: APPT, PTT, INR, fibrinogeen, factor V. • Bloedbeeld: Hb, Ht, leukocytdifferentiatie, trombocyten. • Bloedgroep, resus, irregulaire antilichamen. • Ammoniak, bloedgasanalyse (veneus). •
<u>Diagnostiek naar oorzaak acuut leverfalen – (gefaseerd aanvragen op basis van de waarschijnlijkheidsdiagnose)</u> • Virale hepatitis, inzetten bij presentatie: ○ HAV: anti-HAV IgM en IgG. ○ HBV: HBsAg, anti-HBc IgM, HBV DNA. ○ HDV (indien HBV positief): anti-HDV, HDV RNA. ○ HEV: anti-HEV IgM en IgG • Overig: anti-HIV, VZV: IgM, VZV DNA, Parvovirus: PCR, HSV: IgM, HSV DNA. • CMV: IgM, IgG, CMV DNA, EBV: IgM, IgG, EBV DNA. • Immunologie: ANF, SMA, IgG. • Metabool: ceruloplasmine, koper en creatinine in 24-uurs urine. • TSH, Coombs test, calcium, toxicologiescreening in urine en paracetamol bloedspiegel. • Zwangerschapstest.
<u>Microbiologisch onderzoek</u> • Kweken van bloed, urine, sputum, neus, ascites (indien aanwezig)
<u>Beeldvormend onderzoek</u> • X-thorax. • Abdominale echo met doppler met aandacht voor grootte lever/milt, aspect leverparenchym, infiltratie, flow/doorgankelijkheid in levervenen, poortader en leverarterie, galwegen, ascites en collateralen of CT-abdomen, 4 fasen.

Aanbevelingen

Diagnosticeer acuut leverfalen door het vaststellen van > 3 keer verhoogde transaminasen met verslechterde leverfuncties (coagulopathie met INR $\geq 1,5$) in combinatie met hepatische encefalopathie bij een patiënt zonder pre-existente chronische leverziekte.

Wees alert op complicaties die met acuut leverfalen gepaard gaan zoals (multi-) orgaanfalen waarbij hersenoedeem, circulatiestoornissen (ritmestoornissen, hypotensie), respiratoire insufficiëntie, nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom), pancreatitis en sepsis kunnen optreden.

Doe gericht onderzoek naar de mogelijke oorzaak van acuut leverfalen.

Literatuur

- Björnsson, E. S., Bergmann, O. M., Björnsson, H. K., Kvaran, R. B., & Olafsson, S. (2013). Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*, 144(7), 1419-1425.
- Bernal, W., Auzinger, G., Dhawan, A., & Wendon, J. (2010). Acute liver failure. *The Lancet*, 376(9736), 190-201.
- Burra, P., Burroughs, A., Graziadei, I., Pirenne, J., Valdecasas, J. C., Muiesan, P., ... & Forns, X. (2016). EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *Journal of hepatology*, 64(2), 433-485.
- Conn, H. O., & Bircher, J. (Eds.). (1994). *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. Medi-Ed. Medi Ed Press. 1994:13–26.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Grady, J. G., Schalm, S. W., & Williams, R. (1993). Acute liver failure: redefining the syndromes. *The Lancet*, 342(8866), 273-275.
- Kok, R., & Verhey, F. (1975). Dutch translation of the Mini-Mental State Examination. Folstein et al, 2002.
- Nabi, E., & Bajaj, J. S. (2014). Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice. *Current gastroenterology reports*, 16(1), 362.
- European Association for the Study of the Liver. (2017). EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*, 66(5), 1047-1081.
- European Association for the Study of the Liver. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 69(2), 406-460.

Module 2 Ondersteuning en monitoring

Uitgangsvraag

Hoe kunnen patiënten met acuut leverfalen het beste ondersteund en gemonitord worden?

Inleiding

In deze module worden specifieke overwegingen ten aanzien van monitoring en orgaanfunctie ondersteunende behandeling bij acuut leverfalen beschreven.

De volgende onderwerpen komen aan bod:

- Monitoring en IC opname.
- Neurologie.
- Circulatie.
- Veneuze en arteriële toegang.
- Respiratie.
- Metabole optimalisatie.
- Nierfunctie vervangende therapie.
- Infecties.
- Voeding.

Zoeken en selecteren

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan, om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese EASL richtlijn over acuut leverfalen uit 2017 (European Association for the Study of the Liver, 2017).

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Monitoring en IC opname

Patiënten met acuut leverfalen hebben naast progressie van hepatische encefalopathie en stollingsstoornissen een grote kans op het ontwikkelen van multiorgaanfalen. Monitoring moet daarom gericht zijn op het vroegtijdig herkennen van progressieve hepatische encefalopathie, hersenoedeem, maar ook op achteruitgang van andere orgaanfuncties. Hierbij moet gedacht worden aan frequente controles van het bewustzijn, bewaking van de circulatie-, luchtweg- en nierfunctie, maar ook frequente bloedafnames ter monitoring van bijvoorbeeld elektrolytenstoornissen en stollingsstoornissen. Daarnaast behoeft een patiënt met acuut leverfalen intensieve verpleegkundige zorg die over het algemeen niet op een verpleegafdeling geboden kan worden. Dit betekent dat conform de 'Kwaliteitsstandaard Organisatie van de IC' (Zorginstituut, 2016) patiënten met acuut leverfalen moeten worden opgenomen op een Medium Care (MC) of Intensive Care (IC) afdeling. Wanneer er naast continue monitoring ook verwacht wordt dat de circulatie, ademhaling-, luchtweg- of nierfunctie ondersteund dient te worden, zal opname op de IC moeten volgen.

Aanbevelingen - monitoring en IC opname

Neem een patiënt met acuut leverfalen op een medium care of Intensive care afdeling, conform de Kwaliteitsstandaard Organisatie van de IC.

Overhandig de 'informatie voor contactpersoon' aan de directe omgeving.

Neurologie

Verergering van hepatische encefalopathie hangt nauw samen met progressie van het leverfalen en bijkomend orgaanfalen en is geassocieerd met een slechte uitkomst. Patiënten met hepatische encefalopathie graad 1 en 2 dienen daarom elke 2 uur neurologisch beoordeeld te worden, om zo progressie van hepatische encefalopathie vroegtijdig te herkennen (zie module 'Herkenning en diagnostiek').

Progressie naar hepatische encefalopathie graad 3 gaat vaak gepaard met agitatie en motorische onrust, welke plotseling kan overgaan naar een comateuze toestand (graad 4 hepatische encefalopathie). Omdat vanaf een graad 3 hepatische encefalopathie de kans op aspiratie en verlies van luchtwegreflexen toeneemt, dient een patiënt vanaf het ontstaan van graad 3 hepatische encefalopathie preventief geïntubeerd en mechanisch beademd te worden. Het gebruik van sedativa bij niet-geïntubeerde patiënten wordt sterk ontraden (EASL, 2017).

Ondanks het feit dat hepatische encefalopathie de meest waarschijnlijke oorzaak voor verslechtering van het bewustzijn is, dienen andere oorzaken, zoals hersenoedeem, een intracraniele bloeding of insulpen uitgesloten te worden

Na intubatie kan een patiënt het beste gesedeerd worden met kortwerkende sedativa en opiaten. Het gebruik van propofol bij deze patiënten is veilig en heeft een profylactische werking op het ontwikkelen van een epileptisch insult. Benzodiazepines zoals midazolam dienen vermeden te worden in verband met farmacokinetische wijzigingen bij acuut leverfalen. Remifentanyl is een veel gebruikt kortwerkend opiaat dat bovendien onafhankelijk van leverfunctie geëlimineerd wordt (Derschwitz, 1996).

Er is geen plaats voor profylactische behandeling met anti-epileptica (Bhatia, 2004). In geval van insulpen is levetiracetam het anti-epilepticum van voorkeur, gebaseerd op het geringe risico op interacties en gunstige bijwerkingenprofiel (Asconapé, 2014).

Het geven van lactulose of rifaximine heeft, in tegenstelling tot patiënten met chronische leverziekte, geen effect op de hepatische encefalopathie bij patiënten met acuut leverfalen en deze middelen dienen daarom vermeden te worden (EASL, 2017). Daarbij leidt het geven van lactulose tot veel gasvorming in de darm wat onwenselijk is bij een eventueel te volgen transplantatie.

De meerwaarde van monitoring van intracerebrale druk wordt beschreven in de module 'Monitoring van intracraniele druk'.

Aanbevelingen - neurologie

Beoordeel bewustzijn en hepatische encefalopathie minstens elke 2 uur.

Bij graad 3 of 4 hepatische encefalopathie is er indicatie voor intubatie en mechanische beademing.

Vermijd sedativa bij niet-geïntubeerde patiënten.

Bij een encefalopathie graad 3 dienen andere oorzaken van een achteruitgang van neurologie uitgesloten te worden.

Sedeer na intubatie de patiënt met propofol en een kortwerkend opiaat dat onafhankelijk van de leverfunctie geëlimineerd wordt.

Geef geen lactulose of rifaximine bij acuut leverfalen.

Circulatie

Acuut leverfalen gaat vaak gepaard met vasodilatatie en hypotensie. Initieel kan er sprake zijn van volumedepletie waarvoor fluid resuscitatie gegeven dient te worden. Persisterende hypotensie dient behandeld te worden met vasopressors, waarbij de eerste keuze noradrenaline is. Omdat acuut leverfalen gepaard kan gaan met ernstige vasoplegie kan bij hoge doseringen noradrenaline een lage dosis vasopressine worden toegevoegd (Russel, 2008; Hammond, 2018). Hierbij dient de mean arterial pressure (MAP) minstens 60 mmHg te zijn (Leone, 2015).

Het serum lactaat is bij acuut leverfalen geen goede parameter om de circulatie te monitoren, maar meer een afspiegeling van de leverfunctie. Dit betekent niet dat lactaat niet gemeten moet worden. Ook het gebruik van de ScvO₂ wordt bij acuut leverfalen niet aanbevolen, gezien de typische hyperdynamische circulatie, waarbij de ScvO₂ verhoogd is ondanks het feit dat er veelal sprake is van volume depletie (Puskarich, 2012). Om deze reden wordt ter monitoring van de circulatie het gebruik van een (non-invasieve) cardiac output monitoring aanbevolen. Deze dient gebruikt te worden om de circulatie te optimaliseren, maar ook om overvulling te voorkomen.

Aanbevelingen - circulatie

Handhaaf een mean arterial pressure van minstens 60 mmHg.

Gebruik noradrenaline als eerste keus vasopressor

Gebruik (non-invasieve) cardiac output monitoring om de circulatie te optimaliseren en overvulling te voorkomen.

Veneuze en arteriële toegang

Na opname op de MC/IC wordt het aanbevolen alle patiënten te voorzien van een centraal veneuze katheter en arteriële lijn. Indien er sprake is van een progressieve nierinsufficiëntie verdient het de aanbeveling om vroegtijdig een CVVH/dialyse katheter te plaatsen (zie module 'CRRT, MARS of plasmaferese'). Omdat er vaak sprake is van coagulopathie wordt aanbevolen deze procedures echogeleid te verrichten. Het geven van stollingsfactoren of plasmatransfusies voor plaatsen van veneuze en arteriële lijnen dient vermeden te worden (zie module 'Stollingsstoornissen bij acuut leverfalen').

Aanbevelingen - veneuze en arteriële toegang

Het wordt sterk aanbevolen om na opname MC/IC echogeleid een centraal veneuze katheter en arteriële lijn te plaatsen

Geef bij nierinsufficiëntie ook vroegtijdig een CVVH/dialyse katheter.

Geef geen stollingsfactoren of plasmatransfusie voor het plaatsen van lijnen.

Respiratie

Patiënten met hepatische encefalopathie graad 3 of hoger dienen geïntubeerd en mechanisch beademd te worden. Een kleine groep patiënten ontwikkelt respiratoire

insufficiëntie alvorens sprake is van een hepatische encefalopathie graad 3 (Audimoolam, 2014). De werkgroep is van mening dat dit zeer zelden een geïsoleerd probleem is en niet los gezien kan worden van klinische verslechtering bij het acuut leverfalen. Vanwege de grote kans op neurologische verslechtering en bijkomend aspiratierisico is de werkgroep van mening dat bij patiënten met hepatische encefalopathie non-invasieve beademingsmodaliteiten inclusief 'Hoge flow nasale zuurstoftherapie' (HFNO) vermeden moet worden en laagdrempelig te kiezen voor intubatie en mechanische ventilatie.

Aanbevelingen - respiratie

Intubeer patiënten bij een hepatische encefalopathie graad 3 of 4.

Ga bij patiënten met respiratoire insufficiëntie en hepatische encefalopathie laagdrempelig over tot intubatie in plaats van non-invasieve beademing en HFNO.

Metabole optimalisatie

Acuut leverfalen gaat vaak gepaard met ernstige metabole afwijkingen en elektrolytstoornissen welke zo goed mogelijk gecorrigeerd dienen te worden. Hypoglykemie treedt vaak op en is het gevolg van een verhoogde glycolyse en verstoorde gluconeogenese. Hypoglykemie kan het beste middels continue intraveneuze toediening van glucose (10 tot 20%) worden behandeld.

Hyponatriëmie bij acuut leverfalen is geassocieerd met verhoogde kans op ICP-stijging en dient daarom vermeden te worden. Het wordt aanbevolen om het serum natrium binnen de normale range te houden en bij hyponatriëmie dit te corrigeren middels een hypertoon natriumchloride infusie (Klinck, 2014). Ook het geïoniseerde calcium, serum magnesium, kalium en fosfaat dienen frequent gemonitord en gecorrigeerd te worden (EASL, 2017).

Hypofosfatemie is een gunstig teken en lijkt geassocieerd te zijn met leverregeneratie (Schmidt, 2002). Het wordt aanbevolen om het fosfaat binnen de normale range te houden en eventueel te suppleren.

Metabole acidose wordt vaak veroorzaakt door een combinatie van hyperlactatemie en acute nierinsufficiëntie (EASL, 2017). Beide zijn een ongunstig prognostisch teken bij patiënten met acuut leverfalen. Voor het corrigeren van ernstige metabole acidose kan het beste gebruik gemaakt worden van continue nierfunctie vervangende therapie, eventueel met additionele natriumbicarbonaat suppletie (EASL, 2017). De streefwaarde voor de pH ligt tussen de 7,35 en 7,45.

Aanbevelingen - metabole optimalisatie

Monitor en corrigeer serum natrium, geïoniseerd calcium, magnesium, kalium en fosfaat.

Corrigeer metabole acidose middels continue nierfunctie vervangende therapie, eventueel met additionele natriumbicarbonaat suppletie.

Nierfunctie vervangende therapie

Acute nierinsufficiëntie komt veel voor bij patiënten met acuut leverfalen. De werkgroep is van mening dat bij patiënten met acuut leverfalen en nierinsufficiëntie vroegtijdige behandeling middels nierfunctie vervangende therapie kan bijdragen aan metabole optimalisatie (zie module 'CRRT, MARS en plasmaferese').

Antistolling van het extracorporele circuit bij nierfunctie vervangende therapie kan problematisch zijn. In verband met coagulopathie kan antistolling over het algemeen achterwege gelaten worden. In geval van herhaalde stolling van het extracorporele circuit is regionale antistolling middels epoprostenol mogelijk. Er is onvoldoende bewijs dat regionale antistolling middels citraat bij patiënten met acuut leverfalen veilig is en wordt daarom ontraden. Systemische antistolling middels heparine wordt eveneens ontraden.

Aanbevelingen - niervervangende therapie

Bied laagdrempelig nierfunctie vervangende therapie aan.

Vermijd regionale antistolling middels citraat.

Infectie

Bacteriële en schimmelinfectie komen frequent voor bij patiënten met acuut leverfalen (Rolando, 1990). Het effect van profylactisch toedienen van antibiotica en/of antifungale middelen bij acuut leverfalen is beschreven in de module 'Antibiotica en/of antifungale middelen bij acuut leverfalen'.

Aanbeveling - infectie

Start met breed spectrum antibiotica en antifungale therapie (bijvoorbeeld Ceftriaxon 1dd 2000 mg iv, Metronidazol 3dd 500mg iv en Fluconazol 1dd400mg iv) indien er sprake is van:

- Verdenking op infectie.
- Progressie encefalopathie $\geq$ graad 3.
- Bijkomend orgaanfalen.

Voeding

Patiënten met acuut leverfalen hebben baat bij een adequate calorische intake en dienen daarom gevoed te worden. Enterale voeding heeft de voorkeur boven parenterale voeding. Het geven van voeding dient echter afgewogen te worden tegen het gevaar van aspiratie bij patiënten met progressieve hepatische encefalopathie. Enterale voeding kan daarnaast bemoeilijkt worden door maagontledigingstoornissen of een ileus (Plauth, 2019). Parenterale voeding kan daarentegen een te hoge lipiden belasting geven, welke leverschade kan verergeren. Bovendien kan het aanbieden van eiwit of aminozuren een hyperammoniëmie doen verergeren. Eiwit bevattende voeding kan in geval van hepatische encefalopathie gedurende eerste 24 tot 48 uur uitgesteld worden. Een deel van de calorische behoefte kan middels intraveneuze glucose toediening bereikt worden. Bij geïntubeerde patiënten kan dit aangevuld worden met enterale voeding. Bepaal het serum ammoniak na het starten van enterale voeding om verergering van hyperammoniëmie vroegtijdig te herkennen (Plauth, 2019).

Aanbeveling - voeding

Streef naar een adequate calorische intake middels intraveneuze glucose toediening, welke bij geïntubeerde patiënten aangevuld dient te worden met sondevoeding.

Vervolg het serum ammoniak na het starten van enterale voeding om verergering van hyperammoniëmie vroegtijdig te herkennen.

Literatuur

Asconapé, J. J. (2014). Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. In Handbook of clinical neurology (Vol. 119, pp. 417-432). Elsevier.

- Audimoolam, V. K., McPhail, M. J., Wendon, J. A., Willars, C., Bernal, W., Desai, S. R., & Auzinger, G. (2014). Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. *Critical care medicine*, 42(3), 592-600.
- Bhatia, V., Batra, Y., & Acharya, S. K. (2004). Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure—a controlled clinical trial. *Journal of hepatology*, 41(1), 89-96.
- European Association for the Study of the Liver. (2017). EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*, 66(5), 1047-1081.
- Dershwitz, M., & Rosow, C. E. (1996). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteers with severe hepatic or renal dysfunction. *Journal of clinical anesthesia*, 8(3), S88-S90.
- Gordon, D., Young, L. R., Reddy, S., Bergman, C., & Young, J. D. (2016). Incidence of *Clostridium difficile* infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. *Journal of Hospital Infection*, 92(2), 173-177.
- Hammond, D. A., Ficek, O. A., Painter, J. T., McCain, K., Cullen, J., Brotherton, A. L., ... & Meena, N. (2018). Prospective Open-label Trial of Early Concomitant Vasopressin and Norepinephrine Therapy versus Initial Norepinephrine Monotherapy in Septic Shock. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 38(5), 531-538.
- Klinck, J., McNeill, L., Di Angelantonio, E., & Menon, D. K. (2014). Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population. *British journal of anaesthesia*, 114(4), 615-622.
- Leone, M., Asfar, P., Radermacher, P., Vincent, J. L., & Martin, C. (2015). Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Critical Care*, 19(1), 101.
- Plauth, M., Bernal, W., Dasarthy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., & Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical nutrition*, 38(2), 485-521.
- Puskarich, M. A., Trzeciak, S., Shapiro, N. I., Arnold, R. C., Heffner, A. C., Kline, J. A., ... & Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). (2012). Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Academic Emergency Medicine*, 19(3), 252-258.
- Russell, J. A., Walley, K. R., Singer, J., Gordon, A. C., Hébert, P. C., Cooper, D. J., ... & Cook, D. J. (2008). Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*, 358(9), 877-887.
- Schmidt, L. E., & Dalhoff, K. (2002). Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*, 36(3), 659-665.
- Zorginstituut (2016) Kwaliteitsstandaard Organisatie van Intensive Care-zorg. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2016/07/07/kwaliteitss-standaard-organisatie-van-intensive-care>.

Module 3a Behandeling van specifieke oorzaken

Uitgangsvraag

Hoe kunnen patiënten met specifieke oorzaken van acuut leverfalen het beste behandeld worden?

Inleiding

Acuut leverfalen heeft een zeer hoge mortaliteit, waarbij snelle diagnose en behandeling essentieel is. De belangrijkste oorzaken in Nederland zijn overdosering met paracetamol, idiosyncratische reactie op medicijnen en virale hepatitis. Voor bepaalde oorzaken zijn er specifieke behandelingen bekend welke besproken worden in deze module.

Zoeken en selecteren

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan, omdat de werkgroep het antwoord op de vraag kan halen uit al bekende literatuur. De aanbevelingen en overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk, en onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek en internationale richtlijnen.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Paracetamol intoxicaties

N-acetylcysteïne (NAC) is het antidotum bij intoxicaties met paracetamol (<https://toxicologie.org/monografie/paracetamol>; vergiftingen.info). 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 bloedspiegel waarden van paracetamol verdenking geven op intoxicatie of op een bijdrage van paracetamol aan het beeld van acute levernecrose (Harisson, 1991; Harisson, 1992; Davis, 1986). De oplaad dosering van 150 mg/kg langzaam intraveneus toegediend in 30 minuten (oplossing in 200 ml glucose 5%, glucose 10% of natriumchloride 0,9%). De vervolgdosering 450 mg/kg per 24 uur, gedurende ten minste 24 uur. Dit wordt toegediend als 75 mg/kg in 500 ml glucose 5%, glucose 10% of natriumchloride 0,9% per 4 uur. N-acetylcysteïne bij voorkeur starten binnen 6 tot 8 uur na inname van de overdosis; toediening van N-acetylcysteïne na 8 uur blijft zinvol, zelfs tot 36 uur na inname, maar het effect kan afnemen en langdurige behandeling kan nodig zijn (Farmacotherapeutisch kompas). Indien er geen effect is van de ingestelde behandeling met een progressief beeld van acuut leverfalen kan levertransplantatie een optie zijn. De indicatie wordt gesteld op basis van de King's College criteria (O'Grady, 1993). Chronisch alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, ondervoeding en inductie van Cytochroom P450 2E1 (CYP2E1) kunnen mogelijk de hepatotoxiciteit van paracetamol verergeren.

De incidentie van het ontstaan van nierinsufficiëntie is gerelateerd aan de ernst van de paracetamol intoxicatie. Patiënten met een ernstige intoxicatie en patiënten die acuut leverfalen hebben ontwikkeld hebben een grotere kans op het ontwikkelen van ook een acute nierinsufficiëntie (Blakely, 1995). Dit kan tevens een hepato-renaal syndroom uitlokken. Patiënten die acute nierinsufficiëntie ontwikkelen kunnen behandeld worden met een vervolgdosering van 450 mg/kg in 1500 ml glucose 5%, glucose 10% of natriumchloride 0,9% per 24 uur in plaats van de gangbare 3000 ml. Een alternatief kan tevens zijn orale

behandeling met aceylcysteïne. Indien overgevoeligheidsreactie dan kan van acetylcysteïne overgegaan worden op L- of DL-methionine oraal: 35 mg/kg/4 uur tot maximaal 10 gram.

Auto-immuun hepatitis

Acuut leverfalen door auto-immuun hepatitis presenteert zich vaak geleidelijk over enkele weken tot maanden en kenmerkt zich onder andere door een verhoogd IgG gehalte, de aanwezigheid van autoantistoffen en een specifiek histologisch beeld van de lever. Auto-immuun hepatitis komt vaker bij vrouwen dan bij mannen voor en het is vaak lastig om het te onderscheiden van een toxische hepatitis door medicijnen of kruiden (DILI of HILI) (Stravitz, 2019). Het is niet aangetoond dat behandeling met corticosteroïden de prognose gunstig beïnvloedt. In de vroege fase van acuut leverfalen (maximaal hepatische encefalopathie graad 1 en 2) is het geven van corticosteroïden mogelijk nog zinvol (Rahim, 2019). Bij ontbreken van een effect of verslechtering van het klinisch beeld dienen corticosteroïden weer gestopt te worden vanwege de toegekomen kans op infecties in het geval een levertransplantatie noodzakelijk is. De start dosering prednisolon is 0,5 tot 1 mg/kg/dag en het effect moet regelmatig worden gemonitord.

Amanita Phalloides

Enkele dagen na de inname van de paddenstoel Amanita phalloides kan acuut leverfalen ontstaan met een grote kans op overlijden tenzij tijdig een levertransplantatie kan worden uitgevoerd. Naast de lever is Amanita ook toxisch voor de nieren en het centraal zenuwstelsel (Garcia, 2015). De ernst van de vergiftiging hangt af van de hoeveelheid ingenomen amatoxinen (letale dosis van alfa-amanitine bij mensen is 0,1 mg/kg) en het instellen van de juiste behandeling. Één groene knolamaniet kan al letaal zijn. De behandeling van vergiftiging met amatoxinen bestaat uit 3 stappen afhankelijk van de tijdsperiode tussen inname en presentatie in het ziekenhuis. De opname van amatoxinen is snel na inname van de giftige paddenstoel en daarom is maagspoelen alleen zinvol in de eerste drie uur na inname. Het geven van actieve kool met laxans is effectief indien toegepast in de eerste 36 à 48 uur na inname vanwege onderbreking van de enterohepatische kringloop. Herhaald toedienen van actieve kool en laxans hoeft in principe niet gecontinueerd te worden na 48 uur na inname. De hoeveelheid te geven actieve kool is 50 gram om de 4 uur (www.toxicologie.org). Vanwege eerdere gastro-intestinale symptomen als misselijk, braken en diarree zijn de meeste patiënten veelal uitgedroogd (Ye, 2018). Vroegtijdig geven van intraveneus vocht is zinvol, waarbij het streven is om een diurese van 100 tot 200 ml/uur gedurende 4 tot 5 dagen in stand te houden. Tevens is adequate diurese belangrijk aangezien een belangrijke eliminatieroute van de toxinen via de nieren is. Gelet op de kans op acute nierinsufficiëntie zal tijdig de hoeveelheid toe te dienen vocht moeten worden verlaagd om overvulling te voorkomen. Hemodialyse, hemoperfusie of MARS dragen niet bij aan een versnelde klaring van de amatoxinen. Er is onvoldoende bewijs dat het geven van N-acetylcysteïne in een vergelijkbare dosering als bij paracetamol vergiftiging een zinvol is (Karlson, 2003)

Voorgestelde doseringen zijn (Nationaal vergiftiging informatiecentrum):

- 20 mg silibinine per kg lichaamsgewicht verdeeld over 4 toedieningen (dus per infusie 5 mg/kg), elk met een infusieduur van 2 uur. Na een wachttijd van 4 uur wordt hierbij het infuus herhaald, zodat er in totaal 4 toedieningen zijn over 24 uur.
- Of een oplaaddosis van 5 mg silibinine per kg lichaamsgewicht intraveneus in 1 uur, gevolgd door 20 mg/kg/dag als continue infusie.

De toediening kan het beste zo vroeg mogelijk worden gestart, zelfs als de definitieve diagnose nog niet is bevestigd. De aanbevolen behandelduur van silibinine is 72 tot 96 uur. Eerder stoppen (doch minimaal 48 uur behandeling) kan overwogen worden, indien er een

significante verbetering is van spontane INR-verlengingen en leverbiochemie toegediend. Silibinine is niet in Nederland geregistreerd maar via import wel beschikbaar. Voor beschikbaarheid van silibinine zie vergiftigingen.info.

Het ontbreken van gerandomiseerd klinisch onderzoek zorgen dat de klinische bewijsvoering over de effectiviteit van silibinine laag is. Dit geldt ook voor het geven van benzylpenicilline (dosering 0.5 tot 1 miljoen eenheden/kg gedurende 2 tot 3 dagen). De bewijsvoering komt uit kleine retrospectieve studies en er is geen gerandomiseerd onderzoek verricht. Op basis van dierexperimenteel onderzoek zijn er aanwijzingen dat polymyxine B van nut kan zijn (Garcia, 2015). Vooralsnog ontbreken hierover klinische gegevens en kan daarom nog niet worden aanbevolen. Als er sprake is van acuut leverfalen is een levertransplantatie aangewezen. Om de indicatie te stellen moet de patiënt voldoen aan de King's College criteria (Ferreira, 2011).

Budd-Chiari

Het syndroom van Budd-Chiari (BCS) ontstaat door afsluiting van de veneuze uitstroom van de lever en er is vaak sprake van een onderliggende hematologische ziekte of het gevolg van chemotherapie, die aanleiding geeft tot verhoogde kans op trombosevorming (Murad, 2009). De eerste keuze van behandeling is antistolling al dan niet in combinatie van het plaatsen van een transjugulaire intrahepatische shunt. Bij een progressief beeld ondanks ingestelde behandeling kan een levertransplantatie worden overwogen. Voor het inschatten van de noodzaak voor levertransplantatie kan gebruik gemaakt worden van de MELD score of de Rotterdam BCS-index (Murad, 2004; Murad, 2009).

Herpes

Herpes simplex virus (HSV) kan een acute hepatitis en soms acuut leverfalen veroorzaken (Beersma, 2011). Vroegtijdige en snelle diagnostiek (bepalen van HSV DNA in plasma) en het starten van aciclovir kan een gunstig effect hebben op het beloop en soms een levertransplantatie voorkomen. De dosering aciclovir is 3 x daags intraveneus 10 mg/kg gedurende 10 dagen. De dosering dient aangepast te worden bij verminderde nierfunctie (eGFR < 50 ml/minuut) (Farmacotherapeutisch Kompas).

Hepatitis B

Acute infectie met Hepatitis B virus kan leiden in 1 tot 4 % van de gevallen tot acuut leverfalen en wordt veroorzaakt door een immuunrespons tegen het virus. Bijdragende factoren zijn een leeftijd < 50 jaar, lage expressie van HBe-antigeen, virale mutaties, genotype D en cofactoren zoals alcohol en XTC. De prognose is vaak slecht tenzij tijdig een levertransplantatie kan worden uitgevoerd.

Er is geen bewijs dat het geven van een nucleotide analoog het beloop positief kan beïnvloeden, maar om besmetting van het transplantaat te voorkomen wordt het wel gegeven. De meeste ervaringen zijn met lamivudine (Jochum, 2009; EASL, 2012). Gelet op het risico van het ontstaan van resistentie wordt lamivudine in Nederland niet meer voorgeschreven en wordt gekozen uit de nucleosideanalogen entecavir, tenofovir dioproxil of tenofovir alafenamide. De dosering van deze middelen moet worden aangepast aan de nierfunctie (zie Farmacotherapeutisch Kompas).

Zwangerschap

Acuut leverfalen in het 3e trimester van de zwangerschap is erg zeldzaam en wordt meestal veroorzaakt door aan zwangerschap gerelateerde acute leververvetting of eclampsie/HELLP. Andere niet aan de zwangerschap gerelateerde oorzaken moeten uitgesloten worden

(Bacak, 2016). Het onmiddellijk beëindigen van de zwangerschap is aangewezen, het vergroot daardoor de kans op overleving van moeder en kind en kan meestal een levertransplantatie voorkomen (Van der Woude, 2014).

Aanbevelingen

Dien N-acetylcysteïne toe bij patiënten met paracetamol-gerelateerd acuut leverfalen.

Startdosis: 150 mg/kg, langzaam intraveneus toegediend in 30 minuten (oplossing in 200 ml glucose 5%, glucose 10% of natriumchloride 0,9%).

Vervolg doses: 450 mg/kg per 24 uur, gedurende ten minste 24 uur. Dit wordt als volgt toegediend: 75 mg/kg in 500 ml glucose 5%, glucose 10% of natriumchloride 0,9% per 4 uur.

Overweeg een proefbehandeling corticosteroïden bij auto-immuun hepatitis en maximaal hepatische encefalopathie 2.

Geef silibinine bij *Amanita phalloides* intoxicatie.

Geef antistolling en radiologische interventies bij Budd-Chiari.

Geef acyclovir bij Herpes simplex.

Geef tenofovir of entecavir bij Hepatitis B.

Beëindig de zwangerschap bij zwangerschaps-gerelateerd acuut leverfalen.

Literatuur

- Bacak, S. J., & Thornburg, L. L. (2016). Liver failure in pregnancy. *Critical care clinics*, 32(1), 61-72.
- Beersma, M. F., Verjans, G. M., Metselaar, H. J., Osterhaus, A. D., Berrington, W. R., & van Doornum, G. J. (2011). Quantification of viral DNA and liver enzymes in plasma improves early diagnosis and management of herpes simplex virus hepatitis. *Journal of viral hepatitis*, 18(4), e160-e166.
- Blakely, P., & McDonald, B. R. (1995). Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), 48-53.
- Davis, M. (1986, May). Protective agents for acetaminophen overdose. In *Seminars in liver disease* (Vol. 6, No. 02, pp. 138-147). © 1986 by Thieme Medical Publishers, Inc.
- European Association For The Study Of The Liver. (2012). EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 57(1), 167-185.
- European Association for the Study of the Liver. (2017). EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*, 66(5), 1047-1081.
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>.
- Ferreira, R., Romaozinho, J. M., Amaro, P., Ferreira, M., & Sofia, C. (2011). Assessment of emergency liver transplantation criteria in acute liver failure due to *Amanita phalloides*. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 23(12), 1226-1232.
- Garcia, J., Costa, V. M., Carvalho, A., Baptista, P., de Pinho, P. G., de Lourdes Bastos, M., & Carvalho, F. (2015). *Amanita phalloides* poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food and chemical toxicology*, 86, 41-55.

- Garcia, J., Costa, V. M., Carvalho, A. T., Silvestre, R., Duarte, J. A., Dourado, D. F., ... & de Lourdes Bastos, M. (2015). A breakthrough on *Amanita phalloides* poisoning: an effective antidotal effect by polymyxin B. *Archives of toxicology*, 89(12), 2305-2323.
- Grady, J. G., Schalm, S. W., & Williams, R. (1993). Acute liver failure: redefining the syndromes. *The Lancet*, 342(8866), 273-275.
- Harrison, P. M., Wendon, J. A., Gimson, A. E., Alexander, G. J., & Williams, R. (1991). Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *New England Journal of Medicine*, 324(26), 1852-1857.
- Harrison, P. M., Keays, R., Bray, G. P., Alexander, G. J. M., & Williams, R. (1990). Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *The Lancet*, 335(8705), 1572-1573.
- Jochum, C., Gieseler, R. K., Gawlista, I., Fiedler, A., Manka, P., Saner, F. H., ... & Canbay, A. (2009). Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion*, 80(4), 235-240.
- Karlsson-Stiber, C., & Persson, H. (2003). Cytotoxic fungi—an overview. *Toxicon*, 42(4), 339-349.
- Murad, S. D., Valla, D. C., De Groen, P. C., Zeitoun, G., Hopmans, J. A., Haagsma, E. B., ... & Janssen, H. L. (2004). Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology*, 39(2), 500-508.
- Murad, S. D., Kim, W. R., de Groen, P. C., Kamath, P. S., Malinchoc, M., Valla, D. C., & Janssen, H. L. (2007). Can the model for end-stage liver disease be used to predict the prognosis in patients with Budd-Chiari syndrome?. *Liver transplantation*, 13(6), 867-874.
- Murad, S. D., Plessier, A., Hernandez-Guerra, M., Fabris, F., Eapen, C. E., Bahr, M. J., ... & Hadengue, A. (2009). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Annals of internal medicine*, 151(3), 167-175.
- Nationaal vergiftiging informatie centrum (NVIC). <https://www.vergiftigingen.info>
- Stravitz, R. T., & Lee, W. M. (2019). Acute liver failure. *The Lancet*, 394(10201), 869-881.
- Van Der Woude, C. J., Metselaar, H. J., & Danese, S. (2014). Management of gastrointestinal and liver diseases during pregnancy. *Gut*, 63(6), 1014-1023.
- Ye, Y., & Liu, Z. (2018). Management of *Amanita phalloides* poisoning: A literature review and update. *Journal of critical care*, 46, 17-22.

Module 3b Antibiotica en antifungale middelen

Uitgangsvraag

Draagt behandeling met antibiotica en/of antifungale middelen bij aan een gunstiger beloop bij patiënten met acuut leverfalen?

Inleiding

Bacteriële en schimmelinfectie komen frequent voor bij patiënten met acuut leverfalen. In een onderzoek bij 50 patiënten met acuut leverfalen had 80% een infectie (Rolando, 1990). Een verminderde opsonine activiteit en een gestoorde cellulaire en humorale immuniteit spelen hierbij een rol. Infecties zijn verantwoordelijk voor 30 tot 50% van de mortaliteit bij acuut leverfalen. De belangrijkste verwekkers zijn *S. aureus* en *Enterobacteriaceae*. Ook infecties met *Candida species* en andere schimmels komen vaak voor in deze patiëntengroep. Het is onduidelijk of preventief inzetten van antibiotica en/of antifungale therapie bijdraagt aan een beter verloop van acuut leverfalen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van gebruik van antibiotica en/of antifungale middelen bij acuut leverfalen?

P: patiënten patiënten met acuut leverfalen;
I: interventie antibiotica, antifungale medicatie;
C: controle placebo, geen behandeling;
O: outcome overleving, transplantatievrije overleving, infecties.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en transplantatievrij overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Het ontstaan van infecties is een belangrijke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 31 mei 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies over antibiotica en antifungale middelen bij personen met acuut leverfalen. Studies met patiënten met acuut volgend op chronisch leverfalen zijn geëxcludeerd. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 403 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: RCT's en ander vergelijkend onderzoek. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zes studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens drie studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en drie studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Karvellas (2014) heeft een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd in 1551 patiënten met acuut leverfalen uit de Amerikaanse Acute Liver Failure Study Group. Hierbij is gekeken naar de associatie tussen antimicrobiële profylaxe en bloedbaaninfecties en 21 dagen mortaliteit. Acuut leverfalen werd voornamelijk veroorzaakt door paracetamol (46,4%), met een vergelijkbare etiologie in de interventie en controlegroep. In totaal hebben 600 patiënten een antimicrobiële profylaxe ontvangen. De keuze voor het antimicrobiële regime lag bij de behandelend arts: 47% van de patiënten hebben een breed-spectrum bètalactam antibioticum ontvangen, 39% vancomycine, 27% fluorochinolonen en 20% cefalotine.

Rolando (1993) heeft een RCT uitgevoerd naar het effect van verschillende antibiotica in patiënten met minimaal graad 2 hepatische encefalopathie. Randomisatie was gestratificeerd voor risico op infectie, gebaseerd op lichaamstemperatuur, witte bloedcellen of thoraxfoto. Geïnfecteerde patiënten ontvingen intraveneuze cefuroxime (groep 1, n=21) of een selectief parenteraal en enteraal antimicrobieel regime (SPEAR) (groep 2, n=21). Niet geïnfecteerde patiënten ontvingen SPEAR (groep 3, n=28) of geen antibiotica (groep 4, n=31). De inhoud van de SPEAR-behandeling is opgenomen in de evidencetabellen. Ondanks deze stratificatie was het ontstaan van infecties, evenals andere baseline karakteristieken, vergelijkbaar tussen de groepen. De uitkomst was infecties en 30 dagen overleving na levertransplantatie.

Salmerón (1991) vergeleek twee cohortstudies uit twee verschillende tijdsperioden met elkaar. Groep 1 (n=34) bevat alle patiënten met acuut leverfalen opgenomen van 1985 tot 1990 en iedereen ontving antibiotica (neomycine, colistine en nystatine of norfloxacin en nystatine); groep 2 (n=57) waren de patiënten opgenomen van 1972 tot 1984, en zij ontvingen geen antibiotica. Patiënten met een infectie op baseline zijn geëxcludeerd uit de studie. Acuut leverfalen werd in 94,5% veroorzaakt door virale hepatitis. Deze studie rapporteert infecties en overlijden gedurende ziekenhuisopname.

Resultaten

Overleving

Karvellas (2014) vond geen associatie tussen antimicrobiële profylaxe en 21 dagen mortaliteit met een Odds Ratio (OR) van 0,89 (95% BI: 0,68-1,18) na correctie voor leeftijd, etiologie, gradering hepatische encefalopathie, MELD-score, mechanische ventilatie, antihypertensiva, bloedbaan infecties en transplantaties. De ruwe associaties waren vergelijkbaar.

Rolando (1993) vond tevens geen effect van antibioticagebruik op overlijden binnen 30 dagen met een incidentie van 40% in de antibioticagroep (groep 1,2 en 3) en 55% in de groep zonder antibiotica (p-waarde onbekend). Salmerón (1991) heeft vergelijkbare resultaten gevonden met een mortaliteit van 50% in de antibioticagroep en 77% in de controlegroep (p-waarde onbekend).

Transplantatievrije overleving

Geen van de studies vermeldt transplantatievrije overleving.

Infecties

Antimicrobiële profylaxe resulteerde niet in een verminderde hoeveelheid bloedbaaninfecties, met incidenties van 12,8% en 15,7% in de antibiotica- en controlegroep (p=0,12) (Karvellas, 2014). Rolando (1993) vond daarentegen wel minder infecties in de

patiënten met een antimicrobieel regime (32,8%) in vergelijking met de controlegroep (61,3%) ($p < 0,01$). Vergelijkbare resultaten werden gevonden in de studie van Salmerón, waarbij 35% van de patiënten een infectie ontwikkelden in de antibiotica-groep en 57,8% in de controlegroep ($p < 0,01$).

Infecties - overlijden ten gevolge van infecties

In de studie van Rolando (1993) en Salmerón (1991) overleden minder mensen in de interventiegroep ten gevolge van infecties in vergelijking met de controlegroep (Rolando: 17,7% versus 29,0%; Salmerón: 12,0 % versus 28,0%). De p-waarden zijn onbekend.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor observationele studies begint op laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving en infecties is met 2 niveaus verlaagd tot zeer laag gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Overleving

Ze er laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van antimicrobiële profylaxe: mogelijk heeft profylaxe geen invloed op overleving bij patiënten met acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Karvellas, 2014; Rolando, 1993; Salmerón, 1991)</i>
-------------------------------------	---

Transplantatievrije overleving

- GRADE	Geen van de studies onderzochten de associatie tussen antibiotica of antifungale middelen en transplantatievrije overleving bij patiënten met acuut leverfalen.
--------------------	---

Infecties

Ze er laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van antimicrobiële profylaxe: mogelijk verlaagt antimicrobiële profylaxe het risico op infecties en overlijden aan infecties bij patiënten met acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Karvellas, 2014; Rolando, 1993; Salmerón, 1991)</i>
-------------------------------------	--

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Patiënten met acuut leverfalen hebben een hoger risico op het ontwikkelen van bacteriële infecties alsook infecties met schimmels en gisten, mede door de immunosuppressieve status die met leverfalen gepaard gaat. Profylactische behandeling met antibiotica en antifungale middelen zou de kans op infecties kunnen verminderen en leiden tot een betere prognose.

De evidentie voor het profylactisch toedienen van antibiotica bij acuut leverfalen is laag. De beschreven studies zijn van lage kwaliteit, waarbij profylactische toediening van antibiotica de prognose bij acuut leverfalen niet beïnvloedt, maar wel zijn er aanwijzingen gevonden dat de incidentie van infecties bij het geven van antibiotica wordt verminderd. Dit laatste punt is wel van belang: hoewel de bewijskracht gering is, lijkt de afname van infecties wel relevant. Met name bij patiënten die getransplanteerd gaan worden en aanstands met immunosuppressiva behandelde zullen gaan worden, is het van het grootste belang infecties te voorkomen.

De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten, te weten (transplantatie-vrije) overleving is bij acuut leverfalen zeer laag. Dit wordt met name bepaald door beperkingen in de opzet van de studies en de lage aantallen patiënten die in de studies zijn geïnccludeerd. In de beschreven studies is niet gekeken naar het optreden van resistentie door het gebruik van antibiotica, al is het gezien de korte duur van de behandeling niet aannemelijk dat dit vaak zal optreden als gevolg van antibiotische behandeling.

Er is in Nederland echter voldoende evidence voor het routinematig toedienen van profylactische antibiotica in het kader van selectieve darmdecontaminatie bij IC-patiënten. (De Smet, 2009; De Jonge, 2003; Oostdijk, 2014). Het wordt aanbevolen om patiënten die bij opname een verwachte beademingsduur hebben van minimaal 48 uur, danwel een verwachte ligduur hebben van minstens 72 uur te behandelen met SDD. Naast de topicale SDD antibiotica, krijgen de patiënten gedurende de eerste vier dagen een systemisch antibioticum toegediend. Het toepassen van SDD dient gepaard te gaan met routinematige microbiologische surveillance van luchtwegen en rectum (SWAB richtlijn SDD).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De patiënten zijn meestal te ziek om een perspectief in te brengen.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van antibiotica zijn gering maar antifungale middelen (met name echinocandines) zijn duur. Ook zonder antibiotische profylaxe zal een significant deel van de patiënten echter vanwege infecties, of verdenking hierop, later in het beloop antibiotica gaan krijgen. Bovendien gaat het slechts om een klein aantal patiënten en is de duur van de behandeling relatief kort. Daarmee zijn de te verwachten verschillen in kosten tussen het wel of niet profylactisch geven van antibiotische therapie gering.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het doorvoeren van onderstaande aanbevelingen behoeft geen bijzondere additionele implementatie behoudens het verspreiden en kenbaar maken van deze richtlijn.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Het voordeel van profylactische toediening van antibiotica is bij acuut leverfalen niet met zekerheid vastgesteld maar mogelijk zijn er minder infecties en minder overlijden door infecties bij antibiotica gebruik.

Echter is het in de praktijk lastig om bij patiënten met acuut leverfalen een infectie te herkennen omdat klassieke symptomen zoals koorts en verhoogde infectieparameters vaak niet aanwezig zijn. Bovendien vertoont het klinisch beeld van progressief acuut leverfalen veel overeenkomsten met een ernstige sepsis of septische shock; klinische achteruitgang op basis van infectie dan wel progressie van het acuut leverfalen is daarmee moeilijk van elkaar te onderscheiden. Het is echter onverminderd van belang om een bijkomende infectie vroegtijdig te herkennen en snel te behandelen.

De werkgroep is daarom van mening dat bij een verdenking op infectie of klinische achteruitgang behandeling met antibiotica gestart dient te worden. Onder klinische achteruitgang wordt verstaan progressie van encefalopathie naar graad 3 of bijkomend orgaanfalen.

De werkgroep is van mening dat antibiotische behandeling gericht moet zijn op gram positieve, gram negatieven en gisten. Eerste keus is behandeling met Ceftriaxon 1dd 2000

mg iv, Metronidazol 3dd 500mg iv en Fluconazol 1dd 400mg iv. Patiënten met acuut leverfalen die worden opgenomen op de Intensive Care dienen daarnaast behandeld te worden met SDD.

Aanbevelingen

Start met breed spectrum antibiotica en antifungale therapie (bijvoorbeeld Ceftriaxon 1dd 2000 mg iv, Metronidazol 3dd 500mg iv en Fluconazol 1dd 400mg iv) indien er sprake is van:

- Verdenking op infectie.
- Progressie encefalopathie $\geq$ graad 3.
- Bijkomend orgaanfalen

Start daarnaast bij opname op de IC met SDD en microbiologische surveillance kweken.

Literatuur

- de Jonge, E., Schultz, M. J., Spanjaard, L., Bossuyt, P. M., Vroom, M. B., Dankert, J., & Kesecioglu, J. (2003). Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 362(9389), 1011-1016.
- De Smet, A. M. G. A., Kluytmans, J. A. J. W., Cooper, B. S., Mascini, E. M., Benus, R. F. J., Van der Werf, T. S., ... & Bernards, A. T. (2009). Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *New England Journal of Medicine*, 360(1), 20-31.
- Karvellas, C. J., Cavazos, J., Battenhouse, H., Durkalski, V., Balko, J., Sanders, C., ... & US Acute Liver Failure Study Group. (2014). Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(11), 1942-1949.
- Oostdijk, E. A., Kesecioglu, J., Schultz, M. J., Visser, C. E., de Jonge, E., van Essen, E. H., ... & van Tiel, F. (2014). Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *Jama*, 312(14), 1429-1437.
- Rolando, N., Harvey, F., Brahm, J., Philpott-Howard, J., Alexander, G., Gimson, A., ... & Williams, R. (1990). Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology*, 11(1), 49-53.
- Rolando, N., Gimson, A., Wade, J., Philpott-Howard, J., Casewell, M., & Williams, R. (1993). Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology*, 17(2), 196-201.
- Salmerón, J. M., Titó, L., Rimola, A., Mas, A., Navasa, M. A., Llach, J., ... & Rodés, J. (1992). Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *Journal of hepatology*, 14(2-3), 280-285.

Bijlagen bij module 3b

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴
Karvellas, 2014	Type of study: retrospective cohort Setting and country: US ALFSG Funding and conflicts of interest: no conflict of interest	<u>Inclusion criteria:</u> Participation in the Acute Liver Failure Study Group, where ALF is defined as an INR of 1.5 or greater and hepatic encephalopathy within the first 26 weeks of liver disease in a patient with an acute hepatic insult. <u>Exclusion criteria:</u> None mentioned <u>N total at baseline:</u> Intervention: 600 Control: 951 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age (median, IQR):</i> I: 38 (29-50) C: 39 (29-51) <i>Coma grade 1 or 2:</i> I: 45.2% C: 56.5% <i>Etiology (%):</i>	Describe intervention (treatment/procedure/test): Antibiotics were recorded as either prophylaxis (absence of positive cultures) or treatment on case report forms. Choice of antimicrobial regimen was individualized according to physician discretion. Culture results were documented for a maximum of 7 days after enrollment.	Describe control (treatment/procedure/test): No prophylaxis.	<u>Length of follow-up:</u> Detailed data were collected for 7 days after admission to the study and 21 days survival was available. <u>Loss-to-follow-up:</u> Not mentioned <u>Incomplete outcome data:</u> Not mentioned	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Mortality at 21 days</u> I 30.3% C 30.0% OR 1.02 (0.81-1.27) OR 0.89 (0.68-1.18) * *adjusted for age, aetiology, coma grade, meld score, mechanical ventilation, vasopressors, blood stream infection, transplant <u>Bloodstream infection</u> I: 12.8% C: 15.7% P=0.12 ALF patients developing BSI had a decreased 21-day survival (59% versus 72%; P<0.01)

		APAP I 45.2% C: 47.1% Viral hepatitis I: 10.8% C: 9.3% Groups comparable at baseline? No, ALF patients who received antimicrobial prophylaxis showed an increased severity of illness on admission (MELD, HE grade, and requirement for organ support).				compared with those without BSI. ALF patients who received antimicrobial prophylaxis showed an increased severity of illness on admission (MELD, HE grade, and requirement for organ support). Use of antimicrobial prophylaxis did not appear either to alter rates of infection or to improve overall survival on crude or adjusted (multivariable) analysis.
Rolando, 1993	Type of study: RCT Setting and country: Liver Failure unit, King's college, London, UK. Funding and conflicts of interest: not mentioned	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with fulminant hepatic failure, admitted to the Liver Failure Unit at King's College Hospital from January 1990 to September 1991 and who progressed to or beyond grade 2 HE. <u>Exclusion criteria:</u> Patients were excluded if they were pregnant,	Describe intervention (treatment/procedure/test): Group 1: IV cefuroxime Group 2: SPEAR Group 3: SPEAR SPEAR was composed of: 1.5 gm IV cefuroxime every 8 hr for 4 days and, for selective decontamination of the digestive tract (SDD), a liquid suspension of 100 mg colistin, 80 mg tobramycin and 500 mg amphotericin B, administered through a nasogastric tube every 6 hr. For	Describe control (treatment/procedure/test): Group 4: no antimicrobials	<u>Length of follow-up:</u> Early infections were defined as those detected on admission or developing in the first 3 days after entry into the trial. Late infections were defined as those that developed from day 4 onward.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Infections</u> Group 1: 6/21 Group 2: 8/21 Group 3: 9/28 Group 4: 19/31 All groups who received any early antimicrobial

		younger than 18 yr old or already receiving antibiotics. Patients who died during the first 24 hr after entry to the trial were excluded from the analysis. <u>N total at baseline:</u> Group 1: 21 Group 2: 21 Group 3: 28 Group 4: 31 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age ± SD:</i> Group 1: 30 ± 14 Group 2: 29 ± 9 Group 3: 33 ± 12 Group 4: 35 ± 13 <i>Coma grade III</i> Group 1: 7/21 Group 2: 6/21 Group 3: 6/28 Group 4: 7/31 <i>Coma grade IV</i> Group 1: 14/21 Group 2: 15/21 Group 3: 22/28 Group 4: 24/31 <i>Caused by paracetamol overdose:</i>	decontamination of the oropharynx, a paste containing 2% of each of the SDD antimicrobials was applied to the mouth every 6 hr. Mupirocin 2% ointment was applied to the anterior nares four times a day in an attempt to eradicate carriage of <i>Staphylococcus aureus</i>. In all female patients clotrimazole 5 gm (as 10% vaginal cream) was applied on admission and weekly thereafter.		End points of the trial were death or discharge from the intensive care unit, and in those patients undergoing liver transplantation, survival was assessed 30 days after enrollment into the study. <u>Loss-to-follow-up:</u> Of the 104 patients with FLF who entered into the trial, 3 died within 24 hr and were excluded.	treatment (groups 1, 2 and 3) had a lower incidence of infection compared with group 4 (no treatment) ($p < 0.01$). <u>Survival</u> Group 1: 11/21 (47%) Group 2: 12/21 (57%) Group 3: 12/28 (67%) Group 4: 14/31 (45%) The percentage of patients surviving in the groups receiving SPEAR was 62.4%, compared with 45.2% of group 4; this finding was not statistically significant.
--	--	---	--	--	---	--

		Group 1: 15/21 Group 2: 16/21 Group 3: 16/28 Group 4: 25/31 Groups comparable at baseline? Yes				
Salmerón, 1992	Type of study: Prospectief cohort study Setting and country: Spain Funding and conflicts of interest: Study was supported in part by the Fundacio Catalana per a l'estudi de les Malalties del Fetge, Barcelona, Spain.	<u>Inclusion criteria:</u> Diagnosis of ALF was based on the criteria of Trey and Davidson. <u>Exclusion criteria:</u> infection on admission. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 34 Control: 57 <u>Important prognostic factors²:</u> Age $\pm$ SD: I: 37 $\pm$ 15 C: 38 $\pm$ 19 Coma grade I-II: I: 22 (65%) C: 32 (65%) Viral etiology: I: 32 (94%) C: 54 (95%) Groups comparable at baseline? yes	Describe intervention (treatment/procedure/test): Group I included 34 patients admitted from 1985 to 1990 who had received either 1 g neomycin, 1,5*10 ⁶ units colistin and 1*10 ⁶ units nystatin every 6 h (n=15) or 400 mg norfloxacin every 24 h and 1*10 ⁶ units nystatin every 6 h (n=19).	Describe control (treatment/procedure/test): Group II included 57 patients admitted from 1972 to 1984 who did not prophylactically receive oral, poorly absorbable antibiotics.	<u>Length of follow-up:</u> length of follow up was 10 $\pm$ 11 in intervention and 9 $\pm$ 12 days in the control group. <u>Loss-to-follow-up:</u> Not described, data was collected with hospital records.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Infections</u> I: 12/34 (35%) C: 33/57 (57.8%) P<0.01 Mortality I: 17/34 (50%) C: 44/57 (77%) Bacterial infection contributory cause of death: I: 1 (12%) C: 16 (28%) Not significant.

Risk of bias tabellen (observational)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Karvellas, 2014	Likely ALF patients who received antimicrobial prophylaxis showed an increased severity of illness on admission (MELD, HE grade, and requirement for organ support).	Unlikely Information regarding blood stream infection is collected within 7 days and incomplete follow-up for the 21 days mortality does not seem an issue.	Unlikely Assessment of blood stream infection is well documented.	Unlikely The adjustment for the 21 day mortality seems adequate.
Salmeron, 1992	Unlikely This study compared two time periods.	Unlikely Data was collected to hospital discharge, incomplete data does not seem to be an issue.	Unlikely Assessment of infections is well documented.	Likely Only crude data was presented.

Risk of bias tabellen (RCT's)

Study reference	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? (unlikely/likely/unclear)
Rolando, 1993	Tables with random numbers	Unlikely	Unlikely	Unclear Blinding not described.	Unclear Blinding not described.	Unclear We did not find a research protocol.	Unlikely	Unlikely

Exclusietabellen

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Fisher, 1998	Onjuist design - case series over kolonisatie patronen
Rolando, 1992	Verkeerde interventie - vergelijkt verschillende soorten antibiotica
Rolando, 1996	Verkeerde interventie - vergelijkt verschillende soorten antibiotica

Module 3c N-acetylcysteïne bij niet-paracetamol acuut leverfalen

Uitgangsvraag

Draagt behandeling met N-acetylcysteïne (NAC) bij aan een gunstiger beloop bij patiënten met niet-paracetamol-gerelateerde acuut leverfalen?

Inleiding

N-acetylcysteïne (NAC) is het antidotum bij intoxicaties met paracetamol. NAC corrigeert een glutathiontekort in de levercel en voorziet in een reductie-equivalent 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. Het is onduidelijk of NAC bijdraagt aan het beloop bij niet-paracetamol-gerelateerd acuut leverfalen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van behandeling met n-acetylcysteïne bij patiënten met niet-paracetamol-gerelateerde acuut leverfalen?

P: patiënten patiënten met niet-paracetamol-gerelateerde acuut leverfalen;
I: interventie N-acetylcysteïne (NAC);
C: controle placebo, geen interventie, gebruikelijke zorg;
O: outcome overleving, transplantatievrije overleving, bijwerkingen en complicaties.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en transplantatievrije overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en bijwerkingen en complicaties voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 03 april 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies over N-acetylcysteïne bij acuut leverfalen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 35 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 19 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Twee RCT's zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Lee (2009) voerde een multicenter studie uit naar intraveneuze NAC (n=81) in vergelijking met placebo (n=92) bij patiënten met niet-paracetamol gerelateerde acuut leverfalen. De

diagnose acuut leverfalen werd gesteld bij een International Normalized Ratio (INR) ≥ 1.5 met hepatische encefalopathie en een ziekte duur korter dan 24 weken.

Acuut leverfalen werd voornamelijk veroorzaakt door geneesmiddelen (26%), auto-immuun hepatitis (15%), hepatitis B (21%) en onbekende oorzaken (24%). De etiologie was vergelijkbaar in de NAC en placebo groep. Het aantal patiënten met hepatische encefalopathie graad 1 en 2 was vergelijkbaar tussen NAC en placebo groep (respectievelijk 73% en 62%). De NAC groep bevatte meer mannen (53%) dan de placebo groep (32%).

De NAC-groep ontving gedurende 72 uur intraveneuze NAC in de volgende dosering: het eerste uur 150 mg/kg/uur, gevolgd door 4 uur 12,5 mg/kg/uur en tenslotte 6,25 mg/kg/uur voor de resterende 67 uur. De placebo groep ontving 5% dextrose gedurende 72 uur. Een kleine meerderheid heeft de behandeling daadwerkelijk afgerond (NAC: 59%, placebo: 63%). De uitval kwam voornamelijk door levertransplantatie (n=36), sterfte of terugtrekken uit de studie (n=17) en mogelijke bijwerkingen van het medicijn (n=5, waarvan 4 door NAC). Deelnemers werden gevolgd voor 3 weken. Na 1 jaar werd er bij het behandelende ziekenhuis de medische status van de deelnemers opgevraagd voor transplantatie- en sterftecijfers. Alle analyses zijn gestratificeerd voor hepatische encefalopathie (1 en 2 in vergelijking met 3 en 4).

Nabi (2017) voerde een tweede RCT uit naar NAC in patiënten met niet-paracetamol gerelateerde acuut leverfalen in een Indiaas ziekenhuis (n=80). Acuut leverfalen was gediagnosticeerd met een INR $\geq 1,5$, hepatische encefalopathie (alle categorieën) en een ziekte duur korter dan 8 weken. Acuut leverfalen werd voornamelijk veroorzaakt door acute virale hepatitis (37%), medicatie (19%) en onbekend oorzaken (38%). De oorzaken waren vergelijkbaar in de NAC en placebo groep. In de NAC-groep hadden minder mensen (57,5%) hepatische encefalopathie 1 en 2 in vergelijking met de controle groep (72,5%).

De NAC en de placebobehandeling was identiek aan de studie van Lee (2009). Het is onbekend hoeveel deelnemers de behandeling hebben afgerond. Deelnemers zijn gevolgd in deze studie tot ontslag uit het ziekenhuis of sterfte.

Resultaten

Overleving

De overleving op 21 dagen was gelijk voor patiënten die NAC ontvingen (70%) als bij de placebogroep (66%) (Lee, 2009). Dit verschil was niet verschillend tussen patiënten met hepatische encefalopathie graad 1 en 2 (OR: 1,28 (95%-BI: 0,53 tot 3,07) en patiënten met hepatische encefalopathie graad 3 en 4 (OR: 0,82 (95%-BI: 0,29 tot 3,34)).

De overleving (tot ontslag uit het ziekenhuis) in de studie van Nabi (2017) was hoger in de NAC-groep (72,5%) in vergelijking met placebo (47,5%).

Lee (2009) heeft na de 1 jaar-overleving gekeken middels Kaplan Meier curves. Er werd geen verschil gevonden tussen de NAC en placebo groep.

Transplantatievrije overleving

Behandeling met NAC resulteerde in een hogere transplantatievrije overleving ten opzichte van placebo (52% versus 30%) in patiënten met hepatische encefalopathie graad 1 en 2 (OR: 3,46 (95%-BI: 1,14 tot 5,30)). Dit effect was niet zichtbaar bij patiënten met hepatische encefalopathie 3 en 4 (22% versus 9%, OR: 0,33 (95%BI: 0,06 tot 1,74)).

Deelnemers met hepatische encefalopathie 1 en 2, die behandeld werden met NAC, hadden een significante langere tijd tot transplantatie in vergelijking met de andere drie groepen ($p < 0,05$).

Bijwerkingen en complicaties

Misselijkheid en overgeven zijn mogelijke bijwerkingen van intraveneuze NAC (NAC: 14% (95%-BI: 6% tot 22%); placebo: 4% (95%-BI: 0% tot 9%), $p = 0,03$) (Lee, 2009). Nabi (2017) vond geen bijwerkingen welke veroorzaakt kunnen worden door NAC gebruik.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor RCT's begint op hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving is met 2 niveaus verlaagd tot laag gezien de tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Voor transplantatievrije overleving wordt alleen de studie van Lee (2009) meegenomen en daarom wordt naast inconsistentie met 2 niveaus verlaagd voor imprecisie, wat resulteert in een zeer lage GRADE-score.

Nabi (2017) geeft geen informatie over de blinding van de deelnemer of onderzoeker, maar dit zal waarschijnlijk geen effect hebben op (transplantatievrije) overleving. Daarom is er voor gekozen om de bewijskracht niet te verlagen door bias in de onderzoeksopzet.

Conclusies

Overleving

Laag GRADE	Behandeling met N-acetylcysteïne lijkt de overleving nauwelijks te verhogen bij patiënten met niet-paracetamol geïnduceerde acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Lee, 2009; Nabi, 2017)</i>
-------------------	--

Transplantatie vrije overleving

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van N-acetylcysteïne op transplantatie vrije overleving bij patiënten met niet-paracetamol geïnduceerde acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Lee, 2009)</i>
------------------------	--

Bijwerkingen en complicaties

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van N-acetylcysteïne op bijwerkingen en complicaties bij patiënten met niet-paracetamol geïnduceerde acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Lee, 2009)</i>
------------------------	---

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De bewijskracht voor het effect naar NAC is laag voor overleving en zeer laag voor transplantatievrije overleving en bijwerkingen. De studie van Lee (2009) laat zien dat NAC mogelijk een positief effect heeft transplantatievrije overleving bij patiënten met hepatische encefalopathie I en II. Er zijn weinig bijwerkingen bekend bij het gebruik van NAC, alleen misselijkheid is een bekende bijwerking. De internationale EASL richtlijn (2017) adviseert NAC, ook bij niet-paracetamol geïnduceerd acuut leverfalen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De patiënten zijn meestal te ziek om een perspectief in te brengen.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van NAC zijn laag en zijn verwaarloosbaar in verhouding met de overige zorgkosten voor patiënten met acuut leverfalen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De behandeling is haalbaar aangezien ieder ziekenhuis dit in huis heeft voor patiënten met een paracetamol intoxicatie.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Het bewijs voor NAC is beperkt, daarentegen kent NAC weinig bijwerkingen en de kosten zijn beperkt. In navolging van de AASLD (Lee, 2012) en de EASL is de werkgroep daarom van mening dat het starten van NAC een positieve bijdrage kan leveren aan de overleving bij patiënten met hepatische encefalopathie graad 1 of 2. Om fouten op de werkvloer te voorkomen, adviseren we de dosering welke ook gehanteerd wordt bij paracetamol intoxicaties aan te houden. Indien wenselijk, kan NAC ook worden toegediend in 250 ml glucose.

Aanbeveling

Dien N-acetylcysteïne toe bij patiënten met niet-paracetamol-gerelateerd acuut leverfalen en hepatische encefalopathie graad 1 of 2. De aanbevolen dosering is gelijk aan paracetamol gerelateerd acuut leverfalen.

Startdosis: 150 mg/kg, langzaam intraveneus toegediend in 30 minuten (oplossing in 200 ml glucose 5%, glucose 10% of natriumchloride 0,9%).

Vervolg doses: 450 mg/kg per 24 uur, gedurende ten minste 24 uur. Dit wordt als volgt toegediend: 75 mg/kg in 500 ml glucose 5%, glucose 10% of natriumchloride 0,9% per 4 uur.

Literatuur

- Lee, W. M., Hynan, L. S., Rossaro, L., Fontana, R. J., Stravitz, R. T., Larson, A. M., ... & Robuck, P. R. (2009). Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*, 137(3), 856-864.
- Lee, W. M., Stravitz, R. T., & Larson, A. M. (2012). Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 55(3), 965.
- Nabi, T., Nabi, S., Rafiq, N., & Shah, A. (2017). Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A prospective study. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 23(3), 169.

Bijlagen bij module 3c

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size
Lee, 2009	Type of study: RCT Setting: Hospital (transplant center) Country: united states Source of funding: government funding	<u>Inclusion criteria:</u> 1) ≥ 18 years; 2) ALF with any degree of encephalopathy and INR ≥ 1.5; 3) illness < 24 weeks. <u>Exclusion criteria:</u> 1) known or suspected acetaminophen overdose; 2) previously received NAC; 3) hepatic ischemia (shock liver); 4) liver failure caused by pregnancy, or cancer; 5) refractory hypotension; 6) septic shock; 7) expected to undergo transplantation imminently (<8 h); 8) >70 years. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 81 Control: 92 <u>Important prognostic factors²:</u> Age (median IQR): I: 42 (17-69)	Describe intervention (treatment/procedure/test): Infusion 5% dextrose with N-acetylcysteine was begun, with an initial loading dose of 150 mg/kg/h of NAC over 1 hour, followed by 12.5 mg/kg/h for 4 hours, then continuous infusions of 6.25 mg/kg NAC for the remaining 67 hours. Only 63% patients in the placebo arm and 59% patients in the NAC arm completed 72 hours of therapy Reasons: - death or withdrawal of support (n=17) - transplantation (n=36) - side effects possibly caused by the drug (5 total, 4 thought to be caused by NAC).	Describe control (treatment/procedure/test): Infusion of 5% dextrose (placebo)	<u>Length of follow-up:</u> 3 weeks and 1 year information was obtained via information gathered by the sites. <u>Loss-to-follow-up:</u> Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Overall survival (3wk)</u> Coma category I-II: I: 79% (68-91%) C: 75% (63-87%) OR NAC versus placebo: 1.28 (95%CI: 0.53-3.07) <u>Transplant free survival (3wk)</u> Coma category I-II: I: 52% (38-65%) C: 30% (17-43%) OR NAC versus placebo: 2.46 (95%CI: 1.14-5.30) Coma category III-IV: I: 9% (0-22%) C: 22% (7-37%) OR NAC versus placebo: 0.33 (95%CI: 0.06-1.74)

		C: 40.5 (18-71) Sex: I: 53% M C: 32% M Coma grade I-II: I: 73% C: 62% Groups comparable at baseline? Sex was different and jaundice to coma (median IQR, I: 7(0-153); C: 12 (0-65))				<u>Transplantation rate (3wk)</u> Coma category I-II: I: 28% (15-40%) C: 46% (32-60%) OR NAC versus placebo: 0.44 (95%CI: 0.20-0.96) Coma category III-IV: I: 43% (21-66%) C: 42% (24-59%) OR NAC versus placebo: 1.08 (95%CI: 0.37-3.10) <u>Survival (1 yr)</u> KM curve: NAC I-II patients had longer survival than the placebo III-IV (p= .012) or NAC III-IV (P=.002) , but not the placebo I-II group (p=0.35). <u>Days to transplant (1yr):</u> Patients in the NAC I-II group showed significantly longer time to transplantation than the other 3 groups (largest P= 0.03). <u>Days to transplant or death (1yr):</u> KM curve: patients in the NAC I-II group had higher transplant-free survival rates than the
--	--	---	--	--	--	--

						other 3 groups (largest P= .017). <u>Length of hospital stay:</u> a trend was observed for NAC-treated patients to have shorter hospital stays (median, 9 versus 13 days; P =0.056). <u>Adverse events:</u> Adverse events were equal between the groups, only nausea and vomiting: NAC: 14% (95%-CI:6%–22%) Placebo: 4% (95%-CI: 0%–9%), (P=0.03).
Nabi, 2017	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: India Source of funding: nothing to declare.	<u>Inclusion criteria:</u> 1) >18 year; 2) ALF: INR of ≥ 1.5 and any degree of encephalopathy caused by illness of duration <8 weeks <u>Exclusion criteria:</u> 1) acetaminophen-induced ALF (on the basis of detailed history); 2) ALF during pregnancy; 3) chronic liver failure; 4) prior exposure to NAC; 5) hepatic ischemia (shock liver).	Describe intervention (treatment/procedure/test): Intravenous NAC for duration of 72 hours (NAC with initial loading dose of 150 mg/kg over 1 hour, followed by 12.5 mg/kg/h for 4 hours and continuous infusion of 6.25 mg/kg/h for remaining 67 hours) And standard supportive care treatment (treatment complication of ALF).	Describe control (treatment/procedure/test): 5% dextrose (placebo) infusion for 72 hours. And standard supportive care treatment (treatment complication of ALF).	<u>Length of follow-up:</u> hospital stay till discharge or death in the hospital <u>Loss-to-follow-up:</u> not described	<u>Hospital stay (days)</u> I: 8.24 ± 2.1 C: 10.7 ± 3.1 P=0.002 <u>Mortality (till discharge):</u> I: 27.5% C: 52.5% P=0.022; (OR 4.65; 95%CI onbekend) Adjusted for age and fever <u>Adverse events:</u> No adverse effect was noted in patients in the NAC group, which could have

		<u>N total at baseline:</u> Intervention: 40 Control:40 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age (mean ± SD):</i> I: 30.6 ± 11.6 C: 38.5 ± 20.1 <i>Sex:</i> I: 42.5% M C: 60% M Groups comparable at baseline? Age higher in C, Fever higher in I, grade of encephalopathy differed.				been attributed to NAC administration.
--	--	---	--	--	--	---

Risk of bias tabellen (RCT's)

Study reference	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? (unlikely/likely/unclear)
Lee, 2009	Randomization was stratified by the hepatic encephalopathy (coma) categories (I–II versus III–IV), and by site with a blocking factor of 4.	Unlikely The site pharmacist received the randomization list prepared by the biostatistician.	Unlikely Blinding not described, but patients could not intervene with treatment or outcome	Unlikely All study personnel remained blinded throughout the study	Unlikely All study personnel remained blinded throughout the study	Unlikely Similar outcomes are described at clinicaltrials.gov: NCT00004467	Unclear Not described. Loss to follow-up is probably not an issue in the 3 weeks survival, but could influence the 1 year survival.	Likely Overall, 63% patients in the placebo arm and 59% patients in the NAC arm completed 72 hours of therapy, and the majority (80%) of patients received at least 24 hours of treatment. Reasons for early discontinuation included death or withdrawal of support (n=17), transplantation (n=36), or side effects possibly caused by the drug (5 total, 4 thought to be caused by NAC).
Nabi, 2017	Participants were then randomized by simple random method into two groups.	Unlikely	Unlikely Blinding not described, but patients could not intervene with treatment or outcome	Unclear Not described	Unclear Not described	Unclear Study not described in clinical trial registry	Unlikely Patients were followed till hospital discharge or death	Unclear It is not noted how many patients completed the intervention (some patients probably had a liver transplantation or died during the treatment)

Exclusietabellen

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Alvi, 2012	Onjuist design – observationele studie (cross sectioneel)
Bhat, 2015	Onjuist design – observationele studie
Chughlay, 2015	Onjuist design - studie protocol
Chughlay, 2016	Systematische review met 1 studie (Lee 2009), welke is geïnccludeerd.
Darweesh, 2017	Onjuist design – observationele studie
Hu, 2015	Systematische review over volwassenen en kinderen, individuele studie in volwassenen geïnccludeerd (Lee, 2009)
Kortsalioudaki, 2008	Verkeerde patiëntenpopulatie - studie in kinderen
Kulkarni, 2015	Verkeerde patiëntenpopulatie - studie in kinderen
Mumtaz, 2009	Onjuist design – observationele studie
Riordan, 2010	Onjuist design – narratieve review
Sales, 2013	Onjuist design – narratieve review
Senanayake, 2013	Verkeerde patiëntenpopulatie - studie in kinderen
Singh, 2013	Onjuiste uitkomstmaten – biomarkers als uitkomst
Siu, 2016	Onjuist design - studie protocol
Sklar, 2004	Onjuist design – narratieve review
Squires, 2013	Verkeerde patiëntenpopulatie - studie in kinderen
Stravitz, 2008	Onjuist design – narratieve review
Stravitz, 2013	Onjuiste uitkomstmaten – biomarkers als uitkomst
Teriaky, 2017	Onjuist design – narratieve review

Module 3d CRRT, MARS en plasmaferese

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van continue nierfunctie vervangende therapie (CRRT), molecuair adsorbent recirculating system (MARS) en plasmaferese bij de behandeling van acuut leverfalen?

Inleiding

Acuut leverfalen wordt vaak gecompliceerd door acute nierinsufficiëntie, hetzij ten gevolge van directe medicamenteuze nefrotoxiciteit (bijvoorbeeld paracetamol) danwel in het kader van multiorgaanfalen. Continue nierfunctie vervangende therapie (CRRT), waartoe CVVH of CVVHD(F) behoren, is noodzakelijk bij overvulling, ernstige hyperkaliëmie en ernstige acidose. Daarnaast is CRRT mogelijk in staat om het serum ammoniak te verlagen. Voor leverfunctievervangende therapie zijn CRRT, MARS en plasmaferese mogelijkheden ter ondersteuning van de falende ontgiftende werking van de lever. Het is onduidelijk of plasmaferese en MARS beter is dan CRRT. Het effect van deze ondersteunende therapieën op de overleving is onduidelijk. De werkgroep heeft overige, minder gangbare, modaliteiten van leverfunctie vervangende therapieën buiten beschouwing gelaten.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

- Wat zijn de (on)gunstige effecten van plasmaferese bij patiënten met acuut leverfalen?
- Wat zijn de (on)gunstige effecten van molecuair adsorbent recirculating system (MARS) bij patiënten met acuut leverfalen?
- Wat zijn de (on)gunstige effecten van continue venoveneuze hemofiltratie (CRRT) bij patiënten met acuut leverfalen?

P: patiënten patiënten met acuut leverfalen;
I: interventie CCRT, MARS of plasmaferese;
C: controle geen CRRT, MARS of plasmaferese;
O: outcome overleving, transplantatievrij overleving.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en transplantatievrije overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 8 mei 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies naar CRRT, MARS en plasmaferese bij acuut leverfalen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 327 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews en RCT's gepubliceerd na 2000. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 17 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 14 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

Resultaten

In totaal zijn er twee studies, waarvan één over MARS en één over plasmaferese, opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten

zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Plasmaferese

Larsen (2015) voerde een RCT uit naar high volume plasma (HVP) in patiënten met acuut leverfalen. De patiënten in de HVP-groep (n=92) ontvingen 15% van het ideale lichaamsgewicht (8 tot 12 liter per dag, per procedure) aan plasma gedurende drie opeenvolgende dagen. Plasma werd met 1 tot 2 liter per uur verwijderd en vervangen. De controlegroep (n=90) ontving de standaardbehandeling voor acuut leverfalen. Indien nodig ontving de controlegroep continue hemofiltratie, maar het is niet duidelijk hoeveel mensen dit hebben gekregen. Overleving, levertransplantatie en transplantatievrije overleving gedurende de ziekenhuisopname werden meegenomen als uitkomstmaten. De gemiddelde duur van de ziekenhuisopname was 21,9 (SD 28,3) dagen in de HVP-groep en 41,8 (SD: 27,9) dagen in de controlegroep.

MARS

Saliba (2013) heeft een RCT uitgevoerd naar het effect van MARS op overleving in 16 Franse transplantatiecentra. In totaal zijn er 102 patiënten met acuut leverfalen geïnccludeerd, waarvan 49 patiënten behandeld met MARS en 53 met een conventionele behandeling (waaronder mogelijk CRRT). De interventiegroep ontving minimaal 5 uur een MARS behandeling gedurende de eerste 12 uur, gevolgd door 3 opeenvolgende sessies van minstens 8 uur in de eerste 4 dagen. Ten slotte ontving de interventiegroep 2 tot 3 MARS sessies per week tot een therapeutische respons (afname hepatische encefalopathie, verandering in bloedwaarden) of levertransplantatie. Overleving en transplantatievrije overleving is beschreven gedurende 6 maanden.

Resultaten

Overleving

Plasmaferese

Larsen (2015) vond een overleving van 58,7% in de HVP-groep en 47,8% in de controlegroep tot ontslag uit het ziekenhuis ($p < 0,01$) (Larsen, 2015).

MARS

Behandeling met MARS resulteerde in een hogere overleving (84,9%) in vergelijking met de conventionele behandeling (75,5%), maar dit verschil was niet statistisch significant ($p = 0,28$) (Saliba, 2013).

Transplantatie vrije overleving

Plasmaferese

HVP resulteerde in een hogere transplantatievrije overleving in vergelijking met de controlegroep in de eerste drie maanden. Dit was gepresenteerd middels een Kaplan Meier curve, met een log-rank p-waarde $< 0,01$ (Larsen, 2015).

MARS

Saliba (2013) vond geen verschil in transplantatievrije overleving tussen de MARS (19%) en de controle groep (27%), $p = 0,35$.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van RCTs begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving en transplantatievrije overleving is met 3 niveaus verlaagd tot zeer laag gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en voor het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Overleving - plasmaferese

Zeer laag GRADE	Op dit moment is er is geen bewijs dat plasmaferese de overleving beïnvloedt bij patiënten met acuut leverfalen die getransplanteerd worden; mogelijk verhoogt plasmaferese de overleving in vergelijking met standaardbehandeling bij patiënten met acuut leverfalen die niet voor transplantatie in aanmerking komen. <i>Bronnen: (Larsen, 2015)</i>
------------------------	---

Overleving - MARS

Zeer laag GRADE	Er is geen bewijs dat MARS de overleving beïnvloedt bij patiënten met acuut leverfalen; mogelijk heeft MARS geen invloed op overleving in vergelijking met standaardbehandeling (eventueel met CRRT) bij patiënten met acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Saliba, 2013)</i>
------------------------	--

Transplantatievrije overleving - plasmaferese

Zeer laag GRADE	Er is geen bewijs dat plasmaferese de transplantatievrije overleving verbetert bij patiënten met acuut leverfalen die op de wachtlijst staan. <i>Bronnen: (Larsen, 2015)</i>
------------------------	---

Transplantatievrije overleving - MARS

Zeer laag GRADE	Er is geen bewijs dat MARS de transplantatievrije overleving verbetert bij patiënten met acuut leverfalen die op de wachtlijst staan. <i>Bronnen: (Saliba, 2013)</i>
------------------------	---

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag waarbij de resultaten veelal worden beïnvloed door de beschikbaarheid van levertransplantatie. Het is mogelijk dat plasmaferese de overleving van patiënten met acuut leverfalen kan verhogen, echter lijkt het voordeel mogelijk beperkt tot degenen die niet getransplanteerd worden. De complicaties in beide studies waren vergelijkbaar in de interventie- en controlegroep (Saliba, 2013; Larsen, 2015). Mogelijke nadelen hangen samen met de eventuele noodzaak tot antistolling van het extracorporale circuit en verstoring van stollingsparameters die een rol spelen in de beslissing tot wel of geen levertransplantatie. Behandeling middels MARS heeft geen aangetoond voordeel. Indien er sprake is van een progressieve nierinsufficiëntie verdient het de aanbeveling om vroegtijdig een CRRT/dialyse katheter te plaatsen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De patiënten zijn vaak te ziek om een perspectief in te brengen.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen gegevens over de kosteneffectiviteit van plasmaferese, MARS of CRRT. Plasmaferese en MARS zijn arbeidsintensieve en daarmee kostbare behandelingen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Plasmaferese is in de meeste ziekenhuizen beschikbaar.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Er is mogelijk een beperkt voordeel van behandeling van plasmaferese bij patiënten met acuut leverfalen. De kwaliteit van het bewijs is laag en het effect te beperkt om behandeling met plasmaferese aan te bevelen. Gezien de beschreven hemodynamische verbetering na behandeling met plasmaferese (Larsen 2015), kan deze interventie op individuele basis bij hemodynamische instabiele patiënten aanbevolen worden. Dit moet worden afgewogen tegen eventuele genoemde nadelen. Als dosering kan worden aangehouden: 15% van het ideale lichaamsgewicht aan plasma gedurende 3 opeenvolgende dagen.

Aangezien acuut nierfalen een veel voorkomende (vroeg) complicatie is bij patiënten met acuut leverfalen, zal er in een aanzienlijk deel van de patiënten een indicatie zijn voor nierfunctie vervangende therapie. Naast de behandeling van acuut nierfalen is er geen bewijs voor een additioneel voordeel van CRRT bij patiënten met acuut leverfalen. De werkgroep is van mening dat vroegtijdige behandeling middels CRRT kan bijdragen aan metabole optimalisatie bij patiënten met acuut leverfalen en nierinsufficiëntie. Het mogelijke effect van CRRT is op het serum ammoniak bij patiënten met acuut leverfalen is nog niet duidelijk.

Aanbevelingen

Plasmaferese is geen standaard behandeling bij acuut leverfalen maar kan op individuele basis, met name bij hemodynamische instabiele patiënten, worden overwogen

Er is geen plaats voor behandeling met MARS.

Bied CRRT vroegtijdig aan bij patiënten met acuut leverfalen en nierinsufficiëntie.

Literatuur

- Gerth, H. U., Pohlen, M., Thölking, G., Pavenstädt, H., Brand, M., Wilms, C., ... & Schmidt, H. H. (2017). Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in acute liver injury and graft dysfunction: Results from a case-control study. *PloS one*, 12(4), e0175529.
- Larsen, F. S., Schmidt, L. E., Bernsmeier, C., Rasmussen, A., Isoniemi, H., Patel, V. C., ... & Eefsen, M. (2016). High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *Journal of hepatology*, 64(1), 69-78.
- Saliba, F., Camus, C., Durand, F., Mathurin, P., Letierce, A., Delafosse, B., ... & Samuel, D. (2013). Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, 159(8), 522-531.

Bijlagen bij module 3d

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size
Larsen, 2015	Type of study: RCT Setting and country: multi centre (Europe). Funding and conflicts of interest: funding support from NIHR Imperial Biochemical Research Centre (BRC), Medical Research Council (MRC), European Association for the Study of the Liver (EASL) and Rosetrees Charitable Trust.	<u>Inclusion criteria:</u> - > 18 years - ALF: at least grade 2 hepatic encephalopathy. - All aetiologies including acute Wilson's disease, Budd-Chiari syndrome and acute presentation of autoimmune hepatitis were eligible for inclusion. - A diagnostic ALF screen was secured incorporating serological tests, hepatitis serology, autoimmune markers, and microbiological cultures, in addition to ultrasound imaging and/or CT imaging as determined by the treating clinician. <u>Exclusion criteria:</u> - withdrawal of assent; - alcoholic hepatitis; - primary non-function of liver graft or graft dysfunction;	Describe intervention (treatment/procedure/test): The volume of HVP exchanged was stipulated as 15% of ideal body weight (representing 8–12 L per day per procedure); patient plasma was removed at a rate of 1–2 L per hour with replacement with fresh frozen plasma in equivalent volume. The HVP procedure was undertaken on three consecutive days but with no fixed time interval between each treatment. Including standard medical treatment (as described by control treatment)	Describe control (treatment/procedure/test): Standard medical treatment: Intubation and ventilation was undertaken for standard indications, with infusion of sedation to facilitate effective ventilation. H2 antagonist or proton pump inhibitors, antibiotics and antifungal regimes followed local guidelines with microbiological input. Advanced haemodynamic monitoring was undertaken, with clinical goals of euvolaemia with mean arterial pressure maintained at greater than 60 mmHg. First choice of pressor was norepinephrine, with dobutamine as first line inotrope. The use of dopamine, adrenaline and terlipressin were allowed as additional vasopressors. N-Acetylcysteine, was given to all patients for a maximum of five days. The primary mode of renal replacement therapy was continuous haemofiltration. Intermittent haemodialysis was allowed only if the patient showed haemodynamically stability and there was no concern regarding cerebral deterioration or cerebral oedema. Anticoagulation of extracorporeal circuits followed local guidelines with use of low dose heparin, epoprostenol or nothing. Intracranial pressure (ICP) monitoring was	<u>Length of follow-up:</u> Hospital stay: mean length of hospital stay was 21.9 ± 28.3 days in the HVP group, compared to 41.8 ± 27.9 days in the SMT group.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <i>Liver transplantation:</i> SMT + HVP 26.1% SMT 35.6% p=0.17 <i>Time to transplantation (following listing):</i> SMT + HVP 4.6 $\pm$ 0.6 SMT 3.7 $\pm$ 1.5 p=0.75 <i>Survival to hospital discharge:</i> SMT + HPV: 58.7%

		- any form of known chronic liver disease, - known malignancies; - liver resections with liver failure; - hypoxic hepatitis and malignancy presenting as ALF; - patients with clinical suspicion of irreversible brain injury or brain deaths. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 92 Control: 90 <u>Important prognostic factors²:</u> age $\pm$ SD: I: 46 (33-56) C: 45 (36-56) Sex % females: I: 71.7% C: 63.3% HE grade (2/3/4) I: 7/28/55 : 6/26/58 Groups comparable at baseline? yes		instituted if the attending clinician felt it was indicated. An episode with a sustained increase in ICP >20 mmHg for more than 5 min was defined as intracranial hypertension.		HPV: 47.8% p<0.01
Saliba, 2013	Type of study: Prospective-open label, parallel assignment,	<u>Inclusion criteria:</u> - age 18 to 70 years; - eligibility for liver transplantation as	Describe intervention (treatment/procedure/test):	Describe control (treatment/procedure/test):	<u>Length of follow-up:</u> 6 months	Outcome measures and effect size (include 95%CI)

	randomized, controlled multicentre trial Setting and country: 16 centers in France Funding and conflicts of interest: no conflict of interest	defined by Clichy or King's College criteria <u>Exclusion criteria:</u> - uncontrolled sepsis; - active or uncontrolled bleeding; - clinical evidence of disseminated intravascular coagulation; - severe cardiopulmonary disease (NYHA > class II); - pregnancy; - breastfeeding; - arterial pressure <55 mm/Hg; - coma of nonhepatic origin; - surgery within 4 weeks before transplantation; - HIV infection; - contraindication to liver transplantation such as Irreversible brain damage. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 57 Control: 53 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i>	The liver dialysis protocol required initiation of the first treatment lasting at least 5 hours within 12 hours of randomization, with 3 additional treatment sessions lasting 8 hours each administered consecutively or daily 0 to 4 days after randomization. The protocol called for 2 to 3 sessions per week thereafter until transplantation or therapeutic response. The scientific study committee established the definition of a therapeutic response as a prothrombin or factor V level greater than 30% in the absence of plasma perfusion and the presence of at least one of the following conditions: hepatic encephalopathy grade 1 or less, reduction of encephalopathy grade of 2 or more stages, or total bilirubin level less than 300 µmol/L (17.5 mg/dL). Standard heparin was used as an anticoagulant in most treatments.	Conventional treatment was standardized across centers. Cerebral edema was treated with head-of-bed elevation, controlled hypocapnia, controlled hypothermia, mannitol, diuretics, and sedation. Transcranial Doppler ultrasonography, intracranial pressure monitoring, and measurement of cerebral perfusion pressure were performed according to center practice. Renal dialysis (hemodialysis or continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration) was permitted in both groups. Hemorrhage and disseminated intravascular coagulation were treated with coagulation factor replacement (antithrombin III, fibrinogen, or fresh frozen plasma). Prophylactic or empirical treatment with antibiotics and antifungals was used according to center practice.	<u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: No consent (n=2) alcoholic cirrhosis (n=2) 14 patients did not receive MARS (n=7) or only a short session (n=7) because of rapid availability of a donor liver. Control: No consent (n=3) alcoholic cirrhosis (n=1)	and p-value if available): <i>ITT: 6 months survival</i> I: 84.9% C: 75.9% P=0.28 <i>ITT: transplantation free survival</i> I: 19% C: 27% P=0.35 <i>ITT: one year survival</i> I: 83% CL 75.5% P=0.35 <i>ITT: transplantation</i> I: 73.6% C: 55.1% P=0.06 <i>ITT: survival after transplantation</i> I: 89.7% C: 88.9% P=1.00
--	--	---	--	---	---	---

		<i>I: 40.1 ± 14</i> <i>C: 40.8 ± 12.8</i> <i>Sex:</i> <i>I: 56.6% Female</i> <i>C: 57.1% Female</i> Groups comparable at baseline? yes				
--	--	---	--	--	--	--

Risk of bias tabellen (RCT's)

Study reference	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation?	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?	Bias due to loss to follow-up?	Bias due to violation of intention to treat analysis?
		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Larsen, 2015	A research co-ordinator was telephoned in the co-ordinating centre (Copenhagen) and SMT or SMT plus HVP was defined from a pre-made randomization code that was blinded to the co-ordinator (transplant coordinating staff) and the investigators by using opaque envelopes.	Unlikely	Likely No blinding was performed	Likely No blinding was performed	Likely No blinding was performed	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Saliba, 2013	Randomization took place via a telemetric procedure. Investigators connected to a server, identified themselves, and inputted the minimum data needed to identify the patient in the study, including cause of ALF, after which they received information on the randomization group for that patient	Unlikely	Likely No blinding was performed	Likely No blinding was performed	Likely No blinding was performed	Unlikely	Unlikely	Unlikely
-----------------	---	----------	---	---	---	----------	----------	----------

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Camus, 2006	Onjuist design - Case series
Cheng, 2018	Onjuist design/interventie - Prognostische factoren voor plasma exchange
Davenport, 2015	Onjuist design – reactie op de RCT van Larsen 2015
Ide, 2015	Verkeerde patiëntenpopulatie - studie in kinderen
Khuroo, 2004	Systematic review – individuele studies geïncludeerd
Kjaegard, 2003	Systematic review – individuele studies geïncludeerd
Knight, 2016	Verkeerde interventie - renal replacement therapy, CRRT niet specifiek benoemd.
Lahmer, 2015	Verkeerde populatie – patiënten met gedecompenseerde levercirrose en acuut leverfalen – in resultaten geen onderscheid gemaakt.
Liu, 2004	Systematic review – individuele studies geïncludeerd
Niranjani - Azadi, 2016	Verkeerde populatie – vergelijking patiënten met en zonder acute nierinsufficiëntie.
Olin, 2015	Onjuist design - case series
Schmidt, 2003	Verkeerde interventie - sustained low-efficiency dialysis
Stutchfield, 2011	Systematic review – individuele studies geïncludeerd
Wiersema, 2015	Onjuist design - case series
Yokoi, 2009	Verkeerde interventie - continuous hemodiafiltration
Zheng, 2013	Systematic review – individuele studies geïncludeerd

Module 3e Stollingsstoornissen

Uitgangsvraag

Is het nodig om plasmaproducten te geven aan patiënten met acuut leverfalen om afwijkende stollingstesten te corrigeren?

Inleiding

Bij acuut leverfalen zijn de gebruikelijke stollingstesten sterk verstoord, en ook het aantal trombocyten is meestal sterk verlaagd. Dit leidt tot de neiging om stollingsfactoren te suppleren. Ondanks de verstoorde stollingstesten komen spontane bloedingen (zeker in het begin van het ziektebeeld) niet vaak voor. Na enkele dagen neemt de kans op bloedingen, vooral in de tractus digestivus, toe. Slechts zelden zijn bloedingen een directe oorzaak van overlijden. Gedacht wordt dat de hemostase bij acuut leverfalen in nieuw evenwicht komt, waarbij veranderingen die mogelijk leiden tot een verhoogde bloedingsneiging worden gecompenseerd door veranderingen in stollings-remmende factoren. Het optimale beleid bij gestoorde stollingstesten bij acuut leverfalen is onduidelijk. De eerste vraag is of er überhaupt reden is om de hemostase (stollingsfactoren, plaatjes) te corrigeren in de afwezigheid van bloedingen. De tweede vraag is hoe te corrigeren als er wel bloedingsproblemen zijn. De derde vraag is of er een indicatie is om bij invasieve ingrepen (zoals het inbrengen van een centrale lijn en intracraniële druktransducer) profylactisch afwijkende stollingsparameters te corrigeren.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van plasmaproducten om afwijkende stollingstesten te corrigeren?

P: patiënten	patiënten met acuut leverfalen;
I: interventie	plasmaproducten;
C: controle	geen plasmaproducten;
O: outcome	overleving, transplantatievrije overleving, (kans op) ernstige bloedingen of bloeding als directe doodsoorzaak.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en transplantatievrije overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; voor deze zoekvraag zijn (kans op) ernstige bloedingen of bloeding als directe doodsoorzaak voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 05 april 2019 met relevante zoektermen gezocht naar 1) de effecten van plasmaproducten op afwijkende stollingswaarden, 2) bloeding en bloeding gerelateerde mortaliteit in patiënten met acuut leverfalen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 437 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews, RCT's en observationele studies gepubliceerd na 1946. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Een observationele studie is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Stravitz (2018) heeft middels een retrospectieve cohort studie gekeken naar de associatie tussen verbruik van bloedproducten en het ontstaan van bloedingen (in de eerste zeven dagen) en mortaliteit na 21 dagen. De studie is uitgevoerd in 1770 patiënten uit de ALF Study Group Registry. Ze hebben gekeken naar het verbruik van rode bloedcellen (n=651), plasma (n=964) en bloedplaatjes (n=435). Patiënten die bloedproducten hebben ontvangen, hadden een slechter risicoprofiel, zoals vaker een hepatische encefalopathie graad 3 of 4 (transfusie 82%, geen transfusie 56%).

Resultaten

Overleving

Patiënten die zijn overleden ontvingen vaker rode bloedcellen (46% versus 27%), plasma (69% versus 39%) en bloedplaatjes (32% versus 16%) in vergelijking met de transplantatievrije overlevenden ($p < 0,001$). De verklaring is waarschijnlijk dat ziekere patiënten meer transfusies nodig hebben en doordat ze zieker zijn ook een hogere kans op overlijden hebben. Zonder transfusies zou wellicht de sterfte nog hoger geweest zijn. Op basis van deze studie kan er dus geen uitspraak gedaan worden over een causaal verband.

Transplantatievrije overleving

Er zijn geen studies uitgevoerd naar plasmaproducten en transplantatievrije overleving.

Bloedingen

In de studie van Stravitz (2018) heeft 11% een bloeding gehad, voornamelijk in de bovenste tractus digestivus (73%). 5 tot 6% van de patiënten hebben bloedproducten ontvangen voorafgaand aan het ontstaan van een bloeding. Ook hier geldt dat de ziekere patiënten meer transfusies nodig hebben en doordat ze zieker zijn ook een hogere kans op overlijden hebben. Het is onwaarschijnlijk dat bloedingen door geven van bloedproducten uitgelokt kunnen worden. In 5% van alle patiënten heeft een bloeding mogelijk geresulteerd in sterfte.

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies starten op een lage bewijskracht. De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving, levertransplantatie en bloedingen is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) (twee niveaus); en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Overleving

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van plasmaproducten op de overleving bij acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Stravitz, 2016)</i>
------------------------	--

Transplantatievrije overleving

- GRADE	Er zijn geen studies uitgevoerd naar plasmaproducten en transplantatievrije overleving.
--------------------	---

Bloedingen

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van plasmaproducten op bloedingen bij acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Stravitz, 2016)</i>
----------------------------	---

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Profylactische toediening van plasma- of stollingsfactoren bij patiënten met acuut leverfalen lijkt geen aangetoond voordeel te hebben, maar de bewijskracht is zeer laag. Op pathofysiologische basis is er geen reden om plasmaproducten te geven bij afwijkende stollingstesten. Een verlengde protrombintijd (PT)/International Normalized Ratio (INR) bij acuut leverfalen weerspiegelt niet per definitie hypocoagulabiliteit. Dat komt omdat de PT geen rekening houdt met een daling in de anticoagulante eiwitten, zoals proteïne C. Wanneer de thrombomoduline en proteïne C wel meegenomen wordt in bijvoorbeeld een thrombine-generatietest blijken veel patiënten met acuut leverfalen eerder hypercoagulabel te zijn in plaats van hypocoagulabel. Het is daarom niet wenselijk om een verlengde PT/INR bij acuut leverfalen te behandelen met plasmaproducten. Er zijn nog andere nadelen: het maakt de stolling als parameter van de ernst en het beloop van het leverfalen onbruikbaar; het kan volumeoverbelasting veroorzaken met een toegenomen kans op gaswisselingsstoornissen of hersenoedeem; ook zou het subtiële evenwicht tussen verlaagde stolling en trombose kunnen worden verstoord, mogelijk leidend tot een verhoogd tromboserisico.

Stravitz (2018b) adviseert profylactische stollingscorrectie bij high-risk invasieve procedures. De zwaarte van die adviezen zijn te beschouwen als expert opinion, waarbij de klinische praktijk leert dat diezelfde adviezen worden gegeven vanuit verschillende disciplines zoals intensivisten en hematologen. Deze adviezen komen tevens overeen met de EASL richtlijn voor acuut leverfalen, welke ook gebaseerd is op expert opinion.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De patiënten zijn vaak te ziek om een perspectief in te brengen.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten zijn relatief laag en van ondergeschikt belang gezien de ernst van de ziekte en de overige zorgkosten voor patiënten met acuut leverfalen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanbeveling is onveranderd ten opzichte van de vorige richtlijn en daarom verwachten we geen problemen met de aanvaardbaarheid en implementatie.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Er zijn geen studies die aantonen dat profylactische toediening van plasma- of stollingsfactoren, zonder dat er ernstige bloedingsproblemen zijn, de kans op ernstige bloedingen bij patiënten met acuut leverfalen vermindert. Er zijn geen studies die aantonen dat profylactische toediening van plasma- of stollingsfactoren aan patiënten bij wie een centraal veneuze katheter moet worden ingebracht de kans op ernstige bloedingen verlaagt.

De mortaliteit bij bloedingen bij patiënten bij wie een intracraniale druktransducer wordt ingebracht is 50%. Tegen die achtergrond, en de mogelijke nadelen van stollingscorrectie, wordt het achterwege laten van preoperatieve stollingscorrectie bij een dergelijke invasieve ingreep als niet acceptabel beoordeeld, hoewel bewijs van effectiviteit hiervan ontbreekt.

De indicatie voor plasmatransfusie bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie of chronisch leverfalen is beschreven in de richtlijn Bloedtransfusie – module plasmatransfusie bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een ingreep moeten ondergaan.

Aanbevelingen

Geef geen profylactische stollingscorrectie bij acuut leverfalen, tenzij er sprake is van een ingreep waarbij bloeding een zeer hoge kans op overlijden geeft, zoals plaatsing van een intracraniale druktransducer.

Wees bij interventies terughoudend met het toedienen van plasma of stollingsfactoren. Hiermee blijven stollingsparameters ook bruikbaar als maat voor de leverfunctie.

Literatuur

- Stravitz, 2018 Stravitz, R. T., Ellerbe, C., Durkalski, V., Schilsky, M., Fontana, R. J., Peterseim, C., et al. Acute Liver Failure Study Group. (2018). Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology*, 67(5), 1931-1942.
- Stravitz, 2018b Stravitz, R. T. (2018). Algorithms for managing coagulation disorders in liver disease. *Hepatology international*, 12(5), 390-401.

Bijlagen bij module 3e

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size
Stravitz, 2018	Type of study: retrospective study Setting and country: USA Funding and conflicts of interest: Funded by National institutes of Health	<u>Inclusion criteria:</u> All patients with ALF in the ALF Study Group, which included: - acute injury (defined as a jaundice-to-HE interval of <26 weeks); - presence of coagulopathy (defined as INR ≥ 1.5); - presence of HE, and the absence of a previously-identified chronic liver disease¹. <u>Exclusion criteria:</u> not described <u>N total at baseline:</u> 1770 adults <u>Important prognostic factors²:</u> For RBC transfusion: <u>Age (years):</u> RBC 42 ± 15 No RBC 42 ± 14 <u>Gender % female</u> RBC, 66.5% No RBC, 73.3%	Describe intervention (treatment/procedure/test): Red blood cells, 37% Plasma, 56% Platelets, 26% In the first 7 days of admission	Describe control (treatment/procedure/test): None	<u>Length of follow-up:</u> bleeding complications, 7 days Mortality, 21 days <u>Loss-to-follow-up:</u> Of the 2345 patients who were screened, 575 (24%) were excluded for missing data. <u>Incomplete outcome data:</u> Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Risk of bleeding Death by day 21 RBC 278/944 Plasma 415/944 Platelet 192/944

		<u>% encephalopathy grade 3 or 4</u> RBC 41.9% No RBC 61.6% The clinical characteristics of patients who received RBC transfusions differed from those of bleeders in several regards.				
--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias tabellen (observational)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Stravitz, 2018	Unlikely	Likely, The percent of excluded patients due to missing data was significant (24%). Excluded patients appear to have been less acutely ill than included patients, and the missing data suggest that they were less intensively followed.	Likely	Likely

Exclusietabellen

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Agarwal, 2012	Verkeerde interventie - studie naar bloedingsrisico; niet gebruik van plasma
Akdogan, 2006	Onjuiste uitkomstmaten – biomarkers als uitkomst
Blasi, 2018	Verkeerde populatie - acute on chronic liver failure
Fisher, 2018	Verkeerde populatie - acute on chronic liver failure
Goyal, 2018	Verkeerde populatie - acute on chronic liver failure
Habib, 2014	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken
Hugenholtz, 2013	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken
Kerr, 2003	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken
Krisl, 2011	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken
Langley, 1993	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken
Larsen, 2016	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken
Le, 2010	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken
Lin, 2015	Verkeerde populatie - acute on chronic liver failure
Lisman, 2010	Onjuist design - narratieve review
Lloyd-Donald, 2017	Verkeerde populatie - acute on chronic liver failure
Pham, 2014	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken
Rodriguez, 2017	Verkeerde patiëntenpopulatie – studie in kinderen
Senzolo, 2009	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken
Shami, 2003	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken
Shao, 2015	Verkeerde populatie - acute on chronic liver failure
Stravitz, 2012	Verkeerde interventie - niet gebruik van plasma bekeken

Module 3f Hypothermie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van hypothermie bij de behandeling van patiënten met acuut leverfalen?

Inleiding

Zowel uit dierexperimenteel onderzoek als uit klinische observatie zijn aanwijzingen verkregen dat een daling van de lichaamstemperatuur naar 34°C een verlaging van de intracraniale druk en verbetering van de cerebrale perfusie bij acuut leverfalen en hersenoedeem geeft. Echter, of milde koeling voor patiënten met acuut leverfalen aanbevolen moet worden, is onduidelijk.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is het effect van hypothermie op (transplantatievrije) overleving bij patiënten met acuut leverfalen?

P: patiënten patiënten met acuut leverfalen;
I: interventie hypothermie;
C: controle standaard zorg;
O: outcome overleving, transplantatie vrije overleving.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en transplantatievrije overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en intracraniale druk als belangrijke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase is op 05 juni 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies naar behandeling met hypothermie in patiënten met acuut leverfalen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 70 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: RCT's en vergelijkend observationeel onderzoek gepubliceerd na 2000. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie acht studies voorgeselecteerd. Uiteindelijk is er voor gekozen om retrospectieve studies te excluderen in verband met confounding door indicatie, aangezien hypothermie werd uitgevoerd bij patiënten met slechte prognostische factoren zoals een hoge intracraniale druk. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zeven studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en één studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Één RCT is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Bernal (2016) heeft middels een RCT het effect van hypothermie bij acuut leverfalen onderzocht. Acuut leverfalen was gedefinieerd als INR $\geq 1,5$, geen bekende leverziekten, ziekte duur ≤ 26 weken en hepatische encefalopathie graad 3 of 4. Patiënten werden gerandomiseerd naar een temperatuur regulatie van 34 graden Celsius (interventie, n=17) of

36 graden Celsius (controle, n=26) gedurende 72 uur. De gemiddelde behandelduur in zowel de interventie- en controlegroep was 66 uur. Bij 60% van de patiënten is de behandeling gestopt door transplantaties (n=16), bijwerkingen (n=5) en overlijden (n=5). Uitkomsten waren intracranieële druk, mortaliteit en complicaties gedurende ziekenhuisopname.

Resultaten

Overleving

Hypothermie resulteerde niet in een verhoogde overleving, met een overleving van 59% in de interventiegroep en 54% in de controlegroep ($p=0,75$) (Bernal, 2016).

Transplantatievrije overleving

Hypothermie had tevens geen effect op transplantatievrije overleving, met een overleving van 30% en 43% in de interventie en controlegroep respectievelijk ($p=0,52$) (Bernal, 2016).

Intracranieële druk

Een intracranieële druk ≥ 25 mmHg lijkt minder vaak voor te komen in de interventiegroep (35%) in vergelijking met de controlegroep (59%), maar dit verschil was niet statistisch significant ($p=0,12$) (Bernal, 2016).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van RCT's begint hoog. De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is met twee niveaus verlaagd tot laag gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Overleving

Laag GRADE	Hypothermie (34 versus 36 °C) heeft waarschijnlijk geen effect op overleving bij patiënten met acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Bernal, 2016)</i>
-------------------	--

Transplantatievrije overleving

Laag GRADE	Hypothermie (34 versus 36 °C) heeft waarschijnlijk geen effect op transplantatievrije overleving bij patiënten met acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Bernal, 2016)</i>
-------------------	--

Intracranieële druk

Laag GRADE	Hypothermie (34 versus 36 °C) heeft waarschijnlijk geen effect op intracranieële druk bij patiënten met acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Bernal, 2016)</i>
-------------------	---

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De primaire uitkomstmaat van de studie van Bernal (2016) was gebaseerd op verlaging van intracranieële druk en niet op mortaliteit, waardoor deze studie waarschijnlijk onvoldoende power heeft. De resultaten van deze RCT zijn wel vergelijkbaar met twee retrospectieve studies naar hypothermie en (transplantatievrije) overleving en intracranieële druk (Kervallas, 2015; Jalan, 2003). Kervallas (2015) vond in de US Acute Liver Failure Study Group geen associatie tussen hypothermie en mortaliteit (interventie: 45,4%, controle: 39,3%, $p=0,24$). Jalan (2003) behandelde patiënten met een ICP > 25 mmHg met hypothermie en vond geen

ICP stijging gedurende de levertransplantatie in deze groep, terwijl dit wel het geval was in de controlegroep (baseline ICP < 15 mmHg).

Een verhoogde ICP lijkt iets minder vaak voor te komen in de controlegroep (Bernal, 2016), maar ook dit verschil is niet statistisch significant. Daarbij is een veel voorkomende bijwerking cardiale aritmieën.

Streven naar een temperatuur lager dan normothermie is op basis van deze literatuur niet aangewezen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De patiënten zijn vaak te ziek om een perspectief in te brengen.

Kosten (middelenbeslag)

Gezien het gebrek aan bewijsvoering wordt actieve implementatie niet nagestreefd. Daarmee is de invloed van kosten ook beperkt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Actieve koeling naar hypothermie dient op een bewaakte afdeling te gebeuren, waarbij het medisch personeel geschoold is met de verscheidene vormen van geïnduceerde hypothermie. Mede gezien het gebrek aan bewijsvoering (zie bovenstaand) wordt actieve implementatie niet nagestreefd. Daarmee is de haalbaarheid ook beperkt.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Gezien de beperkte mate van haalbaarheid van implementatie maar vooral het ontbreken van solide bewijsvoering met betrekking tot significante klinisch relevante eindpunten is er geen reden om deze interventie aan te bevelen. Koorts kan wel leiden tot een hogere hersendruk en moet worden vermeden.

Aanbeveling

Er is geen plaats voor hypothermie in de behandeling van acuut leverfalen.
--

Hyperthermie moet wel vermeden worden.
--

Literatuur

- Bernal, W., Murphy, N., Brown, S., Whitehouse, T., Bjerring, P. N., Hauerberg, J., ... & Larsen, F. S. (2016). A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. *Journal of hepatology*, 65(2), 273-279.
- Jalan, R., Damink, S. W. O., Deutz, N. E., Davies, N. A., Garden, O. J., Madhavan, K. K., ... & Lee, A. (2003). Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation*, 75(12), 2034-2039.
- Karvellas, C. J., Todd Stravitz, R., Battenhouse, H., Lee, W. M., Schilsky, M. L., & US Acute Liver Failure Study Group. (2015). Therapeutic hypothermia in acute liver failure: a multicenter retrospective cohort analysis. *Liver Transplantation*, 21(1), 4-12.

Bijlagen bij module 3f

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴
Bernal, 2016	Type of study: RCT Setting and country: UK and Denmark Funding and conflicts of interest: no conflict of interest	<u>Inclusion criteria:</u> 18 years or older with ALF who had been intubated, sedated and mechanically ventilated and who were considered at high risk of ICH ALF was defined as: - INR of ≥ 1.5; - absence of liver disease; - illness ≤ 26 weeks duration - encephalopathy of grade ≥ 3; <u>Exclusion criteria:</u> - pregnancy; - evidence of brain stem death; - ongoing or suspected haemorrhage; - suspected or microbiologically confirmed severe sepsis <u>N total at baseline:</u> Intervention: 17 Control: 29	Describe intervention: 34 degrees Celsius with standard medical care (common approach, which was described previously (Bernal, N Engl J, 2013)) The goal was to achieve the assigned temperature as rapidly as possible with the use of surface temperature management devices (warming and cooling) and where present, control of blood temperature through continuous RRT extracorporeal circuits. After the trial period, rewarming to 36–37 degrees Celsius was commenced in both groups at the discretion of the treating physician and subsequent management was in accordance with standard medical practice including avoidance of fever (>37 C). In those patients who underwent ELT rewarming was permitted prior to surgery if there was concern with bleeding risk, and following return to ICU the patient was managed with a temperature of 36–37 C.	Describe control: 36 degrees Celsius with standard medical care (common approach, which was described previously (Bernal, N Engl J, 2013)) After the trial period, rewarming to 36–37 degrees Celsius was commenced in both groups at the discretion of the treating physician and subsequent management was in accordance with standard medical practice including avoidance of fever (>37 C). In those patients who underwent ELT rewarming was permitted prior to surgery if there was concern with bleeding	<u>Length of follow-up:</u> Follow-up was to hospital discharge. <u>Loss-to-follow-up:</u> No lost to follow up, but median duration of TTM was 66 h (23–72); 26/43 (60%) patients did not complete the 72 h intervention period; 11/17 (65%) and 15/26 (58%) in the MH and control groups respectively (p = 0.65). In 16 cases this was as a result of undergoing transplantation (TTM period 24 h (14–42)), in 5 as due to development of adverse events (42 h (40–66)), and in 5 (51 (27–66) hrs) after patient death. <u>Incomplete outcome data:</u> Not applicable, follow-up till hospital discharge.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Survival I: 59% (n=10) C: 54% (n=14), p=0.75 Transplant-free survival I: 30% (n=3) C: 43% (n=6), p=0.52 Intracranial pressure (ICP) ICP >25 mmHg, onset <72 h I: 35% (n=^) C: 27% (n=7), p=0.56 ICP >25 mmHg: at any time I: 59% (n=10)

		<u>Important prognostic factors²:</u> age (median – IQR): I: 39 (28-51) C: 38 (29-51) Paracetamol-induced: I: 59% C: 77% ICP (mmHg): I: 16 (9-19) C: 15 (8-21) Groups comparable at baseline? Yes, baseline characteristics are comparable.		risk, and following return to ICU the patient was managed with a temperature of 36–37 C.		C: 35% (n=9), p=0.12
--	--	--	--	--	--	-------------------------

Risk of bias tabellen (RCT's)

Study reference	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation?	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?	Bias due to loss to follow-up?	Bias due to violation of intention to treat analysis?
Bernal, 2016	Randomization was performed nationally, by sealed envelope and in blocks of varying size by country.	Unlikely	Unlikely Participants knowledge of intervention does not influence the outcomes of interest.	Unlikely No blinding performed, but this probably does not influence the outcomes.	Unlikely No blinding performed, but this probably does not influence the outcomes.	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Jalan, 2003	Onjuist design - retrospectieve studie
Jalan, 2004	Onjuist design - geen vergelijkend onderzoek, geen controlegroep
Karvellas, 2016	Onjuist design - retrospectieve studie
Munoz, 2015	Onjuist design - reactie op Karvellas, 2015
Raschke, 2008	Verkeerde interventie - niet specifiek hypothermie
Stravitz, 2009	Onjuist design - narratieve review
Vaquero, 2012	Onjuist design - narratieve review

Module 3g Monitoring van intracraniële druk

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van monitoring van intracraniële druk bij de behandeling van patiënten met acuut leverfalen?

Inleiding

Hersenoedeem en intracraniële hypertensie zijn de twee meest levensbedreigende complicaties van acuut leverfalen. Het meest gevreesd is de cerebrale inklemming, die bijna altijd een fatale afloop heeft. Ook ischemie in de hersenen kan tot blijvende neurologische schade leiden. Verstoringen in de osmotische druk en de cerebrovasculaire autoregulatie kan leiden tot hersenoedeem en een verhoogde intracraniële druk (ICP) wat vervolgens kan leiden tot cerebrale ischemie en cerebrale inklemming (Bernal, 2013). Hoewel intracraniële drukmeting de enige betrouwbare methode is om de druk in de hersenen te monitoren, is deze meting bij acuut leverfalen nog steeds controversieel mede gezien het niet bewezen effectief is en het verhoogde risico op bloeding in deze populatie. Indien er sprake is van continue drukmeting, is de behandeling erop gericht de ICP beneden 20 tot 25 mmHg te houden en de cerebrale perfusiedruk (CPP) boven 50 tot 60 mmHg. In de dagelijkse praktijk is de behandeling gebaseerd op veelal specifieke uitingen van hersenoedeem en verhoogde intracraniële druk (EASL, 2017).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van monitoring van intracraniële druk bij patiënten met acuut leverfalen?

P: patiënten patiënten met acuut leverfalen;
I: interventie monitoring van intracraniële druk;
C: controle geen monitoring van intracraniële druk;
O: outcome overleving, transplantatievrije overleving, bijwerkingen, hersenoedeem, intracraniële hypertensie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en transplantatievrij overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en complicaties voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 24 mei 2019 met relevante zoektermen gezocht naar de effecten van monitoring van intracraniële druk. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 189 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: interventie, diagnose en studietype. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 9 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en twee studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn twee cohortstudies geïnccludeerd die de effecten van het monitoren van de ICP beschrijven in patiënten met acuut leverfalen.

De retrospectieve cohortstudie van Vaquero (2005) onderzocht het gebruik van ICP-monitoring en de complicaties daarvan in 332 patiënten met acuut leverfalen en ernstige graad III-IV hepatische encefalopathie. Informatie over de patiënten werd prospectief geregistreerd door de United States ALF Study Group (ALFSG) in de periode 1998 tot 2004. ICP monitoring werd toegepast in 92 (27,7%) van de 332 patiënten. Algemene eigenschappen van patiënten met en zonder ICP monitoring waren vergelijkbaar. Echter, patiënten met ICP monitoring waren significant jonger dan patiënten zonder ICP monitoring (36 jaar versus 40 jaar, $P < 0,01$). Subdurale monitors werden het meest gebruikt (63,8%), gevolgd door de parenchymale (20,7%) en epidurale monitors (15,5%). Intraventriculaire monitors werden in geen van de centra gebruikt. De gemiddelde duur van ICP monitoring was 4,4 dagen.

Karvellas (2014) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder 629 patiënten met acuut leverfalen en hepatische encefalopathie graad 3 en 4, die in 2004 tot 2011 zijn geïnccludeerd in het Amerikaanse ALFSG-register. De bij dit register aangesloten centra zijn tertiaire academische centra voor levertransplantatie. 140 patiënten (22%) hadden een ICP-monitor en 489 patiënten hadden geen ICP monitor (78%). De meest voorkomende oorzaak van acuut leverfalen was paracetamol geïnduceerd (APAP) (ICP monitoring 49%, controlegroep 52%, $p = 0,05$). Patiënten met ICP monitoring waren significant jonger (35 versus 43 jaar; $p < 0,001$). Er waren geen verschillen in ICP monitoring tussen paracetamol en niet-paracetamol-patiënten (21% versus 23%, $p = 0,48$).

Resultaten

Overleving

Vaquero (2005) vond geen verschillen in 30-dagen overleving na levertransplantatie tussen de ICP-groep (85%) en de controlegroep (85%), $p = 1,00$.

Karvellas (2014) vond een vergelijkbare totale 21-daagse mortaliteit tussen patiënten met ICP monitoring en controlepatiënten wanneer alle (33% en 38%, $p = 0,24$) of alleen niet-levertransplantatie-patiënten (46% versus 45%, $p = 0,92$) werden meegenomen. In de multivariate analyses, gestratificeerd voor APAP als oorzaak van acuut leverfalen, was ICP monitoring in APAP-ALF niet significant geassocieerd met mortaliteit (OR 0,95 (95%BI: 0,44 tot 2,03), $p = 0,89$), terwijl ICP monitoring bij niet-APAP acuut leverfalen-patiënten wel geassocieerd was met significant verhoogde 21-daagse mortaliteit (OR 3,04 (95%BI: 1,26 tot 7,34), $p = 0,01$).

Van de 46 patiënten met ICP monitoring die binnen 21 dagen overleden, overleden 21 (46%) ten gevolge van neurologische oorzaken (cerebraal oedeem ($n = 18$), intracraniele bloeding ($n = 3$)). Ter vergelijking: 24 van de 187 (13%) sterfgevallen onder controlepatiënten vóór 21 dagen waren het gevolg van neurologische complicaties (hersenoedeem). In patiënten met ICP monitoring stierf 5% ($n = 3$) direct aan hemorragische complicaties gerelateerd aan ICP monitoring (Karvellas, 2014).

Complicaties

In de studie van Vaquero (2005) was informatie over complicaties beschikbaar voor 58 patiënten met ICP monitoring. Complicaties traden op bij zes van de 58 patiënten met ICP

monitoring (10%), allemaal intracraniale bloedingen. Drie (5,2%) waren geassocieerd met klinische symptomen. Bij de andere drie patiënten werd incidenteel na een CT-scan een kleine subarachnoidale of parenchymale bloedingen gezien. Bij twee patiënten (3,4%) heeft de intracraniale bloeding mogelijk bijgedragen aan het overlijden (Vaquero, 2005).

Karvellas (2014) vond geen significante verschillen tussen patiënten met ICP monitoring in controles in complicaties (toevallen, hartritmestoornissen, gastro-intestinale bloedingen, bacteriëmie, tracheale aspiratieinfectie, abnormale CXR of CT; $p > 0,1$ voor alle vergelijkingen). Van de 56 patiënten met ICP monitoring van wie gedetailleerde informatie over complicaties beschikbaar was vertoonden er 4 (7%) tekenen van significante neurologische bloeding; intracranieel ($n=3$) en spinaal ($n=1$). Eén patiënt overleefde en de andere 3 stierven als gevolg van hemorragische complicaties (Karvellas, 2014).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaten mortaliteit en complicaties is met één niveau verlaagd tot zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

Conclusies

Overleving

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van monitoren van de intracraniale druk op overleving in patiënten met acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Vaquero, 2005; Karvellas, 2014)</i>
------------------------	--

Transplantatievrije overleving

- GRADE	Er zijn geen studies uitgevoerd naar intracraniale druk en transplantatievrije overleving.
----------------	--

Complicaties

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van monitoren van de intracraniale druk op het optreden van complicaties in patiënten met acuut leverfalen. <i>Bronnen: (Vaquero, 2005; Karvellas, 2014)</i>
------------------------	---

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Hersenooedeem is een belangrijke oorzaak voor overlijden bij patiënten met acuut leverfalen. In theorie zou het eerder herkennen van hersenooedeem in deze patiëntengroep kunnen leiden tot een betere uitkomst. Het inbrengen van een ICP meter is niet zonder gevaar vanwege een mogelijk verhoogd risico op bloedingscomplicaties. Bovenbeschreven studies zijn van matige kwaliteit en geven geen indicatie dat ICP monitoring leidt tot een verbetering van de uitkomst.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De patiënten zijn vaak te ziek om een perspectief in te brengen.

Kosten (middelenbeslag)

Het inbrengen van een ICP meter leidt tot additionele materiele kosten. De inzet zal beperkt zijn, waardoor de stijging van zorgkosten minimaal zal zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Neurochirurgen brengen de ICP meters in en hiervoor dient (lokale) afstemming te zijn. Dit wordt nu ook al toegepast, waardoor geen problemen met de implementatie verwacht worden.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Er is vooralsnog geen bewijs dat het inbrengen van ICP meters bij patiënten met acuut leverfalen leidt tot een betere uitkomst. Wel lijkt zo te zijn dat een (relatief klein) percentage van de patiënten bij wie ICP meters worden geplaatst bloedingen ontwikkelt. Ook brengt de interventie meer kosten met zich mee. Gezien het ontbreken van bewezen effect, de hogere kosten en de risico's, lijkt het standaard inbrengen van ICP meters niet zinvol.

Screening voor het optreden van verhoogde ICP tijdens acuut leverfalen is van groot belang. Het wordt geadviseerd om naast neurologisch onderzoek gebruik te maken non-invasieve markers voor hersendrukverhoging (bijvoorbeeld CT-scan). Voor deze non-invasieve methode is eveneens weinig bewijs maar deze kan wel zonder additioneel risico worden toegepast.

Aanbeveling

Er is geen plaats voor standaard invasieve intracraniële drukmonitoring bij patiënten met acuut leverfalen.

Literatuur

- Bernal, W., Hyyrylainen, A., Gera, A., Audimoolam, V. K., McPhail, M. J., Auzinger, G., ... & Williams, R. (2013). Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *Journal of hepatology*, 59(1), 74-80.
- European Association for the Study of the Liver. (2017). EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*, 66(5), 1047-1081.
- Karvellas, C. J., Fix, O. K., Battenhouse, H., Durkalski, V., Sanders, C., & Lee, W. M. (2014). Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a retrospective cohort study. *Critical care medicine*, 42(5), 1157.
- Vaquero, J., Fontana, R. J., Larson, A. M., Bass, N. M., Davern, T. J., Shakil, A. O., ... & Brown, R. (2005). Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver transplantation*, 11(12), 1581-1589.

Bijlagen bij module 3g

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Vaquero, 2005	Type of study: Prospective cohort study Setting and country: Unites States, prospective registry Funding and conflicts of interest: Supported by the Stephen B. Tips Memorial Fund at Northwestern Memorial Hospital, and a grant from Fondo de Investigacion Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III, Spain)	<u>Inclusion criteria:</u> - patients with ALF, defined by: the presence of coagulopathy (prothrombin time 15 sec or international normalized ratio 1.5) and any grade of hepatic encephalopathy (HE) within 26 weeks of the first symptoms in a patient with acute liver injury and no previous liver disease. <u>Exclusion criteria:</u> - No grade III-IV HE during the data collection period <u>N total at baseline:</u> Intervention: 239 Control: 92 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 40 ± 14</i> <i>C: 36 ± 12</i>	Describe intervention ICP Monitoring	Describe control No ICP Monitoring	<u>Length of follow-up:</u> Not applicable	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Complications of ICPM:</u> in 6 of the 58 patients (10%), all of them intracranial hemorrhages. Three (5.2%) were associated with clinical symptoms; One patient had an epidural transducer placed the same day of undergoing LT; he survived. The other 2 patients had subdural transducers; both died with <u>severe brain oedema</u>, 1 after undergoing LT. The other 3 patients had small subarachnoid or parenchymal haemorrhages (2 patients with subdural transducers and 1 with an intraparenchymal device). Two of these patients survived ALF, 1 after undergoing LT. The third patient died without LT because of refractory hypotension. Monitoring of ICP was associated with a higher proportion of patients being treated with mannitol (53.8%) versus. non-ICP group (15.7%, P<0.001), barbiturates (21.9% versus. 5.3%, P<0.01), and vasopressors (60.0% versus. 35.5%, P<0.01).	Subdural transducers were the most commonly used (37/58 (63.8%)), followed by the parenchymal (12/58 (20.7%)) and epidural localizations (9 of 58 (15.5%)). Intraventricular transducers were not used in any of the centers. The mean duration of ICP monitoring was 4.4±2.3 days (median, 4 days; range, 1 to 10). Improvement of the medical condition was the reason for removal of the ICP transducer in 34 patients (59%), whereas in 19 cases (33%) it was due to the death of the patient.

		<i>Sex:</i> <i>I: 68.6% F</i> <i>C: 64.1% F</i> Groups comparable at baseline?				Eighty-five patients underwent LT, 45 in the non-ICPM group and 40 in the ICPM group. Most laboratory data within 24 hours prior to LT were also similar in both subgroups. The shorter interval between onset and coma, and the higher platelet counts and aminotransferases, however, could indicate an earlier time point in the course of the disease in the non-ICP group. <u>Survival</u> The time that patients spent on the waiting list before receiving a donor organ tended to be longer in patients with ICPM (3.3±3.5 days; median, 2 (range 0 to 19)) than in patients without (2.1±2.2 days; median, 1 (range 0 to 10)) (P=0.08). Information regarding survival post-LT was obtained in 80 of the 85 patients undergoing LT. Importantly, 30-day survival post-LT was similar regardless of ICPM in the global series (ICP group: 34 of 40 (85%) versus. non-ICP group: 34 of 40 (85%), P= 1.0), as well as when controlling for center (P=0.63, Cochran-Mantel-Haenszel test for general association).	
Karvellas, 2014	Type of study: Retrospective cohort study Setting and country: multicentre, United States	<u>Inclusion criteria:</u> - evidence of ALF according to the enrolment criteria for the ALFSG; - age ≥18 years; - Grade III or IV HE during the first seven days of	Describe intervention ICP Monitoring	Describe control No ICP Monitoring	<u>Length of follow-up:</u> Not applicable	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Complications of ICPM</u> No significant differences in complications (seizures, arrhythmias, GI bleeding, bacteremia, tracheal aspirate infection, abnormal CXR or CT; p >0.1 for all	

	Funding and conflicts of interest: funded by NIH grant U-01 58369 (from NIDDK)	study admission (West Haven Criteria) <u>Exclusion criteria:</u> - Cirrhosis/acute on chronic liver failure <u>N total at baseline:</u> Intervention: 140 Control: 489 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age median (IQR):</i> <i>I: 35.0 (26.0–45.0)</i> <i>C: 43.0 (31.0–54.0)</i> <i>Sex:</i> <i>I: 70.4% F</i> <i>C: 72.1% F</i> Groups comparable at baseline? yes			comparisons). ICPM use was strongly associated with listing for LT (79% versus. 27%, $p < 0.001$) and receipt of LT (41% versus. 18%, $p < 0.001$). There were no differences in rates of ICPM use comparing APAP to non-APAP patients (21% versus. 23%, $p=0.48$). Apart from ICPM patients having a significantly lower median INR (2.1 versus. 3.0, $p=0.003$), there were no other significant hematological or biochemical differences within 24 hours of LT ($p \geq 0.05$ for all). During the inpatient phase prior to LT (up to 7 days) ICPM patients who underwent LT received vasopressors (55% versus. 22%), MV (100% versus. 75%) and RRT (56% versus. 34%, $p < 0.01$ for all) more frequently than controls. ICPM patients received more mannitol (22% versus. 7%) and barbiturates (15% versus. 2%, $p < 0.03$ for both) than controls undergoing LT. In 56 ICPM patients 4 (7%) reported evidence of significant neurological hemorrhage; intracranial ($n=3$) and spinal ($n=1$). One patient survived and the other <u>3 died</u> due to hemorrhagic complications. Of 46 ICPM patients who died before 21 days, 21 (46%) died of neurological causes (<u>cerebral edema</u> $n=18$, intracranial hemorrhage, $n=3$). Comparatively, 24 of 187 (13%) deaths of non-ICMP before 21 days were	
--	---	--	--	--	--	--

					due to neurological complications (cerebral edema). <u>Survival</u> Overall 21-day mortality was similar between ICPM patients and controls when all (33% and 38%, $p=0.24$) or only non-LT patients (46% versus. 45%, $p=0.92$) were considered. Multivariate analyses: ICPM use in APAP-ALF was not significantly associated with mortality (OR 0.95 (0.44, 2.03), $p=0.89$) while in non-APAP ALF patients it was associated with significantly increased 21-day mortality (OR 3.04 (1.26, 7.34), $p=0.01$). In ICPM patients 5% ($n=3$) died directly of hemorrhagic complications related to ICPM insertion.	
--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias tabellen

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? (unlikely/likely/unclear)
Vaquero, 2005	Likely	Unlikely	Likely	Unlikely
Karvellas, 2014	Likely	Unlikely	Likely	Unlikely

Exclusietabellen

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
De Lima-Oliveira, 2018	Verkeerde populatie
Rajajee, 2018	Verkeerde interventie
Cardoso, 2017	Onjuist design - narratieve review
Rajajee, 2017	Onjuist design - case series
Maloney, 2016	Onjuist design - case series
Le, 2010	Verkeerde interventie (Recombinant activated factor VII (rFVIIa))
Rabadan, 2008	Onjuist design - case series
Raschke, 2008	Onjuist design - case series
Wendon, 2006	Onjuist design - narratieve review

Module 4 Bepalen van kans op overlijden en noodzaak tot levertransplantatie

Uitgangsvraag

Welke scorings-systemen moeten er gebruikt worden voor het bepalen van kans op overlijden en noodzaak tot levertransplantatie bij acuut leverfalen? Zijn er bruikbare biomarkers beschikbaar die accuraat de prognose van acuut leverfalen kunnen voorspellen?

Inleiding

De prognose moet al in een vroeg stadium bepaald worden, zodat de inschatting gemaakt kan worden voor een eventuele levertransplantatie. Het is onduidelijk of er biomarkers beschikbaar zijn die de prognose van acuut leverfalen kunnen voorspellen.

Zoeken en selecteren

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan, om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese EASL richtlijn over acuut leverfalen uit 2017 (European Association for the Study of the Liver, 2017).

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Er zijn verschillende systemen ontwikkeld om de uitkomst met en zonder levertransplantatie van acuut leverfalen te voorspellen. Deze criteria maken gebruik van kenmerken van het klinisch beloop en gangbare laboratorium bepalingen (zie bijlage 7). De King's College en Clichy criteria zijn de meest bekende systemen, waarbij King's College nog onderscheid maakt tussen paracetamol en niet-paracetamol geïnduceerd leverfalen. Deze criteria zijn uitgebreid gevalideerd en nog steeds de basis voor aanmelden van patiënten voor High Urgency levertransplantatie bij Eurotransplant (McPhail, 2016; McPhail, 2010; Ichai, 2015). Een onderzoek gepubliceerd in 2002 laat zien dat lactaat een eventuele goede aanvulling kan zijn aan deze criteria. Mogelijk wordt lactaat toegevoegd aan de criteria voor high urgency wachtlijstplaatsing (Bernal, 2002).

De huidige scoringssystemen hebben echter hun beperkingen op het gebied van sensitiviteit en specificiteit en zijn ook mogelijk minder toepasbaar geworden door verbeteringen van supportive care. Een dynamisch scoresysteem, met daarin opgenomen lactaat, leeftijd, Glasgow coma scale, arteriële pH en INR lijkt een betere voorspelling te geven van 30 dagen mortaliteit (Bernal, 2016). De laatste jaren werd er tevens naar de invloed van verschillende biomarkers op de prognose gekeken. Hierbij is er gebruik gemaakt van dynamische metingen, zoals indocyanine groen klaring (Craig, 2014; Schmidt, 2002/2004; Antoine, 2012; Hendrichova, 2010; Feng, 2014; Halle, 2014; Quintero, 2014; Merle, 2009; Bernal, 1998; Antoine, 2012; Craig, 2011). Deze onderzoeken zijn in kleine groepen uitgevoerd en daardoor nog niet goed bruikbaar in de huidige praktijk. Kleinere centra zijn ook niet in staat bepaalde biomarkers te bepalen. De King's College en Clichy criteria zijn op dit moment de gouden standaard voor prognosebepaling en wachtlijstplaatsing bij acuut leverfalen. De prognose bepaling middels de King's College of Clichy criteria moeten al in een vroeg stadium verricht worden, ook in een verwijzend centrum. Dit bevordert de besluitvorming rond overplaatsing.

Aanbevelingen

Gebruik de King's College of Clichy criteria voor het bepalen van de prognose en indicatiestelling transplantatie.

Prognosebepaling moet niet alleen in het transplantatiecentrum verricht worden, maar ook in het verwijzende centrum om besluitvorming rond overplaatsing te bespoedigen.

Gebruik geen biomarkers om de prognose te bepalen of de indicatie voor een levertransplantatie te stellen.

Literatuur

- Antoine, D. J., Jenkins, R. E., Dear, J. W., Williams, D. P., McGill, M. R., Sharpe, M. R., ... & Park, B. K. (2012). Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. *Journal of hepatology*, 56(5), 1070-1079.
- Antoine, D. J., Jenkins, R. E., Dear, J. W., Williams, D. P., McGill, M. R., Sharpe, M. R., ... & Park, B. K. (2012). Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. *Journal of hepatology*, 56(5), 1070-1079.
- Bernal, W., Donaldson, P., Underhill, J., Wendon, J., & Williams, R. (1998). Tumor necrosis factor genomic polymorphism and outcome of acetaminophen (paracetamol)-induced acute liver failure. *Journal of hepatology*, 29(1), 53-59.
- Bernal, W., Donaldson, N., Wyncoll, D., & Wendon, J. (2002). Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *The Lancet*, 359(9306), 558-563.
- Bernal, W., Wang, Y., Maggs, J., Willars, C., Sizer, E., Auzinger, G., ... & Larsen, F. S. (2016). Development and validation of a dynamic outcome prediction model for paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 1(3), 217-225.
- Craig, D. G., Kitto, L., Zafar, S., Reid, T. W., Martin, K. G., Davidson, J. S., ... & Simpson, K. J. (2014). An elevated neutrophil-lymphocyte ratio is associated with adverse outcomes following single time-point paracetamol (acetaminophen) overdose: a time-course analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 26(9), 1022-1029.
- Craig, D. G., Lee, P., Pryde, E. A., Masterton, G. S., Hayes, P. C., & Simpson, K. J. (2011). Circulating apoptotic and necrotic cell death markers in patients with acute liver injury. *Liver International*, 31(8), 1127-1136.
- Feng, H. L., Li, Q., Wang, L., Yuan, G. Y., & Cao, W. K. (2014). Indocyanine green clearance test combined with MELD score in predicting the short-term prognosis of patients with acute liver failure. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 13(3), 271-275.
- Hadem, J., Stiefel, P., Bahr, M. J., Tillmann, H. L., Rifai, K., Klempnauer, J., ... & Schneider, A. S. (2008). Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6(3), 339-345.
- Halle, B. M., Poulsen, T. D., & Pedersen, H. P. (2014). Indocyanine green plasma disappearance rate as dynamic liver function test in critically ill patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 58(10), 1214-1219.
- Hendrichová, M., Málek, F., Kopřivová, H., Vránová, J., Ošťádal, P., Krátká, K., ... & Horák, J. (2010). Correlation of NT-proBNP with metabolic liver function as assessed with ¹³C-methacetin breath test in patients with acute decompensated heart failure. *International journal of cardiology*, 144(2), 321-322.

- Ichai, P., Legeai, C., Francoz, C., Boudjema, K., Boillot, O., Ducerf, C., ... & Soubrane, O. (2015). Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: Reevaluation of the clichey-villejuif criteria. *Liver transplantation*, 21(4), 512-523.
- McPhail, M. J., Farne, H., Senvar, N., Wendon, J. A., & Bernal, W. (2016). Ability of King's College criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(4), 516-525.
- McPhail, M. J., Wendon, J. A., & Bernal, W. (2010). Meta-analysis of performance of King's's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *Journal of hepatology*, 53(3), 492-499.
- Merle, U., Sieg, O., Stremmel, W., Encke, J., & Eisenbach, C. (2009). Sensitivity and specificity of plasma disappearance rate of indocyanine green as a prognostic indicator in acute liver failure. *BMC gastroenterology*, 9(1), 91.
- Quintero, J., Miserachs, M., Ortega, J., Bueno, J., Dopazo, C., Bilbao, I., ... & Charco, R. (2014). Indocyanine green plasma disappearance rate: a new tool for the classification of paediatric patients with acute liver failure. *Liver International*, 34(5), 689-694.
- Rutherford, A., King, L. Y., Hynan, L. S., Vedvyas, C., Lin, W., Lee, W. M., ... & ALF Study Group. (2012). Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology*, 143(5), 1237-1243.
- Schmidt, L. E., & Dalhoff, K. (2002). Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*, 36(3), 659-665.
- Schmidt, L. E., Ott, P., & Tygstrup, N. (2004). Galactose elimination capacity as a prognostic marker in patients with severe acetaminophen-induced hepatotoxicity: 10 years' experience. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(5), 418-424.

Module 5 Organisatie van zorg - overleg en verwijzing

Uitgangsvraag

Hoe dient de organisatie van zorg van patiënten met acuut leverfalen eruit te zien?

De volgende subvragen zijn gedefinieerd:

- Wanneer dient er telefonisch overleg plaats te vinden met een transplantatiecentrum bij een patiënt met acuut leverfalen?
- Wanneer en hoe moet een patiënt met acuut leverfalen overgeplaatst worden naar een levertransplantatiecentrum?
- Hoe kunnen naasten en familie van patiënten met acuut leverfalen zo goed mogelijk begeleid worden bij overplaatsing?

Inleiding

De eerste opvang van een patiënt met acuut leverfalen is meestal op de SEH. Het is belangrijk om het ziektebeeld als levensbedreigend te kwalificeren en daarom direct overleg te voeren met de medium of intensive care en bij voorkeur de patiënt daar zo snel mogelijk op te nemen. De afstemming over monitoring van de patiënt, overleg met een kenniscentrum of transplantatiecentrum en eventuele overplaatsing is belangrijk.

Levertransplantatie kan de prognose van patiënten met acuut leverfalen sterk verbeteren. Vanwege de ingewikkelde logistiek is het verstandig om in een vroeg stadium overleg te voeren met één van de 3 levertransplantatiecentra in Nederland (Erasmus MC Rotterdam, UMCG Groningen en LUMC Leiden). Deze module beschrijft de volgende onderwerpen:

- Telefonisch overleg.
- Overplaatsing.
- Contact met naasten/familie.

Zoeken en selecteren

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan. De aanbevelingen en overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk, en onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

1. Telefonisch overleg

Uitgangsvraag

Wanneer moet er telefonisch overleg plaatsvinden met een expertise- of transplantatiecentrum bij een patiënt met acuut leverfalen?

Overwegingen

Bij twijfel over diagnostiek van acuut leverfalen, of bij diagnose, is overleg met een transplantatiecentrum aangewezen. Ook wanneer levertransplantatie niet mogelijk lijkt. Dit geldt ook bij ernstige acute leverschade ten gevolge van een aandoening waarbij door conservatieve behandeling transplantatie potentieel kan worden vermeden (zoals Budd-Chiari syndroom, ziekte van Wilson, auto-immuun hepatitis, Amanita phalloides intoxicatie, of ernstige paracetamol intoxicatie). In dergelijke gevallen kan het de voorkeur verdienen om de behandeling in het transplantatiecentrum plaats te laten vinden. Indien een patiënt niet wordt overgeplaatst, kan het nodig zijn om frequent, bijvoorbeeld dagelijks, opnieuw te overleggen.

Aanbevelingen

Bij verdenking op acuut leverfalen: neem contact op met een academisch centrum.

Bij bewezen diagnose van acuut leverfalen: neem laagdrempelig telefonisch contact op met een levertransplantatiecentrum. Dit geldt ook bij contra-indicaties voor transplantatie en als levertransplantatie vermeden kan worden met een conservatieve behandeling.

Contactgegevens: Erasmus MC Rotterdam: 06 - 50 15 54 86 (binnen kantooruren) of 010 - 703 13 13 (buiten kantooruren), LUMC Leiden 071 - 526 91 11; UMCG Groningen 050 - 361 61 61.

Houd frequent contact met het levertransplantatiecentrum over de status van een patiënt indien deze behandeld wordt in een niet-transplantatiecentrum.

2. Overplaatsing naar transplantatiecentrum

Uitgangsvraag

Wanneer en hoe moet een patiënt met acuut leverfalen overgeplaatst worden naar een levertransplantatiecentrum?

Overwegingen

Hepatische encefalopathie graad 3 of 4 vormt een indicatie voor opname op een ICU voor bewaking van (onder andere) neurologische status en ademwegen.

Bij de volgende criteria is overplaatsing naar een transplantatiecentrum gewenst (of een tertiair centrum bij absolute contra-indicaties voor levertransplantatie) zoals weergegeven in onderstaande tabel 5.1.

Bij overplaatsing van een patiënt met hepatische encefalopathie graad 3 of 4 wordt deze eerst geïntubeerd en met de Mobiele Intensive Care Unit (MICU) getransporteerd.

Tabel 5.1

Hyperacuut incl. paracetamol intoxicatie	Subacuut
Art. pH <7.30	pH < 7,3
INR >3.0 (dag 2)	INR >1,5
Oligurie/nierfalen	Oligurie/nierfalen of serum-Na ⁺ <130 mmol/L
Verlaagd bewustzijn	Hepatische encefalopathie, hypoglykemie of metabole acidose
Hypoglykemie	Bilirubine >300 umol/L
Verhoogd lactaat ondanks volumesuppletie	"Shrinking liver"

Aanbeveling

Na overleg met levertransplantatiecentrum kan een patiënt overgeplaatst worden.

Bij overplaatsing van een patiënt met hepatische encefalopathie graad 3 of 4 wordt deze eerst geïntubeerd en met de Mobiele Intensive Care Unit (MICU) getransporteerd.

3. Contact met naasten/familie

Uitgangsvraag

Wat zijn aandachtspunten bij het begeleiden van naasten en familie van patiënten met acuut leverfalen bij overplaatsing?

Gedurende de opname op de intensive of medium care wordt het protocol van de betreffende afdeling gevolgd. Voor de naasten is er een informatiebrief beschikbaar (bijlage

4). Het informeren van de patiënt (indien aanspreekbaar) en naasten en familieleden van de patiënt is gedurende het gehele ziekteproces belangrijk. Uit raadpleging gedaan door de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging komen een aantal momenten naar voren waarbij deze communicatie extra van belang is.

Transitie van afdeling naar IC of naar een ander ziekenhuis

Bij de transitie van de IC naar een verpleegafdeling (en vice versa) of naar een ander ziekenhuis/transplantatiecentrum moeten zowel de patiënt als de contactpersoon voorbereid worden. Dit gesprek vindt bij voorkeur plaats in bijzijn van meerdere direct betrokkenen in verband met de belastbaarheid van de contactpersoon. De volgende vragen en onderwerpen moeten hierbij besproken worden:

- Wat is de reden van transitie? Bijvoorbeeld als er sprake is van algemene verbetering of kan de patiënt van de beademing af.
- Wanneer vindt de transitie plaats en naar welke afdeling wordt de patiënt verplaatst?
- Hoe vindt de transitie plaats? Bij voorkeur vindt dit plaats in bijzijn van de contactpersoon.
- Welke zorgverlener coördineert de transitie?
- Wie wordt de vaste behandelaar (arts) (met welk specialisme)?
- Geef uitleg over gang van zaken op een afdeling, de zorg verandert van hoog gespecialiseerde zorg naar meer algemene zorg, er zijn bijvoorbeeld geen dagelijkse updates meer. De hooggekwalificeerde arts wordt ogenschijnlijk vervangen door een zaalarts: leg de verantwoordelijkheden en positie van de zaalarts uit.

Op de nieuwe afdeling:

- Wie is aanspreekpunt op de afdeling (bij voorkeur een verantwoordelijke verpleegkundige als vast contactpersoon voor patiënt en familie in de dagelijkse zorg)?
- Hoe kunnen naasten het aanspreekpunt bereiken (naam, telefoonnummer, moment van bereikbaarheid)?

Bijlage 1 Implementatieplan

Inleiding

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn acuut leverfalen. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdspad voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Voor iedere aanbeveling is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon ieder punt worden beantwoord. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

Module	Tijdspad voor implementatie	Verwachte barrières	Te ondernemen acties
Herkenning en diagnostiek	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties
Ondersteuning en monitoring	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties
Behandeling van specifieke oorzaken	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties
Antibiotica en antifungale middelen	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties
N-acetylcysteïne bij niet-paracetamol acuut leverfalen	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties
CRRT, MARS en plasmaferese	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties
Stollingsstoornissen	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties
Hypothermie	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties
Monitoring van intracraniele druk	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties
Bepalen kans op overlijden en noodzaak tot levertransplantatie	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties
Organisatie van zorg - overleg en verwijzing	< 1 jaar	geen	Geen specifieke acties

Implementatietermijnen

Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor de meeste “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dat dat zij komend jaar direct geïmplementeerd moeten worden en dat per 2022 dus iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen. Er zijn weinig veranderingen ten opzichte van de vorige richtlijn acuut leverfalen (2010), waardoor alle aanbevelingen binnen een jaar geïmplementeerd dienen te worden.

Impact op zorgkosten

Veel aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholingen/trainingen, onder andere voor SEH-artsen en neurologen (vaak de verwijzers).
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGJ)

Van de bestuurders wordt verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn en deze toepassen in de praktijk.

Van zorgverleners wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt voorgeschreven zullen vergoeden. De “sterk geformuleerde aanbevelingen” in deze richtlijn kunnen, na verloop van de aangegeven implementatietermijnen door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.

Het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Toevoegen van richtlijn aan richtlijndatabase. Daarbij opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.

Bijlage 2 Kennislacunes

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn Acut Leverfalen is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de hiervoor opgestelde zoekvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

Module 1. Herkenning en diagnostiek

Geen systematische search uitgevoerd.

Module 2. Ondersteuning en monitoring

Geen systematische search uitgevoerd.

Module 3a. Behandeling van specifieke oorzaken

Geen systematische search uitgevoerd.

Module 3b. Antibiotica en antifungale middelen

- Het is onduidelijk wat het effect is van profylactisch gebruik van systemische antibiotica bij acuut leverfalen op het ontstaan van hersenoedeem en overlijden.
- Het is onduidelijk wat het effect is van selectieve darmdecontaminatie bij acuut leverfalen op overlijden (alle oorzaken) en overlijden door infecties.
- Het is onduidelijk welk type antibiotica en antifungaal middel gegeven moet worden bij acuut leverfalen.

Module 3c. N-acetylcysteïne bij niet-paracetamol acuut leverfalen

Er zijn geen kennislacunes bij deze module.

Module 3d. CRRT, MARS en plasmaferese

- Het is onduidelijk wat het effect is van nierfunctie vervangende therapie op overleving en hepatische encefalopathie.

Module 3e. Stollingsstoornissen

- Het is onduidelijk wat het effect is van controle van stollingsstoornissen op basis van TEG/ROTEM bij acuut leverfalen.
- Het is onduidelijk wat het effect is van behandeling met Novoseven voor correctie van afwijkende stollingstesten bij acuut leverfalen.

Module 3f. Hypothermie

- Het is onduidelijk wat het effect is van hypothermie (lager dan 34 graden Celsius) bij acuut leverfalen.

Module 3g. Monitoring van intracraniele druk

- Het is onduidelijk of intracraniele drukmeting een positief effect heeft op overleving en transplantatievrije overleving bij patiënten met acuut leverfalen (al dan niet onder stollingscorrectie).

- Het is onduidelijk of non-invasieve methoden om intracraniale druk te meten een positief effect heeft op overleving en transplantatievrije overleving bij patiënten met acuut leverfalen.

Module 4. Bepalen van kans op overlijden en noodzaak tot levertransplantatie

Geen systematische search uitgevoerd.

Module 5. Organisatie van zorg - overleg en verwijzing

Geen systematische search uitgevoerd.

Bijlage 3 Resultaten knelpunteninventarisatie

Middels een schriftelijke knelpunteninventarisatie onder stakeholders zijn er knelpunten uit het zorgveld opgehaald en is het conceptraamwerk getoetst. In onderstaande tabel staan de gestelde vragen met daarbij de binnengekomen reacties. De reacties zijn meegenomen in de prioritering van onderwerpen voor de herziening van de richtlijn.

Genodigde organisatie	1. Zijn er wat u betreft knelpunten rondom acuut leverfalen die nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?	2. Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?	3. Welke 3 concept uitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit?	Overige opmerkingen	Reactie werkgroep
NIV	Nee	Nee	1. punt 4: antibiotica en antimycotica 2. punt 10: monitoring intracerebrale druk 3. punt 5: acetylcysteïne	Wellicht is het nuttig om een internist-infectioloog toe te voegen aan de commissie, omdat een van de vragen zich op het gebruik van antibiotica richt.	Het bericht over participatie van een internist-infectioloog heeft ons helaas pas bereikt na het voltooien van deze module. Als er bij de commentaarverwerking een internist-infectioloog wilt meelezen, is dit in overleg mogelijk.
NVIC		UV7 (gestoorde stollingstesten) zou er uit kunnen, want deze PICO is exact zo gedaan in de plasmagroep (transfusie richtlijn onder aanvoering NIV). Geld kan dan beter aan andere vraag besteed worden. Vraag 9 hypothermie: evt. eruit laten, zijn er centra in NL die daar überhaupt iets mee doen?		Zoals ik het lees is er geld voor 4 uitgangsvragen, het zou echter zonde zijn als niet alle vragen beantwoord worden voor de NL situatie. Er is een goede EASL guideline over fulminant leverfalen uit 2017, vertaling van deze guideline naar de NL praktijk zou mi een	Voor een aantal modules hebben we gebruik gemaakt van de EASL richtlijn. De knelpunten over gestoorde stollingstesten en hypothermie specifiek bij patiënten met acuut leverfalen leeft in het veld. Daarom hebben we ervoor

		Vragen 1-3 meer samen in een grotere thematische vraag (vroege opvang/diagnostiek)?		waardevol alternatief kunnen zijn.	gekozen deze wel uit te werken in een aparte module.
Nederlandse Leverpatiënten Vereniging	Er is wel sprake van een patiënteninformatie (folder o.i.d.). Echter, het meenemen van het patiëntenperspectief zie ik niet meer terug. Behalve dat jullie wel de NLV erbij hebben gevraagd voor deze inbreng.	Wellicht kan in raamwerk worden vermeld dat het patiëntenperspectief wordt meegenomen. Hiervoor is een blauwdruk ontwikkeld door CBO en de Patiëntenfederatie (voorheen NPCF) http://www.ha-ring.nl/download/literatuur/Blauwdruk-patientenparticipatie-in-richtlijnontwikkeling.pdf . Ik zal hieruit beoordelen.	1. bij welk stadium volgt welke informatie naar patiënt cq familie/omgeving		De knelpunten over de communicatie met naasten zijn opgenomen in de module over overleg en verwijzing. Tevens hebben we een patiëntenbrief opgesteld.
NVSHA				Vanuit de NVSHA zijn er geen specifieke punten die wij zouden willen inbrengen voor de schriftelijke knelpunteninventarisatie Acuut leverfalen.	-
NVN	Is de behandeling bij patiënten met hepatische encephalopathie anders dan bij patiënten zonder deze complicatie? Wellicht kan UV10 (monitoring intracerebrale druk) breder geformuleerd worden en alle aspecten van de behandeling van hepatische	Nee	1. UV 2 Aanvullend onderzoek 2. UV 3 Eerste opvang 3. UV 10 Monitoring intracraniele druk	Wij zouden graag zien dat een neuroloog ook deel uitmaakte van de werkgroep. Mede aangezien de hepatische encephalopathie zo'n belangrijk onderwerp is.	Het bericht over participatie van een neuroloog heeft ons helaas pas bereikt na het voltooiën van deze module. Als er bij de commentaarverwerking een neuroloog wil meelesen, is dit in overleg mogelijk. Hepatische encephalopathie is een van de specifieke symptomen van acuut leverfalen (ALF). Behandeling

	encefalopathie meenemen?				komt aan bod in de behandelmodules.
V&VN	De richtlijn is multidisciplinair, echter de insteek is alleen medisch-specialistisch. Ik mis een item over voeding of verpleegkundige aspecten.	Nee, alle genoemde items zijn duidelijk en relevant	1. gestoorde stollingstesten 2. verbetert hypothermie de uitkomst? 3. herkenning van ALF in combinatie met tijdstip en wijze van verwijzing zodat er geen patiënten worden gemist	De richtlijn is bedoeld als multidisciplinair. Echter uit de namen van de leden is niet te achterhalen wat hun functie is. Zitten er bijvoorbeeld ook verpleegkundig specialisten bij of diëtisten of maatschappelijk werk? Of zijn het alleen medische specialisten?	Het is inderdaad een multidisciplinaire richtlijn, met als doelgroep medisch specialisten.
ZiNL				Dank voor de geboden gelegenheid om knelpunten aan te geven voor de richtlijn Acut leverfalen. Bij het Zorginstituut zijn geen knelpunten bekend.	-

Bijlage 4 Informatie voor contactpersoon

Wat gebeurt er bij acuut leverfalen

Acuut leverfalen ontstaat als plotseling een groot deel van de lever niet meer werkt. De patiënt voelt zich misselijk en ziek. Daarna raakt hij of zij in de war, en soms wordt de huid geel. De patiënt gaat meestal heel snel achteruit. De ene dag is hij of zij nog gezond, en binnen enkele dagen of weken is hij of zij doodziek. Dit heeft ook grote gevolgen voor u.

Wat zijn oorzaken van acuut leverfalen

Dit zijn oorzaken van acuut leverfalen:

- de belangrijkste oorzaken zijn virussen, zoals bijvoorbeeld het hepatitis A of B virus;
- andere belangrijke oorzaken zijn het gebruik van medicijnen, kruiden en voedingssupplementen zoals vitaminepillen. Soms ontstaat acuut leverfalen als de patiënt heel veel medicijnen in een keer heeft ingenomen, bijvoorbeeld paracetamol. Maar ook als de patiënt overgevoelig is voor een bepaald geneesmiddel of voedingssupplement
- giftige paddenstoelen. Dit komt in Nederland gelukkig minder vaak voor;
- een aangeboren leverziekte, bijvoorbeeld de ziekte van Wilson of het syndroom van Budd-Chiari. Dit komt niet vaak voor;
- heel soms ontstaat leverfalen door een zwangerschap.

Bij een kwart van de patiënten kan de arts niet meer ontdekken wat de oorzaak was.

Wat kunnen de gevolgen zijn van acuut leverfalen

Dit kunnen de gevolgen zijn van acuut leverfalen:

- de patiënt kan in coma raken. Het kan gebeuren dat de patiënt niet meer wakker wordt en overlijdt;
- de patiënt kan een ernstige hersenbeschadiging ontwikkelen die niet meer herstelt;
- de patiënt kan overlijden aan een infectie en falen van andere organen, zoals nieren en longen;
- vaak wordt de patiënt weer helemaal beter al dan niet na een noodzakelijke levertransplantatie.

De artsen proberen steeds zo goed mogelijk in te schatten hoe de ziekte verder zal gaan. En hoe groot de kans is dat de patiënt beter wordt.

Hoe onderzoekt de arts acuut leverfalen

Stelt de arts vast dat de patiënt acuut leverfalen heeft, dan wil de arts daarna weten:

- wat de resterende functie van de lever is?
- wat de oorzaak is?
- wat het gevolg van het leverfalen voor de rest van het lichaam is?

De arts doet daarom de volgende onderzoeken:

- welke medicijnen, drugs, kruiden en voedingssupplementen heeft de patiënt gebruikt? Als de patiënt te ziek is, vraagt de arts dit aan u;
- uitgebreid bloedonderzoek;
- echografie van de lever;
- CT-scan van de buik.

Welke behandeling is er voor acuut leverfalen

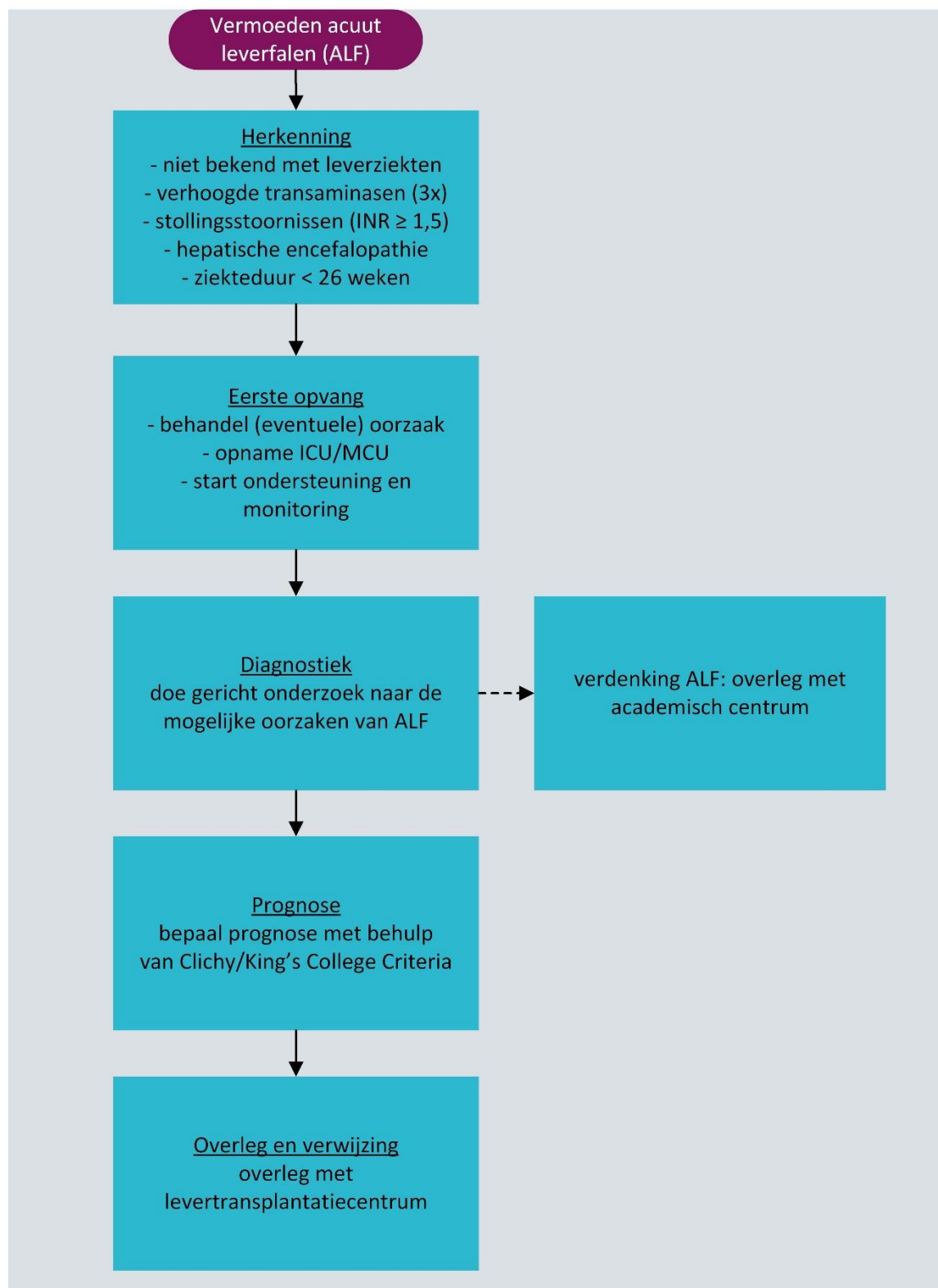
De patiënt met acuut leverfalen moet altijd in het ziekenhuis blijven. Meestal op de afdeling medium care of intensive care. De arts probeert het acuut leverfalen tot stilstand te brengen en voorkomen dat er meer problemen in het lichaam ontstaan. Dat doet de arts onder andere op deze manieren:

- op de afdeling houden de artsen en verpleegkundigen de patiënt goed in de gaten. Zij controleren regelmatig de bloeddruk, hartslag, ademhaling, of de patiënt reageert op zijn of haar omgeving, en hoeveel hij of zij plast;
- soms geven van antibiotica;
- een infuus met extra vocht en glucose;
- bij een sterk verlaagd bewustzijn of coma, wordt een buisje in de luchtpijp geplaatst en de ademhaling ondersteund met een beademingsmachine;
- de patiënt wordt soms aangesloten aan een dialyseapparaat om de nierfunctie te ondersteunen.

Soms moet de patiënt een “nieuwe lever” krijgen door middel van een levertransplantatie. De artsen zullen onderzoeken of dit nodig is, en of het mogelijk is. Zij overleggen hierover met het transplantatiecentrum in Leiden, Groningen of Rotterdam.

We hebben de belangrijkste informatie over acuut leverfalen op een rij gezet. Heeft u vragen? Aarzel dan niet en stel ze aan een van de artsen of verpleegkundigen.

Bijlage 5 Stroomschema



MDL
Nederlandse
vereniging van
Maag- Darm-
Leverartsen

Dit stroomschema hoort bij de richtlijn 'acuut leverfalen'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances en extra achtergrondinformatie.



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
© 2020 Versie 1 (10-01-2020)

Bijlage 6 Number Connection Test en MMSE

Connect-the-Numbers Test

Psychodiagnostic procedure for quantitative detection of (latent) portosystemic encephalopathy (PSE)

The Connect-the-Numbers Test provides good support for diagnosing (latent) portosystemic encephalopathy. In this test, numbers arranged in an arbitrary sequence and have to be connected with one another as quickly as possible in their correct sequence by using a pencil to draw a line between them. The test is structured in such a way that a healthy individual will always be able to perform this task in less than 30 seconds. If the test person requires more than 30 seconds however, it is highly probable that there is portosystemic encephalopathy.

If the test is to be used to document the course of an illness or treatment, then the four different versions of the test given here should be given in sequence for that purpose.

Performing the Number Connection Test:

1. Always carry out the test at the same time of day as far as circumstances allow.
2. Before each test, check for the completeness of the testing documents and have a stopwatch ready.
3. Make sure that the patient is able to assume a relaxed writing position, is furnished with a suitable surface to write on and that the illumination is sufficiently bright and free of glare.
4. Explain the task to be accomplished to the patient by using the demonstration test sheet, always using the same wording as much as possible; for example as follows:
On this page you see the numbers from 1 - 10. They have been all scattered about. Your task is to order the numbers by drawing a line between them with the pencil, starting with the smallest one. You start with the number 1 and draw a straight line from there to 2, then to 3, etc. Do this as fast as you can.
5. Now let the patient connect the numbers on the practice sheet. If the patient makes any mistakes, correct them for him or her until you are sure that the subject has understood the task at hand.

6. Now place the second test sheet in front of the patient with the numbers from 1 to 25. This is the first part of the test for which the time is recorded. Fill out the top of the sheet and have the patient sign it with his or her full name (handwriting sample). Now explain to the patient that you will stop the time, for example as follows:

Scattered across this sheet you see the numbers from 1 to 25. Now I would like you to do the same as you just did on the practice sheet - as quickly as you can, connect the numbers with each other in their correct order, starting from the smallest one. Place your pencil on the number 1. When I give you a signal, begin.

7. Start the stopwatch at the same time as you give the signal. Make sure that the patient proceeds as directed. If he or she skips a number, draw his or her attention to the error, for example as follows:

You forgot the 7! Place your pencil on the 6 and connect it with the 7 and then on to the 8.

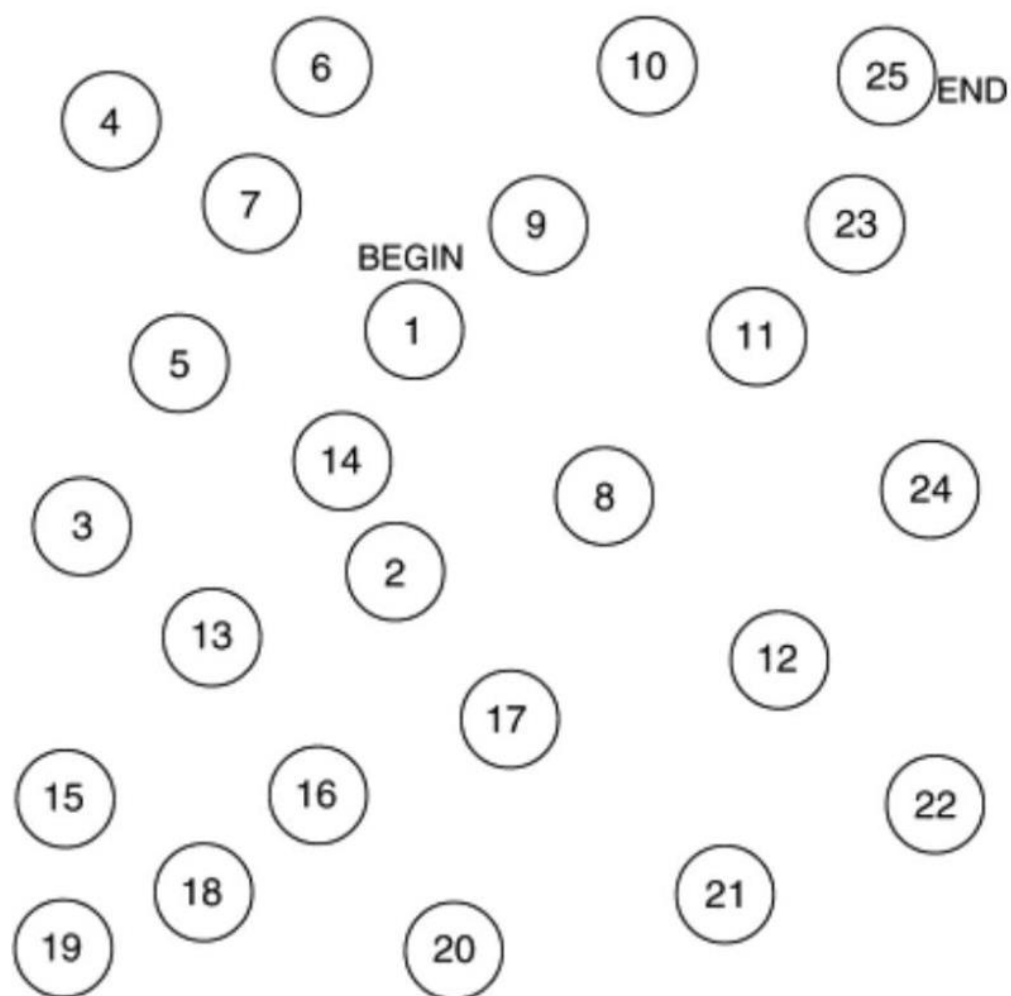
The time needed to give the correction and to carry it out is included in the recorded testing time! As soon as the patient has correctly reached the 25, press the stopwatch once again and enter the time measured into the field designated for that purpose.

8. If the patient requires more than two minutes for the task, stop the test after 120 seconds and note the last number he or she had arrived at the time the test was interrupted.

9. As a general principle, there is a strong indication of the presence of (latent) PSE in cases where the patient requires more than 30 seconds to perform the test correctly.

Evaluating the test:

Time required	Stage of PSE
up to 30 sec.	no PSE
31 to 50 sec.	0 - 1
51 to 80 sec.	1 - 11
81 to 120 sec.	11 - 111
Forced termination	111



Toelichting scoring gestandaardiseerde MMSE

RM Kok, FRJ Verhey (2002)

Deze standaardisering is gebaseerd op de originele MMSE van Folstein et al. (1975) en de Standardised MMSE van Molloy et al. (1991).

Algemene instructies

1. Zorg dat voor het starten van de afname de persoon tegenover u zit. Beoordeel of iemand u verstaat en begrijpt middels eenvoudige vragen zoals 'Wat is uw naam?' Zorg dat de persoon de beschikking heeft over eventuele gehoorapparaten en brillen.
2. Introduceer uzelf en probeer de persoon op zijn/haar gemak te stellen. Vraag toestemming om vragen te mogen stellen, zoals 'Vindt u het goed dat ik u enige vragen over het geheugen stel?'. Dit kan helpen om paniecreacties te voorkomen.
3. Stel iedere vraag maximaal 3 keer, tenzij anders aangegeven. Als de persoon geen antwoord geeft, scoor 0.
4. Als de persoon incorrecte antwoorden geeft, scoor 0. Geeft geen hints, stel de vraag nogmaals. Accepteer het antwoord, stel de vraag niet opnieuw, geef geen suggesties of fysieke duidingen zoals hoofd schudden, enz.
5. Benodigde hulpmiddelen zijn: een horloge, een pen, potlood/gum en papier. Een blaadje met hierop 'sluit uw ogen' in grote letters en de figuur is eveneens nodig.
6. Als iemand vraagt 'Wat zegt u' geef geen uitleg of begin een gesprek, herhaal slechts dezelfde aanwijzing tot maximaal 3 keer.
7. Als de persoon u onderbreekt met b.v. de vraag 'Waar is dit voor', antwoordt met 'Ik zal het u uitleggen over enkele minuten als we klaar zijn. Kunnen we nu alstublieft doorgaan, we zijn bijna aan het eind'.

Afname - en scoringsinstructies

- Vraag 1. Geef 10 seconden voor ieder antwoord. Alleen exacte jaar is goed. Gedurende de laatste week van het oude seizoen, of de eerste week van het nieuwe seizoen reken beide seizoenen goed. Reken zowel 1 maart als 21 maart goed voor het begin van de lente, enzovoorts. Op de eerste 2 dagen van een nieuwe maand en laatste 2 dagen van de vorige maand reken beide maanden goed. Accepteer 2 dagen ernaast met betrekking tot datum. Alleen exacte weekday is goed.
- Vraag 2. Geef 10 seconden voor ieder antwoord. Accepteer alleen exact goede antwoorden. Indien de patiënt niet opgenomen is vraag dan in welke instelling we zijn (bij de patiënt thuis: welke straat) en in welke kamer we zijn, in plaats van de naam van het ziekenhuis en de afdeling.
- Vraag 3. Zeg de woorden langzaam met een interval van ongeveer 1 seconde. Geef 1 punt voor ieder goed antwoord bij eerste poging. Geef 20 seconden voor het antwoord. Als de persoon niet alle 3 voorwerpen genoemd heeft, herhaal ze tot de persoon ze heeft geleerd tot een maximum 5 van herhalingen.
- Vraag 4. Schrijf de antwoorden van de persoon op. Als iemand is begonnen -onderbreek niet- laat hem/haar doorgaan tot 5 aftrekkingen zijn gemaakt. Als de persoon stopt

voordat 5 aftrekkingen zijn gemaakt herhaal maximaal 3 maal de oorspronkelijke instructie 'blijf 7 aftrekken van wat er is overgebleven'.

Scoringsvoorbeelden:	93, 86, 79, 72, 65	5 punten (allen goed)
	93, 88, 81, 74, 67	4 punten (4 goed, 1 fout)
	92, 85, 78, 71, 64	4 punten (4 goed, 1 fout)
	93, 87, 80, 73, 64	3 punten (3 goed, 2 fout)
	92, 85, 78, 71, 63	3 punten (3 goed, 2 fout)
	93, 87, 80, 75, 67	2 punten (2 goed, 3 fout)
	93, 87, 81, 75, 69	1 punt (1 goed, 4 fout)

Als het rekenen niet lukt ga dan over tot het achteruit spellen van het woord "worst". Reken van deze 2 opdrachten de hoogste score.

Instructie; "Wilt u het woord "worst" achterstevoren spellen?". Geef 30 seconden de tijd hierbij. Als de persoon het woord "worst" niet kan spellen, zelfs niet met hulp, scoor dan 0.

Scoringsvoorbeelden spelling:

ontbreken van 1 letter, bijvoorbeeld tsrw, trow, tsow, tsro	score 4
ontbreken van 2 letters, bijvoorbeeld. tsr, sro, tsw	score 3
omkering van 2 letters, bijvoorbeeld. tsorw, trsow, tsrwo, tswor	score 3
ontbreken of omkeren van 3 letters, bijvoorbeeld torsw, ts, ow	score 2
omkeren van 4 letters, bijvoorbeeld trswo, strwo	score 1

Vraag 5. Scoor 1 punt voor ieder goed antwoord, ongeacht de volgorde. Neem 20 seconden voor het antwoord.

Vraag 6. Scoor 1 punt voor ieder goed antwoord.

Laat een horloge zien. Accepteer 'polshorloge' of 'horloge', maar niet 'klok' of 'tijd' o.i.d. Geef 10 seconden voor het antwoord.

Laat een pen zien. Accepteer alleen pen en niet bijvoorbeeld potlood. Geef 10 seconden voor het antwoord.

Vraag 7. Reken alleen het exacte antwoord goed.

Vraag 8. Geef papier met daarop 'sluit uw ogen'. Als persoon alleen leest en de ogen niet sluit, herhaal maximaal driemaal de zin 'Wilt u deze woorden lezen en dan doen wat er staat'. Geef 10 seconden, geef alleen 1 punt als de persoon de ogen sluit. De persoon hoeft niet hardop voor te lezen wat er staat.

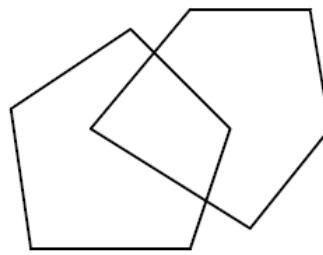
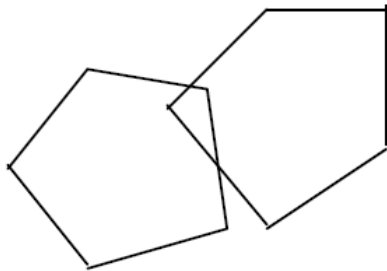
Vraag 9. Neem een stuk papier, houdt het vast recht voor de persoon en zeg het volgende: 'Wilt u dit papiertje pakken met uw rechterhand, het dubbelvouwen en het op uw schoot leggen?' Herhaal deze opdracht niet. Geef 30 seconden. Scoor 1 punt voor iedere correct uitgevoerde instructie.

Vraag 10. Geef 30 seconden. Scoor 1 punt als de zin een onderwerp en gezegde heeft en betekenis heeft. Negeer spellingsfouten.

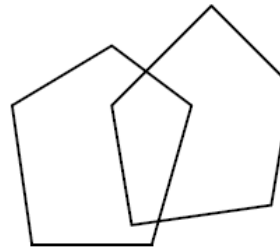
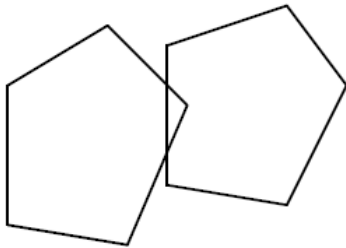
Vraag 11. Leg de figuur, papier, pen of potlood en gum voor de persoon neer. Sta meerdere pogingen toe tot de patiënt klaar is en het papier terug geeft. Scoor 1 punt voor een correct getekend diagram. De persoon moet een vierhoek hebben getekend tussen twee vijfhoeken in.
Maximaal toegestane tijd; 1 minuut.

Scoringsvoorbeelden:

correct = 1 punt:



Niet correct = 0 punten:



Gestandaardiseerde MMSE

© RM Kok, FRJ Verhey, 2002

Naam patiënt :
Datum invullen :

Naam invuller :

Ik ga u nu enkele vragen stellen en geef u enkele problemen om op te lossen. Wilt u alstublieft uw best doen om zo goed mogelijke antwoorden te geven.

noteer antwoord:
score:

1. a. Welk jaar is het?
b. Welk seizoen is het?
c. Welke maand van het jaar is het?
d. Wat is de datum vandaag?
e. Welke dag van de week is het?
(0-5) _____
2. a. In welke provincie zijn we nu?
b. In welke plaats zijn we nu?
c. In welk ziekenhuis (instelling) zijn we nu?
d. Wat is de naam van deze afdeling?
e. Op welke verdieping zijn we nu?
(0-5) _____
3. Ik noem nu drie voorwerpen. Wilt u die herhalen nadat ik ze alle drie gezegd heb?
Onthoud ze want ik vraag u over enkele minuten ze opnieuw te noemen.
(Noem "appel, sleutel, tafel", neem 1 seconde per woord)
(1 punt voor elk goed antwoord, herhaal maximaal 5 keer tot de patiënt de drie woorden weet)
(0-3) _____
4. Wilt u van de 100 zeven aftrekken en van wat overblijft weer zeven aftrekken en zo doorgaan tot ik stop zeg?
(Herhaal eventueel 3 maal als de persoon stopt, herhaal dezelfde instructie, geef maximaal 1 minuut de tijd) Noteer hier het antwoord.
of
Wilt u het woord "worst" achterstevoren spellen?
Noteer hier het antwoord.
(0-5) _____
5. Noemt u nogmaals de drie voorwerpen van zojuist.
(Eén punt voor elk goed antwoord).
(0-3) _____
6. Wat is dit? En wat is dat?
(Wijs een pen en een horloge aan. Eén punt voor elk goed antwoord).
(0-2) _____
7. Wilt u de volgende zin herhalen: " Nu eens dit en dan weer dat ".
(Eén punt als de complete zin goed is)
(0-1) _____
8. Wilt u deze woorden lezen en dan doen wat er staat?
(papier met daarop in grote letters: "Sluit uw ogen")
(0-1) _____
9. Wilt u dit papiertje pakken met uw rechterhand, het dubbelvouwen en het op uw schoot leggen? (Eén punt voor iedere goede handeling).
(0-3) _____
10. Wilt u voor mij een volledige zin opschrijven op dit stuk papier?
(Eén punt wanneer de zin een onderwerp en een gezegde heeft en betekenis heeft).
(0-1) _____
11. Wilt u deze figuur natekenen?
(Figuur achter op dit papier. Eén punt als figuur geheel correct is nagetekend. Er moet een vierhoek te zien zijn tussen de twee vijfhoeken)
(0-1) _____

TOTALE TEST SCORE: (0-30) _____

Sluit uw ogen



Bijlage 7 King's college criteria en Clichy criteria

King's college criteria voor levertransplantatie

Paracetamolintoxicatie	Niet door paracetamol geïnduceerd
pH <7,3, ongeacht de ernst van encefalopathie, of alle drie de volgende bevindingen: • PTT > 100 sec (INR > 6,5) • Serumcreatinine > 300 µmol/l • Hepatische encefalopathie graad 3-4	PTT>100 sec (INR > 6,5), ongeacht de ernst van encefalopathie, of drie van de volgende bevindingen: • Leeftijd < 10 of > 40 jaar • Etiologie: non-A-, non-B hepatitis; halothaan; geneesmiddel geïnduceerd • Geelzucht > 7 dagen voor het ontstaan van hepatische encefalopathie • PTT > 50 dec (INR > 3,5) • Serumbilirubine > 300µmol/l

Clichy criteria voor levertransplantatie

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