



Acuut leverfalen



Een onrustige 28 jarige patiënt



Een onrustige 28 jarige patient



Laboratorium onderzoek

Bepaling	Waarde bij opname	Normaal waarde
Totaal bilirubine	141	< 17 umol/L
ALAT	9133	< 45 U/L
ASAT	7071	< 35 U/L
LD	2356	<248 U/L
Gamma-GT	255	< 55 U/L
Kreatinine	127	65-115 umol/L
Ureum	4.7	2.5-7.5 mmol/L
Glucose	4.2	4.0-6.1 mmol/L
Lactaat	7.3	0.5-1.7 mmol/L
Hemoglobine	11.4	8.6-10.5 mmol/L
Trombocyten	122	150-370 x 10 ⁹ /L
Leukocyten	5.8	3.5-10.0 x10 ⁹ /L

Leverfuncties

Bepaling	Waarde bij opname	Normaal waarde
PT	60.4	10.9-13.3 sec
INR	5.1	
Fibrinogeen	0.6	1.5-3.6 g/L
Factor V	0.16	0.50-1.20 U/ml
Ammoniak	45	<45 umol/L
Albumine	35	35-50 g/L

Afbeelding van de lever

- Zeer onrustige patiënt
- Vena porta en levervenen zijn open
- Minimale hoeveelheid ascites

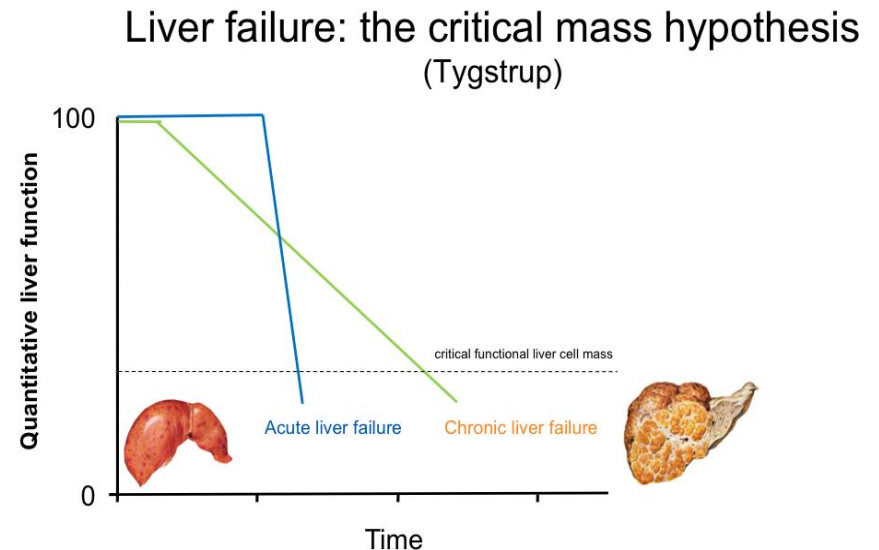


Wat is de meest waarschijnlijke diagnose

- Acuut leverfalen op basis van acute HBV
- Acuut op chronisch leverfalen op basis van een flare van HBV

Acuut leverfalen

- Zeldzaam ziektebeeld
- Hoge mortaliteit
- Kenmerken:
 - Gestoorde stolling (INR > 1.5)
 - Hepatische encefalopathie
 - Geen onderliggende leverziekte
 - Duur ziekte < 24 weken
- *Uitsluiten van acute-op-chronisch*



Klinische presentatie

- Acut ziektebeeld
- +/- na inname van paracetamol / amanita / XTC etc.
- Buikpijn, malaise, ziek, verward
- Icterus
- Hoge transaminasen
- Gestoorde stolling
- Progressief beeld met oligurie, metabole acidose, hypotensie

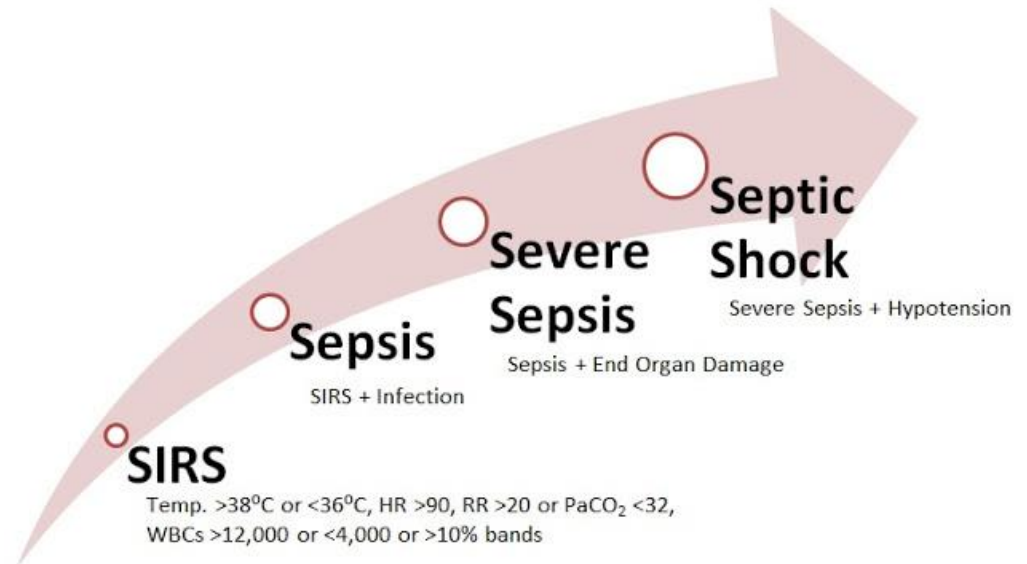
Hepatische encefalopathie: voorwaarde voor het stellen van de diagnose



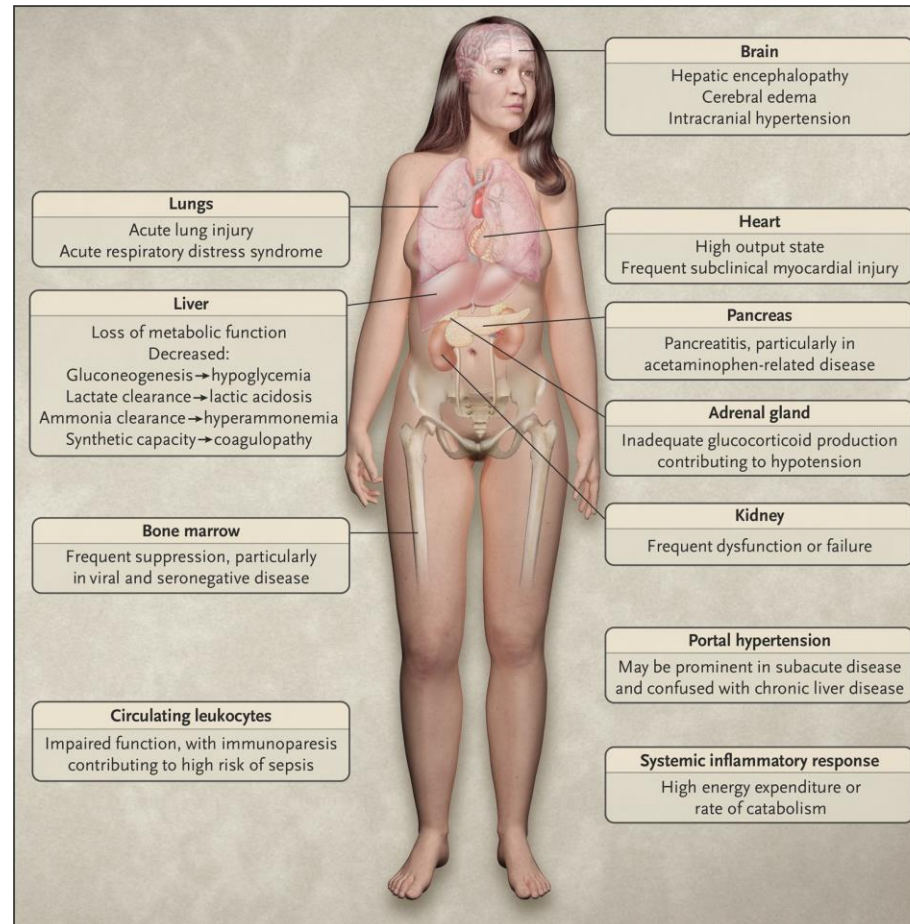
West Haven Criteria for Semi-Quantitative Grading of Mental State	
Grade	Criteria
1	Trivial lack of awareness
	Euphoria or anxiety
	Shortened attention span
	Impaired performance of addition
2	Lethargy or apathy
	Minimal disorientation of time or place
	Subtle personality changes
	Inappropriate behavior
	Lethargy or apathy
3	Somnolence to semi-stupor but responsive to verbal stimuli
	Confusion
	Gross disorientation
4	Coma (unresponsive to verbal or noxious stimuli)

Pathofysiologie van ALF

- Massale necrose en apoptose van hepatocyten
- Activatie van innate immuun systeem
- Ontsteking
- Cytokines
- SIRS
- Infectie / Sepsis



ALF leidt tot multi-orgaan falen



Incidentie en oorzaak van ALF

- Europa en US: 1-6/miljoen/jaar
- Afhankelijk van werelddeel

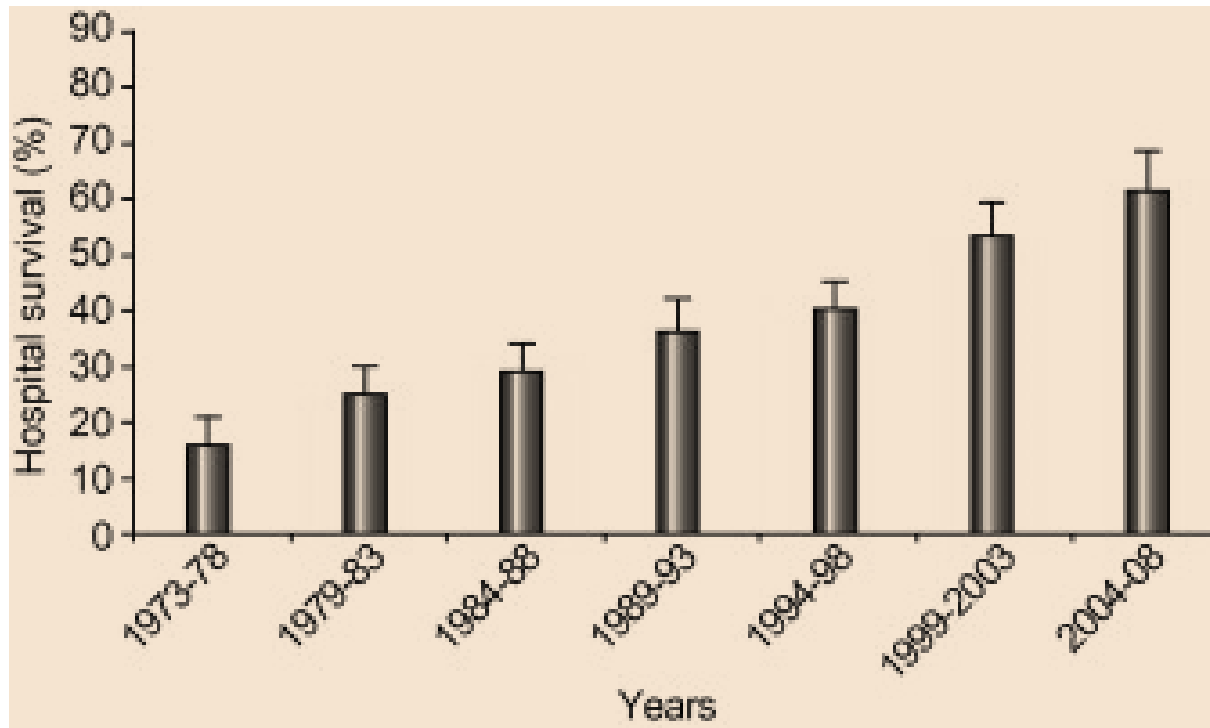


Acuut leverfalen en kans op overlijden

- Afhankelijk van presentatie en oorzaak
- Gemiddelde kans: 30 %
- Belangrijkste oorzaken van overlijden:
 - Sepsis /Infectie
 - Multi-orgaan falen
 - Hersenoedeem/ inklemming
 - Bloeding



Betere overleving



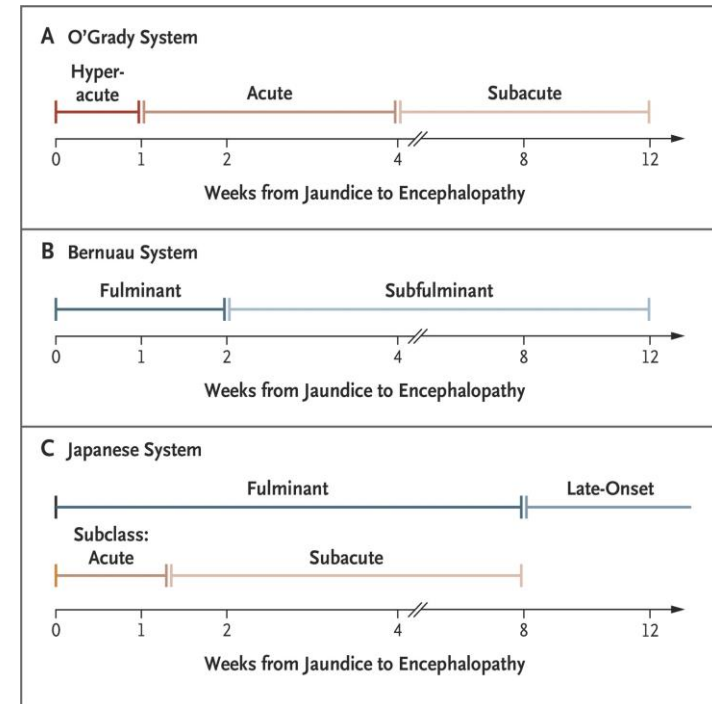
- Centralisatie van zorg (IC)
- Beter begrip
- Antibiotica en antimycotica
- Levertransplantatie
- *Evidence based ?*

Presentatie en uitkomst van verschillende oorzaken van ALF

	PCM n=787	DILI n=202	Onbekend n=219	HAV/HBV n=37/n=123	Overig n=328
Leeftijd (mediaan)	37	47	38	48 / 43	45
Icterus (dagen)	0	8	8	3/5	4
Coma ≥ 3 (%)	53	37	50	51 / 55	43
ALT IU/L	3846	685	849	2124 / 1702	677
Bilirubine umol/L	75	337	374	212 / 325	248
Tx (%)	9	40	45	32 / 41	30
Overleving zonder Tx (%)	67	31	27	54 / 24	38
Totale overleving (%)	75	68	69	84 / 61	65

Presentatie van acuut leverfalen: oorzaak en beloop

	Tijd	Oorzaak	Beloop
Hyper-acuut	< 8 dagen	PCM, viraal	
Acuut	8-28 dagen	DILI, viraal	
Subacuut	> 28 dagen en < 24 weken	DILI, AIH	



Data zijn van O'Grady et al., Bernau et al en Mochida et al. In het Japanse systeem, is de late-onset period 8 tot 24 weken

De diagnose bij de 28 jarige patiënt?



CT scan abdomen van patiënt



Virologisch onderzoek bij patiënt

Bepaling	Waarde bij opname
HBsAg	>150,000/P
antiHBc	positief
IgM anti HBc	negatief
IgG HAV	positief
IgM HAV	negatief
HEV RNA	<100,00/N
HDV RNA	positief
HIV	negatief

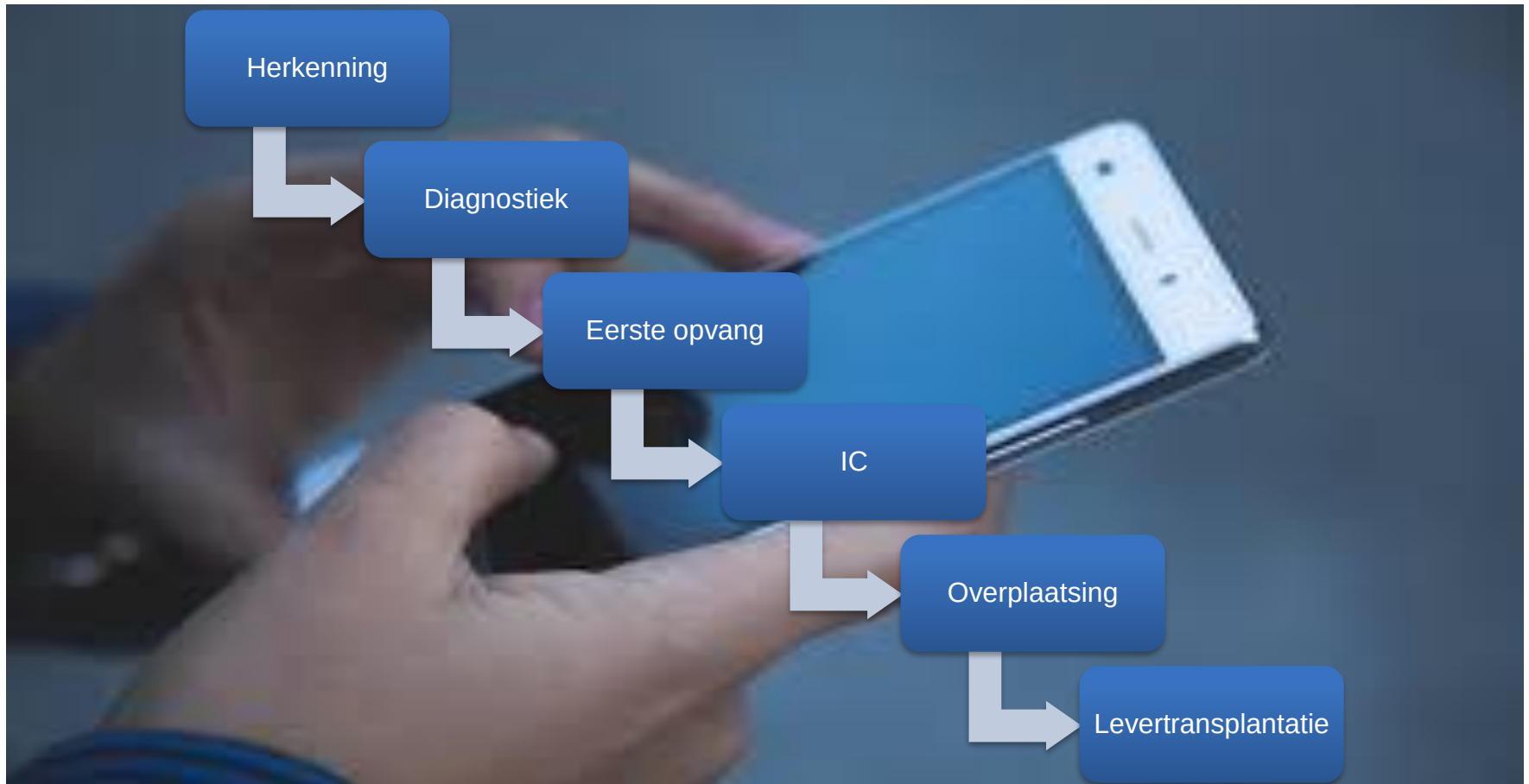


Delta superinfectie bij chronische HBV

Wat nu?



Stroomschema bij acuut leverfalen



Diagnostiek bij ALF

Tabel 5. Aanvullend onderzoek

Algemeen laboratoriumonderzoek

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

Specieel laboratoriumonderzoek (gericht op oorzaak)

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

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

Microbiologisch onderzoek

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

Beeldvormend onderzoek

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

Eerste opvang bij patiënt met ALF

- Infuus met glucose 5 %
 - PPI
 - Antibiotica
 - N-acetylcysteïne (NAC)
-
- Monitoring van ademhaling, bewustzijn, circulatie, nierfunctie, leverfuncties, stolling, infectie etc.



Behandeling van acuut leverfalen

- Opname op intensive care
- Oorzakelijke behandeling (NAC, bevalling, lamivudine, **steroïden**)
- Intubatie bij HE graad 3 of 4
- Herstel van circulatie (MAP > 65 mm Hg)

colloid

↑ plasma volume

Less peripheral edema

Smaller volumes for resuscitation

Intravascular half-life 3-6 hrs

crystalloid

Inexpensive

Use for maintenance fluid and initial resuscitations

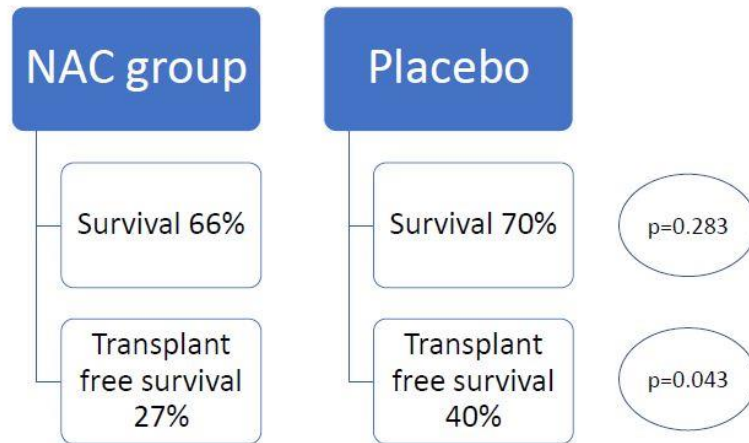
Restore 3rd space loss

Intravascular half-life 20-30minutes

- Voorkomen en behandelen van complicaties

Behandeling van acuut leverfalen

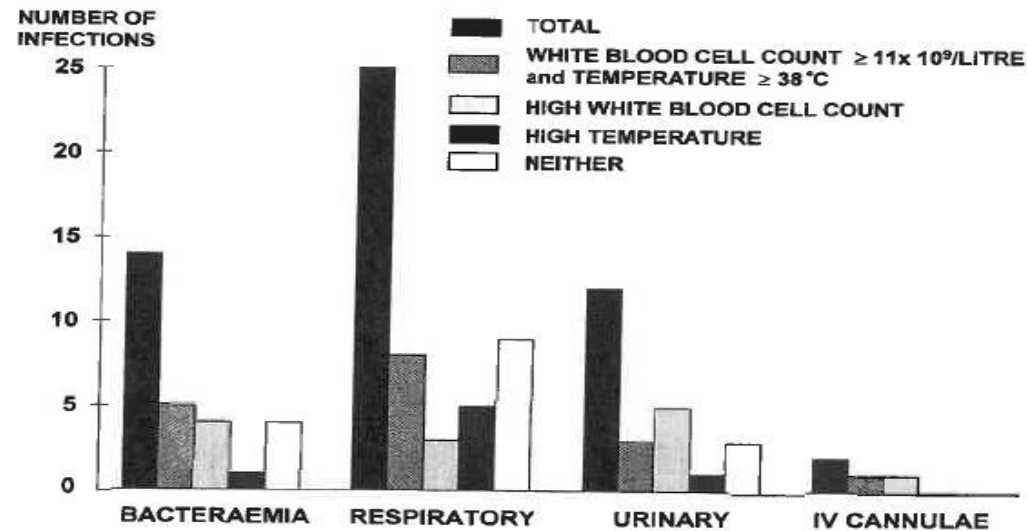
- Toedienen van glucose
- N-acetylcysteïne



Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial

Behandeling van acuut leverfalen

➤ Pre-emptief starten met antibiotica en antimycotica



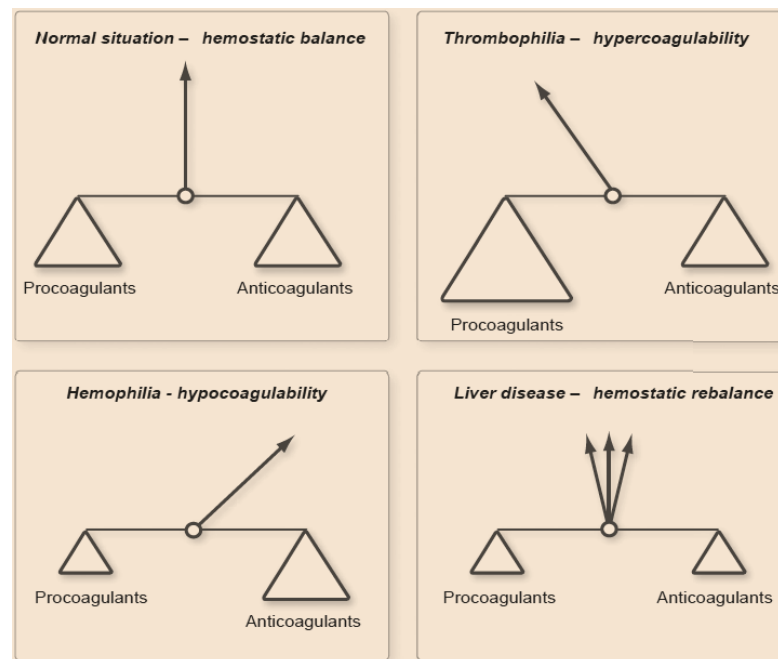
Rolando et al. Hepatology 1996

Karvellas et al. ICM 2009

Vaquero et al. Gastroenterology 2003

Behandeling van acuut leverfalen

➤ Geen stollingscorrectie, tenzij



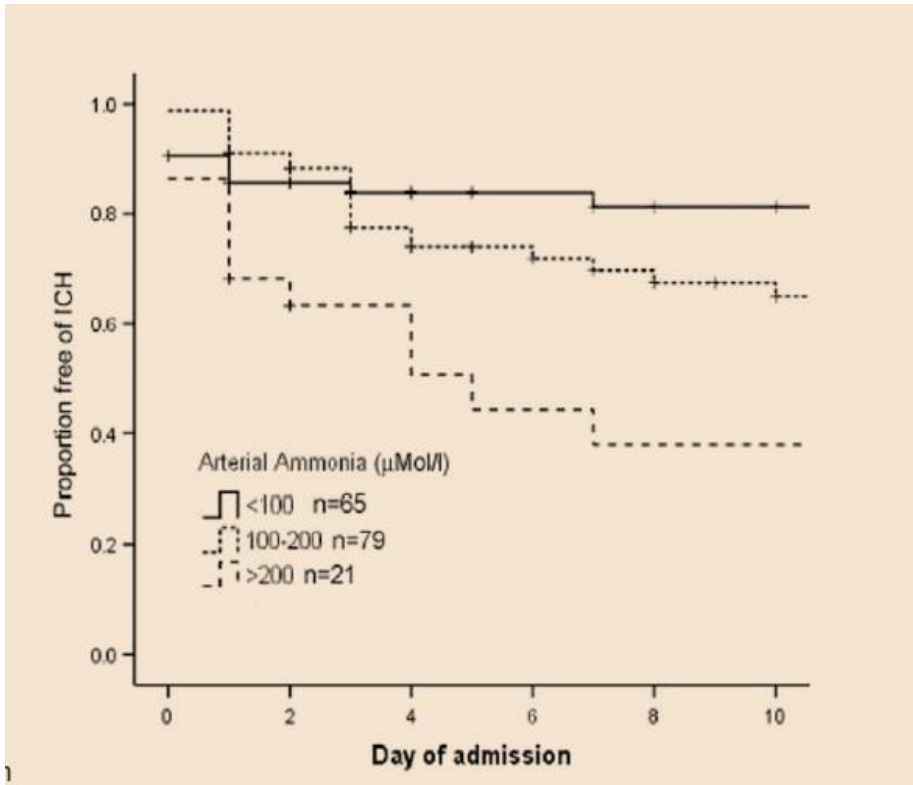
Paracetamol intoxicatie: wanneer verwijzen?

Dag 2	Dag 3	Dag 4
Encefalopathie	Encefalopathie	Encefalopathie
INR > 3.0	INR >4.5	Toename van INR t.o.v. dag 3
Oligurie	Oligurie	Oligurie
Creatinine > 200 mol/L	Creatinine > 200 umol/L	INR >6 of PT > 100 sec
Arteriële pH < 7.30	Arteriële pH < 7.30	Creatinine > 300 umol/L
Hypoglykemie	Trombocytopenie	Trombocytopenie

Niet-PCM ALF: wanneer verwijzen?

Hyper-acuut	Acuut	Subacuut
Encefalopathie	Encefalopathie	Encefalopathie
INR > 2.0	INR >2.0	INR > 1.5
AKI	AKI	AKI
Hypoglykemie	Hypoglykemie	Hypoglykemie
Temp > 38.5 C		Kleine lever op CT
		Hyponatriemie

Het grote gevaar: hersenoedeem



- Neurologische **complicaties** :
 - hersenoedeem
 - intracraniale hypertensie
- **Pathogenese** : circulerende neurotoxinen
- **Incidentie** Hersenoedeem & ICH
 - graad 1 & 2 : zeldzaam
 - graad 3 : 25-35%
 - graad 4 : 65-75%
- Regelmatig klinisch neurologisch onderzoek
- **Biochemische parameter** : arterieel NH_3
 - $\text{NH}_3 < 100 \mu\text{mol/L}$: zelden ICP
 - $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{mol/L}$ ~ ICP

Bepalen van prognose

KING'S COLLEGE HOSPITAL CRITERIA FOR TX IN ALF (KCC)

NON-PARACETAMOL INDUCED ALF

Either:

- *PT > 100s (INR > 6.5)*
(encephalopathy present but irrespective of grade)

or

- *Any 3 of the following*
(encephalopathy present but irrespective of grade)
 - *patient age < 10 or > 40 years*
 - *serum bilirubin > > 300 umol/L*
 - *time jaundice to HE > 7 days*
 - *PT > 50s (INR > 3.5)*
 - *etiology: non hepatitis A/B or drug-induced*

PARACETAMOL INDUCED ALF

Either:

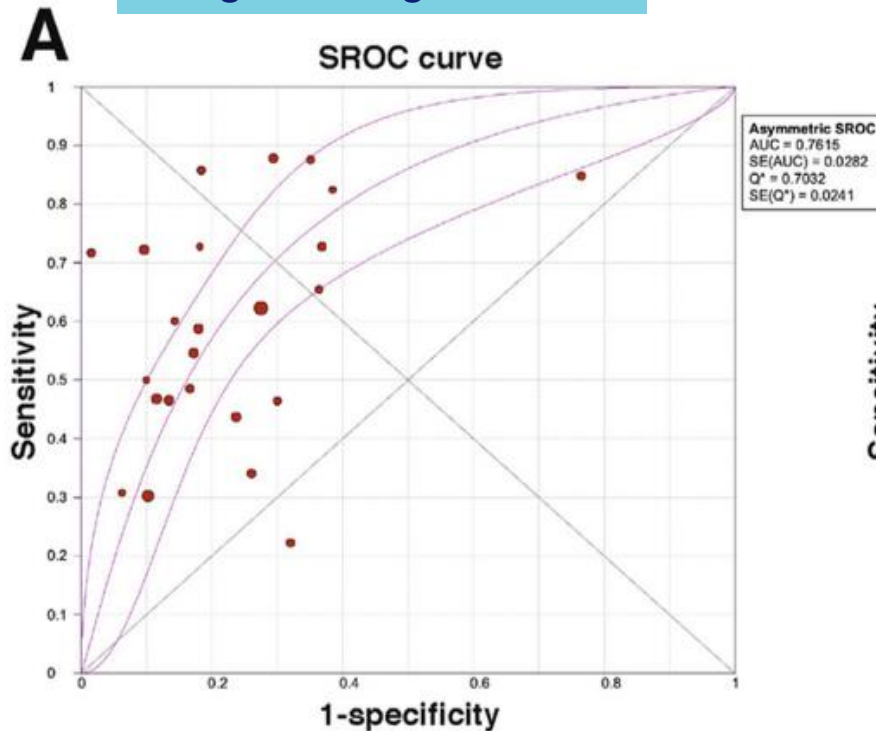
- *arterial pH < 7,3 following adequate volume resuscitation and irrespective of HE grade*

or

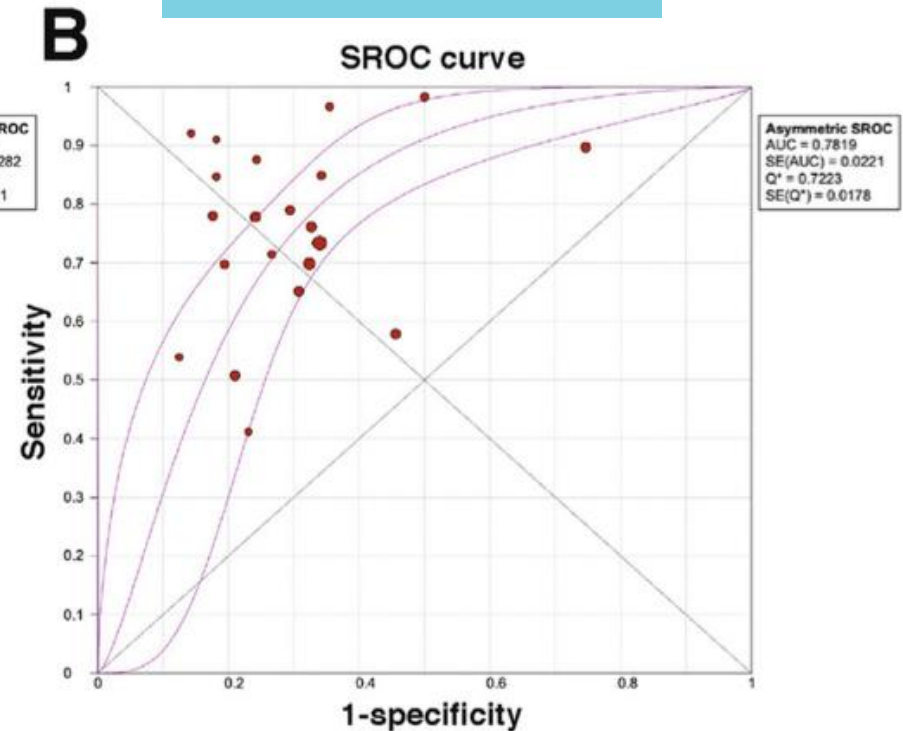
- *all 3 of the following criteria*
 - *HE grade III-IV*
 - *PT > 100s (INR > 6.5)*
 - *serum creatinin > 300 umol/L*

Voorspellen van sterfte bij ALF

King's College criteria



MELD

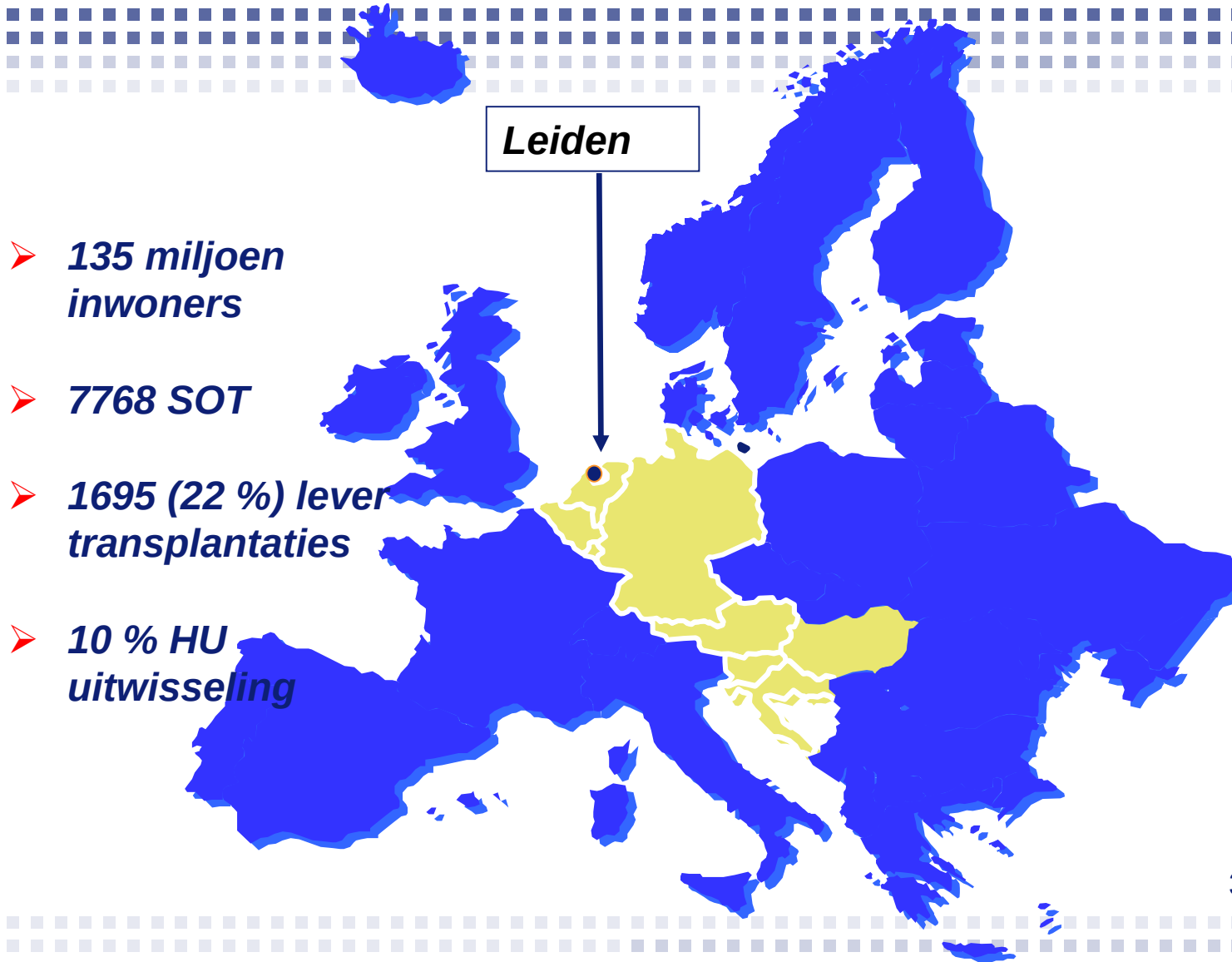


Behandeling van ALF

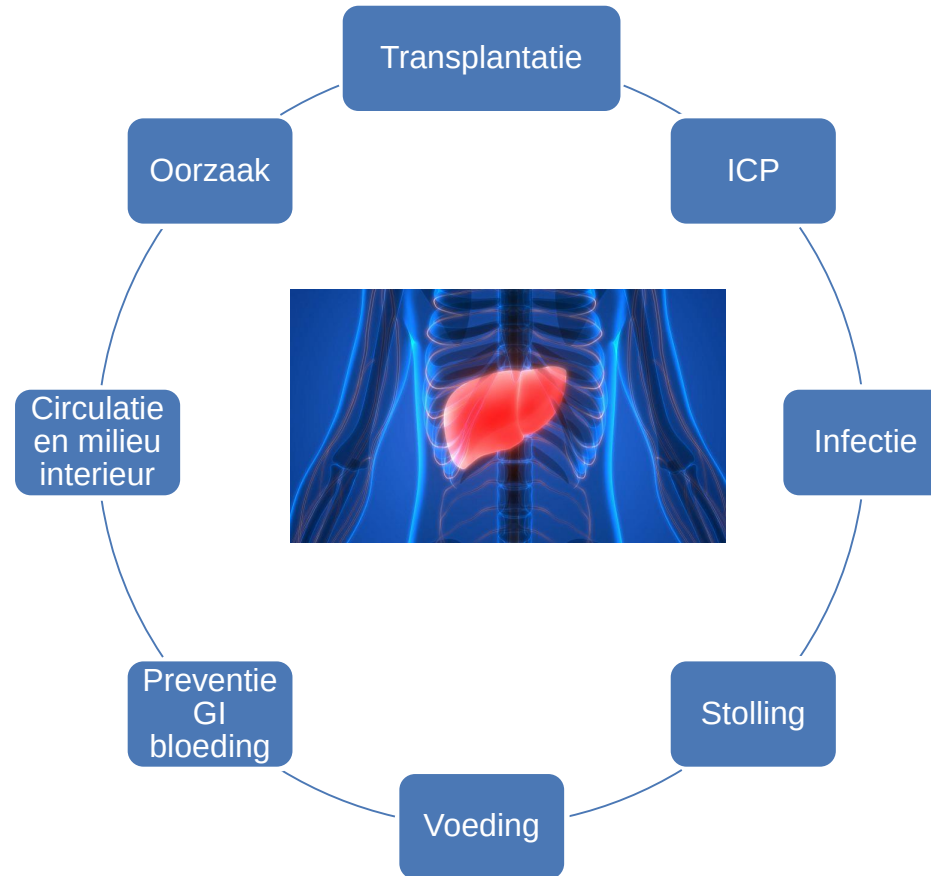
- Aanmelden voor een HU levertransplantatie



Eurotransplant: 8 landen



Behandeling van ALF



Beloop en behandeling bij de 28 jarige patiënt

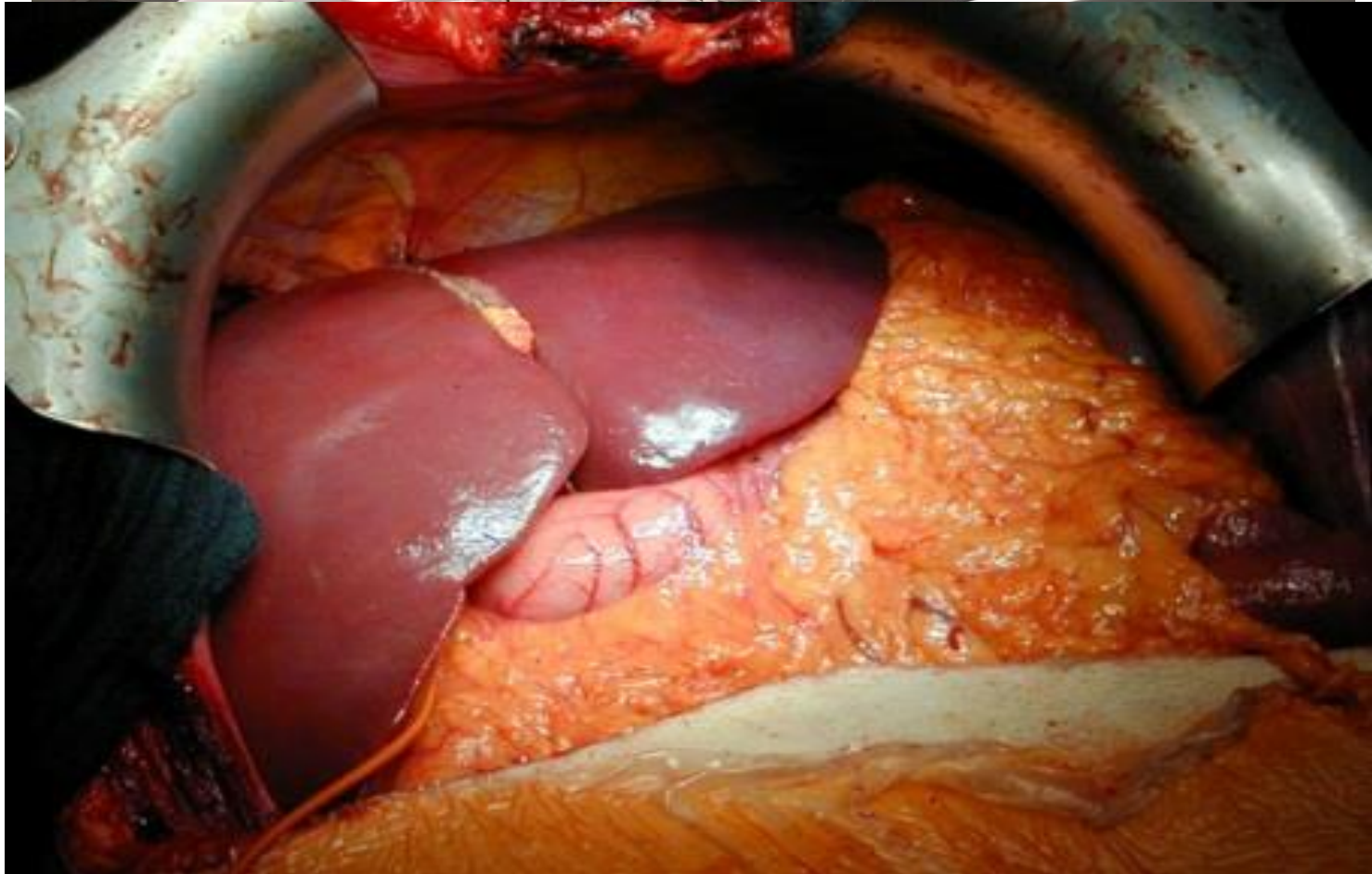
- Intubatie en CPAP
- E1M1VT (remifentanil en propofol)
- Pupilreactie 2+/2+
- Corneareflex +/-
- Anurie (start CVVH en plasmaferese)
- Toedienen van colloïden, glucose en albumine
- Cefotaxim, flucloxacilline en fluconazol
- Noradrenaline (lage dosering)



Is er een indicatie voor HU levertransplantatie

- Ja, want patiënt voldoet aan de KCC criteria en heeft een labMELD van 40
- Nee, want er is sprake van een chronische leverziekte. Patiënt komt daarom niet in aanmerking voor een HU, maar kan wel op de reguliere wachtlijst komen

Geaccepteerd voor HU bij ET en aanbod na 36 uur



Explantaat



Beloop

- Na 2 dagen wakker en van beademing af
- Herstel van hersen – en nierfunctie
- Ontslag 21 dagen na de transplantatie
- 1 jaar later: goede functie van lever, normale nierfunctie en volledige sociale integratie



Acuut leverfalen

- Zeldzaam en levensbedreigend ziektebeeld
- Opname op Intensive Care
- Weinig goede bewijskracht, veel expert opinion
- Behandeling: oorzaak, ondersteunend en levertransplantatie
- Voorspellen van prognose d.m.v. KCC



Richtlijnen en review artikelen



EASL Clinical Practical Guidelines:
On the management of acute (fulminant) liver failure

www.internisten.nl/richtlijnen/niv/
acuut-leverfalen

- Acute liver failure in adults: An evidence based management protocol for clinicians. Patton H et al. Gastroenterology & Hepatology, 2012
- Acute liver failure. Whitehouse T and Wendon J. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2013
- Acute liver failure: a curable disease by 2024. Bernal W et al. J Hepatology, 2015



Erasmus MC HPB en Levertransplantatie Centrum