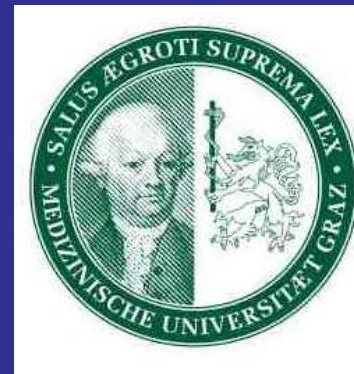


Liver Failure Center Graz



Rudolf Stauber

Univ.-Klinik f. Inn. Med.



Formen des Leberversagens

- Akutes Leberversagen
 - Akute Verschlechterung der Leberfunktion bei nicht-vorgeschädigter Leber
- Chronisches Leberversagen
 - Leberzirrhose
- Akut-auf-chronisches Leberversagen
 - Kritische Verschlechterung der Leberfunktion bei vorgeschädigter Leber

Akutes Leberversagen

Definition

- Potentiell reversibles, schweres Leberversagen ohne vorbestehende Lebererkrankung mit Auftreten von HE innerhalb von 8 Wochen nach Einsetzen erster Symptome
- Trias: Ikterus, Koagulopathie, HE

Akutes Leberversagen

Ätiologie

- Fulminante Virushepatitis
 - B>A
- Toxisch
 - Paracetamol (suizidal/akzidentell)
 - Knollenblätterpilzvergiftung
 - Medikamente
- Akuter M. Wilson

Akutes Leberversagen

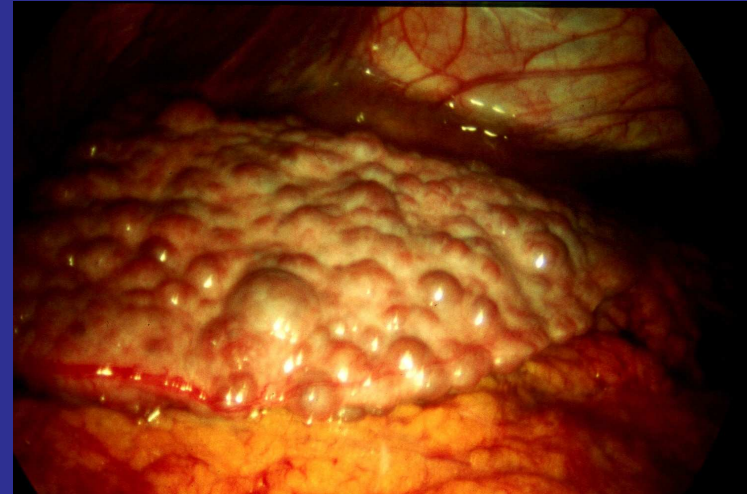
Therapie

- Paracetamol
 - Antidottherapie mit N-Acetyl-Cystein
- Notfallslebertransplantation
 - King's College Kriterien
(pH, Laktat, HE, Bili, INR, Crea, Alter, Ätiologie)
 - Clichy Kriterien (Faktor V)
 - <http://teamservice.gra.kages.at/sites/eba/default.aspx>
 - Rechtzeitige Kontaktaufnahme mit dem Transplantationszentrum !!

Chronisches Leberversagen

LEBERZIRRHOSE

- Alkohol
- Hepatitis B, C
- NASH
- Genetische Hepatopathien
- Immunologische Hepatopathien



Komplikationen der Leberzirrhose

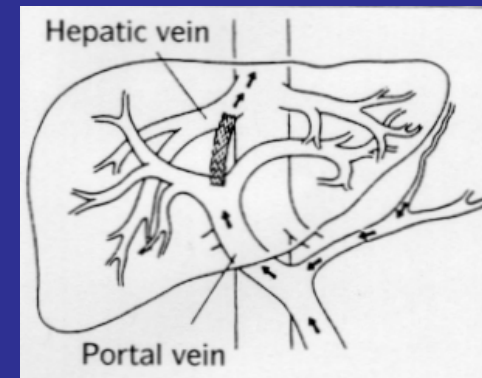
- Portale Hypertension
 - Ösophagusvarizen
 - Aszites
 - SBP
- Endorganversagen
 - Hepatische Enzephalopathie (HE)
 - Hepatorenales Syndrom (HRS)

Therapie der HE

- Therapie der Auslöser
 - GI-Blutung stabilisieren
 - Infektion suchen und behandeln
 - Benzodiazepine? (Therapieversuch mit Flumazenil)
 - Hypovolämie korrigieren
 - **Proteinrestriktion obsolet!**
- Ammoniak senken
 - Laktulose (Laevolac®)
 - anhand Cochrane Analyse 2004 nicht gesichert
 - **L-Ornithin-L-Aspartat (Hepa-Merz®)**
 - **20-40g (4-8A) pro die i.v**

Therapierefraktärer Aszites

- **Parazentese (therapeut. Aszitespunktion)**
 - wiederholte totale Parazentese (5-20 Liter)
 - pro Liter Ascites → 8g Humanalbumin i.v.
- **TIPS**
 - permanente Asziteskontrolle in 75%
 - ↑ HE, Leberversagen
- **TIPS vs. Parazentese** (Meta-Analyse 2005)
 - TIPS: ↓ Aszitesrezidiv, ↑ HE
 - Mortalität idem (RR 0.93)



Hepatorenales Syndrom (HRS)

- Definition (International Ascites Club 2006):
 - Creatinin >1.5 mg/dl bei dekomp. Leberzirrhose
 - Fehlen anderer Nierenerkrankungen
 - keine Besserung auf Volumen (Albumin 1g/kg i.v.)
- HRS Typ 2
 - Crea 1.5-2.5 mg/dl; therapierefraktärer Ascites
- HRS Typ 1
 - Crea >2.5 mg/dl, rasch progredient, hohe Mortalität

HRS-1 Therapie

- Plasmavolumenexpansion
 - Humanalbumin 1g/kg i.v.

plus

- Vasokonstriktor

- Terlipressin 3 mg/d

Uriz 2000

- Noradrenalin 0.5-3 mg/h

Duvoux 2002

Prognose bei Leberzirrhose

- Child-Pugh Score
- Model for End-Stage Liver Disease (MELD)
- Clearance Methoden
 - Indocyaningrün-Clearance (ICG-PDR)

Child-Pugh Score

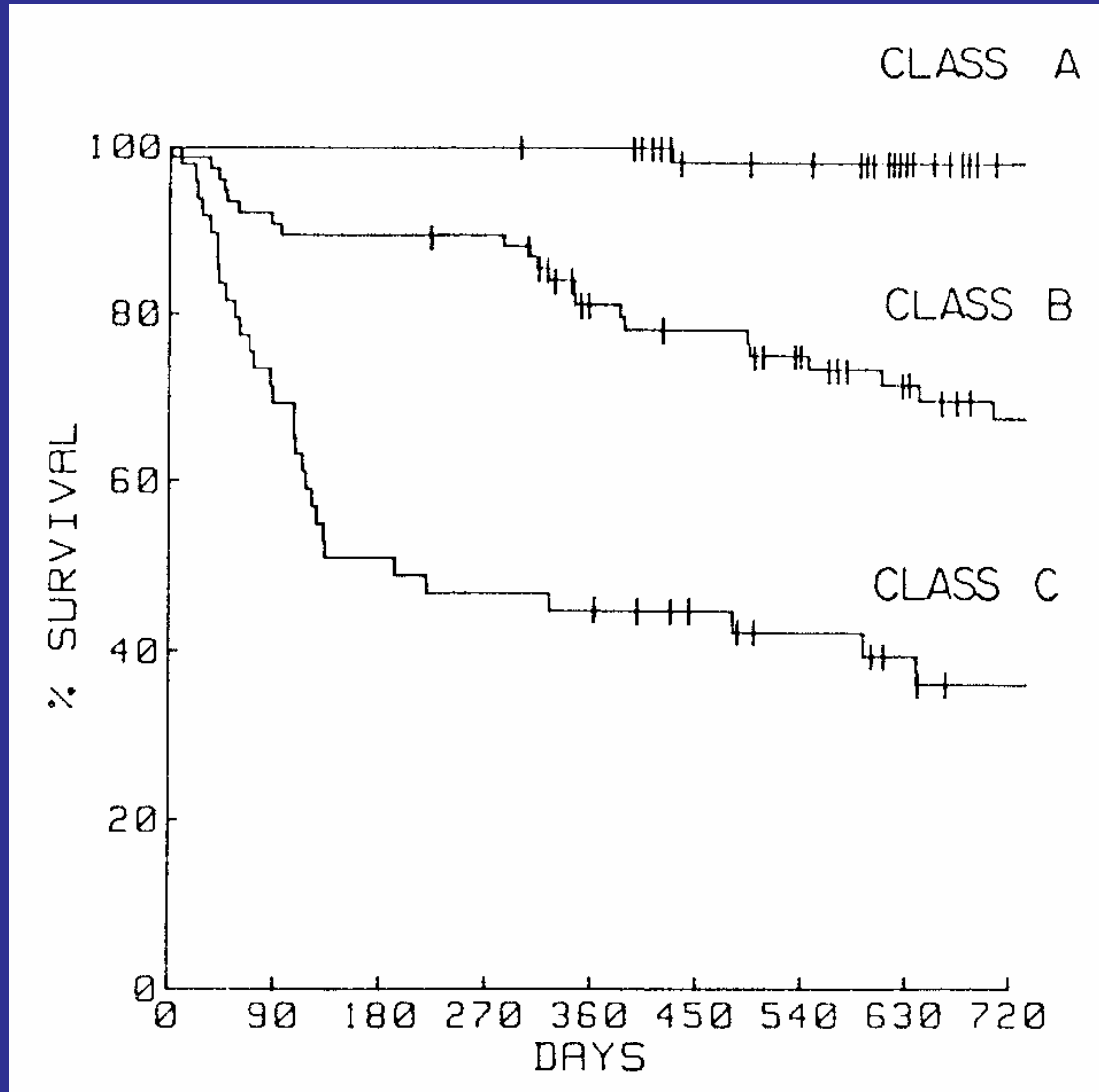
<i>Punkte</i>	1	2	3
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PZ (%)	>70%	40-70%	<40%
Ascites	0	+	++ - +++
HE-Grad	0	I - II	III - IV

Child A 5-6 Punkte

Child B 7-9 Punkte

Child C 10-15 Punkte

Child-Klasse und Prognose



Villeneuve

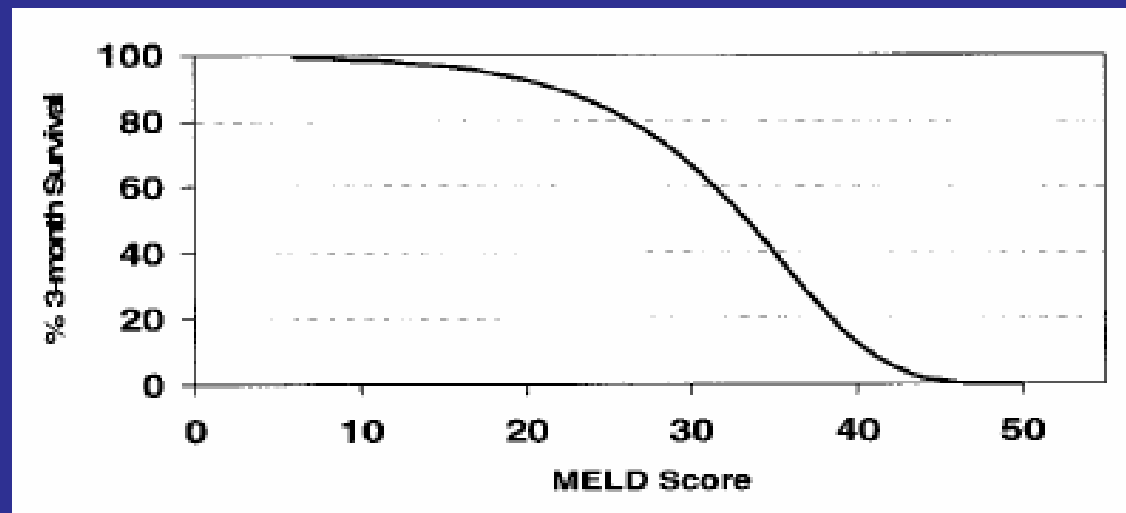
1986

Model for End-Stage Liver Disease (MELD)

$$\text{MELD score} = 9.57 \times \ln \text{creatinine [mg/dL]} + \\ + 3.78 \times \ln \text{bilirubin [mg/dL]} + 11.20 \times \ln \text{INR} + 6.43$$

www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html

MELD und Prognose

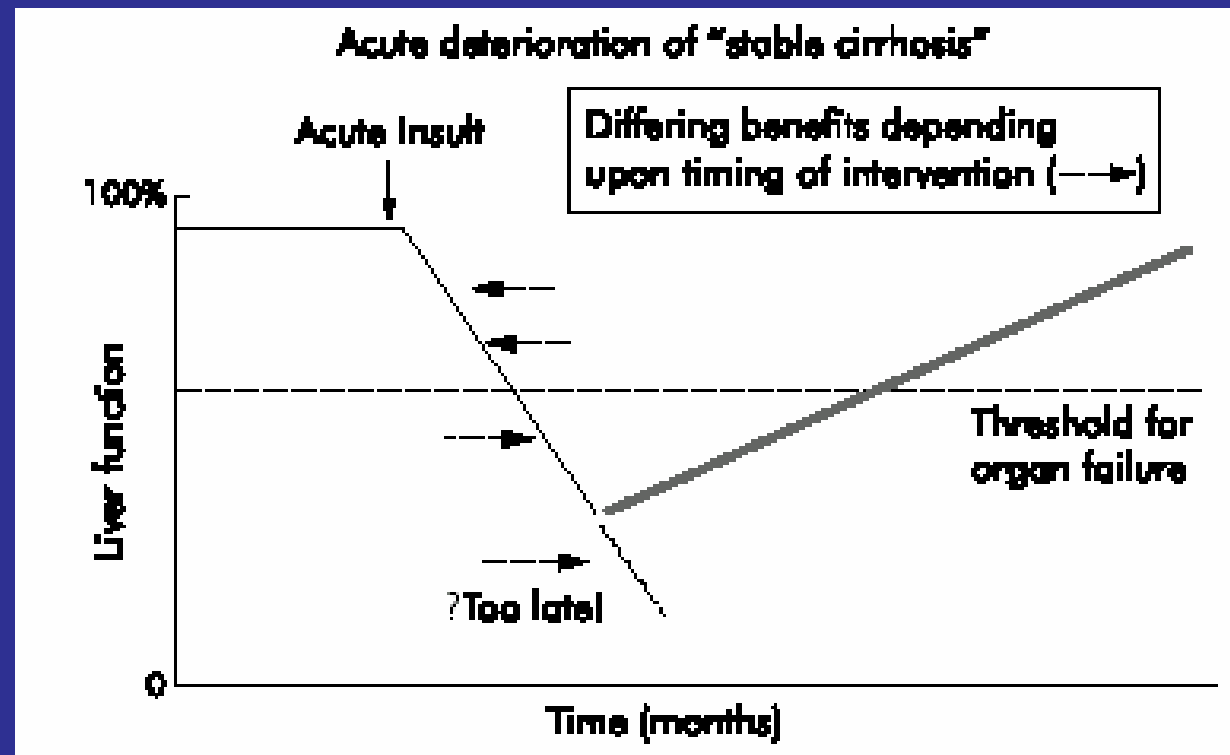


Wiesner 2003

Akut-auf-chronisches Leberversagen

Working Definition (Jalan 2002)

- Akute Verschlechterung der Leberfunktion über 2-4 Wochen
- Auslöser (GI Blutung, Infektion, alkoholische Hepatitis)
- Ikterus + Endorgan-Versagen (HE und/oder HRS)
- SOFA score >8



Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)

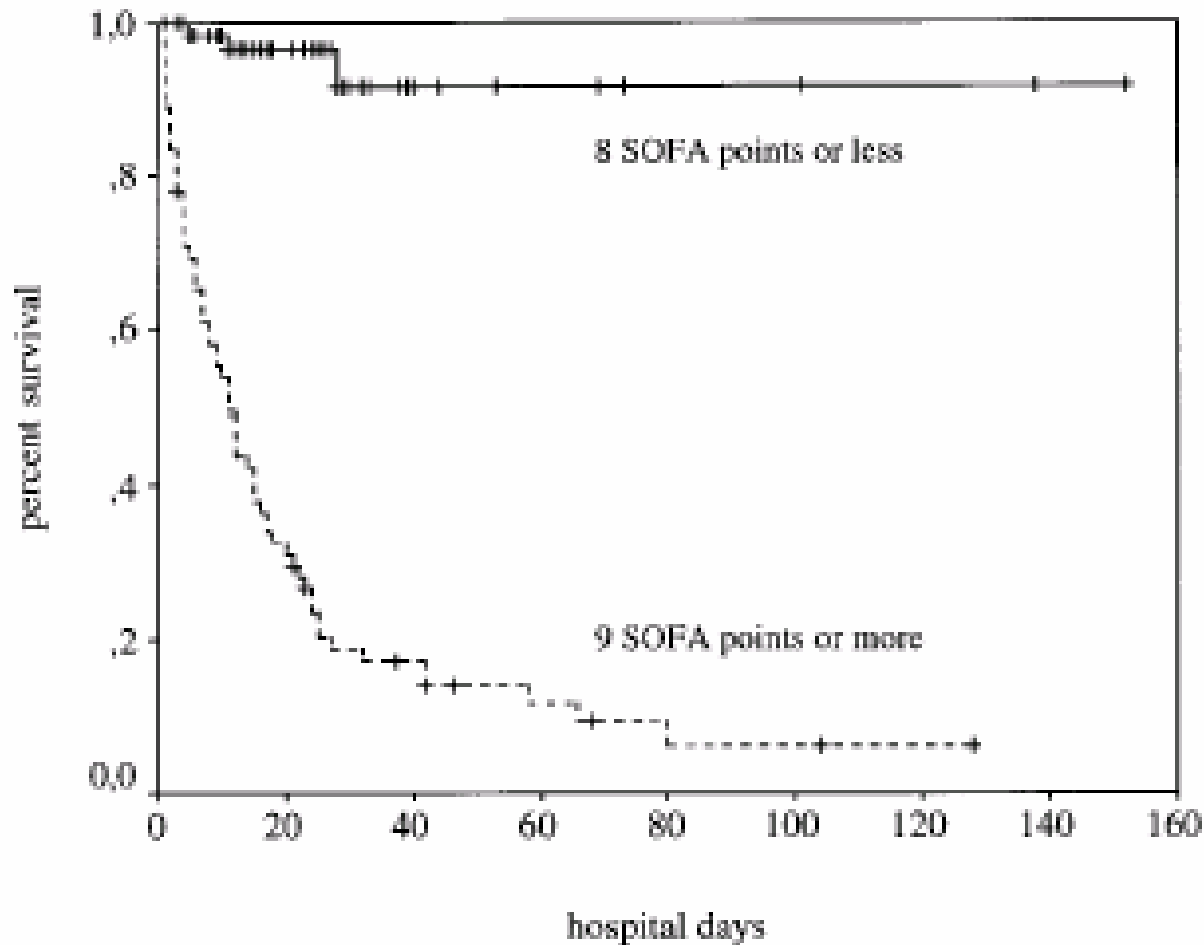
- Mortalität auf ICU (in-house mortality)
 - 50% (Sen 2004 abstract)
 - 66% (Stauber 2006 abstract)
- Prognose
 - Generelle ICU-Prognosescores (SOFA)

SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) Score

- Respiration paO_2/fiO_2
- Koagulation Thrombocytenzahl
- Leber Bilirubin
- Kreislauf RR (MAD)
- ZNS GCS
- Niere Creatinin

www.mars-dialyse.de/lebererkrankungen/scores/SOFA.htm

SOFA Score & Cirrhosis



SOFA score
assessed 24h
after admission

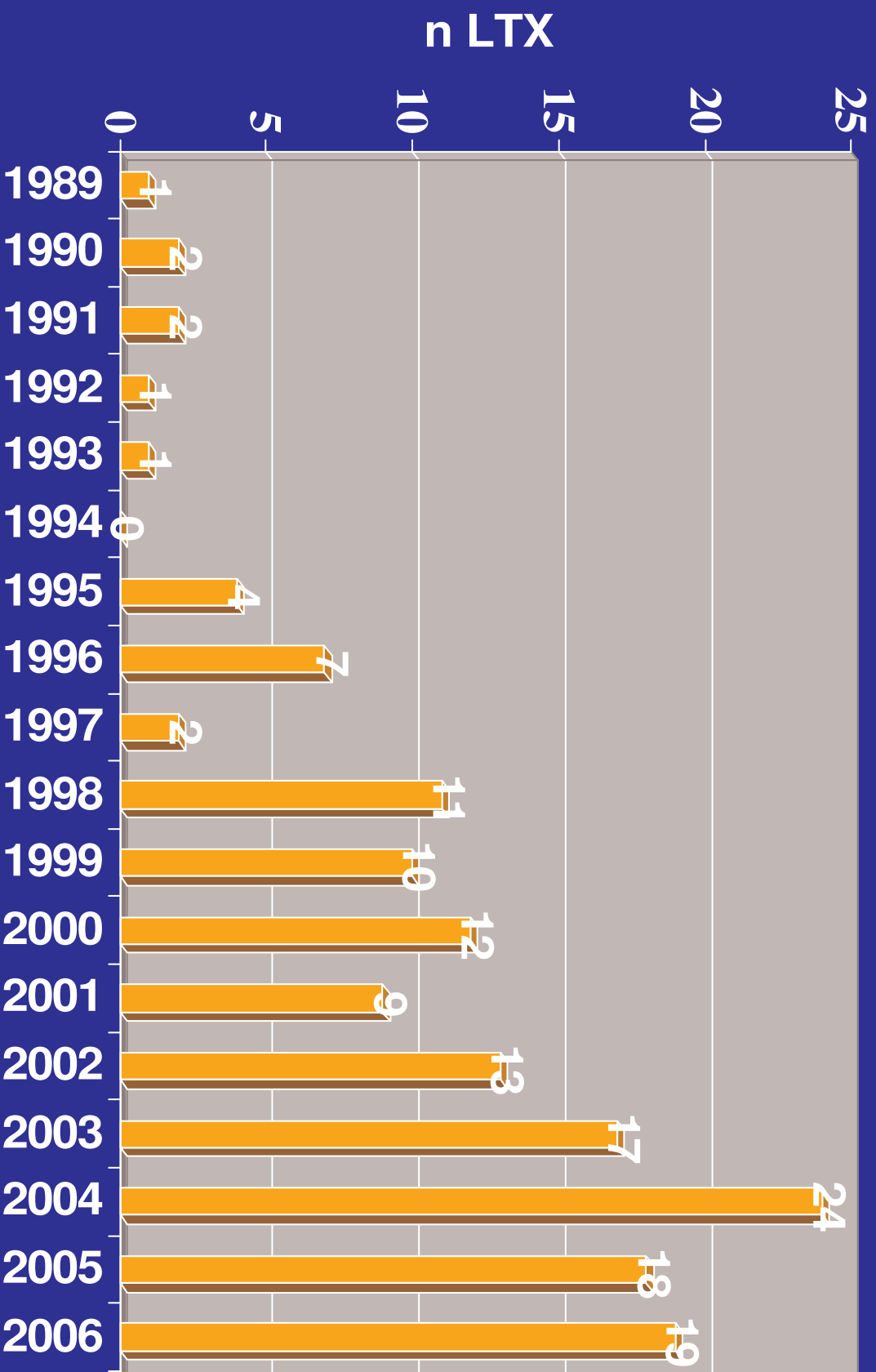
Wehler 2001

ACLF

Therapie

- Therapie der Auslöser
 - Infektion: aggressive Diagnostik (Blutkulturen!!)
 - Alkoholische Hepatitis: Prednisolon? Pentoxifyllin?
- Management der Endorganversagen
 - HRS: Vasokonstriktor + Albumin
 - HE: Ornithin-Aspartat i.v.
 - HPS: O₂-Insufflation
- Extrakorporale Leberunterstützungstherapie?
- Rasche Lebertransplantation!

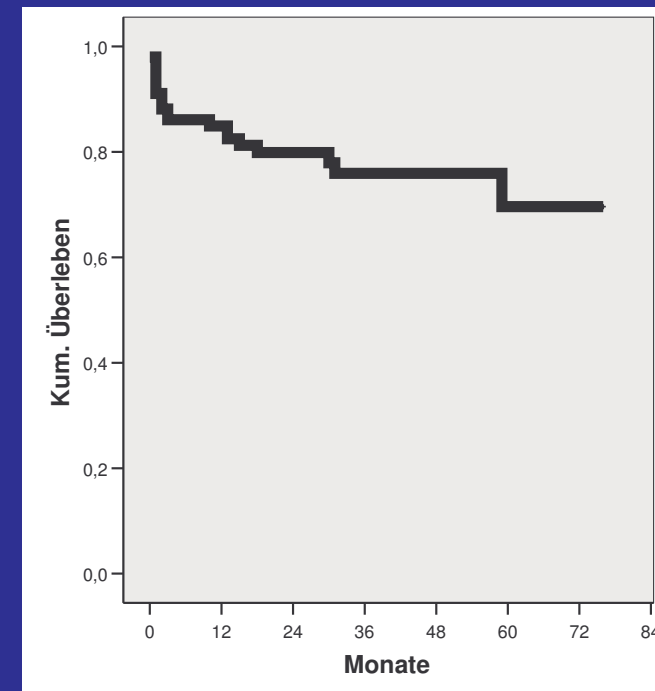
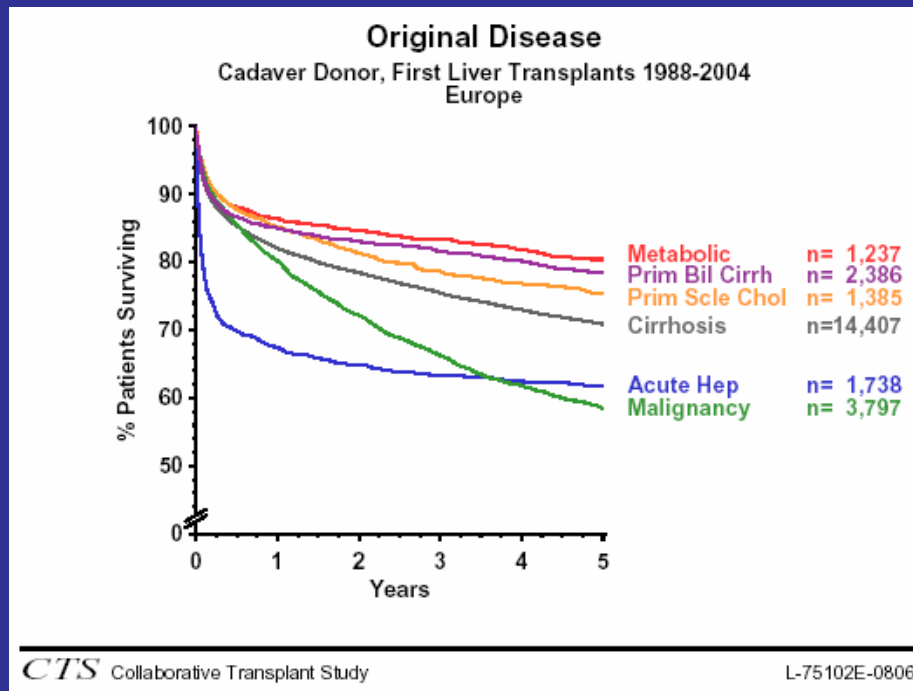
Grazer LTX Programm



Indikationen zur LTX

- Chronisches Leberversagen
 - Child-Klasse B/C (Child-Pugh Score ≥ 8)
 - MELD >15
- Akutes Leberversagen
 - T1 Listung bei pos. King's College Kriterien
- Akut-auf-chronisches Leberversagen
 - Rasche LTX (T2 Listung)
 - Bridging mittels extrakorporalem Lebersupport?
- Hepatozelluläres Karzinom
 - Frühstadien (Mazzaferro Kriterien)

Überleben nach LTX



Europ. LTX-Register

Graz

Leberunterstützungsverfahren (zellfreie Systeme)

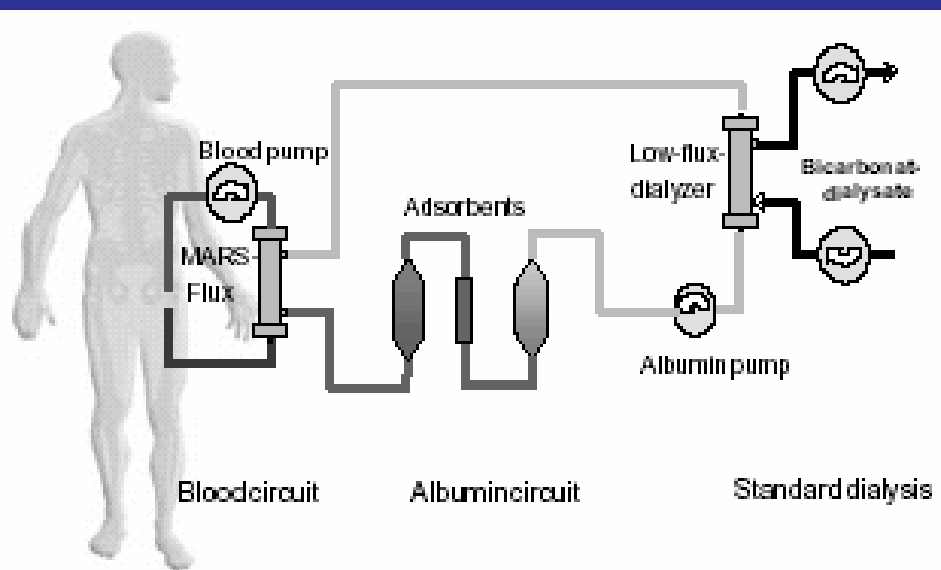
- PRINZIP:
Leberunterstützung durch Detoxifikation
(Elimination albumingebundener Toxine)
→ Erholung der Leberfunktion
 - Bridging zur Regeneration
 - Bridging zur Lebertransplantation (LT)

Leberunterstützungsverfahren

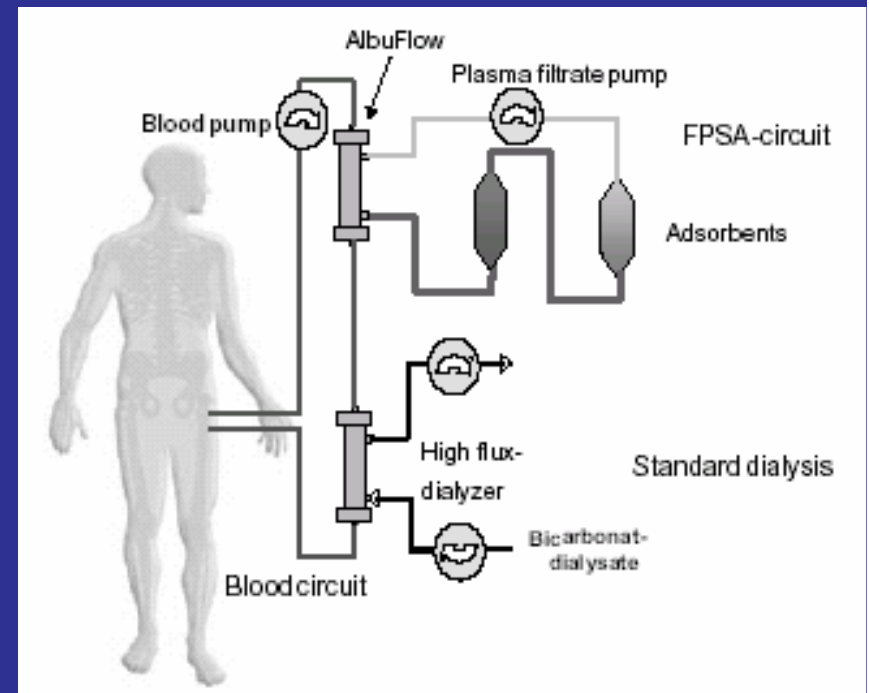
Pathophysiologische Grundlagen

- Elimination von Bilirubin
 - Albumin-Bindungskapazität ↑
- Elimination von Gallensäuren
 - ↓ Toxizität von hydrophoben Gallensäuren
- Elimination von Entzündungsmediatoren
 - proinflammatorische Zytokine (IL6, IL8, TNF α)
- Elimination von Ammoniak
 - ↓ HE

MARS

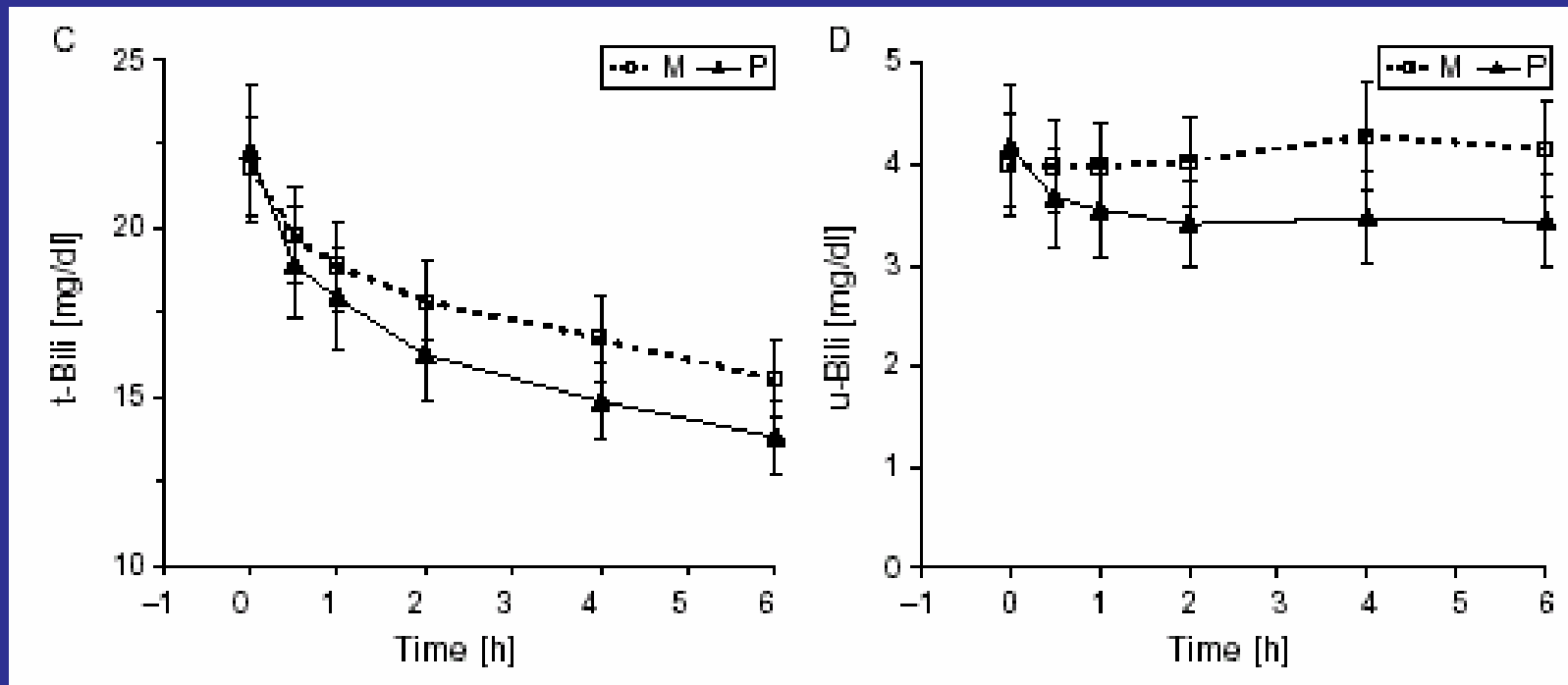


Prometheus



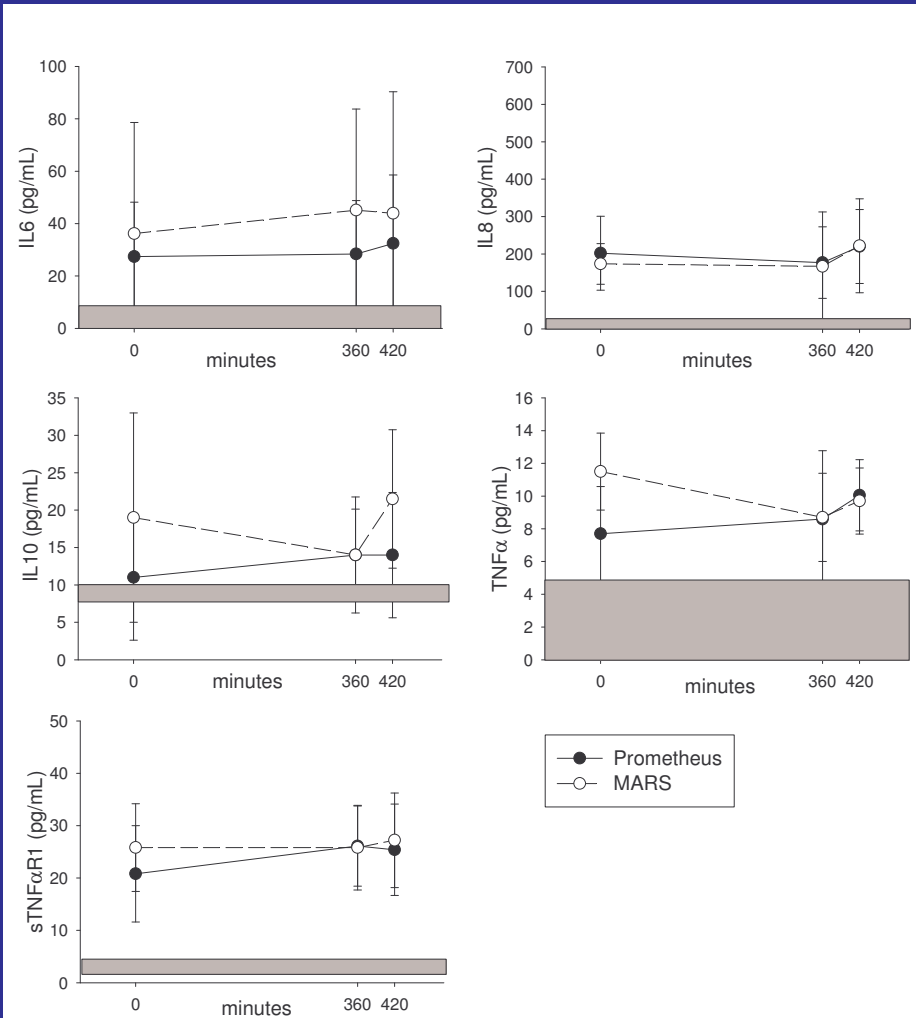
Mitzner et al., Ther Apher Dial 2006

MARS vs. Prometheus Bilirubin



Krisper et al., J Hepatol 2005

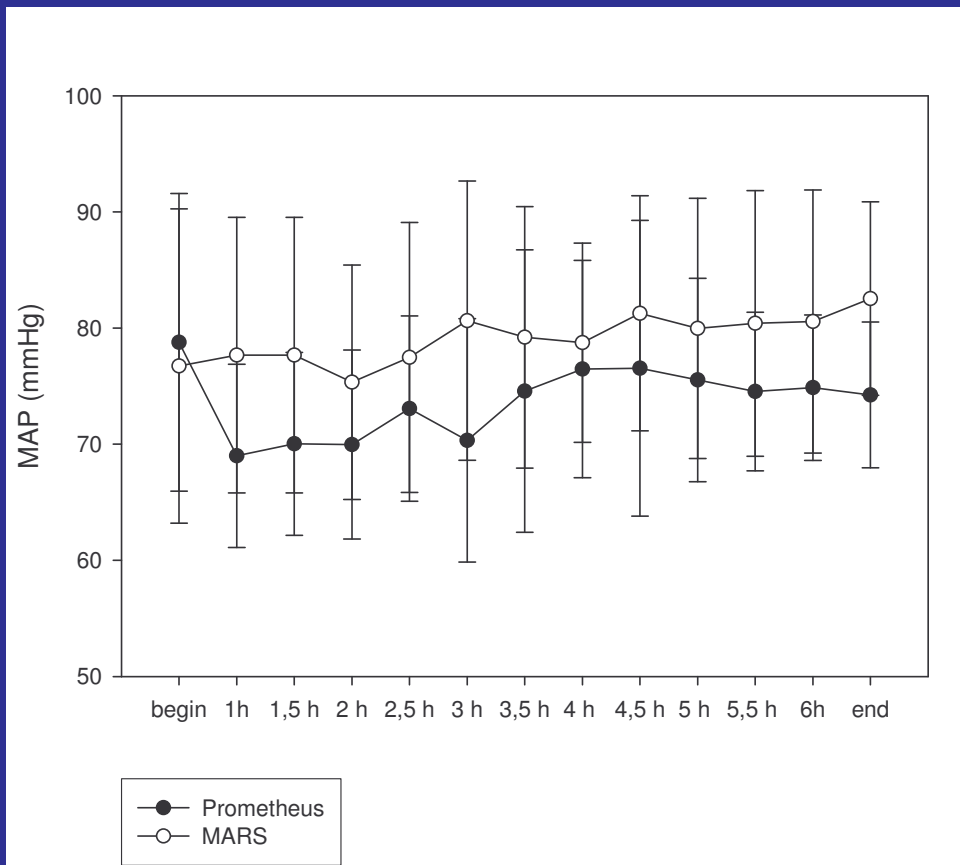
MARS vs. Prometheus Zytokine



*Stadlbauer et al.
Critical Care 2006*

MARS vs. Prometheus

Hämodynamische Effekte



Krisper & Stauber

*Nature Clinical
Practice Nephrology
(in press)*

Indikationen für ELS

- Akut-auf-chronisches Leberversagen
 - Progressive Hyperbilirubinämie
 - Therapieresist. HE / HRS
- Cholestatischer Pruritus (therapieresistent)
- Leberversagen nach Leberresektion ?
- Leberversagen nach LTX ?
- Akutes Leberversagen ?

Optimierte Standardtherapie

- **HRS**
 - Vasokonstriktor low-dose (Terlipressin 3 mg/d oder Noradrenalin) plus Humanalbumin 1g/kg i.v.
- **HE**
 - L-Ornithin-L-Aspartat 20-40 g/d i.v.
- **Cholestatischer Pruritus**
 - Cholestyramin
 - Opiat-Antagonisten (Naltrexon p.o., Naloxon s.c.)

ELS in Graz 2002-2006

- 26 Pat – ca. 100 Behandlungen
 - ACLF (n=14)
 - Destruierende Cholangitis (n=4)
 - Leberresektion (n=4)
 - St.p. LTX (n=3)
 - Akutes Leberversagen (n=1)
- 8/26 lebend entlassen
 - 6/8 zur LTX überbrückt
 - 2/8 zur Regeneration überbrückt

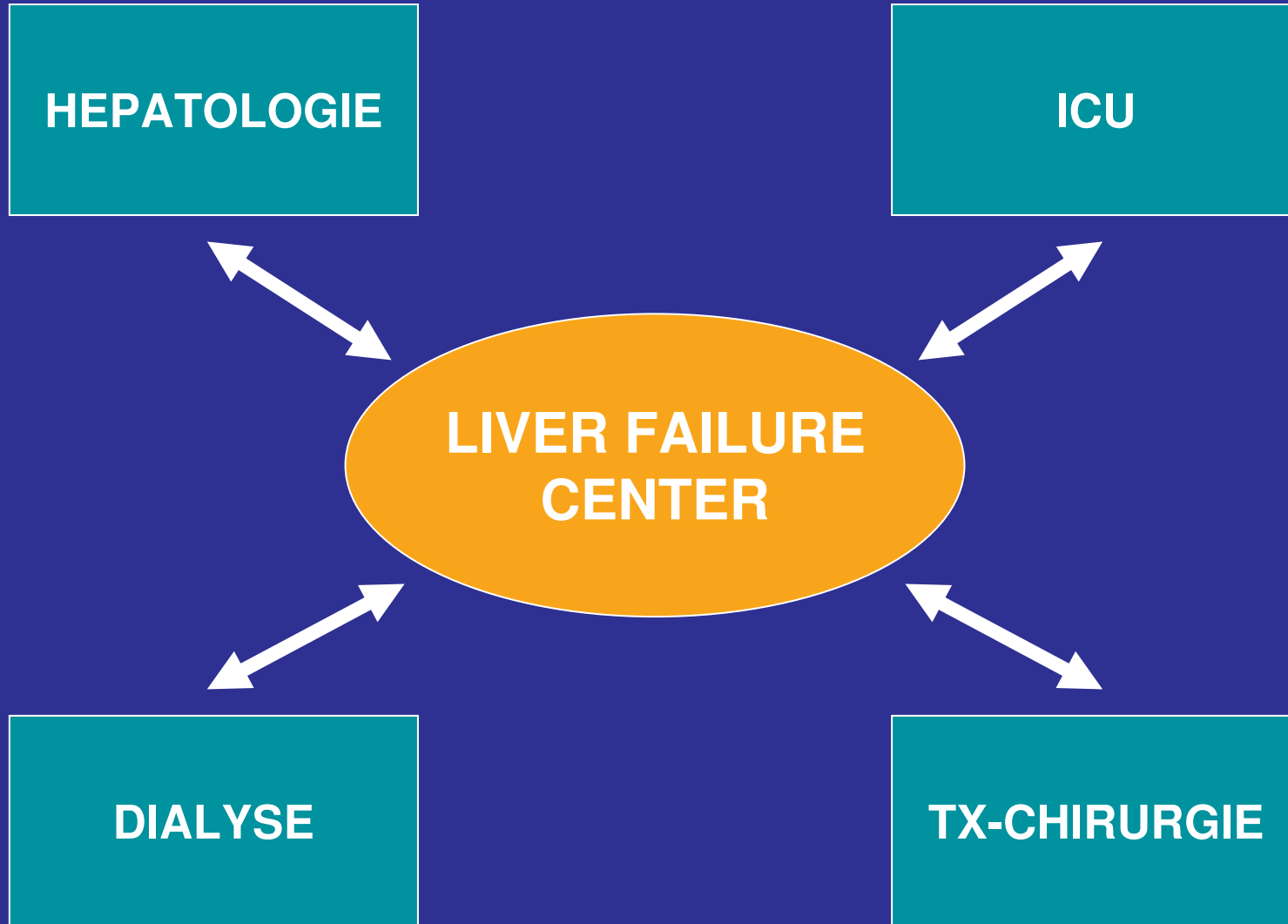
HEPATOLOGIE

ICU

**LIVER FAILURE
CENTER**

DIALYSE

TX-CHIRURGIE



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!