

## ONBEHEERDE AFDRUK

### Leverfalen, acuut (ALF) bij volwassene (BPPC-protocol)

<b>Versie</b>	1
<b>Publicatiedatum</b>	maandag 27 februari 2017, 13:41:47
<b>Status</b>	Gepubliceerd
<b>Afdeling</b>	-

**Wijzigingen ten opzichte van vorige versie:**

---

## Protocol acuut leverfalen LUMC

### Algemeen

#### Inleiding

Acuut leverfalen is een syndroom veroorzaakt door massale levercelnecrose in een voorheen gezonde lever. In Nederland presenteren zich ongeveer 100 patiënten per jaar met acuut leverfalen. Verstoring van leverfunctie leidt tot icterus, encefalopathie en stollingsstoornissen. De definitie van acuut leverfalen is het optreden van encefalopathie en een spontaan verlengde INR >1,5 bij een patiënt met een voorheen normale leverfunctie en een ziekte duur korter dan 26 weken. Een onderscheid kan gemaakt worden tussen hyper acuut (<7 dagen), acuut (7-21 dagen) en subacuut (21 dagen tot 26 weken) leverfalen. Behandeling van acuut leverfalen dient multidisciplinair plaats te vinden. Bij de behandeling dient de MDL-arts, de intensivist, de transplantatiechirurg en zo nodig de levertransplantatie anesthesioloog te worden betrokken.

#### IC/MC opname

Behandeling van patiënten met graad 1 encefalopathie kan, mits er geen sprake is van orgaan falen of een bewakingsindicatie, op de afdeling plaatsvinden. Bij multiorgaanfalen, encefalopathie graad 2 of hoger, een andere bewakingsindicatie of plaatsing op de high urgency (HU) transplantatie lijst wordt de patiënt behandeld op de IC/MC.

#### Pathofysiologie

De etiologie van leverfalen is variabel. De meest voorkomende oorzaken zijn paracetamol intoxicatie, geneesmiddel idiosyncrasie, virale hepatitis, auto immuun hepatitis en ischemie van de lever.

#### Diagnostiek

Diagnostiek begint met een uitgebreide (hetero)anamnese en lichamelijk onderzoek. Tevens wordt aanvullend laboratorium en beeldvormend onderzoek ingezet. Eventueel kan bij twijfel over de diagnose een leverbiopsie worden verricht. Zo nodig wordt een medicatie overzicht bij de apotheek opgevraagd.

#### Laboratoriumdiagnostiek

Algemeen	Bloedgroep, kruisbloed, irregulaire antistoffen, Coombs test,
Stolling	PTT, APTT, INR, Factor V
Hematologie	Hb, Leucocyten en diff, trombocyten
Chemie	Na, K, ureum, Mg, Cl, Calcium, Bicarbonaat, Fosfaat, creatinine, glucose, LDH, ceruloplasmine, ferritine, Fe, TIJBC, pseudo cholinesterase, ethanol
Lever parameters	ASAT, ALAT, GGT, AF, Bilirubine (totaal en direct), albumine
Toxicologie	Toxicologie screening, paracetamol spiegel
Virale testen	HBsAg, anti-HBc IgG en IgM, anti-HBs, HBV-DNA, anti-HIV1/2, IgG en IgM tegen HAV en HEV, en tegen CMV, EBV, HSV, Parvo B19, adenovirus, anti HCV antistoffen, HCV RNA, CMV, EBV, HSV, Parvo B19, adenovirus
Auto immuun	ANA, anti SMA, anti LKM, SLA, AMA, Immuunglobulines
Bloedgas	Bloedgas inclusief lactaat en ammoniak
Overig	Zwangerschapstest

#### Beeldvorming

CT(A) en/of echo doppler van het abdomen is essentieel vanwege diagnostiek en voor een eventuele transplantatie procedure en wordt bij elke patiënt met acuut leverfalen verricht.

Dit geldt tevens voor echografie van het hart welke met spoed moet worden verricht.

## Prognosebepaling

Overall zal ongeveer 40% van de patiënten met acuut leverfalen spontaan herstellen met supportive care. Prognose is o.a. afhankelijk van de oorzaak van het acuut leverfalen, de ernst van encefalopathie en de leeftijd (<10 en >40 jaar is ongunstig). Voor het bepalen van de prognose en de indicatiestelling voor levertransplantatie wordt gebruikgemaakt van twee gevalideerde prognostische modellen (de King's College- en voor virale hepatitis eventueel tevens de Clichy-criteria).

### Ongunstige etiologie

Etiologie geassocieerd met slechtere prognose is non A/non B hepatitis, ziekte van Wilson, Budd Chiari syndroom, paddenstoelen intoxicatie, auto immuun hepatitis en idiosyncratische drug reactie.

### Ernstige encefalopathie bij presentatie

Graad 3-4 encefalopathie bij presentatie is een marker voor slechte prognose.

### Kings college criteria

*Leverfalen veroorzaakt door paracetamol-intoxicatie*

pH <7.3 of alle van de volgende criteria: PTT >100 seconden (INR >6.5), Creatinine >300 umol/l en encefalopathie graad 3/4

*Leverfalen niet veroorzaakt door paracetamol-intoxicatie*

PTT > 100 seconden (INR >6.5) en encefalopathie aanwezig (elke graad), of 3 van de volgende criteria aanwezig:

1. leeftijd <10 of >40
2. Ongunstige etiologie (zie boven)
3. Icterus begonnen langer dan 7 dagen voor het ontstaan van encefalopathie
4. PTT > 50 seconden (INR 3,5)
5. Bilirubine > 300 umol/l

### Clichy criteria

Hepatische encefalopathie graad 3 of 4

Factor V <20% bij patiënten <30 jaar

Factor V <30% bij patiënten >30 jaar

### Lactaat

Een persisterend hoog lactaat (3,5 mmol/L) na adequate vloeistof resuscitatie is, met name bij paracetamol intoxicatie, geassocieerd met een slechte prognose. Overweeg bij deze patiënten, onafhankelijk van de Kings College criteria, aanmelden voor levertransplantatie

### Fosfaat

Een persisterend hoog fosfaat tijdens het klinisch beloop is geassocieerd met een slechtere uitkomst. Een dalend fosfaat kan een marker zijn van herstel van de lever. Fosfaat kan uiteraard worden beïnvloed door een concomittante nierinsufficiëntie.

## Inschatting encefalopathie

### Encefalopathie graad

Graad I	Slapeloosheid, verminderd concentratievermogen, ontremd gedrag, tremor
Graad II	Verergering van slaapproblemen, desoriëntatie in tijd, plaats en/of persoon
Graad III	Verergering van hierboven genoemde symptomen, angstig of bizar gedrag
Graad IV	Bewusteloosheid, coma, afwezigheid van persoonlijkheidskenmerken

Encefalopathie graad moet frequent worden vervolgd en minimaal elke verpleegkundige dienst worden vastgelegd. Bij vroeg stadium encefalopathie kan gebruikt gemaakt worden van een number connection test om de ernst van encefalopathie in de tijd te vervolgen.

## Algemene behandeling

### Algemeen

De belangrijkste initiële behandeling bij acuut leverfalen is het bieden van optimale supportieve care.

### Thuismedicatie

Stop alle niet essentiële medicamenten in elk geval van leverfalen maar vooral als gedacht wordt aan een eventuele toxisch medicamenteuze oorzaak.

### Streef bloeddruk, inotropica en vulling

Handhaving van de mean arterial pressure (MAP) op ten minste 65 mmHg door monitoring van volumestatus, vochtbeleid en gebruik van vasopressoren (eerste keus noradrenaline). Bij vasopressie refractaire shock behandelen met steroïden (3 dd 100 mg hydrocortison). Bij sterke verdenking op ICP stijging streef MAP verhogen naar 80 mm Hg. Het gebruik van (non invasieve) cardiac output meting middels een Swan Ganz catheter of een EV-1000 monitoring is zeer wenselijk. Alhoewel patiënten initieel ondervuld kunnen zijn moet overhydratie moet worden vermeden vanwege verergering van cerebraal oedeem.

### Monitoring en laboratorium controles

Monitoring en correctie van elektrolyten (inclusief natrium, calcium, magnesium) en glucose. Tweemaal daags controle van ASAT, ALAT, ammoniak en bilirubine. Vier maal daags controle van stolling, hematologie, chemie en bloedgas.

### Veneuze en arteriële toegang

Bij opname op IC/MC laagdrempelig echo geleid inbrengen van centrale en arteriële lijn. CVVH lijn liefst in de lies vanwege mogelijk compromitteren van de veneuze afvloed van de hersenen en de centrale lijn in de jugularis (in verband met non invasieve cardiac output monitoring). Subclavia is als locatie minder wenselijk gezien het risico op bloedingen. Liefst een EV1000 arteriële lijn in de lies inbrengen (voorkeur boven conventionele arteriële lijn in de radialis) teneinde cardiac output monitoring mogelijk te maken.

### Intubatie

Intubatie en kunstmatige beademing bij encefalopathie graad 3 of hoger als anticipatie op dreigende apneu en voorkomen van aspiratie. Bij beademing wordt gestreefd naar lage tidal volumes (4-6 ml/kg IBW), normo pH (gezien effect van acidose op ICP) en normoxie.

### Hypertensie

Behandeling van hypertensie primair met esmolol of labetalol. Vermijd vaatverwijders zoals nitroprusside vanwege mogelijke effecten op cerebrale autoregulatie.

### Stress ulcer profylaxe

Bij acuut leverfalen altijd starten met een protonpomp remmer ter voorkomen van stress ulcera. Cave interacties van protonpompremmers met andere medicamenten.

### N-acetylcysteïne

N-acetylcysteïne (NAC) altijd geven bij zowel (verdenking op) paracetamolintoxicatie als bij andere oorzaken. De oplaaddosering is 150 mg/kg i.v. in 5% glucose gedurende 1 uur. De onderhoudsdosering is iedere 4 uur 75 mg/kg, bij klinisch en biochemisch herstel kan NAC worden gestaakt. NAC wordt ook toegediend bij onduidelijkheid over de oorzaak van leverfalen en bij niet door paracetamol veroorzaakt acuut leverfalen.

### Lactulose

Het geven van lactulose en eventueel neomycine/rifaximine oraal heeft in tegenstelling tot chronische leverziekte geen effect op de hepatische encefalopathie bij acuut leverfalen. Het geven van lactulose per os wordt dan ook ontraden, mede gelet op het ontstaan van gasvorming in de darmen en de problemen die dit kan geven bij een eventuele levertransplantatie. Wel kan worden gestart met polyethleenglycolen zoals movicolon aangezien in een kleine studie is gebleken dat dit tevens een effectieve behandeling van encefalopathie kan zijn en niet geassocieerd is met gasvorming alhoewel dit niet in de setting van acuut leverfalen is onderzocht.

### Voeding

Bij voorkeur starten met enterale voeding, zo nodig via een duodenumsonde. Bij hogere encefalopathie graden duodenumsonde alleen inbrengen in een geïntubeerde en geseedeerde patiënt vanwege kans op ICP stijging bij

inbrengen van de sonde. Bij langduriger insufficiënte enterale voeding parenterale voeding starten. Zo nodig wordt naast voeding (enteraal of parenteraal) glucose gesuppleerd om hypoglycemieën te voorkomen.

## Hersenoedeem en ICP

Verhoging van de ICP en hersenoedeem is de belangrijkste oorzaak van overlijden bij acuut leverfalen. Cerebraal oedeem komt voor in 35% van de patiënten met graad 3 encefalopathie en 80% van de patiënten met graad 4 encefalopathie. Het komt frequenter voor bij hyperacuut leverfalen dan bij minder acute vormen van leverfalen.

### Koelen

Koelen tot normothermie bij koorts (streef 35-37C), geen paracetamol toedienen maar koelen met koelmatras en bairhugger. Het induceren van diepere hypothermie heeft bij leverfalen geen aangetoonde meerwaarde.

### Head up positie

Positie in bed: altijd 30 graden head up positie.

### Insulten

Insulten behandelen in overleg met neuroloog, geen routinematige insult profylaxe toepassen.

### Pijn en sedatie

Pijn behandelen, liefst met kortwerkende middelen. Sedatie met kortwerkende middelen. Er kan beter gekozen worden voor propofol en/of remifentanyl in plaats van bijvoorbeeld midazolam en langer werkende opiaten. Propofol verlaagt tevens de ICP en is effectief als insult preventie. Remifentanil wordt niet renaal of hepatisch geklaard en heeft een hele korte halfwaardetijd zodat frequent neurologisch beoordelen mogelijk wordt bij het gebruik hiervan. Remifentanil kan gedoseerd worden in een dosis van 5-15 ug/kg/uur. Start de pomp op 3 ug/kg/uur, zonder een bolus te geven, en controleer de RASS score na 5 minuten. Als RASS = -5 verlaag de pomp met 1 ug/kg/uur (of zonedig meer), bij RASS >2 verhoog de pomp met 1 ug/kg/uur (of zonedig meer). Bij alle andere RASS scores vervolg en herbeoordeel de dosering elke 2 uur. Remifentanil is alleen geschikt voor sedatie van geintubeerde patiënten gezien de krachtige ademdepressie die kan optreden. Dexmedetomidine wordt hepatisch gemetaboliseerd via glucuronidatie en cytochroom P450 en is derhalve minder geschikt voor sedatie van patiënten met acuut leverfalen. Ook clonidine wordt met name hepatisch geklaard.

### Uitzuigen

Endotracheaal uitzuigen minimaliseren maar wel secreten uitzuigen.

### Vochtbalans

Overvulling en positieve vochtbalans moet zo veel mogelijk worden vermeden.

### Natrium

Hyponatriemie vermijden en liever nog streven naar hoog normaal natrium (145-155 mmol/l)

### CT scan

Bij iedere patiënt met leverfalen en een encefalopathie graad 3 of hoger dient een CT scan van de hersenen te worden gemaakt om andere oorzaken van neurologische verslechtering (zoals bloeding) uit te sluiten. Tevens kan de scan dienen als uitgangswaarde voor vervolgscaans.

### ICP meting

Invasieve intracraniale drukmeting leidt tot een betere monitoring van de ICP maar lijkt geen effect op mortaliteit te hebben. Aan de andere kant is het invasief meten van de ICP niet zonder morbiditeit. Het inbrengen van een ICP meter kan worden overwogen bij patiënten met hooggradige encefalopathie en/of snelle progressie. Dan wordt liefst gekozen voor een epidurale meter en altijd voorbehandeld met een eenmalige gift novoseven.

Klinische tekenen van ICP verhoging zijn onder andere hypertensie, bradycardie, wisselend ademhalingspatroon, agitatie, hypertonie, myoklonieën, insulten en abnormale pupilreflexen. Wel is het van belang te onderkennen dat klinische symptomen van verhoogde ICP bij acuut leverfalen onbetrouwbaar zijn.

Zeker als patiënten, bijvoorbeeld op grond van onrust, moeten worden gesedeerd en niet te beoordelen zijn dient op vaste tijden beeldvorming middels beeldvorming zoals CT, echos van het oog (optical nerve sheath diameter) of trans

craniele Doppler (door de klinische neurofysiologie of de IC) te worden verricht. Bij sedatie dienen regelmatig "wake up calls" uitgevoerd te worden om de neurologie te vervolgen.

### Interventies

Bij (sterke verdenking op) verhoogde ICP start met toediening van mannitol (0,5-1 g/kg) in 30 minuten. De toediening kan worden herhaald zo lang de serumosmolaliteit onder 320 mosmol/kg blijft. Mannitol kan bij een patiënt met bijkomende nierinsufficiëntie leiden tot volume overload en een ATN beeld veroorzaken of verergeren. Bij patiënten met een nierinsufficiëntie kan daarom beter gekozen worden voor hypertoon zout.

Toediening van hypertone zoutoplossing met als doel het serumnatrium tussen 145 en 155 mmol/l te houden voorkomt (verdere) stijging van de ICP. Start met inductie van hypernatremie bij patiënten met graad 3-4 encefalopathie en/of sterk verhoogde ammoniak levels (>150 umol/l).

Hyperventilatie leidt wel tot ICP verlaging maar het is niet zinvol dit langdurig toe te passen. Inductie van hypothermie is omstreden en wordt in het LUMC niet toegepast wel dient actief normothermie te worden nagestreefd. Toediening van indomethacine is mogelijk effectief in het voorkomen van hersenoedeem maar dit dient nog in follow up studies te worden bevestigd. Zijn al deze interventies niet in staat de ICP te verlagen dan kan een barbituraat coma worden overwogen.

### Stollingscorrectie

Bij iedere patiënt met leverfalen wordt gestart met intraveneus vitamine K (10 mg 1dd). Het corrigeren van stollingsafwijkingen met FFP of factoren concentraat belemmert het vervolgen van de leverfunctie en dus de beoordeling van de noodzaak voor transplantatie. Ook is het veelal niet zo dat patiënten met leverfalen een anti coagulant fenotype hebben gezien zij door het gelijkmatig tekort aan zowel pro als anticoagulante factoren een gebalanceerd hemostatisch defect hebben. In geval van bloedingen of invasieve ingrepen met een hoog bloeding risico (waaronder niet wordt verstaan het inbrengen van centrale lijnen) dient uiteraard wel te worden gecorrigeerd middels trombocyten, plasma, fibrinogeen en eventueel recombinant factor 7.

Wel is het zo dat als er voor een patient een lever is geaccepteerd voor transplantatie er direct begonnen kan met correctie van de stolling zodat dit niet pas in de eerste fase van de ingreep hoeft te gebeuren. Corrigeer stolling zo nodig in overleg met de hemostase omdat infusie van grote volumina plasma soms nodig is maar relatief ongewenst aangezien een positieve vochtbalans leidt tot oedeem en dit lastig is tijdens de transplantatie.

### Steroiden

Voor corticosteroiden (prednison 40-60 mg per dag) behandeling is plaats bij leverfalen als gevolg van opvlamming van hepatitis B na onderbreken van immunosuppressieve therapie, vroege auto immuun hepatitis of alcoholische hepatitis, al is er mogelijk wel sprake van een hogere incidentie van infecties. Overleg met heaptollog bij twijfel over de indicatie.

### Antivirale middelen

Specifieke antivirale therapie wordt gestart bij virale hepatitis in overleg met de hepatologie.

### Antibiotica

Alle patienten met acuut leverfalen worden behandeld met SDD. Patiënten met en leverfalen hebben een gestoorde immunologische functie en een verhoogde kans op infecties, waaronder meer infecties met schimmels en gisten (met name *Aspergillus*) maar het nut van geheel profylactische antibiotica is niet aangetoond. Echter bij tekenen van infectie of hooggradige encefalopathie wordt volgens onderstaand schema laagdrempelig gestart met antibiotische en antifungale behandeling:

	Verwacht micro-organisme	Therapie van keuze	Duur therapie	Bijzonderheden
--	--------------------------	--------------------	---------------	----------------

<b>Bij stabiele haemodynamiek en cerebrale functie en afwezigheid van tekenen van infectie.</b>	Geen	SDD	Cefotaxim in eerste 4 dagen in kader van SDD	Er is geen indicatie voor het geven van andere profylaxe dan SDD bij patiënten in deze categorie.
<b>Bij aanwijzingen voor infectie of progressie naar hepatische encefalopathie graad III/IV.</b> - zonder antibiotische voorbehandeling.	Onbekende verwekker	SDD zonder cefotaxim zolang breed spectrum antibiotica worden toegediend  Cefuroxim 750 mg 3 dd iv + éénmalig gentamicine 6mg/kg iv  Alternatief bij nierfalen: ceftazidim 1000 mg 3 dd iv + flucloxacilline 1000 mg 4 dd iv	Afhankelijk van resultaat focusonderzoek en kweekuitslagen.  Bij negatieve bloedkweken na 48 uur en bij afwezigheid van een klinische werkdiagnose t.a.v. een vermoedde infectie overwegen de empirische antibiotische behandeling te staken.	Na focus onderzoek, inclusief analyse ascites, en afname van bloed-, ascites-, sputum- en urinekweken.  Dosering aan te passen aan de nierfunctie.  NB Invasieve schimmelinfecties (Aspergillus) kunnen optreden in deze populatie. Verricht zo nodig onderzoek hiernaar.  NB dit protocol betreft patiënten opgenomen op de ICU.
<b>Bij aanwijzingen voor infectie of progressie naar hepatische encefalopathie graad III/IV.</b> - zonder antibiotische voorbehandeling - met CVC in situ.	Onbekende verwekker, coagulase negatieve stafylokokken.	SDD zonder cefotaxim zolang breed spectrum antibiotica worden toegediend  Vancomycine 10 mg/kg 4 dd iv + éénmalig gentamicine 6mg/kg iv  Alternatief bij nierfalen: vancomycine + meropenem, doseringen aangepast aan de nierfunctie.	Idem	Idem
<b>Bij aanwijzingen voor infectie of progressie naar hepatische encefalopathie graad III/IV.</b> - na antibiotische voorbehandeling (waaronder SDD en/of norfloxacin) - met of zonder CVC in situ	Onbekende verwekker.	SDD zonder cefotaxim zolang breed spectrum antibiotica worden toegediend  In overleg met INZI/MM.  Meropenem 500 mg 4 dd iv + vancomycine 10 mg/kg 4 dd iv + anidulafungin 100 mg 1 dd iv (na een oplaaddosis van 200 mg iv)	Idem	Idem  <b>NB dit protocol betreft patiënten opgenomen op de ICU.</b>

## Ondersteunende interventies: CVVH

In het verleden werden patiënten met acuut leverfalen behandeld met MARS therapie. Echter, gezien het ontbreken van studies die het nut hiervan aantonen wordt MARS-therapie sinds medio 2015 niet meer toegepast. In het geval van acuut leverfalen zijn de indicaties voor het starten van CVVH:

High urgency wachtlijst plaatsing en een van de volgende criteria

- a. Verlies van nierfunctie
- b. Verhoogd en/of stijgend ammoniak
- c. Encephalopathie graad 2 of hoger

Acuut leverfalen, maar (nog) niet op high urgency wachtlijst geplaatst en een van de volgende criteria:

- a. Verlies van nierfunctie
- b. Ammoniak >150
- c. Encephalopathie graad 2 of hoger

Doelen van het starten van CVVH zijn met name klaring van ammoniak te verhogen en een positieve vochtbalans te voorkomen.

## Levertransplantatie

Levertransplantatie leidt tot een sterke verlaging van de mortaliteit van acuut leverfalen bij geselecteerde patiënten. De een jaar survival na levertransplantatie is meer dan 80%. Op basis van overleg binnen het transplantatie team, de prognostische scores, de oorzaak van het leverfalen en co morbiditeit kan besloten de patiënt op een wacht lijst voor (high urgency) transplantatie te plaatsen.

De procedure voor het aanmelden van een patiënt, de perioperatieve zorg en de postoperatieve zorg van levertransplantatie worden beschreven in aparte protocollen in Iprova.