

## Acuut en chronisch leverlijden en complicaties hiervan

### Inleiding

#### 1. Terminologie leverfalen:

Acuut Leverfalen : leverfalen bij een patiënt die voorheen geen chronisch leverlijden had. Deze patiënten kunnen op de wachtlijst voor een High Urgency Transplantatie (zgn. code 0)

Acuut op Chronisch Leverfalen: leverfalen bij een patiënt die voorheen wel chronisch leverlijden had. Deze patiënten komen niet in aanmerking voor een High Urgency Transplantatie. Allocatie gebeurt klassiekf via de MELD classificatie.

#### 2. Score systemen en definities:

**A. MELD score** (Model for End stage Liver Disease) : een score voor inschatten ernst van chronisch leverlijden, gebaseerd op serum creatinine, bilirubine en INR. Hoe hoger de score, hoe zwaarder ziek de patiënt. Maximum 40. Terug te vinden in LabView.

$$\text{MELD Score} = (0.957 * \ln(\text{Serum Cr}) + 0.378 * \ln(\text{Serum Bilirubin}) + 1.120 * \ln(\text{INR}) + 0.643) * 10$$

[Link](#)

**B. Child Pugh classificatie:** een score voor inschatten ernst van chronisch leverlijden. Som van de score van 5 variabelen.

	1	2	3
<b>Ascites</b>	Geen	Matig	Tense ascites
<b>Encefalopathie</b>	Geen	Graad I-II	Graad III-IV
<b>Serum albumin (g/dL)</b>	>3.5	2.8-3.5	<2.8
<b>Serum bilirubine (mg/dL)</b>	<2	2-3	>3
<b>PT%</b>	>65	40-65	<40

Child A: 5-6 punten

Child B: 7-9 punten

Child C: 10-15 punten

### **C. Hepatische encefalopathie:**

Graad 0 - I: Subklinisch, enkel detecteerbaar door psychomotorische testen (bv. connectietekentest).

Graad I: Lichte confusie, euforie of depressie, aandachtsstoornissen, lichte moeilijkheden bij mentale activiteit, prikkelbaarheid, inversie van dag- en nachtritme.

Graad II: Confusie, letargie, grote moeilijkheden bij mentale activiteit, onaangepast gedrag, intermitterend verlies van oriëntatie.

Graad III: Slaperig maar wakker, onmogelijkheid om mentale activiteiten uit te voeren, verlies van oriëntatie in tijd en ruimte, amnesie, woede uitbarstingen, onverstaanbaar praten.

Graad IV: Coma

## Acuut Leverfalen

### *Inleiding.*

**Leverwacht verwittigen** (intranet/wachlijsten/intensieve zorgen IC01): Gezien indicatie en timing voor levertransplantatie. Deze zal overleggen met hepatoloog van wacht en leverchirurg van wacht

### *Achtergrond*

### *Praktische aanpak*

#### **Anamnese:**

- Ethyl
- Medicatie (paracetamol, ...)
- Drugs (cocaïne, ...)
- Reizen naar buitenland
- Familiale anamnese
- Beroepsanamnese

#### **Klinisch onderzoek:**

- Nagaan klinische tekenen chronisch leverlijden (pas op veel tekens kunnen ook bij acuut leverfalen voorkomen): spiders, palmar erytheem, oedeem, ascites, voedingsstatus, encefalopathie (flapping tremor!), ...

#### **Labo:**

- Grote complet
- Factor V
- Bloedgroep
- Cholesterol
- IgA (verhoogd bij alcoholisch leverlijden), IgG (verhoogd bij autoimmuun oorzaken), IgM (verhoogd bij cholestatische pathologie)
- HepA IgM, HepBs AG, HepC AL, CMV IgM, HSV IgM, Varicella Zoster IgM, EBV IgM
- Alfa1 antitrypsine, alfa foetoproteïne
- Fe, transferine, ferritine
- Koper, ceruloplasmine
- Cryoglobulines, antimitochondriaal antilichamen (AMA), smooth muscle antilichamen (SMA), ANF, anti Liver Kidney Microsome (LKM)

### **Technische onderzoeken:**

- Echo abdomen – milt, ascites (+ punctie zo aanprikbaar), lever
- Duplex lever
- ECG
- Echo hart
- CT hersenen afh kliniek
- EEG ter detectie nonconvulsieve epilepsie bij encefalopathie III-IV, afh kliniek

### **Monitoring op IZ**

- Arteriele lijn
- Centraal infuus (cave stollingsstoornissen)
- Hoofd 20-30°
- Blaassonde met thermometrie en IAP meting
- Bewustzijn cfr. encefalopathie graden (hier link naar encefalopathie)
- Dag 1: Grote complet per 6-8 uur

### **Leverbiopt:**

- Indicatie in overleg leverwacht en hepatologie wacht.
- Percutaan, tenzij PT<50%, T<50 (dan transjugulair door interventionele radiologie)

### **Therapie**

Therapie zoals bij elke patiënt met multiorgaan falen.

#### *1. Aandachtspunten algemeen*

- Extra aandacht voor glycemie monitoring (cave hypoG)
- Sedatie met kortwerkende producten: propofol, remifentanyl
- Critical illness Related Corticosteroid insufficiency (CIRCI): Bij hypotensie synacthen test en opstarten solucortef
- IAP monitoring en zo nodig interventies om IAP te reduceren

- Overweeg intracraniele druk meting (epiduraal) ifv kliniek
- Voeding[8, 9]: Vanaf dag 1, preferentieel enteraal, 20-25 kCal/kg/d, nl. verhouding, geen eiwitbeperking. Soluvit, Vitalipid, Neurbion.

## 2. Medicamenteuze behandeling

- Konakion 10 mg IV
- N-acetylcysteine
  - Indicatie:
  - Dosis: IV 150 mg/kg over 15-60 min, dan 12.5 mg/kg/u ged. 4 u, dan 6.25 mg/kg/u.
  - Duur: tot sterk evidentie verbetering leverfunctie (opklaren encefalopathie, INR<1.5, dalende TA, ...)
- Antibiotica therapie
  - Rekening houden met voorafgaande kolonisatie, AB gebruik, hospitalisatie
  - Nosocomiaal: tazocin + fluconazole 200 mg
  - Community acquired: zinacef + fluconazole
- Geen plasma ter correctie INR, tenzij
  - Patiënt is aangemeld bij Eurotransplant voor levertransplant en op de lijst staat, nadien PT%20-25%, onmiddellijk preop 30-35%
  - Majeure bloeding

## 3. Encefalopathie

Hoe korter delay tussen icterus en encefalopathie, hoe meer kans op hersenoedeem (en hersenstam inklemming) en hoe hoger kans op spontane regeneratie leverfunctie

### *Algemeen:*

- hoogstand hoofd 20-30°
- temperatuur controle: 35-37.5°C
- intubatie en sedatie (graad 3)
- lactulose
  - Indien wakker en flapping tremor of encefalopathie
  - Indien gesedeerd op geleide van ammonium spiegel
  - stop of dosis verminderen als diarree of ileus/obstructie
  - Rectale toediening cave risico op perforatie en bloeding
- Ventilatie:

- normoventilatie (pCO<sub>2</sub> 30-40 mmHg)

#### 4. Ingeval van intracraniele overdruk:

- Diepe sedatie met propofol/ultiva
- Cerebrale perfusiedruk >50 mmHg – optimalisatie vulling en vasopressie met NOR
- Mannitol (0.25-0.5 g/kg IV bolus bij ICP>25 mmHg; monitor serum osm (<320))
- Hyperton zout:
  - Na<sup>+</sup> waarde van 145-155 mmol/L nastreven
  - Bolus: NaCl 3% 4 mL/kg
- Hyperventilatie
- Hypothermie: 32-33°C
- Thiopental : IV 5-10 mg/kg bolus, gevolgd door INF 3-5 mg/kg/u, bij ernstige slecht gecontroleerde overdruk
- Indomethacine: rescue therapie bij ongecontroleerde overdruk, IV 25 mg
- Géén steroiden

#### 5. Specifieke interventies ifv etiologie

- Amanita: Peni G 1 g/kg/d + N-acetylcysteine
- HSV: acyclovir: IV 30 mg/kg
- Autoimmuun hepatitis: IV methylprednisolone 60 mg/kg/d.
- HBV: PO lamivudine 100mg/d
- HELLP/Acute Fatty Liver of Pregnancy: bevalling

#### **Eurotransplant criteria voor High Urgency Levertransplantatie**

1. Acuut lever falen cfr. King's of Clichy criteria
2. Acuut graft falen (<15 d na transplantatie)
3. Wilson – rapidly progressive
4. Budd-Chiari – rapidly progressive
5. Levensbedreigend levertrauma
6. Anhepatisch secundair aan ALF met toxisch lever syndroom

**King's Criteria** voor transplantatie bij acuut leverfalen[3]

	Paracetamol	Niet paracetamol
<b>Absoluut criterium</b>	pH<7.3	INR>6.7
<b>of</b>	<b>Alle 3 volgende</b>	<b>3 vd volgende</b>
	INR>6.7	nonA nonB of drug induced of halothaan
	Creatinine>3.4 mg/dL	interval icterus en encefalopathie > 7 d
	Encefalopathie III-IV	INR>4
		Bilirubine>17.5 mg/dL
		Leeftijd <10 jaar of >40 jaar

**Clichy criteria** voor levertransplantatie bij acuut leverfalen van virale etiologie[4]:

- Encefalopathie III-IV
- Factor V: <20% als <30 j of <30% als >30 j

## ***Acuut op Chronisch leverlijden***

Zoals bij elke patiënt met multiorgaan falen.

### Large volume ascites:

Ascites punctie

Meet IAP voor en na

Echo controle voor confirmatie prik locatie

Verdoven met 18 g naald

Punctie met 14 g naald of pigtail catheter

### *Compensatie ascites:*

- 8g albumine /L ascites

### *Staal:*

- Biochemie:
  - Amylase
  - Albumine
  - Neutrofielen (vraag WBC differentiatie)
  - RBC
- Cytologie
- 20 mL in koppel hemokultuur flesjes (bedside geënt)

### *Interpretatie:*

- Neutrofielen >250/mm<sup>3</sup> = Spontane bacteriële peritonitis (SBP)
- RBC >50.000/mm<sup>3</sup>, suggestief voor HCC
- Serum ascites – albumine gradient (= serum alb – ascites alb) (SA-AG)

SA-AG ≥ 11 g/L	SA-AG < 11 g/L
Cirrose	Maligniteit



Hart falen	Pancreatitis
Nefrotisch syndroom	Tuberculose

Spontane bacteriële peritonitis

Hepatorenaal syndroom[5-7]:

Slokdarmvarices bloeding [12]:

Hyponatriëmie:

Meeste patiënten worden behandeld met diuretica

Richtlijnen natrium en diuretica:

Na <sup>+</sup> (mmol/L)	Creatinine	Diuretica	Vocht
<b>126-135</b>	Normaal	Ja	
<b>121-125</b>	Normaal	Ja, echter goed monitoren	
<b>121-125</b>	Gestegen	stop	Volume expansie
<b>≤120</b>		Stop	Volume expansie?

Encefalopathie:

*Achtergrond:*

Hoe korter delay tussen icterus en encefalopathie

- hoe meer kans op hersenoedeem (en hersenstam inklemmen)
- Hoe hoger kans op spontane regeneratie leverfunctie

*Algemeen:*

- hoogstand hoofd 20-30°
- temperatuur controle: 35-37.5°C

- intubatie en sedatie (graad 3)
- lactulose
  - Indien wakker en flapping tremor of encefalopathie
  - Indien geseedeerd op geleide van ammonium spiegel
  - stop of dosis verminderen als diarree of ileus/obstructie
  - Rectale toediening cave risico op perforatie en bloeding
- Ventilatie:
  - normoventilatie (pCO<sub>2</sub> 30-40 mmHg)

*Bij intracraniele overdruk:*

- Diepe sedatie met propofol/ultiva
- cerebrale perfusiedruk >50 mmHg – optimalisatie vulling en vasopressie met NOR
- mannitol (0.25-0.5 g/kg IV bolus bij ICP>25 mmHg; monitor serum osm (<320))
- hypertoon zout:
  - Na<sup>+</sup> waarde van 145-155 mmol/L nastreven
  - Bolus: NaCl 3% 4 mL/kg
- hyperventilatie
- Hypothermie: 32-33°C
- Thiopental : IV 5-10 mg/kg bolus, gevolgd door INF 3-5 mg/kg/u, bij ernstige slecht gecontroleerde overdruk
- Indomethacine: rescue therapie bij ongecontroleerde overdruk, IV 25 mg
- géén steroïden

Kunstleverbehandeling

Na overleg met leverwacht IZ, hepatologie, nefrologie, en eventueel leverchirurgie.

Criteria voor kunstlever behandeling:

- acuut op chronisch: uitlokkende factor + bili≥12 mg/dL
  - niet als: ongecontroleerde infectie, binnen 48u na GI bloeding, MAP<60mmhg, T<50 of INR>2.3
- primair biliare cirrose en onbehandelbare jeuk
- acuut leverfalen na uitgebreide hepatobiliaire heelkunde
- primary non-functie na levertransplantatie

## Complicaties van leverlijden

### **HRS**

#### **Hepatorenaal syndroom (HRS) [5-7]**

Consensus definitie International Club of Ascites

1. cirrose en ascites
2. serum creatinine >1.5 mg/dL
3. geen daling creatinine  $\leq 1.5$  mg/dL na  $\geq 48$  u stop diuretica en vulling (albumine 1 g/kg per dag tot max 100 gram/d)
4. geen shock
5. geen nefrotoxische medicatie
6. geen parenchymateus nierlijden cfr proteïnurie >500 mg/d, heamturie (>50 RBC/high power field), abnormaal echo nieren.

#### Type 1 HRS:

Snel progressief: serum creatinine x 2 tot een waarde >2.5 mg/dL in < 2 w

Vaak na voorafgaand event vb. spontane bacteriële peritonitis, hypotensie, ...

Slechte prognose

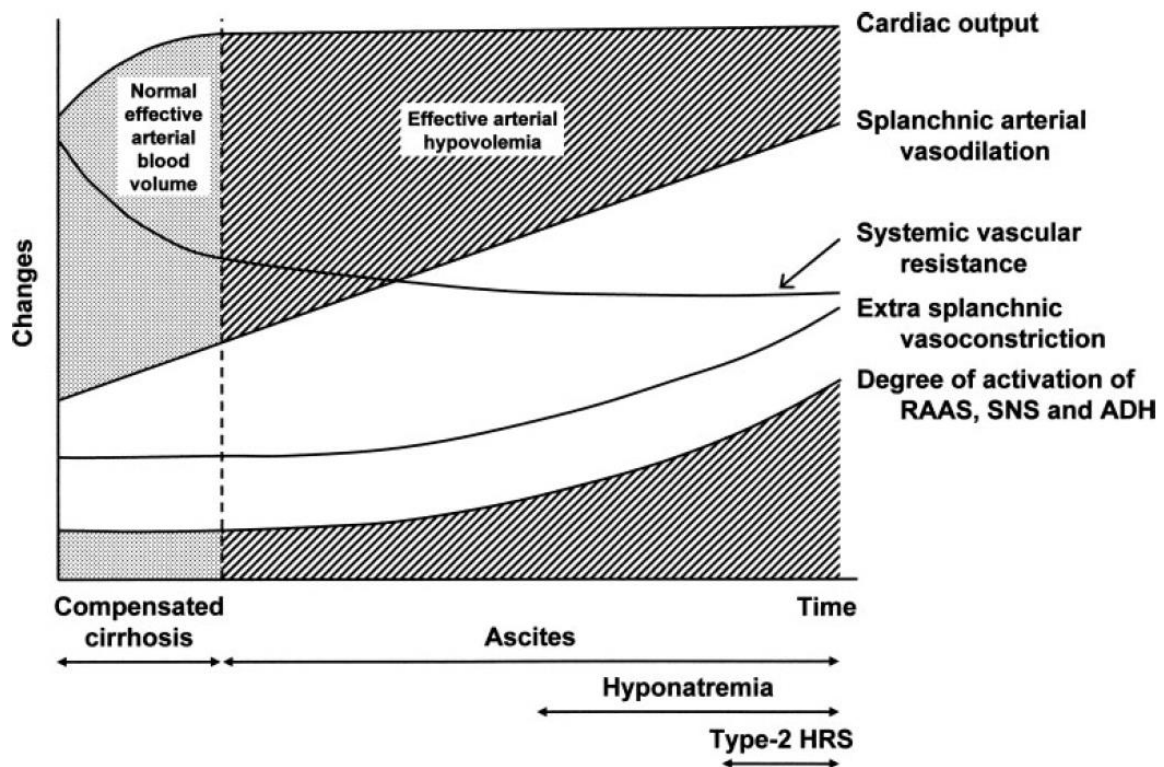
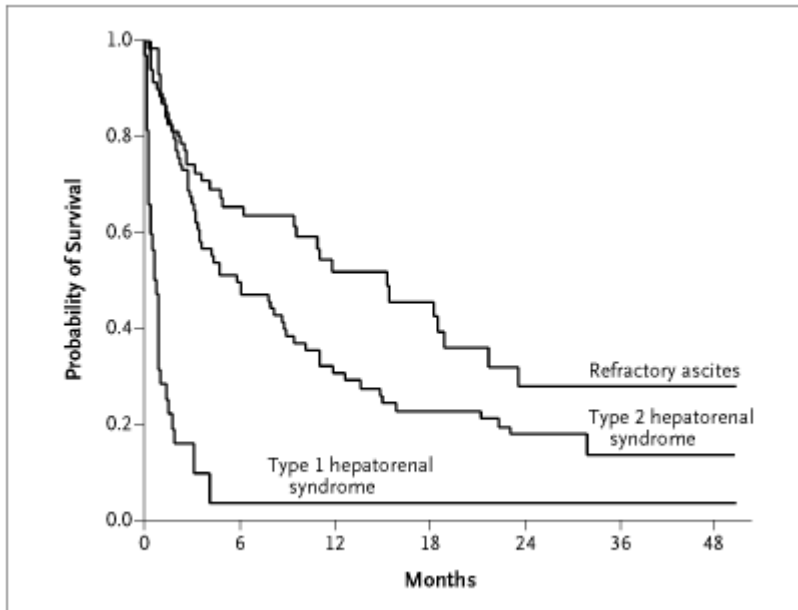
#### Type 2 HRS:

Matige nierinsufficiëntie (creatinine > 1.5 mg/dL), met een traag, progressief verloop

Vaak zonder voorafgaand event

Praktisch voor de IZ situatie:

- Acute nierinsufficiëntie bij patiënt met leverlijden (acuut en chronisch!)
- Uitsluiten andere etiologie van nierlijden (echo, urinesediment, ...)
- Niet reagerend op vulling
- Oliguur
- Natriurese <20 mmol/L



**Figure 2** Peripheral arterial vasodilation hypothesis and renal dysfunction in cirrhosis. In initial phases, when cirrhosis is compensated, the increase in splanchnic arterial vasodilation is compensated by an increase in cardiac output (hyperdynamic circulation). The effective arterial blood volume and the activity of renin-angiotensin (RAAS), sympathetic nervous system (SNS), and plasma antidiuretic hormone (ADH) are normal despite a reduction in systemic vascular resistance. With the progression of liver disease, splanchnic arterial vasodilation increases but the cardiac output does not. An effective arterial hypovolemia therefore develops, leading to activation of the RAAS and SNS and ADH. Systemic vascular resistance does not decrease due to vasoconstriction of extrasplanchnic organs. Type-2 HRS could be the extreme expression of renal vasoconstriction.

- 
- correctie volume status
- stop diuretica
- check IAP, en probeer IAH te corrigeren (vb. ascites punctie)
- Vasopressoren (positieve response in 40-60% van de patiënten):
  - Pressyn INF: tot 4 E/u, startdosis 2 E/u
  - Terlipressin IV: 0.5-2 mg/ 4-6 uur
    - Cave vasoconstrictie – monitor ECG, extremiteiten, lactaat, hersenoedeem
  - Noradrenaline
- Mogelijke alternatieve therapieën
  - TIPS, vooral bij HRS type 2
  - Leverdialyse[11]
  - Lever transplantatie

### **SBP**

- Antibiotica Therapie:
 

Rekening houden met voorafgaande kolonisatie, AB gebruik, hospitalisatie

  - Community acquired: augmentin
  - Noscomiaal: tazocin
  - Nadien : profylaxe met PO tavanic 400 mg/d
- Albumine[10]:
  - dag 1: 1.5g/kg
  - dag 3: 1 g/kg

### **Varicesbloeding**

Antibiotica therapie: Rekening houden met voorafgaande kolonisatie, AB gebruik, hospitalisatie

- Tavanic of Augmentin – 7 dagen

Terlipressin IV: 0.5-2 mg/ 4-6 uur

- Cave vasoconstrictie – monitor ECG, extremiteiten, lactaat, hersenoedeem

Nexiam

**Literatuur:**

1. Moore KP, Aithal GP: **Guidelines on the management of ascites in cirrhosis.** *Gut* 2006, **55 Suppl 6**:vi1-12.
2. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Mehta RL, Blei AT, Fontana RJ, McGuire BM, Rossaro L *et al*: **Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group.** *Crit Care Med* 2007, **35**(11):2498-2508.
3. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R: **Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure.** *Gastroenterology* 1989, **97**(2):439-445.
4. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, Degott C, Bezeaud A, Rueff B, Benhamou JP: **Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B.** *Hepatology* 1986, **6**(4):648-651.
5. Angeli P, Merkel C: **Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis.** *Journal of Hepatology* 2008, **48**(Supplement 1):S93-S103.
6. Arroyo VMD, Fernandez JMD, Ginès PMD: **Pathogenesis and Treatment of Hepatorenal Syndrome.** *Semin Liver Dis* 2008(01):081-095.
7. Fabrizi F, Martin P, Messa P: **Recent advances in the management of hepato-renal syndrome (HRS).** *Acta clinica Belgica* 2007(2):393-396.
8. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Muller MJ *et al*: **ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease.** *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2006, **25**(2):285-294.
9. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C *et al*: **ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care.** *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2006, **25**(2):210-223.
10. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M *et al*: **Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.** *The New England journal of medicine* 1999, **341**(6):403-409.
11. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, Berger ED, Lauchart W, Peszynski P, Freytag J *et al*: **Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial.** *Liver Transpl* 2000, **6**(3):277-286.
12. Garcia-Tsao G, Bosch J: **Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis.** *N Engl J Med*, **362**(9):823-832.