

Akutes Leberversagen

Internistische Therapieoptionen vs. Leber-Transplantation?

bng-Workshop
HEPATOLOGIE

LAGO Hotel am See
Friedrichsau 50
89073 Ulm/Donau

Freitag 14. Juli 2023
16:00 bis 20:00 Uhr

Samstag, 15. Juli 2023
9:00 bis 13:00 Uhr

bng Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Heinz Zoller

Medical University of Innsbruck, Austria

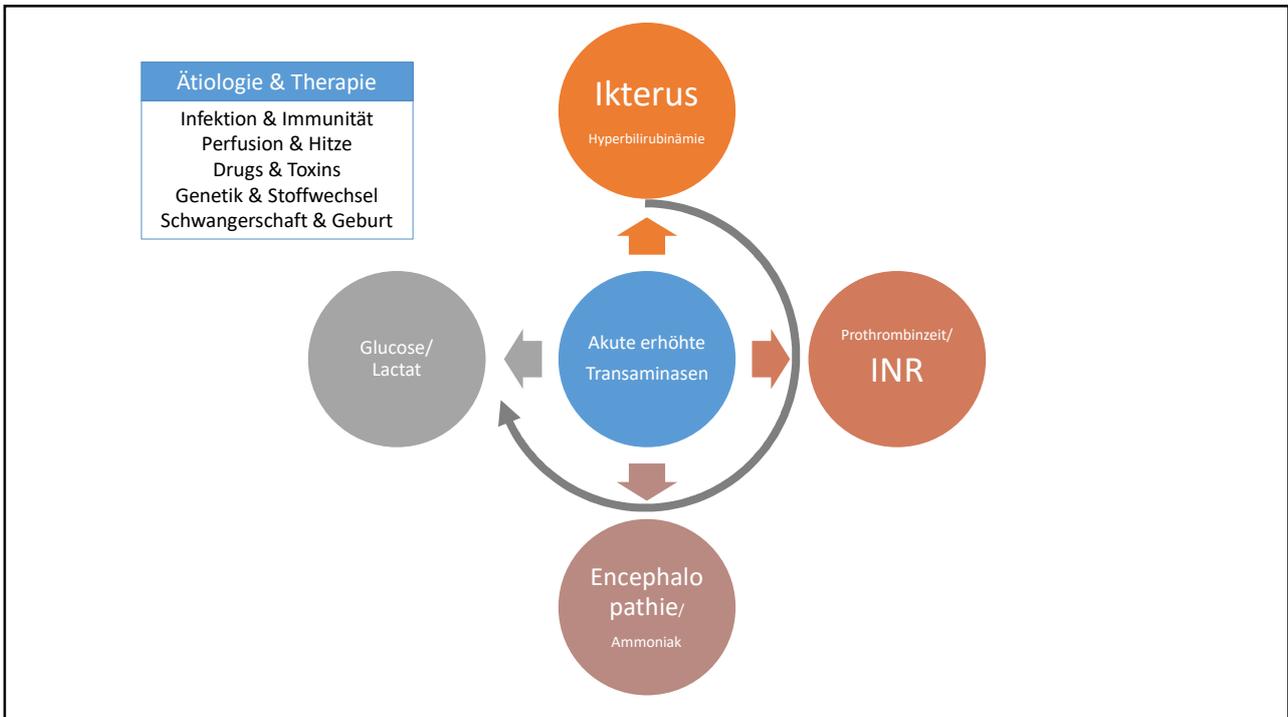
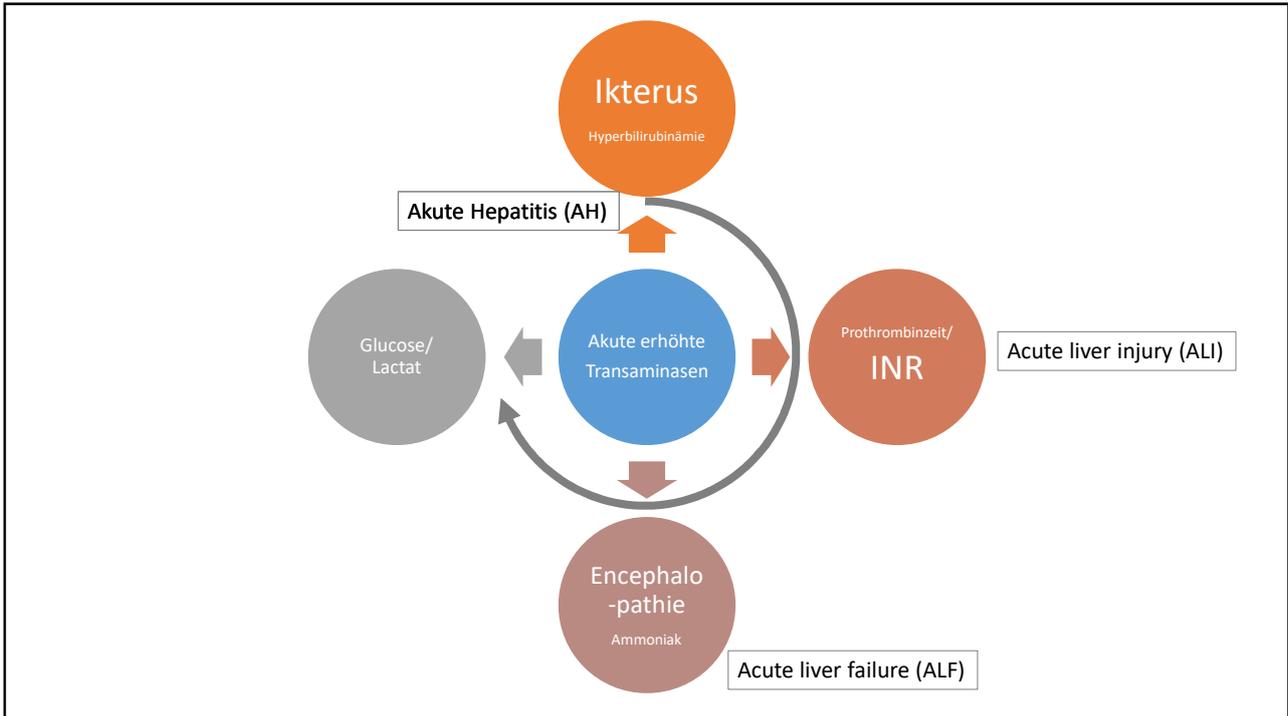
Department of Medicine I

Gastroenterology, Hepatology, Endocrinology & Metabolism

Christian Doppler Laboratory on Iron and Phosphate Biology

Disclosures

- Employment: Medical University of Innsbruck
- Lecture fees: Gilead, Kedrion, Medice, Pfizer, Pharmacosmos, Pierre Fabre
- Grant support: Pharmacosmos, Vifor
- Advisory boards: Medice, Pharmacosmos, Pierre Fabre, Vifor, NovoNordisk





04. Juli 2015

05. Juli 2015

↓

Bilirubin 2.1 mg/dl
GOT 4241 IU/L
GPT 3258 IU/L

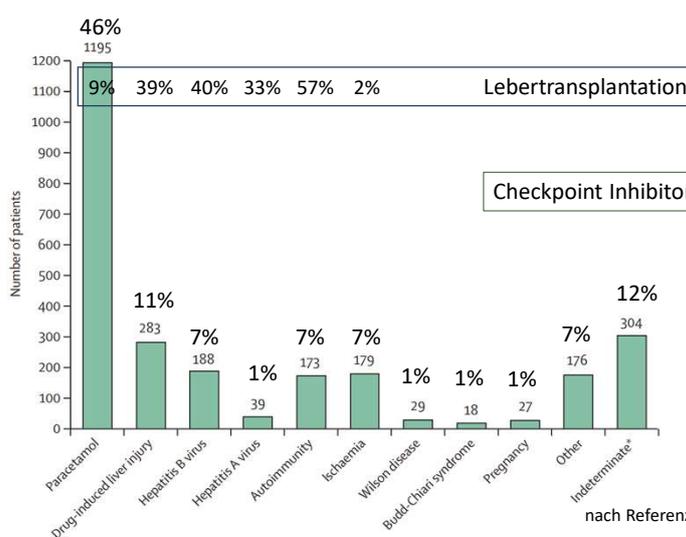
↓

Transaminasen >3000 IU/L
Bilirubin < 5mg/dl

↓

Differentialdiagnose
Ischämie oder Paracetamol

ALF nach Ätiologie USA – 1998-2019



Cause	Number of patients	Percentage
Paracetamol	1195	46%
Drug induced liver injury	283	11%
Hepatitis B virus	188	7%
Hepatitis A virus	39	1%
Autoimmunity	173	7%
Ischaemia	179	7%
Wilson disease	29	1%
Budd-Chiari syndrome	18	1%
Pregnancy	27	1%
Other	176	7%
Indeterminate*	304	12%

Ätiologische Therapie

Paracetamol – *N-Acetylcystein*

HBV – *Nucleotidanaloga* (HDV?)

Herpes Effloreszenzen/Fieber – *Aciclovir*

Autoimmunität - *Prednisolon*

Schwangerschaft - *Sectio*

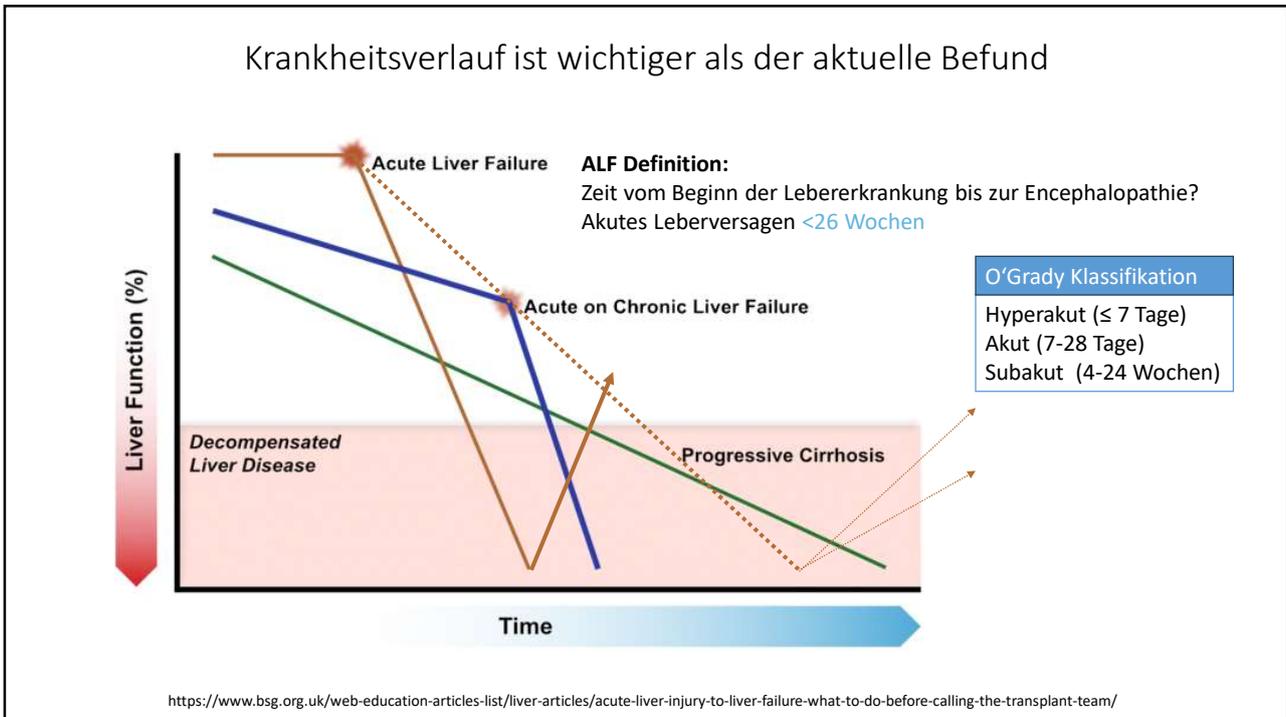
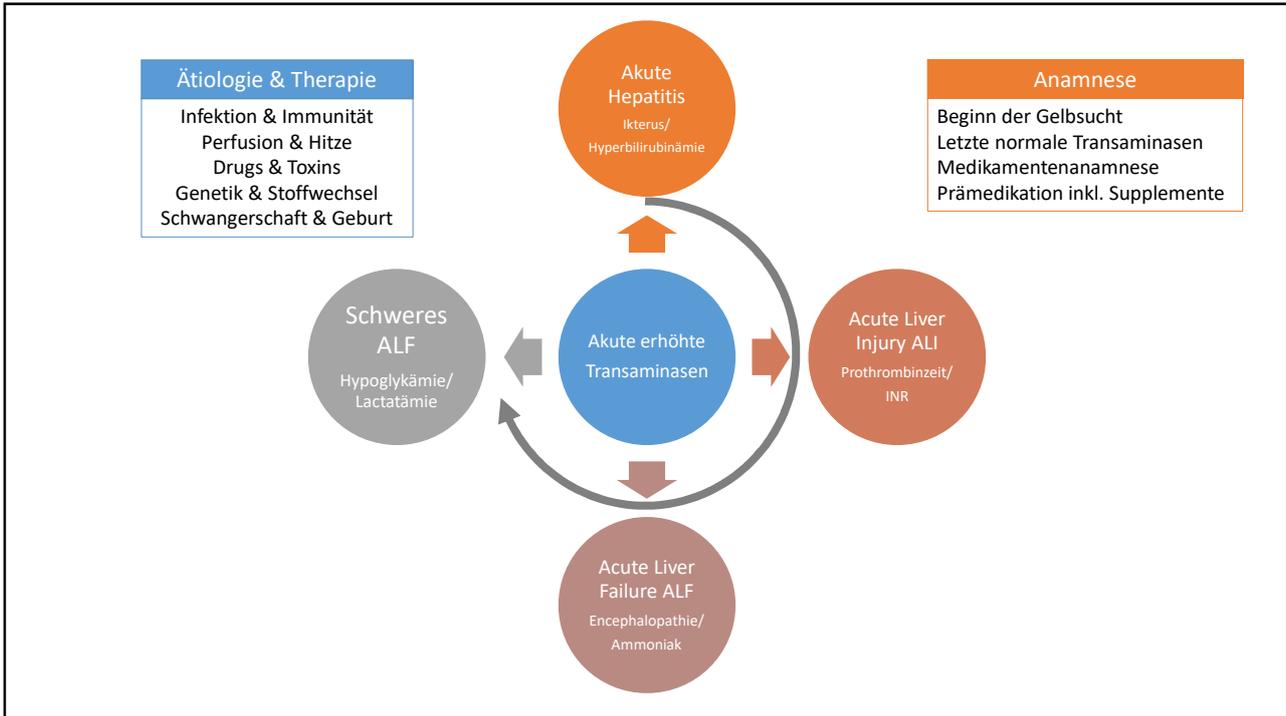
Amanita Intoxikation:

- *Silibinin 20-50mg/kg KG*
- *Penicillin G*
 - 1 Mill IE d1
 - 0.5 Mill IE d2 & d3
- *N-Acetylcystein*

Mb. Wilson – *Chelator & Hämofiltration*

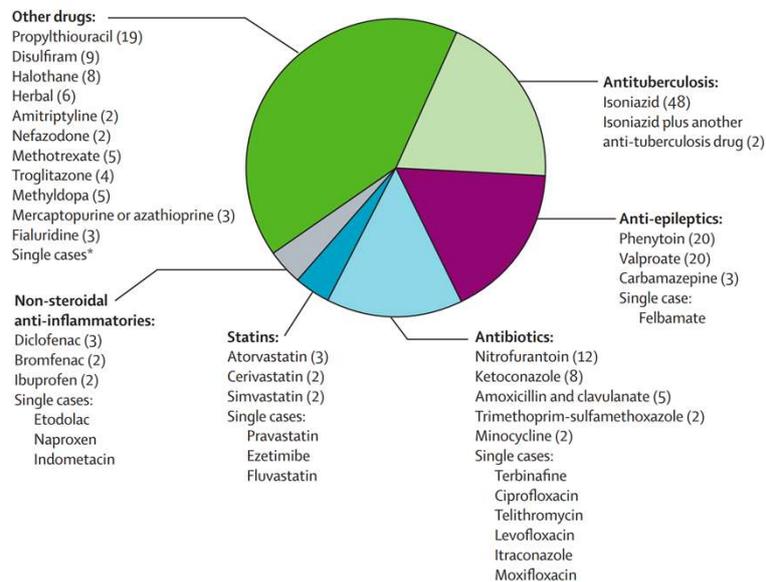
nach Referenzbeurteilung 5.5% Europa: Hepatitis E
Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Ganger DR, Rule J, Rakela J, et al. Acute liver failure of indeterminate etiology: a comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. Am J Gastroenterol 2018; 113: 1319–28.



<https://www.bsg.org.uk/web-education-articles-list/liver-articles/acute-liver-injury-to-liver-failure-what-to-do-before-calling-the-transplant-team/>

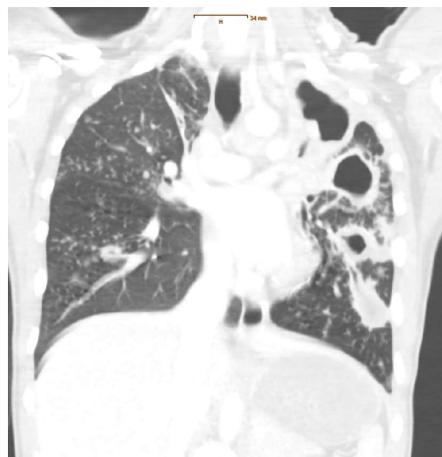
Medikamentenanamnese (nicht-Paracetamol)



Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the united network for organ sharing database. Liver Transpl 2009; 15: 719–29.

Patientin 2: 39-jährige Patientin

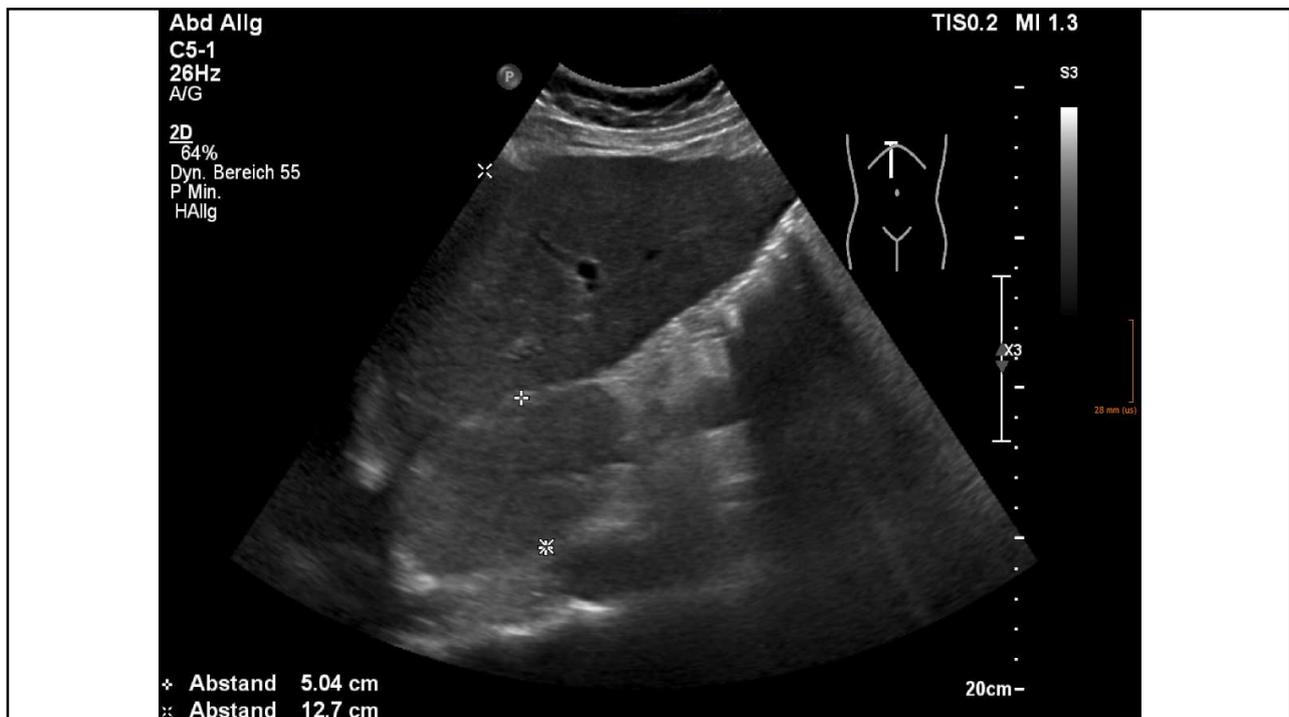
- Zunehmende allgemeine Schwäche mit produktivem Husten
- geboren in Thailand und lebt seit 4 Jahren in Österreich



Patientin 2 - Therapie

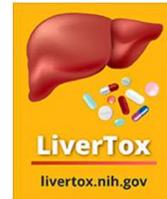
- 4-fach-Therapie mit Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid

	04.05.2018	13.06.2018
Bilirubin gesamt	0.51 mg/dl	2.48 mg/dl
Harnsäure	5.61 mg/dl	3.34 mg/dl
GOT (ASAT)	15 U/l	2126 U/l
GPT (ALAT)	14 U/l	1390 U/l
Gamma-GT	28 U/l	126 U/l
Alkalische Phosphatase	86 U/l	134 U/l
Leukozyten	11.8 G/l	37.2 G/l
Hämoglobin	95 g/l	98 g/l
MCH	18.3 pg	20.6 pg
MCV	60.4 fl	61.5 fl
MCHC	303 g/l	336 g/l
Thrombozyten	754 G/l	156 G/l



Livertox - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

- Isoniazid - Transiente Erhöhung von Transaminasen bei ca. 10% to 20% der Patienten
 - >5 x ULN bei 3% to 5%
 - Meist asymptomatisch und Normalisierung trotz unverändert fortgeführter Therapie
 - Klinisch apparente Gelbsucht (Hyperbilirubinämie) 0.5% bis 1% (fatal bei 0.05% - 0.1%)
 - Risikofaktor Alter
 - Typischerweise nach 2 Wochen bis 6 Monate nach Therapiebeginn
 - ALT > 10 x ULN und ALP < 2 x ULN
- Rifampicin
 - Bilirubin steigt initial an und fällt bei weiterer Therapie unter die Ausgangswerte ab
 - Manchmal ausgeprägte Hyperbilirubinämie, die über Wochen anhält und ohne Leberschädigung auftreten kann
 - 1-6 Wochen nach Therapiebeginn
- Ethambutol
 - Likelihood score: C (probable cause of clinically apparent liver injury often in the context of DRESS syndrome)
- Pyrazinamide
 - 4-8 Wochen nach Therapiebeginn



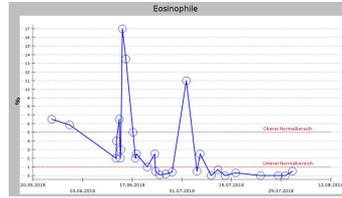
Patientin 2 - Therapie

- 4-fach-Therapie mit Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid
- Erweiterung um Allopurinol nach 2 Wochen wegen Hyperurikämie

	04.05.2018	18.05.2018	13.06.2018
Bilirubin gesamt	0.51 mg/dl	0.34 mg/dl	2.48 mg/dl
Harnsäure	5.61 mg/dl	8.94 mg/dl	3.34 mg/dl
GOT (ASAT)	15 U/l	14 U/l	2126 U/l
GPT (ALAT)	14 U/l	11 U/l	1390 U/l
Gamma-GT	28 U/l	25 U/l	126 U/l
Alkalische Phosphatase	86 U/l	88 U/l	134 U/l
Leukozyten	11.8 G/l	11.4 G/l	37.2 G/l
Hämoglobin	95 g/l	98 g/l	98 g/l
MCH	18.3 pg	19.4 pg	20.6 pg
MCV	60.4 fl	62.5 fl	61.5 fl
MCHC	303 g/l	310 g/l	336 g/l
Thrombozyten	754 G/l	621 G/l	156 G/l

Klinik: Fieber & Hautausschlag

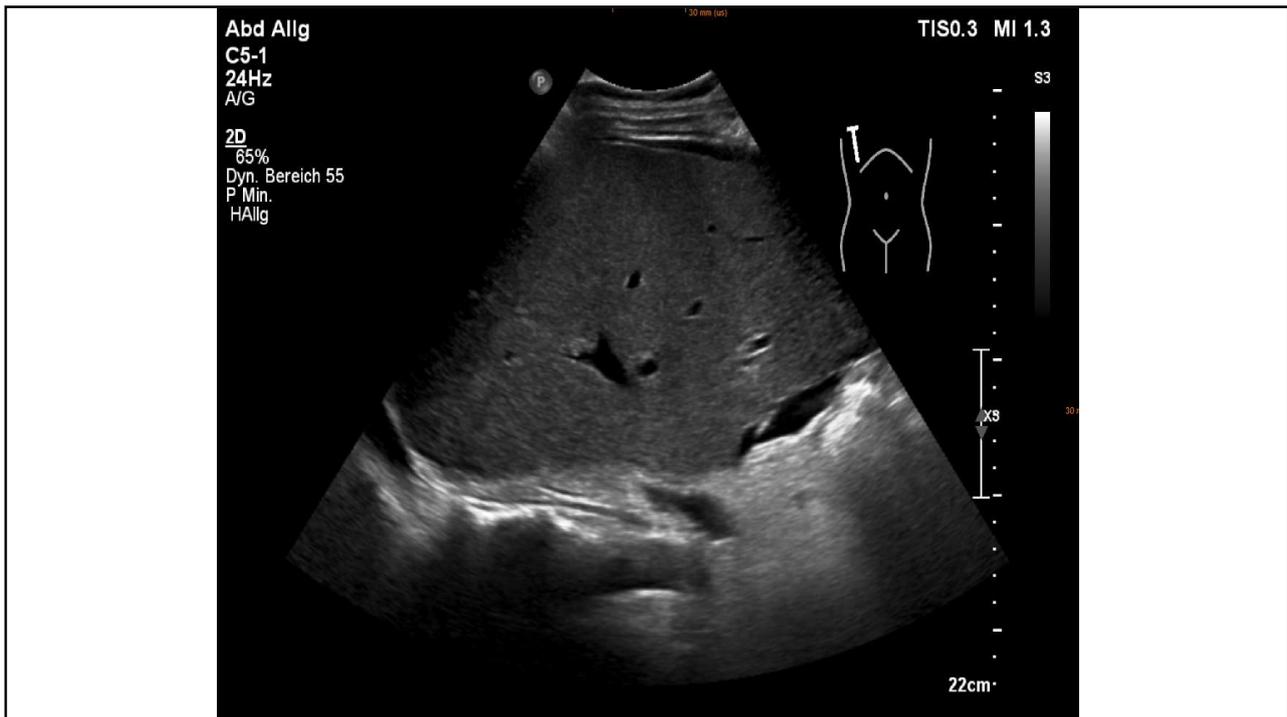
- 2 - 17% Eosinophilie
- Hautbiopsie
 - Dichtes eosinophiles Infiltrat
- DRESS
 - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
- Immunoallergische Leberschädigung
 - Therapiebeginn mit Prednisolon
 - Im Verlauf keine Besserung
- Lebertransplantation
 - trotz offener Tuberkulose?



Patient 3 – Therapie wegen mesenterialer Tuberkulose

- Lymphozytärer Aszites mit mesenterialer Lymphadenopathie – Tuberkulose
- 8 Wochen nach Therapiebeginn mit :
Rifampizin 600mg, Ethambutol 1250mg, Pyrazinamid 1500mg, Isoniazid 300mg

• Bilirubin gesamt	31.50 mg/dl	(0.00 - 1.45)	()=>
• Bilirubin direkt	27.89 mg/dl	(0.00 - 0.30)	()=>
• GOT (ASAT)	367 U/l	(10 - 50)	()=>
• GPT (ALAT)	620 U/l	(10 - 50)	()=>
• Gamma-GT	130 U/l	(10 - 71)	()->
• Alkalische Phosphatase	90 U/l	(40 - 130)	(*)
• Lactat-Dehydrogenase (LDH)	327 U/l	(100 - 250)	()->
• Albumin	2929 mg/dl	(3560 - 4610)	<-()
• Quicktest (PT)	13 %	(70 - 130)	<=()
• INR (PT)	4.1		



Patient 3 – ALF mit progredienter Bewusstseinstörung

- Glucose 98 mg/dl (60 – 99)
- Lactat 48 mg/dl (4.5 – 20)
- Ammoniak 145 $\mu\text{mol/L}$ (16 – 60)

Hirnödemrisiko ab Ammoniak $>150\text{-}200\mu\text{mol/L}$

Hirnödemprophylaxe

Infusionen mit hypertoner NaCl Lösung

- Zielnatrium im Blut 145-155mM

Infusionen Bolus mit Mannitol 0.5-1g/kg

Hypotherapie (33-35°C)

30° Oberkörper hoch

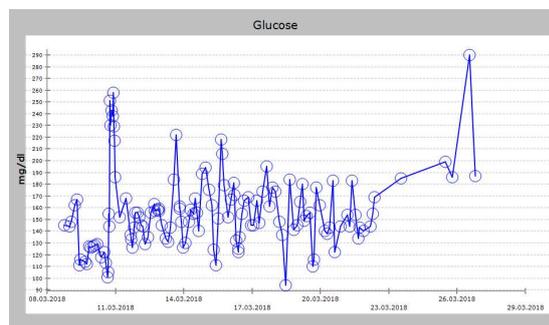
Kopf gerade (Venöse Drainage)

Tiefe Sedierung

Hämofiltration früh beginnen

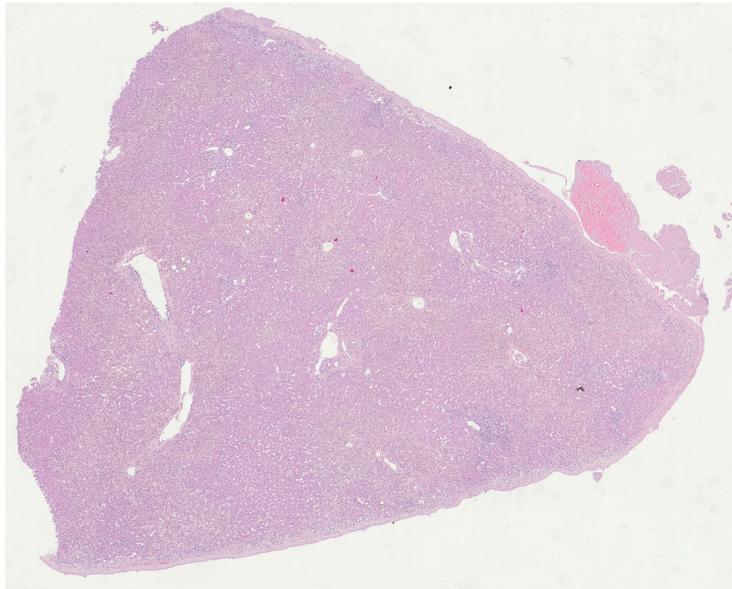
Volumenüberladung vermeiden

Hyperventilation bei intubierten Patienten PaCO_2 25-30mmHg

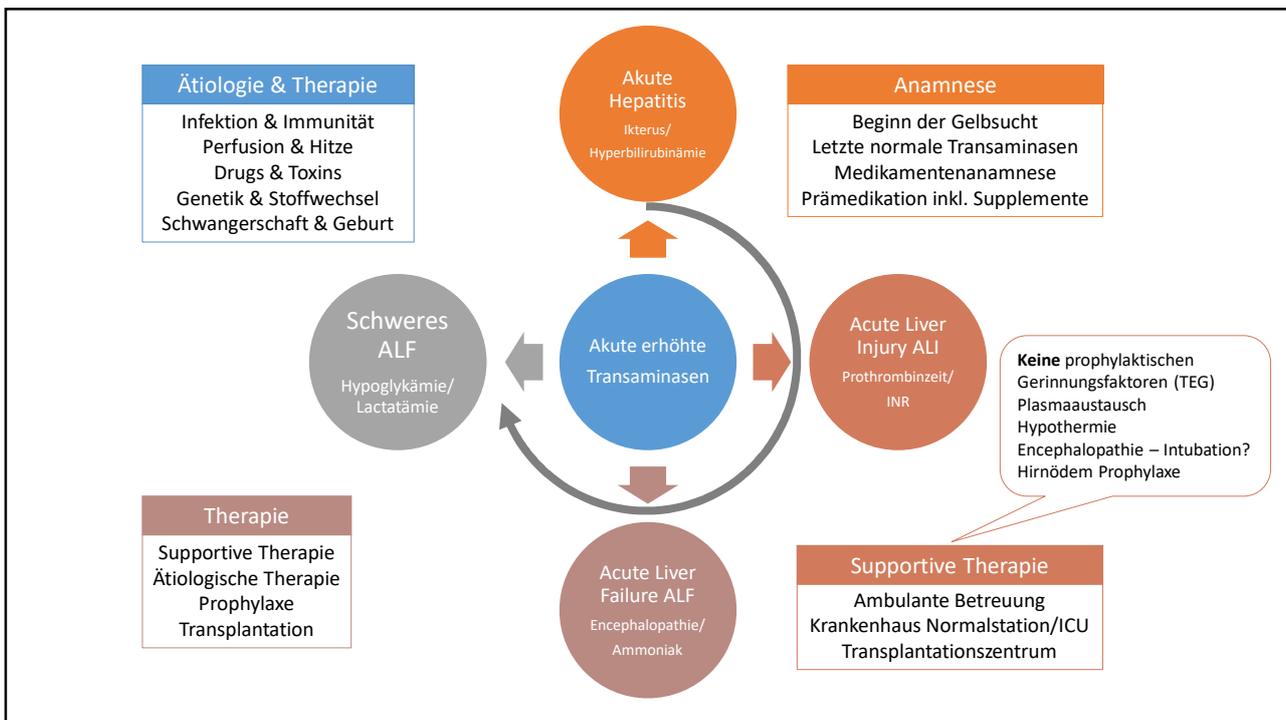
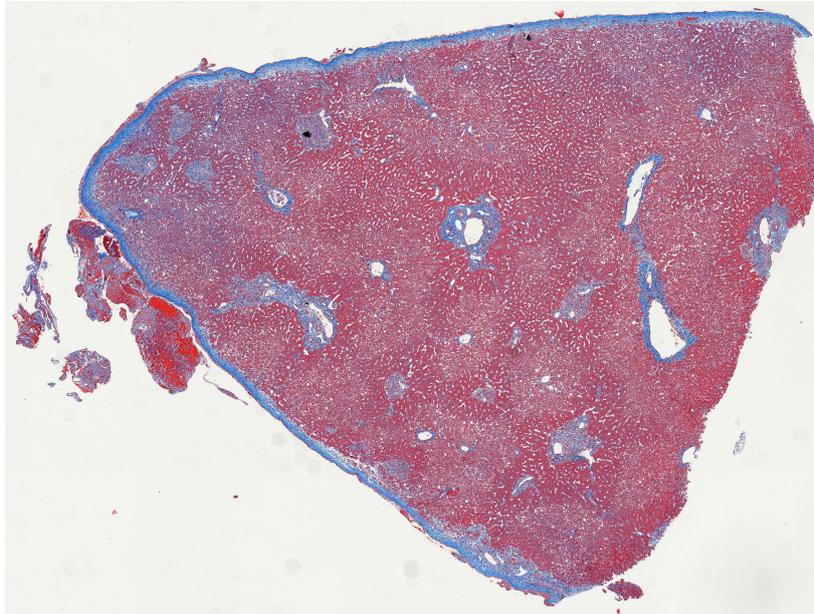




Listung und HU Lebertransplantation 48 Stunden nach Transferierung



Listung und HU Lebertransplantation 48 Stunden nach Transferierung



Kontaktaufnahme mit dem Transplantationszentrum

Table 4. Suggested criteria for referral to a liver transplant centre^{1,15}

Paracetamol-related	Non-Paracetamol aetiologies	
Arterial pH <7.30 or HCO ₃ <18mmol/L	Arterial pH <7.30 or HCO ₃ <18mmol/L	
INR>3.0 (Day 2) or >4.0 (thereafter)	INR >1.8	
Oliguria or AKI	Oliguria or AKI or Na <130mmol/L	
Encephalopathy	Encephalopathy or Hypoglycaemia or Metabolic acidosis	
Hypoglycaemia	Bilirubin >300µmol/L	17.5 mg/dl
Elevated arterial Lactate* (despite fluid resuscitation)	Shrinking liver size [†]	

*The above table reflects referral thresholds suggested by both EASL¹ and the UK Liver Transplant Guidelines¹⁵ with the following caveats: [†]EASL¹ additionally include falling liver volumes (which can be estimated radiologically from serial cross-sectional imaging); *the UK Liver Transplantation Guidelines¹⁵ define elevated Lactate as >4mmol/L (whereas this is not quantified in the EASL recommendations). Note that a Lactate >3mmol/L despite adequate fluid resuscitation has been demonstrated to be a marker of poor prognosis in Paracetamol-related ALF¹⁶.*

<https://www.bsg.org.uk/web-education-articles-list/liver-articles/acute-liver-injury-to-liver-failure-what-to-do-before-calling-the-transplant-team/>

Prognostische Scores - King's College Hospital Kriterien (KCH)

Paracetamol-induziertes Leberversagen

- Arterieller pH <7.30
- oder
- **alle** der Folgenden:
 - Prothrombinzeit >100 s (INR >6.5)
 - Kreatinin >3.4 mg/dL,
 - Grad 3 oder 4 Enzephalopathie

Non-Paracetamol-induziertes Leberversagen

- Prothrombinzeit >100 s (INR >6.5) oder
- **drei** der Folgenden:
 - non-A, non-B Virushepatitis, DILI
 - Gelbsucht bis Enzephalopathie >7 Tage
 - Alter zwischen 10 und 40 Jahren
 - Prothrombinzeit >50 s (INR >3)
 - Bilirubin >17.4 mg/dL

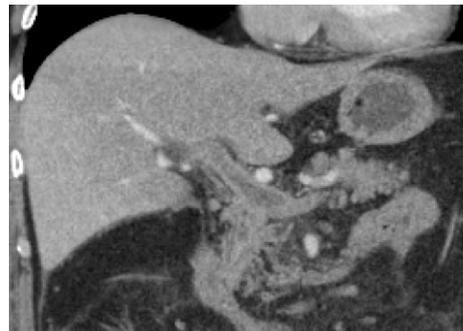
Prognostische Scores (2)

- MELD score (cutoff für HU Listung >30)
 - Problem – Nierenversagen wird übermäßig stark bewertet
- Clichy Villejuif Kriterien (HBV)
 - Alter <30 Jahre mit Faktor V <20% und Grad 3 oder 4 Enzephalopathie
 - Alter ≥30 Jahre mit Faktor V <30% und Grad 3 oder 4 Enzephalopathie
- Lebervolumen
 - <1000cm³
- Kann der ätiologische Auslöser entfernt oder behandelt werden?

Craig DGN et al Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. AP&T 2010.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04279.x>

48 Jahre, männlich

PULMONALEMBOLIE
Idiopathisch



Abdominelle Schmerzen seit 4 Wochen
REZENTE PFORTADERTHROMBOSE
 mit Beteiligung der VMS
 Keine Zirrhose/cACLD

4. VERLAUF?

Response to treatment or interval change	
Progressive	Thrombus increases in size or progresses to more complete occlusion
Stable	No appreciable change in size or occlusion
Regressive	Thrombus decreases in size or degree of occlusion

Georg Semmler, Alexander Lindorfer, Benedikt Schäfer, Stefan Bartl, et al; Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2022

Outcome of Budd-Chiari Syndrome (BCS) patients treated with direct oral anticoagulants (DOACs) – an Austrian multicenter study

47 patients with primary BCS

22 treated with DOAC

Edoxaban	10
Enoxaparin	4
Rivaroxaban	3
Dabigatran	3
Multiple	2

Safety of DOACs in BCS

Median time on DOAC: 24.4 months

4 major spontaneous bleedings
(18.2%; 8.8/100 patient years)

1 major procedure-related bleeding
(4.5%; 2.2/100 patient years)

Efficacy of DOACs for BCS

Complete response	64%
Ongoing response	9%
Treatment failure	27%

5-years transplant-free survival (overall): 92%
Median follow-up: 82.5 months

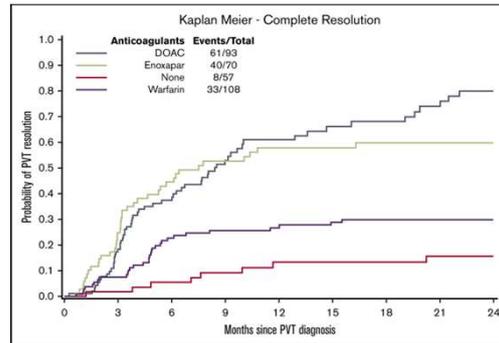
Clinical Gastroenterology and Hepatology

Eingeschränkte Evidenz bezüglich der Wahl der Antikoagulation.

Kleine Studien zeigen für **DOAKs bei nicht-zirrhotischer PVT:**

- Superiore Effektivität
- Positives Safety Profil
- Weniger ‚Major Bleeding‘ Events

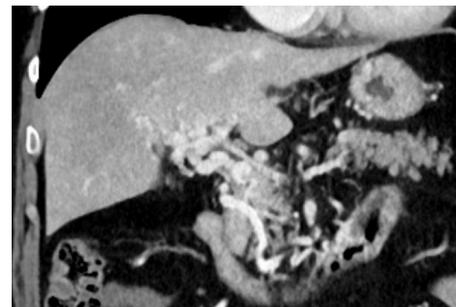
Northup PG et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the AASLD. Hepatology 2021
 Naymagon L et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. Blood Advances 2020



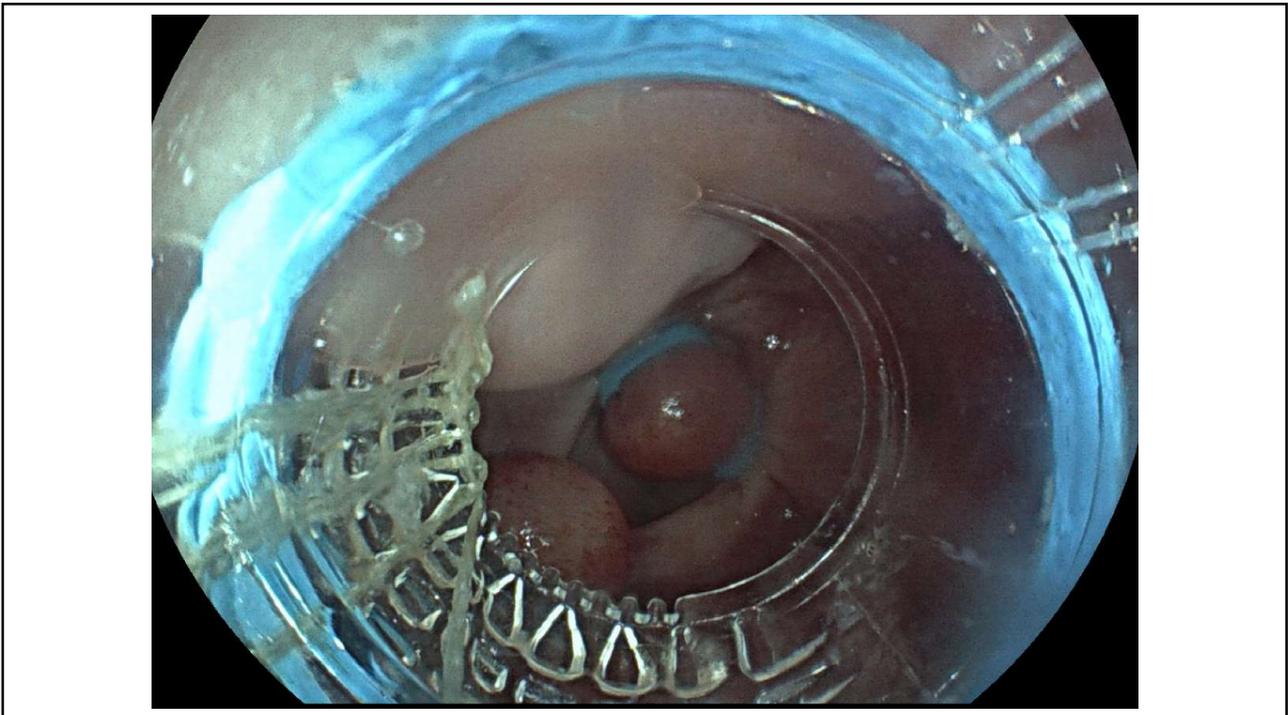
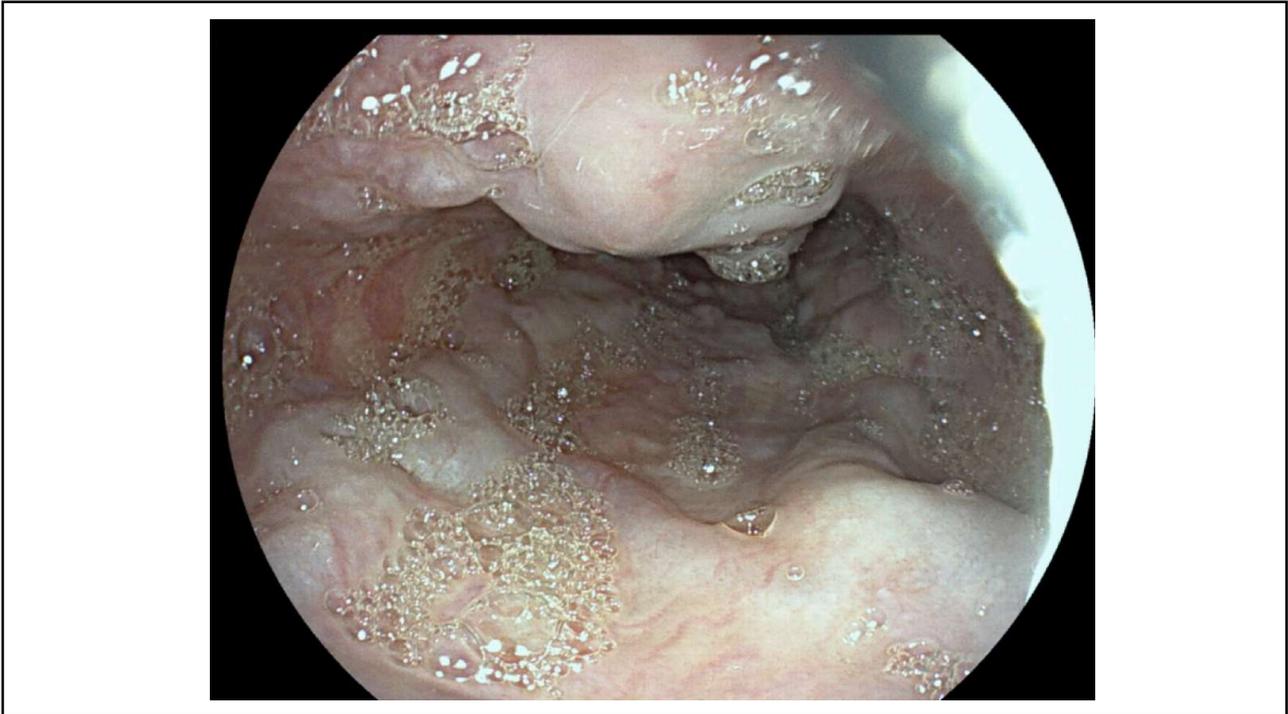
48 Jahre, männlich

PULMONALEMBOLIE
Idiopathisch

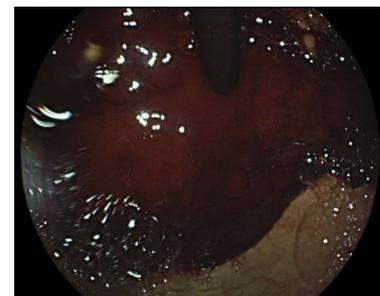
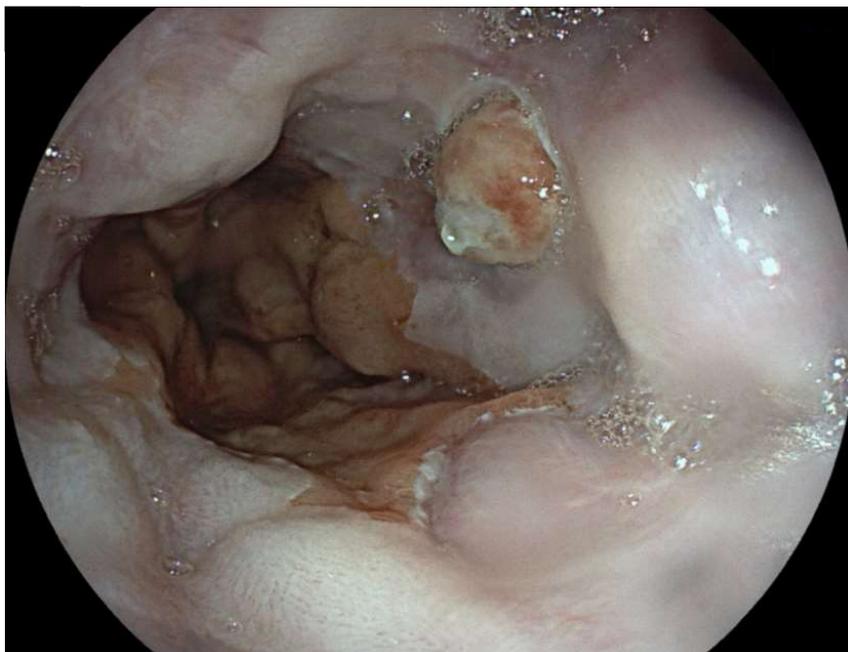
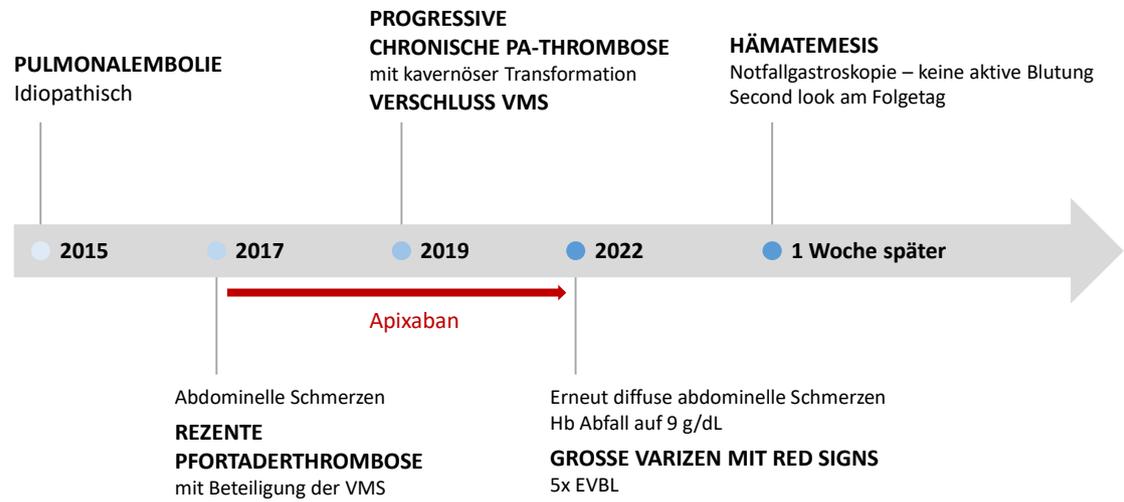
PROGRESSIVE PA-THROMBOSE
mit kaverner Transformation
VERSCHLUSS VMS

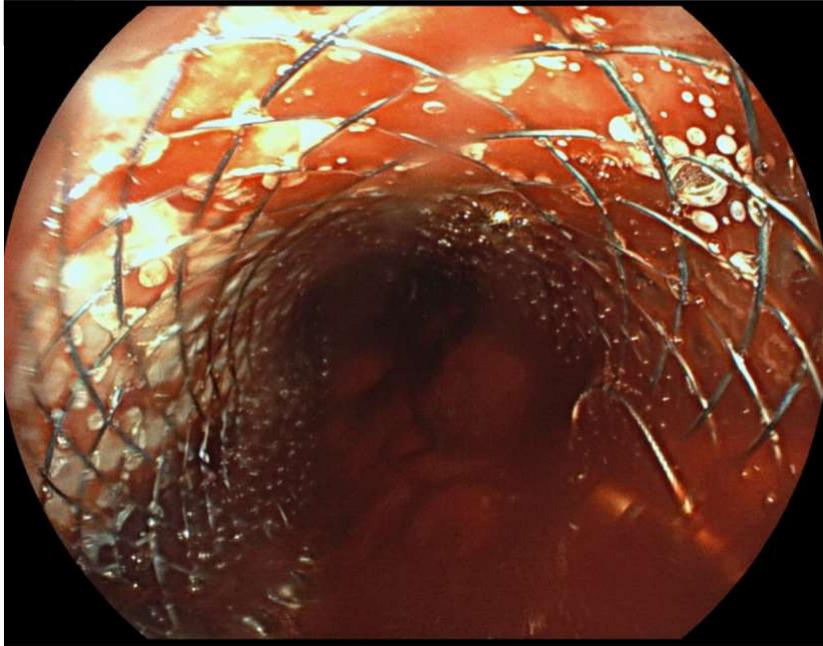


Abdominelle Schmerzen seit 4 Wochen
REZENTE PFORTADERTHROMBOSE
 mit Beteiligung der VMS
 Keine Zirrhose/cACLD



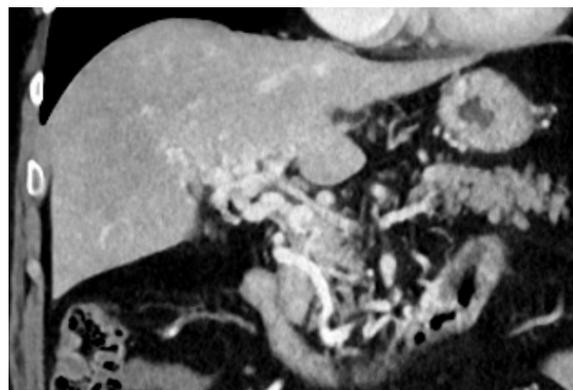
48 Jahre, männlich





Ella-Danis Stent

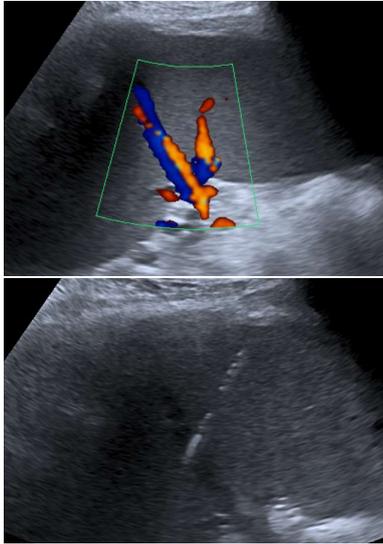
TIPS bei nicht zirrhotischer PA-Thrombose?



- PVR followed by TIPS should be considered in patients with chronic PVT and recurrent bleeding and/or refractory ascites not manageable medically or endoscopically.

Portal Vein Recanalization - TIPS

Intraparenchymale Punktion eines Milzvenenastes

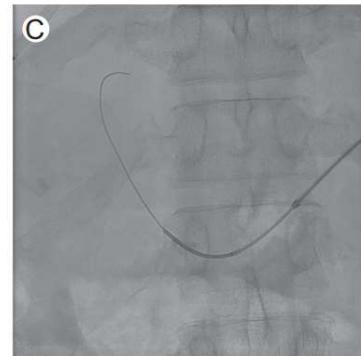
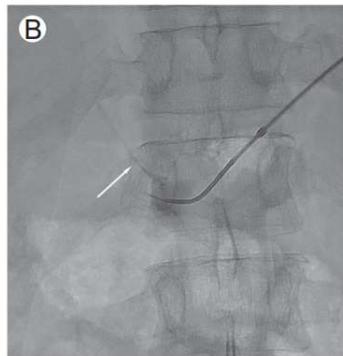
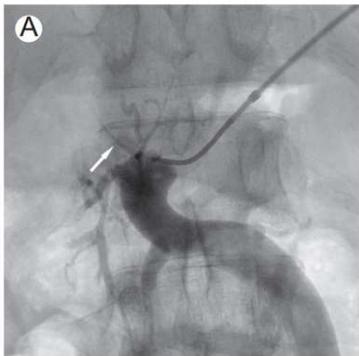


Martin Freund
Universitätsklinik für Radiologie Innsbruck

Portal Vein Recanalization - TIPS

Sondierung der thrombosierten V. porta

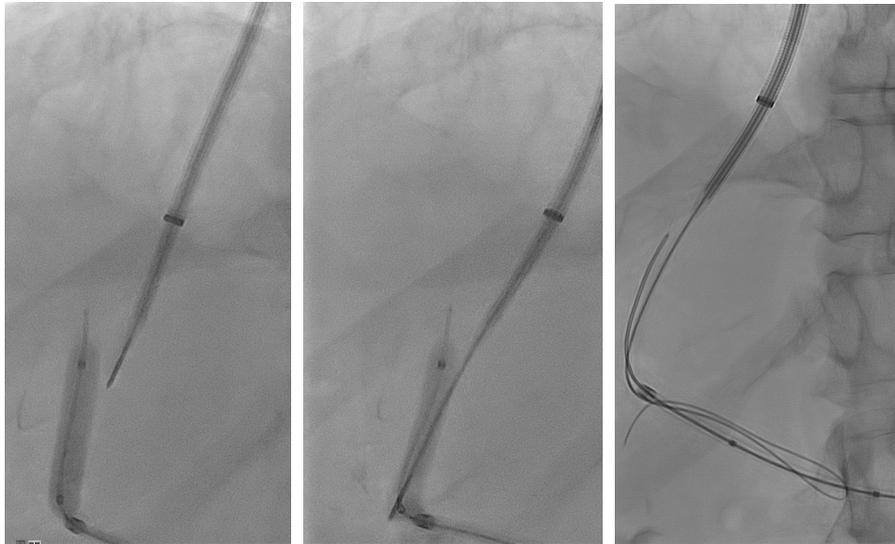
Rekanalisierung des PA Hauptstamms (steifer Draht) durch Thrombus.



Thornburg B et al. Portal Vein Recanalization and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for Chronic Portal Vein Thrombosis: Technical Considerations. Tech Vasc Interv Radiol. 2016

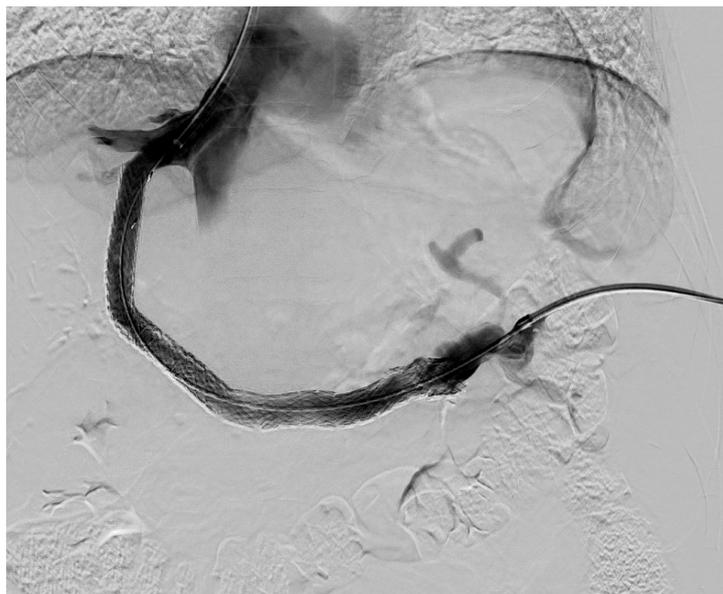
Portal Vein Recanalization - TIPS

Ballon als Ziel für transjuguläre TIPS Nadel



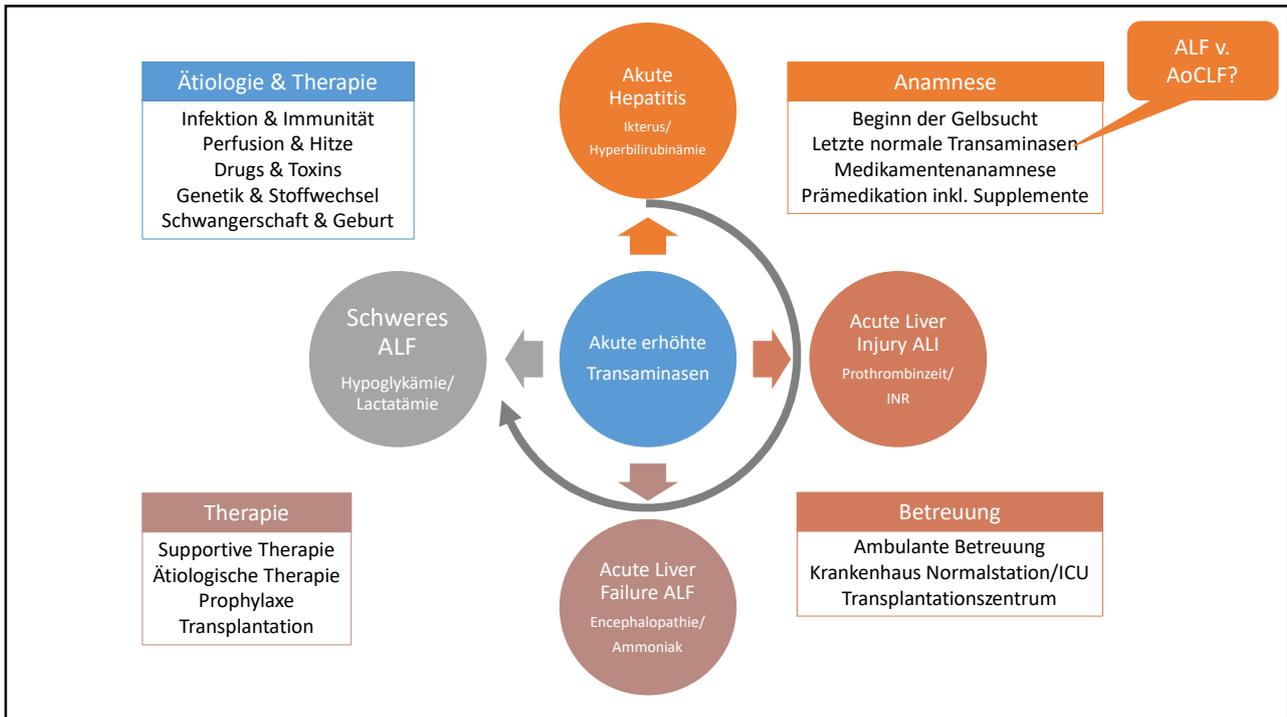
Martin Freund
Universitätsklinik für Radiologie Innsbruck

Portal Vein Recanalization - TIPS



Martin Freund
Universitätsklinik für Radiologie Innsbruck

Post-PVR-TIPS





Dringlichkeitsstufe ‚high-urgency‘ (HU)

Bundesärztekammer - Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG
für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation

- Patienten mit einer lebensbedrohlichen akuten Lebererkrankung oder -schädigung können vorrangig vor allen anderen Patienten bei der Organzuteilung durch die Zuerkennung eines High-Urgency-Status (HU-Status) berücksichtigt werden.
- Patienten mit einem Akut-auf-chronischen-Leberversagen erhalten in der Regel **keinen HU- Status** mit folgenden **Ausnahmen**:

- Mb. Wilson
- Budd Chiari Syndrom
- Anhepatische Phase
- (Autoimmunhepatitis*)
- (Hepatitis B*)
- (Alkoholische Fettleberhepatitis*)

*keine explizite Indikation in der BÄK Richtlinie

Fall 5: 22-jähriger Patient - Schiunfall am 30.Dez 2022



Dringlichkeitsstufe ‚high-urgency‘ (HU)

Bundesärztekammer - Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG
für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation

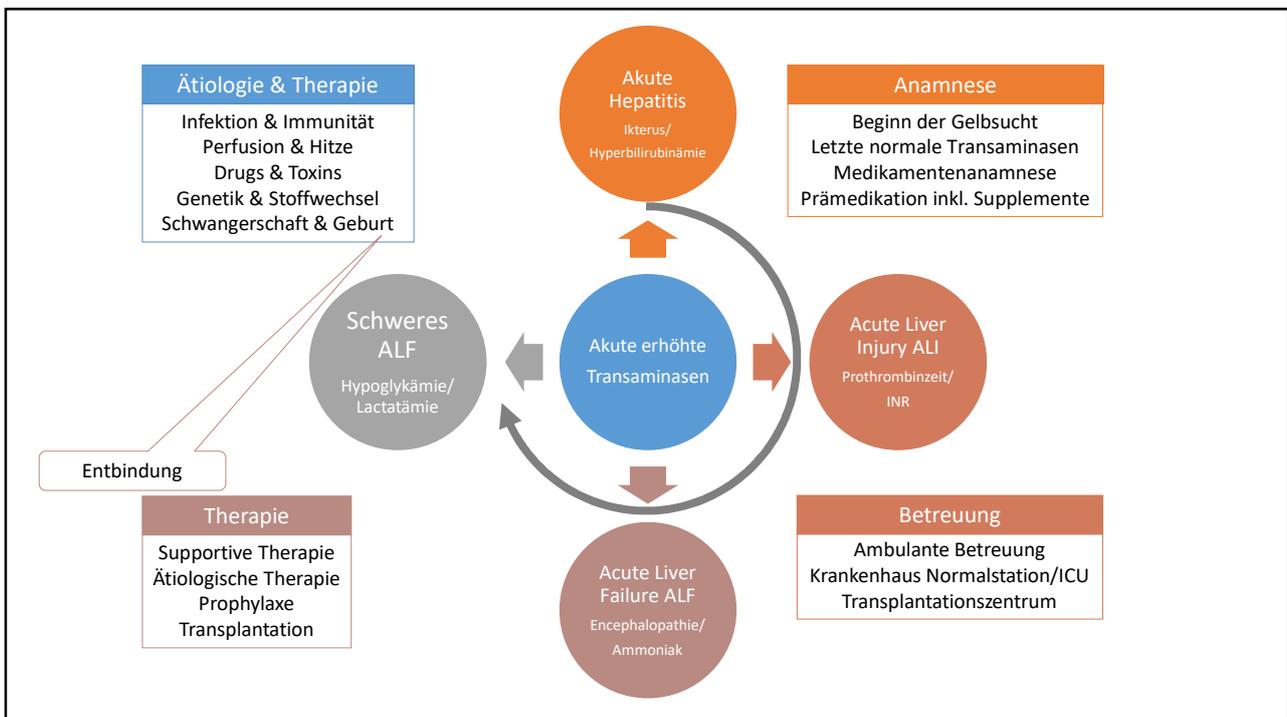
Budd Chiari Syndrom (BCS)

- Rotterdam Score >1.5
- Rotterdam score = $1,27 \times \text{hepatische Enzephalopathie}^a + 1,04 \times \text{Aszites}^b + 0,72 \times \text{INR}^c + 0,004 \times \text{Gesamtbilirubin im Serum}^d$
 - ^ahepatische Enzephalopathie vorhanden = 1, nicht vorhanden = 0;
 - ^bAszites vorhanden = 1, nicht vorhanden = 0;
 - ^cINR $\geq 2,3 = 1$, $< 2,3 = 0$;
 - ^dGesamtbilirubin im Serum in $\mu\text{mol/l}$.
- BCS in der Schnittbilddiagnostik
- MPN, PNH, Entzündung oder Maligne Erkrankung
- Hämatologische Stellungnahme
- Stufentherapie (OAK, PTA, TIPS)

Mb Wilson

- INR > 1,5 und
- hepatischen Enzephalopathie (jeder Grad)
- \geq zwei der folgenden acht Kriterien
 1. Kayser-Fleischer-Kornealringe (Beurteilung durch ophthalmologisches Konsil)
 2. Coombs-negative hämolytische Anämie
 3. Kupferkonzentration im Lebergewebe $> 4 \mu\text{mol/g}$
 4. Urinkupferausscheidung $> 9 \mu\text{mol/24 h}$
 5. Serum-Coeruloplasmin $< 0,15 \text{ g/l}$
 6. Alkalische Phosphatase (AP) unterhalb oder innerhalb des Normbereiches
 7. und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST) unter 300 U/l
 8. Nachweis von Mutationen des ATP7B-Gens
 9. Kupferablagerungen im Gehirn in der Kernspintomographie (MRT) oder typische neurologische Symptome (neurologisches Konsil)

https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueber_uns/Richtlinien_Leitlinien_Empfehlungen/RiliOrgaWIOvLeberTx20230912.pdf

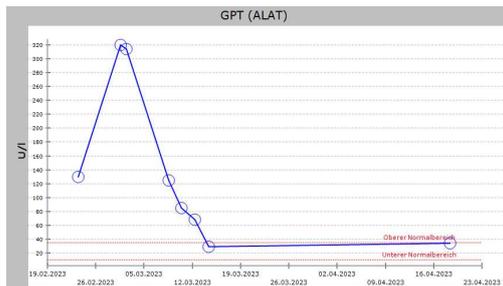


Fall 6: Schwangerschaft

- Maternales Alter: 29 Jahre – 34(+1) Schwangerschaftswoche

- Größe 163,0 cm
- Gewicht vor Schwangerschaft 83,0 kg
- Gewicht bei Anamnese 94,4 kg (BMI 35,5)
- Konzeption spontan

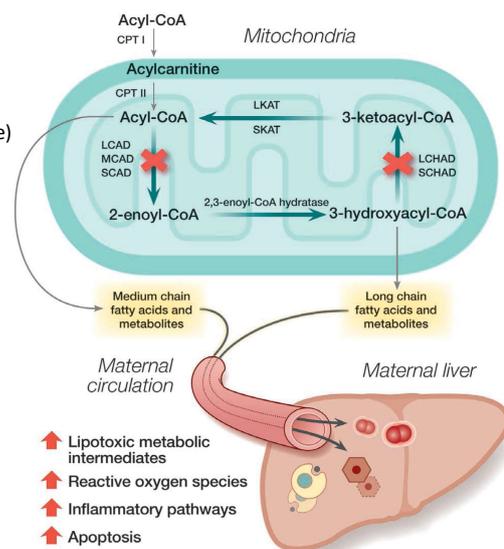
GOT (ASAT) 131 U/l
 GPT (ALAT) 130 U/l
 Gamma-GT 41 U/l



Fall 6: Akute Schwangerschaftsfettleber

Ramanathan, R.; Ibdah, J.A. Mitochondrial Dysfunction and Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 3595. <https://doi.org/10.3390/ijms23073595>

- vaginale Geburt 12 Tage nach Erstvorstellung – (erste Schwangerschaft) eines Kindes mit nicht-ketotischer Hypoglykämie
 - LCHAD Defizienz (Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase)
 - Homozygotie für p.Glu510Gln (frühere Bezeichnung E474Q) im HADHA Gen
- Heterozygote Anlageträgerin für LCHAD
 - Genetik Heterozygotie für p.Glu510Gln (frühere Bezeichnung E474Q) im HADHA Gen
 - Mitochondriales Trifunktionales Protein – MTP
- Diagnose basierend auf Swansea Kriterien
- Therapie: Entbindung



Hepatologie Medizinische Universität Innsbruck

Christian Doppler Laboratory on Iron and Phosphate Biology

Christian Doppler
Forschungsgesellschaft 

CDL

Sonja Wagner
Elke Pertler
Marlene Panzer
Maria Troppmair
Laura Obholzer

Translational Hepatology

Bene Schäfer
Lorenz Pammer
Maria Troppmair
Messina Bath

Molecular Hepatology

Jessica Popottnigg
Roswitha Parson
Petra Gronisch Wondrak
Andrea Wolf



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK