

Liver failure – reasons, diagnostics and concepts of therapy

M. Sauer^{1,2,3}

► **Zitierweise:** Sauer M: Leberversagen – Ursachen, Diagnostik und Therapiekonzepte. Anästh Intensivmed 2025;66:461–471. DOI: 10.19224/ai2025.461

Leberversagen – Ursachen, Diagnostik und Therapiekonzepte

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anästhesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

- 1 Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Intensiv- und Rettungsmedizin, Klinikum Magdeburg (Chefarzt Prof. Dr. M. Sauer)
- 2 Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI) Leipzig, Außenstelle „Extrakorporale Therapiesysteme“, Rostock (Leitung: Prof. Dr. S. Mitzner)
- 3 Universitätsmedizin Rostock

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Albumin – Hepatische Enzephalopathie – Hepato-renales Syndrom – Akutes-auf-chronisches Leberversagen – Medikamenteninduzierte Leberschädigung

Keywords

Albumin – Hepatic Encephalopathy – Hepatorenal Syndrome – Acute-on-chronic Liver Failure – Drug-induced Liver Injury

Zusammenfassung

Die Leberdysfunktion und das Leberversagen haben eine sehr hohe Morbidität und Letalität. Die Diagnostik und Behandlung stellen eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Die einzige kausale Therapie bei fulminanten Verläufen ist die Lebertransplantation; in seltenen Fällen des primären akuten Leberversagens ist jedoch auch eine spezifische Therapie z. B. mit Antidot, Virostatika bzw. Immunsuppressiva möglich. Eine Frühdiagnose des Leberversagens wäre wertvoll, um frühzeitiger die Therapie einleiten und damit die Prognose der Patient*innen verbessern zu können. Die Ziele der Basistherapie aller Arten von Leberversagen sind Euvolaemie, Normotonie, Normoxigenierung, Normoglykämie und die Vermeidung hepatotoxischer Medikamente. Im Fokus der supportive Therapie steht die Behandlung der Symptome und Komplikationen, wie z. B. des hepatorenalen Syndroms, der spontan bakteriellen Peritonitis und der hepatischen Enzephalopathie. Leberunterstützungsverfahren wie z. B. Albumindialysen und der therapeutische Plasmaaustausch haben mittlerweile eine wachsende Evidenz in der supportive Therapien, sollten aber nur von erfahrenen Anwender*innen indiziert oder im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Summary

Liver dysfunction and liver failure have very high morbidity and mortality rates. Diagnosis and treatment represent an

interdisciplinary challenge. The only causal therapy in fulminant cases is liver transplantation, and in the rare cases of primary acute liver failure, specific therapy is used, e.g., with antidotes, antivirals, or immunosuppressants. Early diagnosis of liver failure would be valuable to initiate therapy sooner and thus improve the patient's prognosis. The goals of basic therapy for all types of liver failure are euvelaemia, normotension, normo-oxygenation, normoglycaemia, and avoidance of hepatotoxic drugs. Supportive therapy focuses on the treatment of symptoms and complications, such as hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatic encephalopathy. As far as liver support procedures, such as albumin dialysis and therapeutic plasma exchange, are concerned, we now have growing evidence of their efficacy in supportive therapies; however, they should only be indicated by experienced practitioners or conducted within the framework of studies.

Einleitung, Epidemiologie und Letalität

Das Wissen über die Ursachen, Diagnostik und Behandlungsoptionen des Leberversagens ist für klinisch tätige Anästhesist*innen und Intensivmediziner*innen sehr wichtig, da das Leberversagen eine relativ häufige Komplikation im Behandlungsverlauf von Elektiv- und Notfallpatient*innen darstellt. Auf der anderen Seite gibt es eine hohe Präva-

lenz von Patient*innen mit vorbestehender Lebererkrankung und teilweise schon bestehender Leberinsuffizienz, die im Krankenhaus aus unterschiedlichen Gründen behandelt werden. Profunde Kenntnisse über die Besonderheiten dieses Patientenkollektivs sind wichtig für den Gesamtbehandlungserfolg. Generell muss betont werden, dass Diagnostik und Behandlung des Leberversagens eine interdisziplinäre Herausforderung darstellen, zumal dieses Krankheitsbild trotz Fortschritte in der supportiven Therapie nach wie vor mit einer hohen Letalität vergesellschaftet ist.

Die weltweite Prävalenz von **chronischen Leberkrankungen** liegt bei 20.303 pro 100.000 Einwohner*innen [1]. In Deutschland sind schätzungsweise 4–6 Millionen Menschen betroffen. Das **akute Leberversagen** ist selten, und genaue Erhebungen zu Inzidenz und Prävalenz fehlen fast vollständig [2]. In einer schottischen Untersuchung wurde eine Inzidenz von 0,62 pro 100.000 Einwohner*innen festgestellt [2]. Im Gegensatz dazu tritt das **akut-auf-chronische Leberversagen** wesentlich häufiger auf [3]. So werden allein in den Vereinigten Staaten durchschnittlich 800.000 Patient*innen jährlich mit akut-auf-chronischem Leberversagen in eine Klinik aufgenommen [3].

Das durchschnittliche (**Krankenhaus-**) Überleben ohne Transplantation beim **akuten Leberversagen** liegt bei durchschnittlich 43 %, während es beim **akut-auf-chronischen Leberversagen** zwischen 10 und 50 % beträgt, abhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie [2–6]. Im Gesamtkollektiv der Intensivpatient*innen liegen die Inzidenzen einer Leberdysfunktion bis hin zum Leberversagen bei ca. 11 %, und bei Patient*innen mit Sepsis zwischen 19 und 22 % [7–8].

Klassifikation nach Ätiologie und Pathophysiologie

Die **Definitionen und Schweregradeinteilungen** des Leberversagens sind weltweit uneinheitlich. Daher soll in diesem Übersichtsartikel eine aus der initialen Ätiologie und der daraus re-

sultierenden Pathophysiologie sinnvolle und übersichtliche Einteilung erfolgen.

- Beim **primären Leberversagen** kommt es durch eine akute Schädigung zum plötzlichen Verlust der Leberfunktion ohne vorbestehende Lebererkrankung; es wird auch als **akutes Leberversagen** bezeichnet (und imponiert am Beginn klinisch ausschließlich als solches).
- Beim **akut-auf-chronischen Leberversagen** kommt es ebenfalls durch eine akute Schädigung zu einer plötzlichen Dekompensation einer bereits vorerkrankten Leber (z. B. Fettleber oder Zirrhose) mit konsekutivem Organversagen.

- Im Gegensatz dazu liegt beim **sekundären Leberversagen** keine initiale Schädigung der Leber vor; dieses ist vielmehr Folge eines Multiorganversagens bei inflammatorischen Krankheitsbildern (z. B. Sepsis) [7–8].

In der Literatur werden oftmals fälschlicherweise sowohl das akut-auf-chronische als auch das sekundäre Leberversagen bei entsprechender klinischer Manifestation als akutes Leberversagen zusammengefasst [2]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Klassifikation des Leberversagens nach initialer Ätiologie und Pathophysiologie [2–4,7–10].

Tabelle 1

Klassifikation des Leberversagens nach initialer Ätiologie und Pathophysiologie.

	(primäres) akutes Leberversagen	(primäres) akut-auf-chronisches Leberversagen	sekundäre Leber- dysfunktion / sekundäres Leberversagen
Primärer Ort der akuten Schädigung	Leber	Leber	systemische Inflammation
Ursachen	Medikamente, z. B. Paracetamol Gift, z. B. Amanita phalloides, Ecstasy, Methanol, Ethylglykol Virus-Hepatitis (A, B, E und CMV, HSV, VZV, Dengue) akutes Neuauftreten einer Autoimmunhepatitis klinische Erstmanifestation des Morbus Wilson vaskuläre Ursachen mit Auftreten einer Hypoxie, z. B. kardiogener Schock und Budd- Chiari-Syndrom Lymphom maligne Lebertumore schwangerschaftsassoziiert (Fettleber, HELLP- Syndrom, Präeklampsie/ Eklampsie) HLH	Infektionen / Sepsis Hämorrhagie Alkoholintoxikation Medikamente große Leberresektionen extensives Lebertrauma Hypotonie (z. B. bei Schock) Hypoxie	Pankreatitis Verbrennungskrankheit Ischämie-Reperfusions- syndrom Sepsis
Pathophysi- ologie	direkte akute Schädigung	direkte akute Schädigung auf ein bereits vor- geschädigtes Organ	im Rahmen eines Multiorganversagens; insbesondere Schädi- gung durch PAMPs, DAMPs, Hypoxie und Ischämie

CMV: Zytomegalievirus; **HSV:** Herpes-simplex-Virus; **VZV:** Varizella-Zoster-Virus; **HELLP:** Haemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelets; **HLH:** Hämagglutinative lymphohistiocytosis; **DAMPs:** Damage-associated molecular patterns; **PAMPs:** Pathogen-associated molecular patterns.

Medikamenteninduzierte Leberschädigung

Eine klinisch besonders wichtige Rolle in der Pathogenese des Leberversagens spielt die **medikamenteninduzierte Leberschädigung**; auch **drug-induced liver injury (DILI)** genannt [11]. Diese kann einerseits Ursache eines akuten Leberversagens sein (z. B. bei einer Paracetamolintoxikation), andererseits aber auch ein akut-auf-chronisches Leberversagen auslösen bzw. im Rahmen eines sekundären Leberversagen als zusätzlicher Schädigungsfaktor auftreten.

Pathophysiologisch kommt es bei der DILI dosisabhängig entweder zu einer **direkten intrinsischen Schädigung** der Leber oder es liegt eine **idiosynkratische Organschädigung** vor, die auf einer **Überempfindlichkeitsreaktion** beruht. Es werden drei Verlaufsformen beschrieben, die sich aus der spezifischen pathologischen Auslenkung von Leberenzymen definieren:

- die cholestatische Verlaufsform,
- die direkte Leberzellenschädigung (hepatozellular) sowie
- Mischformen [11].

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über Medikamente, die eine DILI hervorrufen können oder aus anderen Gründen bei Leberversagen oder chronischer Leberinsuffizienz nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollten.

Diagnostik

Die Leber ist das Organ, dem neben den Nieren eine zentrale **Entgiftungsfunktion** zukommt und das wesentliche **Stoffwechsel- und Metabolisierungsvorgänge** vollzieht. Daneben erfolgt ein Großteil der **Proteinbiosynthese** (z. B. Gerinnungsfaktoren und Albumin) in der Leber, die zu alledem eine zentrale Rolle für die Aufrechterhaltung einer intakten **Immunkontrolle** spielt. Dementsprechend können beim Leberversagen diverse Parameter laborchemisch aus dem Blut bestimmt werden, die auf Funktionsstörungen in den genannten Bereichen bis hin zu einen hepatozel-

Tabelle 2

Potenziell hepatotoxische und bei Leberinsuffizienz problematische Medikamente (nach LiverTox-Register (livertox.nih.gov) und [2,11–18]).

Indikationsgruppen	Wirkstoffgruppe/Wirkstoffe	Bemerkungen
Nichtopiod-Analgetika	Paracetamol	
	NSAR	Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin
	Salicylate	z. B. Acetylsalicylsäure (ASS)
	Cotrimoxazol	Trimethoprim und Sulfamethoxazol
	Tuberkulostatika	Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid
	Makrolidantibiotika	z. B. Clarithromycin, Erythromycin
	β-Lactam-Antibiotika	Hepatotoxizität häufiger bei Penicillinen und Cephalosporinen, seltener bei Carbenapenen
	Nukleosid-Analoga	Hepatotoxizität selten bei Aciclovir und Ganciclovir und nur bei Hochdosis-i.v.-Gabe; häufiger bei Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, z. B. Lamivudin
	Tetrazykline	z. B. Tetracyclin, Doxycyclin, Tigecyclin
	Sulfonamide	
	Epoxid-Antibiotikum	Fosfomycin
	β-Laktamase-Inhibitoren	z. B. Sulbactam, Clavulanat
	Glykopeptide	selten: Vancomycin
		Nitrofurantoin
	Amphotericin	Hepatotoxizität häufig; bei liposomalen Amphotericin B dagegen sehr selten
Antimykotika	Echinocandine	Hepatotoxizität selten; z. B. Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin; insbesondere Vorsicht mit Anidulafungin
	Azole	Hepatotoxizität häufig; z. B. Fluconazol, Ketoconazol, Voriconazol
Narkosemittel und Mittel zur Analgosedierung	Inhalative Anästhetika	Ausbildung einer sekundär sklerosierenden Cholangitis
	Rocuronium	zusätzlich: verlängerte Eliminationshalbwertzeit bei Leberinsuffizienz
	Benzodiazepine	keine direkte Schädigung, aber verlängerte Eliminationshalbwertzeit bei Leberinsuffizienz und Akkumulation möglich
	Opiode	Hinweise bei Sufentanil und Remifentanil; Sufentanil: verlängerte Eliminationshalbwertzeit bei Leberinsuffizienz
Neurologische Erkrankungen	S-Ketamin	
	Thiopental	keine direkte Schädigung, aber verlängerte Eliminationshalbwertzeit bei Leberinsuffizienz und Akkumulation möglich
	Antikonvulsiva	Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Levetiracetam
	Methyldopa	

NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; i.v.: intravenös.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tabelle 2 – Fortsetzung

Potenziell hepatotoxische und bei Leberinsuffizienz problematische Medikamente (nach LiverTox-Register (livertox.nih.gov) und [2,11–18]).

Indikationsgruppen	Wirkstoffgruppe/Wirkstoffe	Bemerkungen
Tumorthерапie	Zytostatika	z. B. Vincristin, 6-Mercaptopurin, 5-Fluoruracil
	Tamoxifen	
	Immunkontrollen-Inhibitoren	
Antazida	Protonenwiederaufnahmehemmern	z. B. Omeprazol, Pantoprazol
	H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	z. B. Cimetidin, Ranitidin
Immunsuppressiva	Azathioprin	
	Methotrexat	
	Cyclosporin	
	Cyclophosphamid	
	Kortikosteroide	
Antihypertensiva	ACE-Hemmer	z. B. Captopril, Enalapril
	Kalziumantagonisten	z. B. Nifedipin, Dantrolen
	β-Blocker	z. B. Metoprolol
Psychopharmaka	Chlorpromazin	
	Haloperidol	
	Trizyklische Antidepressiva	
	Benzodiazepine	keine direkte Schädigung, aber verlängerte Eliminationshalbwertzeit bei Leberinsuffizienz und Akkumulation möglich
Sonstige	Sulfasalazin	
	Salicylate	z. B. Acetylsalicylsäure (ASS)
	Orale Kontrazeptiva	
	Statine	z. B. Atorvastatin, Simvastatin
	Alloprinol	
	Methimazol	
Antiarrhythmika	Antiarrhythmika	z. B. Amiodaron, Flecainid, Metoprolol, Diltiazem, Verapamil

NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; **i.v.:** intravenös.

Abbildung 1

Hepatozellulärer Zelluntergang	Cholestase	Exkretorische Leistung / Metabolisierung	Syntheseleistung
<ul style="list-style-type: none"> Alaninaminotransferase (ALAT) Aspartataminotransferase (ASAT) Glutamatdehydrogenase (GLDH) 	<ul style="list-style-type: none"> Alkalische Phosphatase (AP) γ-Glutamyltransferase (γ-GT) 5-Nukleotidase Leucinaminopeptidase 	<ul style="list-style-type: none"> Bilirubin (gesamt, direkt, indirekt) Ammoniak Laktat Blutzucker 	<ul style="list-style-type: none"> Albumin Antithrombin Gerinnungsfaktoren (Quick, pTT, Faktor V & VII) Cholinesterase (ChE)

Statische (Blut-)Parameter zur Diagnose des Leberversagens.

zellären Untergang hindeuten. Diese so genannten **statischen Parameter** sind in Abbildung 1 dargestellt [2,6,9]. Ein

Nachteil in diesem Kontext ist die Tatsache, dass pathologische Befunde in der Regel erst mit einer deutlichen

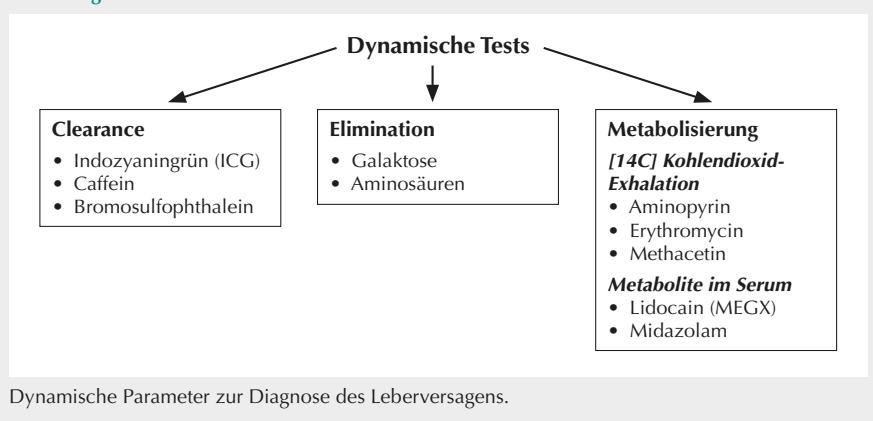
zeitlichen Latenz von bis zu 48 Stunden nachweisbar sind. Dennoch haben sich das Bilirubin und die Syntheseparameter als gute Verlaufs- und Prognoseparameter erwiesen.

Im Vergleich zu den statischen Parametern sollen die **dynamischen Parameter** (als Ergebnisse so genannter **dynamischer Tests**) wesentlich frühzeitiger Änderungen der Leberfunktion anzeigen, so dass sie prinzipiell zur **Frühdiagnose des Leberversagens**, aber auch als Verlaufs- und Prognoseparameter geeignet wären. Dazu werden **spezifische Testsubstanzen** verabreicht und in der Folge deren **Clearance, Elimination oder Metabolisierung** gemessen (Abb. 2) [19]. Insbesondere Studien mit Indozyaningrün, Lidocain bzw. Methacetin zeigten in diesem Zusammenhang gute Korrelationen zum Überleben bzw. zur Funktion der (transplantierten) Leber. Aus unterschiedlichen Gründen konnte sich jedoch bisher keiner der dynamischen Tests in der klinischen Praxis etablieren.

Bildgebende Verfahren sind ein weiterer zentraler Bestandteil der Diagnostik beim Leberversagen. Insbesondere die (**Doppler-Sonografie**) ist als schnell durchzuführendes Verfahren geeignet, um die Morphologie und Durchblutung der Leber zu überprüfen. Weiterhin sollte bei allen Fällen von neu aufgetretenen Leberversagen eine **kardiale Ultraschalldiagnostik** durchgeführt und eine **Hepatitis-Serologie** abgenommen werden. In Einzelfällen, z. B. bei Verdacht auf Autoimmunhepatitis, ist auch eine **Leberbiopsie** durchzuführen, die möglichst transjugular erfolgen sollte [2,6,9].

Die zellbasierte Biosensorik des Leberversagens, das Procalcitonin (PCT) und die Bestimmung von metabolomischen Biomarkern, insbesondere aus den Gruppen der Acylcarnitine, Phosphatidylcholine und Sphingomyeline, sind weitere diagnostische Verfahren, die sich in der aktuell klinischen Validierung befinden [20–24].

Die **Definition des akuten Leberversagens sowie dessen Schweregradeinteilung** nach diagnostischen Kriterien sind

Abbildung 2

weltweit nicht einheitlich [2]. Konsens besteht aber darin, dass

- eine 2–3-fache Erhöhung der Transaminasen,
- einen Koagulopathie (International Normalized Ratio (INR) >1,5 und/oder Verlängerung der partiellen Thrombinzeit (PTT)) und
- das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie

als Trias vorliegen müssen. Dabei sind

- der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome des Leberversagens und dem Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie

sowie

- der Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie

die entscheidenden prognoserelevanten Parameter und dienen der Einteilung in eine hyperakute, akute und subakute Verlaufsform.

Auch die Definitionen des akut-auf-chronischen Leberversagens der nationalen Fachgesellschaften sind uneinheitlich [6]. So beschreibt die amerikanische Fachgesellschaft folgende Minimalkriterien für die Diagnose:

- akute klinische Verschlechterung,
- Vorliegen eines Leberversagens,

definiert durch erhöhte Bilirubin- und erniedrigte Quick-/erhöhte INR-Werte bei Patient*innen mit einer bekannten Lebererkrankung und

- Vorliegen von mindestens einem extrahepatischen Organversagen [3].

Im intensivmedizinischen Kontext wird vereinfachend **Bilirubin** als entscheidender Marker beschrieben; Werte des Gesamt-Bilirubin >5 mg/dl definieren dabei ein Leberversagen und Werte >2 mg/dl eine Leberdysfunktion. Für die Beurteilung des klinischen Verlaufs und als prognostischer Score bei Intensivpatient*Innen mit Leberversagen werden der so genannte **CLIF-SOFA-Score** der **EASL** (European Association for the Study of the Liver: Cronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment) (Tab. 3) oder aber der vereinfachte **CLIF-COF-Score** (CLIF-Consortium Organ Failure) empfohlen [6,10, 25,26]. Der CLIF-SOFA kann auch genutzt werden für die Entscheidung einer Übernahme auf die Intensivstation. So wird bei >2 Punkten, bei erforderlicher Kreislaufstabilisierung durch Katecholamine oder bei deutlicher Vigilanzminderung eine Aufnahme zur weiteren intensivmedizinischen Diagnostik und Therapie empfohlen.

Tabelle 3

CLIF-SOFA-Score (modifiziert nach [25,26]).

Organsystem	Parameter	CLIF-SOFA-Score				
		0	1	2	3	4
Leber	Bilirubin (mg/dl)	<1,2	≥1,2 – <2,0	≥2,0 – <6,0	≥6 – <12	≥12
Niere	Kreatinin (mg/dl)	<1,2	≥1,2 – <2	≥2 – <3,5 oder Nierenersatzverfahren	≥3,5 – <5 oder Nierenersatzverfahren	≥5 oder Nierenersatzverfahren
Gerinnung	INR	<1,1	≥1,1 – <1,25	≥1,25 – <1,5	≥1,5 – <2,5	≥2,5 oder Thrombozyten ≤20.000/l
Gehirn	HE (nach West Haven)	keine HE	1	2	3	4
Kreislauf	MAD (mmHg)	≥70	<70	Dobutamin oder Terlipressin (jegliche Dosis)	Noradrenalin ≤0,1 µg/kg/min oder Adrenalin ≤0,1 µg/kg/min	Noradrenalin >0,1 µg/kg/min oder Adrenalin >0,1 µg/kg/min
Atmung	paO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>400	>300 – ≤400	>200 – ≤300	>100 – ≤200	≤100
	SpO ₂ /FiO ₂	>512	>357 – ≤512	>214 – ≤357	>89 – ≤214	≤89

CLIF-SOFA: Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment; **HE:** hepatische Enzephalopathie; **INR:** International Normalized Ratio; **MAD:** mittlerer arterieller Blutdruck.

Behandlungsprinzipien und Therapie der Komplikationen

Lebertransplantation

Bei allen Formen des Leberversagens ist die Lebertransplantation die einzige kausale Therapie [2].

Zur Indikationsstellung für eine **dringliche Lebertransplantation beim akuten-auf-chronischen Leberversagen** werden häufig

- der **MELD (Model of End-Stage Liver Disease)-Score** (Parameter: Bilirubin, INR, Kreatinin und Dialyse),
- der **MELD-Na-Score** (zusätzliche Beachtung des Natriums im Serum) oder
- unterschiedliche Versionen des **CLIF-Scores** verwendet [3,6].

Ab **ACLF-2** (2 Organversagen) oder **ACLF-3** (mindestens 3 Organversagen) empfiehlt es sich, mit einem Lebertransplantationszentrum Kontakt aufzunehmen [9]. Bei **ACLF-3** sollten die Patient*innen auf der Transplantationsliste priorisiert werden [6,9].

Um die **Indikation zur sofortigen Lebertransplantation beim akuten Leberversagen** zu stellen, werden zumeist die so genannten **King's-College-Kriterien** verwendet (Tab. 4) [2,27]. Schon bei initial mittelschweren Verläufen wird empfohlen, möglichst frühzeitig mit ei-

nem Lebertransplantationszentrum Kontakt aufzunehmen und gemeinsam mit den dortigen Expert*innen das weitere Vorgehen zu besprechen. Kriterien für die **Verlegung in ein Transplantationszentrum** sind [2,27]:

- Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie,
- INR > 1,5,
- Hypoglykämie,
- metabolische Azidose,
- Auftreten einer akuten Nierenschädigung,
- deutlich erhöhte Laktatwerte trotz Volumenbolus und
- Bilirubinwerte > 300 µmol/l.

Basistherapie

Die Basistherapie für sämtliche Formen des Leberversagens zielt auf das Erreichen von Euvolämie, Normotonie, Normoxigenierung, Normoglykämie sowie die Korrektur von Elektrolytstörungen unter Vermeidung hepatotoxischer Medikamente ab [3,6,8,9,33].

Balancierte Vollelektrolytlösungen sollten zum Flüssigkeitsersatz genutzt werden. Der **Volumenstatus** der Patient*innen muss engmaschig durch dynamische Monitoringverfahren (z. B. Pulskonturanalyse in Kombination mit dem Passive-Leg-Raise-Test) evaluiert und korrigiert werden, da sowohl Hypovolämie als auch Hypervolämie die Prognose bei Leberversagen verschlechtert. Weiterhin

wird der **fokussierte Herzultraschall** empfohlen, um weitere Hinweise zum aktuellen Volumenstatus sowie zur aktuellen Herzfunktion zu erlangen. Dabei muss besonders auf kardiale Komplikationen des Leberversagens wie das Entstehen einer **hepatischen Kardiomyopathie** geachtet werden, die durch eine neu aufgetretene führende Linksherzinsuffizienz gekennzeichnet ist. Eine **Albuminsubstitution** sollte bei Aszitesverlusten größer als 3–5 Liter/Tag erfolgen (6–8 g Albumin/Liter Aszites).

Der **mittlere arterielle Blutdruck (MAD)** sollte bei allen Patient*innen mit Leberversagen >60–65 mmHg bzw. mit vorbekanntem Hypertonus und/oder einer akuten Nierenschädigung >75 mmHg betragen. Zum Erreichen der genannten MAD-Werte sollen nach Ausgleich des Volumenstatus gemäß aktuellen Empfehlungen Vasopressoren angewandt werden, wobei Noradrenalin die Substanz der ersten Wahl darstellt. Zur **Steigerung der Inotropie** sollten nach Ausgleich des Volumenstatus dieselben Wirkstoffe zur Anwendung kommen, die auch bei anderen Formen der akuten Herzinsuffizienz empfohlen werden.

Bei Patient*innen mit Leberversagen sind eine **Hypoxie** und **respiratorisch bedingte pH-Verschiebungen** durch Hyper- bzw. Hypokapnie unbedingt zu vermeiden. Bei beatmeten Patient*innen ist die Wahl des adäquaten **PEEP** (Positive End-Expiratory Pressure), insbesondere bei Oxygenierungsstörungen, engmaschig zu reevaluieren, da die Anwendung von PEEP den Verlauf des Leberversagens negativ beeinflussen kann.

Viele Patient*Innen mit Leberversagen, insbesondere solche mit akut-auf-chronischem Leberversagen, sind chronisch unter- oder fehlernährig. In diesem Kontext ist eine **enterale Ernährung** mit mehr Vorteilen verbunden als eine parenterale Ernährung. Auf jeden Fall soll innerhalb von 24 bis 48 Stunden mit der Ernährung begonnen werden; initial wird dabei eine Gesamtenergiemenge von 12–25 kcal/kg Körpergewicht (KG) angestrebt, die nach kurzer Zeit auf 35 kcal/kg KG gesteigert werden sollte. Eine **Proteinrestriktion** wird nicht empfohlen, so dass die Patient*innen mit

Tabelle 4

King's-College-Kriterien für die Indikationsstellung zur sofortigen Lebertransplantation (HU-Listung).

Akutes Leberversagen auf Paracetamol	Akutes Leberversagen ohne Paracetamol
pH < 7,3 (unabhängig vom Grad der Enzephalopathie)	PT > 100 s (INR > 6,7) (unabhängig vom Grad der Enzephalopathie)
oder alle folgende Parameter:	oder 3 der folgenden Parameter:
PT > 100 s (INR > 6,7) Serumkreatinin > 3,4 mg/dl Enzephalopathie Grad III oder IV	Alter < 10 Jahre oder > 40 Jahre Bilirubin > 17,5 mg/dl Beginn der Gelbsucht > 7 Tage vor der Enzephalopathie PT > 50 s (INR > 4,0) Ursache: NANB-Hepatitis, Halothan, idiosynkratische DILI

HU: high urgency; **INR:** International Normalized Ratio; **PT:** Prothrombinzeit; **NANB:** non-A non-B; **DILI:** drug-induced liver injury.

1,2–1,5 g/kg (ideales) KG Protein ernährt werden sollten. Zu alledem ist eine Gabe von **Vitaminen und Spurenelementen** notwendig und bei Beginn der Ernährung ist auf Symptome eines **Refeeding-Syndroms** zu achten. Die **Blutzuckerspiegel** müssen engmaschig kontrolliert werden, um eine Normoglykämie zu gewährleisten. Viele Patient*innen mit Leberversagen weisen darüber hinaus auch **massive Elektrolytverschiebungen** auf, die einer engmaschigen Kontrolle und zügigen Korrektur bedürfen.

Ein zentraler Bestandteil der Basistherapie bei Leberversagen ist die **Vermeidung hepatotoxischer Medikamente** (Tab. 2). Da die meisten medikamenteninduzierten Leberschädigungen bei Intensivpatient*innen durch Antibiotika hervorgerufen werden, ist hier eine strenge Indikationsstellung und die tägliche Überprüfung der Indikation essenziell. Besteht diese weiterhin, sollten ein Umstellen auf ein nicht hepatotoxisches Medikament oder ggf. eine Dosisreduktion geprüft werden.

Spezifische Therapie

Für einige Ursachen eines akuten Leberversagens existieren spezifische Behandlungsoptionen (Tab. 5) [2,28–32].

Supportive Therapie

Vorbetrachtungen

Im Rahmen eines Leberversagens kann es zu pathologischen Veränderungen aller Organsysteme im Sinne eines „Ganzkörpersyndroms“ mit Organversagen kommen (Abb. 3). Daher steht die Behandlung der Symptome und Komplikationen im Fokus der supportiven Therapie [2,3,6,9,10].

Niere

Über 50 % der Patient*innen, die mit einem Leberversagen auf die Intensivstation aufgenommen werden müssen, erleiden eine **akute Nierenschädigung (AKI)** [3,6,10,34–37]. Theoretisch wird unterschieden zwischen einem **Nicht-HRS(hepatorenales Syndrom)-AKI** und einem **HRS-AKI**. Für die Diagnose eines HRS-AKI sind folgende Kriterien gefordert:

Tabelle 5

Spezifische Behandlungsoptionen beim akuten Leberversagen.

Ursache des akuten Leberversagens	Behandlungsoptionen
Paracetamol	Aktivkohle, ACC intravenös (200 mg/kg KG über 4 h, dann 100 mg/kg KG über 16 h), bei einer häufig auftretenden Azidose und akuter Nierenschädigung frühzeitiger Einsatz einer Nierenersatztherapie
Virale Hepatitis	Virostatika
Akute schwere Erstmanifestation einer Autoimmunhepatitis	Prednisolon, Budesonid, Azathioprin
Morbus Wilson	Penicillamin + Pyridoxin, Zink, Trien + Eisen, Albumindialyse
Methanol und Ethylglykol	Ethanolgabe (Start: 0,7 g Ethanol/kg KG p.o. oder 0,5 g/kg KG über 30 min intravenös, dann Erhaltung mit 0,1 g/kg KG p.o./intravenös, Zielspiegel im Serum: 100 mg/dl), Fomepizol i.v., bei einer häufig auftretenden Azidose und akuter Nierenschädigung frühzeitiger Einsatz einer Nierenersatztherapie, Folsäure
Amanita phalloides (Knollenblätterpilz)	Aktivkohle, Plasmaaustausch bzw. Albumindialysen, hochdosierte Gabe von Penicillin G bzw. Cephalosporinen, N-Acetylcystein, Silibinin
Kardiogener Schock	Inotropika und spezifische kardiologische Ursachenbehandlung
Budd-Chiari-Syndrom	Lyse, Antikoagulation, Shuntanlage, Angioplastie, Stenteinlage
Schwangerschaftsassoziiert	Entbindung
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	Dexamethason, Etoposid, polyvalente Immunglobuline

ACC: Acetylcystein; KG: Körpergewicht; p.o.: oral; i.v.: intravenös.

- Vorhandensein von Aszites,
- Leberzirrhose und
- portaler Hypertonus.

Die diagnostischen Kriterien einer AKI bei Leberversagen sind in Tabelle 6 wiedergegeben. Die Urinausscheidung spielt hier eine untergeordnete Bedeutung für die Definition. In Abbildung 4 wird das therapeutische Vorgehen beschrieben.

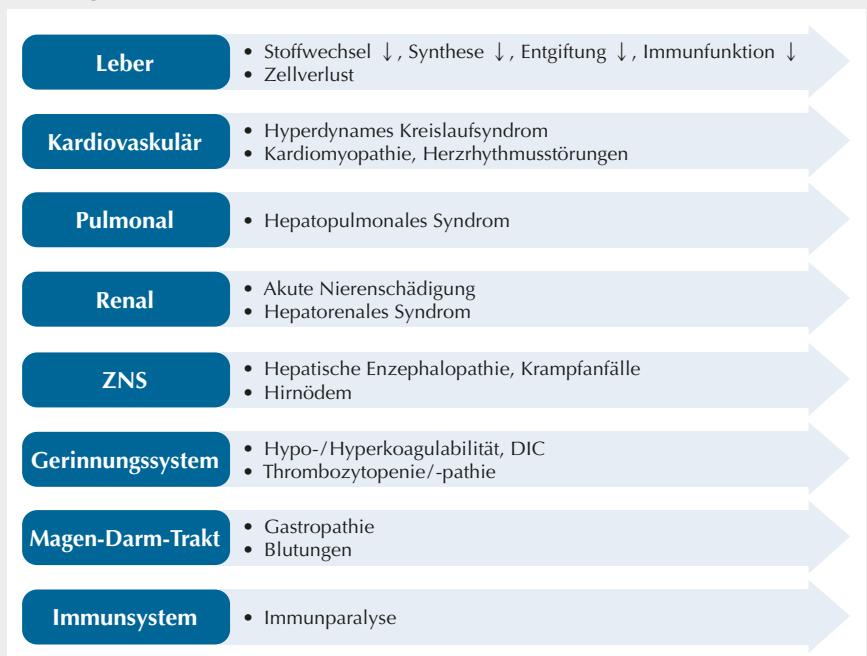
Vasokonstriktor der Wahl beim HRS-AKI ist Terlipressin, das möglichst kontinuierlich in einer Dosierung von 4–12 mg/Tag intravenös appliziert werden sollte.

Wenn allerdings bereits im Vorfeld Noradrenalin gegeben werden musste, wird

die Sinnhaftigkeit einer Terlipressingabe kontrovers beurteilt.

Gerinnung

Das Leberversagen führt zu wesentlichen **Veränderungen im Gerinnungssystem** [2,3,6,9,10,38,39], die einerseits durch eine verminderte Bildung von **pro- und antikoagulatorischen Faktoren** gekennzeichnet sind und anderseits durch das Auftreten einer **disseminierten intravasalen Gerinnung** und einer **Thrombozytopenie** bzw. -pathie verändert sein können. Bei vielen Patient*innen liegt aber dennoch eine **rebalanzierte Hämostase** ohne erhöhte Neigung zu spontanen Blutungen bzw. mit einer sogar erhöhten Thromboseneigung vor. Das Auftreten eines Gerinnungsversagens mit

Abbildung 3

Leberversagen = Ganzkörpersyndrom und Organversagen. **DIC:** Disseminierte Intravasale Coagulation (Gerinnung).

einhergehenden spontanen Blutungen ist als prognostisch ungünstig zu werten.

Die herkömmlichen Tests zur Beurteilung der plasmatischen Gerinnung wie die Prothrombinzeit und die partielle Thrombinzeit spiegeln in dieser Situation nicht den aktuellen Gerinnungsstatus wider und sollten daher auf keinen Fall als alleiniges Kriterium genutzt werden, um Gerinnungsfaktoren oder Plasma zu transfundieren.

Das Blutungsrisiko bei kleinen OPs und Interventionen liegt bei <3 % ohne Gerinnungssubstitution. Eine „künstliche“ Überkorrektur in die prokoagulatorische Richtung erhöht das Risiko venöser Thrombosen bis hin zur Pfortaderthrombose. Folgende Maßnahmen zur Kontrolle oder Therapie des Gerinnungssystems bei Patient*innen mit Leberversagen sind empfohlen:

- Substitution mit Gerinnungsfaktoren und Plasma nur bei aktiver Blutung oder bei großen OPs nach den

Ergebnissen viskoelastischer Tests,
 • Substitution von Vitamin K bei erniedrigten Spiegeln,
 • Gabe von Thrombozytenkonzentraten, wenn Thrombozytenzahl <30.000/µl bzw. <60.000/µl vor OPs oder größeren Interventionen,
 • Gabe von niedermolekularen Heparinen (z. B. Enoxaparin) zur Vermeidung einer Portalvenenthrombose und zur Thromboseprophylaxe.

Immunsystem

Das Immunsystem bei Leberversagen ist durch folgende Veränderungen beeinträchtigt [3,6,9,10,33,40]:

- reduzierte Phagozytenfunktion,
- reduzierte Komplementproduktion und initial verstärkter Verbrauch,
- reduzierte Clearance von Zytokinen und Toxinen (Endo-, Exotoxine) in der Leber, höhere Translokationsrate von Keimen aus dem Darm in die gesamte Blutbahn,
- massive Zytokinproduktion (vor allem proinflammatorische) in der Leber und daraus resultierend ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS).

Folglich liegt bei vielen Patient*innen mit Leberversagen eine ausgeprägte Immunparalyse mit daraus resultierender hoher Anfälligkeit gegenüber bakteriellen, viralen und mykotischen Infektionen vor. Aus diesem Grund sollte auch ohne konkreten Anlass möglichst frühzeitig zu Beginn eines Krankenhausaufenthalts ein engmaschiges mikrobiologisches Screening erfolgen, das auch den viralen und mykotischen Bereich umfasst. Bei Verdacht auf einen Infekt sollte bei Vorhandensein von Aszites immer eine diagnostische Aszitespunktion mit Bestimmung der Zellzahl und des Gesamteiweißes erfolgen und eine zweite Probe zur mikrobiologischen Testung abgenommen werden.

Der Stellenwert der klassischen Entzündungsparameter aus dem Blut ist schwierig zu bewerten, da

- Veränderungen der Leukozytenzahl unspezifisch sind,
- das Procalcitonin (PCT) bei bakteriellen und – weniger stark ausgeprägt – mykotischen Infektionen einen Anstieg zeigt, beim Leberversagen aber auch von vorneherein erhöht sein kann und
- das C-reaktive Protein (CRP) hauptsächlich in der Leber gebildet wird und Veränderungen der Werte nur mit einer zeitlichen Latenz von bis zu 30 Stunden nachweisbar sind.

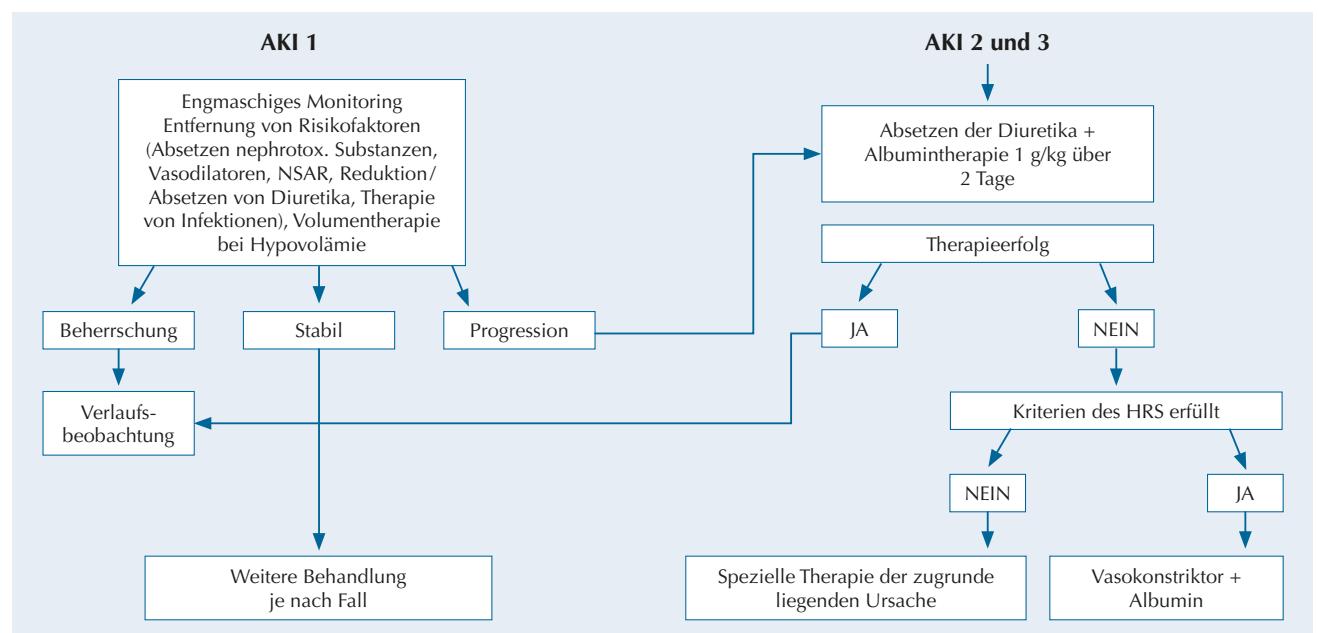
Eine prophylaktische Antibiose bzw. Antimykose wird nicht empfohlen, da dieses Vorgehen keinen Überlebensvorteil in Studien gezeigt hat. Ausnahmen bilden Patient*innen, die sehr dringlich zur Lebertransplantation gemeldet und akzeptiert sind und solche mit akutem Leberversagen und ausgeprägter systemischer Inflammation (SIRS), die antibakteriell abgeschirmt werden sollten.

Patienten mit einer **spontanen bakteriellen Peritonitis** sollten intravenös mit Cephalosporinen der Gruppe 3a behandelt werden; bei nosokomialen Verläufen ist die Gabe von Carbapenemen initial empfohlen. Weiterhin soll eine **Albuminsubstitution** an den Tagen 1 und 3 nach Diagnosestellung erfolgen (Tag 1: 1,5 g/kg KG, Tag 3: 1,0 g/kg /KG) [6,33,37,40].

Tabelle 6

Diagnostische Kriterien der akuten Nierenschädigung (AKI) bei Leberversagen.

	Definition
Ausgangs-Kreatinin (im Serum)	Ein Kreatininwert, der in den letzten 3 Monaten erhoben wurde. Bei mehreren Erhebungen sollte der Wert herangezogen werden, der am nächsten zum Aufnahmedatum liegt. Liegen keine früheren Werte vor, so kann der Aufnahmewert herangezogen werden.
Definition des AKI	Zunahme des Serumkreatinins $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$) innerhalb von 48 Stunden oder ein prozentueller Anstieg des Serumkreatinins $\geq 50\%$ vom Ausgangswert, der innerhalb der letzten 7 Tage gemessen wurde
AKI-Stadien	Stadium 1: Zunahme des Serumkreatinins $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$) oder $>$ das 1,5–2-fache des Ausgangswerts Stadium 2: Zunahme des Serumkreatinins $>$ das 2–3-fache des Ausgangswerts Stadium 3: Zunahme des Serumkreatinins $\geq 4 \text{ mg/dl}$ ($\geq 353 \mu\text{mol/l}$) mit akutem Anstieg $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ oder $>$ das 3-fache des Ausgangswerts oder Durchführung einer extrakorporalen Nierenersatztherapie
Progression	Verschlechterung in Richtung höheres AKI-Stadium
Regression	Verschlechterung in Richtung niedrigeres AKI-Stadium
Therapieansprechen	Kein Ansprechen: keine Regression Teilweises Ansprechen: Regression des AKI-Stadiums mit einer Reduktion des Serumkreatinins $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ oberhalb des Ausgangswerts Komplettes Ansprechen: Normalisierung des Serumkreatinins in einen Bereich innerhalb von $\pm 0,3 \text{ mg/dl}$ des Ausgangswertes

Abbildung 4

ZNS

Das Auftreten einer **hepatischen Encephalopathie** (HE) ist eine häufige Komplikation des Leberversagens [6,10, 41–43]. Der zeitliche Verlauf und der

Schweregrad sind von hoher prognostischer Bedeutung. Eine HE kann zu Beeinträchtigungen der Vigilanz und von intellektuellen Fähigkeiten, aber auch zu schwerwiegenden psychischen und

neuromuskulären Veränderungen führen. Die gefürchtete Komplikation der HE ist das **Hirnödem**, das sich bis zum generalisierten und malignen Hirnödem entwickeln kann. Die Diagnose und Ver-

Tabelle 7

Schweregradeinteilung der hepatischen Enzephalopathie (HE) gemäß der West-Haven-Kriterien.

	Vigilanz	Intellektuelle Fähigkeiten	Verhalten, Persönlichkeit	Neuromuskuläre Funktionen
Grad 0 (latente HE)	klinisch normal	psychometrische Tests gestört	unauffällig	unauffällig
Grad 1	geistesabwesend, Schlafstörungen	Konzentration und Rechnen (besonders Addition) gestört	Verstimmtheit, Euphorie, Ruhelosigkeit, Erregbarkeit, Angst, Ziellosigkeit, Apathie	Handschrift gestört, Fingertremor
Grad 2	Schläfrigkeit	Subtraktion gestört, zeitlich desorientiert, Gedächtnisstörungen	Persönlichkeitsstörungen, Enthemmung oder Apathie	Flapping Tremor, Ataxie, verwachsene Sprache, Hyporeflexie
Grad 3	Somnolenz, Stupor	zeitlich und örtlich desorientiert	Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Wut, Aggression	Hyperreflexie, Babinski positiv, Rigor, Nystagmus
Grad 4	Koma	Selbstverlust		erweiterte Pupillen

laufsbeurteilung der HE erfolgen nach klinischem Befund. Häufig werden für die Schweregradeinteilung der HE die **West-Haven-Kriterien** verwendet (Tab. 7) [44]. Die Ammoniakspiegel im Blut korrelieren nicht mit dem Schweregrad der HE, sollten aber zur Therapiekontrolle regelmäßig bestimmt werden.

Die **Therapie und Überwachung der HE** ist ein sehr wichtiger Bestandteil der Behandlung von Patient*innen mit Leberversagen [6,10,41–43,45]. Alle Patient*innen mit einer HE sollten **Laktulose** erhalten. Die Kombination von Laktulose mit dem Antibiotikum **Rifaximin** führt zu einer verbesserten Wirksamkeit, wirkt dem Auftreten einer HE prophylaktisch entgegen und senkt deren Letalität, da sie die enterohepatische Ammoniakkonzentration in das Blut verhindert. In Studien wurden Dosierungen von Rifaximin zwischen 400 und 1200 mg pro Tag per os verwendet. Beim akuten Leberversagen wird der Nutzen beider Medikamente allerdings kontrovers beurteilt. **L-Ornithin-L-Aspartat** führt zu einer Erhöhung der Harnstoffsynthese und damit einer Absenkung der Ammoniakspiegel im Blut und sollte bei deutlich erhöhten Ammoniakwerten intravenös gegeben werden (30–40 g/Tag). Weiterhin kann bei schweren und akuten Verläufen der HE ein **Therapieversuch mit Flumazenil**

gerechtfertigt sein, um den Schweregrad der HE zu senken.

Ab einem HE-Grad von 3 muss von einer **schweren Hirnschädigung** und einem **Hirnödem** ausgegangen werden. Die Indikation für eine Schutzintubation ist spätestens ab einer GCS (Glasgow Coma Scale) <9 Punkten gegeben. Weiterhin müssen diese Patient*innen sediert werden und der intrakranielle Druck sollte durch Anlage einer Drucksonde (nach Risikoabwägung) überwacht werden. Alternativ können regelmäßige computertomographische oder magnetresonanztomographische Bildgebungen zur neurologischen Überwachung durchgeführt werden.

Analgesierung bei Leberversagen

Zur Analgesierung von Patient*innen mit Leberversagen werden nur wenige Medikamente empfohlen [3,10,41,42,45]. In Tabelle 2 sind unter anderem potenziell hepatotoxische bzw. bei Leberinsuffizienz problematische Medikamente zur Analgesierung aufgeführt. **Propofol** führt zur Reduktion des intrakraniellen Druckes, hat eine antikonvulsive Wirkung und wird zur Sedierung von Patient*innen mit Leberversagen ausdrücklich empfohlen. Aktuellen Un-

tersuchungen zufolge können auch die **α2-Adrenozeptor-Agonisten Clonidin** und insbesondere **Dexmedetomidin** in dieser Situation eingesetzt werden.

Benzodiazepine sollten nicht zur Sedierung verwendet werden, da sie akkumulieren und zu einer Verschlechterung der hepatischen Enzephalopathie führen können.

Ebenfalls soll der Einsatz von **Opioiden** möglichst auf ein Minimum reduziert bzw. vollständig vermieden werden.

Leberunterstützungsverfahren

Seit über 30 Jahren erfolgen die Entwicklung und klinische Erprobung von Leberunterstützungsverfahren. Die Hauptaufgabe dieser als extrakorporale Therapiesysteme konzipierten Verfahren ist die **Elimination von albumingebundenen und wasserlöslichen Hepatotoxinen**. Daneben umfassen genannte Systeme auch Grundfunktionen einer Dialyse, um die Homöostase des Wasser-Elektrolyt- sowie des Säuren-Basenhaushalts wiederherzustellen [46–50]. Parallel hierzu wurden biologische (bioartifizielle) Systeme entwickelt, die durch Zellkomponenten zusätzlich zur Entgiftungsfunktion auch weitere Aufgaben der Leber übernehmen können wie Stoffwechsel, Proteinsynthese und eine gewisse Immunfunktion. Die aktuell am häufigsten verwendeten und am besten untersuchten Leberunterstützungssysteme sind die **Albumindialysen** und der **therapeutische Plasmatausch**; daneben gibt es auch adsorptive und Kombinationsverfahren.

Bei den **Albumindialysen** sind das **Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS)** und dessen Fortentwicklung, die **Albumin-Dialyse** nach dem **OPAL (Open Albumin)-Verfahren** am weitesten verbreitet. Neuere Entwicklungen in diesem Kontext umfassen das **Advanced Organ Support (ADVOS) System** sowie das **Albunique System**. All die genannten Verfahren zielen darauf ab, die **Entgiftungsfunktion der Leber** zu unterstützen, um eine Besserung der hepatischen Enzephalopathie zu erreichen,

die hämodynamische Situation zu stabilisieren und die Nierenfunktion zu verbessern (Abb. 5). So soll Zeit für eine Leberregeneration gewonnen oder das Intervall bis zu einer Lebertransplantation überbrückt werden [46–50]. In Metaanalysen konnte ein positiver Trend durch Anwendung dieser Systeme

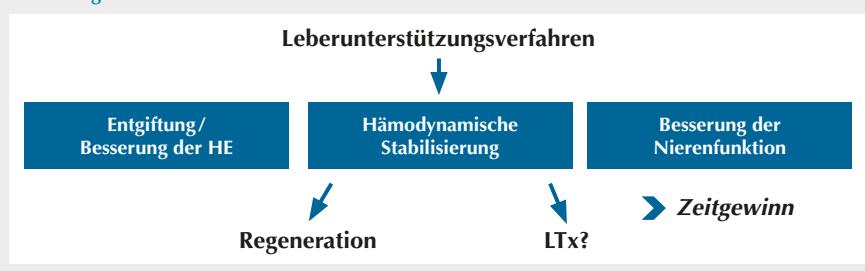
besonders hinsichtlich der Besserung der hepatischen Enzephalopathie, aber auch der Letalitätssenkung gezeigt werden [46,47].

Der therapeutische Plasmaaustausch, insbesondere mit 100 % Plasma als Austauschflüssigkeit, wird meist beim

akuten Leberversagen und die Albumindialysen beim akuten-auf-chronischen Leberversagen empfohlen [46–50].

Die Anwendung von Leberunterstützungsverfahren sollte – idealerweise im Rahmen von Studien – an Zentren mit Erfahrung in der Anwendung dieser Verfahren erfolgen. Im Jahre 2022 haben Expert*innen auf diesem Gebiet einen DELPHI-Consensus veröffentlicht, der klare Empfehlungen zu Indikationen, Kontraindikationen und weiteren klinischen Anwendungskonzepten gibt [51]. Die wichtigsten Aussagen sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Abbildung 5



Therapieziele von Leberunterstützungsverfahren. **HE:** Hepatische Enzephalopathie; **Ltx:** Lebertransplantation.

Tabelle 8

Handlungsempfehlungen zum Einsatz von Leberunterstützungssystemen.

	Akutes Leberversagen	Akut-auf-chronisches Leberversagen
Verfahren	Therapeutischer Plasmaaustausch Albumindialysen bei Paracetamolintoxikation und Meldung zur Lebertransplantation	Albumindialysen
Indikationen zum Start der Therapie	Albumindialysen: Hepatische Enzephalopathie Grad 2 Therapeutischer Plasmaaustausch: Auftreten eines extrahepatischen Organversagens (z. B. hepatische Enzephalopathie)	keine Besserung der hepatischen Enzephalopathie nach 24–48 h Standardtherapie hepatorenales Syndrom, das durch Gabe von Terlipressin und Albumin keine Besserungstendenz zeigt und Meldung zur Lebertransplantation fortschreitende Cholestase
Spezielle Kontraindikationen	Therapeutischer Plasmaaustausch: keine	Albumindialysen: fortgeschrittenes Multiorganversagen therapierefraktäre schwere Infektionen / Sepsis hohes Risiko für Blutungen (Thrombozyten <40.000/ μ l, INR >2,5, Fibrinogen <1 g/l)
Anwendung	Albumindialysen: mindestens 3 Anwendungen u. Therapiedauer von >7 h (tägliche Therapie) Citratantikoagulation möglich Therapierfolg erst nach mindestens 3 Behandlungen einschätzbar	Albumindialysen: mindestens 5 Anwendungen in den ersten 7–10 Tagen (erste 3 Behandlungen täglich) Therapiedauer: 6–8 h Citratantikoagulation möglich Therapierfolg erst nach mindestens 5 Behandlungen einschätzbar
	Therapeutischer Plasmaaustausch: möglichst Plasma als Austauschflüssigkeit verwenden	

INR: International Normalized Ratio.

Danksagung

Der Autor bedankt sich herzlich bei Herrn Georg Richter vom Klinikum Magdeburg für die Hilfe bei der Erstellung von Tabellen und Abbildungen. Besonderer Dank geht an Frau Dr. Sandra Doß und Frau Heike Potschka vom Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI) Leipzig, Außenstelle Rostock, für die jahrelange und erfolgreiche Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Hepatotoxizität.

Literatur

1. Feng G, Yilmaz Y, Valenti L, Seto WK, Pan CQ, Méndez-Sánchez N, et al: Global Burden of Major Chronic Liver Diseases in 2021. *Liver Int* 2025;45: e70058
2. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66:1047–1081
3. Karvellas C, Bajaj J, Kamath P, Napolitano L, O’Leary J, Solà E, et al: AASLD Practice Guidance on Acute-on-chronic liver failure and the management of critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology* 2024;79:1463–1502
4. Jalan J, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al: Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57: 1336–1348
5. Lopez MR, Perez Saborido B, Pacheco Sanchez D, Asensio Diaz E, Labarga Rodriguez F, Martinez Diaz R, et al: Transplantation for Acute Liver Failure: Report of Results in the Region of Castilla y Leon (Spain) After 10 Years of Activity. *Transplant Proc* 2012;44:2625–2626

6. Perricone G, Artzner T, De Martin E, Jalan R, Wendon J, Carbone M: Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. *Intensive Care Med* 2023;49: 903–921
7. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PGH for the Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care: Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2007;35:1099–1104
8. Brienza N, Dalfino L, Cinnella G, Diele C, Bruno F, Fiore T: Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality. *Intensive Care Med* 2006;32:267–274
9. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guideline on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2023;79:461–491
10. Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, Wong F, Long MD, Wong RJ, et al: Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. *Am J Gastroenterol* 2022;117: 225–252
11. Brennan PN, Cartlidge P, Manship T, Dillon JF: Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Frontline Gastroenterol* 2021;13:332–336
12. Tarantino G, Di Minno MN, Capone D: Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? *World J Gastroenterol* 2009;15:2817–2833
13. Zeng Y, Dai Y, Zhou Z, Yu X, Shi D: Hepatotoxicity-Related Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors: A Cross-Sectional Study of Signal Mining and Analysis of the FDA Adverse Event Report System Database. *Front Med* 2021;8:648164
14. Sun W, He Y, Li Z, Wang C: Analysis of the clinical characteristics of the liver injury induced by levetiracetam. *J Pharm Pharmacol* 2022;74:409–414
15. Doß S, Potschka H, Doß F, Mitzner S, Sauer M: Hepatotoxicity of antimycotics used for invasive fungal infections – in-vitro results. *Biomed Res Int* 2017;2017:9658018
16. Sauer M, Piel I, Haubner C, Richter G, Mann M, Nöldge-Schomburg G, et al: Rocuronium is More Hepatotoxic than Succinylcholine in-vitro. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:623–627
17. Doß S, Blessing C, Haller K, Richter G, Sauer M: Influence of Antibiotics on Functionality and Viability of Liver Cells In Vitro. *Curr Issues Mol Biol* 2022;44:4639–4657
18. Haller K, Doß S, Sauer M: In Vitro Hepatotoxicity of Routinely Used Opioids and Sedative Drugs. *Curr Issues Mol Biol* 2024;46:3022–3038
19. Buechter M, Gerken G: Liver Function – How to Screen and to Diagnose: Insights from Personal Experiences, Controlled Clinical Studies and Future Perspectives. *J Pers Med* 2022;12:1657
20. Finnberg-Kim A, Pihlgård M, Önnerhag K, Melander O, Enhörning S: Procalcitonin as a Predictive Marker of Incident Liver Disease. *Liver Int* 2025;45:e70132
21. Rentschler S, Doss S, Kaiser L, Weinschrott H, Kohl M, Deigner HP, et al: Metabolic Biomarkers of Liver Failure in Cell Models and Patient Sera: Toward Liver Damage Evaluation In Vitro. *Int J Mol Sci* 2024;25:13739
22. Sauer M, Haubner C, Mencke T, Nöldge-Schomburg G, Mitzner SR, Altrichter J, et al: Impaired cell functions of hepatocytes incubated with plasma of septic patients. *Inflamm Res* 2012;61:609–616
23. Sauer M, Doß S, Ehler J, Mencke T, Wagner NM: Procalcitonin Impairs Liver Cell Viability and Function In-Vitro – A Potential New Mechanism of Liver Dysfunction and Failure during Sepsis. *BioMed Res Int* 2017;6130725
24. Sauer M, Haubner C, Richter G, Ehler J, Mencke T, Mitzner S, et al: Impaired Cell Viability and Functionality of Hepatocytes After Incubation With Septic Plasma-Results of a Second Prospective Biosensor Study. *Front Immunol* 2018;9:1448
25. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al: Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038–1047
26. Hübener P, Braun G, Fuhrmann V: Das akut-auf-chronische Leberversagen als diagnostische und therapeutische Herausforderung der Intensivmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018;113:649–657
27. O'Grady JG, Alexander GJ, Haylar KM, Williams R: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97(2):439–445
28. Cole JB, Oakland CL, Lee SC, Considine KA, Rudis MI, Swanson AL, et al: Is Two Better Than Three? A Systematic Review of Two-bag Intravenous N-acetylcysteine Regimens for Acetaminophen Poisoning. *West J Emerg Med* 2023;24:1131–1145
29. McMullan K, Jacobsen D, Hovda KE: Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:505–515
30. Ye Y, Liu Z: Management of Amanita phalloides poisoning: A literature review and update. *J Crit Care* 2018;46:17–22
31. Slakey DP, Klein AS, Venbrux AC, Cameron JL: Budd-Chiari Syndrome: Current Management Options. *Ann Surg* 2001;233:522–527
32. Hines M, Von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA, et al: Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med* 2022;50:860–872
33. Sarin SK, Choudhury A: Management of acute-on-chronic liver failure: an algorithmic approach. *Hepatol Int* 2018;12:402–416
34. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al: Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531–537
35. Amin AA, Alabsawy El, Jalan R, Davenport A: Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol* 2019;39:17–30
36. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, Francoz C, Asrani SK, Ostermann M: Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol* 2024;81:163–183
37. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, et al: Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. *Z Gastroenterol* 2019;57:611–680
38. Harrison MF: The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J Emerg Med* 2018;19: 863–871
39. Katsounas A, Canbay A: Intensive Care Therapy for Patients with Advanced Liver Diseases. *Visc Med* 2018;34:283–289
40. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R: Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liv Dis* 1996;16:389–402
41. Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, Manousou P, Mullish BH, Dhar A: Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol* 2019; 25:888–908
42. Auzinger G, Wendon J: Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:179–188

43. Jain A, Sharma BC, Mahajan B, Srivastava S, Kumar A, Sachdeva S, et al: L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: A double-blind randomized controlled trial. *Hepatology* 2022;75:1194–1203
44. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715–735
45. Kok B, Karvellas CJ: Management of Cerebral Edema in Acute Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:821–829
46. Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, Dionne J, Albrahim T, Albudoor B, et al: Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2020;46:1–16
47. Tan EX, Wang MX, Pang J, Lee GH: Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2020;26:219–245
48. Sommerfeld O, Neumann C, Becker J, von Loeffelholz C, Roth J, Kortgen A, et al: Extracorporeal albumin dialysis in critically ill patients with liver failure: Comparison of four different devices – A retrospective analysis. *Int J Artif Organs* 2023;46:481–491
49. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al: High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64:69–78
50. Bauer PR, Ostermann M, Russell L, Robba C, David S, Ferreyro BL, et al: Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Med* 2022;48:1382–1396
51. Saliba F, Bañares R, Larsen FS, Wilmer A, Parés A, Mitzner S, et al: Artificial liver support in patients with liver failure: a modified DELPHI consensus of international experts. *Intensive Care Med* 2022;48:1352–1367.

**Korrespondenz-
adresse****Prof. Dr. med.
Martin Sauer**

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Intensiv- und Rettungsmedizin
Klinikum Magdeburg
Birkenallee 34
39130 Magdeburg, Deutschland
Tel.: 0391 7913101
E-Mail:
martin.sauer@klinikum-magdeburg.de
ORCID-ID: 0000-0001-6221-9081