

Hoofdstuk 1

ACUUT LEVERFALEN: DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

1.1 Definities

Leverfalen

Een klinisch syndroom dat veroorzaakt wordt door ernstige hepatocellulaire dysfunctie. De oorzaak van deze ernstige leverfunctiestoornis kan gelegen zijn in een acute leverziekte, welke in een zeer kort tijdsbestek resulteert in leverfalen. Echter leverfalen kan ook het eindstadium zijn van een chronische leveraandoening of een acute event bij ernstige cirrose (acute on chronic liver failure).

Acuut leverfalen (ALF)

- INR > 1.5x normaal of PT >15 sec (niet corrigeerbaar door vitamine K) en verstoorde mentale toestand op basis van encefalopathie, OF
- INR > 2x normaal of PT >20 sec (niet corrigeerbaar door vitamine K) in de afwezigheid van encefalopathie. Daarbij tekenen van leverschade en geen onderliggende chronische leverziekte.

Fulminant leverfalen (FHF)

Ontwikkeling van hepatische encefalopathie binnen 8 weken na de presentatie van symptomen van acuut leverfalen.

Hepatische Encefalopathie is een voorwaarde voor de diagnose van acuut leverfalen bij volwassen patiënten. Omdat hepatische encefalopathie bij kinderen later in het ziekteproces optreedt en bij jonge kinderen zeer moeilijk is vast te stellen is het geen voorwaarde voor de diagnose in deze patiëntengroep.

1.2 Doel behandeling

- Voorkomen of vroegtijdig herkennen en behandelen van complicaties
- Het kind in een dusdanig stabiele conditie houden zodat herstel kan optreden of dat het in aanmerking kan komen voor levertransplantatie
- Inzetten diagnostiek naar mogelijke oorzaken ALF
- Voortdurende toetsing of het kind kwalificeert voor levertransplantatie op basis van het inschat-

ten van de kansen op overleving zonder transplantatie

Leverfalen kent verschillende ernstige complicaties en leidt frequent tot multiorgaan falen. De belangrijkste doodsoorzaken bij ALF bij kinderen zijn hersenoedeem, bloedingen en infecties. Het voorkomen of vroegtijdig herkennen en behandelen van complicaties is het belangrijkste onderdeel van de behandeling van ALF. De belangrijkste complicaties worden behandeld in paragraaf 1.6.

1.3 Anamnestiche aandachtspunten

Zuigeling

- Voorafgaande ziekteverschijnselen
- Gebruik medicatie of kruiden
- Medicatie of drugs thuis of in omgeving
- Koortslipcontact
- FA leverziekten/jong overlijden/consanguiniteit

Ouder kind

- Voorafgaande ziekteverschijnselen en zieken in omgeving
- Gebruik medicatie (mn paracetamol), kruiden, drugs, paddenstoelen
- Teken chronische leverziekte: jeuk, malaise, vermoeidheid
- FA lever en autoimmuunziekten
- Groei en ontwikkeling
- Reisanamnese
- Vaccinatiestatus (inclusief Hepatitis A en B)

1.4 Klinische verschijnselen

Algemeen

Onderzoek gericht op herkennen van complicaties:

- Respiratoire distress
- Vullingstoestand
- Teken van infecties, inclusief huid/blaasjes
- Ascites
- Hematomen/epistaxis
- Encefalopathie (zie tabel 1.1)

Neonaten/zuigelingen

- Icterus (kan initieel ontbreken)
- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- Encefalopathie. Dit is moeilijk vast te stellen, maar let daarbij op:
 - Gedragsveranderingen
 - Agitatie/hypertonie
 - Hoog huilen
 - Levendige reflexen/clonus
 - Pupilafwijkingen
 - Dismorfieën (mn syndroom van Zellweger)

Kind/adolescent

- Icterus
- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- Kayser Fleischer ringen
- Stigmata chronische leverziekte (spider naevi, erythema palmare, trommelstokvingers)

Graad	Omschrijving
I	Gering gedaald bewustzijn zich uitend in een aandachts- en concentratiestoornis, afwijkend slaap-waak ritme, onduidelijke spraak, subtiele asterixis (flapping tremor", zichtbaar bij strekken van de armen en vingers)
II	Meer gedaald bewustzijn met traagheid, desoriëntatie, soms ontremd gedrag, asterixis
III	Duidelijk gedaald bewustzijn, wel wekbaar
IV	Coma, vaak met pathologische voetzoolreflexen, de-cerebratie

Tabel 1.1 Gradiëring hepatische encefalopathie bij patiënten met acuut leverfalen

1.5 Indicaties voor opname Kinder IC

- (dreigende) respiratoire insufficiëntie
- (dreigende) circulatoire insufficiëntie
- Encefalopathie
- Ernstige stollingsstoornis:
 - INR > 4
 - Factor V < 50%
 - PT-index < 50%
- Nierinsufficiëntie
- Hypoglycemie
- Ernstige elektrolytstoornissen of metabole acidose waarvoor intensieve monitoring of complexe interventie nodig is

1.6 Diagnostiek

Algemeen onderzoek

- Lab bij opname

- Hb, Ht, Thrombocyten, Leucocyten + differentiatie
- Bloedgroep, Rhesus, Kruisbloed, APTT, PT/INR, Fibrinogeen, D-dimeren, antitrombine, Factor V, trombo-elastografie (TEG (als beschikbaar))
- ASAT, ALAT, Alk Fos, Gamma-GT, Totaal eiwit, Albumine, Triglyceriden, Cholesterol, LDH, Bili totaal + direct, Ammoniak
- Glucose, Na, K, Ca, Mg, Cl, Fosfaat, Ureum, Kreatinine, Lipase, Amylase, CRP
- Bloedgas, Lactaat
- Alfa foetoproteïne (AFP)
- Urine portie: Na, K, Osmol, Ureum, Kreatinine, Osmol

- Kweken bij opname
 - Bloed, urine, sputum
 - Liquor op indicatie en als veilig afgenomen kan worden (ICP)
 - SDD/OLT-kweken (faeces, keel, neus)

- Beeldvorming bij opname
 - Echografie Abdomen met gerichte vraagstelling: hepatosplenomegalie, parenchymafwijkingen in lever, ascites. Vasculair: Flow en/of thrombus V Portae, V Hepaticae, tekenen portale hypertensie. Beoordeling nieren

- Monitoring voortgaande leverinsufficiëntie
 - Frequentie glucosecontroles
 - Elke 6 uur: PT, APTT, AT III, INR, Ammoniak, Na,K, PO₄, Bloedgas, Lactaat
 - 1-2 keer/dag: ASAT, ALAT, gGT, Alk Fosf, Bili totaal en geconjugeerd, Ammoniak, Kreatinine, ureum, Factor V

Etiologische diagnostiek

Vaststellen van een oorzaak is gezien de beperkte therapeutische consequenties voor veel oorzaken minder urgent. Uitzondering hierop zijn:

- herpes simplex infecties
- intoxicaties met paracetamol
- ziekte van Wilson
- autoimmuun hepatitis
- galactosemie
- tyrosinemie
- hereditaire fructose intolerantie
- ureumcyclus defecten
- mitochondriële vetzuuroxidatie stoornissen

Welke oorzakelijke diagnostiek zinvol is dient voor

iedere individuele patiënt separaat afgewogen te worden. Overleg met kinder - MDL hierover vanaf presentatie van de patiënt. Diagnostiek die altijd direct moet worden ingezet:

- Toxisch
- Cito paracetamolspiegel NB Op alle leeftijden & ook bij afwezige anamnese
- Andere medicatiespiegels op indicatie
- Invriezen crisisurine en spijtserum
- Metabool
 - Neonaten en zuigelingen
 - plasma aminozuren, acylcarnitines en urine organische zuren cito
 - galactose-1-fosfaat uridyltransferase (GALT) meting cito (hielprikscreening kan fout negatief of niet gedaan/nog niet bekend zijn)
 - polyolen (transaldolase deficiëntie), galzuren totaal en galzuren profiel binnen enkele dagen (galzuur synthese defecten)
 - Alfa-1-antitrypsine totaal en fenotypering
 - Kinderen > 3 jaar:
 - plasma aminozuren, acylcarnitines, organische zuren cito
 - polyolen (transaldolase deficiëntie), galzuren totaal en galzuren profiel binnen enkele dagen (galzuur synthese defecten)
 - Ceruloplasmine, Koper, 24 uren urine op Koper en icc oogarts (M. Wilson)
 - Alpha-1-antitrypsine totaal en fenotypering
- Verdere diagnostiek op geleide klinische verdenking
- Infectieus
 - PCR bloed: Hepatitis B, Herpes Simplex 1-2, HHV-6, EBV, CMV, VZV, Adenovirus, Enterovirus, Parvovirus B19, parechovirus
 - Serologie: HIV, Hepatitis A-B-C-E, Herpes Simplex 1-2, EBV, CMV, VZV, Parvovirus B19
 - Faeces PCR: adenovirus, enterovirus, parechovirus
 - speeksel: HSV PCR
 - Bij huidblaasjes: VZV/HSV PCR
 - Bij kinderen <1 jaar: serumbuis (10ml) van moeder ter beoordeling serostatus van kind in context van doorgemaakte infecties van moeder
 - Bacteriologische en parasitologische diagnostiek op indicatie
- Vasculair
 - Echografie (zie eerder)
- Immunologisch
 - Neonaten

- ferritine, transferrine en ijzerverzadiging (neonatale hemochromatose).
- Zuigelingen en oudere kinderen en vooral adolescenten
 - IgG, ANA, anti-SmoothMuscleantigen (aSMA)* en antiLiverKidneyMicrosomes (aLKM)*. Bel voor * met Sanquin voor cito bepaling antistoffen (=binnen 24 uur bepaling)
- Verdere diagnostiek op geleide klinische verdenking
- Leverbiopsie wordt niet zinvol geacht mede aangezien door ernstige leverschade en necrose er vaak geen etiologische kenmerken zijn. Daarnaast vaak risicovol bij stollingsstoornissen.
- Bij screening voor levertransplantatie
 - Bloed voor serum archief
 - Bloed voor HLA diagnostiek
 - X-Thorax
 - Consult cardiologie met echo cor
 - CT angio lever op indicatie

1.7 Behandeling

Algemene behandelingsprincipes

- Kinder-MDL komt in medebehandeling en toetst in een vroeg stadium de transplantatie-indicatie
- Het management van een kind met ALF dient er toe de zeer frequent voorkomende complicaties te voorkomen of tijdig te behandelen en het kind in een dusdanig stabiele toestand te houden dat het in aanmerking kan komen voor een levertransplantatie.
- Farmacodynamiek en -kinetiek veranderen door ALF waardoor toxische effecten van medicatie sneller optreden. Vermijd dus alle medicatie welke niet strikt noodzakelijk is.
- Voor behandeling met N-acetylcysteïne bij niet-paracetamol gerelateerde ALF is geen plaats op basis van de huidige evidence.

Behandeling van complicaties

Respiratoire insufficiëntie

Door centraal neurogeen oedeem, pleuravocht tgv ascites, overvulling, intrapulmonale shunting ('hepatopulmonaal syndroom'), capillary leak en ontbreken van hypoxische vasoconstrictie frequent oxygenatieproblemen. Daarnaast kan er een neurologische indicatie voor beademing ontstaan.

Beleid:

- Op indicatie intubatie en beademing
- Intubatiemedicatie mag volgens protocol gegeven worden
- Effect medicatie kan langer aanhouden bij trage klaring, veilige intubatie heeft echter prioriteit

Bij ernstige stollingsstoornis geen nasale intubatie

Circulatoire insufficiëntie

Hemodynamisch profiel als warme shock met verhoogde cardiac output met lage systemische vaatweerstand. Vasodilatatie, capillary leak en ondervulling ontstaan direct door leverfalen of secundair aan SIRS/sepsis.

Beleid:

- Zorg voor goede vullingstoestand
- Waak voor overvulling ivm risico op hersenoedeem; Beperk intraveneus vocht tot maximaal 85% van normale dagelijkse vochtintake
- Titreer vasopressie en/of inotropie volgens protocol sepsis op eindorgaanperfusie
 - Noradrenaline eerste keuze
 - Overweeg bijnierschorsinsufficiëntie

Bijnierschorsinsufficiëntie (hepatoadrenaal syndroom)

Door verminderde hepatische synthese Apolipoproteïne-1 en daarmee HDL-productie kan cortisol-deficiëntie ontstaan.

Beleid:

- Bij klinische verdenking neem Cortisol af
- Tevens bepalen: ACTH, plasma renine activiteit, Aldosteron
- Bij circulatoire insufficiëntie direct behandeling starten met hydrocortison
 - Bolus:
 - < 1 jaar: 25 mg
 - 1-6 jaar: 50 mg
 - > 6 jaar: 100 mg
 - Onderhoud 100 mg/m²/dag in 4dd of 4 dd 1mg/kg (max 4dd 50 mg) i.v.

Hepatische encefalopathie en hersenoedeem

Hepatische encefalopathie is bij jonge kinderen moeilijk vast te stellen. Verhoogd ammoniak is niet de enige oorzaak. Met toename van ernst van encefalopathie neemt kans op hersenoedeem toe. Hersenoedeem komt in 50 - 85% van graad III-IV encefalopathie voor en heeft hoge mortaliteit.

Beleid

- Altijd consult kinderneurologie
- Start pupilcontroles en EMV scores
- Overweeg EEG en CT-cerebrum
- Hoofd in 30 graden elevatie
- Voorkom overvulling ivm risico op hersenoedeem (Beperk intraveneus vocht tot maximaal 85% van normale dagelijkse vochtintake) en metabole ontregeling (glucose, electrolyten)
- Overweeg bij (plotselinge) neurologische achteruitgang; intracerebrale bloeding, verhoogde intracraniele druk bij hersenoedeem, epileptisch insult
- Behandel zoveel mogelijk in prikkelarme omgeving, beperk tactiele stimuli
- Vermijd bij de behandeling van epileptische insulaten potentieel hepatotoxische medicatie (valproïnezuur). Coupeer met kortwerkende benzodiazepines.
- Een verhoogde intracraniele druk dient te worden behandeld volgens de principes beschreven in het protocol traumatisch schedel-hersenletsel.
- Zorg voor beperkte ammoniakproductie
 - Exogene eiwitintake 0,8 - 1 g/kg/dag
 - Beperk toediening van FFP
 - Bij ammoniak >100 µmol/L of hepato-encefalopathie beperk ammoniakproductie uit de darm m.b.v. Lactulose 1,5 - 15 ml/kg (1 - 10 gr/kg/dg) in 3 dd oraal (streef naar pH faeces > 6 of 2 - 4 dd zachte ontlasting) of Neomycine 1 - 4 gr/dag oraal in 4 dd. Beide kunnen rectaal toegediend worden als orale intake niet mogelijk is
- Sedatie
 - Probeer sedatie te vermijden om patiënt te kunnen blijven beoordelen
 - Als toch sedatie nodig titreer dan op effect met opeenvolgende giften en vermijd continue infusie
 - Farmacokinetiek Lorazepam iha onveranderd en eerste keuze
 - Midazolam tweede keuze
 - Propofol, mits circulatoir verdragen, kan kortdurend gebruikt worden voor bijvoorbeeld transport of invasieve procedures
- Analgesie
 - Fentanyl voorkeur boven Morfine gezien kortere halfwaardetijd en risico stapeling actieve metabolieten Morfine

Coagulopathie en bloeding

Ondanks afwijkende stollingstesten is er bij ALF meestal een 'rebalanced hemostase' doordat afname

van trombocyten en stollingsfactoren gecompenseerd wordt door stijging van de Von Willebrand Factor (VWF) en daling van de stollingsremmers. Een restrictief plasma en trombocyten-transfusiebeleid wordt gevoerd ondanks het feit dat de stollingstesten afwijkend zijn. Verstoring van de 'rebalanced hemostase' kan echter optreden met als gevolg verhoogd risico op thrombo-embolische complicaties en nog vaker bloedingen met name uit slokdarmvarices en rondom lijnen.

Beleid:

- Voor toedienen van stollingsproducten ALTIJD factor V en INR inzetten
- Frequent monitoring stolling inclusief dagelijks TEG
- Vitamine K direct IV geven; 5 mg (<3 jaar) – 10 mg (>3 jaar). Hiermee is Vit K afhankelijke stollingsfactor deficiëntie binnen 2 uur gecorrigeerd
- Protonpompremmer (Esomeprazol) ter preventie varices en maagulcus bloedingen. Alternatief H2-receptorantagonist (Ranitidine)
- Restrictief plasma- en trombocyten transfusiebeleid:
 - Indien geen actieve bloedingen, geen correctie van stolling.
 - Bij een actieve bloeding en een verlengde PT:
 - Bij adequate diurese en ontbreken sterk verhoogd Ammoniak: FFP 10-15 ml/kg (stollingsstoornis mild) of 20-25 ml/kg (ernstig) en extra Vitamine K suppletie
 - Bij anurie en overvulling of onvoldoende resultaat: meten fibrinogeen en bij < 1 g/l suppletie met fibrinogeen concentraat: dosering (g) = (1 – gemeten fibrinogeen (g/l)) * geschat bloedvolume(l) OF Cofact (factor II-VII-IX-X): 2 ml/kg in 5 minuten IV
 - Bij persisterende bloeding ondanks bovengenoemde maatregelen: NovoSeven (recombinant geactiveerd Factor VII) 100 microgram/kg, evt herhalen.
 - Bij ingrepen: in principe geen stollingscorrectie. Uitzonderingen zijn de ingrepen waarbij men een eventuele bloeding niet goed kan monitoren of plaatsing ICP - meter, dan correctie als beschreven onder "bij actieve bloeding en een verlengde PT"
 - Trombocytentransfusie alleen indien:
 - in geval van actieve bloeding bij trombocytopenie: streef >50 of bij intracraniele bloe-

dingen >100

- in geval van invasieve procedure:
 - Kleine ingrepen en lever biopsie: Thrombo's > 50
 - Grote ingrepen (neurochirurgie, oogheelkundige ingreep): Thrombo's > 100
- Cyklokapron bij leverbiopsie en slijmvliesbloedingen (50 mg/kg/dag in 3 dd p.o./i.v.).

Infecties en SIRS

Alle patiënten met acuut leverfalen hebben een sterk verhoogd risico op invasieve infecties. Verminderde functie van complement, neutrofielen en Kupffercellen speelt hierin een rol. Bacteriëmie, sepsis en SIRS komen frequent voor. Spontane bacteriële peritonitis komt veel voor bij leverfalen met ascites.

Beleid:

- Hoge mate van alertheid op infecties
- Bij opname infectielab en bloedkweek, urinekweek, sputumkweek, SDD/OLT-kweken (faeces, neus, keel)
- Bij neurologische symptomen tevens liquoronderzoek en kweek
- Bij koorts en ascites overweeg ascitespunctie (celtelling, albumineratio, kweek)
- Laagdrempelig starten met antibiotica: 1^e keus: Cefotaxim/Metronidazol, aanpassing op geleide van kweken
- Overweeg laagdrempelig een schimmelinfectie bij geen of onvoldoende verbetering op antibiotica
- Bij zuigelingen direct starten Aciclovir
- Bij kolonisatie met gisten en plaatsing op wachtlijst HU-transplantatie: starten Fluconazol
- Er is onvoldoende evidence dat profylactische antibiotica en/of antimycotica de outcome verbeteren
- Voor selectieve darmdecontaminatie is onvoldoende evidence

Nierfunctiestoornissen

Frequent voorkomend als gevolg van hepatorenaal syndroom acute tubulusnecrose bij circulatoire insufficiëntie of nefrotoxische medicatie.

Beleid:

- Vermijd nefrotoxische medicatie zoveel mogelijk (mn NSAIDs aminoglycosiden)
- Zorg voor adequate renale perfusie
- Blaascatheter
- Evalueer vullingsstatus en bestrijd hypovolemie; Er is vaak een intravasculair vochtdeficit door

verminderde intake, eventueel bijkomende vasoplegie bij sepsis/SIRS en hypoalbuminemie

- Bij verdenking hepatorenaal syndroom
 - Stoppen diuretica
 - Geef proefvulling voor onderscheid ondervulling vs hepatorenaal syndroom
 - Suppletie Albumine 1 gr/kg/dag indien Albumine <25 gr/l
 - Terlipressine wordt afgeraden ivm risico op verhoging intracranieële druk en vergelijkbare effectiviteit Noradrenaline.
 - Evaluer of sprake kan zijn van spontane bacteriële peritonitis als luxerende factor
 - CVVHDF wordt bij elke patiënt met ALF onafhankelijk van de nierfunctie binnen 24 uur na opname op de ICK gestart (zie: 1.9 Detoxificatie)

	Pre-renaal	Hepatorenaal syndroom	Acute kidney injury
urine natrium	< 10	< 10	> 30
urine/plasma creatinine	> 30:1	> 30:1	< 20:1
urine/plasma osmolaliteit	> 1	> 1	1
FeNa ⁺	< 1%	< 1%	> 2%
Sediment	Gda	Gda	Afwijkend
Effect vulling	Diurese	Geen	Geen

Tabel 1.2 Onderscheid tussen pre-renale nierinsufficiëntie, hepatorenaal syndroom en acute kidney injury

Ascites

Frequent voorkomend als gevolg van portale hypertensie en/of hypoalbuminaemie

Beleid:

- Bij milde ascites alleen natriumrestrictie 1 mmol/kg/dag en Spironolacton 2-3 mg/kg/dag (max 8 mg/kg/dag)
- Streef naar natriumintake lager dan natriumexcretie in urine
- Suppletie Albumine 1 gr/kg/dag indien Albumine <25 gr/l
- Bij toename tevens starten Furosemide 1-4 mg/kg/dag (max 10 mg/kg/dag)
- Bij plotselinge toename ascites overweeg spontane bacteriële peritonitis
- Tav ascitespuncties:
 - Laagdremkelig diagnostische punctie bij verdenking spontane bacteriële peritonitis
 - Overweeg ontlastende punctie alleen in geval van respiratoire bedreiging
 - Bij punctie suppletie albumine 6-8 gr/Liter

verwijderde ascites

Metabole afwijkingen

Door verhoogd energieverbruik, veranderde hormoonspiegels en gestoorde glycogeenopslag en gluconeogenese bestaat er een hoog risico op hypoglycemie.

Beleid:

- Zorg voor adequate glucoseintake; vaak hoge doseringen nodig
- Frequent controle glucose en elektrolyten
- Hyponatriemie frequent tgv waterretentie; primaire behandeling vochtbeperking
- Vaak zijn suppleties van fosfaat, magnesium, calcium en kalium nodig
- Start in vroeg stadium enterale of parenterale voeding (beperkt eiwit 0,8-1 gr/kg): NB zuigelingen lactose vrij totdat galactosemie is uitgesloten
- Naast metabole acidose (lactaat, accumulatie FFA, nierinsufficiëntie) komen respiratoire alkalose (agitatie/effect ammoniak) en respiratoire acidose (sufheid) frequent voor

1.8. Transport

Acuut leverfalen is een ernstige, levensbedreigende aandoening welke, zeker na ontstaan van encefalopathie, zeer snel progressief kan zijn. Overleg met levertransplantatiecentrum Groningen t.a.v. overplaatsing is dan ook wenselijk als IC - opname nodig is en in ieder geval als encefalopathie bestaat.

Beleid:

- Voor overplaatsing is er altijd overleg met zowel de dienstdoende kinderarts-MDL als de dienstdoende kinderarts-intensivist van het UMCG
- Gezien lang transport en reëel risico op snelle verslechtering zal om veilig transport te garanderen i.h.a. intubatie en belijning nodig zijn voor transport ook als dit ten koste gaat van optimale neurologische beoordeling (NB: geen nasale intubatie bij ernstige stollingsstoornis)

1.9 Detoxificatie

Zo snel mogelijk, maar in ieder geval binnen 24 uur na opname, wordt gestart met detoxificatietherapie als brug naar herstel of transplantatie. Vanwege een superieur profiel t.a.v. veiligheid, logistiek en kosten wordt primair gekozen voor CVVHDF i.p.v. het Molecular Absorbent Recirculation System (MARS).

Omdat voorkomen van overvulling van groot belang is vormt dit een volgende indicatie tot vroegtijdig starten met CVVHDF. Voor opstarten en technische aspecten van CVVHDF wordt verwezen naar het protocol "Dialyse op de Kinder-IC".

1.10 Transplantatie

De prognose van leverfalen is dankzij transplantatie sterk verbeterd. De gemiddelde overleving is toegenomen van 15% in pretransplantatie tijdperk naar actueel >60%. De individuele prognose is echter afhankelijk van oorzaak, resterende leverfunctie en optreden van complicaties.

Enkele prognostisch ongunstige factoren zijn bekend, echter voorspellende waarde beperkt:

- Factor V activiteit <20%

Encefalopathie graad III of IV

- Sterk stijgend bilirubine
- Prognostisch ongunstige oorzaken van ALF:
- Leverfalen door onbekende oorzaak
- Acute Hepatitis B
- HSV bij neonaten
- Ziekte van Wilson
- Auto-immuun hepatitis
- Intoxicatie door paddenstoelen
- Budd Chiari (trombose venae hepaticae)

Prognostisch gunstige oorzaken (>50% transplant free survival) van ALF zijn

- hepatitis A
- paracetamol intoxicatie (tenzij pH<7.3)

Indicatiestelling

Prognostische scoringssystemen als de King's College Criteria en Clichy Criteria zijn niet gevalideerd in een groot pediatriesch cohort (met name zwakke negatief voorspellende waarde), maar zijn anderszins het enige beschikbare instrument en worden dus wel gebruikt als criteria voor plaatsing op de wachtlijst voor transplantatie.

Criteria voor High Urgency Levertransplantatie:

- Clichy Criteria:
 - Encefalopathie gr III-IV
 - Factor V $\leq$ 20%
- King's College Criteria:
 - Bij Paracetamol intoxicatie:
 - pH < 7,3 OF
 - -INR > 6,7, EN Kreatinine > 300 μ mol/l, EN Encefalopathie gr III-IV

- Bij overige oorzaken:
 - INR > 6,7 OF
 - In ieder geval 3 van de volgende:
 - Leeftijd < 10 jaar
 - > 7 dagen icterisch voor ontstaan encefalopathie
 - INR > 4
 - Bilirubine > 300 μ mol/l

Contraindicaties

- Inklemming
- Ongecontroleerde sepsis
- Systemische mitochondriële of metabole aandoeningen
- Maligniteit

1.11 Literatuur

1. Cochran JB, Losek JD. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:129-35
2. Squires RH, Shneider RH, Bucavalas J et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure group. *J Pediatr* 2006;148:652-8
3. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:575-81
4. Durand P, Debray D, Mandel R et al. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139:871-6
5. Bonatti H, Muiesean P, Connolly S et al. Liver transplantation for acute liver failure in children under 1 year of age. *Transplant proc* 1997;29:434-5
6. Rolando N, Wade J, Davalos M et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32:734-9
7. Lee WM. Drug induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-85
8. Polson J, Lee WM. American Association for the Study of Liver Disease(AASLD) position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97
9. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASDL position paper: The management of acute liver failure: update 2011. *Hepatology* 2011
10. Debray D, Yousef N, Durand P. New management options for end-stage chronic liver disease and acute liver failure; potential for pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2006;8:1-13
11. Mouzaki M, Lee VNG. Acute liver failure in children. *Clin Ped Em Med* 2010;11:198-206
12. Tissieres P, Debray D, Dousset B et al. Are London and Clichy indicators of prognosis accurate in infants and children with fulminant liver failure. *Pediatr Transplant* 1998;2:89
13. Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. In: *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*

2012;36(3):278-83

14. Liver disease in children. Editor: FJ Suchy; 3e editie Cambridge Medicine
15. AASL position paper 2011; The management of acute liver failure (www.aasld.org)
16. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010 Aug 12;116(6):878-85.
17. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, Hendriks HG, Meijers JC, Porte RJ. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010 Mar;52(3):355-61.
18. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010 Aug;53(2):362-71.