Gastroenterologie 2021 · 16:186–193
<https://doi.org/10.1007/s11377-021-00521-7>
Angenommen: 10. März 2021
Online publiziert: 12. April 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Redaktion

C. Trautwein, Aachen
J. Trebicka, Frankfurt am Main

A. Queck¹ · P. Ferstl¹ · T. Bruns² · J. Trebicka^{1,3}

¹ Sektion Translationale Hepatologie, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

² Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

³ European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure, EFCLIF, Barcelona, Spanien

Infektionen und Lebertransplantation

Hintergrund

Die fortgeschrittene Leberzirrhose ist durch eine reduzierte Leberfunktion, Komplikationen der portalen Hypertension und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung hepatozellulärer Karzinome gekennzeichnet [1]. Dabei können akute hepatische Dekompensationen (AD) auftreten, die durch Aszites, gastrointestinale Blutungen, Ikterus oder die hepatische Enzephalopathie charakterisiert sind. Am häufigsten wird eine AD durch schädlichen Alkoholgebrauch oder bakterielle Infektionen ausgelöst [2].

Bakterielle Infektionen

Patienten mit Leberzirrhose sind aufgrund von intestinaler Dysbiose, bakterieller Translokation, zirrroseassoziiierter Immundysfunktion und portosystemischer Shunts besonders anfällig für bakterielle Infektionen [3, 4]. Nachgewiesene Infektionen sind die Hauptursache der AD und sind bei insgesamt 58 % der Patienten mit einem identifizierbaren Auslöser ursächlich für die AD [5]. Dies gilt über alle Stadien der AD hinweg (siehe vorheriger Artikel zu AD und akut-auf-chronischem Leberversagen [ACLF] [6]). So weisen Patienten mit stabiler und instabiler dekompensierter Zirrhose sowie Patienten mit Prä-ACLF die gleiche Prävalenz bakterieller Infektionen auf. Das Auftreten bakterieller Infektionen kann bei diesen Dekompensationsstadien jedoch eine Destabilisierung verursachen, sodass eine klinische Verschlechterung auch innerhalb eines

kurzen Zeitraums mit rascher Dynamik möglich ist [7].

Spontane bakterielle Peritonitis

Die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine primäre Peritonitis infolge einer bakteriellen Translokation über die intestinale Barriere. Sie ist durch den Nachweis von > 250 polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) je μ l Aszites bei Ausschluss einer anderweitigen intraabdominellen Ursache definiert [8]. In bis zu 60 % der Fälle kann jedoch trotz bettseitiger Inokulierung von Blutkulturflaschen kein Erreger identifiziert werden. Liegt ein Keimnachweis aus dem Aszites mit < 250 PMN/ μ l Aszites vor, spricht man von einem monomikrobiellen Bakteriaszites. Hier ist die Entscheidung zur antiinfektiven Therapie je nach klinischer Symptomatik individuell zu treffen, doch die Datenlage ist deutlich spärlicher gegenüber der klassischen SBP.

» Die spontane bakterielle Peritonitis verläuft häufig asymptomatisch

Häufig verläuft die SBP asymptomatisch, sodass sie bei ungeplanter stationärer Aufnahme immer als mögliche Infektion in Betracht gezogen werden sollte. Ihre Prävalenz in asymptomatischen ambulanten Patienten liegt zwischen 1,5 und 3,5 % und bei etwa 10 % bei stationären Patienten. Bei jedem neu aufgetretenen Aszites, sofern sicher durchführbar, wird früh eine diagnostische Parazentese mit

Bestimmung der PMN und Entnahme von Asziteskulturen empfohlen. Wird eine SBP nachgewiesen, ist zusätzlich die Entnahme von Blutkulturen obligat [9]. Bei Patienten mit sehr hoher Neutrophilenzahl im Aszites sowie polymikrobiellem Erregernachweis oder Vorliegen von Anaerobiern wird ein CT-Abdomen zum Ausschluss einer sekundären Peritonitis mit sanierungsfähigem Fokus (z. B. Hohlorganperforation, Abszess) empfohlen. Als Initialtherapie bei ambulant erworbener SBP ohne Risikofaktoren für das Vorliegen multiresistenter Erreger (MRE) können weiterhin Cephalosporine der 3. Generation mit Wirksamkeit gegen Enterobakterien eingesetzt werden. Ausnahmen, die den empirischen Einsatz von Acylureidopenicillinen oder Carbapenemen ggf. in Kombination mit *Enterococcus-faecium*-wirksamen Antibiotika erfordern können, sind insbesondere Patienten mit bekannter Kolonisation durch multiresistente Erreger (MRE), mit nosokomialer SBP, Sepsis oder kritisch kranke Patienten [10–12].

» Die intravenöse Gabe von Humanalbumin an Tag 1 und 3 bei der Diagnose von SBP hat sich bewährt

Zur Vermeidung eines hepatorenenalen Syndroms (HRS) und ACLF hat sich die intravenöse Gabe von Humanalbumin an Tag 1 mit 1,5 g/kgKG und an Tag 3 mit 1,0 g/kgKG bewährt [13]. Da Humanalbumin bei unselektiver Indikationsstellung in Patienten mit AD mit

Hier steht eine Anzeige.

Abb. 1 ▲ Häufigkeit und Letalität von bakteriellen Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose. **a** Häufigkeit bakterieller Infektionen bei hospitalisierten Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose [12, 20–22]. **b** Infektionsspezifische Letalität verschiedener Infektionen [12, 23, 24]. Die BICHROME-Studie umfasst hierbei ausschließlich Patienten mit Bakteriämie oder Fungämie. *Inf.* Infektionen, *SB* spontane Bakteriämie, *SBE* spontanes bakterielles Empyem, *HWI* Harnwegsinfektion, *ICA* International Club of Ascites, *NACSELD* North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease

einer unveränderten klinischen Prognose – bei nichtsignifikant erhöhten schweren Nebenwirkungen – assoziiert ist, bleibt seine Gabe definierten Populationen mit dem Risiko eines akuten Nierenversagens vorbehalten (SBP, HRS, großvolumige Parazentese; [14]).

Nach stattgehabter SBP wird eine Sekundärprophylaxe mit Norfloxacin empfohlen, bis eine kausale Therapie der portalen Hypertension (d.h. Lebertransplantation oder transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, TIPS) erfolgt ist [15]. Bereits Patienten mit <1,5 g Protein/dl Aszites und eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion profitieren von einer Primärprophylaxe mit Norfloxacin [8, 16]. Aktuell wird außerdem geprüft, ob Patienten mit einer *NOD2*-Mutation von einer Primärprophylaxe profitieren [17]. Nach stattgehabter SBP sollte die Indikation zur Lebertransplantation geprüft werden [18].

Andere bakterielle Infektionen und Sepsis

Bei jedem Patienten mit AD sollte an die Möglichkeit einer bakteriellen Infektion gedacht werden. Neben spontanen Infektionen, wie SBP, spontane Bakteriämie und spontanes -bakterielles Empyem, stellen Harnwegs-, Atemwegs-

und Weichteilinfektionen die häufigsten Entitäten bakterieller Infektionen dar (Abb. 1a; [8]). Insbesondere schwere bakterielle Infektionen prädisponieren für die Entwicklung eines ACLF. Neben der SBP sind dies vor allem Pneumonien, Weichteil- und Blutstrominfektionen [9, 19].

Nach aktueller Definition [25] wird die Sepsis als lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion hervorgerufen wird, definiert. Sowohl die Kriterien der Sepsis als auch die Kriterien des ACLF greifen auf Komponenten des Sepsis-related-organ-failure-assessment (SOFA)-Scores als Ausdruck der Organdysfunktion zurück, sodass Patienten mit infektionsbedingtem ACLF definitionsgemäß häufig die Sepsis-3-Kriterien erfüllen.

Insgesamt entwickelt etwa die Hälfte der Patienten mit AD und nachgewiesener Infektion im Verlauf ein ACLF [26]. Im Vergleich zu Patienten ohne ACLF sind Patienten mit infektionsassoziiertem ACLF durch eine ausgeprägtere systemische Inflammation (Leukozyten, C-reaktives Protein [CRP], Interleukin[IL]-6) gekennzeichnet [27–29]. Hieraus resultierend beträgt die 28-Tage-Mortalität von Patienten mit Infektionen, aber ohne ACLF lediglich 5 %, erhöht sich jedoch beim ACLF auf

etwa 37 % [26]. Die infektionsspezifische Letalität variiert hierbei in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Infektion (Abb. 1b).

Diagnostik und Therapie

Der Verdacht auf eine Infektion wird klinisch gestellt. Er erfordert zeitgleich und vor Beginn der antibiotischen Therapie die Abnahme von mikrobiologischen Kulturen. Dabei darf nicht vergessen werden, dass eine antibiotische Therapie beim kritisch kranken Patienten zeitnah erfolgen muss und durch die mikrobiologische Diagnostik nicht verzögert werden sollte [30]. Laborchemische Routinemarker – in erster Linie Leukozyten, CRP und IL-6 – sind bei nachgewiesenen Infektionen ebenfalls erhöht und erhärten die klinische Diagnose. Es ist dabei zu beachten, dass diese Parameter auch beim Fehlen einer bakteriellen oder fungalen Infektion im Rahmen der AD oder des ACLF aufgrund steriler systemischer Inflammation erhöht sein können [29, 31]. Im Fall einer bakteriellen Infektion sollten entsprechend der derzeit geltenden Leitlinienempfehlungen Blutkulturen entnommen werden, um Episoden sekundärer oder spontaner Bakteriämien zu erfassen [8, 32, 33].

Eine adäquate Therapie bakterieller Infektionen umfasst die zeitnahe, kalku-

lierte antimikrobielle Therapie des kausativen Erregers. Für das initiale Management bei vermuteter Sepsis wurden Diagnosebündel („bundles“) postuliert: Laktatbestimmung, Entnahme von Blutkulturen, Breitbandantibiotikatherapie und großzügige Volumengabe (30 ml/kgKG) bei Hypotonie und/oder Laktaterhöhung > 36 mg/dl (4 mmol/l; [19, 34]). Die Implementierung dieser Bündel ist auch bei Patienten mit Leberzirrhose mit einem Überlebensvorteil assoziiert [19]. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen ambulant erworbenen und nosokomialen Infektionen, denn MRR sind bei Letzteren signifikant häufiger die zugrunde liegenden Mikroorganismen. Eine inadäquate initiale Antibiotikatherapie mit der Notwendigkeit einer Therapieanpassung ist dabei signifikant mit der Entwicklung eines ACLF assoziiert, dabei verschlechtert sich die 28-Tage-Mortalität von 29 auf 54 % [35].

» Die Unterscheidung zwischen ambulant erworbenen und nosokomialen Infektionen ist wichtig

Bei Patienten mit nosokomialer Infektion und signifikantem Risiko für ein ACLF zeigt eine breite empirische Therapie unter Berücksichtigung von MRE eine höhere Ansprechrate und wird daher empfohlen [5, 36]. Gerade bei diesen Patienten ist nach der Identifizierung des ursächlichen Erregers eine antibiogrammgerechte Deeskalation/Fokussierung der Therapie zu empfehlen, um den Selektionsdruck und damit die MRE-Inzidenz zu minimieren [10].

Multiresistente Infektionen

Vor dem Hintergrund einer weltweit steigenden MRE-Prävalenz sind Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN) oder vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) gefürchtete Komplikationen [12]. Patienten, die eine Kolonisation mit MRE aufweisen, leiden oft an einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, hatten häufig wiederholte Kontakte zum Ge-

Gastroenterologie 2021 · 16:186–193 <https://doi.org/10.1007/s11377-021-00521-7>
© Der/die Autor(en) 2021

A. Queck · P. Ferstl · T. Bruns · J. Trebicka

Infektionen und Lebertransplantation

Zusammenfassung

Akute hepatische Dekompensationen werden häufig durch bakterielle Infektionen ausgelöst und zeichnen häufig einen schlechten Verlauf der Leberzirrhose aus, der kurativ nur durch die Transplantation behandelt werden kann. Neben der spontanen bakteriellen Peritonitis stellen Harnwegs-, Atemwegs- und Weichteilinfektionen die häufigsten Entitäten bakterieller Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose dar. In der Diagnostik und Therapie dieser Infektionen muss die weltweit steigende Prävalenz multiresistenter Erreger beachtet werden, insbesondere aufgrund deren erhöhten Morbidität und Mortalität auf dem Boden der dekompensierten Zirrhose. Der hohen Mortalität der fortgeschrittenen Leberzirrhose steht ein 1-Jahres-Überleben über 80 %

nach Lebertransplantation in Deutschland gegenüber, wobei eine Diskrepanz zwischen verfügbaren Spenderorganen und Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation besteht. Trotz der Priorisierung nach Dringlichkeit der Transplantation und der Möglichkeit der Leberlebenspende versterben jährlich Patienten vor Erhalt eines Spenderorgans. Dies unterstreicht den hohen Stellenwert der Organspende sowie der Notwendigkeit einer hohen Achtsamkeit in der Transplantationsmedizin.

Schlüsselwörter

Bakterielle Antibiotikaresistenz · Peritonitis · Akut-auf-chronisches Leberversagen · Leberzirrhose · Organspende

Infections and liver transplantation

Abstract

Hepatic decompensation is often induced by bacterial infections and illustrates disease severity. Hereby, the only curative therapeutic option remains liver transplantation. The most common entities of infections in cirrhosis are spontaneous bacterial peritonitis, pneumonia, and urinary tract- and soft tissue infections. Because of the increasing prevalence of multidrug-resistant pathogens worldwide and their association with increased morbidity and mortality in the setting of decompensated cirrhosis, decisions regarding the diagnostic and therapeutic approach must take these aspects into consideration. Although the overall survival of patients with decompensated cirrhosis

after transplantation is promising, the mismatch between available donor organs and the number of patients waiting for transplantation is still worrisome. Even if transplantation is performed in order of priority and some patients receive living donation, not everybody can receive liver transplantation in time. This underlines the eminent value of organ donation, as well as the need for high awareness levels in transplantation medicine.

Keywords

Antibiotic drug resistance, bacterial · Peritonitis · Acute-on-chronic liver failure · Liver cirrhosis · Organ donation

sundheitssystem, erhielten antibiotische Vortherapien und entwickeln im Verlauf häufiger ein ACLF [26, 37]. Da Infektionen durch MRE schwieriger und langwieriger zu behandeln sind, scheitern empirische Therapien häufiger und die Sterblichkeit dieser Patienten ist erhöht [10, 35, 38]. Die antibiotische Primär- und Sekundärprophylaxe mit Norfloxacin oder Rifaximin scheint nach neuesten Erkenntnissen jedoch nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen durch MRE assoziiert zu

sein [12]. Obwohl eine MRE-Kolonisierung bei Patienten mit Leberzirrhose auf der Warteliste mit einem reduzierten Überleben assoziiert ist, verbessert die Lebertransplantation bei ausgewählten Patienten die Prognose nachhaltig [39].

Lebertransplantation

Insgesamt sind hepatische Dekompensationen prognostisch mit einem schlechten Verlauf der Leberzirrhose assoziiert, die kurativ nur durch die Lebertransplan-

tation behandelt werden kann. Möglicherweise stellen diese einen Point of no Return dar, weil die Komplikationsspirale sich verdichtet und zu einem chronischen Leberversagen führt. Neben der AD, die im vorhergehenden Kapitel bearbeitet wurde [6], stellt auch das stetig progrediente chronische Leberversagen eine wichtige Indikation für eine Lebertransplantation dar. Der hohen Mortalität der fortgeschrittenen Lebererkrankung steht ein 1-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation in Deutschland von > 80 % gegenüber (Jahresbericht 2019: 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben 84, 81 und 78 %). Die Neuanmeldungen auf die Warteliste für eine Lebertransplantation nehmen allerdings in Deutschland zu, wohingegen die Anzahl an Transplantationen tendenziell leicht abnimmt und insgesamt deutlich unter der Anzahl der Neuanmeldungen liegt (Jahresbericht 2019: 831 Lebertransplantationen [776 postmortal/55 durch Lebendspende] und 1385 Anmeldungen auf die Warteliste; [40]).

» Die Anzahl an Transplantationen nimmt in Deutschland tendenziell leicht ab

Neben der Notwendigkeit einer blutgruppenidentischen (nachrangig blutgruppenkompatiblen) Organverteilung erfolgt die Organallokation aufgrund des relativen Spenderorganmangels priorisiert an die Patienten, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, in den kommenden 3 Monaten zu versterben. Diese wird mittels Model-for-end-stage-liver-disease(MELD)-Score, ein Modell für terminale Lebererkrankungen, prognostiziert. Der Score (labMELD) berechnet sich aus dem Werten für Kreatinin, Bilirubin und International Normalized Ratio (INR) des Patienten und wird auf der Warteliste zeitlich kontinuierlich angepasst. Hierbei kann ein Maximalwert von 40 Punkten berechnet werden, der eine 90-Tage-Mortalität von 98 % anzeigt [41]. Aber selbst hierdurch kann die Dringlichkeit zur Transplantation nicht für alle Patienten adäquat abgebildet werden, weshalb es durch sog. Standard Exceptions (SE) Möglichkeiten zur Adjustierung dieses Scores gibt.

Hierbei wird aufgrund einer hohen Dringlichkeit zur Transplantation, die sich jedoch im labMELD nicht adäquat abbildet, ein durch die Richtlinien der Bundesärztekammer definierter dynamisch ansteigender MELD-Wert (matchMELD) für den Patienten angewendet. Dies betrifft z. B. Patienten mit rezidivierender Cholangiosepsis bei dominanten Stenosen oder signifikantem Gewichtsverlust (> 10 % innerhalb eines Jahrs), die an einer primär sklerosierenden Cholangitis erkrankt sind, oder Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom im Stadium UNOS T2 (Tumorstadium = 1 Läsion ≥ 2 und ≤ 5 cm, oder 2–3 Läsionen ≥ 1 und ≤ 3 cm ohne extrahepatische Metastasierung oder makrovaskuläre Infiltration; [42]). Diese Patienten haben kumulativ über die Wartezeit eine höhere Sterblichkeit als von labMELD abgebildet, und der matchMELD ermöglicht nach einer bestimmten Zeit die Organallokation und damit Transplantation. Darüber hinaus ist es auch möglich, eine sog. Non-Standard Exception (NSE) bei Eurotransplant (Leiden, Niederlande) für Patienten zu beantragen (Begutachtung erfolgt mittels Auditverfahren durch die Vermittlungsstelle), bei denen die lokale Transplantationskonferenz zwar eine erhöhte Dringlichkeit zur Transplantation sieht, aber keins der vordefinierten SE-Kriterien erfüllt wird.

Trotz dieser Möglichkeiten der Priorisierung verstarben im Jahr 2019 in Deutschland 250 Patienten auf der Warteliste vor Erhalt eines Spenderorgans (18 % der Patienten auf der Warteliste; [43]). Nebst anderen Ursachen spielt hierbei die in Deutschland vergleichsweise niedrige Bereitschaft zur Organspende eine Rolle (alle Organspenden in Deutschland im Jahr 2019: 11,2 pro 1 Mio. Einwohner; [44]).

Leberlebendspende als mögliche Alternative zur postmortalen Spende

Aufgrund dieser Diskrepanz zwischen verfügbaren Spenderorganen und Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation hat neben der postmortalen Spende auch die Leberlebendspende

in Deutschland seinen Stellenwert mit einem Anteil von zuletzt knapp 7 % [43]. Hierbei erfolgt die Transplantation einer Teilleber, deren anatomisches Ausmaß präoperativ in Abhängigkeit des benötigten Lebervolumens kalkuliert wird [45]. Das deutsche Transplantationsgesetz erlaubt eine Leberlebendspende an „Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, eingetragene Lebenspartner, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahestehen“ [46].

» Das Outcome nach Leberlebendspende scheint aktuell gleichwertig zu sein

Nach interdisziplinärer Indikationsstellung zur Leberlebendstransplantation erfolgt auch hier zuerst die Aufnahme auf die Warteliste für eine postmortale Lebertransplantation. Die Evaluation der potenziellen Spender beinhaltet neben transplantationstechnischen Aspekten (Blutgruppenkompatibilität, Ausschluss relevanter Vorerkrankungen des Spenders, ausreichende Organgröße und -qualität insbesondere in Bezug auf Verfettungsgrad bzw. Vorliegen hepatologischer Erkrankungen) eine psychologische Mitbeurteilung auch in Bezug auf die Beziehung des Spenders zum Empfänger. Das Outcome nach Leberlebendspende scheint aktuell dem der postmortalen Leberspende gleichwertig bzw. nach Selektion der Indikationen zur Transplantation und des MELD-Scores vor Transplantation sogar überlegen zu sein [47, 48].

Fortgeschrittene alkoholische und nichtalkoholische Fettlebererkrankung als Indikation

Während die virale Genese der Leberzirrhose als Indikation zur Lebertransplantation seit Etablierung der direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) zurückgeht, nehmen die alkoholische und die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) als Genese der Leberzirrhose mit Indikation zur Lebertransplantation kontinuierlich zu [49, 50]. Hierbei spielen

in der Evaluation zur Transplantation bei Patienten mit NASH eine erhöhte kardiovaskuläre Komorbidität sowie höhere Inzidenzen hepatozellulärer Karzinome eine relevante Rolle [51–53]. Aufgrund der kontinuierlich steigenden Inzidenz von Übergewicht und Adipositas der Gesellschaft [54] wirkt sich dies auch verstärkt in Bezug auf die gespendeten Organe aus: Die Anzahl an postmortal gespendeten Organen mit Mikro- und/oder Makrosteatose nimmt zu [55]. Hierbei zeigte sich, dass neben dem Alter und der Vorerkrankung Diabetes mellitus des Spenders auch eine Steatosis hepatis mit einer früheren Organdysfunktion und einem reduziertem Überleben des Empfängers assoziiert ist [56, 57].

» Eine Listung ist erst nach einer strikten 6-monatigen Alkoholabstinenz möglich

Der prozentuale Anteil der Indikation zur Lebertransplantation von Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose ist in Deutschland weiterhin hoch. Nach Vorgabe der Bundesärztekammer ist eine Aufnahme auf die Warteliste zur Lebertransplantation jedoch erst nach einer strikten 6-monatigen Alkoholabstinenz möglich [42]. Hierdurch sollen zum einen nicht notwendige Transplantationen verhindert werden, da unter Alkoholkarenz eine Regeneration der Leberfunktion zu erwarten ist. Des Weiteren zeigte sich, dass eine Abstinenzrate von < 6 Monaten vor Transplantation mit einer erhöhten Alkoholmissbrauchsrate nach Transplantation assoziiert ist [58]. Hierbei gilt es allerdings zu beachten, dass alkoholassoziierte Folgeerkrankungen, wie die schwere akute Alkoholhepatitis, die Hauptauslöser des ACLF sind [7]. Diese Patienten weisen eine hohe Kurzzeitmortalität auf und haben ohne Transplantation nur eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit, eine 6-monatige Alkoholkarenzzeit zu überleben [9]. Inzwischen haben mehrere Studien einen Überlebensvorteil einer frühen Lebertransplantation (vor Ablauf einer 6-monatigen Alkoholkarenz) bei hochselektierten Patienten (stabiles

soziales Umfeld, Krankheitseinsicht in Bezug auf Alkoholismus, Erstdekompensation) mit schwerer Alkoholhepatitis ohne Ansprechen auf medikamentöse Therapien aufzeigen können [59, 60]. In diesen ausgewählten Fällen ist daher, in Abwägung der Prognose ohne Transplantation, eine aktive Listung nach Einholung eines Sachverständigengutachten möglich [42].

Akut-auf-chronisches Leberversagen als Indikation

In 10–20 % der Patienten, die mit AD stationär aufgenommen werden, liegt ein akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) gekennzeichnet durch systemische Inflammation und Multiorgandysfunktion vor [61]. Während bereits die akute Dekompensation mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, weist das ACLF eine dramatisch hohe Kurzzeitmortalität ohne Lebertransplantation auf (28-Tage-Mortalität zwischen 30–40 %; [9]), weshalb hier prinzipiell eine Indikation zur Lebertransplantation besteht. Wenn bei Transplantation ein ACLF vorlag, zeigte sich nachfolgend allerdings ein vergleichsweise kürzeres Überleben und eine höhere Rate an Komplikationen [62, 63]. Zusammenfassend zeigten zuletzt jedoch mehrere Arbeiten einen Überlebensvorteil durch die Transplantation mit verhältnismäßig geringen Komplikationen nach Transplantation bei ausgewählten Patienten bis einschließlich ACLF Grad 3, sodass diese für eine Transplantation evaluiert werden können [62, 64, 65].

» Die häufigen Auslöser des ACLF können auch relative Kontraindikationen für eine Transplantation darstellen

Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass häufige Auslöser des ACLF wie unkontrollierte bakterielle Infektionen auch Kontraindikationen für eine Transplantation darstellen können. Da Patienten, die mit ACLF Grad 3 transplantiert werden, im weiteren Verlauf signifikant häufiger respiratorische, renale

und infektiöse Komplikationen aufweisen, ist bereits vor der Transplantation ein engmaschiges intensivmedizinisches Monitoring erforderlich, um das schmale „Transplantationsfenster“ für diese Patienten nicht zu verpassen.

Fazit für die Praxis

- Bakterielle Infektionen entscheiden bei Leberzirrhose die Prognose und sollten bei Verdacht kalkuliert therapiert werden.
- Die kalkulierte antibiotische Therapie sollte individuelle und lokale Risikofaktoren für Infektionen durch multiresistente Erreger berücksichtigen. Bei Erregernachweis sollte eine Deeskalation/Fokussierung der antibiotischen Therapie erfolgen.
- Die antibiotische Prophylaxe der spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP) bei Risikopatienten reduziert Infektionen und Mortalität.
- Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung sollten in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden.
- Die steigende Prävalenz der alkoholischen und nichtalkoholischen Steatohepatitis erfordert erhöhte Aufmerksamkeit: Eine frühe Diagnosestellung und die Einleitung präventiver Maßnahmen können den Krankheitsprogress verhindern.
- Die Organspende hat einen hohen Stellenwert und ein Bewusstsein hierfür sollte weiter gefördert werden: Die Spende kann Leben retten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. J. Trebicka, PhD
Sektion Translationale Hepatologie,
Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum
Frankfurt, Johann Wolfgang-Goethe-
Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main,
Deutschland
jonel.trebicka@kgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Queck gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. P. Ferstl gibt eine Beratertätigkeit für SNIPR Biome an, die jedoch keinen Einfluss

auf Inhalte dieses Artikels hat. T. Bruns hat Vortrags- und Beratertätigkeiten für Intercept, Falk Foundation, Norgine, Abbvie, Gilead, Merck, CSL-Behring durchgeführt, jedoch hatten diese keinen Einfluss auf Inhalte dieses Artikels. J. Trebicka hat Vortrags- und Beratertätigkeiten für Gore, Bayer, Alexion, MSD, Gilead, Intercept, Norgine, Grifols, Versantis, und Martin Pharmaceutical durchgeführt, jedoch hatten diese keinen Einfluss auf Inhalte dieses Artikels.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK (2014) Liver cirrhosis. *Lancet* 383:1749–1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
2. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, Sawhney R, Mookerjee R, Caraceni P, Moreau R et al (2015) The CLIF consortium acute decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 62:831–840. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.012>
3. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R et al (2014) Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL special conference 2013. *J Hepatol* 60:1310–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>
4. Trebicka J, Bork P, Krag A, Arumugam M (2020) Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00376-3>
5. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jansen C, Jimenez C et al (2020) PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.019>
6. Ferstl PG, Schulz M, Trebicka J (2021) Akute Dekompensation und akut-auf-chronisches Leberversagen. *Gastroenterologe*. <https://doi.org/10.1007/s11377-021-00520-8>
7. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, Fallon MB, Garcia-Tsao G, Maliakkal B, Malik R et al (2014) Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 60:250–256. <https://doi.org/10.1002/hep.27077>
8. European Association for the Study of the Liver (2018) European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 69:406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
9. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M et al (2013) Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 144:1426–1437.e1–9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
10. Ferstl PG, Müller M, Filmann N, Hogardt M, Kempf VA, Wichelhaus TA, Lange CM, Vermehren J, Zeuzem S, Reinheimer C et al (2018) Noninvasive screening identifies patients at risk for spontaneous bacterial peritonitis caused by multidrug-resistant organisms. *Infect Drug Resist* 11:2047–2061. <https://doi.org/10.2147/IDR.S172587>
11. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, Cavallin M, Gola E, Sticca A, Lorean A et al (2016) The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 63:1299–1309. <https://doi.org/10.1002/hep.27941>
12. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, Soares EC, Kim DJ, Kim SE, Marino M et al (2019) Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology* 156:1368–1380.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.005>
13. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M et al (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341:403–409. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908053410603>
14. China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, Portal AJ, Becares Salles N, Gilroy DW, O'Brien A et al (2021) A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 384:808–817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022166>
15. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forné M, Miranda ML, Llach J, Salmerón JM (1990) Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 12:716–724. <https://doi.org/10.1002/hep.1840120416>
16. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V et al (2007) Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 133:818–824. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.065>
17. Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F (2010) Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology* 51:1327–1333. <https://doi.org/10.1002/hep.23440>
18. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Güllberg V, Holstege A, Lynen-Jansen P, Steib CJ, Trebicka J et al (2019) Updated S2k-guideline “complications of liver cirrhosis”. German society of gastroenterology (DGVS). *Z Gastroenterol* 57:e168. <https://doi.org/10.1055/a-0928-2800>
19. Piano S, Torresan L, Incicco S et al (2020) Adherence to surviving sepsis campaign 3-hour bundles improves survival in non-critically ill patients with cirrhosis and sepsis. Digital International Liver Congress, 29. Aug. 2020 (Online conference)
20. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, Boccia S, Colloredo-Mels G, Corigliano P, Fornaciari G et al (2001) Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 33:41–48. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(01\)80134-1](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(01)80134-1)
21. Caly WR, Strauss E (1993) A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 18:353–358. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80280-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80280-6)
22. Fernández J, Acevedo J, Prado V, Mercado M, Castro M, Pavesi M, Arteaga M, Sastre L, Juanola A, Ginès P et al (2017) Clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 37:385–395. <https://doi.org/10.1111/liv.13239>
23. Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, Schramm C, Bruns T, Merli M, Cobos-Trigueros N et al (2018) A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect* 24:546.e1–546.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.001>
24. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Olson JC, Subramanian RM, Brown G, Noble NA, Thacker LR, Kamath PS et al (2012) Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology* 56:2328–2335. <https://doi.org/10.1002/hep.25947>
25. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Cooper Smith CM et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
26. Wong F, Piano S, Singh V, Bartoletti M, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, Soares EC, Kim DJ, Kim SE et al (2021) Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 74:330–339. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.046>
27. Gustot T, Durand F, Lebre C, Vincent J-L, Moreau R (2009) Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 50:2022–2033. <https://doi.org/10.1002/hep.23264>
28. Costa D, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, Bauer D, Paternostro R, Schwabl P, Scheiner B, Stättermayer AF, Pinter M et al (2020) Systemic inflammation increases across distinct stages of advanced chronic liver disease and correlates with decompensation and mortality. *J Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.004>
29. Trebicka J, Amorós A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, Deulofeu C, Fernandez-Gomez J, Piano S, Caraceni P et al (2019)

- Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Front Immunol* 10:476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00476>
30. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, Runyon BA (2014) Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 109:1436–1442. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.212>
 31. Monteiro S, Grandt J, Uschner FE, Kimer N, Madsen JL, Schierwagen R, Klein S, Welsch C, Schäfer L, Jansen C et al (2020) Differential inflammasome activation predisposes to acute-on-chronic liver failure in human and experimental cirrhosis with and without previous decompensation. *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320170>
 32. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Ukai T, Endo I, Iwashita Y, Hibi T et al (2018) Tokyo guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 25:3–16. <https://doi.org/10.1002/jhbp.518>
 33. Ewig S, Höffken G, Kern W, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S et al (2016) Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie* 70:151–200. <https://doi.org/10.1055/s-0042-101873>
 34. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
 35. Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, Reverter E, Martínez J, Saliba F, Jalan R et al (2018) Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 67:1870–1880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314240>
 36. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Lattanzi B, Giannelli V, Giusto M, Farcomeni A, Ceccarelli G, Falcone M, Riggio O et al (2016) An empirical broad spectrum antibiotic therapy in health-care-associated infections improves survival in patients with cirrhosis: a randomized trial. *Hepatology* 63:1632–1639. <https://doi.org/10.1002/hep.28332>
 37. Ferstl PG, Filmann N, Brandt C, Zeuzem S, Hogardt M, Kempf VAJ, Müller M, Waidmann O, Reinheimer C (2017) The impact of carbapenem resistance on clinical deterioration and mortality in patients with liver disease. *Liver Int* 37:1488–1496. <https://doi.org/10.1111/liv.13438>
 38. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, Deulofeu C, Garcia E, Acevedo J, Fuhrmann V et al (2019) Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol* 70:398–411. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.027>
 39. Ferstl PG, Filmann N, Heilgenenthal E-M, Schnitzbauer AA, Bechstein WO, Kempf VAJ, Villinger D, Schultze TG, Hogardt M, Stephan C et al (2021) Colonization with multidrug-resistant organisms is associated with increased mortality in liver transplant candidates. *PLoS ONE* 16:e245091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245091>
 40. Deutsche Stiftung Organtransplantation (2020) Jahresbericht 2019 Organspende und Transplantation in Deutschland
 41. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM et al (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124:91–96. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50016>
 42. Bundesärztekammer (2019) Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation
 43. Deutsche Stiftung Organtransplantation (2020) Lebertransplantation 2019 – Tätigkeitsbericht
 44. International Registry in Organ Donation and Transplantation (IRODaT) (2021) Database 2019
 45. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I (2002) Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 346:1074–1082. <https://doi.org/10.1056/NEJMra011629>
 46. Abschnitt 3, § 8 des Transplantationsgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206), das zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 14. Oktober 2020 (BGBl. I S. 2115) geändert worden ist.
 47. Berg CL, Merion RM, Shearon TH, Olthoff KM, Brown RS, Baker TB, Everson GT, Hong JC, Terrault N, Hayashi PH et al (2011) Liver transplant recipient survival benefit with living donation in the model for endstage liver disease allocation era. *Hepatology* 54:1313–1321. <https://doi.org/10.1002/hep.24494>
 48. Tautenhahn H-M, Rauchfuß F, Deeb AA, Bauschke A, Settmacher U (2020) Living related liver transplantation. *Chirurg* 91:926–933. <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01268-7>
 49. Hughes CB, Humar A (2021) Liver transplantation: current and future. *Abdom Radiol* 46:2–8. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02357-w>
 50. Müller PC, Kabacam G, Vibert E, Germani G, Petrowsky H (2020) Current status of liver transplantation in Europe. *Int J Surg* 82:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.05.062>
 51. Younossi ZM (2019) Non-alcoholic fatty liver disease—a global public health perspective. *J Hepatol* 70:531–544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
 52. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, Eguchi Y, Wong VW, Negro F, Yilmaz Y et al (2019) Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17:748–755.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057>
 53. Halder D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, Fritz J, Feurstein B, Popp W, Karam V et al (2019) Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: a European liver transplant registry study. *J Hepatol* 71:313–322. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.011>
 54. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016) Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 387:1377–1396. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
 55. Linares I, Hamar M, Selzner N, Selzner M (2019) Steatosis in liver transplantation: current limitations and future strategies. *Transplantation* 103:78–90. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002466>
 56. European Association for the Study of the Liver (2016) EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 64:433–485. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
 57. Brol MJ, Trebicka J (2020) Changing dogma in donation after circulatory death liver transplantation? The role of microsteatosis and macrosteatosis in allografts. *Liver Transpl* 26:1085–1087. <https://doi.org/10.1002/lt.25851>
 58. De Gottardi A, Spahr L, Gelez P, Morard I, Mentha G, Guillaud O, Majno P, Morel P, Hadengue A, Paliard P et al (2007) A simple score for predicting alcohol relapse after liver transplantation: results from 387 patients over 15 years. *Arch Intern Med* 167:1183. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.11.1183>
 59. Im GY, Cameron AM, Lucey MR (2019) Liver transplantation for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 70:328–334. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.007>
 60. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, Castel H, Duhamel A, Pageaux G-P, Leroy V et al (2011) Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 365:1790–1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105703>
 61. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, Fernández J, To U, García-Tsao G, Schnabl B (2016) Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2:16041. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.41>
 62. Sundaram V, Jalan R, Wu T, Volk ML, Asrani SK, Klein AS, Wong RJ (2019) Factors associated with survival of patients with severe acute-on-chronic liver failure before and after liver transplantation. *Gastroenterology* 156:1381–1391.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.007>
 63. Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daurès J-P, Landais J, Feray C, Azoulay D (2017) Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int* 37:684–693. <https://doi.org/10.1111/liv.13355>
 64. Trebicka J, Sundaram V, Moreau R, Jalan R, Arroyo V (2020) Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure: science or fiction? *Liver Transpl* 26:906–915. <https://doi.org/10.1002/lt.25788>
 65. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Uric-Bedoya J, Lassailly G, Dharancy S, Boleslawski E, Lebuffe G et al (2017) Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: a multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 67:708–715. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.009>