

## **„Protokoll“ zum 14. und 15. interdisziplinären Qualitätszirkel Hepatitis C/B und Drogengebrauch vom 7.10. und 11.11.2009**

### ***„Management der Leberzirrhose“***

Experte: Prim. Univ.Prof. Dr. Michael Gschwantler  
Moderation: Dr. Hans Joachim Fuchs  
Leitung: Dr. Hans Haltmayer

**Der nachstehende Beitrag wurde von Prof. Dr. Michael Gschwantler verfasst**

### **Management der Leberzirrhose**

Das Management von Patienten mit Leberzirrhose stellt ein sehr häufiges Problem in der klinischen Praxis dar und konfrontiert den Arzt oft mit einer großen Anzahl von Problemen. Bei der Betreuung eines Patienten mit Leberzirrhose sollte sich der behandelnde Arzt stets vier Fragen stellen:

1. Was ist die Ursache der Leberzirrhose und ist eine kausale Therapie möglich?
2. Sind Komplikationen der Leberzirrhose vorhanden, die eine spezielle Therapie erfordern?
3. Wie ist die Prognose des Patienten?
4. Sollte die Durchführung einer Lebertransplantation erwogen werden?

Das Ziel dieses Artikels besteht darin, einen kurzen Überblick über die genannten vier Problemkreise zu vermitteln.

#### **Was ist die Ursache der Leberzirrhose und ist eine kausale Therapie möglich?**

Eine Leberzirrhose kann durch eine große Vielzahl toxischer, viraler, autoimmunologischer, vaskulärer und metabolischer Faktoren verursacht werden. Die ätiologische Abklärung einer Leberzirrhose ist deshalb von großer Bedeutung, da in vielen Fällen eine kausale Therapie möglich ist, durch welche ein weiteres Fortschreiten der Lebererkrankung verhindert werden kann. In 5-10% aller Fälle bleibt die Ursache der Leberzirrhose unklar („kryptogene Zirrhose“). Eine detaillierte Diskussion der Krankheitsbilder, die zu einer Zirrhose führen können, würde den Rahmen dieses Artikels sprengen. Wichtige Ursachen für eine Leberzirrhose und mögliche kausale Therapieansätze sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

#### **Sind Komplikationen der Leberzirrhose vorhanden, die eine spezielle Therapie erfordern?**

##### **Aszites und Ödeme**

Das Auftreten von Aszites bei einem Patienten mit Leberzirrhose stellt ein ungünstiges prognostisches Zeichen dar. Ab der Erstmanifestation beträgt die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit etwa 50%.

Ist mehr als 1,5 l Aszites vorhanden, so kann dieser im Rahmen der physikalischen Krankenuntersuchung leicht festgestellt werden. Lediglich bei sehr adipösen Patienten kann die Situation gelegentlich nur mittels Sonographie geklärt werden.

Zur Therapie des Aszites sollte folgendes Stufenkonzept angewandt werden:

- Jedem dekompensierten Zirrhotiker sollte als Basis eine kochsalzarme Diät (< 2 g NaCl/d) empfohlen werden. Bei etwa 10% der Patienten kann bereits allein mit dieser Maßnahme der Aszites zufriedenstellend kontrolliert werden.
- Bei unzureichendem Ansprechen auf die diätetischen Maßnahmen bzw. bei starker Dekompensation werden zusätzlich Diuretika verabreicht, wobei hauptsächlich der Aldosteronantagonist Spironolacton und das Schleifendiuretikum Furosemid eingesetzt werden. Die Kombination von Spironolacton und Furosemid (etwa in einer Dosis von 100 mg Spironolacton plus 40 mg Furosemid) hat den Vorteil, dass dadurch das Risiko einer Störung des Kaliumhaushaltes minimiert werden kann.
- Bei fehlendem klinischen Erfolg kann es sinnvoll sein, die Diuretikadosen zu steigern (Spironolacton bis zu etwa 400 mg tgl., Furosemid bis zu etwa 160 mg tgl.).
- Liegt ein klinisch relevanter Aszites vor, der durch diätetische Maßnahmen und durch Diuretika nicht ausgeschwemmt werden kann, so wird eine therapeutische Parazentese durchgeführt. Auch das Abpunktieren großer Aszitesmengen ist sehr sicher und führt nur sehr selten zu hämodynamischen Komplikationen, wenn während bzw. nach der Parazentese pro Liter abpunktiertes Aszitesflüssigkeit 7 g Humanalbumin infundiert werden. Bei gespanntem Aszites mit entsprechenden Beschwerden (wie abdominellen Schmerzen oder Dyspnoe) wird primär eine therapeutische Parazentese durchgeführt. In den letzten Jahren sind wir vermehrt dazu übergegangen, bei Zirrhotikern, die wegen Dekompensation aufgenommen werden, primär eine therapeutische Parazentese durchzuführen ohne tagelang auf die Ausschwemmung des Aszites durch Diuretika zu warten, da durch diese Maßnahme die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes dramatisch verkürzt werden kann.
- Bei Zirrhotikern, deren Aszites auch auf maximale Diuretikadosen nicht anspricht und nach Parazentese rezidiert, liegt ein therapierefraktärer Aszites vor, der ein prognostisch ernstes Zeichen darstellt (1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: 20-50%). Als Therapieoptionen stehen regelmäßige großvolumige Parazentesen bzw. die Implantation eines TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) zur Verfügung.

### **Spontan bakterielle Peritonitis**

Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine häufige und potentiell lebensbedrohliche Komplikation von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. Man versteht darunter eine Infektion der Aszitesflüssigkeit, die ohne offensichtliche abdominelle Infektionsquelle wahrscheinlich durch Translokation von Darmbakterien entsteht. Typische Symptome einer akuten peritonealen Infektion fehlen häufig – vielmehr verläuft die SBP meist oligosymptomatisch. Daher sollte bei allen Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, deren klinischer Zustand sich verschlechtert oder bei denen eine hepatische Enzephalopathie auftritt, unbedingt eine SBP ausgeschlossen werden.

Die Diagnose wird durch Analyse der Aszitesflüssigkeit gestellt: Sind mehr als 250 neutrophile Granulozyten pro mm<sup>3</sup> Aszites vorhanden, so ist die Diagnose SBP als gesichert zu betrachten und umgehend eine Therapie einzuleiten. Da bei SBP die Keimdichte im Aszites meist sehr gering ist, ist das Ergebnis von Asziteskulturen häufig negativ.

Die Therapie der SBP besteht in der Gabe von Antibiotika wobei meist Quinolone, Amoxicillin + Clavulansäure oder Cephalosporine eingesetzt werden. Zusätzlich wird eine Expansion des intravaskulären Volumens mittels Albumininfusionen empfohlen. Da die SBP sehr zu Rezidiven neigt, ist die Durchführung einer längerfristigen Antibiotikaprophylaxe zu erwägen.

### **Hepatorenales Syndrom**

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine der schwersten Komplikationen der dekompensierten Leberzirrhose und weist immer noch eine sehr hohe Letalität auf. Die Diagnose wird nach Ausschluss anderer Ursachen für das Nierenversagen entsprechend internationalen Kriterien gestellt. Je nach Geschwindigkeit des Kreatininanstieges werden

ein HRS Typ I (Anstieg des Serum-Kreatinins auf über 2,5 mg/dl bzw. Abfall der Kreatinin-Clearance auf unter 20 ml/min innerhalb von 2 Wochen) und ein HRS Typ II (langsamerer Kreatininanstieg) unterschieden. In der Pathogenese des HRS spielen die splanchnische und die systemische Vasodilatation eine zentrale Rolle, durch welche es reaktiv zu einer Aktivierung verschiedener vasokonstriktorisch wirksamer Systeme mit konsekutiver Minderdurchblutung der Nieren kommt.

Derzeit setzen wir zur Therapie des HRS Terlipressin (um die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet zu antagonisieren) in Kombination mit Albumininfusionen (um das intravaskuläre Volumen zu expandieren) ein. Auch wenn es mit dieser Therapie häufig gelingt, die Nierenfunktion zu bessern, sterben die meisten Patienten dennoch innerhalb von wenigen Wochen an den Folgen der fortgeschrittenen Zirrhose sofern nicht eine Lebertransplantation durchgeführt wird.

### **Ösophagusvarizenblutung**

Blutungen aus Ösophagusvarizen zählen zu den dramatischsten Komplikationen der Leberzirrhose. Die Mortalität der Erstblutung beträgt immer noch etwa 25% und nach Überleben der ersten Blutungsepisode besteht ein hohes Risiko, eine Rezidivblutung zu erleiden. Die Therapie verfolgt daher drei Hauptziele:

- a) Die Verhinderung einer erstmaligen Varizenblutung bei Patienten, die noch nie eine Blutungsepisode hatten, im Sinne einer Primärprophylaxe.
- b) Die Beherrschung einer akuten Varizenblutung.
- c) Rezidivprophylaxe nach erfolgreicher Therapie der Erstblutung.

#### *Primärprophylaxe*

Bei allen Zirrhotikern sollte eine Gastroskopie durchgeführt werden, um Ösophagusvarizen zu erkennen bzw. auszuschließen. Sind Varizen vorhanden, so sollte der Patient einen nichtselektiven  $\beta$ -Blocker (Propranolol) in einschleichender Dosis erhalten. Die Dosis sollte in wöchentlichen Intervallen so lange gesteigert werden, bis die Ruheherzfrequenz um etwa 30% vom Ausgangswert bzw. auf 55-60/min absinkt. Der nichtselektive  $\beta$ -Blocker kann – falls dies toleriert wird – mit Nitraten kombiniert werden. Bei Patienten, die diese Pharmakotherapie nicht tolerieren und die Varizen mit hohem Blutungsrisiko aufweisen, kann alternativ eine endoskopische Ligaturtherapie durchgeführt werden.

#### *Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung*

Wir empfehlen bei akuter Varizenblutung grundsätzlich eine Kombination aus Pharmakotherapie (Somatostatin, Somatostatinanaloga oder Terlipressin, um den Pfortaderdruck zu senken) und endoskopischer Therapie (endoskopische Ligatur oder Sklerotherapie). Nur in den seltenen Fällen, in denen mit diesem Therapiekonzept keine erfolgreiche Blutstillung erreicht werden kann, legen wir eine Ballonsonde und unternehmen anschließend einen neuerlichen endoskopischen Therapieversuch. Ist dieser nicht erfolgreich, streben wir eine notfallmäßige TIPS-Implantation an.

#### *Rezidivprophylaxe*

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die endoskopische Therapie (endoskopische Ligatur und Sklerotherapie) als auch die Pharmakotherapie mit Propranolol  $\pm$  Nitraten (siehe oben) bei der Rezidivprophylaxe von Varizenblutungen wirksam ist. Wir empfehlen derzeit eine Kombination dieser beiden Therapiekonzepte. Kommt es dennoch zum Auftreten von weiteren Ösophagusvarizenblutungen, so sollte – falls keine Kontraindikation vorliegt – eine TIPS-Implantation erwogen werden.

### **Hepatozelluläres Karzinom**

Das Vorliegen einer Leberzirrhose bedeutet ein erhöhtes Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln. Um diese Komplikation möglichst frühzeitig zu erkennen, sollten daher bei jedem Zirrhotiker in 6-monatigen Intervallen eine Sonographie der Leber und eine Bestimmung des  $\alpha_1$ -Fetoproteins (AFP) im Serum durchgeführt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der AFP-Spiegel bei etwa 20% aller HCC-Patienten im Normbereich liegt.

Bei sonographischem Verdacht kann die Diagnose durch weitere bildgebende Verfahren (KM-Sonographie, CT, MRI) sowie Biopsie gesichert werden.

Aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion ist eine chirurgische Resektion nur bei den wenigsten Zirrhotikern möglich. Herde, die nicht zu groß sind, können mit lokal ablierenden Verfahren (Hochfrequenz-Thermoablation, Alkoholinstillation, arterielle Chemoembolisation) behandelt werden. Patienten mit nicht allzu weit fortgeschrittener Tumorerkrankung (ein Herd < 5 cm oder maximal drei Herde je < 3 cm) sind grundsätzlich Kandidaten für eine Lebertransplantation. Seit wenigen Wochen steht mit Sorafenib erstmals ein wirksames Chemotherapeutikum zur Verfügung, das bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC aber noch relativ gut erhaltener Leberfunktion eingesetzt werden sollte.

### **Hepatische Enzephalopathie**

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine im Rahmen von Lebererkrankungen auftretende, potentiell reversible, metabolische Störung des Zentralnervensystems. Das Spektrum klinischer Manifestationen reicht von leichter Müdigkeit und Konzentrationsstörungen bis zum Coma hepaticum.

Patienten mit HE sollten reichlich Flüssigkeit erhalten; sedierende Medikamente sollten abgesetzt werden. Da Ammoniak in der Pathogenese der HE eine wichtige Rolle spielt, wird Ornithin-Aspartat verabreicht, das die Harnstoffsynthese in der Leber fördert. Obwohl durch Studien schlecht belegt, wird von den meisten Experten die Gabe von Lactulose empfohlen. Neueste Studien zeigen, dass durch die Gabe von Rifaximin – einem oral verabreichten und kaum resorbierten Antibiotikum – das Risiko des Wiederauftretens einer HE vermindert werden kann. Bei jedem Patienten mit HE sollte intensiv nach dem Vorhandensein von präzipitierenden Faktoren (Infektionen, gastrointestinale Blutung, Dehydratation – z.B. als Nebenwirkung einer Diuretikatherapie) gesucht und – falls gefunden – kausal therapiert werden.

### **Wie ist die Prognose des Patienten?**

Eine genaue Prognoseeinschätzung ist insbesondere für die Entscheidung, ob ein Patient an ein Transplantzentrum überwiesen werden soll oder nicht, von entscheidender Bedeutung. Von den zahlreichen in der Literatur beschriebenen Prognosescores hat sich besonders der Child-Pugh-Score, in welchen zwei klinische Parameter und drei Laborparameter eingehen, sehr bewährt (siehe Tabelle 2). Es konnte gezeigt werden, dass die mittlere Überlebensdauer von Child-A Patienten mit fünf Jahren deutlich länger ist als jene von Child-B bzw. Child-C Patienten (zwei, bzw. ein Jahr).

### **Sollte die Durchführung einer Lebertransplantation erwogen werden?**

Eine Lebertransplantation (LTX) stellt für viele Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose die einzige erfolgversprechende Therapieoption dar. Bei Vorliegen eines Child-Pugh-Stadiums B oder C bzw. nach einer Episode von Dekompensation, hepatischer Enzephalopathie oder spontan bakterieller Peritonitis bzw. bei Patienten mit nicht zu weit fortgeschrittenem HCC sollte prinzipiell eine Listung zur LTX erwogen werden. Die definitive Indikation zur LTX kann nur nach sorgfältigem Abwägen aller Vor- und Nachteile auf individueller Basis durch ein Team von Spezialisten bestehend aus Transplantchirurgen, Internisten, Psychologen und Anästhesisten gestellt werden. In die Entscheidung gehen neben der Prognose der Lebererkrankung Faktoren wie das Alter des Patienten, Begleiterkrankungen, Compliance, Motivation und soziales Umfeld ein.

<b>Ursache der Leberzirrhose</b>	<b>Kausale Therapieansätze</b>
<b>Toxisch</b>	
Alkohol	Alkoholkarenz
Medikamente und andere Toxine	Absetzen des auslösenden Agens
<b>Viral</b>	
Hepatitis B	Interferon; Nukleosid/Nukleotidanaloga
Hepatitis C	Interferon + Ribavirin
Hepatitis D (Delta Hepatitis)	Interferon
<b>Autoimmunologisch</b>	
Autoimmunhepatitis	Steroide, Azathioprin
Primär biliäre Zirrhose	Ursodeoxycholsäure
Primär sklerosierende Cholangitis	Ursodeoxycholsäure
Overlap Syndrom	Ursodeoxycholsäure + Steroide ± Azathioprin
<b>Vaskulär</b>	
Rechtsherzinsuffizienz	Therapie der kardialen Grunderkrankung
Budd-Chiari Syndrom	Therapie der Grundkrankheit (z.B. myeloproliferative Erkrankung), TIPS
Sinusoidal Obstruction Syndrom (Veno-Occlusive-Disease)	Absetzen des auslösenden Toxins, Therapie der Grunderkrankung
<b>Metabolisch</b>	
NASH (non alcoholic steatohepatitis)	Gewichtsreduktion, optimale Stoffwechselführung
<b>Metabolisch-hereditär</b>	
Hämochromatose	Aderlasstherapie
Morbus Wilson	D-Penicillamin, Trientene, Ammonium Tetrathiomolybdat, Zink
$\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel	keine kausale Therapie bekannt

**Tabelle 1:** Wichtige Ursachen für Leberzirrhose und kausale Therapieansätze

<b>Tabelle 2:</b> Child-Pugh-Score zur Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose			
<b>Punkte</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
Prothrombinzeit (%)	> 70	40 - 70	< 40
Aszites	0	gering	massiv
Enzephalopathie (Grad)	0	I - II	III - IV
<b>Child-Klasse</b>	<b>Punktesumme</b>		
<b>A</b>	5 - 6		
<b>B</b>	7 - 9		
<b>C</b>	10 - 15		

**Autor:**  
**Prim. Univ.Prof. Dr. Michael Gschwantler**