

Management bei Pfortaderhochdruck, Varizenblutung, Ascites und hepatorenalem Syndrom

Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes

Med. Klinik und Poliklinik II Klinikum München-Großhadern LMU

Zu den Komplikationen der Leberzirrhose zählen Varizenblutung, Ascites, hepatorenales Syndrom (**HRS**), hepatische Enzephalopathie und im weiteren Sinne auch die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Im Folgenden wird auf die Problematik der Blutung und Rezidivblutung sowie von Ascites und HRS eingegangen.

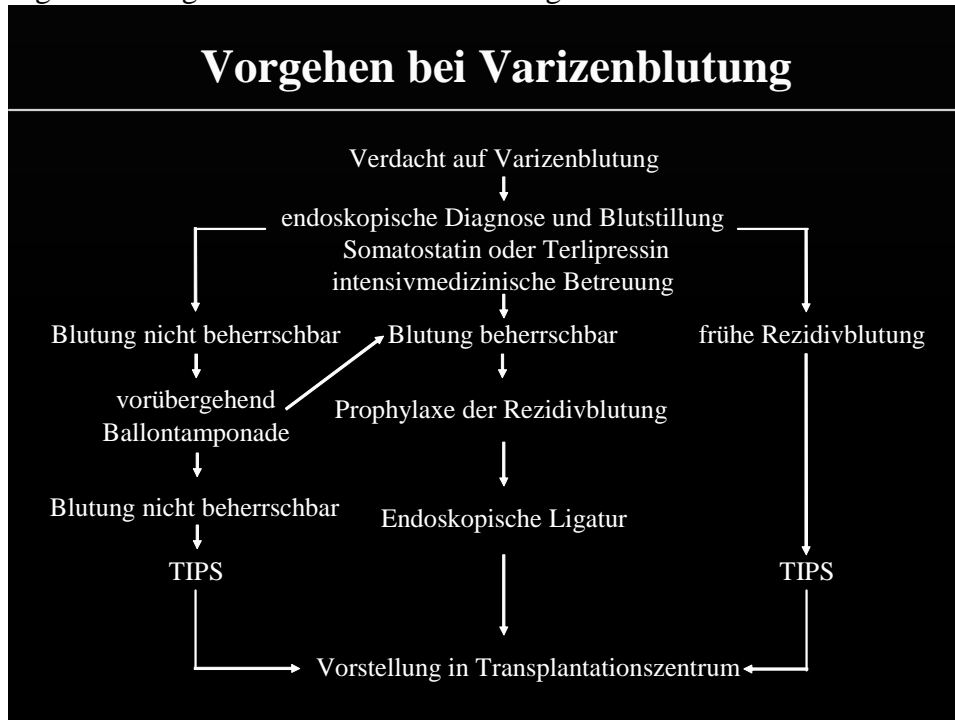
Varizenblutung und Rezidivblutung

Die klinische Relevanz der Varizenblutung wird durch folgende Daten umrissen: Etwa 70 **Prozent** aller Patienten mit Zirrhose entwickeln im Verlauf der Erkrankung gastroösophageale Varizen, etwa 40 **Prozent** dieser Patienten erleiden eine Varizenblutung mit beträchtlicher Mortalität. Fast 2/3 der Patienten erfahren nach einer Varizenblutung eine Rezidivblutung. Insgesamt geht man davon aus, dass Varizenblutungen für etwa ein Viertel der Todesfälle bei Zirrhose verantwortlich sind. Die Therapie der akuten Varizenblutung umfasst eine rasche Korrektur der Hypovolämie (**Blutverlust**), Hämostase (**Blutstillung**), Prophylaxe der frühen Rezidivblutung und Prävention von blutungsassoziierten Komplikationen. Zu diesem Zweck ist neben einer frühzeitigen endoskopischen Diagnose und Blutstillung in den vergangenen Jahren auch der möglichst frühzeitige Einsatz von vasoaktiven Pharmaka empfohlen worden (Terlipressin, Octreotid, Somatostatin).

Zwei neuere Ansätze zur pharmakologischen Behandlung verdienen Erwähnung. So wird zunehmend die prognostische Bedeutung von bakteriellen Infektionen bei Patienten mit Varizenblutung erkannt: Patienten mit Infektion erleiden wesentlich häufiger eine frühe Rezidivblutung und weisen eine nahezu dreifach erhöhte Mortalität auf. Eine Metaanalyse von fünf randomisierten Untersuchungen hat gezeigt, dass Infektionsprophylaxe bei Patienten mit Varizenblutung zu einer hochsignifikant geringeren Häufigkeit von Infektionen und zu einem signifikant verbesserten Überleben führt. Aus diesem Grunde empfehlen wir Gyrasehemmer (z.B. Ciprofloxazin, evtl. mit Ampicillin/Clavulansäure). Die erste Dosis sollte dabei intravenös gegeben werden, eine orale Umstellung ist dann nach klinischem Zustand des Patienten möglich. Die antibiotische Prophylaxe wird für mindestens sieben Tage empfohlen und ist bei Hochrisikopatienten (Child Pugh Klasse C, Rezidivblutung) obligatorisch.

Ein interessanter neuer Ansatz ist die direkte Beeinflussung der Hämostase. So wurde gezeigt, dass rekombinanter Faktor VIIa auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten bindet und auch bei Fehlen von Faktor VIII/IX zu einer verstärkten Thrombinbildung führt. Dies führt dann zu Ausbildung eines stabilen Fibringerüsts, begrenzt auf den Ort der Gewebsverletzung. In der Tat kann bei Patienten mit blutenden Ösophagusvarizen die Prothrombinzeit mit rekombinantem Faktor VIIa normalisiert werden. Die klinische Wertigkeit wird derzeit in Phase-III-Studien untersucht.

Zur **Rezidivblutungsprophylaxe** haben sich in Deutschland endoskopische Maßnahmen eher als pharmakologische Behandlung (Betablocker) etabliert. Standardverfahren der Wahl stellt die endoskopische Ligatur der Varizen dar. Verschiedene Studien haben eine verminderte Rezidivblutung nach Anlage eines TIPS im Vergleich zur Ligatur gezeigt, übereinstimmend aber keinen Einfluss auf das Überleben gefunden. In unserem Zentrum war bei elektiven Patienten auch keine Reduktion der Rezidivblutung zu verzeichnen. Wir empfehlen daher folgendes Vorgehen bei der Varizenblutung:



In jedem Falle sollte frühzeitig diskutiert werden, ob der Patient für eine Lebertransplantation in Frage kommt und Kontakt mit einem Transplantationszentrum aufgenommen wird.

Aszites

Natriumretention und Aszitesbildung bei Patienten mit Zirrhose sind nicht Folge eines organischen Nierenschadens, sondern Folge funktioneller Veränderungen. So kommt es aufgrund hämodynamischer Veränderungen (periphere Vasodilatation, portale Hypertension) zu einer Verminderung des effektiven Blutvolumens und nachfolgend zur Aktivierung vasokonstriktorischer Hormonsysteme (Renin, Aldosteron, Sympaticus). Diese bewirken dann Natriumrestriktion, Aszites und im weiteren Fortschreiten der Erkrankung auch eine renale Vasokonstriktion mit Ausbildung eines hepatorenalen Syndroms. Ca. 80 Prozent der Patienten mit Aszites sind mit salzarmer Kost (3-5 g täglich) sowie Diuretika (Aldosteronantagonist bis maximal 400 mg/Tag) plus ggf. Schleifendiuretikum (Furosemid bis maximal 160 mg/Tag) medikamentös einstellbar. Es verbleiben etwa 20 Prozent von Patienten mit **refraktärem Aszites** (kann nicht durch Diuretika mobilisiert werden wegen mangelndem Ansprechen oder diuretika-induzierten Komplikationen) oder **rezidivierendem** Aszites (tritt mindestens dreimal innerhalb eines Jahres wieder auf trotz Verschreibung von Diuretika in adäquater Dosierung und Salzrestriktion). Für diese Patienten ist in den letzten Jahren die therapeutische Aszitespunktion („Parazentese“) mit der anschließenden Gabe von Plasmaexpandern etabliert worden.

Aquaretika, die im Gegensatz zu Diuretika die Ausbildung von freiem Wasser erhöhen, werden in Phase III Studien auf ihre therapeutische Wertigkeit bei Aszites getestet. Dabei soll die Wirksamkeit zur Behandlung des Aszites und zur Rezidivprophylaxe nach therapeutischer Aszitespunktion untersucht werden.

Die Beobachtung, dass Patienten, die einen TIPS zur Rezidivblutungsprophylaxe erhielten, häufig rasch aszitesfrei wurden, hat dann die Verwendung von TIPS für die Indikation Aszites stimuliert. Vier größere prospektive randomisierte Untersuchungen „TIPS versus Parazentese“ haben übereinstimmend gezeigt, dass es unter TIPS zu einer wesentlich besseren Beherrschung des Aszites als bei Parazentese kommt. Das Überleben war in zwei Studien signifikant, in einer weiteren tendenziell verbessert. Eigene Untersuchungen haben gezeigt, dass TIPS auch die Lebensqualität der Patienten signifikant verbessert. Bei Beachtung entsprechender Kontraindikationen (Bilirubin > 3-5 mg/dl, Enzephalopathie, Alter über 65 Jahren) sind daher mit TIPS hervorragende Ergebnisse zu verzeichnen, ohne wesentliche Beeinträchtigung durch relevante Enzephalopathie.

Hepatorenales Syndrom (HRS)

Unter einem **HRS Typ 1** versteht man ein rasch fortschreitendes Nierenversagen. Hierbei kommt es innerhalb von zwei Wochen mindestens zu einer Verdoppelung der Serum-Kreatininkonzentration auf Werte über 2,5 mg/dl. Diese gefährliche Form des hepatorenalen Syndroms ist mit einer extremen Mortalität (90 Prozent innerhalb 4 Wochen) vergesellschaftet. Im Gegensatz dazu weist das nicht rasch fortschreitende Nierenversagen mit konstantem Serumkreatinin über 1,5 mg/dl (**HRS Typ 2**) eine etwas bessere Prognose auf. Verschiedene Untersuchungen haben bei Patienten mit einem HRS nach Lebertransplantation 5-Jahres-Überlebensraten um 60 Prozent gezeigt. Aufgrund des Organmangels müssen aber auch Transplantationskandidaten mit hoher Dringlichkeitsstufe länger auf ein Organ warten. Es gilt daher für diese Patienten eine Therapie des HRS anzustreben, auch weil die Ergebnisse der Transplantation bei Patienten mit guter Nierenfunktion signifikant besser sind.

TIPS kann für Patienten mit HRS Typ 1 gute Ergebnisse zeitigen: So spricht mehr als die Hälfte der Patienten nach TIPS mit einer deutlichen Verbesserung der Nierenfunktion an, was sich auch in einer Verbesserung des Überlebens niederschlägt. Leider ist ein erheblicher Anteil der Patienten mit HRS Typ 1 durch die massiv eingeschränkte Leberfunktion von einer TIPS-Anlage ausgeschlossen. Diese Aspekte verstärken die Bedeutung pharmakologischer Ansätze, die auch bei Patienten mit schlechter Leberfunktion angewandt werden können. Hier haben die letzten Jahre gezeigt, dass Vasokonstriktoren in Kombination mit Albumin eine wesentliche Verbesserung der Nierenfunktion bei HRS bewirken können : mit Terlipressin kann das HRS bei etwa 60 % der Patienten erfolgreich behandelt werden. Es kommt zu einer Verbesserung des medianen Überlebens von ca. zwei Wochen auf etwa drei bis sechs Monate. Hierdurch kann für die meisten Patienten mit HRS auf der Transplantations-Warteliste eine hervorragende überbrückende Therapie geboten werden.

Zur Behandlung von Aszites und HRS kann **zusammenfassend** festgehalten werden: TIPS ist besser als Parazentese bei ausgewählten Patienten mit refraktärem Aszites. TIPS kann das Überleben verlängern und die Lebensqualität verbessern. Lebertransplantation ist die einzige Therapie mit erwiesenem Langzeiterfolg für das gefährliche HRS Typ 1. Als überbrückende Maßnahme für Patienten mit erhaltener Restfunktion der Leber ist TIPS zu erwägen. Vasokonstriktoren (Terlipressin) in Kombination mit Albumin stellen eine wirksame pharmakologische Behandlung dar.