

Spontan bakterielle Peritonitis und hepatische Enzephalopathie

Prof. Dr. med. Matthias Wettstein
I. Med. Klinik Klinikum Passau

Spontan bakterielle Peritonitis

Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine häufige und potentiell lebensbedrohliche Komplikation bei Leberzirrhose mit Aszites. Im Gegensatz zur Peritonitis z.B. bei Organperforationen sind die abdominelle Symptomatik, Leukozytose und CRP-Erhöhung oft gering ausgeprägt. Bei vielen Patienten fällt eine langsame Verschlechterung des Allgemeinzustandes, eine zunehmende Enzephalopathie und ein progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion auf.

Pathogenese:

Das derzeitige Konzept zur Pathogenese der SBP ist, dass es bei intestinaler Kongestion im Rahmen der portalen Hypertension zu einer vermehrten Translokation von Darmbakterien in das abdominelle Lymphsystem kommt. Diese gelangen über den Ductus thoracicus ins Blut und infizieren begünstigt durch die gestörte Immundefunktion sekundär den Aszites. Daher handelt es sich bei der SBP meist um monomikrobielle Infektionen.

Diagnostik:

Entscheidend ist eine frühzeitige diagnostische Aszitespunktion. Diese kann mit einer (gelben) Kanüle in der Regel auch bei niedrigem Quickwert und niedrigen Thrombozytenzahlen ohne wesentliche Blutungsgefahr durchgeführt werden. Die Diagnose einer SBP wird gestellt bei Nachweis einer Zahl von neutrophilen Granulozyten über 250/ μ l (oder > 500 Zellen/ μ l) und/oder von Bakterien im Aszites (was selten gelingt).

Therapie:

Bei klinischem Verdacht und Nachweis einer erhöhten Granulozytenzahl im Aszites sollte umgehend mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden, ohne das kulturelle Ergebnis abzuwarten (Ceftriaxon 2 g i.v./die, Ciprofloxacin 2 x 500 mg oral). Eine Studie hat gezeigt, daß durch die zusätzliche Gabe von Albumin (1.5 g/kg Körpergewicht i.v. an Tag 1, gefolgt von 1 g/kg Körpergewicht an Tag 3) die Mortalität bei Leberzirrhose mit SBP deutlich gesenkt werden kann, offenbar in erster Linie dadurch, dass die häufigen und prognostisch ungünstigen Nierenfunktionsstörungen im Rahmen des Krankheitsbildes gebessert werden. Bei einer Kontrollpunktion am 3. Tag sollte die Zellzahl abgesunken sein, sonst muss das Antibiotikum gewechselt werden.

Prophylaxe:

Gelingt die komplette Ausschwemmung des Aszites nicht, beträgt die Rezidivrate nach abgelaufener SBP 30-70% innerhalb eines Jahres mit insgesamt hoher Mortalität. Daher ist eine dauerhafte Antibiotikaprophylaxe (Sekundärprophylaxe) indiziert, solange noch Aszites vorliegt. Die entsprechenden Studien sind größtenteils mit Norfloxacin (400 mg/Tag) durchgeführt worden, Ciprofloxacin dürfte jedoch ebenso geeignet sein. Unabhängig vom Vorliegen von Aszites ist bei Leberzirrhose bei jeder gastrointestinalen Blutung eine Antibiotikaprophylaxe für 7 Tage indiziert.

Eine niedrige Eiweiskonzentration im Aszites (unter 1.0 oder 1.5 g/dl) prädisponiert für eine SBP wegen der dadurch niedrigen opsonisierenden Komplementaktivität im Aszites. Neue

plazebokontrollierte Studien haben gezeigt (Terg et al. Abstracts AASLD 2006), dass durch eine Prophylaxe mit 500 mg Ciprofloxacin bei Patienten mit Eiweiss im Aszites unter 1.5 g/dl und ohne vorangegangene SBP Infektionsrate und Mortalität signifikant gesenkt werden können (Primärprophylaxe).

Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine funktionelle und damit potenziell reversible Störung des Zentralnervensystems als Folge akuter oder chronischer Lebererkrankungen. Die HE ist eine der wichtigsten Komplikationen von chronischen Leberkrankheiten, denn 50-70% der Leberzirrhotiker sind davon betroffen, wenn man die minimale HE mit einbezieht. Von zentraler Bedeutung sind toxische Effekte von Ammoniak und anderen neurotoxischen Substanzen aus dem Darm, die zu einem chronischen Gliedem mit konsekutiven Funktionsstörungen der Neurone führen.

Symptome und Diagnostik

Diagnosestellung, Stadieneinteilung und Verlaufskontrolle der hepatischen Enzephalopathie erfolgen in erster Linie anhand der klinischen Symptomatik, sowie psychometrischer Testverfahren. Die minimale HE ist nur durch psychometrische Tests zu objektivieren. In diesem Stadium kann insbesondere die Feinmotorik bei erhaltener verbaler Intelligenz bereits deutlich beeinträchtigt sein. Mit zunehmender Ausprägung der HE kommt es dann zur Einschränkung der Vigilanz von einer leichten Verlangsamung (Stadium I) bis hin zum Koma (Stadium IV). Neurologische Symptome (Flapping Tremor = Asterixis, Rigor, Krämpfe) können je nach Stadium hinzutreten. Apparative Untersuchungen wie EEG mit visuell evozierten Potenzialen, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Magnetresonanztomographie haben ihren Stellenwert in erster Linie in der Differenzialdiagnostik und bei wissenschaftlichen Fragestellungen. Die Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz hat sich als reproduzierbarer und einfach zu messender Parameter für die Quantifizierung und Verlaufsbeurteilung bei leichtgradiger HE erwiesen. Die Höhe der Plasmaammoniakkonzentration korreliert relativ schlecht mit dem Grad der HE, kann aber in der Differentialdiagnose sinnvoll sein.

Therapie

Leider sind Fallzahlen bei den meisten Studien recht klein und die orale Laktulosegabe als akzeptierte Standardtherapie der HE ist bisher nicht plazebokontrolliert untersucht worden. Wichtigste primäre Massnahme in der Therapie einer HE ist die Identifizierung auslösender Ursachen, denn häufig kann eine HE bereits durch deren Elimination suffizient behandelt werden. Gastrointestinale Blutungen und Infektionen müssen therapiert werden. Diuretika, Sedativa oder Tranquilizer sollten abgesetzt werden. Beim Nachweis eines Kalium- oder Zinkmangels wirkt sich eine entsprechende Substitution bisweilen günstig auf die HE aus. Eine metabolische Alkalose ist wichtig für die kompensatorische Hochregulation des Harnstoffzyklus und soll daher nicht ausgeglichen werden, bei einer metabolischen Azidose sollte aber Bikarbonat substituiert werden.

Ergänzend werden Laktulose oral oder als Einlauf (bei komatösen Patienten oder nach Blutungen) appliziert. Die übliche vorübergehende Proteinrestriktion auf 20g/Tag bei schwereren Graden der HE ist wahrscheinlich nicht sinnvoll, sondern verstärkt die ohnehin bestehende Katabolie dieser Patienten. Die Darmsterilisation durch orale nicht resorbierbare Antibiotika (Neomycin, Paromomycin) wirkt vermutlich additiv zur Laktulose, sollte wegen der möglichen Nebenwirkungen jedoch nur bei unzureichender Besserung und über maximal

6 Tage erfolgen. Ein Therapieversuch mit Flumazenil kann insbesondere zum differenzialdiagnostischen Ausschluss einer Benzodiazepineinnahme unternommen werden.

Bei Patienten mit chronischen Verlaufsformen und minimaler HE sollte primär eine Diätberatung erfolgen mit dem Ziel einer Proteinrestriktion auf 1-1.5 g Eiweiß/kg/Tag. Als Dauermedikation wird Laktulose eingesetzt. Bei Patienten, die eine Nahrungspoteinaufnahme von 1 g/kg/Tag trotz Laktulosegabe nicht tolerieren, können verzweigtkettige Aminosäuren oral verabreicht werden. L-Ornithin-L-aspartat verbessert unter anderem die Ammoniumentgiftung durch Bereitstellung von Aspartat, das als Kohlenstoffgerüst für die Glutaminsynthese in den perivenös lokalisierten Scavenger-Zellen der Leber dient. Zusätzlich wird mit Ornithin ein Intermediat des Harnstoffzyklus in den periportalen Hepatozyten zur Verfügung gestellt. Bei intravenöser Infusion über mehrere Stunden konnte in placebokontrollierten Studien eine Reduktion der Ammoniakspiegel und eine klinische Besserung der HE erzielt werden. Auch bei oraler Applikation führt L-Ornithin-L-aspartat im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Besserung einer manifesten HE. Ein Zinkmangel sollte ausgeglichen werden. Bei nicht beherrschbarer HE muss die Indikation zur Lebertransplantation geprüft werden.