

Leberzirrhose: Behandlung in der Praxis

Pragmatisches Vorgehen bei Flüssigkeits- und Salzrestriktion

Die klinischen Probleme entstehen bei der Leberzirrhose durch die Funktionseinschränkung des Organs und durch den Pfortaderhochdruck. Dem muss die Therapie individuell Rechnung tragen, sagte Professor Dr. Markus Heim, Leitender Arzt am Departement für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Klinik, Universitätsspital Basel, am «Tag der Leber 2008» in Zürich.



Professor Markus Heim, Basel

HALID BAS

Bis zur Zirrhose ist es ein langer Weg

Definitionsgemäss ist die Leberzirrhose ein diffuser Prozess, der durch Fibrosierung und den Umbau der normalen Leberarchitektur hin zu strukturell abnormen Knoten charakterisiert ist. Von der initialen Leberschädigung vergehen über zunehmende Schweregrade der Fibrose bis zur Zirrhose im Allgemeinen

«Eine sichere Diagnose der Leberzirrhose lässt sich stellen durch Messung des hepatischen venösen Druckgradienten oder auch durch den endoskopischen Nachweis von Ösophagusvarizen.»

10 bis 30 Jahre (bei Autoimmunhepatitis auch kürzer: 3–5 J.). Dieser lange Zeitraum verläuft klinisch meist asymptomatisch oder ist allenfalls durch wenig spezifische Symptome einer chroni-

schen Hepatitis wie Müdigkeit, Ermüdbarkeit oder Appetitlosigkeit gekennzeichnet. Später wird die Zirrhose mit klinischen Zeichen wie Aszites, Varizenblutung, Enzephalopathie oder Niereninsuffizienz symptomatisch.

Mehr im Detail betrachtet liegt der Fibrosierung eine Aktivierung der hepatischen Sternzellen zugrunde, die zur vermehrten Einlagerung extrazellulärer Matrixproteine um die Lebersinusoiden und zu deren Umlagerung mit Bindegewebe führt. Dadurch entsteht eine Barriere zwischen Hepatozyten und Sinusoidalblut, Hepatozyten verlieren ihre Mikrovilli und erleiden den Zelltod (Apoptose). Die Auskleidung der Lebersinusoiden verliert zunehmend ihre Fenestrierung, das Lumen wird eingengt, neben der Leberzellschädigung mit Funktionseinbusse resultiert schliesslich auch eine portale Hypertension.

Eine sichere Diagnose der Leberzirrhose lässt sich stellen durch Messung des hepatischen venösen Druckgradienten oder auch durch den endoskopischen Nachweis von Ösophagusvarizen. Als weniger sichere Diagnosemethoden bezeichnete Markus Heim die Ultraschall- oder Duplexuntersuchung und die Computertomografie (CT).

Die Problemfelder für die Betreuung von Zirrhosepatienten sind vielfältig:

- Aszites und spontan-bakterielle Peritonitis (SBP)
- Ösophagusvarizen, Magenvarizen, portalhypertensive Gastropathie
- hepatische Enzephalopathie
- hepatorenales Syndrom
- hepatopulmonales Syndrom
- Screening auf hepatozelluläres Karzinom.

Tag der Leber

Der «Tag der Leber» ist eine Fortbildung, die jedes Jahr von der Schweizerischen Vereinigung für das Studium der Leber (Swiss Association for the Study of the Liver [SASL], www.sasl.ch) durchgeführt wird. In diesem Jahr wurde die Veranstaltung von PD Dr. Beat Müllhaupt, Leitender Arzt Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, und Dr. Beat Helbling, Leitender Arzt Gastroenterologie, Stadtspital Waid, Zürich, zusammen mit den Hausärzten aus Zürich organisiert.

Problem Aszites

«Irgendwann im Verlauf leiden rund 50 Prozent der Patienten mit Leberzirrhose an einem Aszites», sagte Markus Heim, «dies ist ein Zeichen, dass mit der Leber etwas passiert ist, dass die Zirrhose dekompensiert ist.» In dieser Situation gilt als evidenzstarke Empfehlung, dass punktiert werden soll. Anhand des Punktats lässt sich die Ätiologie der Flüssigkeitsansammlung klären und eine spontan-bakterielle Peritonitis ausschliessen. Ein Serum-Aszites-Albumin-Gradient $> 11 \text{ g/l}$ spricht für eine portale Hypertension. Dieser Parameter ist zuverlässiger als die traditionelle Unterscheidung anhand des

Was kann der Hausarzt für seine Patienten mit Zirrhose tun?

- **Ernährung:** kein Alkohol, so viel Protein, wie vertragen wird
- **Aszites:** Spironolacton, Torasemid, Kontrolle des Körpergewichtsverlaufs
- **Varizen:** endoskopisches Screening, medikamentöse Prophylaxe
- **Hepatische Enzephalopathie:** cavel iatrogene Auslöser (z.B. Medikamente: Diuretika, Schlafmittel u.a.)
- **Hepatozelluläres Karzinom:** Screening alle 6 Monate (Ultraschall, AFP)

zu rechnen. Zur weiteren Entwässerung sind Schleifendiuretika sinnvoll: Torasemid (Torem®) einmal 5 bis 40 mg täglich oder Furosemid, 20 bis 100 mg/Tag. Als Vorteil von Torasemid bezeichnete Mar-

tesmobilisation ist mit grossvolumiger Parazentese zu begegnen. Beim therapierefraktären Aszites besteht auch die Möglichkeit der Einlage eines transjugulären intrahepatischen, portosystemischen Shunts (TIPS). Dieses Vorgehen ist für den Patienten komfortabler als multiple Parazentesen, bringt aber keine Senkung der Mortalität. Heute werden teflonbeschichtete Shunts eingelegt, womit keine Thrombosierungen mehr vorkommen.

Als schwere Komplikation bei Leberzirrhose mit Aszites gilt die spontan-bakterielle Peritonitis (SBP). «Deshalb gilt die Regel: Jeder neu entdeckte Aszites sollte punktiert werden», stellte Markus Heim klar. Liegen im Punktat > 250 Neutrophile pro Milliliter ($0,25 \times 10^9/l$) vor, ist von einer SBP auszugehen, ein Erregernachweis ist dann nicht notwendig. Die Behandlung geschieht intravenös mit Cefotaxim (Claforan®), Ceftriaxon (z.B. Rocephin®), Ceftazidim (Fortam®) oder mit Augmentin® (i.v. oder p.o.), oder per os mit Norfloxacin (z.B. Noroxin®) für mindestens fünf Tage. Nach 48 Stunden erfolgt eine erneute Aszitespunktion. Dann muss sich die Neutrophilenzahl normalisiert haben, sonst wird ein Wechsel des Antibiotikums

«Bis zum Wirkungseintritt der Diuretika braucht es allerdings etwas Geduld, es ist mit einer Latenz von ein bis zwei Wochen zu rechnen.»

Totalproteins («Transsudat $< 25 \text{ g/l}$, Exsudat $> 25 \text{ g/l}$). Heute gilt zudem bei Aszites folgende Einteilung, die auch für die Therapie begleitend ist:

- Unkomplizierter Aszites ohne hepatorenales Syndrom
- Grad I = wenig, nur mit Ultraschall zu sehen
- Grad II = mässig, leichte Zunahme des Abdomenumfangs
- Grad III = viel, deutliche Zunahme der Abdomendistension.

Die Übergänge zwischen Grad I bis III sind in der Praxis freilich fliessend. Als erster Behandlungsschritt wird die, wie Markus Heim bemerkte nicht evidenzbasierte, Salzrestriktion empfohlen, ferner die Flüssigkeitseinschränkung auf $< 1,5$ Liter pro Tag. «Diese Massnahmen soll man aber mit Vernunft einsetzen, in der Praxis ist ein pragmatisches Vorgehen notwendig», mahnte der Leberspezialist. Medikamentös kommt Spironolacton (Aldactone® oder Generika), beginnend mit 50 mg/Tag bis hin zur Maximaldosis von 400 mg/Tag zum Einsatz. Bis zum Wirkungseintritt braucht es allerdings etwas Geduld, es ist mit einer Latenz von ein bis zwei Wochen

kus Heim seltenere Reboundphänomene, weshalb diese Substanz heute vorzuziehen ist. Die Gewichtskontrolle dient der Verlaufsbeurteilung einerseits und der Motivation des Patienten andererseits.

Ein durch Diuretika nicht ausreichend kontrollierter Aszites gilt als refraktär. Dies kann auf ungenügender Mobilisation des Aszites trotz voller Diuretikadosierung (400 mg Spironolacton plus 40 mg Torasemid) beruhen oder auf deren Unverträglichkeit bei hepatischer Enzephalopathie, Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 180 \mu\text{mol/l}$), Hyponatriämie ($< 125 \text{ mmol/l}$) oder Hyper-/Hypokaliämie. Bei hospitalisierten Zirrhosepatienten mit massivem Aszites ist in der

«Wegen der schweren Komplikation einer spontan-bakteriellen Peritonitis gilt die Regel: Jeder neu entdeckte Aszites sollte punktiert werden.»

Hälfte der Fälle eine Unverträglichkeit im Spiel. Dann hilft eine Medikationspause, was auch in der Praxis durchführbar ist. Einer ungenügenden Aszi-

notwendig. Beim Zirrhotiker mit gastro-intestinaler Blutung dient Norfloxacin, 400 mg/Tag für sieben Tage der Primärprophylaxe der SBP.

Nach einer ersten SBP-Episode kann sekundärprophylaktisch eine unbeschränkte Dauertherapie mit 400 mg/Tag Norfloxacin (alternativ Cotrimoxazol [z.B. Bactrim®]) eingesetzt werden.

Problem Varizen

Pro Jahr entwickeln 5 bis 20 Prozent der Zirrhotiker Varizen. Nach zwölf Jahren sind 90 Prozent davon betroffen. Kleine Varizen gehen jährlich in 5 bis 15 Prozent in grosse Varizen über. Ferner ist bekannt, dass rund 30 Prozent der Zirrhotiker eine Varizenblutung erleiden und dass 20 bis 50 Prozent dieser Blutungen tödlich enden. Das Blutungsrisiko nimmt parallel zur Einschränkung der Leberfunktion bei Zirrhose (Child-Klassen A bis C) zu. Ebenso besteht eine sehr enge Korrelation zum hepatovenösen Druckgradienten: «Unter 12 mmHg sehen wir sozusagen nie eine Varizenblutung, über 16 mmHg tritt die Komplikation innert eines Jahres bei rund 70 Prozent auf.»

Die massive Gefährdung durch diese Komplikation der Lebererkrankung muss praktische Konsequenzen haben, erklärte Markus Heim: «Alle Patienten mit einer Zirrhose sollten eine Screening-Endoskopie erhalten.» Findet man dabei keine Varizen, ist die Untersuchung alle zwei bis drei Jahre zu wiederholen. Bei kleinen Varizen soll die nächste Endoskopie in einem Jahr erfolgen, bei grossen Varizen ist eine sofortige medikamentöse Primärprophylaxe mit einem nichtselektiven Betablocker (Propranolol [z.B. Inderal®] oder Nadolol) indiziert. Zunächst ist in niedriger Dosierung anzufangen, mit langsamer Aufwärtstitration. Ziel ist eine Senkung der Herzfrequenz um 25 Prozent oder auf weniger als 55/min. Mit dieser Medikation kommt es zu signifikant weniger Blutungen, und laut einer Metaanalyse besteht ein Trend zu geringerer Mortalität. Die «number needed to treat» (NNT) um eine Blutung zu verhindern beträgt 11. Das pharmakotherapeutische Vorgehen hat aber auch seine Nachteile: in 20 Prozent ist es schlecht verträglich, in 20 bis 40 Prozent unwirksam, und es werden Tachyphylaxien beobachtet. Als Alternative bietet sich die endoskopi-

sche Varizeneradikation mittels Gummibandligatur an, die aber das Auftreten neuer Varizen nicht verhindert.

Die Behandlung der akuten Varizenblutung besteht in Octreotid (Sandostatin®) i.v. für zwei bis fünf Tage (25 mg Bolus i.v., dann Infusion 25 mg/h), in der endo-

skopischen Varizenligatur und Sklerosierung, begleitet von einer Infektprophylaxe für 7 Tage mit Norfloxacin 2 x 400 mg/Tag p.o. oder Ciproxin i.v. Bei therapieresistenter Blutung, die in 5 bis 10 Prozent beobachtet wird, kommt bei ausreichend gutem Allgemeinzustand die TIPS-Einlage infrage. Rund 70 Prozent der Patienten erleiden eine Rezidivblutung. Dank ihrer guten prognostischen Aussagekraft ist eine Verlaufskontrolle des hepatovenösen Druckgradienten anzustreben.

Problem Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie ist eine reversible Hirnfunktionsstörung bei verschiedenen Leberkrankheiten mit nicht wirklich geklärter Pathogenese: «Ammoniak ist sicher nicht der einzige Faktor.» Die hepatische Enzephalopathie ist eine Ausschlussdiagnose, denn es gibt keinen spezifischen Laborwert. Die klinische Symptomatik ist variabel:

- Grad I: verwirrt, veränderte Stimmung oder Verhalten, psychometrische Defekte
- Grad II: schläfrig, Verhaltensstörung, Flap-Tremor der Finger
- Grad III: Stupor, weckbar, deutlich verwirrt, Flap
- Grad IV: Koma.

Für die Hirnfunktionsstörung sind viele Auslöser bekannt: Anzuschuldigen ist eine Stickstoffbelastung durch gastrointestinale Blutung, exzessive Eiweisszufuhr oder Obstipation. Elektrolytstörungen (Hyponatriämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose oder Alkalose, Hypovolämie) können ebenso auslösend sein wie Medikamente, ganz besonders

Schlafmittel, aber auch Benzodiazepine oder Opiate. Dies hat Konsequenzen für die Ernährungsempfehlungen bei Zirrhose. «Als Regel darf gelten: soviel Protein, wie vertragen wird», sagte Markus Heim. Ziel ist 1 Gramm Eiweiss pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Wichtig

«Alle Patienten mit einer Zirrhose sollten eine Screening-Endoskopie erhalten.»

erscheint es, eine exzessive Eiweisszufuhr zu vermeiden («lieber gleichmässig jeden Tag als einmal pro Woche eine sehr proteinhaltige Mahlzeit»).

Unter den Problemen, mit denen man bei Zirrhotikern in der Klinik zu kämpfen hat, nannte der Leberspezialist noch das hepatorenale Syndrom, also eine funktionelle Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance < 40 ml/min, die nicht auf Volumengabe (Albumin 20%, NaCl 0,9%) anspricht und mit einer eingeschränkten Diurese (< 500 ml/d) einhergeht. 5 Prozent der Zirrhotiker erleiden auch ein hepatopulmonales Syndrom mit Hydrothorax, respiratorischer Insuffizienz bei pulmonal-arterieller Vasodilatation und Rechts-links-Shunts. Bei 2 bis 5 Prozent kommt auch eine portopulmonale Hypertension vor.

Problem hepatozelluläres Karzinom

Keinesfalls zu unterschätzen und auch in der Praxis zu berücksichtigen ist die Gefährdung der Zirrhosekranken durch das hepatozelluläre Karzinom. Dessen Inzidenz beträgt bei Zirrhotikern 1 bis 5 Prozent pro Jahr. Daher hat die European Association for the Study of the Liver (EASL) die Empfehlung für sechsmonatliche Screening-Untersuchungen mittels Ultraschall und Alfafetoprotein-(AFP-)Bestimmung bei allen Patienten, die potenziell für eine kurative Therapie (Transplantation, chirurgische Resektion, Ablation) qualifizieren, herausgegeben. ■

Interessenlage: Diese Berichterstattung erfolgt industrieunabhängig.

Halid Bas