

Leberzirrhose

Portalen Druck senken, Dekompensation verhindern

Statt der makroskopischen Bezeichnung «Zirrhose» wurde für die durch Fibrosierung charakterisierte Erkrankung der Leber der Terminus «kompensierte, fortgeschrittene chronische Lebererkrankung» (compensated advanced chronic liver disease – cACLD) vorgeschlagen. Unabhängig von dieser Diskussion schreitet die klinische Forschung zu Zirrhose/cACLD voran.



Foto: AZA

Prof. Jaime Bosch

Der Terminus «Zirrhose» wurde im frühen 19. Jahrhundert geprägt und ist, so Prof. Jaime Bosch aus Barcelona (E), «nicht besonders glücklich», da er sich auf eine Gelbfärbung der Leber bezieht, die im Rahmen einer Zirrhose auftreten kann, aber keineswegs muss. Bosch: «Besser wäre es gewesen, auf knotige Veränderungen und Verhärtung des Organs hinzuweisen.» Heute wird zwischen mikro- und makro-nodulärer Zirrhose unterschieden. Für die Diagnose ist eine Biopsie erforderlich; jedoch führt

diese, da bei der Gewinnung fibrotische Areale verfehlt werden können, in 20 bis 25 Prozent der Fälle zu Fehldiagnosen im Sinne einer Unterdiagnose. Bosch wies auch auf die schlechte Korrelation zwischen Histopathologie und klinischem Bild hin. Hinzu kommen die bekannten Nachteile: Die Biopsie ist invasiv und kann nicht in engen Abständen wiederholt werden, was eine Verlaufsbeobachtung erschwert. Ein weiterer Nachteil des Terminus «Zirrhose» liegt in den potenziell dahinterliegenden multiplen Ätiologien – infrage kommen Alkohol, NASH, Infektionen, Autoimmunhepatitis, aber auch biliäre und kardiale Ursachen.

Jedenfalls wissen wir, so Bosch, dass es sich um eine Erkrankung mit weltweit hoher Prävalenz handelt, die besonders in Osteuropa häufig auftritt (1) und zu erheblicher Mortalität führt. Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom dürften mehr Todesopfer fordern als Brustkrebs (2). Bosch weist auch auf das negative Image der Krankheit hin: Zirrhose wird als selbst verschuldete Folge von Alkoholismus oder Drogenkonsum wahrgenommen und – auch von vielen Ärzten – mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert. Beides treffe jedoch bei Weitem nicht in allen Fällen zu.

Weg von der Morphologie: Neue Terminologie gefordert

Angesichts dieser Situation hat eine internationale Gruppe von Hepatologen vor einigen Jahren vorgeschlagen, den Terminus «Zirrhose» zu verlassen, um zu einer mehr an der Klinik orientierten Terminologie zu finden. Daher sollte stattdessen von kompensierter, fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung (compensated advanced chronic liver disease – cACLD) gesprochen werden (3). Bosch: «Die neue

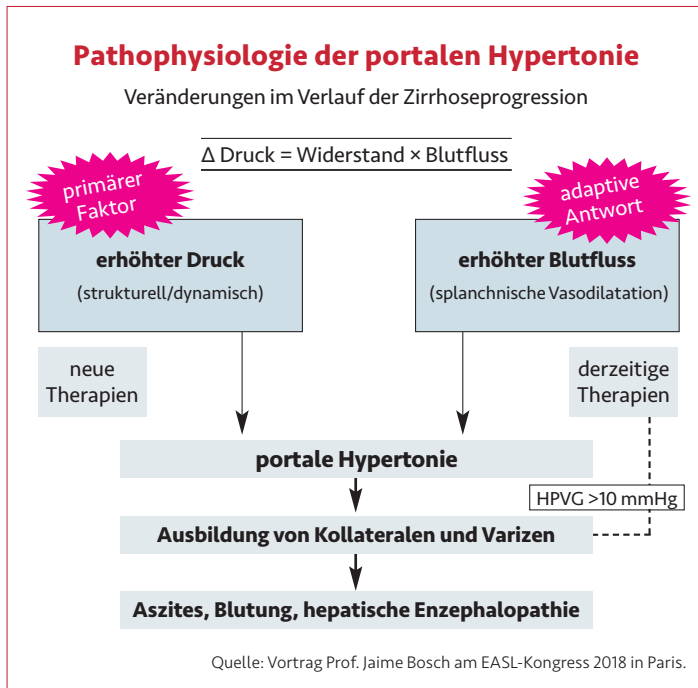
Terminologie wird der Tatsache besser gerecht, dass es sich bei Fibrose und Zirrhose um ein Kontinuum und nicht um eigenständige Entitäten handelt.»

In der Bezeichnung «kompensiert» liegt eine wichtige Information. Denn kompensierte und nicht kompensierte Zirrhose (oder eben fortgeschrittene chronische Lebererkrankung) unterscheiden sich hinsichtlich der Prognose deutlich. Bosch: «Die Mortalität von Patienten mit kompensierter Zirrhose unterscheidet sich nicht wesentlich von jener gesunder Vergleichspersonen.» Das ändert sich allerdings dramatisch, sobald es zur Dekompensation kommt. Die Prognose der dekompenzierten Zirrhose ist sehr ungünstig, mit einer 2-Jahres-Mortalität in der Größenordnung von 50 Prozent. (4). Bosch: «Kompensierte und dekompenzierte Zirrhose sind in dieser Hinsicht wie unterschiedliche Erkrankungen zu betrachten.» Innerhalb der Population mit dekompenzierter Zirrhose ist noch eine Subpopulation mit besonders ungünstiger Prognose zu nennen, die klinisch durch refraktären Aszites, Hyponatriämie, rekurrende Varizenblutungen und Gelbsucht auffällt.

Der Übergang von der kompensierten zur dekompenzierten Zirrhose wird durch sogenannte Transition-Events markiert. Diese stehen meist in Zusammenhang mit portaler Hypertension. Bosch nannte Aszites, Varizenblutungen und hepatische Enzephalopathie. Die Zahl der betroffenen Patienten steigt über die Jahre linear an. Als Risikomarker konnten ein Leber-venen-Druckgradient (hepatic venous pressure gradient, HVP) ab 10 mmHg, Adipositas und niedriges Serumalbumin identifiziert werden. Patienten, die keinen dieser Risikofaktoren aufweisen, haben ein minimales Risiko, einen Transition-Event durchzumachen (5). Der Prädiktionwert liegt bei 90 Prozent. Bosch: «Wenn es uns also gelingt, diese drei Faktoren zu beeinflussen, dann haben wir gute Chancen, die Dekompensation der Zirrhose zu verhindern.»

Portaler Druckgradient identifiziert Risikopatienten

Um dies zu erreichen, hilft ein Blick auf die Pathophysiologie des portalen Hochdrucks, der die Folge sowohl von erhöhtem Widerstand als auch von verstärktem Blutfluss sein kann. Im Falle der Leberzirrhose ist der primäre und initiale Faktor der Anstieg des Widerstands in der Leber. Ab einem



HVPG von 10 mmHg kommt es zur Bildung von Kollateralen und Varizen. Dies führt aber zum Anstieg des Blutflusses infolge lokaler Vasodilatation und damit zu einem weiteren Anstieg des portalen Blutdrucks. Bosch: «Alle gegenwärtig verfügbaren Medikamente beeinflussen den Blutfluss und wirken daher erst, wenn die portale Hypertension bereits ein gewisses Ausmass erreicht hat.» So konnte für Propranolol bei Patienten mit klinisch signifikanter portaler Hypertension

«Die Leber hat die Kapazität, Kollagen zu absorbieren und aus dem zirrhotischen Zustand wieder herauszukommen, wenn die Ursache der Fibrosierung entfernt wird.»

eine gute Wirkung auf den portalen Blutdruck gezeigt werden, die bei geringerem portalem Druck jedoch fast vollständig ausbleibt. In der Folge wurde versucht, durch Einsatz von Betablockern bei Risikopatienten mit einem HVPG über 10 mmHg die Dekompensation zu verhindern. Die Intervention verlängerte das dekompensationsfreie Überleben signifikant und erheblich und reduzierte die Inzidenz von Aszites auf rund die Hälfte (6).

Leberfibrose ist reversibel

Wünschenswert wäre allerdings eine frühere Beeinflussung dieses Teufelskreises. Der Schlüssel dazu dürfte in einer Verhinderung der Fibrosierung und damit in der Reduktion des erhöhten Strömungswiderstandes liegen. Man dürfe sich, so Bosch, in diesem Zusammenhang Fibrose nicht als irreversible Veränderung denken. Studien im Tiermodell haben gezeigt, dass sich Fibrose durchaus auch spontan und vollständig zurückbilden kann. Bosch: «Die Leber hat die Kapazität, Kollagen zu absorbieren und aus dem zirrhotischen Zustand wieder herauszukommen, wenn die Ursache der Fibrosierung entfernt wird.»

Beim Menschen konnte dies sehr gut an Hepatitis-C-Patienten beobachtet werden, bei denen die Zirrhose nach erfolgreicher antiviraler Therapie langsam, aber schliesslich vollständig verschwand. Bereits wenige Wochen nach komplettem virologischem Ansprechen ist eine leichte, aber signifikante Senkung des HVPG nachweisbar (7). Leider sei gegenwärtig nicht vorhersehbar, bei welchen Patienten es nach erfolgreicher Behandlung der Hepatitis zu einer Ausheilung der Zirrhose komme. Bosch: «Es gibt einen Point of no Return. Aber wir wissen nicht, wo er ist und wie wir ihn identifizieren können. Hier besteht jedenfalls noch erheblicher Forschungsbedarf.» Eine lange Dauer und eine schwere Ausprägung der Fibrose/Zirrhose beeinflussen jedenfalls die Heilungschancen ungünstig.

Portale Drucksenkung mit Lebensstiländerungen und Statinen

Nicht unterschätzt werden dürfen Lebensstilmassnahmen. So konnte gezeigt werden, dass Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten mit Zirrhose nicht infektiöser Ursache den HVPG senkt – und zwar im gleichen Ausmass wie bei Hepatitispatienten die antivirale Therapie. Die Wirkung wird auf die Inhibition proinflammatorischer Zytokine und bakterieller Translokation zurückgeführt (8).

Zahlreiche Substanzen, die über unterschiedliche Mechanismen in die Pathophysiologie der Fibrosierung eingreifen sollen, werden gegenwärtig in Studien untersucht. Dazu gehören auch die Statine, die über ihre pleiomorphen Effekte die Fibrosierung beeinflussen. In einer doppelblinden Studie konnte gezeigt werden, dass Simvastatin bei Zirrhosepatienten den portalen Druck reduziert. Auch ein Überlebensvorteil konnte durch Simvastatin gezeigt werden, der jedoch nicht mit einer signifikanten Reduktion von Varizenblutungen einhergeht (9). Dazu passen auch Daten aus epidemiologischen Studien, die bei Patienten mit kompensierter HCV-Zirrhose eine Assoziation zwischen der Einnahme von Statinen und einem reduzierten Risiko von Dekompensation und Tod zeigen (10). Bosch: «Der gleiche Effekt wurde auch bei Zirrhose infolge von Alkohol, NASH und Hepatitis B beobachtet.»

Ebenfalls untersucht werden die Wirkungen einer Zirrhose auf die Blutgerinnung. Prokoagulatorische Effekte führen zur Gerinnselbildung in der Leber, die zur Progression der Zirrhose beitragen kann. Im Tiermodell lässt sich die Entwicklung der Fibrose mittels Enoxaparin günstig beeinflussen. Dies konnte mittlerweile auch in einer randomisierten Studie am Menschen, die auch einen Überlebensvorteil zeigte, demonstriert werden (11). Auch Antikoagulanzen werden in dieser Indikation untersucht.

Zusammenfassend hielt Bosch fest, dass «Zirrhose» keine ideale Bezeichnung ist und die Pathophysiologie und die Klinik der Erkrankung durch den Terminus «kompensierte, fortgeschrittene chronische Lebererkrankung» (compensated advanced chronic liver disease – cACL) besser beschrieben werden. ▲

Reno Barth

Quelle: Jean-Pierre Benhamou: Clinical state-of-the-art lecture: «Is it time to abandon the term cirrhosis?», beim 53. Jahrestreffen der European Association for the Study of the Liver (EASL), 13. April 2018 in Paris.

Literatur unter www.rosenfluh.ch

Referenzen:

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators: Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053): 1459–1544.
2. Blachier M et al.: The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58(3): 593–608.
3. Hytioglou P et al.: Beyond «cirrhosis»: a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol* 2012; 137(1): 5–9.
4. D'Amico G et al.: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44(1): 217–231.
5. Ripoll C et al.: Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133(2): 481–488.
6. Villanueva C et al.: Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology* 2016; 63(1): 197–206.
7. Lens S et al.: Effects of All-Oral Anti-Viral Therapy on HVPG and Systemic Hemodynamics in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2017; 153(5): 1273–1283.e1.
8. Berzigotti A et al.: Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The Sport-Diet study. *Hepatology* 2017; 65(4): 1293–1305.
9. Abraldes JG et al.: Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136(5): 1651–1658.
10. Mohanty A et al.: Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150(2): 430–40.e1.
11. Villa E et al.: Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143(5): 1253–1260.e1-4.