



Aszites bei Leberzirrhose: Wie behandeln?

Dieter Scholtze^a, Stefan Hartmeier^b, Beat Müllhaupt^a

^a Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, ^b Gastroenterologische Praxis, Brugg

Quintessenz

- Die häufigste Ursache von Aszites ist die Leberzirrhose.
- Mit Hilfe des Serumaszitesalbumingradienten (SAAG) kann zuverlässig zwischen einer portal-hypertensiven und einer neoplastischen oder entzündlichen Genese unterschieden werden. Eine Differenz der Serumalbumin- und der Aszitesalbuminkonzentration von ≥ 11 G/L spricht nach Ausschluss einer kardialen Ursache für eine portal-hypertensive Genese.
- In der routinemässigen Diagnostik zur Untersuchung des Aszites sollten auf jeden Fall die Zellzahl inklusive Differenzierung, das Albumin und das Totalprotein bestimmt werden. Bei geringstem Verdacht auf eine spontane bakterielle Peritonitis muss auch eine bakteriologische Untersuchung (in Blutkulturflaschen) der Aszitesflüssigkeit veranlasst werden.
- Als Therapieoptionen stehen an erster Stelle die natriumarme Diät und die diuretische Therapie sowie an zweiter Stelle die Parazentese zur Verfügung. Bei therapierefraktärem Aszites besteht die Therapie der Wahl in der forcierten Diuretikatherapie (bis zu 400 mg Spironolacton plus 160 mg Furosemid pro Tag) oder in der Parazentese. Sollte dies über einen längeren Zeitraum keinen Erfolg bringen, kann ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) in Betracht gezogen werden.
- Die häufigsten Komplikationen beim Auftreten von Aszites stellen zum einen das hepatorenale Syndrom (HRS), zum anderen die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) dar. Hier ist ein rechtzeitiges Erkennen und ein schnelles therapeutisches Angehen essentiell für die Senkung der Mortalität.
- Das Auftreten von Aszites ist prognostisch ein schlechtes Zeichen; das mediane Überleben beträgt nur gerade zwei Jahre. Der behandelnde Arzt sollte deshalb den Patienten zur Abklärung im Hinblick auf eine mögliche Lebertransplantation an ein Transplantationszentrum überweisen.

Summary

Ascites in cirrhosis of the liver: therapeutic options

- *The commonest cause of ascites is cirrhosis of the liver.*
- *The serum-ascites-albumin gradients (SAAG) are reliable in differentiating a portohypertensive from a neoplastic or inflammatory genesis. A difference in the serum albumin and ascites albumin concentration ≥ 11 G/L suggests, after ruling out a cardiac aetiology, a portohypertensive cause.*
- *In routine diagnosis for evaluation of ascites the cell count, including differential, albumin and total protein should be determined. If there is the slightest suspicion of spontaneous bacterial peritonitis, bacteriological assessment (in blood culture vials) of the ascites fluid should be done.*
- *The available therapeutic options are, in the first place, dietary Na restriction and diuretic therapy and, second, paracentesis. In therapy-resistant ascites the treatment of choice is forced diuretic therapy (up to 400 mg spironolactone plus 160 mg furosemide per day) or paracentesis. If this fails to produce a result over a prolonged period, a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) may be considered.*

Einleitung

Die Leberzirrhose wird in der Regel durch erhöhten Alkoholkonsum oder eine virale Hepatitis verursacht und ist mit etwa 25 000 Todesfällen pro Jahr die zwölft häufigste Todesursache in den Vereinigten Staaten [1]. Aszites ist vor der Varizenblutung und der hepatischen Enzephalopathie die häufigste Komplikation der Leberzirrhose. Prinzipiell lässt sich der Schweregrad der Leberzirrhose in drei Stadien einteilen (Child-Pugh-Score). Als Kriterien werden drei objektive (Albumin, Bilirubin, Quick) und zwei subjektive (Aszites, Enzephalopathie) Parameter verwendet. Die genaue Einteilung ist in Tabelle 1 dargestellt. Je nach Punktzahl kann zwischen Stadium A (gute Prognose), B oder C (schlechte Prognose) unterschieden werden. Im Langzeitverlauf über zehn Jahre entwickeln ungefähr 50% der Patienten mit einer kompensierten (Child-Pugh-Stadium A) Leberzirrhose Aszites. Nach dem Auftreten von Aszites beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung noch zwei Jahre [2]. Die Entwicklung von Aszites stellt somit immer auch ein wichtiges prognostisches Ereignis dar, und der behandelnde Arzt sollte zum Zeitpunkt der Diagnose den Patienten zur Abklärung im Hinblick auf eine mögliche Lebertransplantation an ein Transplantationszentrum überweisen. Neben der schlechten Prognose, die mit der Entwicklung von Aszites assoziiert ist, führt das Auftreten von Aszites auch zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einem erhöhten Risiko für Infekte und Nierenversagen. Die vorliegende Übersichtsarbeit hat zum Ziel, die in den letzten Jahren erreichten therapeutischen Fortschritte zu diskutieren.

Tabelle 1. Child-Pugh-Klassifikation bei Leberzirrhose.

Punkte	1	2	3
Albumin (G/L)	>35	28–35	<28
Bilirubin (mmol/L)	<35	35–50	>50
Quick	>75	50–75	<50
Aszites	Keiner	Leicht Diuretika	Schwer Refraktär
Enzephalopathie	Keine	Grad I–II	Grad III–IV
Child A:	5–6 Punkte		
Child B:	7–10 Punkte		
Child C:	11–15 Punkte		

- *The most frequent complications when ascites occurs are, first, hepatorenal syndrome (HRS) and, second, spontaneous bacterial peritonitis (PBS). In this situation timely recognition and swift therapeutic action are essential in lowering mortality.*
- *The occurrence of ascites is a poor prognostic sign, since median survival is only 2 years. Hence this is the moment for the attending physician to refer the patient to a liver transplantation centre to evaluate to the possibility of a liver transplantation, provided no obvious contraindications are present.*

Pathophysiologie des Aszites bei portaler Hypertonie

Die Leberzirrhose führt zur Ausbildung von Regeneratknotten, die den Blutfluss aus den hepatischen Sinusoiden erschweren und die Entwicklung einer portalen Hypertonie nach sich ziehen. Zudem kommt es durch den erhöhten Druck in den Portalgefässen zur Ausbildung von Kollateralvenen und Shunts. Die portale Hypertonie führt zur lokalen Produktion von Vasodilatoren im Splanchnikusgebiet, vor allem von Stickstoffmonoxid (NO), die eine Dilatation bewirken (Abb. 1 📷). Dadurch kommt es zu einer Verminderung des effektiven arteriellen Blutvolumens (EABV) im Körper. Kompensatorisch führt dies zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldo-

steron-Systems (RAAS), des sympathischen Nervensystems und zur vermehrten Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH). Durch die Aktivierung dieser Regulationssysteme kommt es über eine reale Natrium- und Wasserretention zu einer Erhöhung des Plasmavolumens, was letztendlich zu einer Normalisierung des effektiven arteriellen Blutvolumens führt. Kommt es zu einem weiteren Anstieg der portalen Hypertonie mit einer Verstärkung der Splanchnikusdilatation, geht die anfänglich passagere Aktivierung der Regulationssysteme in eine permanente Aktivierung über, was eine Erhöhung des zirkulierenden Blutvolumens auslöst. Diese Mechanismen führen zu einer Erhöhung des Drucks innerhalb der intestinalen Blutkapillaren und der Kapillarpermeabilität, wodurch sich in der Bauchhöhle freie Flüssigkeit bildet [3]. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zu einer zunehmenden Einschränkung der freien Wasserclearance und einer Verstärkung der renalen Vasokonstriktion, die zur Verdünnungshyponatriämie und zum hepatorenalen Syndrom (HRS) führen können.

Diagnose und Differentialdiagnose des Aszites

Die Leberzirrhose ist mit Abstand (85%) die häufigste Ursache für Aszites, gefolgt von Malignomen (10%) und anderen selteneren Ursachen (Tab. 2 📄). Mit Hilfe des Serumaszitesalbumingradienten (SAAG) kann relativ zuverlässig zwischen einer portal-hypertensiven und einer neoplastischen oder entzündlichen Genese unterschieden werden. Beträgt die Differenz zwischen der Albuminkonzentration in Serum und Aszites ≥ 11 G/L, kann es sich nach Ausschluss einer kardialen Genese nur noch um einen portal-hypertensiven Aszites handeln (Exaktheit 97%). Neben dem SAAG sollten routinemässig nur noch die Gesamtzellzahl mit Differenzierung sowie die Totalproteinkonzentration bestimmt werden. Besteht der Verdacht auf eine spontane bakterielle Peritonitis (Fieber, Bauchschmerzen, Enzephalopathie, AZ-Verschlechterung usw.) und bei jeder stationären Aufnahme wegen dekompensierter Leberzirrhose, muss zusätzlich eine bakteriologische Untersuchung des Aszites in Blutkulturflaschen (je 10 ml Aszites aerob und anaerob be-

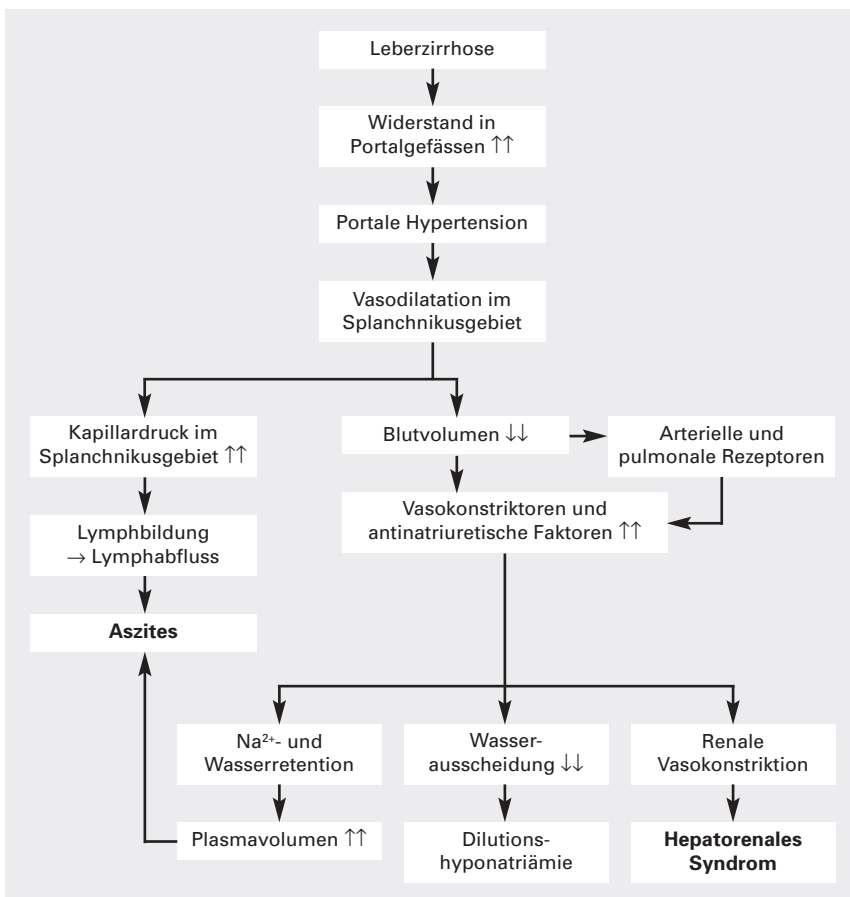


Abbildung 1 Pathogenese des Aszites.

Tabelle 2. Ursachen von Aszites.

Leberzirrhose	80–85%
Malignom	10%
Herzinsuffizienz	3%
Tuberkulose	1%
Nephrogen	<1%
Fulminantes Leberversagen	<1%
Pankreatogen	<1%
Anderes	<1%

brüten) veranlasst werden. In verschiedenen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Ausbeute bei der Verwendung von Blutkulturflaschen der konventionellen Bebrütung deutlich überlegen ist (80% vs. 50% Bakteriennachweis). Alle übrigen Untersuchungen (Zytologie, Amylase, Bilirubin, LDH, Tbc) sind nur bei speziellem Verdacht indiziert [4].

Prognostische Bedeutung des Aszites

Prinzipiell sollten Patienten mit Aszites in Hinblick auf eine Lebertransplantation evaluiert werden, da das Auftreten von Aszites mit einem schlechten Langzeitüberleben assoziiert ist. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt ohne Transplantation nur etwa 30–40%, während sie mit einer Transplantation bei 70–80% liegt. Eine schlechte Prognose zeigen vor allem Patienten mit einem therapierefraktären Aszites, einer spontanen bakteriellen Peritonitis oder einem hepatorenalen Syndrom. Deshalb sollten vor allem bei diesen Patienten dringend die Möglichkeiten einer Transplantation abgeklärt werden [5].

Therapie des Aszites

Allgemeine Massnahmen


Flüssigkeits- und Gewichtsverlust sind direkt proportional zur Natriumbilanz. Eine negative Natriumbilanz (Natriumzufuhr < Natriumausscheidung) führt zu einem Gewichtsverlust, eine positive zur Gewichtszunahme. Die konservative Therapie hat ihr Ziel also darin, eine negative Natrium- und damit Flüssigkeitsbilanz zu erreichen. Damit die Kochsalzrestriktion effektiv ist, muss die Kochsalzzufuhr auf etwa 2 g pro Tag (88 mmol/d) reduziert werden. Der durchschnittliche nichtrenale Natriumverlust über den Darm und die Haut liegt bei etwa 10 mmol pro Tag. Daher muss die renale Natriumausscheidung mehr als 78 mmol pro Tag betragen, um eine negative Natriumbilanz und damit eine Gewichtsabnahme zu erreichen. Allerdings können nur etwa 10–15% der Zirrhotiker effizient mit einer konsequenten Kochsalzdiät behandelt werden. Häufig zeigt erst die Kombination aus

kochsalzreicher Diät und diuretischer Therapie einen wirklichen Erfolg. Vor allem im ambulanten Bereich ist es oft schwierig, die Patienten von einer Kochsalzrestriktion zu überzeugen, weil dadurch die Lebensqualität deutlich eingeschränkt wird. Eine Kochsalzrestriktion in Kombination mit Diuretika führt schneller zu einer Rückbildung des Aszites als eine alleinige Diuretikatherapie [5]. Eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr (etwa 1000 ml/d) sollte nur bei Patienten mit einer deutlichen Dilutionshyponatriämie (Na <125 mmol/L) durchgeführt werden.

Spezielle Massnahmen

Geringgradiger Aszites

Patienten mit einem geringgradigen Aszites können üblicherweise ambulant behandelt werden und bedürfen keiner Hospitalisation. Da die renale Natriumausscheidung dieser Patienten noch nicht stark eingeschränkt ist, können sie in der Regel gut mit Kochsalzrestriktion und Diuretika behandelt werden. Vor dem Beginn einer Diuretikatherapie sollte die Nierenfunktion nach Möglichkeit normal sein und keine hepatische Enzephalopathie oder Infektion vorliegen. Der angestrebte Gewichtsverlust beträgt bei Patienten ohne periphere Ödeme etwa 500 g pro Tag. Eine Steigerung des Gewichtsverlusts auf 800–1000 g pro Tag ist bei Patienten mit peripheren Ödemen möglich.

Vor dem pathophysiologischen Hintergrund sind Aldosteronantagonisten (Spironolacton oder Amilorid) die Diuretika der Wahl. Obwohl die natriuretische Potenz von Furosemid grösser ist als jene von Spironolacton, treten unter Furosemid häufiger Nebenwirkungen auf, und die Kombination von Furosemid und Spironolacton ist zumindest in Studien der Spironolactonmonotherapie nicht überlegen [6]. Es empfiehlt sich, die Behandlung mit 100 mg Spironolacton pro Tag zu beginnen und je nach Gewichtsverlust die Dosis alle drei bis fünf Tage um 50 bis 100 mg bis auf maximal 400 mg pro Tag zu erhöhen. Bei ungenügendem Ansprechen kann zusätzlich Furosemid in einer Dosis von 40 mg pro Tag gegeben und falls nötig die Dosis in Schritten von 40 mg auf maximal 160 mg gesteigert werden. Als Alternative zum sequentiellen Einsatz von Spironolacton und Furosemid können diese Präparate auch kombiniert eingesetzt werden (100 mg Spironolacton und 40 mg Furosemid täglich), wobei die Dosis bis auf maximal 400 mg Spironolacton und 160 mg Furosemid erhöht werden kann (Tab. 3 ). Alternativ zu Furosemid lässt sich auch Torasemid (5–10 mg/d) einsetzen. Es gibt einige Arbeiten, die für Torasemid bei der Aszitesbehandlung des Zirrhotikers bessere Ergebnisse bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen zeigen konnten.

Eine der häufigsten Nebenwirkungen einer Spironolactontherapie ist die Entwicklung einer schmerzhaften Gynäkomastie. Um diese zu be-

Tabelle 3. Therapeutischer Einsatz der Diuretika.

Sequentieller Einsatz	
Kochsalzarme Diät und Spironolacton 100 mg	Steigern der Dosis alle 3–5 Tage: 200 mg → 400 mg
Kochsalzarme Diät und Spironolacton 400 mg und Furosemid 40 mg	Steigern der Dosis alle 3–5 Tage: 80 mg → 160 mg
Kombinierter Einsatz	
Kochsalzarme Diät und Spironolacton 100 mg und Furosemid 40 mg	Steigern der Dosis alle 3–5 Tage: Spironolacton 200 mg und Furosemid 80 mg Steigern der Dosis alle 3–5 Tage: Spironolacton 400 mg und Furosemid 160 mg

handeln, stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Primär kann man zuwarten, ob es spontan zu einer Besserung der Symptomatik kommt. Erst an zweiter Stelle stehen dann die Möglichkeiten der Bestrahlung, der chirurgischen Intervention oder einer antiöstrogenen Therapie. Als Alternative zum Spironolacton kann in dieser Situation auch Amilorid in einer Dosis von 10 bis 40 mg eingesetzt werden.

Der Erfolg der diuretischen Therapie kann leicht durch tägliche Gewichtskontrollen überwacht werden. Eine routinemässige Messung der Natriumausscheidung im Urin ist nicht notwendig, ausser bei Patienten, bei denen es zu keinem Gewichtsverlust kommt. Bei diesen Patienten ist die Bestimmung der Natriumausscheidung im Urin oft hilfreich. Beträgt die Natriumausscheidung im 24-Stunden-Urin mehr als 78 mmol, so darf eine Gewichtsabnahme erwartet werden, falls der Patient eine natriumarme Diät von 2 g pro Tag einhält. Möglicherweise wird in Zukunft in den Richtlinien die Messung der Natriumausscheidung im 24-Stunden-Urin durch die Bestimmung des Natrium-Kalium-Quotienten im Urin ersetzt werden. Ist dieser grösser als 1, ist die Natriumausscheidung im Urin mit einer Sicherheit von 90% grösser als 78 mmol pro Tag [4].

Massiver Aszites

Im Fall eines massiven Aszites ist die Aszitesmenge so gross, dass abdominale Beschwerden auftreten, welche die Lebensqualität des Patienten stark einschränken. Falls keine weiteren Komplikationen vorliegen, können diese Patienten immer noch ambulant behandelt werden. Häufig liegt bei diesen Patienten eine schwere Natriumretention vor (Natriummenge im Urin <10 mmol/L), so dass sich auch bei eingeschränkter Natriumaufnahme sehr schnell wieder eine Reakkumulation des Aszites einstellt.

Therapeutisch können entweder Diuretika in steigender Dosierung (Maximaldosis 400 mg Spironolacton und 160 mg Furosemid pro Tag) oder die Parazentese eingesetzt werden. Gilt es, den Aszites möglichst rasch zu mobilisieren, zum Beispiel aufgrund von starkem spannungsbedingtem Dyskomfort oder pulmonaler Komplikationen, setzt die Wirkung der diuretischen Therapie zu langsam ein, und eine Parazentese ist nötig.

In randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass der Aszites durch die Parazentese schneller mobilisiert werden kann und weniger Nebenwirkungen auftreten als unter einer intensivierten Diuretikatherapie. Allerdings besteht bezüglich der Langzeitmortalität kein Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen [5]. Bei der Parazentese von grossen Flüssigkeitsmengen (4–6 Liter Aszites) oder bei einer wiederholten Parazentese sollte gleichzeitig eine Infusion mit Plasmaexpandern oder Albumin erfolgen. Die Mobilisation von grossen Mengen von Aszites ohne den Einsatz von Plasmaexpandern

bewirkt eine Destabilisierung der Kreislauffunktion mit einer Aktivierung von vasokonstriktori-schen und antinatriuretischen Faktoren [7]. Als Folge kommt es zu einer schnellen Reakkumulation von Aszites, und in ungefähr 20% der Fälle kann sich ein hepatorenales Syndrom und/oder eine Hyponatriämie entwickeln, die mit einer verkürzten Überlebenszeit verbunden sind. Die Verwendung von Plasmaexpandern ist zur Vermeidung solcher Komplikationen sehr effektiv. Albumin ist in dieser Situation effizienter als herkömmliche Plasmaexpander. Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit. Obwohl der Einsatz von Albumin aufgrund dieser Ergebnisse und der hohen Kosten immer wieder kontrovers diskutiert wird, ist aus unserer Sicht bei einer therapeutischen Parazentese Albumin der Plasmaexpander der Wahl, wobei pro 2 Liter abpunktierte Aszitesflüssigkeit 100 ml Humanalbumin in einer Konzentration von 20% infundiert wird. Eine Parazentese sollte immer zusammen mit einer Einschränkung der Natriumzufuhr und dem Beginn einer diuretischen Therapie durchgeführt werden, um einer raschen erneuten Akkumulation von Aszites entgegenzuwirken [8]. Schwere Komplikationen im Rahmen einer Parazentese, wie zum Beispiel eine Infektion, eine Darmperforation oder eine Blutung, sind ausgesprochen selten, wenn sie mit der notwendigen Sorgfalt und einer geeigneten Punktionsnadel durchgeführt wird.

Therapierefraktärer Aszites

Ein therapierefraktärer Aszites, der bei etwa 10 bis 15% der Patienten mit Aszites vorliegt, ist definiert durch ein ungenügendes Ansprechen auf eine hochdosierte Diuretikatherapie (400 mg Spironolacton plus 160 mg Furosemid pro Tag) oder das Auftreten von diuretika-induzierten Nebenwirkungen wie Enzephalopathie, Elektrolytstörungen und Niereninsuffizienz, die eine effektive Dosierung der Diuretika verhindern [9]. Die Hauptmerkmale sind die schnelle Aszitesreakkumulation nach Parazentese, das steigende Risiko eines hepatorenalen Syndroms (Typ I) und die schlechte Prognose. Spätestens in dieser Situation stellt sich die Frage nach einer Lebertransplantation, und die Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum ist dringend angezeigt.



Bei therapierefraktärem Aszites ist die wiederholte Parazentese von grossen Mengen von Aszites mit einer gleichzeitigen Substitution von Albumin die allgemein akzeptierte Therapie. Normalerweise benötigen Patienten alle zwei bis vier Wochen eine erneute Parazentese.

Falls trotz des Ausreizens der diuretischen Therapie Parazentesen in einer für Patient und Arzt unzumutbaren Häufigkeit notwendig werden, kann die interventionell-radiologische Einlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) helfen. Funktionell ent-

spricht der TIPS einem portokavalen Shunt, und er führt bei einem grossen Prozentsatz der Patienten zu einem Abfall des Druckgradienten zwischen Pfortader und Lebervenen von >50% oder sogar zu einer Normalisierung (≤ 12 mm Hg). Bisher wurde der TIPS in vier randomisierten Studien mit der Parazentese verglichen [7]. In allen Studien konnte gezeigt werden, dass der TIPS die Reakkumulation von Aszites effektiver verhindert als die Parazentese. Die TIPS-Einlage senkt ausserdem die Aktivität der natriumretinierenden Mechanismen und erhöht die renale Empfindlichkeit gegenüber Diuretika. Der grösste Nachteil des TIPS war bisher, dass sich in bis zu 75% der Fälle innerhalb von sechs bis zwölf Monaten Stenosen im TIPS bildeten. Dies führte zu einem erneuten Druckanstieg im Portalkreislauf und zur Reakkumulation von Aszites. Durch die neuen, beschichteten Stents konnte die Restenoserate jetzt aber bis auf 20% gesenkt werden, und entsprechend ist auch das Wiederauftreten von Aszites deutlich seltener als bei den unbeschichteten Stents [10]. Ein weiteres Risiko der TIPS-Implantation ist das Auslösen oder Verstärken einer hepatischen Enzephalopathie. Aber nur in einer der obengenannten Studien war die Enzephalopathierate in der TIPS-Gruppe signifikant höher als in der Parazentesegruppe. Der Effekt des TIPS auf die Mortalität ist noch unklar, wobei zumindest in einer Studie ein Überlebensvorteil in der TIPS-Gruppe nachgewiesen werden konnte. Verschiedene Daten lassen vermuten, dass die Mortalität nach einer TIPS-Einlage erhöht ist, falls das Bilirubin über $50 \mu\text{mol/L}$ beträgt oder ein Child-Pugh-Stadium C vorliegt. In dieser Situation sollte ein TIPS nur zurückhaltend eingesetzt werden.

Hepatorenales Syndrom (HRS)

Das hepatorenale Syndrom wird charakterisiert durch eine funktionelle, potentiell reversible Niereninsuffizienz, die auf eine schwere Vasokonstriktion der renalen Blutgefässe zurückzuführen

ist. Da es sich um eine rein funktionelle Niereninsuffizienz handelt, ist nach einer Lebertransplantation mit einer Normalisierung der Nierenfunktion zu rechnen. Das hepatorenale Syndrom tritt bei etwa 10% der Patienten mit einer fortgeschrittenen Zirrhose und Aszites auf und lässt sich in zwei Typen einteilen [9]. Bei einem Teil der Patienten (HRS Typ I) kommt es zu einem rasch fortschreitenden Nierenversagen mit einer Verdoppelung des initialen Serumkreatinins auf mehr als $220 \mu\text{mol/L}$ innerhalb von zwei Wochen. Als Auslöser der akuten Verschlechterung der Nierenfunktion kommen mehrere Ursachen in Betracht, wie zum Beispiel eine spontane bakterielle Peritonitis, Volumenverluste bei einer portal-hypertensiven Blutung, eine aggressive Diuretikatherapie, ein exzessives Abpunktieren von Aszites ohne Albuminsubstitution oder eine allgemeine Verschlechterung der Leberfunktion [11]. Ein HRS Typ II liegt vor, wenn es zu einem langsamen, aber kontinuierlichen Anstieg des Serumkreatinins kommt. Bei den meisten dieser Patienten besteht ein therapierefraktärer Aszites. Die Diagnose des HRS kann erst nach Ausschluss von strukturellen Nierenerkrankungen gestellt werden. Die Morphologie der Nieren im Ultraschall und der Urinstatus ist bei diesen Patienten typischerweise normal, und die Natriumausscheidung im Urin ist deutlich eingeschränkt ($<10 \text{ mmol}/24 \text{ h}$) (Tab. 4 ) . Das hepatorenale Syndrom stellt eine schwierig zu behandelnde Komplikation der Leberzirrhose dar, und die Prognose ist schlecht. So beträgt die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit einem hepatorenalen Syndrom Typ I ohne eine entsprechende Therapie weniger als einen Monat, beim hepatorenalen Syndrom Typ II weniger als sechs Monate [5]. Bis vor kurzem gab es keine effektive medikamentöse Therapie, und die Lebertransplantation stellte für diese Patienten die einzige therapeutische Option dar. In den letzten Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass sich durch die Kombination von Vasokonstriktoren (z.B. Vasopressin Analoga) und Albumin bei etwa zwei Drittel der Patienten eine Normalisierung der Nierenfunktion erreichen lässt (Tab. 5 ) [5, 12]. Dadurch kann das Überleben der Patienten verbessert und die Zeit bis zur Transplantation überbrückt werden.

Spontane bakterielle Peritonitis (SBP)

Die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) ist charakterisiert durch eine spontane Infektion der Aszitesflüssigkeit ohne intraabdominelle Infektionsquelle. Die Prävalenz einer SBP bei Patienten mit neu aufgetretenem Aszites liegt zwischen 10 und 30%.

Prädisponierend für das Auftreten einer SBP sind neben dem Schweregrad der Lebererkrankung eine tiefe Asziteseiweisskonzentration ($\leq 10 \text{ G/L}$), eine gastrointestinale Blutung und eine vorausgegangene spontane bakterielle Peritonitis [4]. Eine SBP bei Patienten im Child-Pugh-Stadium A ist äusserst selten.

Tabelle 4. Kriterien für die Diagnose eines hepatorenalen Syndroms (HRS) [9].

Hauptkriterien	
Serumkreatinin $>130 \mu\text{mol/L}$ ($>1,5 \text{ mg/dl}$) oder 24-h-Kreatinin-Clearance $<40 \text{ ml/min}$	
Kein Schock, keine bakterielle Infektion, kein grosser Flüssigkeitsverlust und keine aktuelle Therapie mit nephrotoxischen Substanzen	
Keine bleibende Verbesserung der Nierenfunktion (Abfall des Serumkreatinins auf $<130 \mu\text{mol/L}$ [$<1,5 \text{ mg/dl}$]) nach Absetzen der Diuretika + Flüssigkeitsersatz mit $1,5 \text{ L NaCl}$	
Keine Proteinurie ($<500 \text{ mg/d}$) oder Hämaturie (<50 Erythrozyten/Gesichtsfeld)	
Keine ultrasonographischen Zeichen einer obstruktiven Nephropathie oder parenchymalen Nierenerkrankung	
Nebenkriterien	
Natrium im Urin $<10 \text{ mmol/L}$	
Typen des hepatorenalen Syndroms	
Typ I: Progressive Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Verdoppelung des initialen Serumkreatinins auf $>220 \mu\text{mol/L}$ ($>2,5 \text{ mg/dl}$) in weniger als zwei Wochen	
Typ II: Stabile oder langsam zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion, welche die Kriterien des HRS Typ I nicht erfüllt	

Tabelle 5. Empfehlungen für die Therapie mit Vasokonstriktoren bei Patienten mit einem hepatorenen Syndrom [5, 12].

1. Eine(s) der folgenden Medikamente oder Medikamentenkombinationen:
Terlipressin (0,5–2 mg i.v. alle 4 h)
Norepinephrin/Noradrenalin (0,5–3 mg/h i.v.)
Midodrin (3× 7,5 mg/d oral, wenn nötig Steigerung bis 3× 12,5 mg/d) in Kombination mit Octreotid (3× 100 µg/d subkutan, wenn nötig Steigerung auf 3× 200 µg/d)
2. Plasmaexpansion mit Albumin (1 g/kg KG i.v. am 1. Tag, danach 20–40 g/d)
Therapiedauer: 5–15 Tage
Therapieendpunkt: Reduktion des Serumkreatinins auf <130 µmol/L

Tabelle 6. Therapie der spontanen bakteriellen Peritonitis.

Antibiotikum	Cephalosporine der dritten Generation, z.B. Ceftriaxon 2 g/d Amoxicillinclavulansäure Orale Chinolone
Dauer	7–10 Tage
Albumin	Beginn mit 1,5 g/kg KG, nach 2 Tagen 1 g/kg KG

Tabelle 7. Prophylaxe der spontanen bakteriellen Peritonitis.

Indikation	Evidenz	Medikament
Primärprophylaxe – Aszitesprotein ≤10 G/L – Bilirubin >40 µmol/L	±	Norfloxacin 400 mg/d Trimethoprim/Sulfamethoxazol 1 Tbl./d an Werktagen
Sekundärprophylaxe	+	Norfloxacin 400 mg/d Trimethoprim/Sulfamethoxazol 1 Tbl./d an Werktagen
Gastrointestinale Blutung	+	Norfloxacin 2× 400 mg für 7 Tage oder Ciprofloxacin 2× 500 mg für 7 Tage

Im Gegensatz zu anderweitigen Peritonitiden verläuft die SBP häufig oligo- oder asymptomatisch. Nicht selten fehlen peritonitische Zeichen (blander Abdominalbefund) und/oder labormässige Entzündungszeichen (CRP, normale Leukozyten) vollständig, und es kommt lediglich zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und/oder einer unerklärten Verstärkung einer Enzephalopathie. Deshalb sollte auch beim geringsten klinischen Verdacht und bei jeder Hospitalisation eine diagnostische Aszitespunktion durchgeführt werden.

Literatur

- Anderson RN. Deaths. Leading causes for 2000. National vital statistics reports. Vol. 50. No. 16. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; 2002 (DHHS publication no. [PHS] 2002-1120 PRS 02-0522).
- Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Ginès P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46–52.
- Ginès P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, Rodes J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Sem in Liver Dis* 1997;17:175–89.
- Runyon BA. AASLD Practice Guideline: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841–56.
- Ginès P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *NEJM* 2004;350:1646–54.
- Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis: A randomised comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187–92.
- Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–66.
- Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirement after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis: A randomised double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614–20 (Erratum. *J Hepatol* 1997;26:1430.)
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–76.
- Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, et al. Improved clinical outcome using Polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: Results of a randomised study. *Gastroenterology* 2004;126:469–75.
- Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495–501.
- Uriz J, Ginès P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43–8.
- Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142–53.

Eine Leukozytenzahl von $\geq 500/\mu\text{l}$ und/oder eine Granulozytenzahl von $\geq 250/\mu\text{l}$ sind diagnostisch. Bakteriologisch gelingt in etwa 80% der Fälle ein Erregernachweis, allerdings ist es wichtig, dass die Aszitesflüssigkeit in Blutkulturflaschen beimpft wird. Meistens handelt es sich um aerobe gramnegative Bakterien, wobei in den letzten Jahren die Häufigkeit grampositiver Erreger zugenommen hat. Mittel der Wahl zur Therapie der spontanen bakteriellen Peritonitis sind Cephalosporine der dritten Generation [13]. Die Abheilung einer SBP gelingt in ungefähr 80 bis 90% der Fälle, allerdings liegt die Mortalität immer noch zwischen 20 und 50%. Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Albumin (Beginn mit 1,5 g/kg KG, nach zwei Tagen 1 g/kg KG) kann das Auftreten eines hepatorenen Syndroms verhindern und die Mortalität signifikant senken [11, 13] (Tab. 6 ↩).

Nach einer SBP beträgt das Rezidivrisiko 40 bis 70%, weshalb in dieser Situation generell eine Sekundärprophylaxe empfohlen wird. Dadurch wird das Rezidivrisiko signifikant verringert, allerdings besteht die Gefahr der Selektion von quinolonresistenten Bakterien (Tab. 7 ↩) [5]. Das mediane Überleben nach einer durchgemachten SBP beträgt nur sechs Monate, weshalb bei allen betreffenden Patienten die Möglichkeiten einer Lebertransplantation abgeklärt werden sollten.

Die Primärprophylaxe ist umstritten. Es gibt Hinweise, dass Patienten mit einem erniedrigten Aszitesprotein (<10 G/L) und/oder einem erhöhten Serumbilirubin (>40 µmol/L) von einer Primärprophylaxe profitieren, und deshalb kann in speziellen Fällen (z.B. auf der Lebertransplantationswarteliste) eine Primärprophylaxe erwogen werden. Zirrhotiker (mit oder ohne Aszites) entwickeln in 35 bis 66% der Fälle nach einer Gastrointestinalblutung Infekte (SBP und andere). In dieser Situation wurde gezeigt, dass eine kurzfristige Prophylaxe (Norfloxacin [2× 400 mg/d für 7 Tage oder Ciprofloxacin [2× 500 mg für 7 Tage] das Risiko eines Infekts (inklusive einer SBP) senkt und die Überlebensrate erhöht [13]. Eine Primärprophylaxe ist somit in dieser Situation eindeutig indiziert.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Beat Müllhaupt
Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
beat.muellhaupt@usz.ch