

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Pathophysiologie der portalen
Hypertension als Voraussetzung
innovativer Therapien**

Reiberger T

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2012; 10 (2), 28-33

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Pathophysiologie der portalen Hypertension als Voraussetzung innovativer Therapien

T. Reiberger

Kurzfassung: Der Großteil der Komplikationen bei Patienten mit einer Leberzirrhose, wie Ösophagusvarizenblutungen, Aszites mit spontan bakterieller Peritonitis (SBP) oder porto-systemische Enzephalopathie (PSE), ist auf eine portale Hypertension zurückzuführen. Daher hat sich die Hepatologie in den vergangenen Jahren neben der Therapie der zugrunde liegenden Lebererkrankung zunehmend auch der Pathophysiologie und Therapie der portalen Hypertension gewidmet. So sind heute bereits einige Mechanismen, die in der Entstehung der portalen Hypertension eine Rolle spielen, bekannt und können mit wirksamen Medikamenten behandelt werden. Im Gegensatz dazu existieren für einige zugrunde liegende Abläufe, wie zum Beispiel die Ausbildung von Kollateralkreisläufen in Abhängigkeit von angiogenetischen Wachstumsfaktoren oder die intrahepatische endotheliale Dysfunktion, noch keine klinisch-evidenzbasierten Therapien. In dieser Zusammen-

fassung werden die evidenzbasierten Grundlagen für die bisher vorhandenen medikamentösen Therapieoptionen sowie pathophysiologische Ansätze für innovative Therapiekonzepte präsentiert.

Schlüsselwörter: Leberzirrhose, portale Hypertension, Aszites, Pathophysiologie, Therapie

Abstract: Pathophysiology of Portal Hypertension as the Basis for Innovative Therapies. Most complications of patients with liver cirrhosis are related to portal hypertension (eg, variceal bleeding, hepatic encephalopathy, or ascites). Besides the treatment of the underlying liver disease, preventive and therapeutic strategies to decrease portal pressure represent important goals in the management of cirrhotic patients. The understanding of the pathophysiology of portal hypertension is necessary

for both the adequate use of available pharmacological treatments and the development of novel and effective interventions to improve the therapeutic armamentarium for patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Angiogenesis and the consecutive development of porto-systemic collateral vessels and endothelial dysfunction are recognized as important therapeutic targets, but evidence-based therapies interfering with these important pathophysiological processes have not yet found their way into clinical practice. This review aims to summarize the pathophysiological basis of current pharmacologic treatments and to present potential therapeutic strategies for future management of patients with liver cirrhosis and portal hypertension. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (2): 28–33.**

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, ascites, pathophysiology, therapy

■ Einleitung

Der Großteil der Komplikationen im Rahmen einer Leberzirrhose, wie Ösophagusvarizenblutungen, Aszites mit spontan bakterieller Peritonitis (SBP) oder porto-systemische Enzephalopathie (PSE), tritt bei Patienten mit portaler Hypertension auf [1]. Daher hat sich die Hepatologie in den vergangenen Jahren neben der Therapie der zugrunde liegenden Lebererkrankung zunehmend auch der Pathophysiologie und Therapie der portalen Hypertension verschrieben. So sind heute bereits einige Mechanismen, die in der Entstehung der portalen Hypertension eine Rolle spielen, bekannt und können auch mit wirksamen Medikamenten behandelt werden [2]. Andererseits gibt es noch andere pathophysiologische Prozesse, wie zum Beispiel die Ausbildung von Kollateralkreisläufen in Abhängigkeit von angiogenetischen Wachstumsfaktoren [3] oder die intrahepatische endotheliale Dysfunktion [4], die einer klinisch-evidenzbasierten Therapie bisher nicht zugänglich sind. In dieser Zusammenfassung werden die evidenzbasierten Grundlagen für die bisher vorhandenen medikamentösen Therapieoptionen [5] sowie pathophysiologische Ansätze für innovative Therapiekonzepte präsentiert.

Eingelangt am 6. Juni 2011; angenommen nach Revision am 22. August 2011; Pre-Publishing Online am 20. Oktober 2011

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Thomas Reiberger, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.reiberger@meduniwien.ac.at

Das Ohm'sche Gesetz und die portale Hypertension (Abb. 1)

Ätiologisch kann man prä-, intra- und posthepatische Ursachen einer portalen Hypertension unterscheiden. Unter den prähepatischen Ätiologien stellen die Pfortaderthrombose und unter den posthepatischen Ätiologien das Budd-Chiari-Syndrom die jeweils häufigste Ursache dar. Bei den intrahepatischen Ursachen unterscheidet man weiters die präsinusoidale, sinusoidale und postsinusoidale portale Hypertension. Nachdem die sinusoidale portale Hypertension, verursacht durch eine alkoholische oder virusinduzierte Leberzirrhose [6], mit Abstand die häufigste Ätiologie darstellt, wird dieser Artikel in weiterer Folge die sinusoidale portale Hypertension pathophysiologisch näher beleuchten.

Nach Ohm ($\Delta P = Q \times R$) ist der Pfortaderdruck direkt proportional zu Änderungen des splanchnischen Blutflusses und des

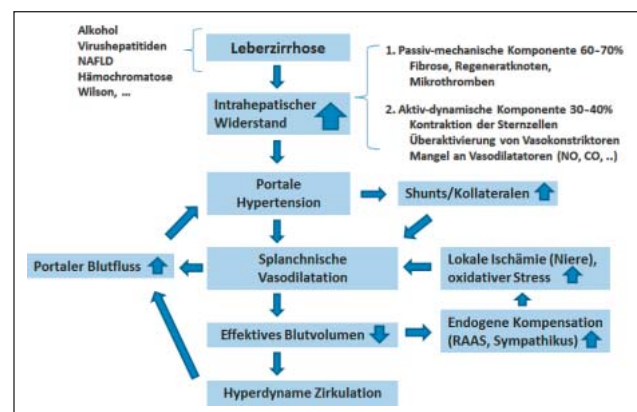


Abbildung 1: Pathophysiologie der portalen Hypertension.

intrahepatischen Gefäßwiderstandes (oder auch des Widerstandes in den Kollateralkreisläufen) [7].

Im Rahmen der Entwicklung einer Leberzirrhose kommt es initial zu einer Reduktion der Summe der Gefäßquerschnitte in der Leber und somit zu einem erhöhten intrahepatischen Widerstand gegen den portalen Blutfluss. Der Anstieg des Blutflusses in das Splanchnikusgebiet ist ein sekundäres Phänomen, das aber maßgeblich für die Entstehung des portal-hypertensiven Syndroms verantwortlich ist.

Für den erhöhten intrahepatischen Widerstand sind einerseits passiv-mechanische Faktoren (Regeneratknoten, fibrotische Ablagerung um die Sinusoide), andererseits auch aktiv-dynamische Faktoren (Kontraktion der Myofibroblasten, Überschuss an vasokonstriktorisches Mediatoren, erhöhter Sympathikotonus und Mangel an vasodilatatorischen Mediatoren wie NO) verantwortlich. Konsekutiv kommt es zu einem Stau des Blutes in das Pfortadersystem („Back-flow“-Komponente). In weiterer Folge kommt es zur einer Gefäßerweiterung im Splanchnikusgebiet, die mit einem vermehrten splanchnischen Blutfluss („In-flow“-Komponente) einhergeht. Pathophysiologisch spielt hier eine überschießende Stickstoffmonoxid-(NO-) Ausschüttung über das Enzym eNOS (endotheliale Stickstoffsynthetase) eine wesentliche Rolle [8].

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden auch die bisher in der klinischen Praxis eingesetzten Medikamente entwickelt. Derzeit gelten nicht-kardioselektive Betablocker (NSBB), wie Propranolol oder Nadolol [9, 10], die über eine Blockade der β 2-

Rezeptoren zu einer splanchnischen Vasokonstriktion führen, als Standardtherapie in der medikamentösen Blutungsprophylaxe bei Patienten mit portaler Hypertension und Ösophagusvarizen. Zusätzlich werden auch NO-Donatoren wie Isosorbitmonotritat (ISMN), die zu einer Senkung des intrahepatischen Widerstands führen, bei Patienten mit portaler Hypertension zur Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung eingesetzt [11]. Neuere Daten deuten darauf hin, dass eine zusätzlich α -adrenerge Blockade, wie z. B. durch Carvedilol, den intrahepatischen Widerstand und somit den Pfortaderdruck stärker senken kann als eine Therapie mit den üblicherweise eingesetzten NSBB der ersten Generation [12, 13].

Das portal-hypertensive Syndrom (Tab. 1)

Die portale Hypertension ist eine Systemerkrankung (portal-hypertensives Syndrom) bei Patienten mit Leberzirrhose, die hämodynamisch durch einen pathologischen Druckgradienten zwischen Pfortader und unterer Hohlvene definiert und mit der Ausbildung von porto-systemischen Kollateralkreisläufen assoziiert ist. Das portal-hypertensive Syndrom bei Patienten mit Leberzirrhose betrifft als „hämodynamische Gefäßerkrankung“ viele Organsysteme.

■ Klinische Diagnostik und Monitoring der portalen Hypertension

Der Goldstandard zur Diagnostik einer portalen Hypertension ist eine Pfortaderdruckmessung mittels Lebervenenendruckgra-

Tabelle 1: Das portal-hypertensive Syndrom

Betroffenes System	Klinische Manifestation	Mechanismen / Komplikationen
Splanchnikusgebiet	Ösophagus-/Fundus-Varizen Portalhypertensive Gastropathie	– Varizenblutung – Anämie – Splanchnische Hyperämie
Systemische Zirkulation	Hyperkinetisches Syndrom	– Tachykardie – Erhöhtes Herzminutenvolumen – Hypotension (erniedrigter peripherer Widerstand) – Hypervolämie bei „effektiver“ Hypovolämie
Peritoneum	Aszites	– Hypoalbuminämie – Hyponatriämie – Hepatorenales Syndrom II
Niere	Hepatorenales Syndrom	– Renale Vasokonstriktion – Hypotension – Hyponatriämie
Lunge	Porto-pulmonale Hypertension	– Erhöhte intrapulmonaler Widerstand – Vasculäres „Remodelling“ – Endotheldysfunktion
Lunge	Hepato-pulmonales Syndrom	– Arterio-venöse Shunts – Hypoxämie
Herz	Zirrhatische Kardiomyopathie	– Erhöhtes Herzminutenvolumen – QT-Verlängerungen – Systolische Dysfunktion – Diastolische Relaxationsstörung
Blut	Hypersplenismus	– Splenomegalie – Thrombopenie – Thrombopoetin-Mangel – Anämie
ZNS	Hepatische Enzephalopathie	– Porto-systemisches „Shunting“ – Erhöhte Ammoniakspiegel – Endotoxinämie
Haut	Palmarerythem, Spider-Naevi	– Periphere Vasodilatation – Angiogenese – Hyperkinetisches Syndrom

dienten („hepatic venous pressure gradient“ [HVPG]) [14]. Mittels HVPG-Messung kann einerseits das Ausmaß einer portalen Hypertension festgestellt und andererseits auch die Effizienz einer drucksenkenden Therapie mit NSBB überprüft werden [15].

Die Normalwerte für den Pfortaderdruckgradienten liegen zwischen 1 und 5 mmHg, ab 6–9 mmHg spricht man von einer präklinischen portalen Hypertension. Eine klinisch signifikante portale Hypertension (CSPH) ist durch einen Pfortaderdruckgradienten ≥ 10 mmHg definiert (Tab. 1).

Trotz der Invasivität der HVPG-Messung [16] wird sie aufgrund von fehlenden nicht-invasiven Surrogatparametern in den europäischen Guidelines zum Therapiemonitoring bei Einsatz von NSBB empfohlen [17]. Zwar ist eine CSPH auch klinisch durch das Auftreten von typischen Komplikationen wie Ösophagus- oder Fundusvarizen, Aszites oder einer hepatischen Enzephalopathie zu diagnostizieren. Mittels HVPG-Messung kann man jedoch prognostisch wichtige Informationen von Patienten mit portaler Hypertension erhalten. Dadurch können Patienten mit Blutungsrisiko (HVPG ≥ 12 mmHg), und unter diesen auch noch die Hochrisikopatienten (HVPG ≥ 20 mmHg), identifiziert werden, die von zusätzlichen invasiven Therapieoptionen (z. B. einem TIPS) oder einer Lebertransplantation profitieren würden.

Wie in Tabelle 2 aufgelistet, steigt das Varizenblutungsrisiko ab einem HVPG von ≥ 12 mmHg an, sodass auch ab diesen Pfortaderdruckwerten eine Therapie mit NSBB empfohlen wird. Nach adäquater Aufdosierung des NSBB (z. B. Propranolol 2–3 \times 40 mg/d oder Carvedilol 1 \times 12,5 mg/d) sollte nach 4–5 Wochen mittels HVPG-Messung das Ansprechen (in Analogie zu einer Blutdruckeinstellung) kontrolliert werden. Ein hämodynamisches Ansprechen ist definiert als ein Absinken des HVPG < 12 mmHg oder aber auch als ein relativer Abfall des HVPG um $\geq 20\%$ im Vergleich zur Ausgangs- (Baseline-) Messung. Kann eine derartige Drucksenkung (NSBB-Response) nicht erreicht werden, sollte zur Reduktion des Risikos einer Ösophagusvarizenblutung ein alternatives Verfahren, wie z. B. die endoskopische Gummibandligatur (EBL) [18],

zur Anwendung kommen, die jedoch aus pathophysiologischer Sicht keinen kausalen, sondern einen symptomatischen Therapieansatz darstellt.

■ Innovative Therapieansätze

Neben den bisher etablierten pharmakologischen (NSBB, ISMN) und endoskopischen (EBL, Cyanoakrylatklebung) Therapien werden neue, durch das verbesserte Verständnis der Pathophysiologie der portalen Hypertension getriggerte Therapieansätze verfolgt. Einige dieser Therapiekonzepte wurden bisher nur in experimentellen Studien getestet, während von einigen Substanzen bereits Daten von Humanstudien vorliegen. Nachfolgend werden einige dieser innovativen Therapieansätze präsentiert.

Erhöhung der intrahepatischen NO-Bioverfügbarkeit

Ein attraktives therapeutisches Ziel zur Senkung des Pfortaderdrucks stellt die selektive Bereitstellung von vasodilatatorisch wirksamen Mediatoren in der hepatischen Mikrozirkulation dar, ohne dabei systemische Nebenwirkungen zu verursachen, die bei Patienten mit Leberzirrhose den meist schon niedrigen peripheren Widerstand (reduzierter Gefäßtonus) weiter senken würden. Als vielversprechende Substanz wurde in dieser Indikation ein leberspezifischer NO-Donor, NCX-1000, ein Gallensäuremolekül, das leberspezifisch die NO-Bioverfügbarkeit erhöht, getestet. Nachdem in Tierversuchen durch NCX-1000 der Pfortaderdruck signifikant gesenkt werden konnte [19], wurde eine prospektive Studie am Menschen durchgeführt [20]. Die positiven Ergebnisse der Tierstudien waren jedoch in dieser Humanstudie nicht reproduzierbar: Der Pfortaderdruck konnte nicht signifikant gesenkt werden, es kam allerdings zu systemischen Nebenwirkungen (Abfall des systolischen Blutdrucks), sodass die Autoren dieser Studie vermuten, dass eine leberspezifische NO-Freisetzung mit dieser Substanz nicht erreicht werden kann [20]. In einer anderen Tierstudie wurde die Wirkung von Nebivolol, einem neuen Betablocker mit NO-Donor-Eigenschaften auf den Pfortaderdruck und den splanchnischen Blutfluss, untersucht [21]. Nebivolol führte jedoch über eine Erhöhung des portalen Blutflusses (splanchnische Vasodilatation) nicht zu einer Senkung des Pfortaderdrucks. Im Gegenteil: Es kam sogar zu einem signifikanten Druckanstieg im Pfortadergebiet, sodass diese Substanz bei Patienten mit Leberzirrhose nicht empfohlen werden kann [21]. Somit stehen derzeit keine leberspezifischen NO-Donatoren zur Verfügung, die zur Therapie der portalen Hypertension eingesetzt werden könnten.

Blockade der intrahepatischen Vasokonstriktion durch AT₁-Rezeptorblocker

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist bei Patienten mit portaler Hypertension aufgrund von systemischer (wie auch renaler) Vasodilatation und relativer Hypovolämie kompensatorisch aktiviert. Daher erscheint es pathophysiologisch sinnvoll, in dieses System einzugreifen, so werden z. B. auch Aldosteronantagonisten bei Patienten mit Leberzirrhose als Diuretika bevorzugt. Das aktivierte RAAS führt über 2 Mechanismen zu einer intrahepatischen Widerstandserhöhung und zwar einerseits durch eine AT-II induzierte Vasokonstriktion

Tabelle 2: Definitionen und „Staging“ bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension

HVPG	Klinisch	Komplikationen/ Konsequenzen
2–5 mmHg	Normaler Pfortaderdruck	–
6–9 mmHg	Portale Hypertension	Selten
≥ 10 mmHg	Klinisch signifikante portale Hypertension	Auftreten von Ösophagusvarizen und Aszites, Ausbildung von Kollateralkreisläufen, PSE
≥ 12 mmHg	Klinisch signifikante portale Hypertension	Blutungsrisiko von Ösophagus- und Fundusvarizen steigt an
≥ 20 mmHg	„High-risk“ portale Hypertension	Häufiger endoskopisch und pharmakologisch nicht beherrschbare Blutungen, TIPS-Implantation evaluieren

PSE: porto-systemische Enzephalopathie;
TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

tion (aktiv-dynamische Komponente), andererseits spielt das lokale RAAS eine wichtige Rolle in der Fibrogenese (passiv-mechanische Komponente) [22, 23]. Initial wurden AT₁-Rezeptorantagonisten in kleineren Humanstudien untersucht, wo jedoch nur minimale Effekte auf den Pfortaderdruck zu beobachten waren, aber schwere systemische Nebenwirkungen wie arterielle Hypotension und Niereninsuffizienz auftraten [24, 25]. Daher sollten AT₁-Rezeptorantagonisten nicht bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites eingesetzt werden, bei denen das RAAS einen wichtigen Kompensationsmechanismus darstellt. Nachdem die zusätzliche antifibrotische Wirkung von AT₁-Rezeptorantagonisten jedoch einen interessanten Therapieansatz darstellt, wurde Candesartan bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (Child A) auf seine drucksenkende und antifibrotische Wirkung getestet [25]: In dieser selektionierten Patientengruppe mit niedriger Plasma-Renin-Aktivität zeigten sich nach 12 Monaten Candesartan-Therapie vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich Pfortaderdrucksenkung (70 % der Patienten zeigten einen HVP-G-Abfall, 25 % davon sogar einen hämodynamischen Response: > 20 % Drucksenkung im Vergleich zur Baseline). Zusätzlich konnte mit Candesartan auch eine Reduktion der Hyaluronsäurekonzentration (ein Fibrogenese-Marker) im Serum der Therapiegruppe (nicht jedoch in der Placebogruppe) erreicht werden [25]. Insgesamt bleibt die Rolle von Substanzen, die in das RAAS-System eingreifen, in der Therapie von Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension noch unklar [26].

Reduktion der bakteriellen Translokation und damit der Endotoxinämie

Durch verschiedenste Mechanismen kommt es bei der portalen Hypertension zu einer erhöhten Darmpermeabilität und zu einer bakteriellen Translokation. Die damit einhergehende Endotoxinämie (v. a. LPS) kann direkt oder indirekt (durch Freisetzung von proinflammatorischen Entzündungsmediatoren) eine endotheliale Dysfunktion verursachen [27]. Somit werden bei Patienten mit portaler Hypertension zunehmend auch Therapieansätze, die zu einer Verminderung der bakteriellen Translokation beitragen und somit die splanchnische und intrahepatische Endothelzellschädigung reduzieren können, verfolgt. Eine mögliche Strategie hierzu könnte der Einsatz von nicht-resorbierbaren Antibiotika sein, die durch Darmdekontamination die bakterielle Translokation verhindern können. Rifaximin wird bereits erfolgreich bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie eingesetzt [28]. Klinische Daten über eine mögliche Pfortaderdrucksenkung liegen derzeit aber nur aus einer kleineren Studie vor [29]. Insgesamt scheinen die Reduktion von bakterieller Translokation und die Verminderung der Endotoxinämie ein vielversprechender Therapieansatz zu sein, der in zukünftigen klinischen Studien weiter untersucht werden wird.

Es existieren Expertenmeinungen, die den nicht-selektiven Betablockern auch eine mögliche Reduktion der bakteriellen Translokation zuschreiben [30]. So haben einzelne Analysen gezeigt, dass NSBB bei Patienten mit portaler Hypertension auch die nicht-blutungsassoziierte Mortalität senken können und dass auch Patienten, die unter NSBB keinen signifikanten Abfall im Pfortaderdruck (HVP-G) zeigen, von einer NSBB-Therapie profitieren können [31]. Eine mögliche pathophysiologische Erklärung dafür wäre, dass NSBB über die Reduktion

des splanchnischen Blutflusses die Transitzeit des Blutes in der Darmmukosa verkürzen und somit einer bakteriellen Translokation vorbeugen. Die intestinale Permeabilität kann durch den Einsatz von NSBB – teilweise unabhängig von der pfortaderdrucksenkenden Wirkung – offensichtlich effektiv reduziert werden [32]. Diese experimentellen Hypothesen bedürfen aber einer weiteren klinischen Bestätigung, bevor der Einsatz von NSBB auch bei hämodynamischen Non-Respondern generell empfohlen werden kann.

Die zentrale Rolle der Angiogenese

Der Umbau der intra- und prähepatischen Gefäßarchitektur ist großteils durch angiogenetische Prozesse bedingt [33]. Einerseits kommt es durch Angiogenese zur Progression der Fibrose bis zur Leberzirrhose und auch zum HCC, andererseits führt vaskuläres „Remodelling“ durch Angiogenese auch zu einem erhöhten intrahepatischen Widerstand und zu einer Verminderung der sinusoidalen Blutversorgung. Eine zentrale Rolle spielt die Angiogenese auch bei der Ausbildung von Kollateralkreisläufen [3] um die Leber (wie z. B. Ösophagusvarizen), bei der Entstehung der hyperdynamen Zirkulation und bei der Entwicklung der mesenterialen/intestinalen Hyperämie (gesteigerter Blutfluss durch neugebildete splanchnische Blutgefäße) [34]. Daher stellen antiangiogenetische Therapieansätze interessante Möglichkeiten dar, die Entwicklung der portalen Hypertension und deren Komplikationen (Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie) zu hemmen.

Die Angiogenese zählt wahrscheinlich zu den am besten untersuchten pathophysiologischen Mechanismen bei Leberzirrhose und portaler Hypertension [33]. Zusätzlich stehen zahlreiche antiangiogenetisch wirksame und bereits klinisch (meist in onkologischen Indikationen) eingesetzte Substanzen zur Verfügung. Die wichtigsten Mediatoren der Angiogenese bei portaler Hypertension dürften der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) [3, 34], der primär (aber nicht nur) aus Thrombozyten stammende Wachstumsfaktor (PDGF) [35] und der plazentare Wachstumsfaktor (PIGF) [36] sein.

Die kombinierte Blockade der oben genannten Signalwege (meist durch so genannte Tyrosinkinase-Hemmer wie Sorafenib [37] oder Sunitinib [38]) hat in mehreren experimentellen Therapiestudien deutlich positive Effekte gezeigt: So konnten die Ausbildung von Gefäßkollateralen gehemmt, der splanchnische Blutfluss deutlich reduziert und auch der Pfortaderdruck signifikant gesenkt werden [37–39].

Nachdem der Tyrosinkinasehemmer Sorafenib bereits zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) eingesetzt wird [40], einer Entität, die meist Patienten mit Leberzirrhose und einer portalen Hypertension betrifft, sind erste, vielversprechende klinische Daten bereits vorhanden [41]. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob die derzeit verfügbaren nebenwirkungsreichen und teuren antiangiogenetischen Therapieansätze Einzug in die klinische Praxis der Therapie der portalen Hypertension halten werden.

Endotheliale Dysfunktion

So wie bei anderen systemischen Erkrankungen, wie z. B. der Atherosklerose, kommt es zu Veränderungen an den Blutgefäßen, die v. a. die Funktion des Endothels beeinträchtigen (en-

dotheliale Dysfunktion) [27]. Pathogenetisch zwar multifaktoriell bedingt, spielt hier eine inflammatorische Komponente (proinflammatorische Zytokine) eine wichtige Rolle. Die ausgeprägtesten Folgen der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension betreffen v. a. die Mikrozirkulation der Lebersinusoiden und die splanchnischen Arterien und Arteriolen [27]. So kommt es intrahepatisch zu einem Überschuss an vasokonstriktiven Substanzen (wie Endothelin oder Thromboxan) und gleichzeitig zu einem verminderten Ansprechen auf vasodilatatorische Reize (wie z. B. Prostacyclin, Acetylcholin oder NO). Prähepatisch – als so genanntes NO-Paradoxon – finden sich wiederum erhöhte Spiegel von vasodilatatorischen Mediatoren (v. a. NO), die zu einer splanchnischen Vasodilatation führen [8].

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Statine den intrahepatischen Widerstand erniedrigen und zu einer besseren Adaptation auf einen gesteigerten portalen Blutfluss (z. B. postprandial) führen [42, 43]. Zusätzlich wird die NO-Bioverfügbarkeit (teilweise sogar leberspezifisch) gesteigert [42, 43]. Neben diesen vielversprechenden Daten aus Tierstudien gibt es auch bereits klinische Daten aus einer randomisierten Studie [44], die eine signifikante Pfortaderdrucksenkung mit Simvastatin zeigen konnten. Der HVPG konnte bei 40 % der Patienten signifikant gesenkt werden und dieser Effekt war sogar bei Patienten zu beobachten, die bereits eine laufende NSBB-Therapie einnahmen (additive Wirkung) [44]. Simvastatin könnte somit bei Patienten mit portaler Hypertension eine neue Therapieoption darstellen, wobei größere Studien mit harten Endpunkten (Varizenblutung, Dekompensation, Mortalität) noch ausständig sind.

Bei ausgeprägter portaler Hypertension mit hyperdynamischer Zirkulation besteht auch im systemischen Kreislauf eine endotheliale Dysfunktion, die durch eine periphere Vasodilatation und ein vermindertes Ansprechen auf Vasokonstriktoren gekennzeichnet ist [2]. Die Effektivität von Katecholaminen und anderen Vasokonstriktoren ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child C) oft vermindert, kann aber durch den Einsatz von Antioxidantien verbessert werden, die eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion bewirken [45].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Viele pathophysiologische Mechanismen, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung der portalen Hypertension beteiligt sind, können bereits als therapeutische Ansatzpunkte genutzt werden. So können nicht-selektive Betablocker (wie Propranolol oder Carvedilol) die hyperdynamische Zirkulation vermindern und den Pfortaderdruck und damit die Inzidenz von Varizenblutungen senken. NO-Donatoren (wie ISMN) können im Rahmen der Sekundärprophylaxe über eine Reduktion des intrahepatischen Widerstands den Pfortaderdruck noch weiter reduzieren. Das therapeutische Eingreifen in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System scheint eine attraktive Therapieoption zu sein, aber nachdem seine Aktivierung auch einen Kompensationsmechanismus bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose darstellt, besteht die Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen.

Die Reduktion der intestinalen Permeabilität und der bakteriellen Translokation stellen weitere vielversprechende Therapieansätze dar, die teilweise (aus anderen Indikationen, wie z. B. Rifaximin) bereits bei Patienten mit portaler Hypertension eingesetzt werden. Experimentelle und klinische Daten von antiangiogenetisch wirksamen Substanzen (wie z. B. Sorafenib) sind vielversprechend, wobei größere Humanstudien noch nicht vorliegen. Bei selektionierten Patienten mit portaler Hypertension (z. B. mit NASH und/oder Hyperlipidämie), die eine endotheliale Dysfunktion aufweisen, könnte man heute bereits den Einsatz von Statinen erwägen.

1. Welche Messmethodik gilt als diagnostischer Goldstandard zur Evaluierung von Patienten mit portaler Hypertension?

- a) Lebersonographie mit Doppleruntersuchung des Pfortaderflusses
- b) Lebervenenendruckmessung (HVPG)
- c) Ratio Milzdurchmesser zu Thrombozytenzahl (platelet-spleen-ratio)
- d) Endoskopie

2. Welche Medikamente werden aktuell zur pharmakologischen Therapie bei Patienten mit portaler Hypertension eingesetzt?

- a) ACE-Hemmer
- b) Nicht-kardioselektive Betablocker
- c) Kalziumantagonisten
- d) Diuretika
- e) Nitrate

3. Welche Botenstoffe sind NICHT in die Pathophysiologie der portalen Hypertension involviert?

- a) VEGF (vascular endothelial growth factor)
- b) PlGF (placental growth factor)
- c) EGF (epidermal growth factor)
- d) PDGF (platelet-derived growth factor)

4. Der erhöhte intrahepatische Gefäßwiderstand ist ein Hauptfaktor in der Entstehung der portalen Hypertension. Welche Aussagen stimmen?

- a) 20–40 % des intrahepatischen Gefäßwiderstands sind mechanisch bedingt.
- b) 60–70 % des intrahepatischen Gefäßwiderstands sind mechanisch bedingt.
- c) 30–40 % des intrahepatischen Gefäßwiderstands sind funktionell-dynamisch bedingt.
- d) 60–70 % des intrahepatischen Gefäßwiderstands sind funktionell-dynamisch bedingt.
- e) Verminderte intrahepatische NO-Spiegel bzw. verminderte intrahepatische eNOS-Aktivität steigern den funktionell-dynamischen Gefäßwiderstand.

5. Welche Therapieansätze/Medikamente könnten zukünftig in der Therapie der portalen Hypertension eine Rolle spielen?

- a) Selektive, intestinale bakterielle Dekontamination
- b) Direkte Thrombinantagonisten
- c) Antioxidantien
- d) Ribavirin
- e) Statine

Lösung

Literatur:

- Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32: 141–56.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43: S121–S131.
- Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004; 126: 886–94.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatology* 2007; 46: 927–34.
- Peck-Radosavljevic M, Trauner M, Schreiber F. Austrian consensus on the definition and treatment of portal hypertension and its complications. *Endoscopy* 2005; 37: 667–73.
- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–51.
- Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, et al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005; 25: 1079–90.
- Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35: 478–91.
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 475–505.
- Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, et al. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 1990; 336: 153–6.
- Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952–4.
- Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 825–33.
- Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, et al. Carvedilol for prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with hemodynamic nonresponse to propranolol. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): 329–30.
- Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nature reviews. Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 573–82.
- D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, et al. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611–24.
- Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 39: 280–2.
- de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762–8.
- Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 333–8.
- Fiorucci S, Antonelli E, Brancaleone V, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol* 2003; 39: 932–9.
- Berzigotti A, Bellot P, De Gottardi A, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of UDCA, does not decrease portal pressure in patients with cirrhosis: results of a randomized, double-blind, dose-escalating study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1094–101.
- Reiberger T, Payer BA, Angermayr B, et al. Nebivolol deteriorates portal hemodynamics in cirrhotic rats by increasing splanchnic blood flow. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl 1): S248–S249.
- Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001; 121: 148–55.
- Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34: 745–50.
- Gonzalez-Abrales J, Albillos A, Banares R, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 121: 382–8.
- Venon WD, Baronio M, Leone N, et al. Effects of long-term irbesartan in reducing portal pressure in cirrhotic patients: comparison with propranolol in a randomised controlled study. *J Hepatol* 2003; 38: 455–60.
- Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 53: 273–82.
- Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 273–93.
- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New Engl J Med* 2010; 362: 1071–81.
- Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 992–9.
- Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Nonselective beta-blockers and hepatic venous pressure gradient monitoring: what lies behind nonresponse. *Gastroenterology* 2008; 134: 1626–7.
- Thalheimer U, Bosch J, Patch D, et al. Improved survival with nonselective beta blockers. *Hepatology* 2008; 48: 2091–2.
- Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, et al. Treatment with beta-blockers decreases intestinal permeability in cirrhotic patients with varices. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl 1): S79.
- Fernandez M, Semela D, Bruix J, et al. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604–20.
- Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43: 98–103.
- Semela D, Das A, Langer D, et al. Platelet-derived growth factor signaling through ephrin-b2 regulates hepatic vascular structure and function. *Gastroenterology* 2008; 135: 671–9.
- Van Steenkiste C, Geerts A, Vanheule E, et al. Role of placental growth factor in mesenteric neoangiogenesis in a mouse model of portal hypertension. *Gastroenterology* 2009; 137: 2112–24.
- Reiberger T, Angermayr B, Schwabl P, et al. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. *J Hepatol* 2009; 51: 865–73.
- Tugues S, Fernandez-Varo G, Munoz-Luque J, et al. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2007; 46: 1919–26.
- Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, et al. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology* 2007; 46: 1208–17.
- Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 2009; 14: 70–6.
- Coriat R, Gouya H, Mir O, et al. Reversible decrease of portal venous flow in cirrhotic patients: a positive side effect of sorafenib. *PLoS One* 2011; 6: e16978.
- Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 2007; 46: 242–53.
- Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 749–55.
- Abrales JG, Albillos A, Banares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 1651–8.
- Ferlitsch A, Pleiner J, Mittermayer F, et al. Vasoconstrictor hyporeactivity can be reversed by antioxidants in patients with advanced alcoholic cirrhosis of the liver and ascites. *Crit Care Med* 2005; 33: 2028–33.

Dr. med. Thomas Reiberger

Geboren 1982. 2001–2005 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien. Während des Studiums Lehrtätigkeiten am Institut für Anatomie und am Institut für Histologie und Embryologie in Wien. Nach dem Studium Forschungstätigkeit am Institut für Pathophysiologie von 2005–2006. Ab 2006 Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Innere Medizin III (Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie). Rotationen an den Universitätskliniken für Kardiologie, Nephrologie und Hämatologie, sowie Ausbildung in internistischer Intensivmedizin. Aufbau einer Spezialambulanz für Virushepatitiden und Lebererkrankungen bei HIV-Patienten. Mitbegründung eines Labors für experimentelle portale Hypertension. Mitarbeit im klinischen Labor für hepatische Hämodynamik.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Leberzirrhose, portale Hypertension (experimentell und klinisch) und Virushepatitis.



Richtige Lösung von S. 32: 1b; 2b, e; 3c; 4b, c, e; 5a, c, e

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)