

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Management chronischer  
Hepatopathien - State of the art**

**2003**

Stauber R

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

*2003; 1 (1), 21-27*

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://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](http://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

# Management chronischer Hepatopathien – State of the art 2003

R. Stauber

Die Differenzierung chronischer Lebererkrankungen im Frühstadium ist wichtig, da durch rechtzeitiges Einleiten einer spezifischen Therapie die Entwicklung einer Leberzirrhose verhindert werden kann. Dazu zählen die Therapie mit Interferon und/oder Virostatika bei chronischer Virushepatitis, Alkoholkarenz bei alkoholischen Hepatopathien, Aderlaßtherapie bei der Hämochromatose, Chelattherapie bei M. Wilson, immunsuppressive Therapie bei Autoimmunhepatitis sowie Ursodeoxycholsäure bei chronischen cholestatischen Hepatopathien. Aber auch bei bereits bestehender Leberzirrhose kann die Situation durch Behandlung ihrer Komplikationen verbessert werden: endoskopische Therapie bzw. portale Dekompression bei Ösophagusvarizen, Parazentese bei therapieresistentem Aszites, antibiotische Therapie bei spontan-bakterieller Peritonitis, Vasokonstriktoren plus Albumininfusionen bei hepatorenalem Syndrom sowie ammoniaksenkende Therapie bei hepatischer Enzephalopathie. Langfristig kann die Prognose bei dekompensierter Leberzirrhose jedoch nur mittels Lebertransplantation verbessert werden.

Diagnosis of chronic liver disease at an early stage is essential since institution of specific treatment may prevent development of liver cirrhosis. This includes treatment of chronic viral hepatitis with interferon and/or virostatic drugs, abstinence in alcohol-induced liver disease, phlebotomy in hemochromatosis, chelation therapy in Wilson's disease, immunosuppressive treatment in autoimmune hepatitis, and ursodeoxycholic acid in chronic cholestatic liver diseases. In case of existing liver cirrhosis, treatment of its complications may still improve the clinical situation: endoscopic treatment or portal decompression for esophageal varices, paracentesis in refractory ascites, antibiotic therapy of spontaneous bacterial peritonitis, vasoconstrictors plus albumin infusions in hepatorenal syndrome, and treatment of hyperammonemia in hepatic encephalopathy. However, only liver transplantation can improve long-term prognosis of decompensated liver cirrhosis. *J Gastrointest Hepatol Erkr* 2003; 1 (1): 21–27.

Die Erfassung und Differenzierung chronischer Lebererkrankungen wird zunehmend wichtig, da in letzter Zeit bedeutende Fortschritte bei der Therapie gemacht wurden. So können viele Leberkrankheiten heutzutage geheilt oder gestoppt werden, sofern sie rechtzeitig diagnostiziert werden. Dementsprechend wichtig ist eine Erfassung solcher Frühstadien, beispielsweise im Rahmen einer erweiterten Gesundenuntersuchung.

Im ersten Teil dieser Übersicht werden Differentialdiagnostik und jeweilige Therapiemöglichkeiten dargestellt. Aber auch im Falle einer bereits eingetretenen Leberzirrhose kann die Situation durch Behandlung ihrer Komplikationen verbessert werden, womit sich der zweite Teil des Artikels beschäftigt. Neue künstliche Leberunterstützungssysteme können Teilfunktionen der Leber vorübergehend überbrücken. In fortgeschrittenen Stadien kann die Prognose nur durch eine Lebertransplantation entscheidend verbessert werden.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der an die Leberambulanz zugewiesenen Patienten sind in Tabelle 1 angeführt.

Am häufigsten findet sich in unserem Krankengut die chronische Hepatitis C (ca. 40% der Neuzuweisungen), gefolgt von Alkohol-induzierten Hepatopathien an der zweiten Stelle. Diese Häufigkeitsverteilung wird jedoch durch spezifische Zuweisungsmuster beeinflusst und widerspiegelt nicht die tatsächliche Prävalenz. In einer 1994 publizierten italienischen Populationsstudie an ca. 7.000 Probanden fanden sich chronische Hepatopathien in 17,5%, wobei eine Steatosis hepatis bei Adipositas als häufigste Lebererkrankung identifiziert wurde [1].

## Chronische Hepatitis B

Trotz der seit 2 Jahrzehnten praktizierten aktiven Immunisierung von Risikogruppen ist die Anzahl der Hepatitis B-Virus- (HBV) Infektionen derzeit durch Zuzug von Personen

aus Hochendemiegebieten im Steigen begriffen. Bei Neuinfektionen spielt heutzutage der sexuelle Übertragungsweg die Hauptrolle.

Die chronische HBV-Infektion ist gekennzeichnet durch ein persistierendes positives HBsAg. Dabei unterscheidet

Tabelle 1: Ätiologische Differenzierung chronischer Hepatopathien

Virushepatitiden
• Chronische Hepatitis B
• Chronische Hepatitis C
Alkohol-induzierte Hepatopathien
• Alkoholische Steatosis hepatis
• Alkoholische Hepatitis
• Alkoholische Leberzirrhose
Hepatopathien bei Adipositas
• Nicht-alkoholische Steatosis hepatis
• Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)
Medikamentös-toxische Hepatopathien
Metabolische Hepatopathien
• Hämochromatose
• $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel
• M. Wilson
Immunologische Hepatopathien
• Autoimmunhepatitis
• Primär-biliäre Zirrhose (PBC)
• Primär-sklerosierende Cholangitis (PSC)

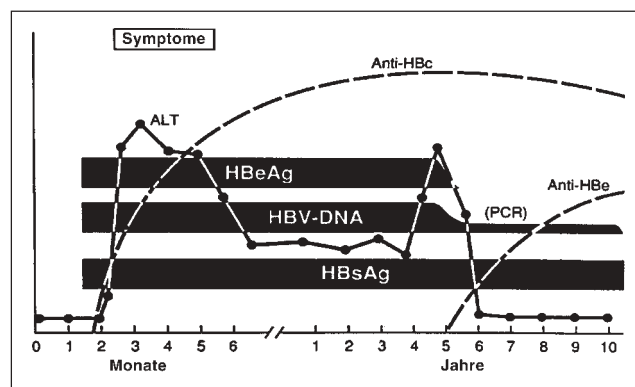


Abbildung 1: Diagnostik der chronischen Hepatitis B (mod. nach Hoofnagle)

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Stauber, Med. Univ. Klinik, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, E-mail: rudolf.stauber@uni-graz.at

man eine aktive/replikative Phase mit positivem HBeAg, hoher Virämie (HBV-DNS) und erhöhten Transaminasen sowie eine inaktive/integrative Phase mit negativem HBeAg, niedriger Virämie und normalen Transaminasen; letzteres wird auch als gesunder Trägerstatus bezeichnet. Die Diagnostik wird weiter kompliziert durch das Auftreten von sog. e-minus-Mutanten, bei welchen trotz negativem HBeAg eine aktive Erkrankung mit höherer Virämie und erhöhten Transaminasen vorliegt.

Bei gegebener Therapieindikation (pos. HBV-DNS, erhöhte Transaminasen, Immunkompetenz) empfiehlt sich prinzipiell eine antivirale Therapie mit Interferon- $\alpha$  in variabler Dosierung je nach HBeAg-Status (Tab. 2) [2]. Zum Einsatz der neueren PEG-Interferone existieren bei der chronischen Hepatitis B bisher keine Daten. Alternativ kann das Nukleosidanalogon Lamivudin eingesetzt werden [3], welches sowohl gegen HIV als auch HBV antivirale Effekte entfaltet. Sowohl Interferon als auch Lamivudin bewirken eine virologische Remission (definiert als Verschwinden des HBeAg bzw. Abfall der HBV-DNS) in ca. 30 % der behandelten Patienten. Besondere Indikationsgebiete für Lamivudin sind HBV-assoziierte Leberzirrhose oder Patienten nach Organtransplantation, wo eine Interferongabe kontraindiziert ist. Außerhalb dieser speziellen Situationen ist die Indikation für Lamivudin aufgrund der beträchtlichen Gefahr einer Resistenzentwicklung sehr sorgfältig abzuwägen. Eine Resistenz von HBV gegen Lamivudin durch sog. YMDD-Mutationen kommt nach 3-jähriger Therapie bereits in > 50 % vor; dies kann in seltenen Fällen mit einer fulminanten Reaktivierung der Hepatitis B verbunden sein. Als „Rescue“-Therapie steht seit kurzem Adefovir zur Verfügung [4, 5], gegen das bisher keine Resistenzen beschrieben wurden. Der Stellenwert einer Kombinationstherapie aus Interferon plus Virostatikum kann derzeit nicht beurteilt werden und ist Gegenstand laufender Studien. Wichtig ist die Schutzimpfung der Kontaktpersonen von infektiösen HBV-Trägern (s. u.).

## Chronische Hepatitis C

Anhand von Schätzungen liegt eine chronische Hepatitis C-Virus- (HCV)-Infektion bei etwa 3 % der Weltbevölkerung bzw. in Mitteleuropa bei ca. 1 % der Bevölkerung vor. Genaue Zahlen sind aufgrund eines mangelhaften Meldewesens leider nicht verfügbar. HCV ist verantwortlich für 40 % der dekompensierten Zirrhosen, 60 % der hepatozellulären Karzinome und 30 % der Lebertransplantationen.

Neuinfektionen sind in den letzten Jahren durch Screening von Blutkonserven, Virusinaktivierung von Blutpro-

dukten und Umstellung auf Einmalgeräte deutlich zurückgegangen. Dennoch steigt das Patientenaufkommen durch die Erfassung von bereits jahrelang infizierten, wenig symptomatischen Patienten ständig an. Neuinfektionen treten heutzutage – trotz Bereitstellung von Einmalspritzen und -nadeln – vorwiegend im Drogenmilieu auf.

Für die Routinediagnostik genügt im allgemeinen die Bestimmung des anti-HCV als Suchtest und der qualitativen HCV-RNS (mittels PCR) als Bestätigungstest. Zur Therapieindikation ist überdies die Bestimmung des HCV-Genotyps essentiell (unterschiedliche Erfolgsraten bzw. Therapiedauer je nach Genotyp). Zur Therapieüberwachung wird auch die quantitative HCV-RNS-Bestimmung herangezogen.

Eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C ist prinzipiell bei positiver Virämie, pathologisch erhöhter GPT (= ALAT) und bestimmten Merkmalen der Leberhistologie (Aktivität und/oder Fibrosegrad > 0) indiziert. Die Frage, ob Patienten mit chronischer HCV-Infektion und normalen Transaminasen antiviral behandelt werden sollen, kann derzeit nicht schlüssig beantwortet werden und ist Gegenstand laufender Studien.

Die 1999 etablierte Kombinationstherapie mit Interferon- $\alpha$  und Ribavirin brachte einen Durchbruch mit einer Langzeitremissionsrate (definiert als negative Virämie 6 Monate nach Absetzen der Therapie) von ca. 40 % bei de novo-Patienten. Die Entwicklung neuerer pegylierter Interferone resultierte in einer weiteren Verbesserung der Ansprechraten auf ca. 55 % (beim Genotyp 1 > 40 %, bei den Genotypen 2 und 3 um 80 %) [6, 7] (Tab. 3).

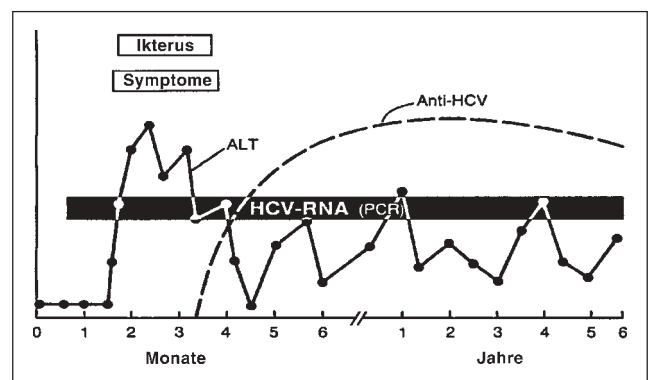
Die Kombination von PEG-Interferon plus Ribavirin gilt derzeit als Therapiestandard [8]. Aufgrund der Studienergebnisse empfiehlt sich initial eine 3-monatige Kombinationstherapie PEG-Interferon/Ribavirin mit anschließender Bestimmung der quantitativen HCV-RNS. Bei gutem An-

**Tabelle 2:** Therapie der chronischen Hepatitis B

Interferon- $\alpha$
• HBeAg pos.: 5 MU täglich bzw. 9–10 MU 3 x pro Woche über 4–6 Monate
• HBeAg neg.: 5–6 MU 3x pro Woche über 12–24 Monate
PEG-Interferon
• ?? (keine Daten)
Lamivudin
• HBeAg pos.: 100 mg/d über mindestens 12 Monate
• HBeAg neg.: 100 mg/d als Dauertherapie (?), cave Resistenzentwicklung!
• bei Kontraindikation gegen Interferon (dekompensierte Leberzirrhose, Transplantatempfänger)
Adefovir
• Rescue-Therapie bei Lamivudin-Resistenz

**Tabelle 3:** Virologische Langzeitremission (sustained virologic response, SVR) nach Kombinationstherapie PEG-Interferon + Ribavirin bei de novo-Patienten mit chronischer Hepatitis C

Autor	Therapie	Genotyp	SVR
Manns [6]	Peginterferon- $\alpha$ 2b (1,5 $\mu$ g/kg pro Woche) + Ribavirin	alle	54 %
		1	42 %
		2, 3	82 %
Fried [7]	Peginterferon $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g pro Woche) + Ribavirin	alle	56 %
		1	46 %
		2, 3	76 %



**Abbildung 2:** Diagnostik der chronischen Hepatitis C (mod. nach Hoofnagle)

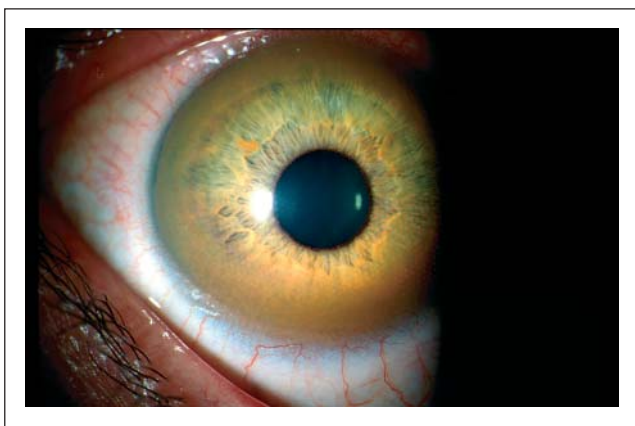
sprechen zu diesem Zeitpunkt („early viral response“ = Abfall der HCV-RNS um mindestens 2 log-Stufen) soll die Therapie je nach Genotyp bis zum Monat 6 (Genotyp 2/3) oder Monat 12 (Genotyp 1/4) fortgesetzt werden, anderenfalls abgebrochen werden. Nonresponder auf diese Therapie können in diverse, an mehreren Behandlungszentren laufende klinische Studien eingebracht werden.

*Spezifische Kontraindikationen* gegen eine Therapie mit Interferon- $\alpha$  sind eine dekompensierte Leberzirrhose (Child's B + C), die Anamnese einer Psychose (Depressio!), sowie höhergradige Thrombopenie. Die wichtigsten Kontraindikationen gegen Ribavirin sind koronare Herzkrankheit, Anämie, terminale Niereninsuffizienz, sowie fehlende Kontrazeption (terato- und mutagene Wirkung von Ribavirin!). Eine Schwangerschaft muß bei gebärfähigen Frauen, welche Ribavirin einnehmen, aber auch bei den Partnerinnen von Männern, welche Ribavirin einnehmen, unbedingt vermieden werden, und zwar sowohl während der Therapie als auch 6 Monate danach.

Weitere Maßnahmen bei chronischer HCV-Infektion betreffen die persönliche Hygiene (eigene Zahnbürste und Rasierer), Vorsichtsmaßnahmen bei Verletzungen, Alkoholrestriktion auf max. 10 g/d, sowie bei negativer Serologie die Durchführung einer aktiven Hepatitis A- und/oder B-Impfung. Beim Vorliegen einer Leberzirrhose sollten alle 6 Monate zur Überwachung hinsichtlich Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms eine Oberbauch-Sonographie und Bestimmung des  $\alpha_1$ -Foetoproteins durchgeführt werden.

### Prophylaxe von Virushepatitiden

Im Gegensatz zur Hepatitis C gibt es gegen Hepatitis A und B hochwirksame und sichere Impfstoffe. Als Reiseimpfung soll die Hepatitis A/B-Impfung vorzugsweise kombiniert verabreicht werden. Eine Hepatitis A-Impfung ist weiters indiziert bei beruflicher Exposition (Kanalarbeiter, Lebensmittelindustrie) sowie bei Risikopatienten (chronische Virushepatitis, Leberzirrhose). Eine Hepatitis B-Impfung ist indiziert bei Angehörigen der verschiedenen medizinischen Berufsgruppen, Neugeborenen HBsAg-positiver Mütter, Risikopatienten (Dialysepatienten, Transplantationskandidaten), Kontaktpersonen von Hepatitis B-Infektiösen, Drogensüchtigen und Prostituierten, darüber hinaus bei allen Kindern laut derzeit gültigem Impfplan. Die WHO hat bereits 1992 die Empfehlung einer generellen Hepatitis B-



**Abbildung 3:** Kayser-Fleischer-Ring bei einer 29-jährigen Patientin mit M. Wilson

Impfung ausgesprochen – mit dem Ziel, diese Erkrankung weltweit auszurotten. Dementsprechend wird auch in Österreich seit 1997 laut Impfplan eine aktive Hepatitis B-Impfung im Kindesalter empfohlen. Diese Impfung soll ab dem 3. Lebensmonat durchgeführt werden und bis zum 13. Lebensjahr, d. h. vor Eintreten der Pubertät (sexuelle Übertragung!), abgeschlossen sein.

### Alkohol-induzierte Hepatopathien

Die kritische, noch nicht lebertoxische Alkoholmenge liegt bei Männern bei ca. 80 g/d, bei Frauen bei ca. 40 g/d. Bei Überschreiten dieser Grenzen steigt das Risiko für eine Zirrhoseentwicklung erheblich an. Bei koexistierenden Hepatopathien gelten jedoch niedrigere Grenzwerte. So wird bei Patienten mit chronischer Hepatitis C das Zirrhoserisiko durch gleichzeitigen Alkoholkonsum von > 20 g/d bereits deutlich gesteigert und bei > 50 g/d etwa verdoppelt.

Bekanntlich ist die Anamnese bezüglich des Alkoholkonsums häufig unzuverlässig, so daß sog. biochemische Alkoholmarker eine große Bedeutung erlangt haben. Es handelt sich dabei – im Gegensatz zum Blutalkoholspiegel – um Marker eines chronisch erhöhten Alkoholkonsums, welche noch nach mehrtägiger Abstinenz positiv bleiben. Zu den gängigsten biochemischen Alkoholmarkern zählen die  $\gamma$ -GT, das MCV und das „carbohydrate deficient transferrin“ (CDT; biologische Halbwertszeit ca. 2 Wochen). In einer eigenen Untersuchung konnte an einem hepatologischen Krankengut gezeigt werden, daß CDT hinsichtlich Sensitivität und Spezifität der  $\gamma$ -GT und dem MCV überlegen ist [9] (Tab. 4).

Therapie der Wahl ist bei allen alkoholinduzierten Hepatopathien die Abstinenz. Bei der alkoholischen Hepatitis ist theoretisch sogar eine *restitutio ad integrum* möglich; bei bereits eingetretener Leberzirrhose kann unter dauerhafter Abstinenz noch eine deutliche Verbesserung der Prognose erreicht werden. Sogenannte Leberschutzpräparate wie der Mariendisteleextrakt Silymarin sind bezüglich ihrer Wirksamkeit umstritten. Eine placebokontrollierte Studie aus Barcelona konnte bei 200 Patienten mit Alkoholzirrhose keinen Überlebensvorteil durch eine 2-jährige Therapie mit Silymarin 450 mg/d nachweisen [10].

Bei alkoholischer Hepatitis wurden mehrere Studien mit Glukokortikoiden durchgeführt, deren Benefit aufgrund uneinheitlicher Ergebnisse als kontroversiell zu betrachten ist. Kürzlich konnte eine Verbesserung der Kurzzeitmortalität durch Pentoxifyllin bei schwerer alkoholischer Hepatitis gezeigt werden [11].

### Genetische Hepatopathien

#### Hämochromatose

Mit einer Häufigkeit von 1:400 ist die Hämochromatose die häufigste erbliche Lebererkrankung. Die Diagnose einer Hämochromatose wird aber nur relativ selten gestellt, so daß mit einer erheblichen Dunkelziffer zu rechnen ist.

**Tabelle 4:** Diagnostische Wertigkeit biochemischer Alkoholmarker (nach [9])

GGT	Sensitivität 83 %	Spezifität 16 %
MCV	Sensitivität 45 %	Spezifität 85 %
CDT	Sensitivität 85 %	Spezifität 83 %

Da diese Erkrankung im Frühstadium gut und kostengünstig behandelbar ist, erscheint sie für die Etablierung eines Vorsorgeprogramms bestens geeignet.

Im Vorfeld der Diagnostik (Tab. 5) steht die Bestimmung der Transferrinsättigung (bei Werten > 50 % soll weiter abgeklärt werden) und die Bestimmung des Serumferritins. Als Goldstandard gilt nach wie vor die Leberbiopsie mit quantitativer Lebereisenbestimmung in einem Teil des Biopsiezylinders. Nach Identifizierung des HFE-Gens 1996 steht nunmehr die Genanalyse als Bestätigungstest zur Verfügung, welche sich aufgrund ihrer nicht-invasiven Natur (Vollblutprobe) auch sehr gut für Familienuntersuchungen eignet. Dabei findet sich in Österreich eine Homozygotie für die Mutation Cys282Tyr bei ca. 80 % der Erkrankten [12]. Die Leberbiopsie dient derzeit vor allem zum Staging; bei asymptomatischen jüngeren Patienten (< 40 a) kann darauf verzichtet werden.

Therapie der Wahl ist der Aderlaß (500 ml pro Woche), in der Erhaltungsphase genügt ein Aderlaß ca. alle 3 Monate. Nach Diagnosestellung beim Indexfall ist eine Untersuchung aller Verwandten ersten Grades mittels phänotypischem und genotypischem Screening indiziert.

### **M. Wilson**

Der Morbus Wilson findet sich mit einer Häufigkeit von 1:30.000 und wird ebenfalls unterdiagnostiziert. Bei frühzeitiger Diagnose kann er mit einer Chelattherapie gut therapiert werden.

Als Suchtest bestimmen wir routinemäßig das Coeruloplasmin. Bei erniedrigtem Coeruloplasmin oder sonstigen klinischen Verdachtsmomenten ist als weiterführende Diagnostik eine 24 h-Harn-Kupferbestimmung, eine quantitative Leberkupferbestimmung im Leberbiopsat sowie eine Spaltlampenuntersuchung auf Kayser-Fleischer-Ring indiziert (Abb. 3). Das M. Wilson-Gen, welches die ATPase 7B codiert, wurde 1995 identifiziert; seither wurden über 100 verschiedene Mutationen bekannt. Die häufigste Mutation (His1069Gln) findet sich homo- bzw. heterozygot bei ca. 60 % der österreichischen Wilson-Patienten [13], ein negativer Befund schließt aber einen M. Wilson keinesfalls aus. Durch eine Haplotypenanalyse oder Sequenzierung können im Speziallabor möglicherweise weitere Aufschlüsse gewonnen werden.

Die Chelattherapie (meist D-Penicillamin 1000–1500 mg/d) bewirkt in vielen Fällen eine deutliche Besserung der neurologischen Symptomatik, muß aber lebenslang fortgeführt werden. Wie bei der Hämochromatose ist auch beim M. Wilson durch Verwandten-Screening eine möglichst frühzeitige Diagnose anzustreben.

**Tabelle 5:** Diagnostik der Hämochromatose

#### Suchtests

- Transferrinsättigung (Fe[µg/dl] / Transferrin[mg/dl] x 71%) > 50 %
- Ferritin > 300 ng/ml

#### Leberbiopsie

- Berliner Blau-Färbung
- Quantitative Lebereisenbestimmung
- Lebereisenindex [Lebereisen (µmol/g) / Alter] > 1,9

#### Genanalyse (HFE-Gen am Chromosom 6)

- Cys282Tyr homozygot
- „compound heterozygotes“ Cys282Tyr / His63Asp

## **Immunologische Hepatopathien**

### **Autoimmunhepatitis**

Ebenso wie bei der primär-biliären Zirrhose sind vorwiegend Frauen mittleren Lebensalters betroffen. Wegweisend für die Diagnose ist die Bestimmung von Autoantikörpern (ANA, ASM, LKM, SLA) sowie Immunglobulinen (IgG). Dennoch ist diese Erkrankung oft schwierig zu diagnostizieren; der Ausschluß anderer Hepatopathien ist erforderlich.

Die immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden ± Azathioprin ist nach wie Mittel der Wahl und bewirkt eine deutliche Verbesserung der Prognose (in einer britischen Langzeitstudie Verbesserung der mittleren Überlebenszeit von 3 auf 12 Jahre).

### **Primär-biliäre Cirrhose (PBC)**

Diese chronische cholestatische Hepatopathie ist durch eine deutliche Erhöhung von alkalischer Phosphatase, IgM, Cholesterin und antimitochondrialen Antikörpern (AMA) charakterisiert. Obwohl der Nachweis von AMA > 90 % sensitiv und spezifisch ist, empfiehlt sich zur Bestätigung der Diagnose bzw. Abklärung sog. „overlap-Syndrome“ die Durchführung einer Leberbiopsie, welche auch zum genauen Staging unerlässlich ist.

Mit Ursodeoxycholsäure 13–15 mg/kg/d als lebenslange Dauertherapie kann die Progression der Erkrankung gebremst und die Überlebensrate langfristig verbessert werden [14]. Bei beginnender Dekompensation (Bilirubin > 5 mg/dl) ist eine Evaluierung hinsichtlich Lebertransplantation angezeigt.

### **Primär-sklerosierende Cholangitis (PSC)**

Diese Erkrankung ist zumeist mit einer Colitis ulcerosa oder einem M. Crohn vergesellschaftet, wobei die PSC diesen Erkrankungen um Jahre vorausgehen kann. Goldstandard für die Diagnose ist die ERCP, bei intrahepatischem Befall eine Leberbiopsie. Eine medikamentöse Therapie mit Ursodeoxycholsäure ist nicht gesichert. Dominante Gallengangsstenosen können erfolgreich mittels Stentimplantation überbrückt werden. Bei klinischer Verschlechterung sollte die Lebertransplantation – angesichts der beträchtlichen Gefahr der Entwicklung eines Cholangiokarzinoms – frühzeitig erwogen werden.

### **Cholestatischer Pruritus**

PBC, PSC und andere cholestatische Hepatopathien können zu einem massiven generalisierten Pruritus führen, wobei sowohl erhöhte Gallensäurenspiegel als auch eine gestörte opioiderge Neurotransmission eine pathogenetische Rolle spielen dürften. Erfolgversprechende Therapieoptionen sind Cholestyramin, Antihistaminika, Rifampicin und Opioid-Antagonisten wie Naltrexon und Naloxon.

## **Komplikationen der Leberzirrhose**

Wenn die oben genannten Hepatopathien weit fortgeschritten sind und eine kausale Therapie nicht mehr wirksam ist, gibt es dennoch mehrere Möglichkeiten, den Verlauf durch die Behandlung von Komplikationen zu verbessern. Die portale Hypertension ist Grundlage der meisten Komplikationen der Leberzirrhose (Tab. 6).

### **Ösophagusvarizen**

Für die primäre Blutungsprophylaxe von Ösophagusvarizen, die bisher nicht geblutet haben, empfiehlt sich die Gabe

eines nicht-selektiven Betablockers wie Propranolol (Anfangsdosis 2 x 20 mg, Steigerung bis Ruhepuls-Abnahme auf ~60/min). In der elektiven Therapie nach Varizenblutung wurde die Sklerotherapie durch die endoskopische Varizenligation weitgehend zurückgedrängt. Das letztere Verfahren zeichnet sich durch Komplikationsarmut, schnellere Varizeneradikation und leichtere Durchführbarkeit aus. Regelmäßige, etwa halbjährliche Kontrollendoskopien sind zur Erfassung eines Varizenrezidivs erforderlich. Bei Versagen endoskopischer Blutstillungsmethoden kommt die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) in Frage (Abb. 4) [15].

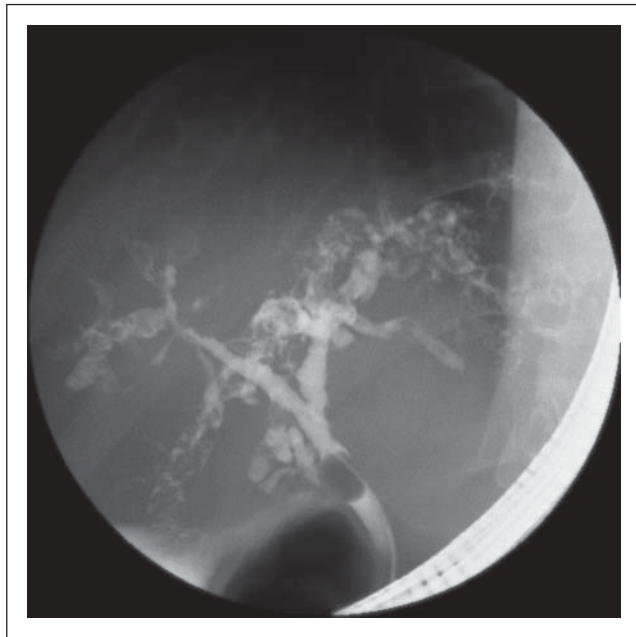
### Aszites

Die Säulen der Aszitestherapie sind nach wie vor Kochsalzrestriktion, Spironolaktone und Schleifendiuretika. Das Auftreten eines Diuretika-refraktären Aszites ist als *signum mali ominis* zu werten und es sollte geprüft werden, ob der Patient für eine Lebertransplantation in Frage kommt. Als symptomatische Therapie bietet sich die Durchführung wiederholter Parazentese mit anschließender Substitution von Humanalbumin (8–10 g pro Liter Aszitesflüssigkeit) an. Eine TIPS-Anlage bei therapierefraktärem Aszites ist in drei Viertel der Fälle effektiv, ändert aber nichts an der schlechten Prognose [16]. Die Ergebnisse randomisierter Vergleichsstudien TIPS vs. Parazentese lieferten kontroversielle Ergebnisse.

**Tabelle 6:** Komplikationen der Leberzirrhose

- Portale Hypertension
- Ösophagusvarizen
- Aszites
- Spontane bakterielle Peritonitis (SBP)
- Hepatorenales Syndrom (HRS)
- Hepatische Enzephalopathie

Hepatozelluläres Karzinom



**Abbildung 4:** ERCP bei einem 40-jährigen Patienten mit primär-sklerosierender Cholangitis (PSC). Die Gallengänge wurden über einen okkludierenden Ballonkatheter mit Kontrastmittel aufgespritzt. Die extra- und intrahepatischen Gallengänge sind durch hochgradige Strikturen und dazwischenliegende zystische Erweiterungen völlig destruiert. Klinisch bestand Ikterus (Bilirubin um 20 mg/dl) und massiver cholestatischer Pruritus; mittlerweile ist der Patient erfolgreich lebertransplantiert.

**Tabelle 7:** Spontane bakterielle Peritonitis (SBP)

Definition: Neutrophile > 250/µl und positive Asziteskultur\*  
 Empirische antibiotische Therapie  
 • Cefotaxim 3 x 2g i.v.  
 • Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 2,2g i.v.  
 Rezidivrate /1a = 70 %, Rezidivprophylaxe mit Norfloxacin 400 mg/d als Dauertherapie

\* Bei einer Neutrophilenzahl von > 250/µl und negativer Asziteskultur handelt es sich um einen sog. „kultur-negativen neutrocytischen Aszites“, welcher eine ähnlich schlechte Prognose wie SBP aufweist und daher gleich behandelt werden soll.

### Spontane bakterielle Peritonitis (SBP)

Febrile Zustandsbilder bei Aszitespatienten sind dringend verdächtig auf das Vorliegen einer spontanen bakteriellen Peritonitis, welche unbehandelt eine hohe Letalität aufweist. Methode der Wahl ist die diagnostische Parazentese (idealerweise kombiniert mit therapeutischer Parazentese) mit Differentialblutbild in der Aszitesflüssigkeit und Asziteskultur (Beimpfung von Blutkulturflaschen am Krankenbett!) (Tab. 7).

### Hepatorenales Syndrom

Ist Aszites an sich schon ein Zeichen kritischer Prognose, so gilt dies umsomehr für das hepatorenale Syndrom (HRS). Definitionsgemäß handelt es sich um ein funktionelles Nierenversagen im Zuge einer fortgeschrittenen hepatischen Dekompensation nach Ausschluß anderer Ätiologien eines akuten Nierenversagens (besonders einer Hypovolämie) [17]. Pathogenetisch steht eine systemische Vasodilatation mit reaktiver Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems im Vordergrund.

Klinisch wird eine kompensierte Form (HRS Typ 2) mit diuretikaresistentem Aszites und eine dekompensierte Form (HRS Typ 1) mit Oligoanurie und rasch progredientem Nierenversagen unterschieden. Letztere ist unbehandelt mit einer praktisch 100%-igen Mortalität verbunden. Therapeutisch steht die Plasmavolumenexpansion mit Humanalbumin im Vordergrund; bei HRS Typ 1 kann anhand der (limitierten) Datenlage die zusätzliche Gabe eines Vasokonstriktors (Terlipressin oder Noradrenalin) empfohlen werden.

### Hepatische Enzephalopathie

Diese Komplikation ist Folge des portosystemischen Shuntings von Toxinen durch spontane Kollaterale, aber auch artifizielle Shunts (TIPS).

Neben dem klinischen „Grading“ (siehe Tab. 8) gibt es eine Reihe von psychometrischen Tests, wie beispielsweise den Zahlenverbindungstest, welche sich vor allem zur Erfassung subklinischer Formen der hepatischen Enzephalopathie oder zur Verlaufskontrolle unter Therapie eignen.

Die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie ist komplex. Basierend auf den verschiedenen Hypothesen gibt es unterschiedliche Therapieansätze: Disaccharide / schlecht resorbierbare Antibiotika / Ornithin-Aspartat (Ammoniak-Hypothese), verzweigtkettige Aminosäuren (Hypothese der „falschen Neurotransmitter“) und Benzodiazepin-Antagonisten (GABA-Hypothese).

**Tabelle 8:** Grading der hepatischen Enzephalopathie

Grad I	Verlangsamung, Schlaf-Wach-Umkehr
Grad II	Somnolenz, Apathie, Asterixis („flapping tremor“)
Grad III	Stupor (erweckbar), Verwirrtheit
Grad IV	Koma

Vor Einleiten spezifischer Therapiemaßnahmen soll auf mögliche präzipitierende Faktoren geachtet werden, wie Infektionen (SBP!), GI-Blutungen oder Benzodiazepine. Als Basistherapie empfiehlt sich Lactulose oder Lactitol, dosiert nach Stuhlfrequenz (ideal sind 2–3 weiche Defäkationen pro Tag). Bei fehlendem Erfolg kann Ornithin-Aspartat 3 x 6 g dazukombiniert werden. Für komatöse Patienten kommen eine Gabe von Lactulose über Magensonde bzw. als Einlauf, sowie die intravenöse Therapie mit Ornithin-Aspartat-Infusionen (20–40 g/d) in Frage [18].

### Extrakorporale Leberunterstützungstherapie

Für bestimmte Formen des Leberversagens steht – meist als Überbrückung bis zur Lebertransplantation – eine künstliche Leberunterstützungstherapie zur Verfügung. Es handelt sich dabei um extrakorporale Verfahren zur Adsorption von albumingebundenen Toxinen. Als erstes dieser Verfahren wurde 1999 das sog. MARS-Verfahren (Molecular Adsorbents Recirculating System) CE-zertifiziert und

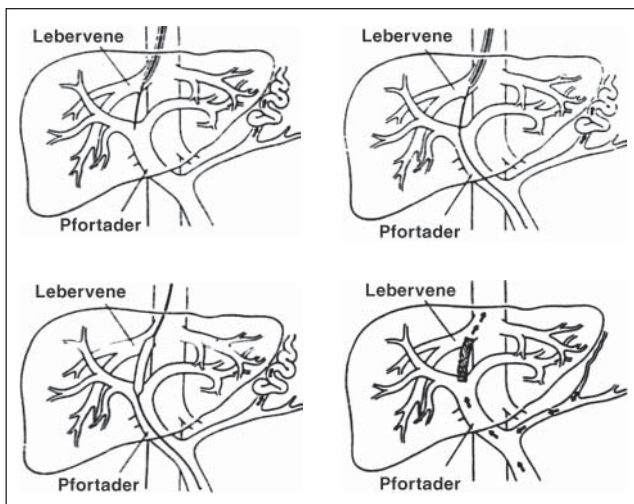


Abbildung 5: Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) zwischen einem intrahepatischen Pfortaderast und der rechten Lebervene

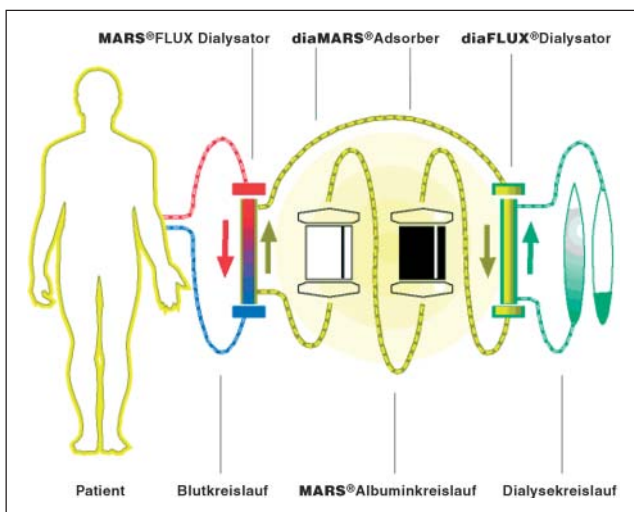


Abbildung 6: Künstliche Leberunterstützungstherapie mittels MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System). Das Schema zeigt die seriell geschalteten extrakorporalen Kreisläufe. Wirkprinzip ist die Elimination und Adsorption Albumin-gebundener Toxine über einen Sekundärkreislauf mit hoher Albuminkonzentration (Quelle: Teraklin GmbH).

seither an mehreren Zentren etabliert. Hauptindikationen sind – jeweils nach Ausschöpfen der Standardtherapie – „acute-on-chronic liver failure“, hepatorenales Syndrom, höhergradige hepatische Enzephalopathie, therapieresistenter cholestatischer Pruritus; seltener ein akutes Leberversagen. Beim „acute-on-chronic liver failure“ konnte kürzlich in einer kleinen randomisierten Studie an 24 Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil durch den Einsatz von MARS gezeigt werden [19].

### Lebertransplantation

Trotz Einsatz der oben genannten Therapieoptionen ist in vielen Situationen eine Lebertransplantation (LTX) die einzige Möglichkeit zur Verbesserung der Prognose und Lebensqualität. In Österreich werden jährlich ca. 150 LTX durchgeführt. Die häufigste Indikation stellt derzeit die posthepatitische Zirrhose infolge Hepatitis C dar und Hochrechnungen lassen noch einen deutlichen Anstieg des Bedarfs an Lebertransplantationen für diese Indikation erwarten (Tab. 9).

Bei chronischen Lebererkrankungen kommen vor allem Patienten der prognostisch ungünstigen Child's C Klasse für eine LTX in Frage; aufgrund steigender Wartezeiten sollten die Patienten aber bereits in einem früheren Stadium zur LTX evaluiert werden. Beim (seltenen) akuten Leberversagen ist die Indikationsstellung zu einer Notfalls-LTX besonders kritisch und ein rechtzeitiger Transfer ans Zentrum unumgänglich.

Immer häufiger wird eine rechtzeitige Lebertransplantation durch die begrenzte Verfügbarkeit von Spenderorganen limitiert. Aktive Maßnahmen zur Steigerung des Spenderaufkommens sind daher dringend notwendig.

Tabelle 9: Indikationen zur Lebertransplantation

- Dekompensierte Leberzirrhose (Child's C)
- Posthepatitische Zirrhose (Hep. C > Hep. B)
  - Alkoholzirrhose (Voraussetzung: Alkoholabstinenz > 6 Monate)
  - Genetische Hepatopathien
  - Immunologische Hepatopathien

#### Akutes Leberversagen

- Fulminante Virushepatitis
- Toxisch (Paracetamol, Amanita phalloides)
- Fulminanter M. Wilson

#### Lebermalignome

- Hepatozelluläres Karzinom im Frühstadium (Mazzaferro-Kriterien\*)

\* solitäres HCC < 5 cm oder max. 3 HCCs < 3 cm [20]

## Literatur:

1. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos study. *Hepatology* 1994; 20: 1442–9.
2. EASL international consensus conference on hepatitis B, 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003; 38: 533–40.
3. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256–63.
4. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–16.
5. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800–7.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
8. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C: 2002 – June 10–12, 2002. *Hepatology* 2002; 36: S3–S20.
9. Stauber RE, Stepan V, Trauner M, Wilders-Truschning M, Leb G, Krejs GJ. Evaluation of carbohydrate-deficient transferrin for detection of alcohol abuse in patients with liver dysfunction. *Alcohol* 1995; 30: 171–6.
10. Pares A, Planas R, Torres M, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28: 615–21.
11. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637–48.
12. Datz C, Lalloz MR, Vogel W, et al. Predominance of the HLA-H Cys282Tyr mutation in Austrian patients with genetic haemochromatosis. *J Hepatol* 1997; 27: 773–9.
13. Maier-Doberberger T, Ferenci P, Polli C, et al. Detection of the His1069Gln mutation in Wilson disease by rapid polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1997; 127: 21–6.
14. Poupon RE, Bonnand AM, Chretien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC study group. *Hepatology* 1999; 29: 1668–71.
15. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846–52.
16. Ochs A, Rossle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 332: 1192–7.
17. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164–76.
18. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351–60.
19. Heemann U, Treichel U, Loock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949–58.
20. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–9.



### ao. Univ.-Prof. Dr. Rudolf E. Stauber

Geboren 1961 in Leoben. Von 1979 bis 1984 Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität Graz, 1984 Promotion. Ausbildung: Forschungsaufenthalt am Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bern, mit einem Stipendium des Österreichischen Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung. 07/1985 Amerikanisches Staatsexamen (FMGEMS). 1985–1988 Facharztausbildung in Innerer Medizin und Spezialausbildung in Gastroenterologie, Medizin. Univ.-Klinik Graz. 1988–1990 Forschungsaufenthalt an der Division of Gastroenterology, University of Pittsburgh, USA, mit einem Max-Kade-Stipendium. 1990–1991 Fortsetzung der Facharztausbildung in Innerer Medizin und Spezialausbildung in Gastroenterologie, Med. Univ.-Klinik Graz. 1991 Facharzt für Innere Medizin. Seit 1992 Oberarzt an der Med. Univ.-Klinik Graz. Seit 1993 Leiter der Leberambulanz, Med. Univ.-Klinik Graz. 1993–1999 Leiter der §48 Arbeitsgruppe für Experimentelle Hepatologie. 1994 Zusatzfach Gastroenterologie und Hepatologie und Habilitation zum Univ.-Doz. für Innere Medizin. 1997 Amtstitel „Außerordentlicher Universitätsprofessor“. Seit 2001 Ausbildung im Zusatzfach Intensivmedizin.

Mitglied in zahlreichen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Seit 1990 Reviewer für wissenschaftliche Zeitschriften (*Dig Dis Sci*, *J Hepatol*). Seit 2002 Fachgutachter der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Karl-Franzens-Universität Graz.

Ca. 63 Originalarbeiten, zahlreiche Übersichtsartikel, Buchbeiträge, Proceedings und Abstracts sowie Vorträge bei nationalen und internationalen Fachkongressen.



# 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](#)