

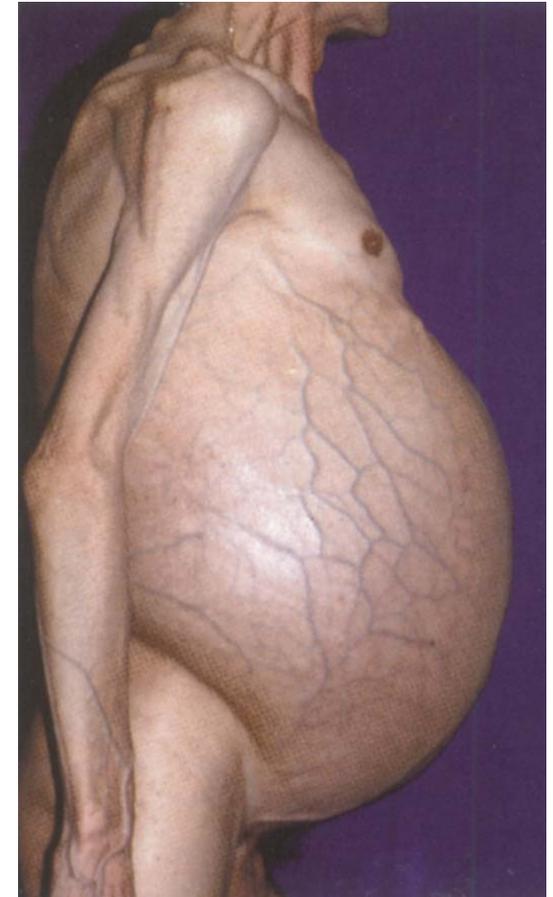


Vorlesung Leber und Galle

13. und 20.11.2012

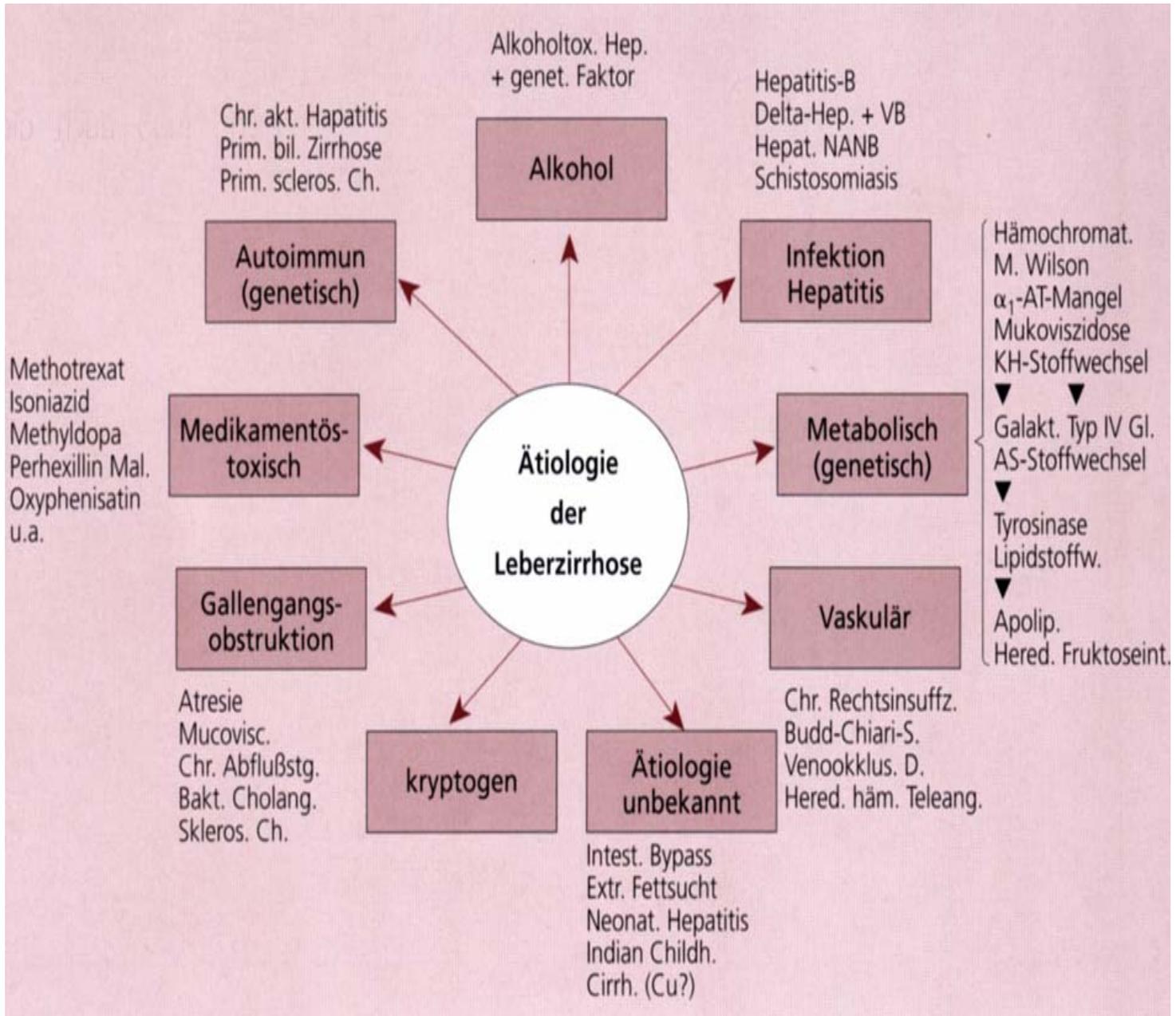
Dr. med. Andreas Herrmann

**Abteilung für
Gastroenterologie,
Hepatologie, Infektiologie
Klinik für Innere Medizin II**





Toxisch	<i>Alkohol</i> <i>Medikamente (z.B. Metbotrexat, Amiodarone, INH)</i> <i>Chemikalien (z.B. Arsen)</i>
Infektiös	<i>Hepatitis B, C, D</i> <i>Schistosomiasis</i> <i>Toxoplasmose</i>
Autoimmunerkrankungen	<i>Autoimmune Hepatitis</i> <i>Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)</i> <i>Primär biliäre Zirrhose (PBC)</i> <i>Autoimmune Cholangiopathie</i>
Cholestatische Erkrankungen	<i>Gallengangsatresie</i> <i>Sekundär biliäre Zirrhose bei chronischer</i> <i>Cholangitis, Strikturen, Choledocholithiasis, Gallen-</i> <i>wegsanomalien</i> <i>Mukoviszidose</i> <i>PBC, PSC</i> <i>Alagille-Syndrom</i>
Metabolische Erkrankungen	<i>M. Wilson</i> <i>Hämochromatose</i> <i>Alpha1-Antitrypsin-Mangel</i> <i>Glykogenose Typ IV</i> <i>Galaktosämie, Tyrosinämie</i> <i>Erythrohepatische Protoporphyrinurie</i>
Venöse Abflussstörung	<i>Rechtsberzinsuffizienz</i> <i>Perikarditis constrictiva</i> <i>Budd-Chiari-Syndrom</i> <i>Venoocclusive Disease (VOD)</i>
Sonstige	<i>Jejunoilealer Bypass</i> <i>Lues connata</i>
Idiopathisch/unbekannt	<i>Kryptogene Zirrhose</i> <i>Indian childbood Zirrhose</i>



Spider naevi	<i>Vermehrte und erweiterte Kapillaren, die von einer pulsierenden zentralen Arteriole ausgehen. Schnelle Zunahme innerhalb weniger Tage prognostisch ungünstig. Können nach Transplantation verschwinden.</i>
Palmarerythem	<i>Diffuse fleckige Rötung der Daumen- und Kleinfingerballen. Entsteht relativ früh bei chronischen Lebererkrankungen. Reversibel!</i>
Dupuytren'sche Kontraktur	<i>Strangförmige Indurationen an der Palmaraponeurose, vorzugsweise ulnar. Vorwiegend bei alkoholisch bedingten Leberschäden, aber nicht zirrhosespezifisch!</i>
Weißnägel	<i>Hellrosa-silberweiße Verfärbung der Finger- und Fußnägel, Verschwinden der Halbmonde am Nagelansatz. Ursache wahrscheinlich Störungen des Keratinstoffwechsels. Gelten als Spätzeichen der Zirrhose.</i>
Geldscheinhaut	<i>Haut hat ähnlich raube Oberfläche wie eine Dollarnote. Meist am Halsansatz. Entspricht partieller Hautatrophie. Wenig spezifisch.</i>
Leberzunge	<i>Glatte, oft hochrote Zunge</i>
Lacklippen	<i>Oft Spätzeichen einer Zirrhose. Häufig mit Mundwinkelrhagaden assoziiert.</i>
Zyanose, Trommelschlegelfinger	<i>Möglicher Hinweis auf hepatopulmonales Syndrom</i>
Kratzartefakte	<i>Häufig Zeichen einer Cholestase, können schon in Frühstadien auftreten!</i>
Xanthelasmen	<i>Cholesterineinlagerungen, häufig an den Augenlidern, häufig bei primär biliärer Zirrhose.</i>
Hämatome	<i>Hinweis auf schwere Leberparenchymerkrankung</i>

Laborbefund	Bemerkungen
Aminotransferasen, Cholestaseparameter	Virale Zirrhose: ALT >AST Alkoholische Zirrhose: AST >ALT Biliäre Zirrhosen: γ -GT und AP $\uparrow\uparrow$, AT \uparrow
Bilirubin \uparrow	Anstieg in Spätstadien, Prognoseparameter
Cholinesterase \downarrow	Syntheseparameter
Prothrombinzeit \uparrow	Syntheseparameter, Gerinnungsfaktoren \downarrow
Albumin \downarrow	Syntheseparameter
γ-Globuline \uparrow	Breitbasig erhöhte γ -Zacke bei 80% der Zirrhosepatienten \triangleq unspezifisch aktivierte Immunsystem. γ -Globuline machen 20–35% der Gesamtproteine aus Bei Autoimmunhepatitis γ -Zacke bei allen Patienten. γ -Globuline > 50% der Gesamtproteine IgM (M2) \uparrow bei primär biliärer Zirrhose IgA \uparrow bei alkoholischer Zirrhose IgG \uparrow bei viralen Zirrhosen
Blutbild	Leichte normo- bis makrozytäre Anämie Leukopenie, Thrombopenie (Hyperspleniesyndrom)
Ammoniak \uparrow	Fortgeschrittene Leberinsuffizienz
Verzweigt-kettige AS \downarrow	Fortgeschrittene Leberinsuffizienz
Aromatische AS \uparrow	Fortgeschrittene Leberinsuffizienz

Parameter	Punkte		
	1	2	3
<i>Enzephalopathie</i>	<i>keine</i>	<i>gering</i>	<i>ausgeprägt</i>
<i>Aszites</i>	<i>nicht</i>	<i>leicht</i>	<i>ausgeprägt</i>
<i>Bilirubin (mg/dl)</i>	<i>< 2</i>	<i>2–3</i>	<i>> 3</i>
<i>Albumin (g/dl)</i>	<i>> 3,5</i>	<i>2,8–3,5</i>	<i>< 2,8</i>
<i>Quick-Wert (%)</i>	<i>> 70</i>	<i>40–70</i>	<i>< 40</i>
<i>Child-Pugh-Stadium A</i>	<i>5–6 Punkte</i>		
<i>Child-Pugh-Stadium B</i>	<i>7–9 Punkte</i>		
<i>Child-Pugh-Stadium C</i>	<i>10–15 Punkte</i>		

Portale Hypertension

- Ösophagusvarizen***
- Aszites, Ödeme***
- Spontan bakterielle Peritonitis***
- Hepatorenales Syndrom***

Hepatische Enzephalopathie

Hepatopulmonales Syndrom

Hepatozelluläres Karzinom

Malnutrition, Kachexie

Diabetische Stoffwechsellaage

Elektrolyt- und Säure/Basen-Störungen

Spurenelement- und Vitaminmangel

Erhöhte Infektionsneigung

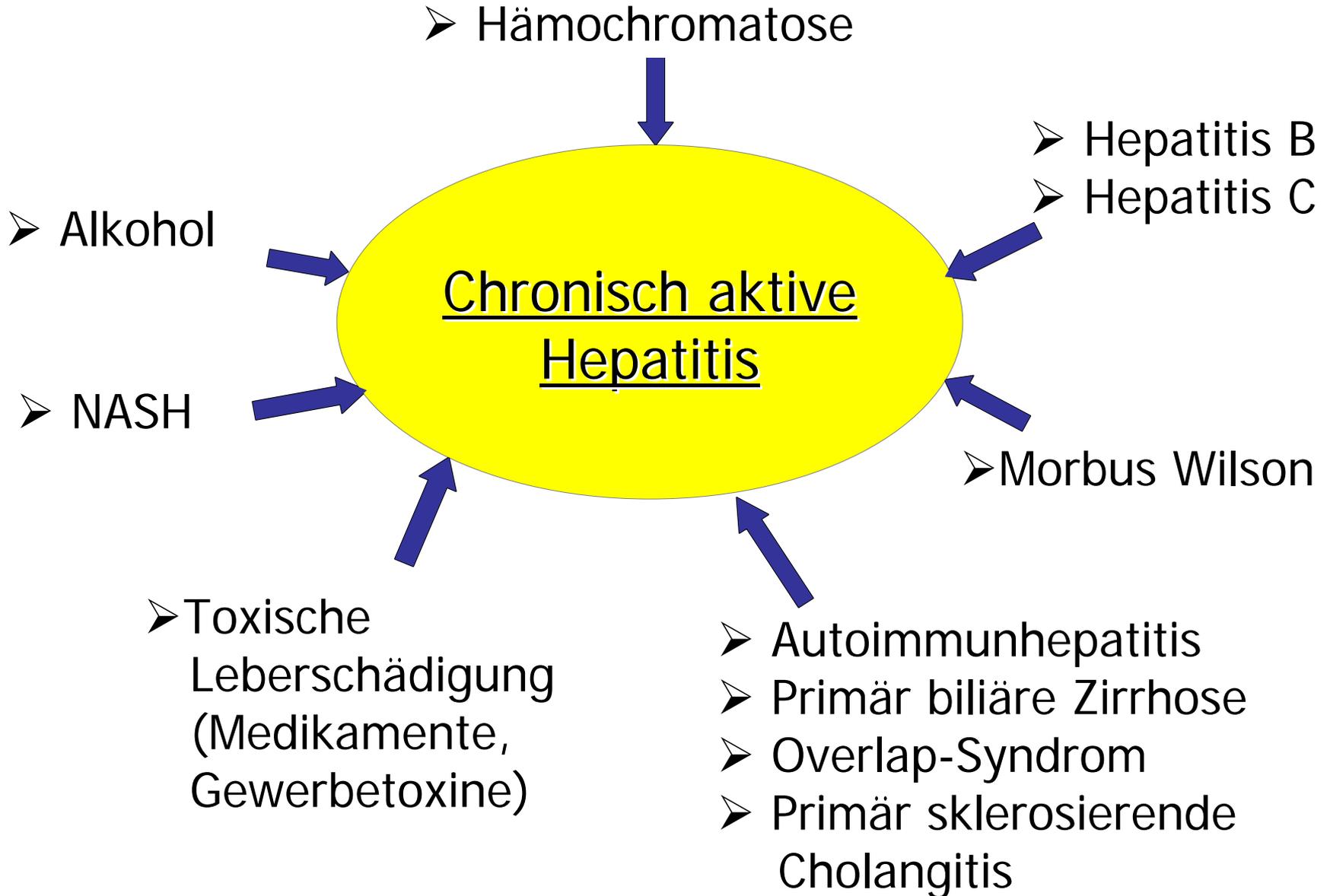
Gonadendysfunktion

Hämatopoesestörungen

Osteomalazie/-porose

Gerinnungsstörungen

Pigmentgallensteine



Alkoholkonsum

Alkoholabhängigkeit
1,7 Mio.

Alkoholmissbrauch
2,7 Mio.

riskanter Alkoholkonsum
4,9 Mio.

10%

3%

??%

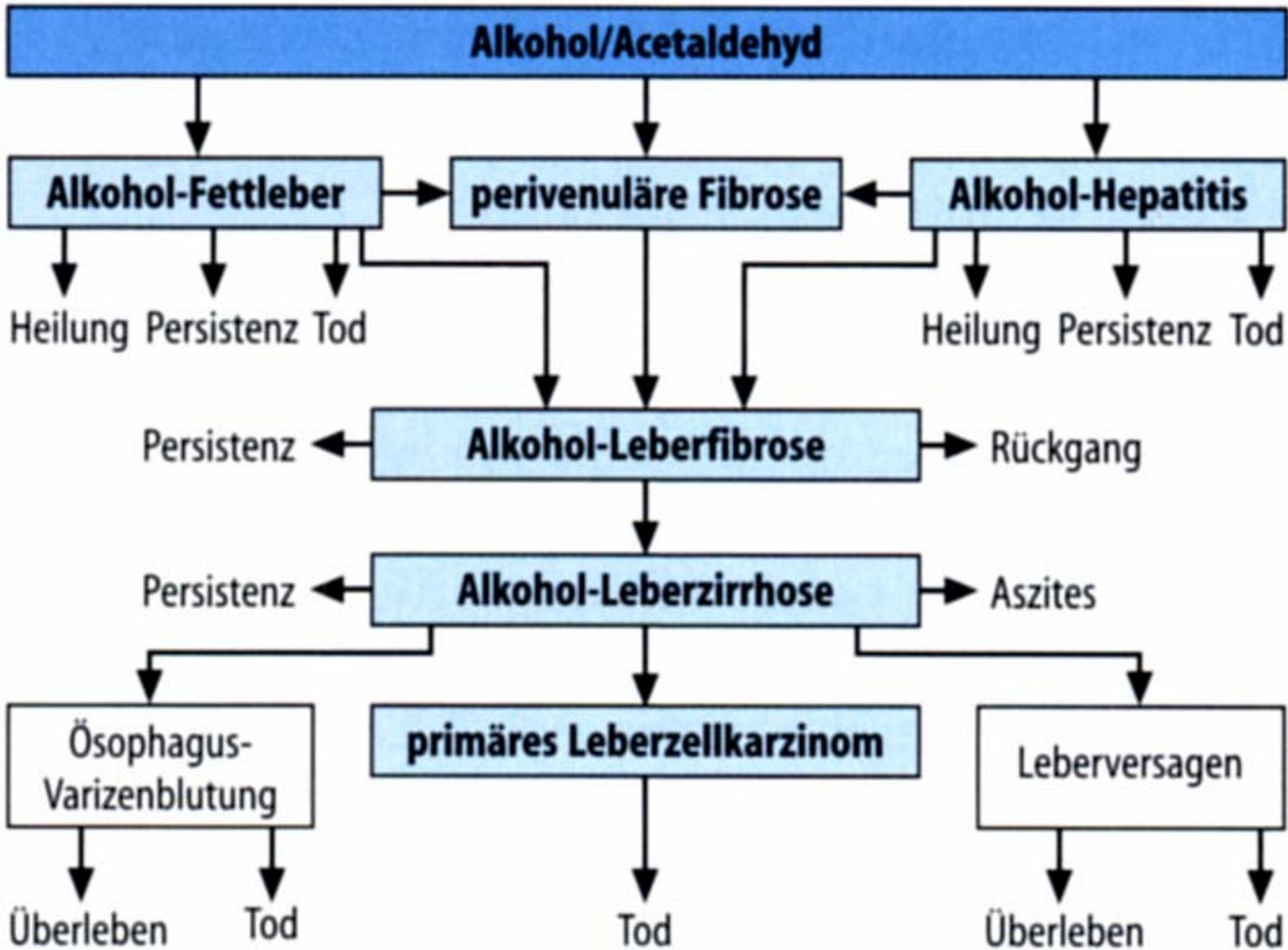
Alkohol-Leberzirrhose
170 000

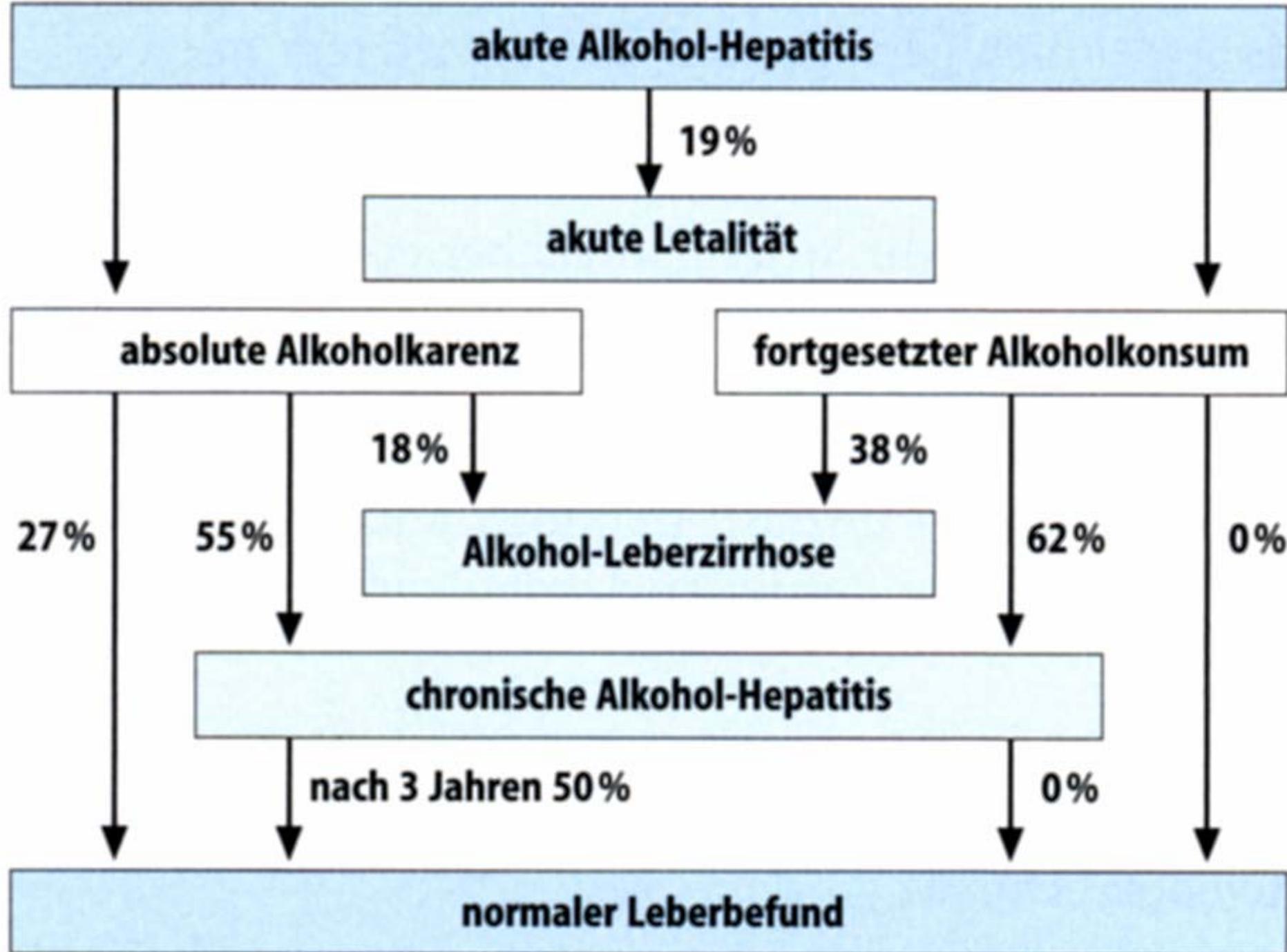
Alkohol-Leberzirrhose
80 000

Alkohol-Leberzirrhose
?

Alkohol-Leberzirrhose
> 250 000

Todesfälle durch Alkohol-Leberzirrhose
25 000/Jahr





Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)

Bei der NASH handelt es sich um das gemeinsame Auftreten eines Leberzellschadens (Leberverfettung, Leberzellnekrose), begleitet von entzündlichen Zellinfiltraten aus neutrophilen Granulozyten und mononukleären Zellen sowie einer unterschiedlich stark ausgeprägten Fibrose bei Nicht-Alkoholikern.
„Transaminasenerhöhung ungeklärter Ätiologie“
= 20 % NASH

NASH –

Nichtalkoholische Steatohepatitis

- nicht durch Alkohol bedingte Fettleber
- Spektrum: Steatose ohne Entzündung, nicht alkoholische Steatohepatitis ohne und mit Fibrose, Fettleberzirrhose
- NASH: Alkoholkonsum < 20 g/die
- meist mit metabolischem Syndrom assoziiert
- 20 – 30 % der Erwachsenen in der westlichen Welt haben vermehrt Fetteinlagerung in der Leber
- 3 % NASH
- 60 – 70 % der Adipösen haben Fettleber

NASH-Ursachen

- Übergewicht
- metabolisches Syndrom
- Diabetes mellitus Typ 2
- Hyperlipidämie
- Medikamente: Steroide, MTX, Tamoxifen
- Kurzdarmsyndrom nach Operation
- totale parenterale Ernährung
- rasche Gewichtsabnahme
- idiopathisch (kein bekannter Risikofaktor)
- NASH Hauptursache für kryptogene Zirrhose

Pathogenese NASH

- Komplexe Pathogenese
- Interaktionen zwischen Fettgewebe und Hepatozyten
- Insulinresistenz mit Lipidakkumulation
- Störung des intrahepatischen Fettsäuremetabolismus sowie intrahepatische Entzündungsreaktion
- reaktive Sauerstoffspezies triggern Steatohepatitis
- Eine verfettete Leber ist anfälliger für andere Ursachen einer Leberschädigung.
- Fettleber: > 70 % der Hepatozyten verfettet

Diagnostik NASH

- Leberhistologie: Staging und Grading
- Labordiagnostischer Ausschluss anderer Lebererkrankungen
- Leberbiopsie: Für die Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading) und die Bestimmung des Fibrosegrades (Staging) stellt die Leberbiopsie den „Goldstandard“ dar.

Therapie NASH

- keine etablierte medikamentöse Therapie vorhanden
- Beseitigung des Übergewichtes sowie Optimierung der Einstellung des Diabetes mellitus
- maximaler Gewichtsverlust von 1,5 kg pro Woche
- Fruchtsäfte und Obst begünstigen Leberverfettung wegen hohem Fruktosegehalt
- Metformin und Glitazone \longrightarrow günstiger Effekt auf Lebersteatose bei Diabetes mellitus
- kein therapeutischer Langzeiteffekt: Ursodeoxycholsäure, Simvastatin, Pioglitazon
- Günstig: Vitamin E: 800 E/Tag
- sportliche Aktivitäten, körperliche Betätigung

Hepatitis A (Hepatitis A-Virus, HAV)

HAAg	Hepatitis A-Antigen
Anti-HAV	Hepatitis A-Antikörper
Anti-HAV, IgM	Hepatitis A-Antikörper (akuter Infekt)

Hepatitis B (Hepatitis B-Virus, HBV)

HBsAg	Hepatitis B-Antigen (Hülle)
Anti-HBs	Antikörper gegen HBsAg
HBeAg	Hepatitis B-Antigen (Teil des Core-Proteins, Marker für eine aktive Replikation)
Anti-HBe ¹⁾	Antikörper gegen HBeAg (Marker für Viruselimination)
Anti-HBc	Antikörper gegen HBcAg (HBcAg: Core-Protein, im Serum nicht nachweisbar)
Anti-HBc, IgM	IgM Antikörper gegen HBcAg, zeigt eine akute Infektion an. Die Persistenz > 6 Monate deutet auf eine chronische Hepatitis
HBV DNA	Hepatitis B-Virus-DNA (gemessen mit „Spot-Hybridisierung, bDNA oder Polymerasekettenreaktion)

Hepatitis C (Hepatitis C-Virus, HCV)

HCAg	Hepatitis C-Antigen (kann wegen der geringen Konzentration der Viren im Serum nicht gemessen werden)
Anti-HCV ²⁾	Antikörper gegen verschiedene Proteine des Hepatitis C-Virus
HCV RNA	Hepatitis C-Virus-RNA (gemessen mit der Polymerasekettenreaktion und vorgeschalteter reverser Transkription [rT/PCR], oder bDNA[branched DNA Test], oder Transkriptions-mediierter Amplifikation [TMA]. Beweist eine aktive Replikation. Titer, Genotyp.

Hepatitis D (Hepatitis D-Virus, HDV)

HDAg	Hepatitis D-Antigen
Anti-HDV	Antikörper gegen HDV
Anti-HDV, IgM	Antikörper gegen HDV (bei akutem Infekt)

Hepatitis E (Hepatitis E-Virus, HEV)

Anti-HEV	Antikörper gegen HEV
----------	----------------------

Virushepatitis A, B, C, D, E

Hepatitis	A	B	C	D	E
Familie	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroid	Calicivirus
Ø	27 nm	42 nm	40–60 nm	36 nm	32–34 nm
Nukleinsäure	RNA-Einzelstrang, linear	DNA-Doppelstrang, zirkulär	RNA-Einzelstrang, linear	RNA-Einzelstrang, zirkulär	RNA-Einzelstrang, linear
Inkubationsdauer (mittlere)	14–45 d (30 d)	30–180 d (70 d)	14–180 d (50 d)	--- ¹	14–60 d (40 d)
Übertragung – fäkal-oral	ja	nein	nein	nein	ja
– Blut	nein ²	ja	ja	ja	nein ³
– vertikal	nein ³	ja	ja	ja	nein ³
– sexuell	nein ⁴	ja	ja ⁴	ja	nein ³
Antigene	HAAg	HBsAg, HBeAg	---	HDAg	HEAg
Antikörper	Anti-HAV Anti-HAV, IgM	Anti-HBs Anti-HBe Anti-HBc Anti-HBc IgM	Anti-HCV, Anti-HCV IgM ⁶⁾	Anti-HDV Anti-HDV, IgM	Anti-HEV
fulminante Hepatitis	0,001–0,5%	0,5–1,0%	0,5–1,0%	1–3–25%	2% (25%–?)
abheilende akute Hepatitis	>99%	>90%	5–15%	50–80%	>95%
chronisch aktive Hepatitis	0%	<10%	75–85%	20–50%	? (<5%)
Leberzirrhose	<0,1%	1%	5–30%?	10%?	?
aktive Impfung	ja	ja	nein	nein	nein
passive Impfung	ja ⁵⁾	ja	nein	nein	nein

Hepatitis E

- Übertragung fäkal-oral oder durch verunreinigtes Trinkwasser
- Verzehr infizierten Fleisches oder von Innereien (Wildschweine, Rehe, Schweinefleisch)
- Inkubationszeit 2 – 8 Wochen
- auch chronische Verläufe möglich
- prolongierter Ikterus
- III. Trimenon der Schwangerschaft → fulminantes Leberversagen, erhöhte Mortalität bis 25 %
- keine spezifische Therapie bekannt

Chronisch aktive Hepatitis C

Definition:

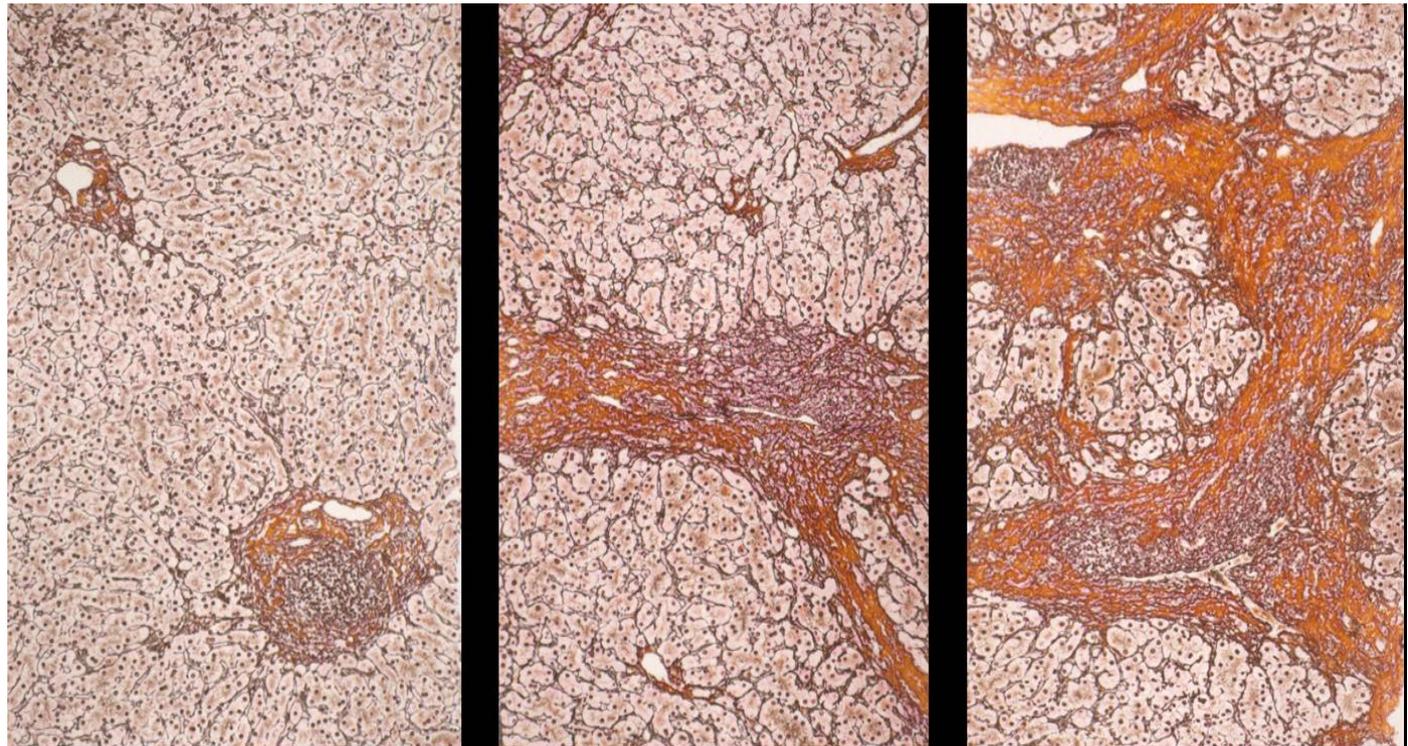
Chronische Virusinfektion durch ein RNA-Virus (HCV), in der Regel symptomarm, einhergehend mit wechselnd erhöhten Transaminasen über mindestens 6 Monate als Folge einer häufig klinisch inapparenten akuten Infektion.

Chronische Hepatitis C, Fibrosestadium (modifizierte Gomori-Versilberung)

Stadium 1

Stadium 3

Stadium 4

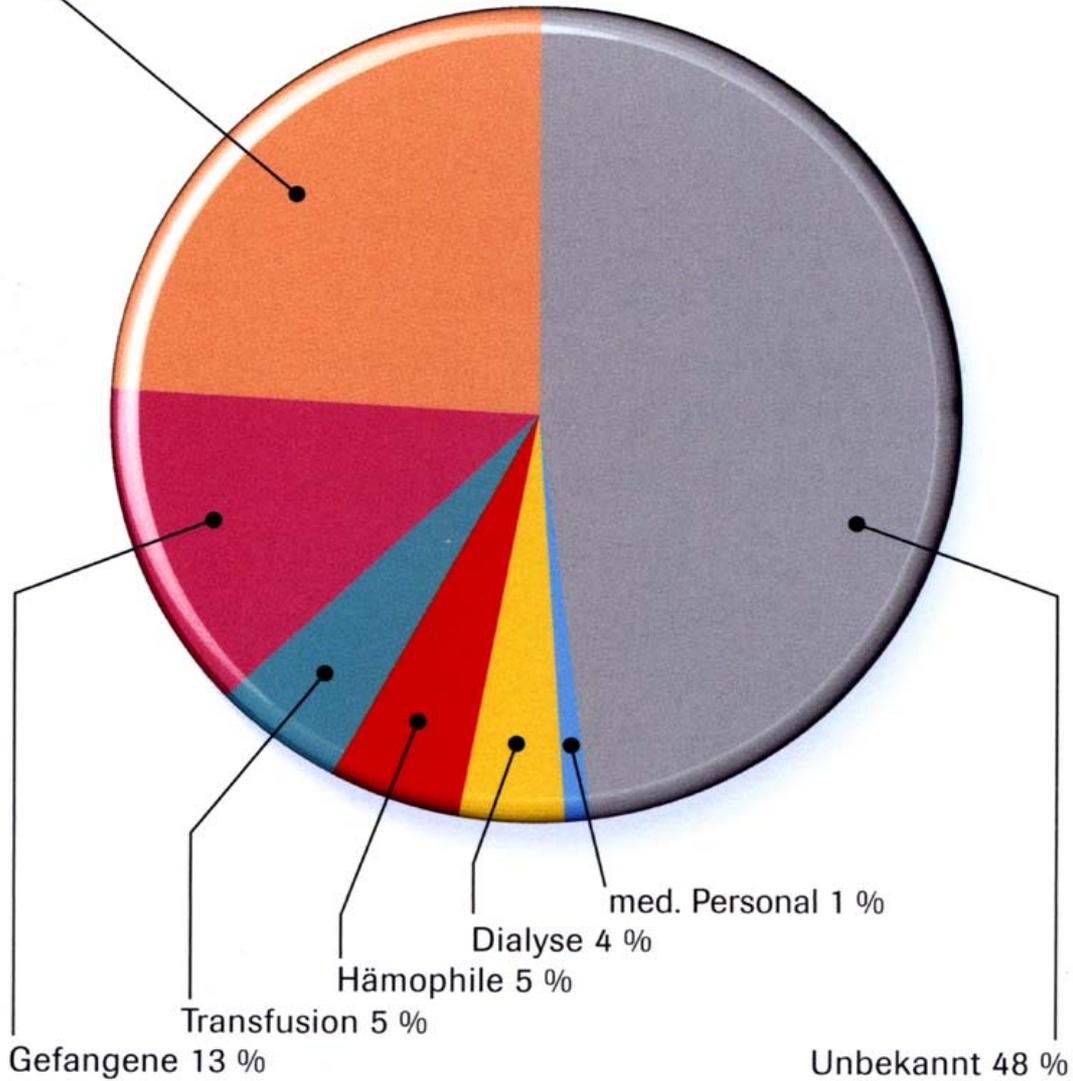


Epidemiologie der HCV-Infektion

- weltweit 200 Mio. Menschen mit HCV infiziert
- Prävalenz 1 – 1,5 % in der Welt
- Deutschland ca. 500.000 HCV Infizierte
- Prävalenz 0,5 %
- etwa 16.500 akute HCV-Infektionen/Jahr
- Genotyp 1 b mit über 50 % in Deutschland am häufigsten

Hepatitis C in der deutschen Bevölkerung

i.v. Drogenkonsum 24 %



Risikogruppen mit hoher HCV-Prävalenz

- Hämophile 70 – 90 %
- i.v. Drogenabhängige 50 – 90 %
- HIV Infizierte 90 %
- Alkoholiker 30 %
- Dialysepatienten 5 – 30 %
- Homosexuelle 4 – 15 %
- Patienten mit HCC 50 – 70 %
- Medizinisches Personal 1 %
- Blutspender 0,5 %

- In etwa 40 % der Fälle wird die Hepatitis C-Infektion durch kontaminierte Nadeln bei i.v.-Drogenkonsum, Tätowierungen oder akzidentellen Nadelstichverletzungen übertragen.
- Die Übertragung durch nichtinaktivierbare Blutprodukte spielt heute nur eine untergeordnete Rolle (<5 %), - PCR: HCV-RNA-Nachweis
- in 30 % der Fälle unklare Infektionsquelle

HCV-Übertragungsrisiko
bei Nadelstichverletzung:

5,4 %

Risiko Hepatitis C Infektion durch eine infizierte Blutkonserve zu erwerben:

1:1.000.000

Leben mit Hepatitis C

ohne Probleme:



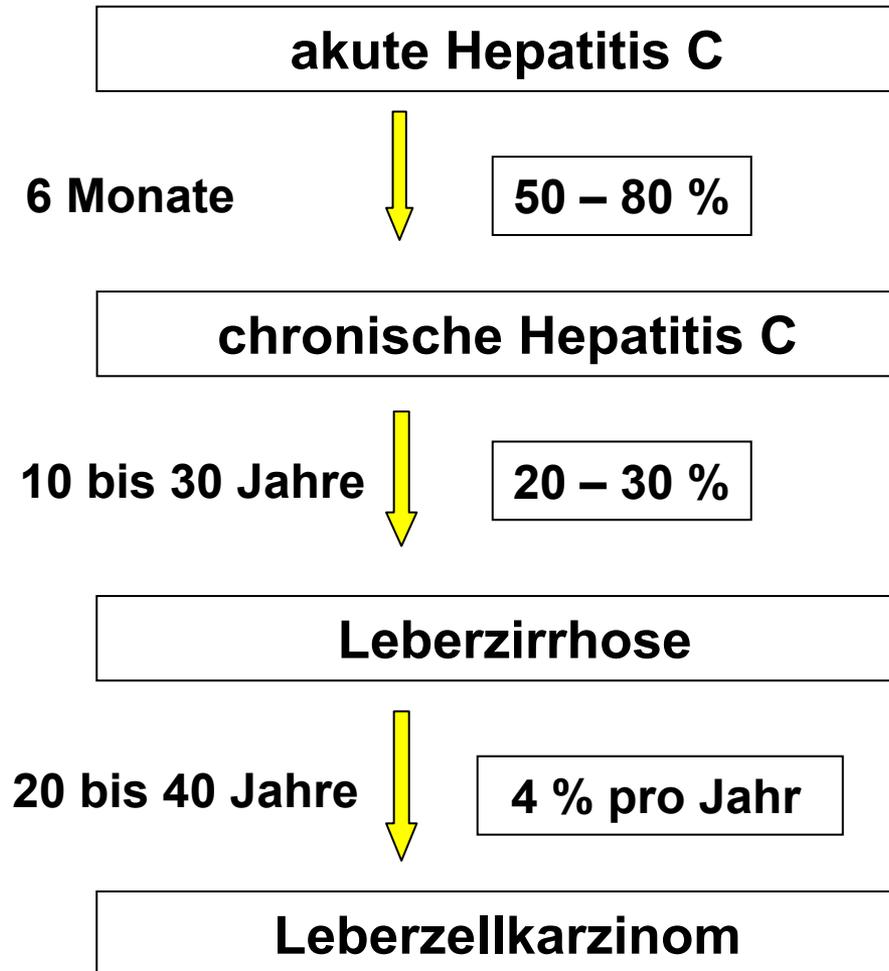
- fast alle Berufe
- normale Kontakte (Umarmen, Küsschen,...)
- gemeinsame Benutzung von Besteck und Geschirr
- Schwimmbad, Sauna, ...
- übliche Toilettenhygiene

Vorsicht:



- gemeinsame Nutzung von Rasierapparaten und -klingen, Nagelscheren und Zahnbürsten
- blutende Wunden
- benutzte Spritzen, Kanülen (getrocknetes Blut !)

Natürlicher Verlauf der Hepatitis C



Beschwerden bei chronisch aktiver Hepatitis C

- in der Regel wenige Symptome
- Leitsymptome:
 - allgemeine Müdigkeit
 - Kraftlosigkeit
 - schlechtes Ausdauerleistungsvermögen
- rechtsseitige Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz
- Gelenkbeschwerden

Chronische aktive Hepatitis C

1. geringe bis mäßige Erhöhung der Aminotransferasen
2. keine Korrelation zwischen Transaminasenerhöhung und histologischer Schwere des Leberschadens
3. Auch bei normalen Aminotransferasen kann histologisch ein Leberschaden mit hoher entzündlicher Aktivität vorliegen.

Diagnostik der Hepatitis C

Wann?

- Abklärung erhöhter Aminotransferasen
- Abklärung erniedrigter Lebersyntheseparameter
- unklare chronische Lebererkrankung
- Transmissionsrisiken (Bluttransfusionen, Gabe von Blutprodukten,
- intravenöser Drogenkonsum, Sexualkontakte mit HCV-Positiven)

Klassisches Suchverfahren:

Beweis für Infektion:

Therapiemanagement:

Anti-HCV

HCV-RNA

HCV-Genotyp,

Quantifizierung der HCV-RNA

Prävalenz der HCV-Genotypen in Deutschland

HCV – 1 a 19 %

HCV – 1 b 46 %

HCV – 2 a 4 %

HCV – 2 b 3 %

HCV – 2 c 6 %

HCV – 3 18 %

HCV – 4 4 %

HCV – 5 und HCV – 6 sehr selten in
Mitteleuropa

Bestimmung der HC-Viruslast

- HCV-RNA-Titer bedeutsam für Beurteilung des Erfolges einer antiviralen Therapie
- keine Relevanz für Prognose der Hepatitis C
- ständige HCV-RNA-Titerbestimmungen bei einem unbehandelten, nur unter Beobachtung stehenden Patienten sinnlos

Pegylierte Interferone

- Die Eliminationshalbwertszeit des Standardinterferons beträgt 8 Stunden
- Peginterferon alpha-2a
Eliminationshalbwertszeit: 60 – 80 Stunden
- Peginterferon alpha-2b
Eliminationshalbwertszeit: 30 – 40 Stunden
- Vorteile:
 - gleichmäßige Wirkungsspiegel
 - bessere Verträglichkeit
 - einmalige Gabe pro Woche





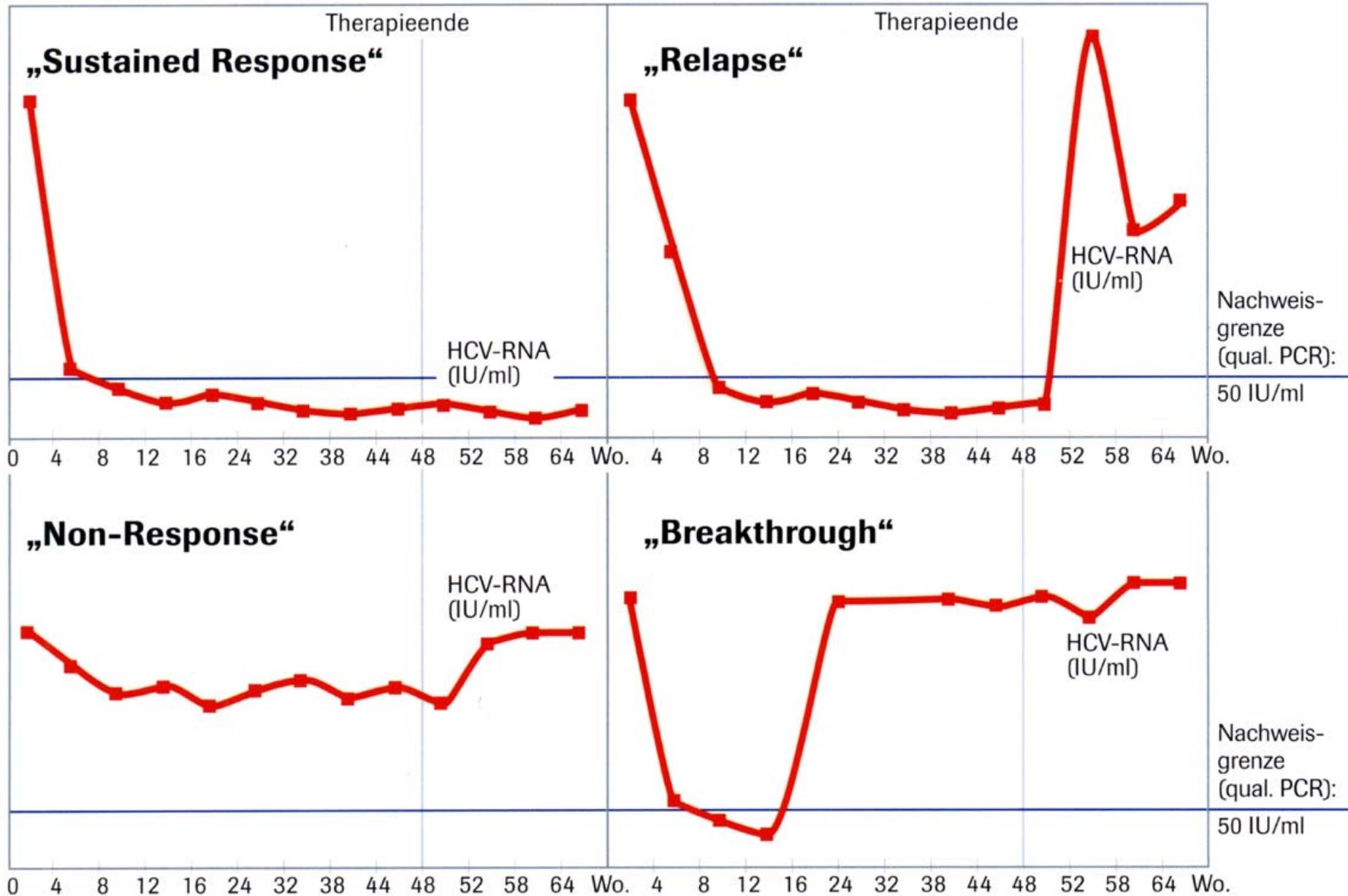
Absolute Kontraindikationen für pegyliertes Interferon alpha

- Leberzirrhose Child B und C
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Alkoholabusus
- aktueller intravenöser Drogenabusus
- Depression, Psychosen, cerebrales Anfallsleiden
- schwere Allgemeinerkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Autoimmunhepatitis
- Funktionierendes Nierentransplantat
- Leukopenie $< 1,5 \times 10^9$ Gpt/l
- Thrombopenie $< 50 \times 10^9$ Gpt/l
- chronische Hepatitis C spielt keinerlei Rolle für die Gesamtprognose des Patienten

Chronisch aktive Hepatitis C Therapieziel

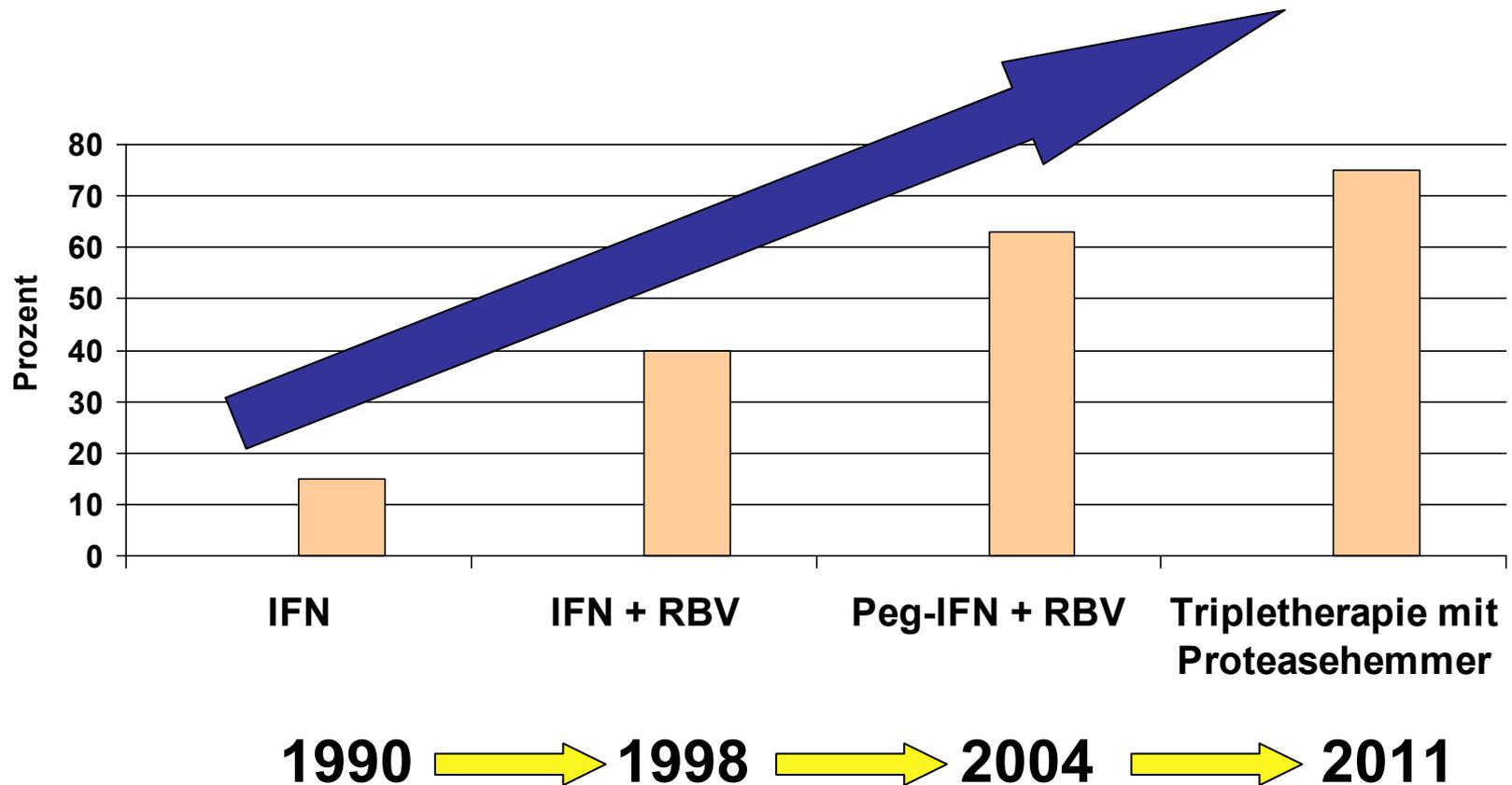
Primäres Ziel einer antiviralen Therapie bei chronisch aktiver Hepatitis C ist der fehlende Nachweis Hepatitis C-spezifischer RNA im Serum 6 Monate nach Therapieende.

Schematische Verläufe der Viruslast



Hepatitis-C-Therapie

Heilungschancen früher und heute



HCV Genotyp 1
oder 4-6

nach 12 Wochen HCV
RNA negativ oder Abfall
der Viruslast um
mindestens 2 log-Stufen

nach 24 Wochen
HCV RNA negativ

Fortführung der
Therapie über
insgesamt 48 Wochen

nach 24 Wochen
HCV RNA positiv

Abbruch der
Therapie

nach 12 Wochen kein
Abfall der Viruslast um
mindestens 2 log-Stufen

Abbruch der
Therapie

HCV Genotyp 1
und Viruslast
< 600'000 IU/ml

nach 4 Wochen
HCV RNA positiv

nach 4 Wochen
HCV RNA negativ

verkürzte
Therapiedauer von
24 Wochen

HCV Genotyp 2
oder 3

nach 4 Wochen
HCV RNA positiv

nach 4 Wochen
HCV RNA negativ

24 Wochen
Therapiedauer

12-24 Wochen
Therapiedauer

Triple Therapie Hepatitis C 1

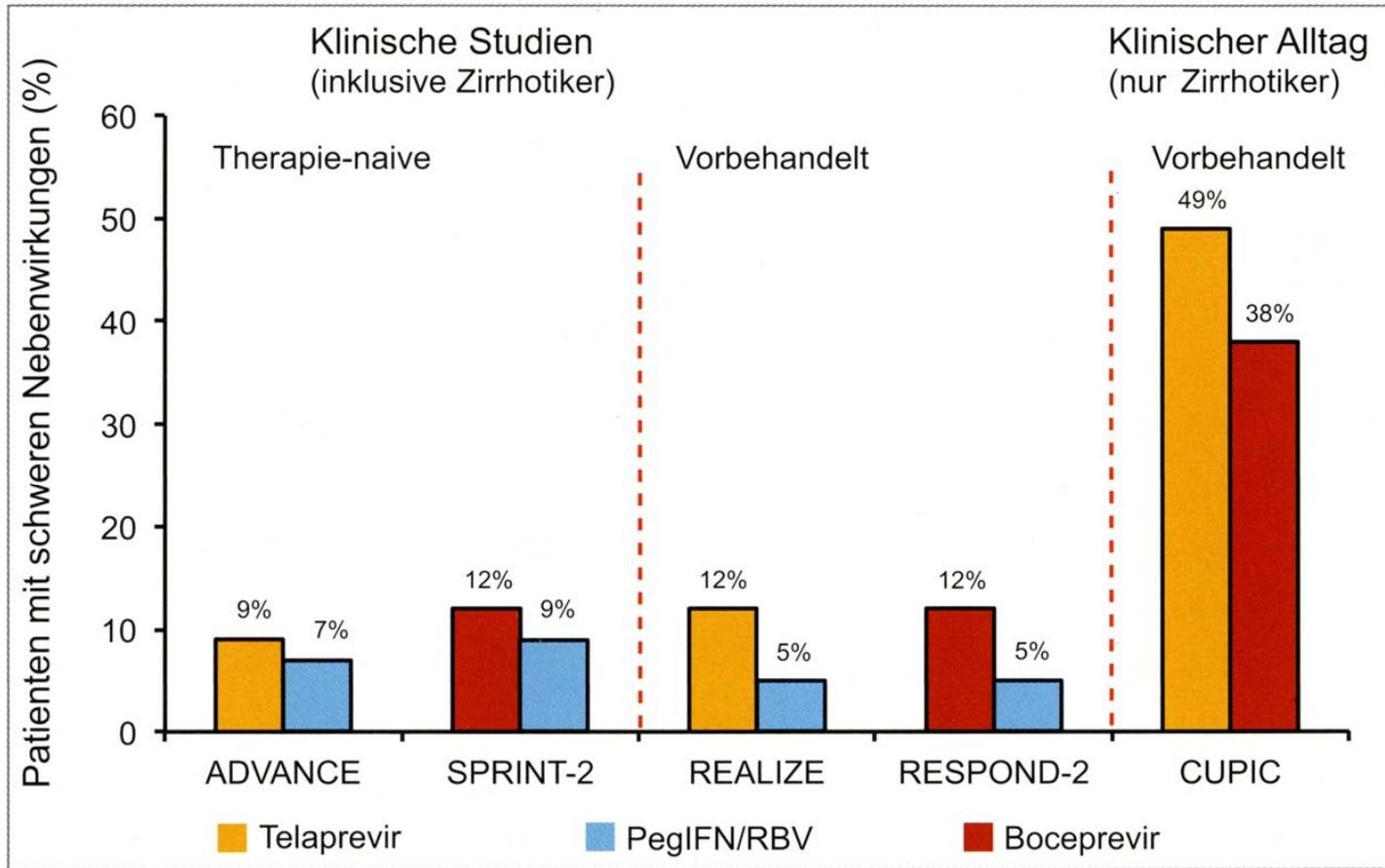


Abbildung 3: CUPIC: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Tripletherapie bei Patienten mit Leberzirrhose im klinischen Alltag vs. Studien.

Triplettherapie mit BOCEPREVIR plus pegIFN/RBV bei unvorbehandelten Patienten ohne Zirrhose

Stopregel beachten

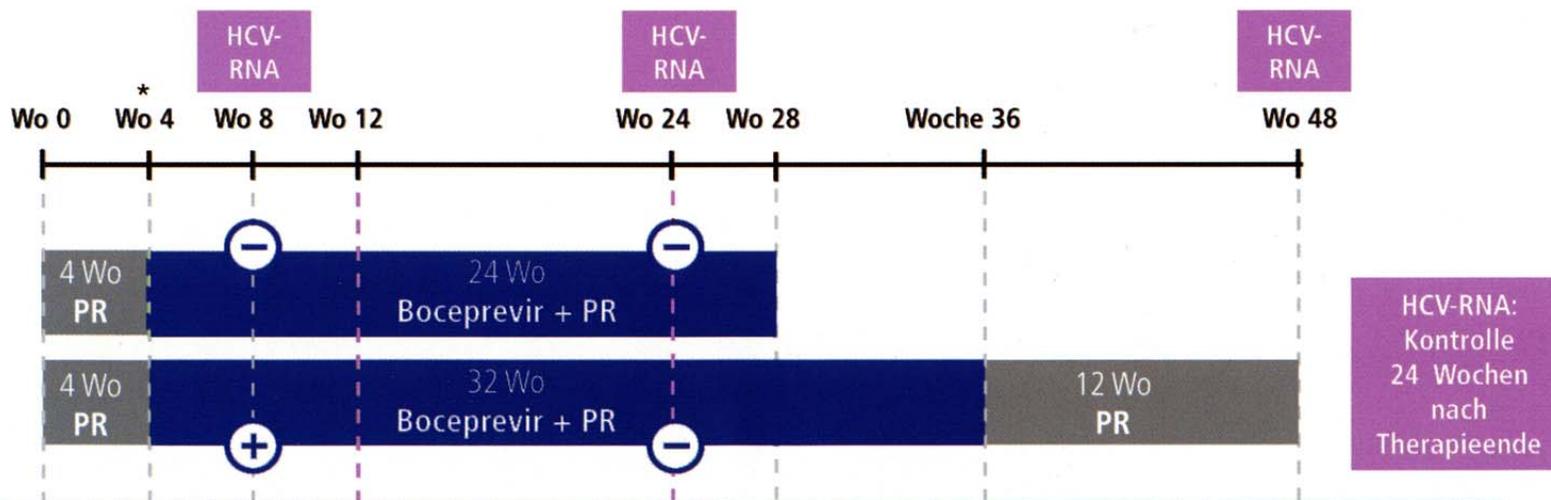
Absetzen aller Medikamente, wenn zu

- Woche 12 HCV-RNA ≥ 100 IE/ml
- Woche 24 HCV-RNA nachweisbar

⊖ HCV-RNA nicht nachweisbar

⊕ HCV-RNA nachweisbar

PR: pegIFN + Ribavirin



* HCV-RNA zu Woche 4 negativ: ggf. pegIFN + Ribavirin ohne Boceprevir

Abbildung 1: Unvorbehandelte Patienten ohne Zirrhose

Tripletherapie mit BOCEPREVIR plus pegIFN/RBV bei vorbehandelten Patienten mit Relaps/ Partieller Response ohne Zirrhose

Stoppregel beachten

Absetzen aller Medikamente, wenn zu

- Woche 12 HCV-RNA ≥ 100 IE/ml
- Woche 24 HCV-RNA nachweisbar

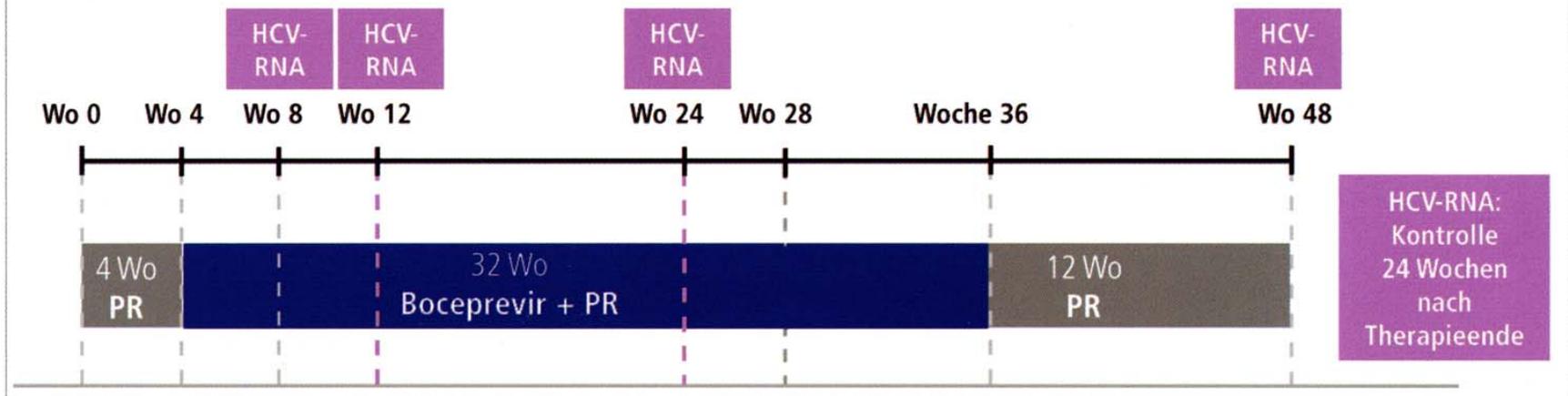


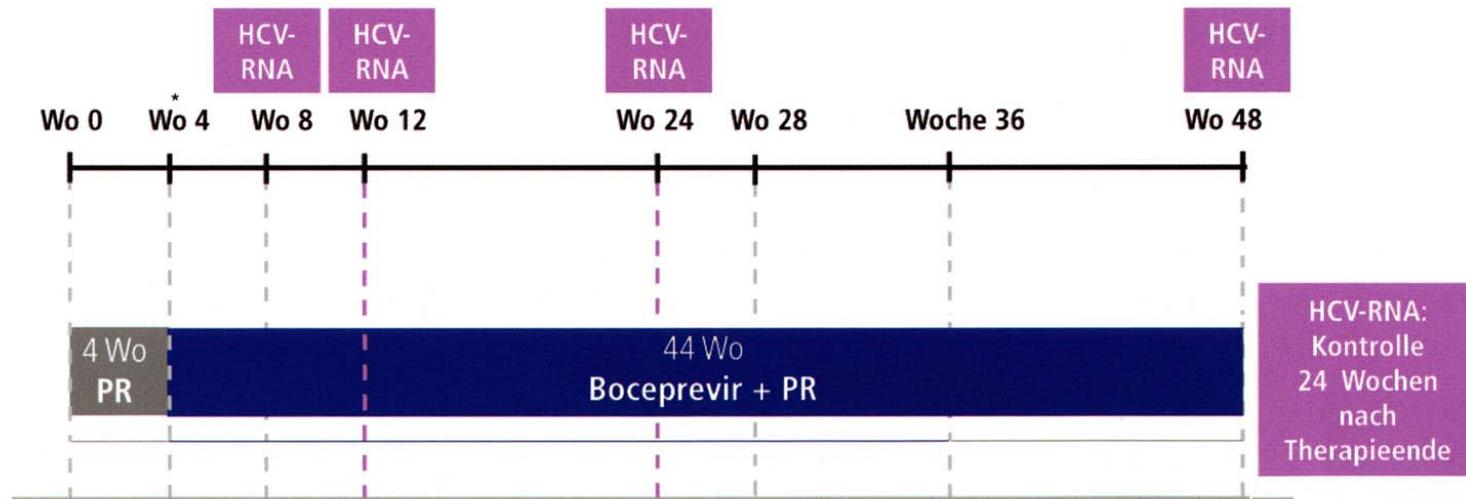
Abbildung 2: Partielle Response oder Relapse in der Vortherapie, keine Zirrhose

Tripletherapie mit BOCEPREVIR plus pegIFN/RBV bei vorbehandelten Patienten mit Nullresponse und/oder Zirrhose

Stoppregel beachten

Absetzen aller Medikamente, wenn zu

- Woche 12 HCV-RNA ≥ 100 IE/ml
- Woche 24 HCV-RNA nachweisbar



* Abfall HCV-RNA < 1 log + negative Prädiktoren z.B. Nullresponder und fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose ggf. Therapieabbruch wegen hoher Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung/Therapieversagen (>90 %).

Abbildung 3: Null-Response in der Vortherapie und Patienten mit Zirrhose

Tripletherapie mit Telaprevir in Kombination mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin

Stoppregel beachten

Absetzen aller Medikamente, wenn zu

- Woche 4 und 12: HCV-RNA >1.000 IE/ml
- Woche 24: HCV-RNA nachweisbar

- ⊖ HCV-RNA nicht nachweisbar
- ⊕ HCV-RNA nachweisbar

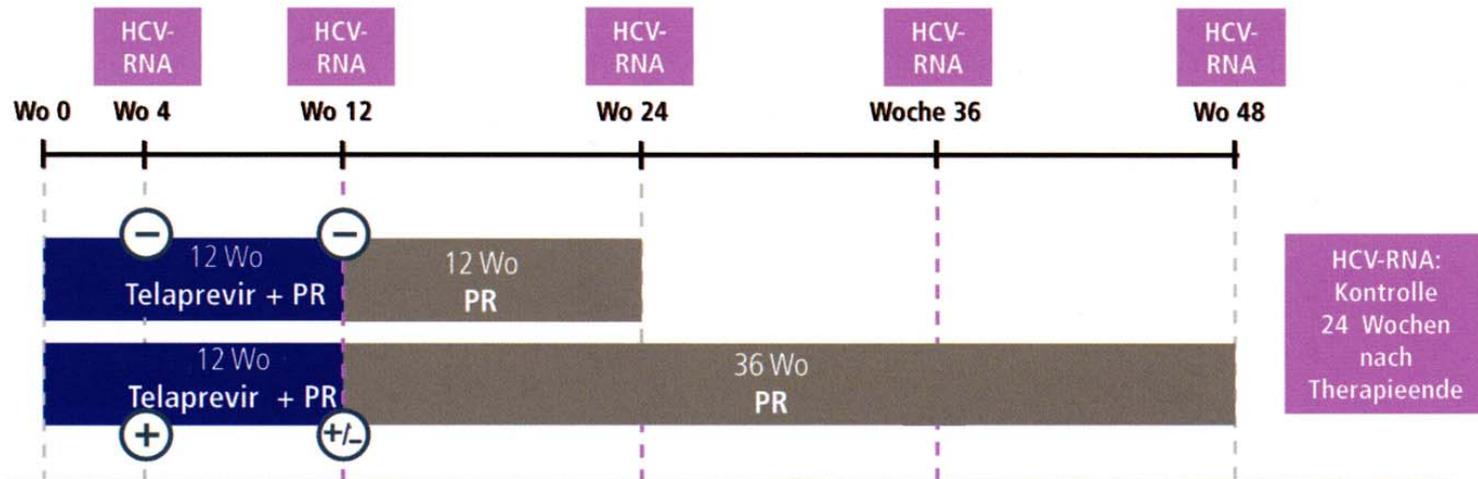
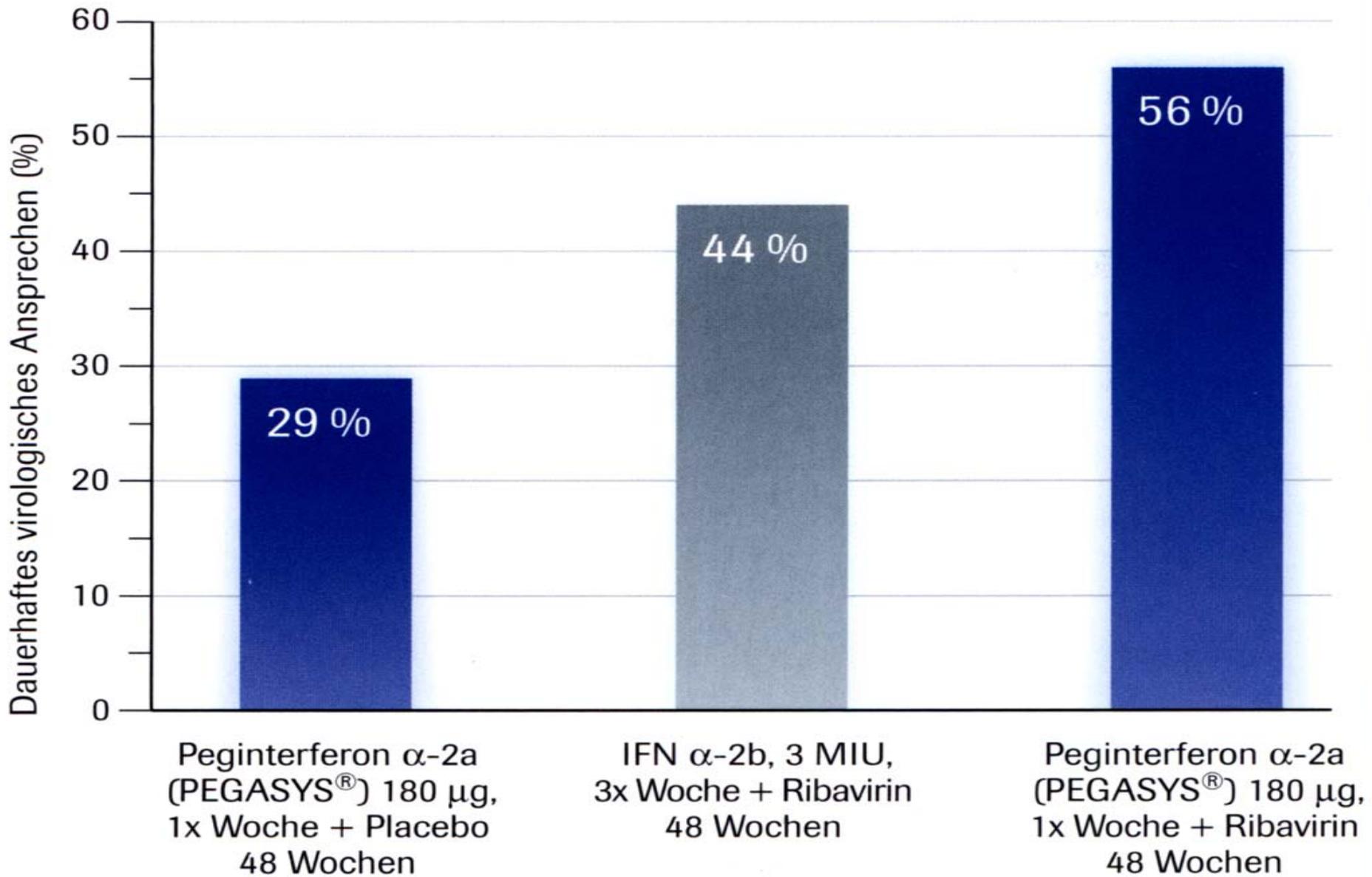
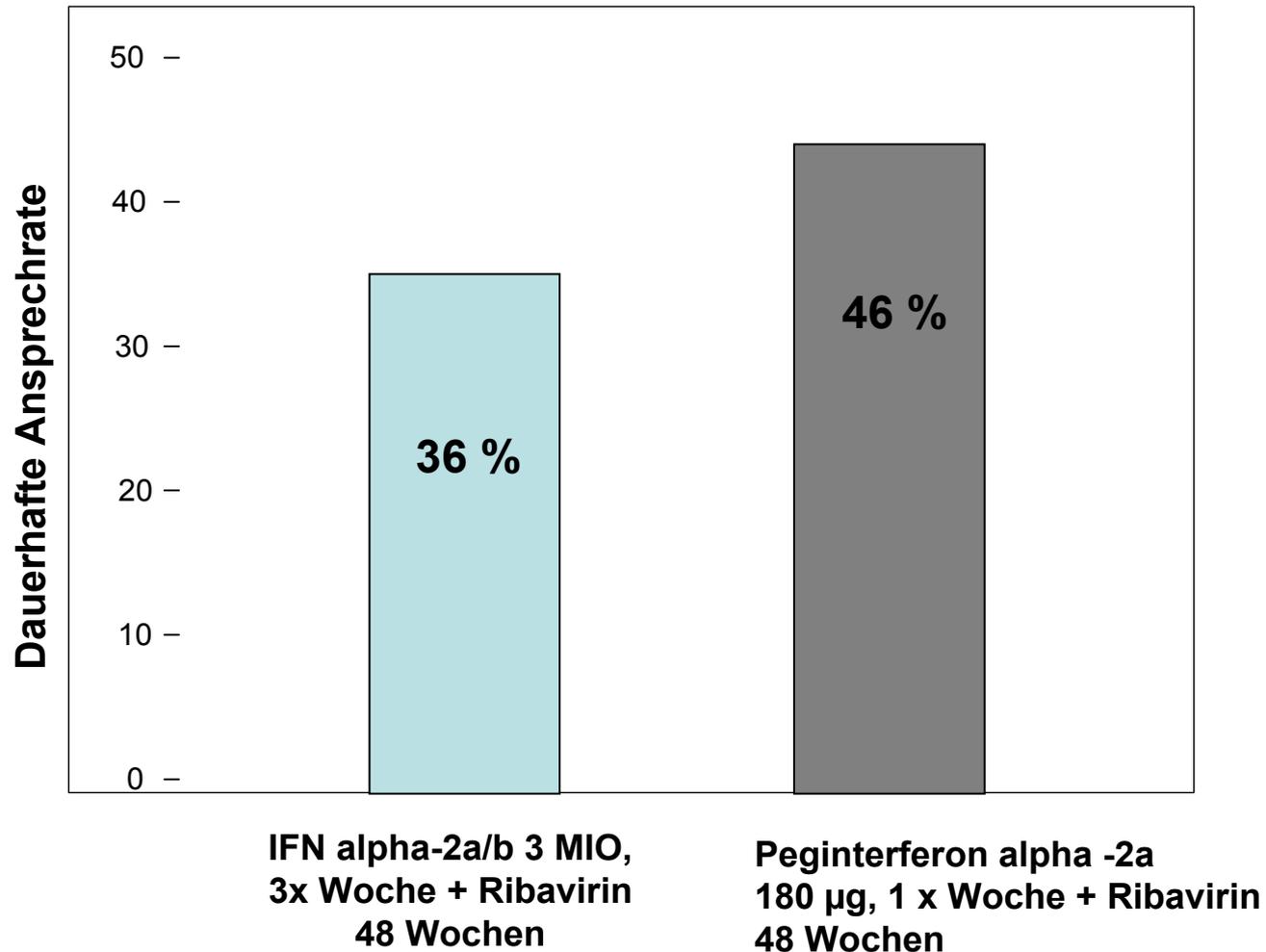


Abbildung 4: Unvorbehandelte Patienten und Patienten mit Relapse, keine Zirrhose

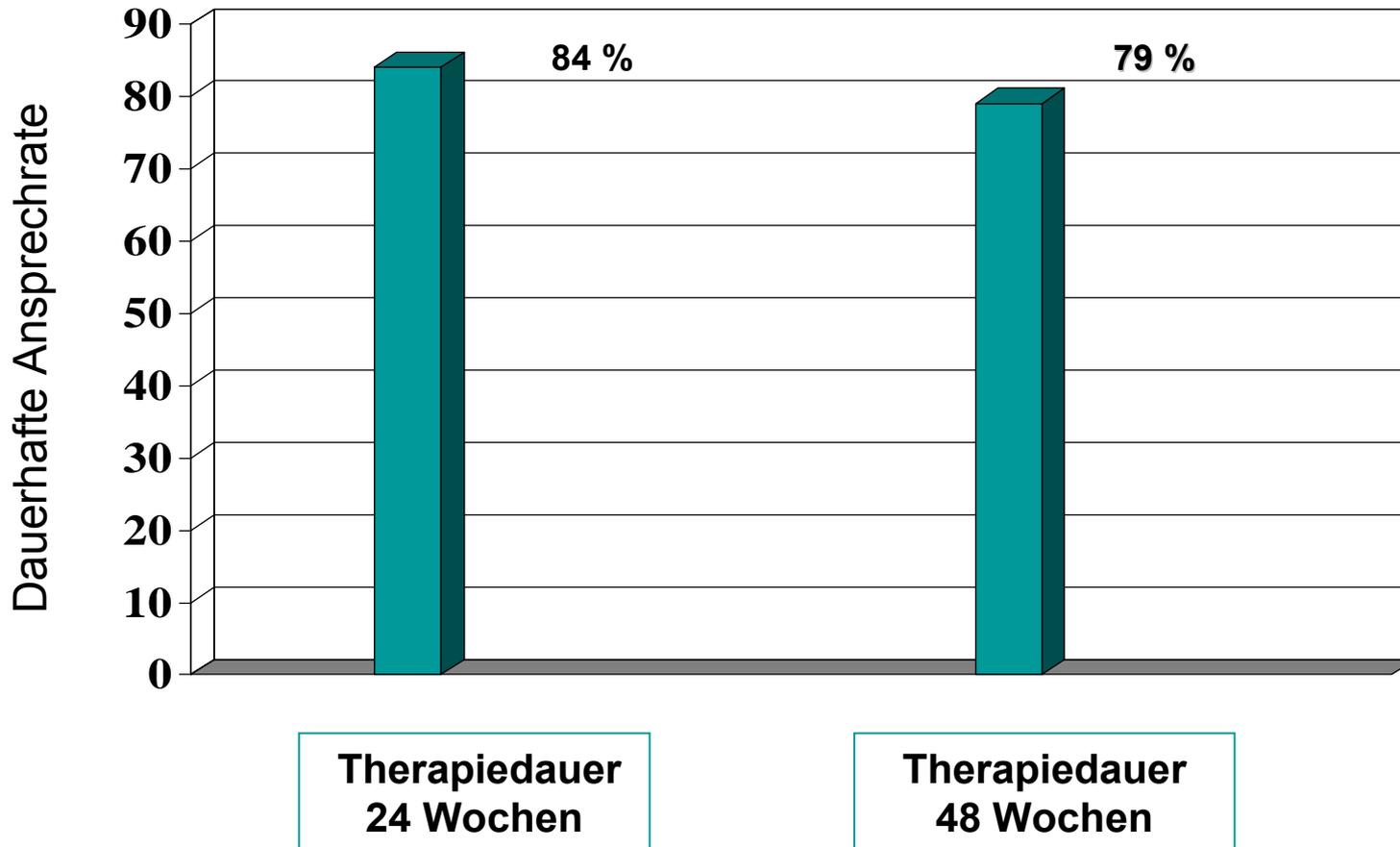
Kombinationstherapie mit Peginterferon α -2a (PEGASYS[®]) und Ribavirin



Kombinationstherapie mit Peginterferon alpha-2 a und Ribavirin bei Genotyp 1



Kombinationstherapie mit Peginterferon-alpha 2a und Ribavirin bei Genotyp 2/3



Therapie der chronischen Hepatitis C – Subtyp 1

- Ergänzung der bisherigen Standardtherapie mit pegyliertem Interferon-Alpha und Ribavirin durch die Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir
- Dreifachtherapie (Tripletherapie) steigert Heilungsrate bei therapienaiven Patienten auf 70 – 75 %, bei Relapsen auf 90 %
- Verkürzung der Therapiezeit
- Wirkung: Hemmung der NS3/4A Serin Protease
Direkter Angriff auf das Hepatitis C-Virus 
- Zulassung der Proteaseinhibitoren Juli bzw. September 2011

Therapie chronische Hepatitis C

Subtyp 1 - 2011

SPRINT 2 - Studie

(therapienaive Patienten)

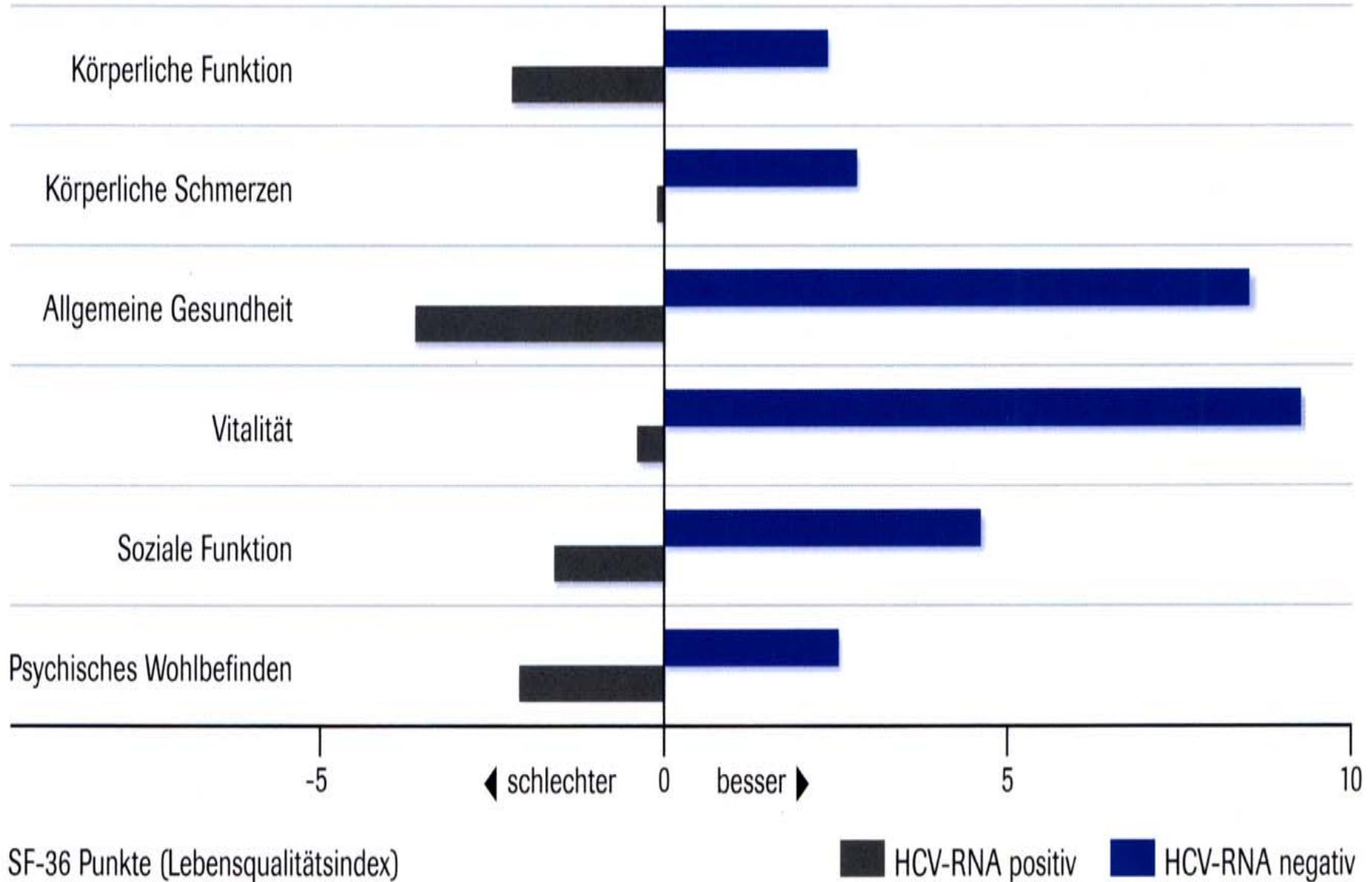
- SVR - Rate mit Proteasehemmer: 66 %
- SVR - Rate mit Standardtherapie: 38 %

RESPOND 2 – Studie

(erfolglos vorbehandelte Patienten)

- dreifache Steigerung der SVR-Rate (66 % vs. 21 %)
- Relapser: 75 % SVR
- Nonresponder: 52 % SVR
- Je stärker der Hämoglobinwert abfällt, umso besser die Chancen auf Heilung.

Lebensqualität



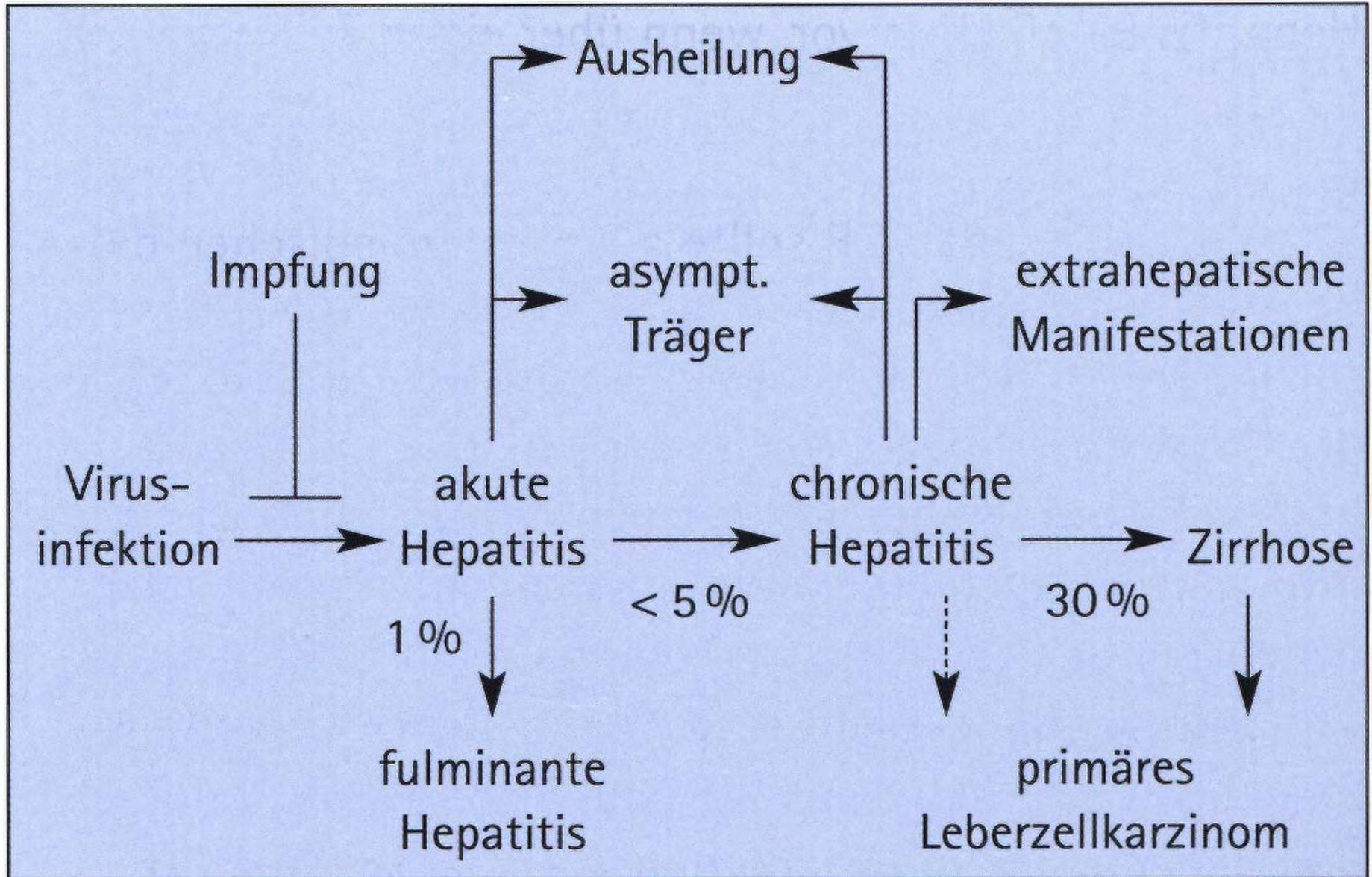
Therapie der akuten Hepatitis C

- hohe Chronifizierungsrate rechtfertigt antivirale Therapie
- Therapieschema:
 - 4 Wochen: 5 MIU Interferon alpha täglich, danach
 - 20 Wochen: 3 x 5 MIU Interferon alpha pro Woche
- Problem Therapiebeginn:
bis 4 Monate abwartende Haltung, scheint virologische Ansprechraten nicht zu verschlechtern
- ikterisch verlaufende akute Hepatitis C → spontane Heilungsrate bei 50 %

Vakzinierung und Hepatitis C

Aufgrund der hohen genetischen Variabilität des Hepatitis C-Virus mit multiplen Genotypen und Subtypen und der außerordentlichen intraindividuellen Virusheterogenität (Quasispezies) ist bislang keine effektive aktive Immunprophylaxe gegen das HCV möglich.

Klinischer Verlauf der Hepatitis B bei Infektion im Erwachsenenalter



Klinischer Verlauf der Hepatitis B-Infektion

- Der klinische Verlauf einer HBV-Infektion ist hochvariabel.
- Chronifizierungsrate im Erwachsenenalter: 5 %
- Häufig chronischer Verlauf bei perinatal oder im Kleinkind-alter erworbenen Infektionen (90 %).
- Immunologische Reaktionsfähigkeit des Wirtes entscheidet, ob akute HBV-Infektion ausheilt oder chronischer Verlauf eintritt.
- → zytopathische Effekte des Virus wenig bedeutungsvoll
- Spätkomplikationen: Leberzirrhose und primäres Leberzellkarzinom

Epidemiologie der Hepatitis B-Virusinfektion

- Weltweit sind 300 – 400 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis B-Virus infiziert.
- Etwa 1,2 Millionen Menschen sterben pro Jahr an den Erkrankungsfolgen.
- Deutschland: Niedrig-Endemiegebiet für Hepatitis B
- HBs Ag-Prävalenz: 0,6 % in BRD, ca. 600.000 Patienten mit chronischer Hepatitis B
- BRD: etwa 50.000 Neuinfektionen mit Hepatitis B-Virus pro Jahr
- Chronifizierungsrate bei Erwachsenen um 5 %
- 50.000 behandlungsbedürftige chronische Hepatitis B-Fälle

Notwendigkeit der Hepatitis B-Diagnostik

- Personen mit erhöhten Leberwerten und/oder Zeichen einer Hepatitis
- Patienten mit Leberzirrhose oder –fibrose
- Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
- Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HBV-Prävalenz
- Familien- und Haushaltsangehörige bzw. Sexualpartner HBV-Infizierter
- Medizinisches Personal
- Patienten in psychiatrischen Einrichtungen/Bewohner von Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte
- Homosexuelle Männer und/oder Personen mit häufig wechselnden Sexualkontakten
- Aktive und ehemalige i. v. Drogenbenutzer
- Dialysepatienten
- HIV- und/oder Hepatitis-C-Infizierte
- Empfänger von Organtransplantaten vor und nach Transplantation
- Blut- und Organspender
- Patienten vor bzw. während einer immunsuppressiven Therapie oder Chemotherapie
- Schwangere (HBsAG-Testung ab der 32. SSW)
- Neugeborene von HBsAg- und/oder isoliert anti-HBc-positiven Müttern

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

- ✓ HBs Ag
- ✓ Anti-HBc (gesamt)
- ✓ HBe Ag
- ✓ HBV-DNA

- Vor antiviraler Therapie:
- ✓ HBs Ag
 - ✓ HBe Ag
 - ✓ Anti-HBe
 - ✓ quantitative HBV-DNA
 - ✓ Anti-HDV

Die Quantifizierung der HBV-DNA ist bei chronischer Hepatitis B nur für die Therapieplanung und die Beurteilung der Infek-tiösität der Patienten bedeutsam.

Behandlungsindikationen bei chronisch aktiver Hepatitis B

- HBe Ag positiv, HBV-DNA positiv, meist deutlich $> 1.000.000$ Kopien/ml
- HBe Ag negativ, HBV-DNA positiv: $10.000 - 1.000.000$ Kopien/ml
- besondere Behandlungsbedürftigkeit
- deutliche Fibrose, Zirrhose, dekompensierte Zirrhose

Keine Behandlungsbedürftigkeit bei Hepatitis B

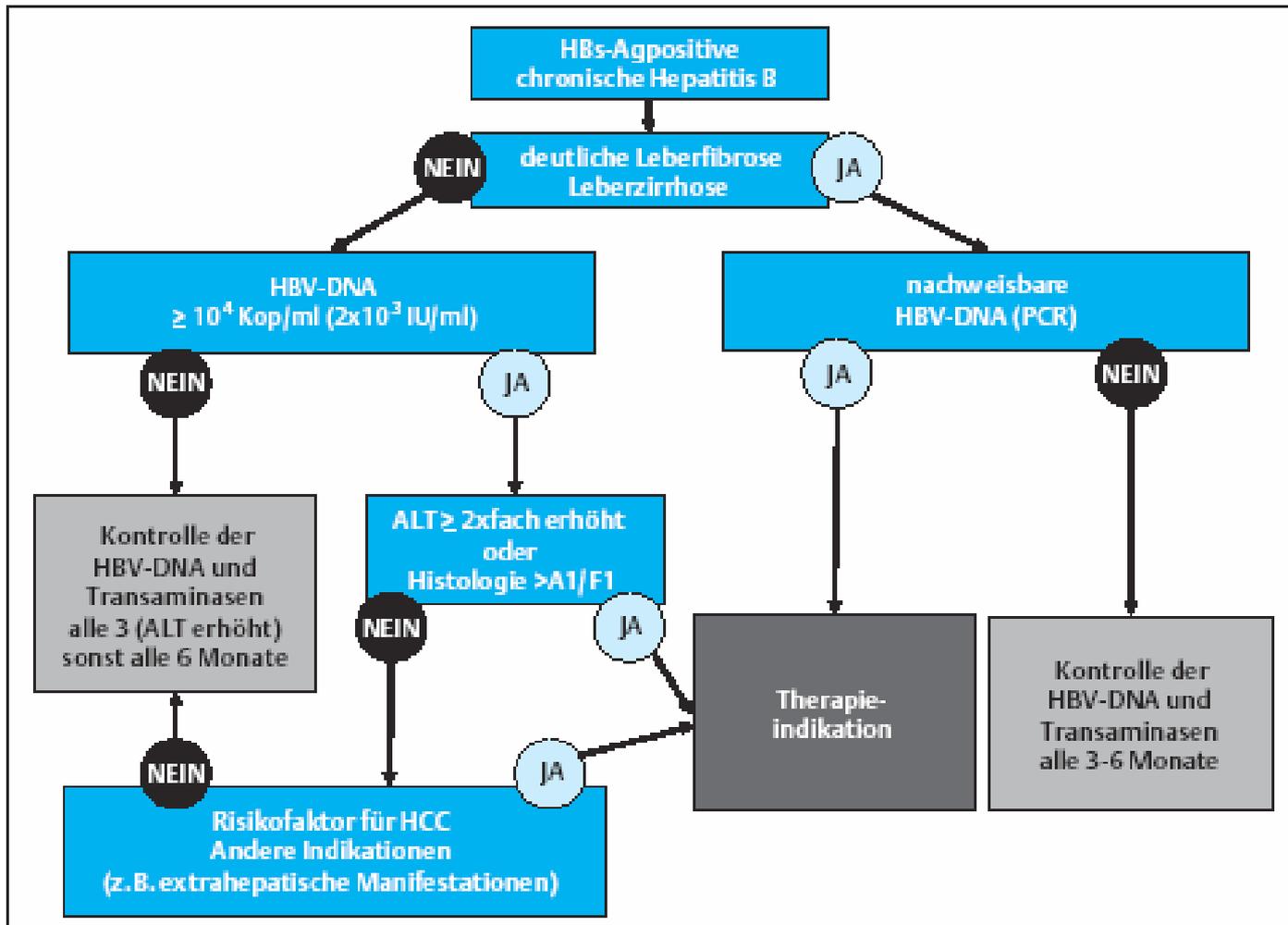
- HBs Ag-Träger
- HBe Ag negativ, HBV-DNA: negativ oder < 10.000 Kopien/ml, normale oder minimal erhöhte Transaminasen, geringe histo-logische Veränderungen.

Therapie der chronisch aktiven Hepatitis B

- pegyliertes Interferon alfa-2a
- Interferon-alfa
- Lamivudin (Zeffix®)
- Adefovirdipivoxil (Hepsera®)
- Entecavir (Baraclude®)
- Telbivudin (Sebivo®)
- Tenofovir (Viread®)

Therapie der chronischen Hepatitis B

- Aufgrund der Vorteile einer Interferontherapie (zeitlich begrenzte Therapiedauer, keine Resistenzrisiken, höhere HBeAg- und HBsAg-Serokonversionsraten) sollte primär immer evaluiert werden, ob eine Therapie mit Interferon möglich und Erfolg versprechend ist.
- Optimales Therapieziel: Serokonversion von HBs-AG zu Anti HBs nur in 5 – 10 % der therapierten Patienten zu erreichen.
- Nukleosid- und Nukleotidanaloga: First-Line-Therapie mit Substanz mit hoher antiviraler Potenz und gleichzeitig geringer Resistenzentwicklung (Entecavir oder Tenofovir)



Kriterien des Ansprechens der antiviralen Therapie bei chronisch aktiver Hepatitis B

- biochemisch: Normalisierung der Transaminasen (ALAT)
- virologisch:
 - HBe Ag-Serokonversion zu Anti-HBe
 - HBV-DNA-Negativierung oder Abfall der HBV-DNA auf $< 10^4$ Kopien/ml
 - HBs Ag Verlust
- histologisch: Verbesserung der Entzündungsaktivität sowie Verbesserung des Fibrosegrades

Langzeiteffekte:

- 1.) Verhinderung der Entstehung einer Leberzirrhose
- 2.) Verhinderung der hepatischen Dekompensation
- 3.) Verhinderung der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms

Das Ziel der kompletten Ausheilung der chronisch aktiven Hepatitis B mit dauerhafter Elimination von HBs Ag und der Bildung von Anti-HBs wird nur in seltenen Ausnahmefällen erreicht. Wesentlich häufiger kommt es durch die antivirale Therapie zum Verschwinden von HBe Ag und zur Serokonversion zu Anti-HBe sowie zu dauerhaften Suppression der Virusreplikation (HBV-DNA-Negativität).

Problem der Lamivudintherapie

Unter der Therapie mit Lamivudin wird das Auftreten von HBV-Mutationen im YMDD-Motiv des DNA-Polymerasegens in bis zu 20 % der Behandelten jährlich beobachtet.

Folge: Lamivudinresistenz → Anstieg der
Virusreplikation → Transaminasenanstieg

Therapie: Umstellung auf Adefovirdipivoxil (Hepsera)

Immunprophylaxe der Hepatitis B

Ziel:

- ✓ Durchimpfung der gesamten Bevölkerung
- ✓ Indikationsliste der STIKO beachten
- ✓ Konsequente und generelle Impfung gegen Hepatitis B einzige Möglichkeit weltweit Hepatitis B langfristig gesehen auszurotten, da der Mensch der einzige epidemiologisch relevante Wirt des Erregers ist.

**Primär biliäre
Zirrhose**

Frauen : Männer = 9 : 1

Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit

Ikterus und Juckreiz sind Spätsymptome

Leicht erhöhte Aminotransferasen, deutlich erhöhte alkalische Phosphatase und γ -GT

Cholesterin im Serum \uparrow

IgM \uparrow ; AMA-positiv (AMA-Subtyp M2 beweisend)

Histologische Läsionen nicht gleichmäßig über die Leber verteilt

**Primär sklerosie-
rende Cholangitis**

Starke Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere Colitis ulcerosa

70–90% der Patienten mit PSC haben Colitis ulcerosa

Ikterus und Juckreiz sind Spätsymptome

Leicht erhöhte Aminotransferasen, deutlich erhöhte alkalische Phosphatase und γ -GT

pANCA bei 75–80% der Patienten nachweisbar, aber nicht beweisend für Diagnose

ERCP diagnostisch: Strikturen und Dilatationen der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge

Leberpunktion für Diagnose nicht erforderlich

Komplikation: cholangiozelluläres Karzinom

**Autoimmune
Hepatitis**

Frauen bevorzugt

Hypergammaglobulinämie

Typ 1 (klassisch): ANA, SMA, anti-SLA, anti-Aktin, ANCA

Typ 2: anti-LKM-1, anti-LC1

Überlappungssyndrom: AMA

Autoimmune Cholangiopathie: ANA, SMA, anti-Carboanhydrase II

Autoimmunhepatitis

Definition:

Die Autoimmunhepatitis ist eine chronisch progrediente hepatozelluläre Entzündung unbekannter Genese, die histologisch mit einer überwiegend periportalen Hepatitis, laborchemisch mit erhöhten Transaminasen und einer ausgeprägten Hypergammaglobulinämie sowie hochtitrigen Autoantikörpern im Serum einhergeht.

Symptome der Autoimmunhepatitis

Die klinischen Symptome sind uncharakteristisch und entsprechen denen chronischer Leberentzündungen anderer Genese

Einige Patienten sind asymptomatisch und die Diagnose wird zufällig gestellt.

Müdigkeit,
Abgeschlagenheit
Appetitlosigkeit
Übelkeit
Gewichtsverlust
Myalgien, Arthralgien
Fieberschübe
Hautausschläge
Oberbauchbeschwerden

Laborbefunde bei Autoimmunhepatitis (I)

1. deutliche Erhöhung der Aminotransferasen
ASAT > ALAT
2. Transaminasen je nach Verlauf nur geringgradig
oder bis zu 50-fach erhöht
3. die histologischen Veränderungen korrelieren
nicht mit dem Grad der
Aminotransferasenerhöhung
4. Cholestaseparameter nur leicht erhöht
5. charakteristisch polyklonale
Hypergammaglobulinämie mit deutlichem
Anstieg von IgG

Laborbefunde bei Autoimmunhepatitis (II)

6. Nachweis von Autoantikörpern

- signifikant Titer größer 1: 80
- Höhe der Autoantikörper -Titer korreliert nicht mit der Aktivität der Hepatitis
- ANA, SMA, LKM, SLA
- Muster der Autoantikörper erlaubt Differenzierung verschiedener Autoimmunhepatitis-Typen

Autoimmunhepatitis Typ I

- Historisch auch klassische „lupoide“ autoimmune Hepatitis genannt
- mit 80 % weltweit häufigste Form
- hauptsächlich junge Frauen zwischen dem 20. Und 40. Lebensjahr
- 33 % gleichzeitig andere Immunerkrankungen wie autoimmune Thyreoiditis, Synovitis oder Colitis ulcerosa

Autoimmunhepatitis Typ I

- 75 % klinisch schleichender Verlauf
- 25 % Manifestation als klinisch akute Hepatitis
- 25 % bei Diagnosestellung Leberzirrhose
- ANA und/oder SMA positiv
- sehr gutes und schnelles Ansprechen auf Immunsuppression, völliges Verschwinden der Autoantikörper selten

Autoimmunhepatitis Typ II

- Anteil von 15-20 %
- häufiger Krankheitsbeginn im Kindesalter
- Nachweis von LKM-Antikörpern
- häufig Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern (MAK, TRAK) und von PCA
- ausgesprochen schneller Übergang in Leberzirrhose

Autoimmunhepatitis Typ II

II a: junge Frauen,

Hypergammaglobulinämie, hohe anti-LKM-Titer

II b: gleichzeitige Infektion mit

chronischer Hepatitis C,

ältere Männer im Mittelmeerraum,

normale Immunglobuline, niedrige

anti-LKM-Titer

Die chronisch aktive Hepatitis C mit positivem Nachweis von anti-LKM (2 - 12 %) ist keine Autoimmunhepatitis, sondern eine klassische Virushepatitis.

Therapie: - Interferon-alpha + Ribavirin
- keine Immunsuppression

Autoimmunhepatitis Typ III

- Anteil 3 - 5 %, seltenste Form
- 90 % der Betroffenen Frauen, Manifestation 20. - 40. Lebensjahr
- Nachweis von SLA/LP
- gutes Ansprechen auf Immunsuppression

Therapie der Autoimmunhepatitis

- Grundlage der Immunsuppression ist die kombinierte Gabe von Prednisolon und Azathioprin
- meist langandauernde immunsuppressive Therapie notwendig
- 60% der Patienten nach 6 Monaten in Remission, nach 1 Jahr 85% Remission
- Erhaltungstherapie bis 2 Jahre nach Erreichen der Remission

Therapie des akuten Schubes der Autoimmunhepatitis

	Prednisolontherapie mg/die	Kombination Prednisolon/Azathioprin	
Woche 1	60	30	1 – 1,5 mg/kg KG
Woche 2	40	20	↓
Woche 3	30	15	↓
Woche 4	30	15	↓
Woche 5	20	10	↓

**weitere Reduktion in 5 mg Schritten bis zur
Prednisolonerhaltungsdosis**

Hepatische
Lebererkrankungen

Cholestatische
Lebererkrankungen

PBC

8%

**Chron.
Hep-C**

10%

AIC

10%

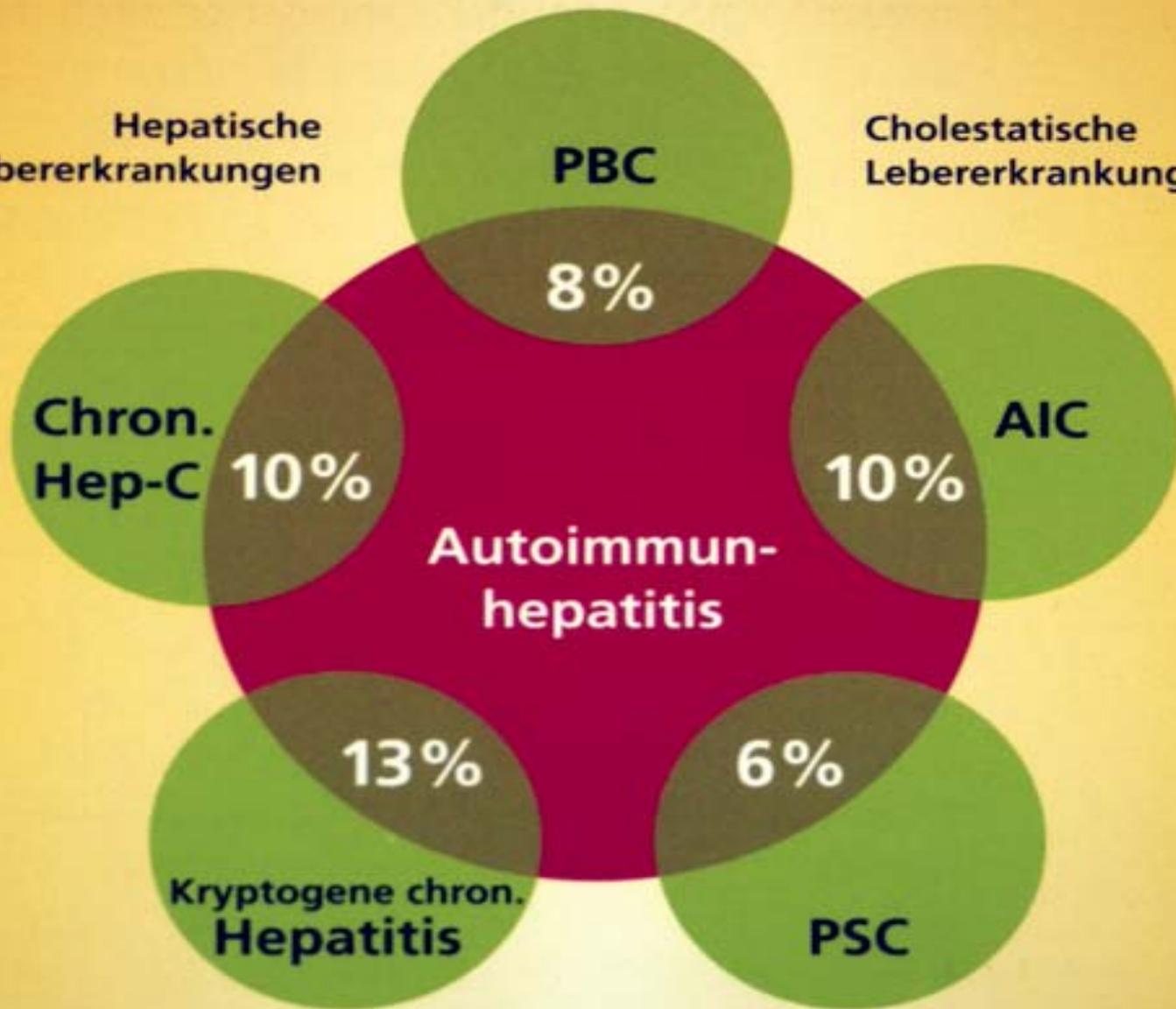
**Autoimmun-
hepatitis**

13%

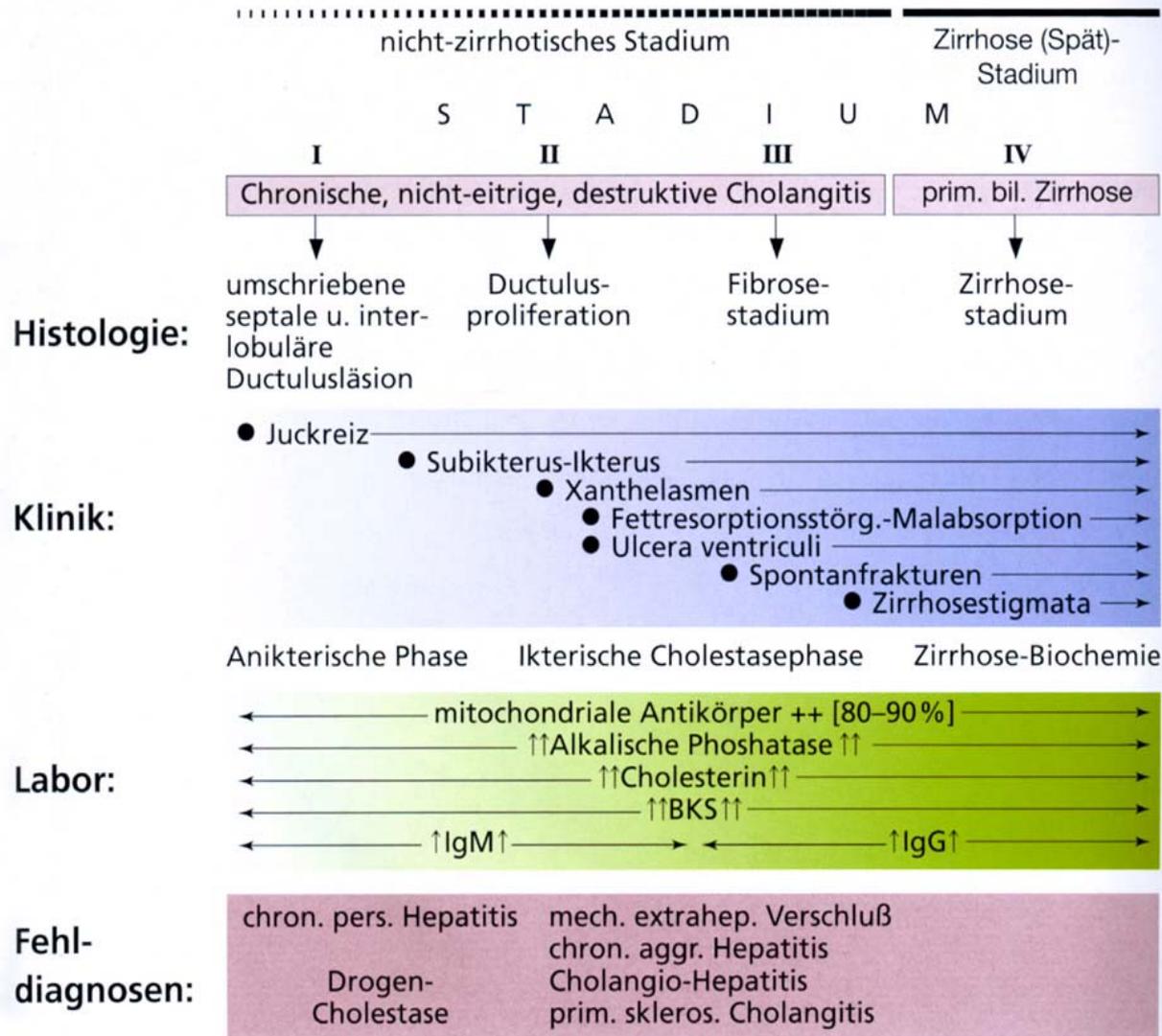
6%

**Kryptogene chron.
Hepatitis**

PSC



Morphogenese und biochemische Funktionspathologie der 4 Entwicklungsstadien der primären biliären Zirrhose



Hepatosplenomegalie

assozierte
Autoimmunerkrankungen

Xanthome/
Xanthelasmen

PBC

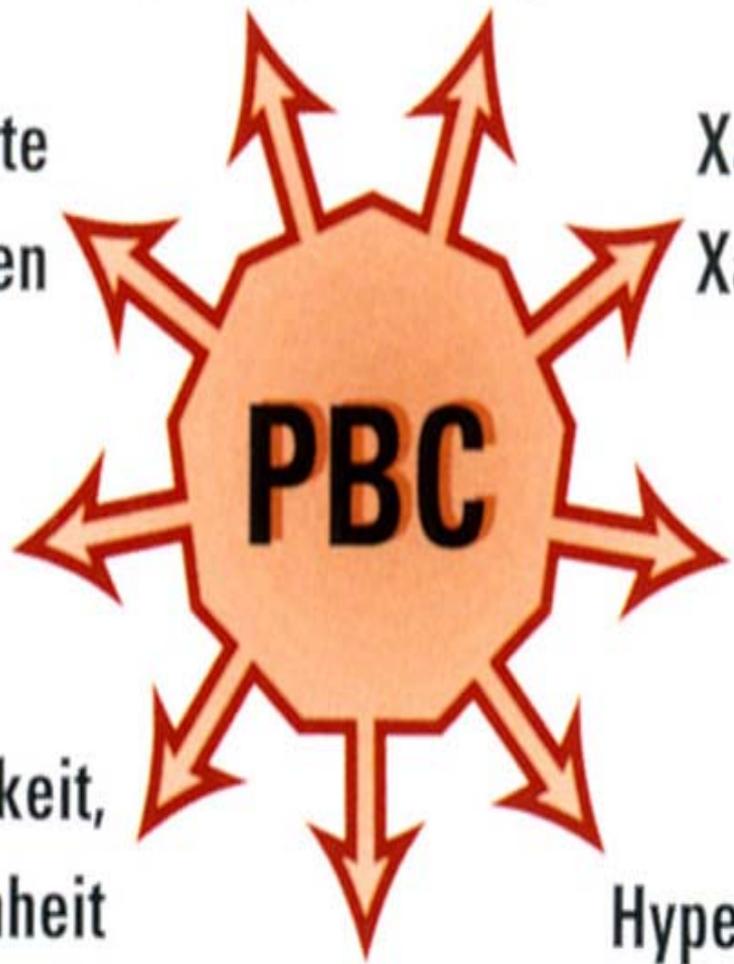
Pruritus

Ikterus

Müdigkeit,
Abgeschlagenheit

Hyperpigmentation

Lehmstühle



Histologie

Labor

Symptome / Befunde

Stadium I

Entzündung im Portalfeld, Gallengangsdestruktion und Gallengangsproliferation

AP, γ -GT erhöht, AST, ALT weniger erhöht, IgM normal oder erhöht, AMA

Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Pruritus

Stadium II

Entzündung greift auf das periportale Leberparenchym über, sonst wie Stadium I

AP, γ -GT weiter ansteigend, IgM vermehrt, hohe AMA-Titer

Wie I, Xanthome, Xanthelasmen (nicht häufig)

Stadium III

Zunehmende Bindegewebsvermehrung, abnehmende Gallengangsproliferation

Wie Stadium II, evtl. Anstieg von IgG und Bilirubin

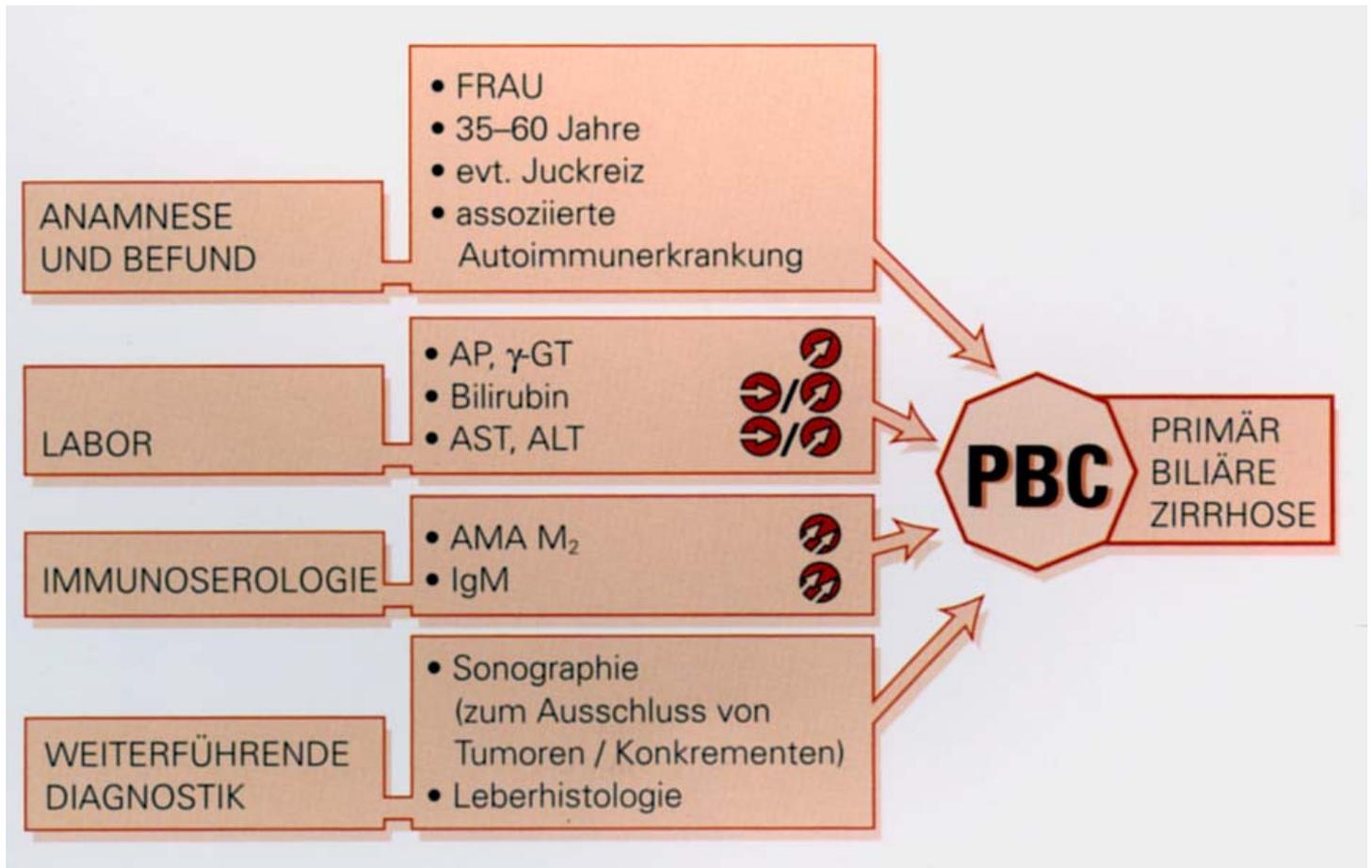
Wie Stadium II, evtl. geringer Ikterus, geringe Steatorrhö

Stadium IV

Kompletter zirrhotischer Umbau, Rarifizierung des Gallengangssystems

Wie Stadium III, weiterer Anstieg des Bilirubins, evtl. der Stuhlfettausscheidung

Entwicklung von Ösophagusvarizen, Ödemen, Aszites, Vollbild einer Leberzirrhose



Symptome und Befunde bei PSC

- Müdigkeit, Leistungsknick
- Deutliches Krankheitsgefühl
- Subfebrile oder febrile Temperatur
- Juckreiz (Pruritus)
- Wiederkehrende Gelbsucht
- Gelenkbeschwerden
- Gewichtsverlust
- Oberbauchbeschwerden*)
- Weicher Stuhl, Durchfälle*)

*) bei gleichzeitiger Colitis ulcerosa oder bei Morbus Crohn

04-Jun-57 10:44

H1:404

H2:270

E:12%

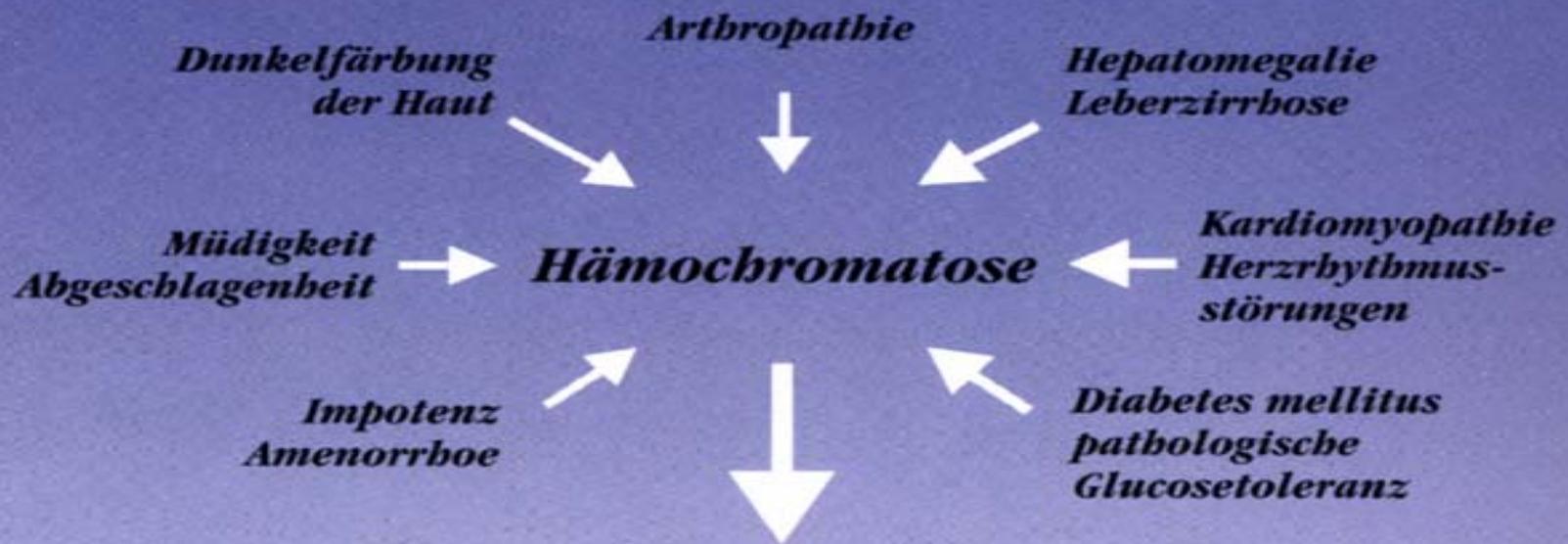


Arzt: Mei

	PBC	PSC
<i>Alter bei Diagnose</i>	<i>50 Jahre</i>	<i>40 Jahre</i>
<i>Geschlecht (m : w)</i>	<i>1 : 9</i>	<i>2 : 1</i>
<i>Chron. entzündl. Darmerkrankung</i>	<i>< 1 %</i>	<i>70 %</i>
<i>Sicca-Symptomatik</i>	<i>50 %</i>	<i>2 %</i>
<i>Labor</i>	<i>Cholestatisch</i>	<i>Cholestatisch</i>
<i>AMA-positiv</i>	<i>90 – 95 %</i>	<i>< 5 %</i>
<i>pANCA-positiv</i>	<i>2 %</i>	<i>65 – 85 %</i>
<i>IgM-Erhöbung</i>	<i>95 %</i>	<i>< 5 %</i>
<i>ERCP</i>	<i>Normal</i>	<i>Multifokale Strikturen und Dilatationen</i>
<i>Leberbiopsie</i>	<i>Gallengangsentzündung Gallengangsverlust Granulome</i>	<i>Gallengangsentzündung Gallengangsverlust Fibrös obliterierende Cholangitis</i>
<i>HLA-Assoziation</i>	<i>Schwach</i>	<i>Stark</i>
<i>Assoziierte Autoimmunerkrankungen</i>	<i>50 %</i>	<i>Außer Colitis selten</i>
<i>Karzinomrisiko</i>	<i>Nicht erhöht</i>	<i>≈ 10 %</i>







Laborchemische Parameter

- *Transferrinsättigung* > 45 %
- *Serumferritin* ↑↑↑

HFE-Genotypisierung

- *homozygote C282Y-Mutation*

Leberbiopsie mit Eisenbestimmung

- *Eisenkonzentration* ↑↑↑
- *Lebereisenindex* > 1,9

Aderlasstherapie

Klinik der Hämochromatose

„Drei AAA´s“

Asthenie
Arthralgie
Aminotransferasen-
erhöhung

- Das klassische Bild einer Hämochromatose ist dasjenige eines an Müdigkeit leidenden Mannes zwischen 35 & 50 Jahren
- reduzierte Vita sexualis
- Gelenkbeschwerden
- Hepatomegalie
- Kardiomyopathie mit biventrikulärer Dilatation, häufig Rhythmusstörungen
- Diabetes mellitus (30 – 50 %)
- Dunkelpigmentierung der Haut („Bronze-Diabetes“)

Labordiagnostik bei Hämochromatose (HH)

1. Erhöhte Serumeisenkonzentration
Cave: geringe Korrelation mit Gesamtkörperereisenbestand, d. h. Eisenwert kann bei HH normal sein
2. Transferrinsättigung > 45 %
3. Ferritinerhöhung
4. Genanalyse

Therapie der Hämochromatose

- Die Aderlasstherapie der Hämochromatose muss sofort nach Diagnosestellung lebenslang durchgeführt werden
- Aderlass von 500 ml pro Woche bis zur Normalisierung des Serumferritins (< 50), Entspeicherung des Eisendepots in 18 Monaten erreichen
- 500 ml Blut : Aderlass entzieht 250 mg Eisen
- Chelatbildner (Desferrioxamin): Elimination von 20 mg Eisen/Tag
- Aderlasstherapie darf niemals vollständig abgebrochen werden
- Erhaltungstherapie: 4 – 6 Aderlässe á 500 ml pro Jahr

HFE-Mutationen¹

	C282Y +/+ H63D -/-	C282Y +/- H63D -/+	C282Y +/- H63D -/-
Hämochromatose	82 – 91 %	4 – 5 %	0 – 1 %
Gesamtbevölkerung	0,2 %	2 %	4 – 9 %

¹ +/+ = homozygote Mutation; +/- und -/+ = heterozygote Mutation; -/- = keine Mutation



Stadium	Klinische Befunde
0	<i>„Subklinische“ HE, nur durch pathologische psychometrische Tests erfassbar</i>
1	<i>Schlafstörungen, herabgesetzte Aufmerksamkeitsspanne, leichte Euphorie oder Apathie, zunehmende Reizbarkeit</i>
2	<i>Schläfrigkeit, ausgeprägte Lethargie und Verlangsamung, zeitlich desorientiert; Asterixis, Ataxie, Dysarthrie</i>
3	<i>Somnolenz, aber erweckbar; Verwirrtheit, zeitlich und örtlich desorientiert, Amnesie</i>
4	<i>Koma</i>

**Vermehrter Ammoniak-
anfall**

Orale Proteinzufuhr
Obstipation
Gastrointestinale Blutung
Bluttransfusion
Infektionen, Sepsis
Niereninsuffizienz

**Hypovolämie, hepatische
Hypoxie**

Zu starke Diurese
Übermäßige Parazentese
Durchfall, Erbrechen
Schock

Medikamente

Tranquilizer, Sedativa, narko-
tische Analgetika
Diuretika

**Elektrolyt- und Säure-
Basen-Störungen**

Hypokaliämie
Metabolische Azidose und
Alkalose

Portosystemische Shunts

Spontan
Chirurgisch
TIPS

**Entwicklung eines hepa-
tozellulären Karzinoms**

- Aszites und
- gastrointestinale Blutungen bei
- gastroösophagealen Varizen und
- portal hypertensiver Gastroenteropathie.

Verschiedene Formen des Aszites (s. auch Kap. 19)

- Portal
- Maligne
- Entzündlich, bakteriell
- Pankreatogen
- Chylös
- Hypalbuminämisch

Zirrhose



Sinusoidale portale Hypertension



Vasodilatierende Faktoren (NO, Peptide)



Arterielle splanchnische Vasodilatation



Umverteilung des arteriellen Blutvolumens



Reduktion des effektiven arteriellen Blutvolumens



Aktivierung vasokonstriktorischer und Na⁺-retinierender Systeme



Renale Na⁺-Retention



Positive Na⁺-Bilanz/Verstärkte splanchnische Kapillarfiltration



Aszites

Diagnostik und Therapie Aszites für die klinische Praxis

Indikation zur diagnostischen Parazentese

- Peritonitiszeichen
- System. Infektzeichen
- Hepatische Enzephalopathie (ohne bek. Auslöser)
- Abnahme Nierenfunktion
- Varizenblutung
- Allgemeinzustandsverschlechterung

Aszitesdiagnostik

Labordiagnostik

- Entzündungsparameter: CrP, BB, Diff.-BB → weitere Fokussuche (inkl. Endokarditis)
- Kreatinin > 132 µmol/l
- Urinvolumen < 500 ml/die
- Kreatininclearance < 40 ml/min
- Serumnatrium < 130 mmol/l
- Urinstatus

Oberbauchsonografie

- Leberraumforderung?
- Pfortaderthrombose?
- Lebervenen frei?

Diagnostische Parazentese

- 1 Paar Blutkultur-Flaschen: mind. 10 ml aerob und anaerob
→ **Bakterien im Aszites** (auch im Notfalldienst)
- Zellzahl: > 250 Granulozyten/ μ l → **Neutrozytische SBP**
(auch im Notfalldienst)
- **Pathologie:**
 - verdächtige Zellen? → **maligner Aszites**
- **Albumin:** < 2,0 g/dl (auch im Notfalldienst)
 - SAAG: > 1,1 g/dl (Albumingradient zwischen Serum und Aszites. Albumin im Serum – Albumin im Aszites > 1,1 g/dl
△ portale Hypertension Aszitesursache) → **portaler Aszites**
- mit Gesamt-Eiweiß < 1,5 g/dl → **Hochrisiko für SBP**
- **Pankreatitischer Aszites:** Amylase
- **Chylöser Aszites:** Triglyceride

Aszitestherapie

Unkomplizierter Aszites

- Bettruhe
- Restriktion der Natriumaufnahme auf < 2 g/die ($< 4,6$ g Kochsalz/die)
- Trinkmengenrestriktion auf 1,5 l/die, nur bei Hyponatriämie < 130 mmol/l
- Absetzen von nichtsteroidalen Antirheumatika, ACE-Hemmer, Angiotensin II Antagonisten
- Diuretikatherapie:
 - Aldosteronantagonist (Spironolacton) bis maximal 400 mg/die
Kombination mit Schleifendiuretikum (Torasemid 5 mg \rightarrow 20 mg/die
oder Furosemid 20 mg \rightarrow maximal 160 mg/die)
- Monitoring: jeden 2. Tag Kontrolle von Kreatinin, Na, K, Körpergewicht (Diuretika absetzen bei Na < 120 mmol/l)
- Therapieziel: ≤ 500 mg/die Gewichtsverlust bei Aszites ohne Ödeme;
 ≤ 1 kg/die Gewichtsverlust bei Aszites mit Ödemen

Aszitestherapie

Refraktärer Aszites

- Unzureichende Mobilisation des Aszites trotz maximaler Diuretikadosierung oder Nebenwirkungen erlauben keine Fortführung der Diuretikatherapie (Kreatininanstieg $> 175 \mu\text{mol/l}$, Hyponatriämie $< 120 \text{ mmol/l}$, Hyperkaliämie, Hepatische Enzephalopathie)
- → deutliche Prognoseverschlechterung
- → Indikation für LTX prüfen
- Therapie: Wiederholte totale Parazentese mit anschließender Albuminsubstitution 6 g/Liter Aszites
- Cave:
 - keine Gabe von HAES
 - Post-Parazentese-Syndrom beachten
 - Verdünnungshyponatriämie
 - Rasches Wiederauftreten von Aszites
 - Hepatorenales Syndrom

**Therapie- / Diuretika-refraktärer / rezidivierender
Aszites oder Diuretika-induzierte Nebenwirkungen**



Evaluation
LTx/TIPS

**Bei KI für LTx / TIPS bzw. Intoleranz für
Parazentese:**



Peritoneo-Venöser Shunt
(bei Palliativ-Situation)

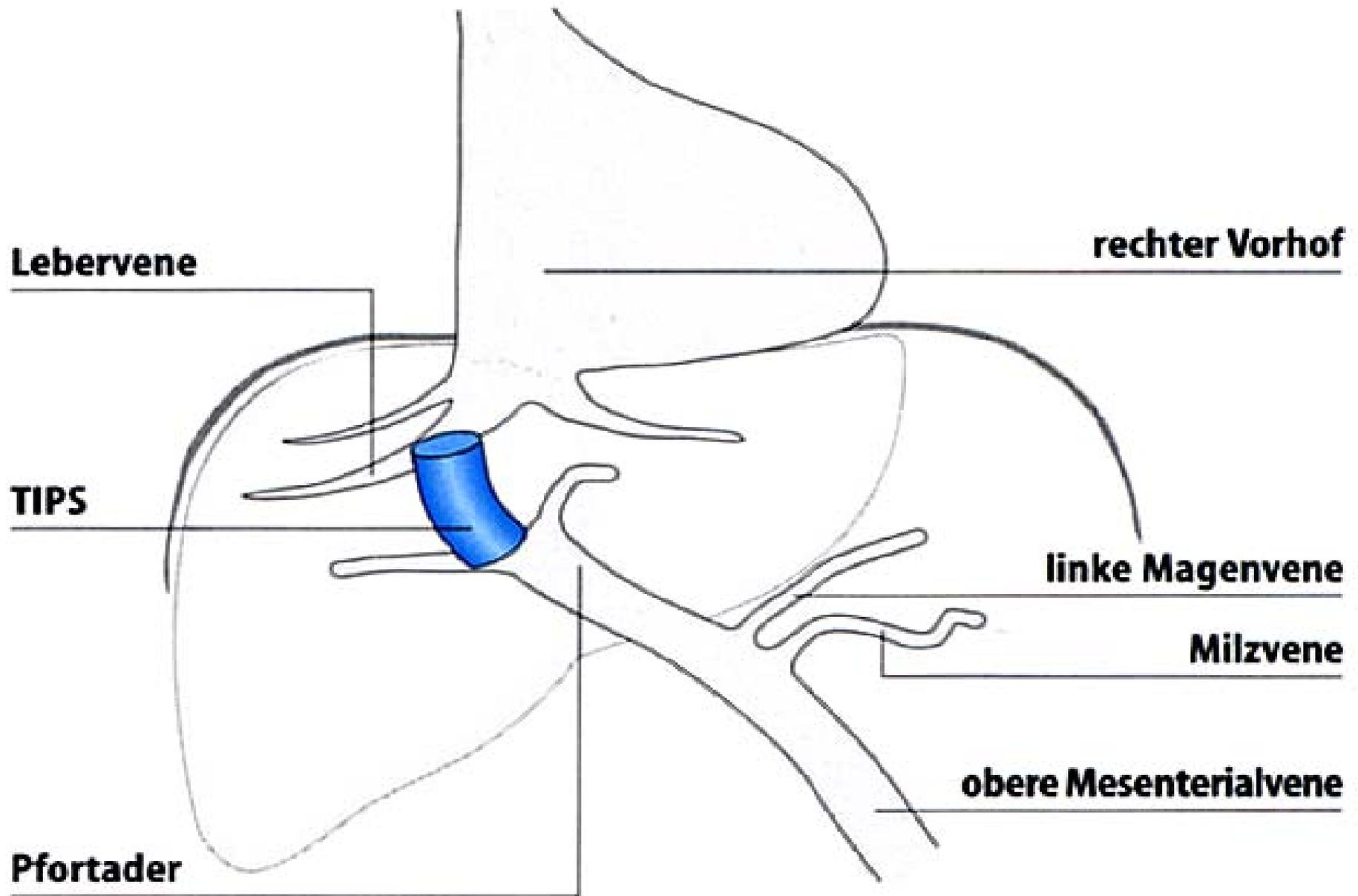


Abb. 27.2.4. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)

Hepatorenales Syndrom

Verfasser: Prof. Dr. Andreas Stallmach (UKJ)

Auslösende Faktoren erfassen

- Überhöhte Diuretika-Dosierung
- NSAR-Gabe
- Parazentese ohne adäquate Albuminsubstitution
- Operative Eingriffe
- GI-Blutung
- Spontan-bakterielle Peritonitis

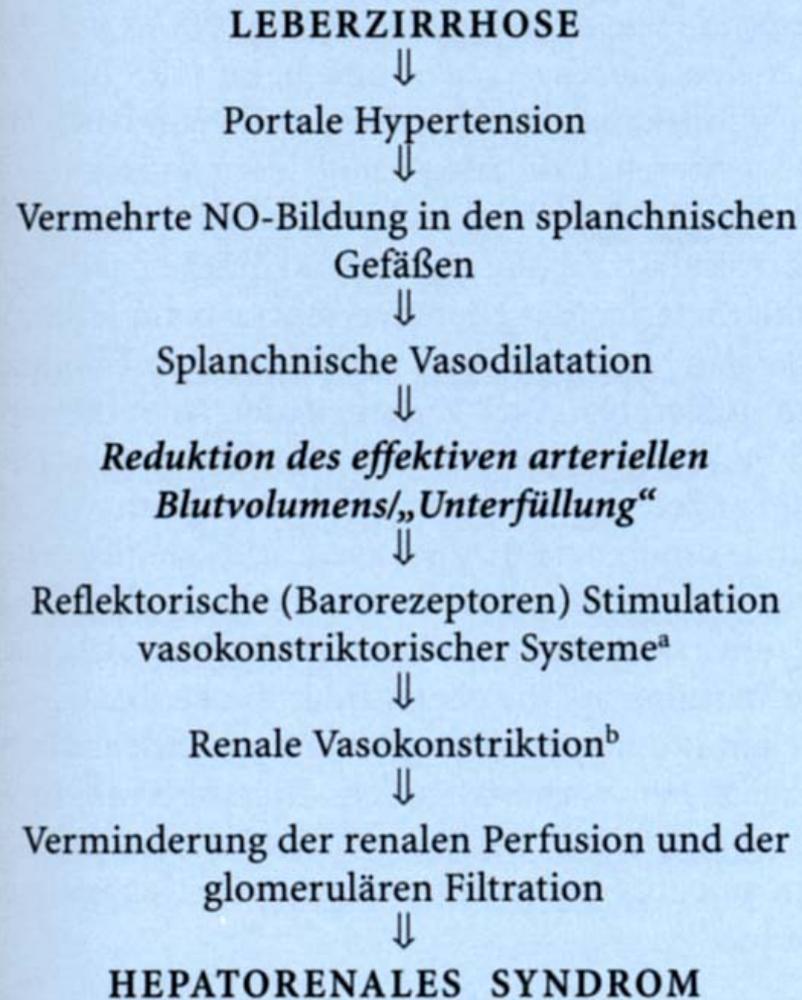
Definition

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist definiert als potenziell reversible Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites oder bei Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis. Es werden 2 Formen unterschieden [263, 264]:

HRS Typ I ist charakterisiert durch rasches Nierenversagen, definiert als Verdoppelung des Serumkreatinins auf über 2,5 mg/dl (226 mmol/l) in weniger als 2 Wochen.

HRS Typ II ist oft mit refraktärem Aszites vergesellschaftet und zeigt ein moderates Nierenversagen mit Serumkreatininwerten zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl (133 –226 mmol/l) bei stabilem oder langsam fortschreitendem Verlauf.

Pathogenese des hepatorenalen Syndroms (Hypothese der arteriellen Vasodilatation)



^a Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sympathisches Nervensystem, Arginin-Vasopressin (antidiuretisches Hormon), Endothelin.

^b Wird möglicherweise durch verminderte Bildung lokaler Vasodilatoren verstärkt.



Abklärung bzgl. Vorliegen eines
organisches Nierenversagens

Proteinurie $> 0,5$ g/d
Hämaturie (>50 Ery/GF)

Sonographie:

Harnstau?
Renoparenchymatöse
Erkrankung?

Akut tubuläre Nekrose?:

v. a. bei Hypovolämie oder
septischem Schock bzw.
nephrotox. Medik.

Urin-Na > 10 mEq/L

Ausschluss von

Schock,
nephrotoxischer Medikation

Plasmavolumen-Expansion

- .ZVK-Anlage (notfallmäßig)
- .ZVD-gesteuerte Volumengabe (Humanalbumin 1g/kgKG bis zu 100 g/Tag) + 1000-2000 ml Ionosteril)
- .Ziel-ZVD: 10-12 cm H₂O
- .wenn ZVD initial > 10 cm H₂O gleich Therapie

Besserung *

**Kein HRS,
sondern
prärenales NV**

**LTx-Evaluation:
Immer!**

Therapie

Therapie

- Kombination von
 - HA 20 % (adaptiert nach ZVD, s.o.)
 - Glycylpressin (Terlipressin)
 - initial 2 mg/24h (bis 12 mg/24h)
 - nach MAD (Ziel: Erhöhung um mehr als 15 mm Hg auf mehr als 70 mm Hg) plus
- Therapiedauer: mind. 7 Tage vor Abbruch

Überprüfen / Möglichkeit **TIPS**?



Ultima Ratio

Bei KI für LTx oder sonstiger TP:

- ACC 100 mg/kg i. v. kontin. (5 Tage) (Holt et al. Lancet 1999)
oder
- Midodrin (Gutron): 7,5 - 12,5 mg 3 x/d tgl. per os
plus Octreotid: 100 - 200 mg 3 x/d i. v.
plus Albumin 10 - 40 g/Tag (nach ZVD)

Spontan bakterielle Peritonitis

- Die spontane bakterielle Peritonitis ist eine lebensbedrohliche Infektion des Aszites ohne nachweisbare intraabdominale Infektionsquelle.
- Prävalenz bei Patienten mit dekompensierter Leber-zirrhose 30 %, Letalität 20 – 40 %.
- Translokation von Keimen der Darmflora ins Blut, die über eine Bakteriämie sekundär sterilen Aszites infizieren.
- Ursache: verminderter Gehalt an antibakteriellen Substanzen (Opsonine) im Aszites
- Häufigster Erreger: E. coli

Diagnostik SBP

> 250 Neutrophile/mm³ im Aszites

> 600 Zellen/mm³ im Aszites

Positives Kulturergebnis

Therapie SBP

- Cephalosporin 3, Generation (Ceftriaxon (Rocephin) 2 g/die))
- Sekundärprophylaxe: Ciprofloxacin (Ciprobay 2 x wöchentlich 500 mg/die)
- hohe Rezidivrate 60 – 70 %
- Zweijahresüberlebensrate nach SBP ~ 20 %

Indikationen für diagnostische Aszitespunktion

- Infektionszeichen (Fieber)
- unklare Bauchschmerzen
- Dekompensation Leberzirrhose
(Enzephalopathie)
- Aszites bei Krankenhausaufnahme
- Neuauftreten von Aszites

Cholezystolithiasis

- 10 – 15 % der Bevölkerung in Industrienationen
 - 👉 Gallensteinleiden
- In BRD 8 – 12 Mill. Gallensteinträger
- Männer : Frauen = 1 : 3
- 3 Steintypen:
 1. Cholesterinsteine (kein Röntgenkontrast)
 2. schwarzer Pigmentstein (Bilirubinatsteine)
 3. brauner Pigmentstein (Kalziumbilirubinatsteine)
- 80 % aller Gallensteinträger zeitlebens beschwerdefrei, 20 % entwickeln Symptome und Komplikationen

Gallenblasensteine

- Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu (Cholesterinsteine)
- Pathogenetische Faktoren:
 - ♦ hochkalorische, faserarme Ernährung
 - ♦ Adipositas, Hypertriglyceridämie
 - ♦ Morbus Crohn, Ileumresektion
 - ♦ Diabetes mellitus
 - ♦ Östrogentherapie
 - ♦ erhebliche Disposition
 - ♦ hämolytische Anämie
 - ♦ Dyskinesien und Anomalien der Gallenwege

Komplikationen der Cholezystolithiasis

1. akute Cholezystitis
2. Chronische Cholezystitis
3. Gallenblasenhydrops
4. Gallenblasenempyem
5. Wandphlegmone
6. Abszesse
7. biliäre Pankreatitis
8. Veränderungen im Bereich der ableitenden Gallenwege (Choledocholithiasis)

Akute, bakterielle Cholezystitis

Ursache zu 90 % Gallenblasensteine



Verschluss des Ductus cystikus



Sekretion von Wasser und Mukus aus der Gallenblasenmukose → Dehnung der Gallenblase → abakterielle Cholezystitis



Gallerückstau



Bakterieninvasion in Gallenblasenwand und Galleflüssigkeit, hauptsächlich aus Pfortaderblut



Akute bakterielle Cholezystitis

Klinik der akuten Cholezystitis

- Heftige Schmerzen (bohrend) im rechten Oberbauch, oft mit Ausstrahlung in die rechte Schulterblattregion
- 60 – 80 % Kolik als Beginn der akuten Cholezystitis
- Auslösung häufig durch üppige Mahlzeit
- Gallenkolik typischerweise in der Zeit nach Mitternacht
- Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Inappetenz, Fieberschübe, Schüttelfrost
- Cave: Blande Symptomatik bei älteren Patienten, uncharakteristischer und laviertes Verlauf

Diagnostik der akuten Cholezystitis

- Druckschmerz unter dem rechten Rippenbogen
- Murphy-Handgriff
- Schmerzverstärkung durch Beklopfen der Bauchdecke
- Leukozytose, BSG-Anstieg, CrP erhöht
- APH und GGT angestiegen
- Mitreaktion der Aminotransferasen möglich
- Bei 30 % Hyperbilirubinämie, Ikterus
- Sonografie: Gallenblasenwand > 4 mm dick

Differentialdiagnostik akute Cholezystitis

1. Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi
2. Lebererkrankungen (Lebertumor)
3. Akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis
4. Rechtsseitiger Kolonprozess
5. Erkrankung der rechten Niere
6. Myokardhinterwandinfarkt
7. Rechtsseitige pleuropulmonale Erkrankungen
8. Akute Appendizitis

Komplikationen der akuten Cholezystitis - I -

1. Gallenblasenhydrops
2. Gallenblasenempyem
3. chronische Cholezystitis
Sonografie: Wand verdickt, geschrumpft, mit Steinen gefüllt, Lumen kann verschwinden
4. Porzellangallenblase (verkalkte Gallenblasenwand, klinisch stumm)
Diagnostik: CT besser als Sonografie, 20 – 25 % der Fälle → Gallenblasenkarzinom, Präkanzerose

Komplikationen der akuten Cholezystitis - II -

5. Mirizzi Syndrom

◆ Bei Inkarzeration eines Gallensteines im Ductus cysticus und rezidivierenden Entzündungsschüben können das Infundibulum der Gallenblase, der Ductus cysticus und der Ductus choledochus zu einem entzündlichen Konglomerattumor verbacken.

→ Kompression des Ductus choledochus,

→ Cholestase

→ Anstieg der cholestaseanzeigenden Enzyme sowie von

Bilirubin und Aminotransferasen

- ◆ Diagnostik: Sonografie, ERCP
- ◆ DD Gallengangskarzinom
- ◆ Therapie: Operation

Komplikationen der akuten Cholezystitis - III -

6. Gallenblasenperforation
(eitrige Peritonitis, gallige Peritonitis)
7. Gallensteinileus
(20 cm vor Ileozökalklappe im terminalen Ileum)
8. Gallenblasenkarzinom
ca. 0,5 – 2 % der Gallensteinträger entwickeln ein
Karzinom
9. Begleitpankreatitis

Gallenblasensludge

- Gallenblasenschlamm
- verformt sich bei Umlagerung in der Sonografie
- Ursache: Gallenblasenentleerungsstörung
- Risikofaktor: lang dauernde parenterale Ernährung
- Matrix für die Entwicklung von Steinen
- kann kolikartige Beschwerden auslösen

Therapie der akuten Cholezystitis

- Akut entzündete Gallenblase wird operiert
 - Sofortoperation
 - früh-elektive Operation (24 – 78 h)
 - Intervalloperation nach 4 – 6 Wochen konservativer Therapie
- Konservative Therapie
 - Nahrungskarenz, parenterale Flüssigkeitszufuhr (Volumen, Elektrolyte)
 - Bettruhe
 - Antiphlostika: Indomethazin – Supp.
 - Analgetika, spasmolytische Therapie, Cave: kein Morphinum
 - Antibiotika

Therapie der Cholezystolithiasis

- Keine Therapie asymptomatischer bzw. stummer Gallenblasensteine
- Patienten mit häufig rezidivierenden oder seltenen aber starken Koliken, mit akuter oder chronischer Cholezystitis und allen anderen Organkomplikationen werden operiert
- Orale Litholyse: nur bei Cholesterinsteinen möglich - Chenodeoxycholsäure und Ursodeoxycholsäure
Gallenblasenleeraufnahme: Ausschluss kalkhaltiger Steine, freie Gallenwege, Konkremente nicht größer als 1,5 cm, Gallenblase nicht zu mehr als 50 % mit Steinen gefüllt
Problem: hohe Rezidivrate
- Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie

Postcholezystektomiesyndrom

- Bis zu 40 % der cholezystektomierten Patienten klagen postoperativ über Beschwerden = Postcholezystektomiesyndrom
- Ursachen: 1,5 % direkte Operationsfolgen
60 % nichtorganischer Genese
40 % organische Genese
- Häufigste Ursache des biliären Postchoelzystektomie-syndroms:
 - übersehene Gallengangsteine
 - Rezidivkonkremente

Ursachen für typische biliäre Oberbauchbeschwerden nach Cholezystektomie

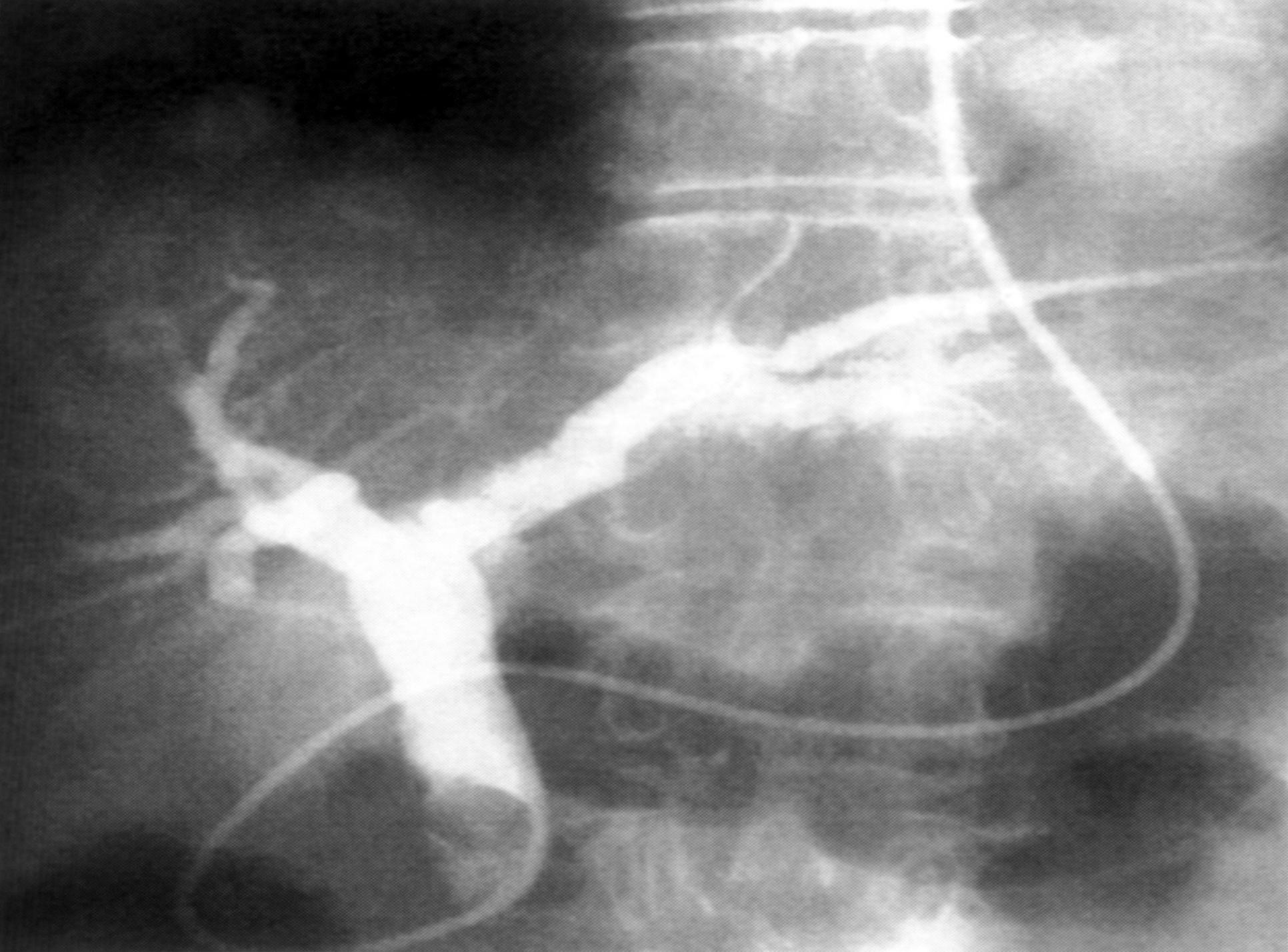
1. Choledocholithiasis
2. Gallengangsverletzungen
3. Postoperative narbige Strikturen des Ductus choledochus
4. Strukturelle Anomalien an den Gallenwegen (Choledochozele)
5. Langer Ductus cysticus mit retinierten Konkrementen
6. Mirizzisyndrom
7. Tumoren: Gallengangssystem, Papille
8. Sphinkter-Oddi-Dysfunktion
 - Papillenstenose
 - Sphinkter-Oddi-Dyskinesie
9. Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Refluxösophagitis, chronische Pankreatitis
10. Psychische und funktionelle Störungen

Choledocholithiasis

- Konkremente im extra- und intrahepatischen Gallengangssystem
- Besser Terminus Cholangiolithiasis
- Bis 15 % der Patienten mit Cholezystolithiasis Gallengangssteine vorhanden
- 80 – 95 % der Patienten mit Gallengangssteinen haben gleichzeitig Cholezystolithiasis
- Irgendwann werden alle Choledochuskongremente symptomatisch

Symptomatische Choledocholithiasis

- Unvollständiger oder vollständiger Verschluss des Ductus choledochus → Koliken in etwa 50 % der Fälle
- Ikterus der Haut und der Skleren
- Acholischer Stuhl
- Dunkler Urin (bierbraun)
- Anstieg der Cholestaseparameter (APH, GGT, Bilirubin)
- Aszendierende Cholangitis
- Selten: sekundär biliäre Zirrhose
- Diagnostik: Sonografie (nur 50 % zu erkennen)
Endosonografie
ERC
PTC



Charcot-Trias

1. Koliken oder Schmerzen
2. Fieber, Schüttelfrost
3. Ikterus

Gallengangssteine können unbehandelt zu schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen führen, deshalb werden auch asymptomatische Konkremeente entfernt.

- Komplikationen:**
- Cholangitis, Sepsis
 - Leberabszess
 - akute biliäre Pankreatitis
 - (sekundär biliäre Zirrhose)

Akute Cholangitis

- Keimspektrum: E. coli, Klebsiellen, Pseudomonas aeruginosa, Enterokokken
- Charcot-Trias
- Sepsis, Oligurie, Nierenversagen, septischer Schock
- Zerebrale Symptomatik
- Gerinnungsstörungen
- Besonders gefährdet: Patienten > 60 Jahre

Therapie der Cholangitis

1. ERC mit endoskopischer Sphinkterotomie
2. Steinextraktion
3. Antibiotikaeinsatz
4. Analgetika
5. Flüssigkeitssubstitution

Prinzipien der Therapie der steinbedingten Cholangitis

- Beseitigung der Obstruktion
- Drainage
- Therapie der bakteriellen Infektion mit
Antibiotika

