

Persönliche PDF-Datei für Willuweit K, Herzer K.

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Medikamentöse Therapie der Komplikationen der Leberzirrhose

Kompodium Gastroenterologie

2020

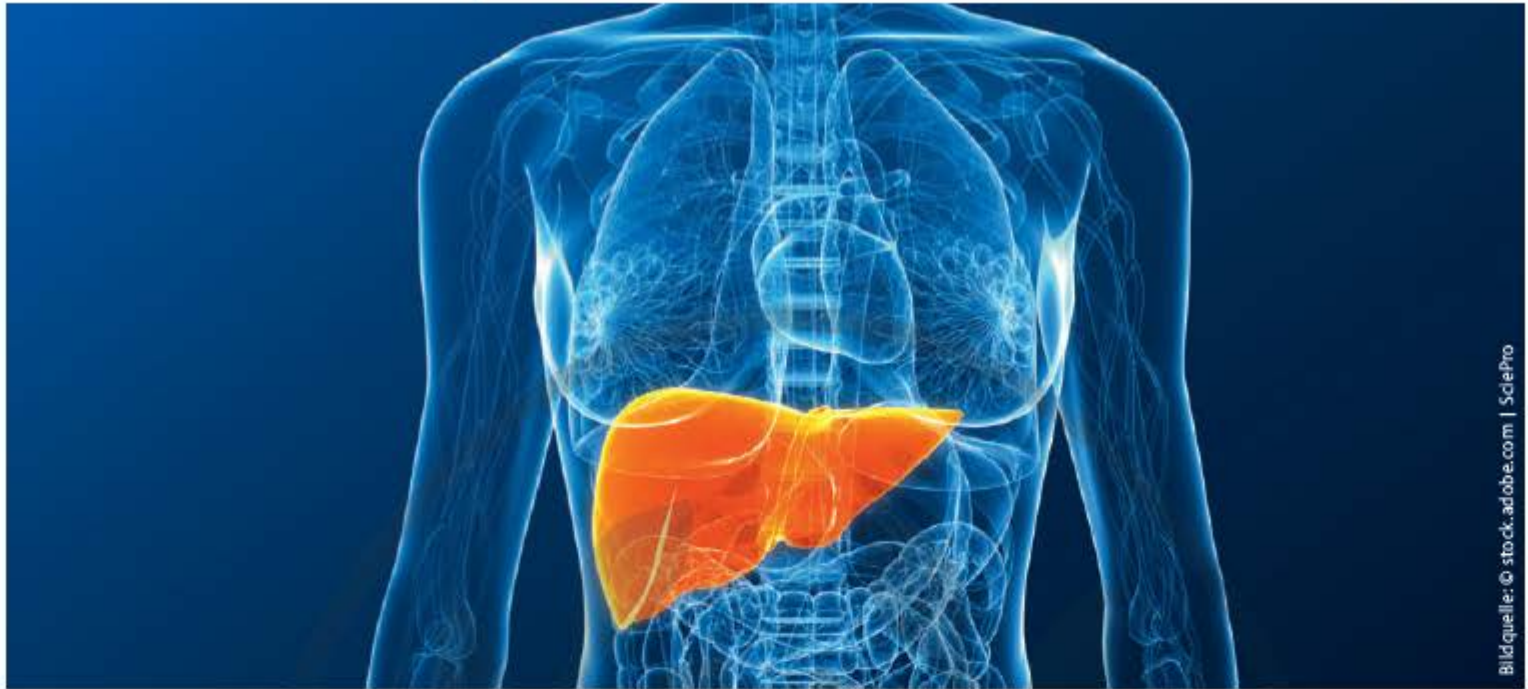
28–37

10.1055/a-0963-3581

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:
© 2020 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 1860-0565

Nachdruck nur
mit Genehmigung



Bildquelle: © stock.adobe.com | SciePro

State of the Art

Medikamentöse Therapie von Komplikationen der Leberzirrhose

Katharina Willuweit¹, Kerstin Herzer²¹ Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen² Hepatologische Präventiv- und Reha-Medizin, Knappschaftsklinik Bad Neuenahr

Die Prognose der Leberzirrhose konnte in den letzten Jahren durch eine Erweiterung der Optionen zur Behandlung der Grunderkrankungen deutlich gebessert werden. Liegen Komplikationen der Leberzirrhose vor, sinkt die Lebenserwartung der meisten Patienten erheblich.

In Deutschland leiden 1 Mio. Menschen an einer Leberzirrhose. Charakterisiert durch knotigen Umbau des Parenchyms mit fibröser Septenbildung, Zellaktivierung, Veränderung der Gefäße und Infiltration von Entzündungszellen kommt es zu einem zunehmenden Strukturverlust und Funktionseinschränkungen der Leber. Damit gehen Synthesestörungen (Albumin, Gerinnungsfaktoren) und eine Abnahme der Entgiftungsfunktion sowie eine veränderte Durchblutung einher. Dies führt zu einem erhöhten portalvenösen Druck und konsekutiv zu einem Rückstau in die Milz sowie in das venöse System des gesamten Gastrointestinaltrakts, u. a. in die Venen des Ösophagus. Diese Vorgänge sind maßgeblich an der

Entstehung der Komplikationen der Leberzirrhose beteiligt.

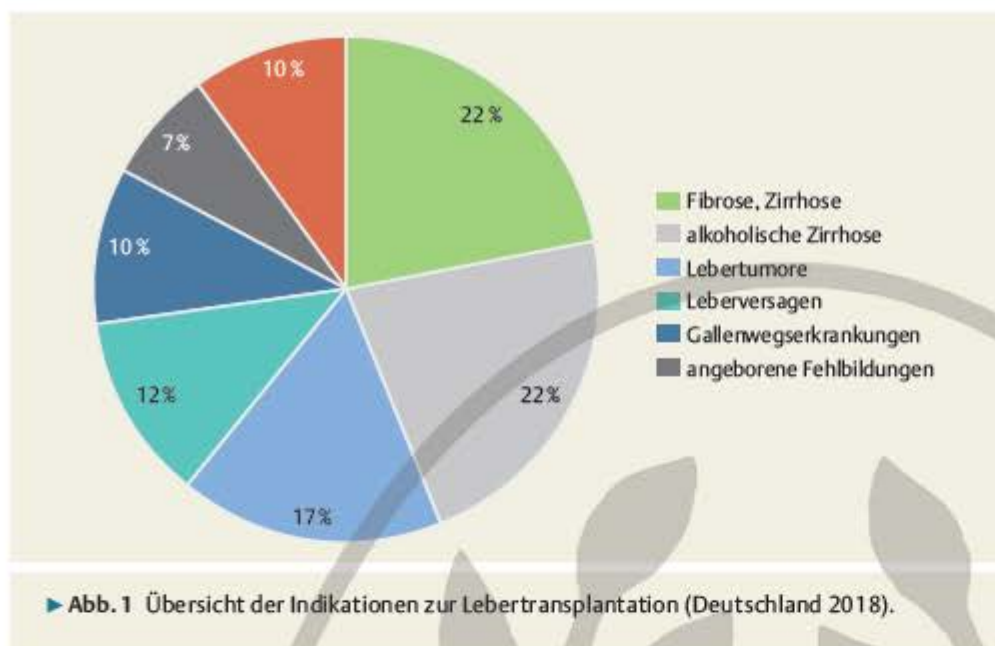
Zu Beginn der Erkrankung ist die Leberzirrhose gekennzeichnet durch einen stillen, asymptomatischen Verlauf, der über Jahre bis Jahrzehnte progredient verläuft. In diesem Stadium wird die Zirrhose als kompensiert bezeichnet. Die Lebensqualität bleibt zunächst erhalten, sodass die Erkrankung lange klinisch inapparent bleibt. Wenn die Zirrhose dekompenziert, äußert sich dies mit klinischen Symptomen – v. a. Aszites, Blutungen und Enzephalopathie. Der individuelle Verlauf einer Leberzirrhose hängt nicht zuletzt von der Ätiologie der Erkrankung ab. Die chronische Hepatitis-C-Infektion (HCV; Hepatitis-C-Virus) ist in den letzten Jahren durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten als Ursache für eine Zirrhose in den Hintergrund getreten, alkoholbedingte Steatohepatitis (ASH), nicht alkoholbedingte Steatohepatitis (NASH) sowie kryptogene Gründe haben dagegen an Bedeutung gewonnen (► **Abb. 1**).

Merke

Eine kausale medikamentöse Therapie der Leberzirrhose gibt es nicht.

Bei Diagnose einer Leberzirrhose sollte auch die Indikation für eine Transplantation geprüft werden. Die Sterblichkeit von Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation ist jedoch hoch. Dem Jahresbericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) zufolge sind in Deutschland im Jahre 2018 19% der 1385 Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation verstorben. Die Zahl der postmortalen Organspender ging in den Jahren 2010–2017 zurück, ein Trend der sich nach einem Anstieg 2018 im Jahr 2019 fortsetzte [1].

Im Stadium der kompensierten Leberzirrhose steht die Behandlung der führenden Grunderkrankung im Vordergrund, beispielsweise die Therapie einer HCV-Infektion, die Beendigung des Alkoholkonsums sowie die Therapie einer autoimmunen Lebererkrankung. So kann



► Abb. 1 Übersicht der Indikationen zur Lebertransplantation (Deutschland 2018).



► Abb. 2 Schema der Komplikationen der Leberzirrhose.

bei einigen Erkrankungen das Fortschreiten verhindert oder verlangsamt werden. Im weiteren Verlauf und insbesondere im fortgeschrittenen, dekompensierten Stadium der Leberzirrhose steht die Therapie der Komplikationen im Vordergrund (► Abb. 2).

Merke
Neben der Therapie der Grunderkrankungen steht die Behandlung der Komplikationen der Leberzirrhose im Vordergrund.

Aszites

Die häufigste Komplikation ist der Aszites – pro Jahr entwickeln etwa 5–10% der Patienten mit einer Leberzirrhose diese Komplikation. Die Genese ist multifaktoriell und scheint auf die Kombination von portaler Hypertonie und Leberinsuffizienz zurückzuführen zu sein. Ein Aszites hat großen Einfluss auf die Lebensqualität und geht mit einer Verschlechterung der Prognose einher (2-Jahres-Mortalität 40%) [2]. Hyponatriämie, niedriger arterieller Druck, eine geringe glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und eine niedrige renale Natriumausscheidung sind unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität bei Zirrhose mit Aszites.

Das Ziel der Therapie eines Aszites ist es, die Aszitesmenge zu reduzieren und eine symptomatische Kontrolle zu erzielen, nicht das vollständige Verschwinden des Aszites. Neben dem nicht medikamentö-

sen Management, welches auf einer Einschränkung der Natriumaufnahme (max. 5 g/Tag entsprechend 85 mmol Natrium), einer Ernährung mit ausreichendem Gehalt an Eiweiß (1,2–1,5 g/kg/Tag) und Energie (30–35 kcal/kg/Tag) sowie Parazentese basiert, kommen Diuretika zum Einsatz.

Medikamentöse Therapie

Da der sekundäre Hyperaldosteronismus eine zentrale Rolle bei der renalen Natriumretention spielt, soll der orale Aldosteronantagonist Spironolacton (initial 100 mg/Tag) als Diuretikum der 1. Wahl eingesetzt werden. Ein Schleifendiuretikum (Furosemid, Torasemid) kann hinzugegeben werden, welches in der Monotherapie allerdings dem Spironolacton unterlegen ist. Furosemid sollte eher oral appliziert werden, da eine intravenöse Gabe nachweislich ein erhöhtes Risiko für eine Nierenfunktionsstörung birgt. Torasemid war bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites mindestens vergleichbar effektiv und sicher wie Furosemid und erwies sich in großen randomisierten kontrollierten Studien in Hinblick auf Hospitalisierungsraten und kardiovaskuläre Mortalität als überlegen [3, 4].

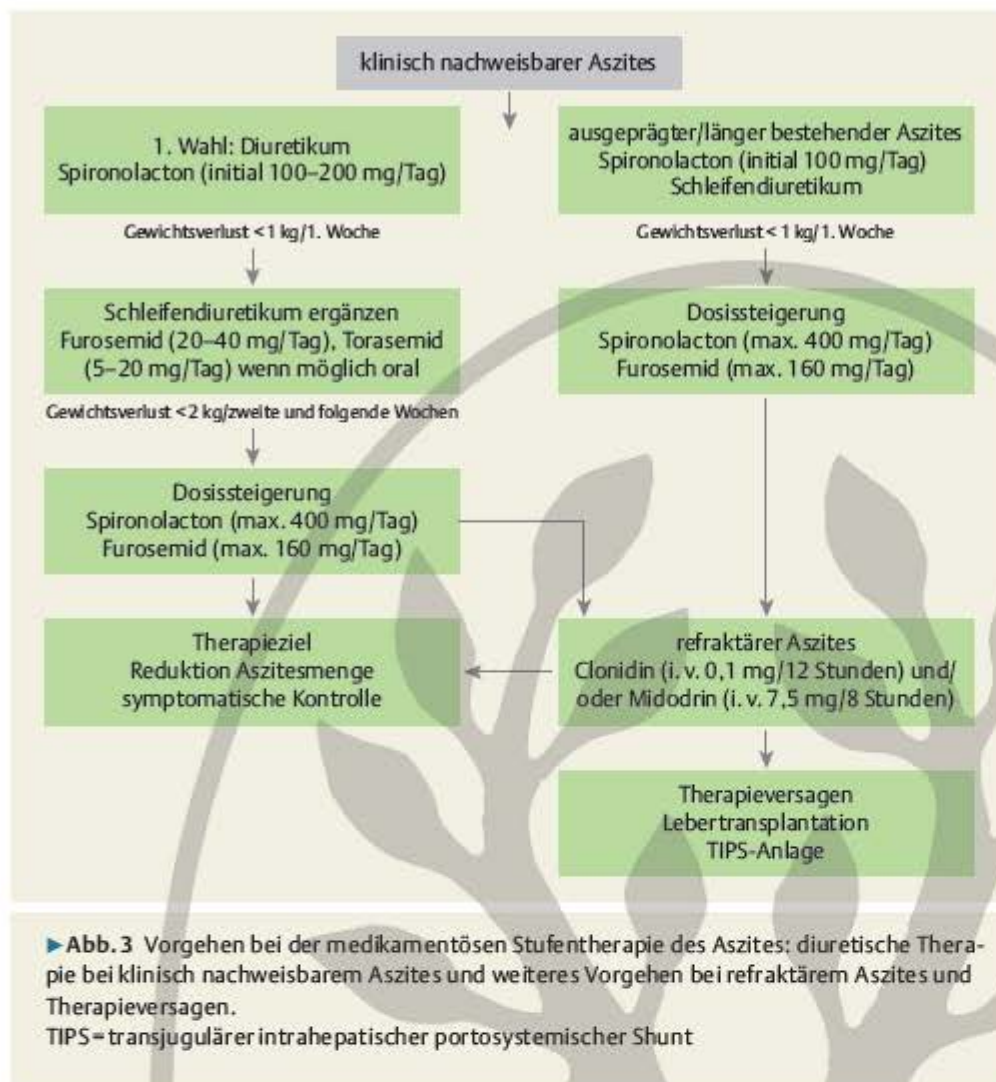
Zu beachten ist, dass eine aggressive diuretische Therapie eines nur gering ausgeprägten Aszites zur Entwicklung oder Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie oder zum prärenalen Nierenversagen führen kann [5]. Die

Intensität der Therapie ist von den Symptomen des Patienten und den renalen Retentionsparametern abhängig, die regelmäßig kontrolliert werden sollten. Bei einer höhergradigen Enzephalopathie (Grad II), einer Verschlechterung der Nierenfunktion oder einer Hyponatriämie unter 125 mmol/l sollten keine Diuretika zum Einsatz kommen.

Die Gabe von Clonidin (0,1 mg/12 Stunden) und/oder Midodrin (7,5 mg/8 Stunden) kann v.a. bei Patienten mit refraktärem Aszites zu einem verbesserten Ansprechen führen. Clonidin unterdrückt als α_2 -Adrenozeptoragonist die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und erhöht die Ansprechrate auf Diuretika. Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte darunter eine Ansprechrate von 60%, im Vergleich zu einem fehlenden Ansprechen auf alleinige Diuretikatherapie [6].

Bleibt der Aszites therapierefraktär oder tritt er wiederholt auf, sollte die Indikation zur Lebertransplantation oder einer Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) geprüft werden (► Abb. 3).

Zu den möglichen Sekundärkomplikationen des Aszites gehören die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) und das hepatorenale Syndrom (HRS), welche mit einer erhöhten Letalität einhergehen [7].



Spontan bakterielle Peritonitis

Eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist definiert über den Nachweis von mehr als 250 polymorphonukleären (PMN) Zellen, d. h. neutrophilen Granulozyten, pro mm^3 Aszites.

Während bei klinisch asymptomatischen Patienten mit Aszites im ambulanten Sektor die Prävalenz der SBP nur bei etwa 3,5 % liegt, beträgt sie bei hospitalisierten Patienten bis zu 36 % [8, 9].

Merke

Bei über einem Drittel aller hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose tritt eine SBP auf!

Verschiedene Faktoren begünstigen das Risiko, eine spontan bakterielle Peritonitis zu entwickeln. Neben einer stattgehabten SBP und gastrointestinaler Blutung, sind eine Thrombozytopenie ($< 98\,000/\text{mm}^3$), eine Erhöhung des Bili-

rubins (3,2 mg/dl) und ein niedriger Eiweißgehalt im Aszites prädiktive Faktoren für das Auftreten einer SBP [10–12]. Weiterhin werden der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren und das Vorliegen einer NOD-2-Mutation als zusätzliche Risikofaktoren diskutiert [13, 14].

Durch die spontan bakterielle Peritonitis werden eine Verschlechterung von bestehenden Komplikationen und auch das Neuaufreten eines hepatorenalen Syndroms (HRS) und einer hepatischen Enzephalopathie (HE) begünstigt. Eine unbehandelte SBP ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die 1-Jahres-Mortalität nach Auftreten einer ersten SBP liegt zwischen 31 und 93%. Als prädiktive Faktoren für einen ungünstigen Verlauf wurden je nach Kollektiv das Alter der Patienten, das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie, Serumkreatinin- und -Bilirubinwerte sowie eine Bakteriämie identifiziert.

Primärprophylaxe

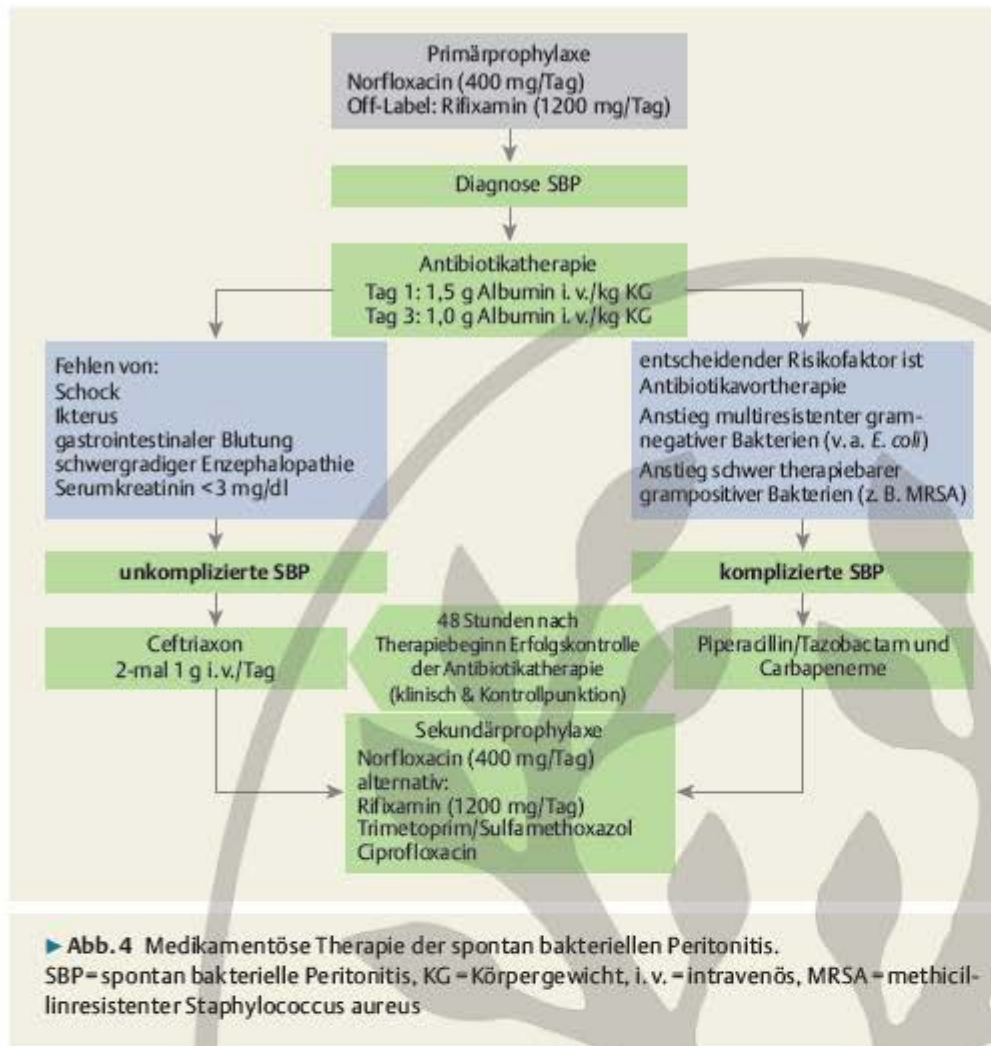
Bei einem Aszites mit emiedrigtem Gesamteiweißgehalt ($< 1,5 \text{ g/dl}$) kann eine Primärprophylaxe mit Antibiotika erfolgen. Liegt zusätzlich eines der beiden Kriterien – schwere Leberinsuffizienz, d. h. Child-Pugh-Score > 9 mit Bilirubin $> 3 \text{ mg/dl}$, oder Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin $> 1,2 \text{ mg/dl}$, Harnstoff $> 25 \text{ mg/dl}$ oder Natrium $< 130 \text{ mmol/l}$ – vor, empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) eine antibiotische Primärprophylaxe. Bei einer gastrointestinalen Blutung bei Leberzirrhose (mit oder ohne Aszites) ist eine antibiotische Primärprophylaxe ebenfalls indiziert.

Die Primärprophylaxe sollte mit Norfloxacin erfolgen und kontinuierlich täglich durchgeführt werden. Das semisynthetische Antibiotikum Rifaximin kann in begründeten Fällen als Alternative eingesetzt werden. Da zu wenige randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) vorliegen, kann zwar keine abschließende Empfehlung für Rifaximin ausgesprochen werden, die Daten weisen aber darauf hin, dass der Wirkstoff im Off-label-Use als Monotherapie zum Einsatz kommen kann.

Die Leitlinie basiert auf Studien, in welchen Norfloxacin im Vergleich mit Ciprofloxacin ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und Wirkspektrum im Bereich der chinolonresistenten Keime zeigte.

Therapie

Nach Diagnosestellung der SBP besteht die Indikation zur unverzüglichen Therapie. Bei der Auswahl des Antibiotikums sollte das Risiko für eine Resistenzentwicklung berücksichtigt werden, sodass im ambulanten Bereich eine erstmalig aufgetretene, unkomplizierte SBP mit einem Cephalosporin der 3. Generation therapiert werden sollte. Liegt eine nosokomiale SBP vor, besteht ein hohes Risiko für eine Resistenz des Erregers (v. a. multiresistente *E. coli*) insbesondere gegen Chinolone [15]. Abhängig von der lokalen Resistenzlage kann dann eine empirische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam oder einem Carbapenem durch-



geführt werden. Nach Resistenztestung wird empfohlen, die Therapie entsprechend anzupassen.

Parallel zur jeweiligen antiinfektiven Therapie wird die Gabe von Albumin am Tag der Diagnosestellung, am 3. Tag sowie 3 Tage danach empfohlen [16]. Für die Albumingabe zeigten RCTs eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion im Vergleich mit der alleinigen Antibiotikabehandlung [17].

Die Wahrscheinlichkeit einer Ausheilung der SBP (Reduktion der PMN-Zahl um mindestens 25% des Ausgangswerts im Aszites) durch die antibiotische Therapie liegt bei 90%. Deshalb wird eine diagnostische Kontrollpunktion des Aszites nach ca. 48-stündiger Therapie empfohlen (► **Abb. 4**) [9].

Sekundärprophylaxe

Nach durchgemachter SBP kommt es bei ca. 60% der Betroffenen zu einer erneuten Episode. Insbesondere Patienten mit eingeschränktem Quick-Wert (<45%)

und niedrigem Eiweiß im Aszites (<10 g/l) sind betroffen.

In randomisierten kontrollierten Studien konnte das Risiko durch den Einsatz von Norfloxacin von 68 auf 20% gesenkt werden [10]. Rifaximin zeigte eine vergleichbare Rezidivrate der SBP wie Norfloxacin und war bei der 6-Monatsmortalität überlegen (► **Abb. 4**) [18]. Bei Kontraindikationen oder Allergien können Ciprofloxacin oder Trimetoprim/Sulfamethoxazol eingesetzt werden. Aktuell gibt es keine Empfehlung zur Dauer der Sekundärprophylaxe, wobei eine Reevaluation der Indikation nach klinischer Besserung oder Rückgang des Aszites sinnvoll erscheint.

Das hepatorenale Syndrom

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine der schwersten Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und Aszites und ist mit einer hohen Letalität verbunden – beim schnell fortschreitenden Typ I liegt die 3-Monats-

mortalität bei über 90%. Daher ist die Prophylaxe und Behandlung dieser Komplikation eine herausfordernde Aufgabe [19].

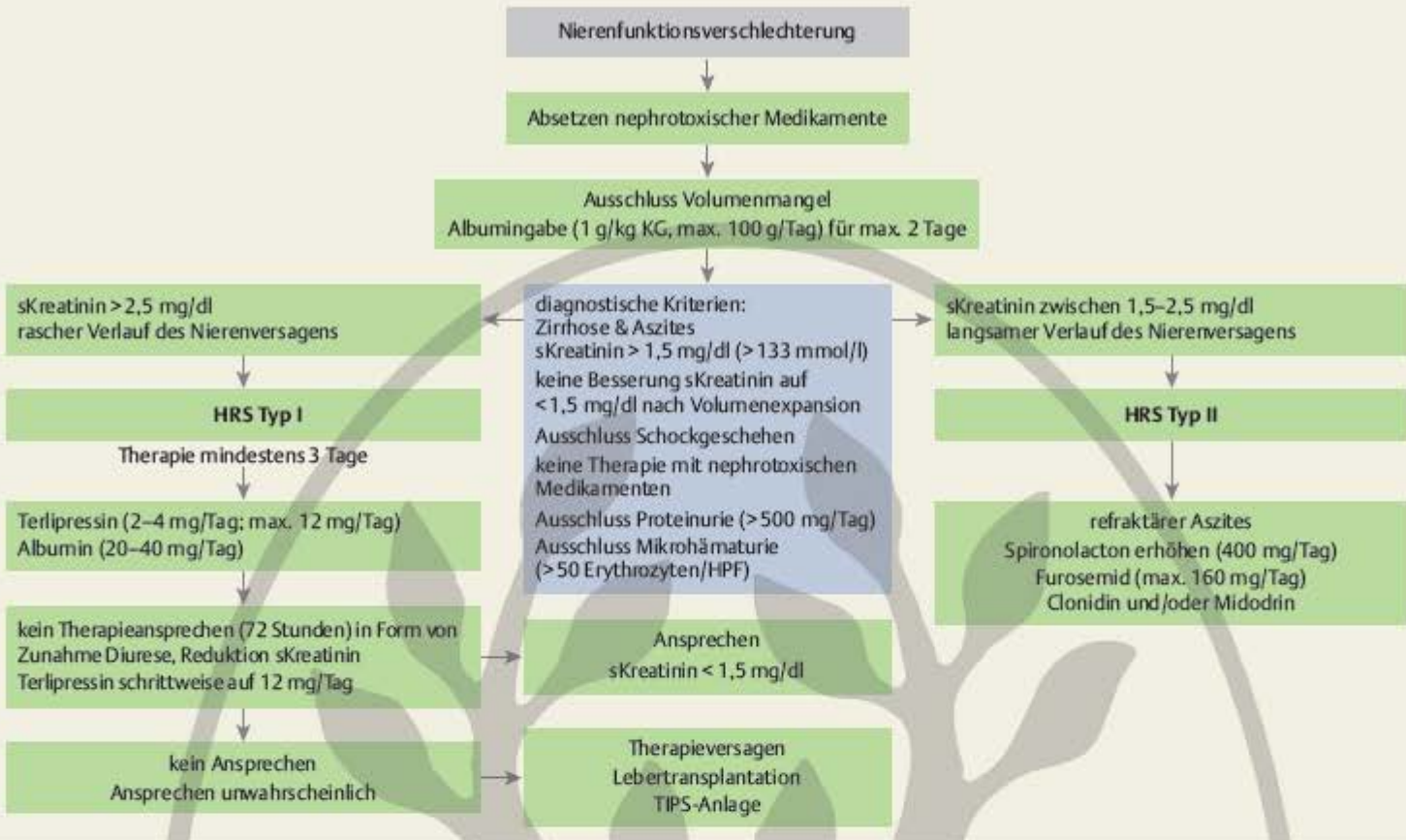
Definiert als potenziell reversible Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit Leberzirrhose werden 2 Formen unterschieden. Das HRS Typ I ist charakterisiert durch ein rasches Nierenversagen (Verdoppelung des Serumkreatinins auf über 2,5 mg/dl in <2 Wochen). Der Typ II des HRS ist häufig mit refraktärem Aszites assoziiert und zeigt ein moderates Nierenversagen (Serumkreatinin 1,5–2,5 mg/dl) bei langsam fortschreitendem Verlauf. Um differenzialdiagnostisch ein Nierenversagen anderer Genese auszuschließen, sollten diagnostische Kriterien angewandt werden (► **Abb. 5**).

Führt weder das Absetzen der Diuretika noch anderer nephrotoxischer Medikamente zu einer Besserung der Nierenfunktion, kann eine Volumenexpansion mit Albumin erfolgen [20]. Die alleinige Gabe von Albumin führt nur bei wenigen Patienten zu einer Besserung der Nierenfunktion. Fallkontrollstudien zeigten die Überlegenheit von Terlipressin in Kombination mit einer Albumininfusionstherapie. Eine Metaanalyse demonstrierte beim Vergleich verschiedener Vasokonstriktoren (Terlipressin, Midodrin + Octreotid, Noradrenalin) eine reduzierte Mortalität unter Terlipressin [21]. Nach 3-tägiger Therapie bei HRS Typ I kann die kurzfristige Überlebenswahrscheinlichkeit verbessert werden. Für Patienten mit HRS Typ II kann aktuell keine Empfehlung gegeben werden.

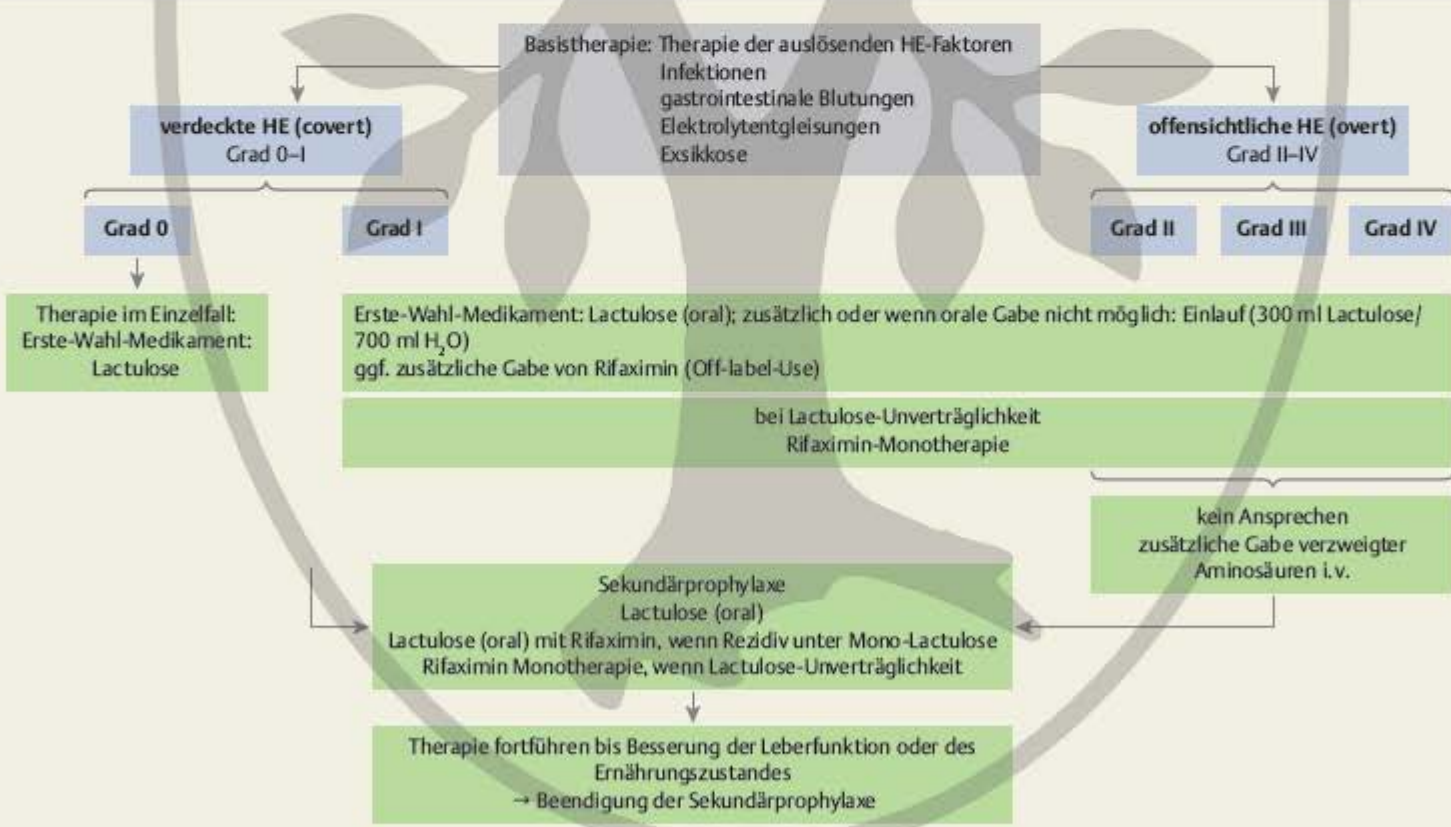
Bei allen HRS-Patienten sollte die Anlage eines TIPS erwogen werden. Für Typ I und II konnte eine Verbesserung der Nierenfunktion gezeigt und ein Überlebensvorteil erreicht werden [22].

Nierenersatzverfahren und auch die extrakorporale Albumindialyse haben keinen Einfluss auf das Überleben, können aber im Rahmen von Studien oder zur Überbrückung bis zur Lebertransplantation angewandt werden. Auch bei Patienten mit Aussicht auf eine Lebertransplantation sollten Terlipressin und Albumin zur Therapie des HRS zur Anwendung

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung



► **Abb. 5** Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen beim hepatorenenalen Syndrom. sKreatinin = Serumkreatinin, HRS = hepatorenales Syndrom, TIPS = transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, HPF = Hauptgesichtsfeld



► **Abb. 6** Therapie der hepatischen Enzephalopathie. HE = hepatische Enzephalopathie

► **Tab. 1** Graduierung der hepatischen Enzephalopathie (HE).

	HE-Grad West-Haven	klinische Symptome
verdeckte (covert) HE	0	keine Anomalitäten
	I	mentale Verlangsamung, Antriebsstörung, Konzentrationsschwäche, Schlafbedürfnis, Störung der Feinmotorik
offensichtliche (overt) HE	II	leichte Somnolenz, Lethargie, zeitlich desorientiert, verwaschene Sprache, Flapping Tremor
	III	starke Somnolenz/Sopor, zeitlich und örtlich desorientiert, unzusammenhängende Sprache, Hyper- oder Hyporeflexie, Asterixis, Krämpfe, Rigor
	IV	Koma, Muskeleigenreflexe erloschen, Muskelsteife

kommen, da die fortschreitende Niereninsuffizienz die postoperative Prognose verschlechtert.

Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist häufig. Schon bei Diagnosestellung der Leberzirrhose liegt bei bis zu 21% der Patienten bereits eine HE vor. Im Verlauf der Erkrankung erleidet etwa die Hälfte aller Patienten eine HE-Episode [23, 24]. Die hepatische Enzephalopathie geht mit erhöhter Mortalität einher – innerhalb eines Jahres versterben 64% der HE-Patienten [25]. Da nicht alle Veränderungen vollständig reversibel sind, ist auch nach initialer Verbesserung mit anhaltenden kognitiven Defiziten im Bereich des Lernens und Gedächtnisses zu rechnen.

Die Fachgesellschaften unterteilen die hepatischen Enzephalopathien in verdeckte HE (cHE), unter welche die minimale und die HE Grad I fallen, sowie die offensichtliche HE (oHE), welche die Grade II–IV umfasst (► **Tab. 1**).

Basistherapie

Die Basistherapie besteht in der spezifischen Therapie des Auslösers der hepatischen Enzephalopathie. Die häufigsten Ursachen sind Infektionen (SBP, Harnwegsinfekt), gastrointestinale Blutungen, Elektrolytentgleisungen und Exsikkose. Erste Wahl bei der medikamentösen oHE-Therapie ist Lactulose. Sollte eine orale Gabe nicht möglich sein, kann

Lactulose als Einlauf appliziert werden (► **Abb. 6**).

Die Add-on-Gabe von Rifaximin kann in Einzelfällen oder bei Unverträglichkeit (Off-label-Use) erwogen werden, jedoch ist die Studienlage zum zusätzlichen Nutzen nicht eindeutig.

Zusätzlich kann die intravenöse Gabe von verzweigt-kettigen Aminosäuren in der akuten Phase einer HE oder bei oHE eingesetzt werden. Für die orale Gabe kann keine Empfehlung ausgesprochen werden. L-Ornithin-L-Aspartat senkt den Ammoniakgehalt des Blutes, jedoch lässt der Nachweis einer Ammoniakabsenkung allein keinen Rückschluss auf die klinische Wirksamkeit zu [26–28].

Merke
Zur Therapiekontrolle ist der Nachweis einer Reduktion des Ammoniaks im Blut nicht aussagekräftig und für die klinische Wirksamkeit unerheblich, da weder das Vorliegen noch der klinische Schweregrad einer HE mit diesem Laborparameter korreliert.

Sekundärprophylaxe

Nach einer HE erleiden ca. 60% der Patienten eine zweite HE-Episode, sodass der Beginn einer Sekundärprävention empfohlen wird. Dabei kommt Rifaximin in Kombination mit Lactulose zum Einsatz. Für weitere schwer resorbierbare Antibiotika wie Paromomycin und Neomycin besteht bei längerer Einnahme das Risiko für schwerwiegende Neben-

wirkungen wie Oto- oder Nephrotoxizität.

Phytotherapeutische Ansätze bei der Leberzirrhose

Zwar wird die Phytotherapie bereits in zahlreichen Leitlinien berücksichtigt [29], allerdings noch nicht in den Leitlinien zu Lebererkrankungen und zu Komplikationen der Leberzirrhose. Phytotherapeutika zeigten sich bei Leber- und Gallenerkrankungen jedoch bereits in der Vergangenheit als wirkungsvoll und ein Großteil wurde bereits von der Kommission E beschrieben. Die Kommission E ist an der Zulassung traditioneller, pflanzlicher Arzneimittel durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland beratend beteiligt. Wird sie gezielt eingesetzt, kann die Phytotherapie sinnvoll in ein Therapiekonzept zur Behandlung von Leber- und Gallenerkrankungen eingefügt werden.

Merke
Spezifische antifibrotische Effekte und somit ein therapeutischer Stellenwert bei der Leberzirrhose ist für Extrakte der Mariendistel und der Roten Beete gezeigt.

Silymarin ist Bestandteil der Früchte der Mariendistel. Die Substanz stabilisiert die Zellmembran der Leberzellen. Das hat einen protektiven Effekt und verhindert die Invasion von Zellgiften in das Zellinnere. Die neutralisierende Wirkung auf leberzellschädigende Noxen wie Alkohol, Chemikalien und Medikamente beruht auf einer Komplexierung von Zellproteinen und Rezeptoren und somit der Verdrängung von Toxinen [30]. Die zellprotektive Potenz von Silymarin ist dabei abhängig von der Dosis der zugeführten Noxe.

Die Hauptwirkstoffe, das Silymarin und seine Isomere, besitzen überdies eine zuverlässige antagonistische Wirkung auf freie Radikale, die ebenfalls ganz wesentlich zur Schädigung der Leberzelle beitragen. Daraus ergibt sich eine positive Wirkung auf den Verlauf u. a. bei Fettleber, toxischer Hepatopathie, virusbedingten Hepatitiden und durch eine antifibrotische Wirkung bei der Leberzirrhose. Un-

► Tab.2 Beispiele gängiger Silymarin- und Betainpräparate.

Wirkstoff	Präparat	Dosierung
Silymarin	Legalon® forte Hartkapseln – 156 mg	1-1-1
	Hepa-loges® Hartkapseln – 108,2 mg	1-1-1
	Hepar-Pasc® Filmtabletten – 83 mg	2–4 Beutel täglich
	Phytohepar® novo Hartkapseln – 140 mg	1-0-1
Betain	Flacar® Beutel – 2,5 g	2–4 Beutel
	Cystadane® Pulver – 3 g	2-mal täglich

ter einer standardisierten Therapie mit Mariendisteleextrakten können das Fortschreiten der Leberschädigung gebremst und die Symptome gelindert werden [31].

Besonders eindrucksvoll ist die Wirkung bei den akuten Knollenblätterpilzvergiftungen. Eine Kontamination mit den Mykotoxinen Amanitin und Phalloidin führt nach etwa 12–24 Stunden zur Blockierung der RNA-Polymerase in den Leberzellen, die dadurch nachhaltig geschädigt werden. Die Mortalitätsrate liegt bei 30–50% [32]. Über eine kompetitive Hemmung von Amanitin kann Silybinin die Biosynthese der Leberzellproteine reaktivieren. Eine sofort (innerhalb von 24 Stunden) eingeleitete Infusionsbehandlung mit Silybinin kann die Mortalitätsrate auf unter 10% senken [33]. Die empfohlene Dosierung liegt bei 200–400 mg Silymarin pro Tag. Die Resorption ist allerdings von der Galenik des jeweiligen Präparats abhängig (► Tab. 2).

Auch bei Leberzirrhose, Fettleber und Fettleberhepatitis fand man eine deutlich erhöhte Überlebensrate. Bei Patienten mit alkoholtoxischen Leberschäden oder Leberzirrhose sind mit einem standardisierten Mariendistelfrüchte-Trockenextrakt 9 kontrollierte klinische Studien durchgeführt worden. Die Mortalität durch Leberzirrhose wurde bei 5 dieser Studien im Zeitraum von 1–4 Jahren tendenziell reduziert. Zwei Studien zeigten signifikant verbesserte Überlebensquoten [34]. Von 5 Studien an Patienten mit Leberzirrhose zeigten 3 positive Trends und 2 eine signifikante Überlegenheit von Mariendistelfrüchtenextrakten gegenüber Placebo. Vier Studien bei Patienten

mit Virushepatitis ergaben dagegen widersprüchliche Resultate.

Eine ähnliche Wirkung wie die Mariendistel wird der Roten Bete (lat. Beta vulgaris) bescheinigt. Der Hauptwirkstoff dieser Pflanze ist das Glykosid Betain, welches wie das Methionin zu den essenziellen hepatotropen Aminosäuren gehört und in der Leberzelle in den Methylierungszyklus eingreift, indem sie als Methyl-donator wirkt. Das unterstützt die Leberzellregeneration [35]. Ein protektiver und antiinflammatorischer Effekt von Betain ist für eine Reihe von entzündlichen Lebererkrankungen gezeigt [36], wengleich prospektive kontrollierte klinische Studien zum Beleg der Wirksamkeit bei fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose ausstehen.

FAZIT

Für viele der möglichen Komplikationen gibt es therapeutische Konzepte. Durch die konsequente Prävention und Behandlung der Grunderkrankung sowie der Komplikationen können Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten mit Zirrhose gebessert werden. Es sollte auch die Indikation und Möglichkeit einer Lebertransplantation geprüft werden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/ Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse



Dr. Katharina Willuweit
Klinik für Gastroenterologie
und Hepatologie
Universitätsklinikum Essen
Universität Duisburg-Essen
Hufelandstraße 55
45145 Essen
katharina.willuweit@
uk-essen.de



Prof. Dr. Kerstin Herzer
Knappschaftsklinik
Bad Neuenahr
Georg-Kreuzberg-Straße 2–6
53474 Bad Neuenahr-
Ahrweiler
kerstin.herzer@kbs.de

Literatur

- [1] DSO. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland. Deutsche Stiftung Organtransplantation. 2020
- [2] European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397–417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004
- [3] Abecasis R, Guevara M, Miguez C et al. Long-term efficacy of torsemide compared with frusemide in cirrhotic patients with ascites. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 309–313. doi:10.1080/003655201750074672
- [4] Abraham B, Megaly M, Sous M et al. Meta-analysis comparing torsemide versus furosemide in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2020; 125: 92–99. doi:10.1016/j.amjcard.2019.09.039.
- [5] Moreau R, Lebre C. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 111–123. doi:10.1016/j.bpg.2006.10.004
- [6] Lenaerts A, Codden T, Meunier J C et al. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology* 2006; 44: 844–849. doi:10.1002/hep.21355
- [7] Gines P, Cardenas A, Arroyo V et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646–1654. doi:10.1056/NEJMra035021
- [8] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ et al. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; 37: 897–901. doi:10.1053/jhep.2003.50119
- [9] Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of

- spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000; 32: 142–153. doi:10.1016/s0168-8278(00)80201-9
- [10] Gines P, Rimola A, Planas R et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716–24. doi:10.1002/hep.1840120416
- [11] Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B et al. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996; 24: 802–806. doi:10.1002/hep.510240408
- [12] Rolachon A, Cordier L, Bacq Y et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995; 22: 1171–1174. doi:10.1016/0270-9139(95)90626-6
- [13] Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1130–1134. doi:10.1038/ajg.2009.80
- [14] Appenrodt B, Grunhage F, Gentemann MG et al. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1327–1333. doi:10.1002/hep.23440
- [15] Park YH, Lee HC, Song HG et al. Recent increase in antibiotic-resistant microorganisms in patients with spontaneous bacterial peritonitis adversely affects the clinical outcome in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 927–933. doi:10.1046/j.1440-1746.2003.03086.x
- [16] Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; 42: 627–634. doi:10.1002/hep.20829
- [17] Salerno F, Navickis R, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 123–130 e1. doi:10.1016/j.cgh.2012.11.007
- [18] Elfert A, Abo Ali L, Soliman S et al. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1450–1454. doi:10.1097/MEG.0000000000000724
- [19] Gerbes AL. The patient with refractory ascites. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 551–560. doi:10.1016/j.bpg.2006.12.001
- [20] Salerno F, Gerbes A, Gines P et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310–1318. doi:10.1136/gut.2006.107789
- [21] Gluud LL, Christensen K, Christensen E et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576–584. doi:10.1002/hep.23286
- [22] Brensing KA, Textor J, Perz J et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288–295. doi:10.1136/gut.47.2.288
- [23] Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675–1682. doi:10.1002/hep.23500
- [24] Labenz C, Wörms MA, Schattenberg JM et al. Epidemiology of hepatic encephalopathy in German hospitals – the EpHE study. *Z Gastroenterol* 2017; 55: 741–747. doi:10.1055/s-0043-114671
- [25] Jepsen P, Lash TL, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic cirrhosis: development of comorbid diseases. A Danish nationwide cohort study. *Liver Int* 2016; 36: 1696–1703. doi:10.1111/liv.13151
- [26] Kircheis G, Nilus 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: 1351–1360. doi:10.1002/hep.510250609
- [27] Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O et al. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018; 67: 700–710. doi:10.1002/hep.29410
- [28] van Waes L, van Egmond J, Demeulenaere L. Emergency treatment of portal-systemic encephalopathy with lactulose enemas. A controlled study. *Acta Clin Belg* 1979; 34: 122–129. doi:10.1080/22953337.1979.11718677
- [29] Klose P, Kraft K, Cramer H et al. Phytotherapy in the German Medical AWMF S3 guidelines – a systematic overview. *Forsch Komplementmed* 2014; 21: 388–400. doi:10.1159/000370079
- [30] Gillessen A, Schmidt HH. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: a narrative review. *Adv Ther* 2020; 37: 1279–1301. doi:10.1007/s12325-020-01251-y
- [31] de Avelar CR, Pereira EM, de Farias Costa PR et al. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5004–5017. doi:10.3748/wjg.v23.i27.5004
- [32] Hruby K, Fuhrmann M, Csomos G et al. Pharmacotherapy of *Amanita phalloides* poisoning using silybin. *Wien Klin Wochenschr* 1983; 95: 225–231
- [33] Ferenci P. Silymarin in the treatment of liver diseases: What is the clinical evidence? *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2016; 7: 8–10. doi:10.1002/cld.522
- [34] Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001; 61: 2035–2063. doi:10.2165/00003495-200161140-00003
- [35] Schofield Z, Reed MA, Newsome PN et al. Changes in human hepatic metabolism in steatosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2685–2695. doi:10.3748/wjg.v23.i15.2685
- [36] Chang ML, Yang SS. Metabolic signature of hepatic fibrosis: from individual pathways to systems biology. *Cells* 2019; 8: 1423. doi:10.3390/cells8111423