

Portale Hypertension

J. Bauer, P.-A. Clavien, Ph. Dutkowski, W.A. Gantert, G. Lurje, B. Müllhaupt, E.L. Renner, M. Schmeding, M. Selzner, C. Sieber, M. von Flüe

38.1 Pathophysiologie – 750

- 38.1.1 Ursachen der portalen Hypertension – 750
- 38.1.2 Pathophysiologie der »Backward-Theorie« – 751
- 38.1.3 Pathophysiologie der »Forward-Theorie« – 751
- 38.1.4 Kollateralkreisläufe – 751
- 38.1.5 Hepatische Enzephalopathie – 752
- 38.1.6 Literatur – 753

38.2 Notfalltherapie der Blutung bei portaler Hypertension – 754

- 38.2.1 Risiko einer Blutung – 754
- 38.2.2 Prognose der Varizenblutung – 754
- 38.2.3 Initiale Therapie der Varizenblutung – 755
- 38.2.4 Diagnostik – 755
- 38.2.5 Konservative Therapie der akuten Blutung – 756
- 38.2.6 Operative Notfalltherapie – 760
- 38.2.7 Prophylaxe einer Rezidivblutung – 761
- 38.2.8 Andere Blutungsquellen bei portaler Hypertension – 762
- 38.2.9 Literatur – 763

38.3 Elektive Therapie der portalen Hypertension – 764

- 38.3.1 Konservative Therapie – 764
- 38.3.2 Literatur – 767
- 38.3.3 Operative Therapie der portalen Hypertension – 768

38.4 Therapie des Aszites bei Leberzirrhose – 776

- 38.4.1 Konservative Therapie – 776
- 38.4.2 Literatur – 779
- 38.4.3 Chirurgische Maßnahmen bei therapieresistentem Aszites – 780
- 38.4.4 Literatur – 782

38.1 Pathophysiologie

M. Schmeding, C. Sieber, J. Bauer

Während die Pathologie, die zur portalen Hypertension führt, im prähepatischen, hepatischen und posthepatischen venösen Gefäßbett liegen kann, machen die intrahepatischen Erkrankungen mit Abstand den Großteil aus. In unseren Breitengraden ist es die durch Alkoholabusus bedingte ethyltoxische Leberzirrhose, weltweit die durch Infektionen (HCV, HBV) bedingten Zirrhosen. Die chronische Hepatitis C mit ihren Komplikationen (Leberzellversagen, portale Hypertension und hepatozelluläres Karzinom) wird in den kommenden Jahren trotz moderner Therapieverfahren noch an Bedeutung gewinnen.

Neben der Obstruktion im portalvenösen Ausflusstrakt (»backward theory«) ist es vorab ein vermehrter Blutfluss einstrom ins arterielle Splachnikusgebiet (»forward theory«), der zur Erhöhung des Druckes in der Portalvene beiträgt. Die Resistenz in den portalvenösen Kollateralen bedingt sowohl die Höhe des Portalvenendruckes als auch die Wahrscheinlichkeit der Blutungskomplikation.

Eine der Hauptkomplikationen zirrhotischer Lebererkrankungen ist neben der fehlenden Syntheseleistung – die bei zunehmendem Leberzellverfall Indikation zur Lebertransplantation ist – die portale Hypertension mit ihren Folgekomplikationen (Blutungen aus Varizen und der portalhypertensiven Gastropathie, Aszitesbildung und hepatische Enzephalopathie).

Diagnostisch ist die abdominelle Sonographie die Methode der ersten Wahl. Sowohl im B-Bild als auch in der Doppleruntersuchung lassen sich eine Vielzahl von Befunden erheben, die die Diagnose »portale Hypertension« ermöglichen. Wichtige Zusatzinformationen liefern auch die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie.

Bei Verdacht auf eine portale Hypertension sollte immer eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt werden, da das Feststellen von (großen) Varizen therapeutische Implikationen nach sich zieht ([Prä-]Primär- und Sekundärprophylaxe der Varizenblutung). Angiographische Untersuchungen haben an Bedeutung verloren und sind primär in der präoperativen Abklärung weiterhin von Bedeutung oder im Zusammenhang mit interventionellen Maßnahmen wie der Einlage eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS).

38.1.1 Ursachen der portalen Hypertension

In **Tab. 38.1** sind einleitend die wichtigsten Leberpathologien aufgrund ihrer Lokalisation im portohepatischen venösen Gefäßsystem aufgeführt. Diese pathologisch-anatomische Differenzierung hilft sowohl in der Diagnosedstellung als auch im Einleiten kausaler Therapien.

Tab. 38.1 Pathologisch-anatomisch wichtige Ursachen der portalen Hypertension

Lokalisation	Klinisches Beispiel
Prähepatisch	Portalvenenthrombose Milzvenenthrombose Arteriovenöse Fistel der Milz
Hepatisch – präsinusoidal	Schistosomiasis Primär biliäre Zirrhose (früh) Chronisch aktive Hepatitis Idiopathische portale Hypertension Sarkoidose
Hepatisch – sinusoidal	Äthyltoxische Leberzirrhose Primär biliäre Zirrhose (spät)
Hepatisch – postsinusoidal	Alkoholische Hepatitis Budd-Chiari-Syndrom Venookklusive Erkrankung (Venen <300 µm)
Posthepatisch	Konstriktive Perikarditis Herzinsuffizienz/Trikuspidalinsuffizienz

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Höhe des Portalvenendruckes und damit das Ausmaß der portalen Hypertension (Sieber et al. 1993; Wiest et al. 2002). Lange galt die wegen struktureller Veränderungen erhöhte Resistenz im venösen Gefäßbett als einzige Erklärung für den pathologisch hohen Portalvenendruck (► Übersicht). Dieses pathophysiologische Prinzip ist als »Backward-Theorie« bekannt. Sie vermag allerdings nicht zu erklären, weshalb es selbst nach Eröffnung dekomprimierender Kollateralkreisläufe nicht zu einem Absinken des Portalvenendruckes auf Normalwerte kommt. Die in der Folge beschriebene »Forward-Theorie« besagt, dass es bei Patienten mit portaler Hypertension nebst einer Druckerhöhung im portalvenösen Ausflusstrakt auch zu einem vermehrten arteriellen Bluteinstrom ins Mesenterialbett kommt. Schließlich moduliert auch die vaskuläre Resistenz in portosystemischen Kollateralen den Portalvenendruck.

Einflussfaktoren für die Höhe des Portalvenendruckes unter portalhypertensiven Zuständen

- Resistenzerhöhung im portalvenösen Ausflusstrakt (»Backward-Theorie«)
- Hyperdynamie Zirkulation (»Forward-Theorie«)
- Resistenz in portosystemischen Kollateralen nach Eröffnung von Umgehungskreisläufen

Dieses komplexe Zusammenspiel dreier verschiedener Faktoren lässt leicht verstehen, dass einzelne Regulations-

mechanismen der portalen Hypertension nicht isoliert betrachtet werden können. Es erklärt aber auch, weshalb die splanchnische Hämodynamik beim gleichen Patienten über kurze Zeit beträchtlich variieren kann.

38.1.2 Pathophysiologie der »Backward-Theorie«

Lange galt das intrahepatische venöse Gefäßsystem in der zirrhotisch veränderten Leber als fixiert, d. h. auf vasodilatatorische oder vasokonstriktorische Stimuli nicht oder nur marginal reagierend. Neuere Erkenntnisse im Tiermodell haben aber gezeigt, dass es auch eine dynamische Komponente gibt, die durch aktive Kontraktion von portalen und septalen Myofibroblasten, aktivierten »stellate cells« und durch Myofibroblasten in den hepatischen Venulen modifiziert werden können (Wiest et al. 2002; Pinzani et al. 1999; Rockey et al. 1996).

Dieser erhöhte intrahepatische vaskuläre Tonus wird durch die Vasokonstriktoren wie Endothelin, Leukotriene, Tromboxan A₂, Angiotensin, aber auch α -adrenerge Stimuli moduliert (Ballet et al. 1988; Graupera et al. 2002). Als »Gegenspieler« fungieren die Vasodilatoren Stickoxid (»nitric oxide«, NO), Prostazyklin, Nitrate und Kalziumantagonisten (Reichen et al. 1986; Marteau et al. 1989). Die verminderte intrahepatische NO-Synthese ist durch eine endotheliale Dysfunktion bedingt (Gupta et al. 1998; Rockey et al. 1998) und scheint neben den rein funktionellen Aspekten auch die lokale Thrombogenese und Fibrogenese zu fördern (Wiest et al. 2002).

Die idiopathische Portalvenenthrombose oder das Budd-Chiari-Syndrom (Lebervenen-Verschluss) sind relativ seltene Erkrankungen. Es muss an sie gedacht werden, wenn sich die Leberfunktion kurzfristig verschlechtert und es akut zur Aszitesbildung und im Falle des Budd-Chiari-Syndroms auch zur Leberschwellung mit Kapselspannungsschmerz kommt.

38.1.3 Pathophysiologie der »Forward-Theorie«

Da die heute therapeutisch verwendeten Pharmaka primär auf der Modulation der hyperdynamen Zirkulation basieren, soll hier detaillierter darauf eingegangen werden (Sieber et al. 1993). Konzeptuell existieren 2 Möglichkeiten für die beobachtete systemische sowie speziell splanchnische Vasodilatation:

- Verminderte Sensitivität des arteriellen Gefäßbettes auf endogen zirkulierende Vasopressoren
- Erhöhte Konzentration zirkulierender oder lokal wirksamer Vasodilatoren

Die vaskuläre Antwort auf endogene Vasopressoren wie Noradrenalin, Vasopressin und Endothelin ist bei Patienten mit portaler Hypertension vermindert, obgleich die Plasmawerte dieser Substanzen erhöht sind. Diese endogenen Vasopressorensysteme scheinen somit kompensatorisch aktiviert zu sein. Vermehrt zirkulierende oder lokal aktive Vasodilatoren sind deshalb pathophysiologisch mit den hämodynamischen Veränderungen verbunden. Die Endothelzelle z. B. ist ein metabolisch aktiver Zelltyp und produziert eine Vielzahl vasodilatatorischer Substanzen. Neben erhöhtem Blutfluss und Scherkräften stimulieren diverse zirkulierende Substanzen die Sekretion des Stickoxids (»nitric oxide«, NO). Biosynthesehemmung von NO vermag die verminderte vaskuläre Reaktivität unter portalhypertensiven Zuständen aufzuheben. NO scheint eine Schlüsselposition in der Pathogenese der hyperdynamen Zirkulation zuzukommen (Wiest et al. 2002).

38.1.4 Kollateralkreisläufe

Die klinisch wichtigsten Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension sind die Ösophagus- und Magenfundusvarizen. Diese liegen direkt unter der Mukosa, und Blutungen ins Lumen führen zu signifikanten Blutverlusten aufgrund der fehlenden Kompression durch umgebendes Gewebe. Kollateralkreisläufe können sich aber im gesamten Gastrointestinaltrakt ausbilden und Grund für Blutungen sein (z. B. Duodenal- und Rektalvarizen).

Bei einem portosystemischen Druckgradienten (Wedge-Druck minus freier hepatischer Venendruck) von weniger als 12 mmHg bluten Ösophagusvarizen nicht. Dennoch kommt es nicht bei allen Patienten, die einen Druckgradienten über 12 mmHg aufweisen, zu Blutungs-episoden. Ein erhöhter Portalvenendruck ist somit permissiv, nicht aber allein entscheidend für das Auftreten einer Blutung.

➤ **Ein erhöhter Blutfluss steigert den intramuralen Druck in den Kollateralvenen, was zu einer kontinuierlichen Dehnung dieser Gefäße führt. Wird ein kritischer Druck erreicht, kommt es zur Ruptur (Gesetz von LaPlace).**

Die portal-hypertensive Gastropathie, ätiologisch vermutlich primär mit einer Vasodilatation auf arteriolärer Ebene verbunden (wiederum NO-mediiert), ist daneben die häufigste Ursache für chronische okkulte Blutungen beim Patienten mit portaler Hypertension (Panes et al. 1993).

Welche klinischen und pathologischen Assoziationen sind bei einer chronischen Lebererkrankung zu bedenken? Diese seien abschließend stichwortartig aufgeführt:

- Splenomegalie und erweiterte Abdominalvenen: portale Hypertension

- Ösophagus-/Magenfundusvarizen (Endoskopie): portale Hypertension
- Chronische Pankreatitis: alkoholische Lebererkrankung
- Steatorrhö: alkoholische Leberaffektion (auch ohne chronische Pankreatitis möglich)
- Malnutrition: Muskelschwund = Sarkopenie
- (Poly-)Neuropathien
- Abdominalhernie: häufig bei Aszites (**cave** operative Sanierung vor Behandlung des Aszites)
- Gallensteine: Etwa 20% der Männer und 30% der Frauen mit chronischer Lebererkrankung haben Gallensteine, meist Pigmentsteine. Diese verringern die Lebenserwartung nicht und sollten nur bei Notfällen behandelt werden, da die Cholezystektomie bei diesen Patienten schlechter ertragen wird.
- Infektionen: Die Funktion des retikuloendothelialen Systems (RES) ist bei chronischen Leberaffektionen vermindert, vorab aufgrund der Umgehungskreisläufe. Septikämien sind beim Zirrhotiker häufig (ca. 4,5% pro Jahr). Eine spontan-bakterielle Peritonitis bei Aszites muss ebenfalls immer ausgeschlossen werden, da sie rein klinisch initial häufig oligo- bis asymptomatisch verläuft, jedoch eine erhebliche Letalität hat (► Kap. 38.4).

38.1.5 Hepatische Enzephalopathie

Der Begriff hepatische Enzephalopathie umfasst ein potenziell reversibles neuropsychiatrisches Syndrom, das im Rahmen von Lebererkrankungen auftreten kann und eine schwerwiegende Komplikation chronischer hepatischer Leiden darstellt (Butterworth et al. 2003; Blei et al. 2001). Es besteht aus quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen, die bis zum Koma führen können. Es werden 3 Hauptgruppen unterschieden (s. Übersicht).

Typen der hepatischen Enzephalopathie

- Akute hepatische Enzephalopathie
 - Hepatisches Koma
 - Shunt-Enzephalopathie
 - Reye-Syndrom
- Chronische hepatische Enzephalopathie
 - Intermittierend oder progredient
 - Enzephalopolyneuropathie (»Non-Wilson«)
- Familiäre hepatolentikuläre Degeneration (M. Wilson)

Pathogenese

Die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie ist sicherlich multifaktoriell bedingt. Zwei Hauptszenarien zu

diesem klinisch wichtigen Problem können aber umrissen werden:

- Stoffe, die für die Integrität des Nervensystems essenziell sind, werden zu wenig synthetisiert: **Mangelhypothese**.
- Stoffe, die das zentrale Nervensystem funktionell beeinträchtigen, werden von der Leber vermehrt gebildet oder ungenügend abgebaut: **Intoxikationshypothese**.

Vor allem für klinische Belange kann das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie weiter differenziert werden. Eine mögliche ätiologische Differenzierung der PSE ist:

- Menge des stickstoffhaltigen Darminhaltes
- Ausmaß des portosystemischen Kollateralkreislaufes
- Schweregrad der Lebererkrankung, u. a. verminderte Ammoniakelimination
- Mangel an essenziellen Substanzen

Das genaue Ausmaß dieser einzelnen Faktoren bei der PSE ist unklar. Sicherlich kann eine Leberfunktionseinschränkung per se zu Funktionsstörungen im Gehirn führen, da Letzteres 85% des Glukoseumsatzes wie auch der Aminosäureproduktion der Leber verbraucht.

Die **Ammoniakhypothese** ist weiterhin ein Hauptpfeiler der pathogenetischen Überlegungen. Ammoniak entsteht beim Eiweißabbau im Darm, in den Muskeln und der Niere und wird normalerweise in der Leber im Rahmen der Harnstoffsynthese eliminiert. Die zentralen Wirkungen kommen vermutlich dadurch zustande, dass das Ammoniak mit dem Redoxsystem in den Astrozyten interferiert und über die Bildung von freien Radikalen (ROS) den Astrozyten schädigt. Ammoniak allein erklärt aber die Veränderungen nicht. Klinisch wichtig ist auch, dass ein einzeln bestimmter Wert keine Aussage über den Schweregrad der Enzephalopathie erlaubt. Serielle Messungen hingegen können einen Trend feststellen; Ammoniak ist somit weiter ein »Surrogatmarker« in der Betreuung von Patienten mit chronischer Hepatopathie und einer möglichen hepatischen Enzephalopathie (Lockwood et al. 2004; Kundra et al. 2005).

Eine weitere Hypothese beschreibt das Auftreten von »falschen« **Neurotransmittern**, wobei es zu einer Zunahme von Phenylalanin und Tyrosin im Gehirn kommt, die die Tyrosinhydroxylasekapazität übersteigt und zur Anhäufung neurotoxischer Substanzen führt. Das Gleiche gilt auch für neurotoxische kurz- und mittelkettige Fettsäuren, die aufgrund einer verminderten hepatischen Beta-Oxidation von langkettigen Fettsäuren anfallen.

Schließlich wird auch ein Dysequilibrium zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Aminosäuren hingewiesen, wie z. B. der **inhibitorischen Aminobuttersäure** (GABA). Weiter scheint auch die **dopaminerge Neutransmission** bei der hepatischen Enzephalopathie alteriert zu

sein, was zur Gabe von Dopaminagonisten geführt hat. Nach der aktuellen Datenlage kann die Gabe von Dopaminagonisten bei der hepatischen Enzephalopathie allerdings nicht empfohlen werden (Als-Nielsen et al. 2004).

Die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie bleibt multifaktoriell bedingt. Dies impliziert auch, dass eine kausale Therapie ausgesprochen schwierig sein kann.

Klinische Symptomatologie und Diagnostik

Der Schweregrad wird in Stadien eingeteilt. In der folgenden Übersicht sei eine vereinfachte Fassung aufgeführt.

Gradeinteilung der hepatischen Enzephalopathie

- **Stadium 0:** Psychische Veränderungen im Sinne eines Durchgangssyndroms. Diagnose nur mit psychometrischen Tests möglich (z. B. Zahlenverbindungstest)
- **Stadium 1:** Unruhe, Euphorie oder Ängstlichkeit. Desorientiertheit, Schlafstörungen
- **Stadium 2:** Antriebsminderung, Lethargie, nur selten Agitation. Asterixis (leichtgradig), Rigor, verwaschene Sprache
- **Stadium 3:** Somnolenz bis Stupor. Bisweilen delirante Bilder mit Halluzinationen. Tremor, Asterixis (mittel- bis schwergradig)
- **Stadium 4:** Koma (Phase I–IV)

Ein frühes Zeichen kann eine **Tag-Nacht-Umkehr** sein. Patienten mit einer PSE im Stadium 0 können nur testpsychologisch diagnostiziert werden, bereits in diesem Stadium ist aber die Reaktionsfähigkeit deutlich vermindert (cave: Strassenverkehr!). Der Zahlenverbindungstest hat sich für die repetitive Testung bewährt, hilft aber bei der initialen Beurteilung wenig.

Bei der klinischen Untersuchung ist »Asterixis« am typischsten. Der Patient vermag keine Position zu halten; die Untersuchung erfolgt bei ausgestreckten Armen und mit nach dorsal flektierten Händen. Bei der PSE kommt es zum sog. »liver flap«, der intermittierend unkontrollierten Flexion der Hände.

Ein verändertes Elektroenzephalogramm (EEG) ist ein Kardinalsymptom der PSE. Es kommt zu einer progressiven Abnahme der Frequenz und einem parallelen Anstieg der Amplitude der Hirnstromkurven, verbunden mit einer klinischen Verschlechterung des Patienten. Im Falle unklarer Bewusstseinsstrübung bei Patienten mit Hepatopathien soll das EEG zur Differenzialdiagnose immer durchgeführt werden. Weiter helfen auch bildgebende Verfahren wie Computertomographie (meist unauffällig, lässt andere Ursachen ausschließen) oder die Magnetresonanztomographie (inkl. Spektraluntersuchung). Die hepatische Enzephalopathie tritt häufig intermittierend auf.

Auslösende Faktoren einer hepatischen Enzephalopathie

- **Hepatische Faktoren**
 - Umgehungskreisläufe
 - Synthesestörung
- **Nichthepatische Ursachen**
 - Medikamente (Diuretika, Hypnotika, Sedativa, Betablocker)
 - Toxine (Alkohol)
 - Metabolische Faktoren (Hypo-/Hyperglykämie, Elektrolyt- und Säure-Basen-Verschiebungen)
 - Andere Ursachen (Obstipation, gastro-intestinale Blutung, Infektionen)

Klinisch am häufigsten sind eine Azotämie, Medikamente (Tranquilizer, Sedativa, Betablocker, Analgetika) sowie gastrointestinale Blutungen, die zusammen gut 2/3 der Ursachen ausmachen. Gefolgt werden diese von Proteinüberlastung, hypokaliämischer Alkalose sowie Infektionen.

Differenzialdiagnose Bewusstseinsstrübungen bei Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertonie können auch durch andere Ätiologien bedingt sein, die es auszuschließen gilt, da der therapeutische Zugang ein vollständig anderer und evtl. auch notfallmäßig indiziert ist. Differenzialdiagnostisch (speziell beim Alkoholiker wichtig) muss deshalb bei neu aufgetretenen Bewusstseinsstörungen an folgende Ursachen gedacht werden:

- Chronisches subdurales Hämatom
- Alkoholentzugssyndrom
- Wernicke-Enzephalopathie
- Hyponatriämie

Auf die akut auftretende PSE im Rahmen eines fulminanten Leberversagens soll hier nicht genauer eingegangen werden. Die Mortalität hier liegt bei über 75%, speziell aufgrund des Hirnödems.

38.1.6 Literatur

- Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C (2004) Dopaminergic agonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 18:CD003047
- Ballet F, Chretien Y, Rey C et al. (1988) Differential response of normal and cirrhotic liver to vasoactive agents. A study in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 244:233–235
- Blei AT, Cordoba J (2001) Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 96:1968–1976

- Butterworth RF (2003) Hepatic encephalopathy – a serious complication of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 27:143–145
- Graupera M, Garcia-Pagan JC, Titos E et al. (2002) 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat liver: a possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology* 122:387–393
- Gupta TK, Toruner M, Chung MK et al. (1998) Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 28:926–931
- Kundra A, Jain A, Banga A et al. (2005) Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem* 38:696–699
- Lockwood AH (2004) Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 19:345–349
- Marteau P, Ballet F, Chazouilleres O et al. (1989) Effect of vasodilators on hepatic microcirculation in cirrhosis: a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology* 9:820–823
- Pinzani M, Gentilini P (1999) Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 19:397–410
- Reichen J, Le M (1986) Verapamil favorably influences hepatic microvascular exchange and function in rats with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 78:448–455
- Rockey DC, Weisiger RA (1996) Endothelial induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: Implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 24:233–240
- Rockey DN, Chung JJ (1998) Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: Endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 114:344–351
- Sieber CC, Stalder GA (1993) Pathophysiologische und pharmakotherapeutische Aspekte der portalen Hypertonie. *Schw Med Wschr* 123:3–13
- Wiest R, Groszmann RJ (2002) The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology* 35: 478–491

38.2 Notfalltherapie der Blutung bei portaler Hypertension

M. Selzner, B. Müllhaupt, P.-A. Clavien

Die Ösophagusvarizenblutung stellt eine der gefährlichsten Komplikationen der portalen Hypertension dar und ist mit einer Mortalität zwischen 30% und 60% verbunden (Garcia-Tsao 2002; Bambha et al. 2008). Unabhängig von der Therapie ist die Langzeitprognose der Patienten schlecht und nur wenige überleben mehr als 5 Jahre. Die initiale Therapie der Varizenblutung entspricht der Behandlung anderer schwerer oberer Gastrointestinalblutungen und beinhaltet die rasche Volumensubstitution und Intensivüberwachung. Zum nächstmöglichen Zeitpunkt muss eine Notfallendoskopie durchgeführt werden, um die Blutungsquelle zu lokalisieren und gleichzeitig endoskopisch zu therapieren. Die Blutstillung kann zugleich durch die medikamentöse Senkung des portalen Druckes unterstützt werden. Ist in Ausnahmefällen die

endoskopische Blutstillung nicht möglich, so kommen andere Behandlungsverfahren wie ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS), eine chirurgische Shuntoperation oder eine Devaskularisierungsoperation (Sugiura-Operation) zum Einsatz. Diese Verfahren stehen auch nach erfolgreicher Blutstillung zur Verfügung, um eine Rezidivblutung zu vermeiden (Sekundärprophylaxe).

Dieses Kapitel behandelt die Notfalltherapie der Varizenblutung und stellt Maßnahmen zur Sekundärprophylaxe dar. Chirurgische und konservative Maßnahmen zur Verhinderung einer ersten Varizenblutung (Primärprophylaxe) werden im ► Kap. 38.3.1 besprochen.

38.2.1 Risiko einer Blutung

Die Häufigkeit von Ösophagusvarizen korreliert mit dem Schweregrad der Lebererkrankung. Während bei Patienten im Child A-Stadium bei 40% der Patienten Varizen vorliegen, ist dies im Stadium Child C bei 80% der Patienten der Fall (Garcia-Tsao 2002). Von diesen erleiden 25–40% innerhalb von 5 Jahren eine Varizenblutung (D'Amico et al. 2006). Ein portovenöser Druckgradient (Druckgradient zwischen Portalvene und Vena cava inferior) von über 12 mmHg ist notwendig, um Ösophagusvarizen zu entwickeln. Sind Varizen einmal vorhanden, wird das Blutungsrisiko vor allem durch die Größe der Varizen, dem Vorhandensein von roten Striemen bei der Endoskopie (»red wale marks«), dem Schweregrad der Lebererkrankung und dem portovenösen Druckgradienten bestimmt (s. oben). Eine Senkung des portovenösen Druckgradienten unter 12 mmHg lässt das Blutungsrisiko verschwinden, und eine Senkung des portalen Druckes um 20% vermindert signifikant das Blutungsrisiko (Thalheimer et al. 2004; Villanueva et al. 2008).

Risikofaktoren der Varizenblutung

- Große Ösophagusvarizen
- Endoskopische Erscheinung
 - Rote Striemen
 - Kirschröte Flecken
- Child-Stadium
- Portosystemischer Druckgradient

38.2.2 Prognose der Varizenblutung

Die Mortalität der Varizenblutung ist mit 30–60% außerordentlich hoch und korreliert mit der Leberfunktion. Die Leberfunktion ist für das Überleben der Patienten nach einer Varizenblutung der wichtigste prognostische Faktor. Während die mittlere Überlebensrate von Patienten im Child-C-Stadium nach einer Varizenblutung 2–8 Monate

beträgt, liegt die mittlere Überlebensrate bei Patienten im Child-A- oder -B-Stadium bei 15–45 Monaten (Krige et al. 2006; Casado et al. 1998). Wegen der hohen Letalität bei Varizenblutung und der großen Rezidivgefahr müssen diese Patienten durch ein interdisziplinäres Team aus Gastroenterologen, Chirurgen und interventionellen Radiologen behandelt werden.

38.2.3 Initiale Therapie der Varizenblutung

Bei Patienten mit Varizenblutung steht die **Kreislaufstabilisierung** an erster Stelle. Eine sofortige Intensivüberwachung ist zwingend erforderlich, um Komplikationen wie Aspiration oder Blutungsschock zu verhindern. Mindestens zwei großlumige periphere intravenöse Zugänge (18 Gauge oder größer) sollten angelegt werden. Eine Substitution mit kristallinen Lösungen sollte sofort begonnen werden und mittels Erythrozytenkonzentraten sollte der Hämatokrit bei 25–30% gehalten werden (Lata et al. 2003). Eine unzureichende Kreislaufstabilisierung vor einer Endoskopie ist eine Todesursache in dieser Patientengruppe (Jutabha u. Jensen 1996). Eine übermäßige Transfusion ist zu vermeiden, da dadurch die Bildung von Aszites begünstigt werden kann und sich die Beatmung verschlechtert. Zudem kann durch eine überschießende Transfusion der Pfortaderdruck gesteigert werden, wodurch sich das Risiko einer Rezidivblutung erhöht. Ein zentraler Venendruck (ZVD) von 2–5 mmHg sollte angestrebt werden.

Die meisten Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung leiden aufgrund der verminderten Lebersynthese und des Hypersplenismus an einer **Koagulopathie** und **Thrombozytopenie**. Es sollte versucht werden, die Gerinnung durch Gabe von »fresh frozen plasma« (FFP) zu normalisieren. Bei weniger als 50.000 Thrombozyten/µl sollten vor einer Endoskopie Thrombozyten transfundiert werden. Bei einem Teil der Patienten kann dadurch die Blutung vermindert oder gestillt werden. Eine **Vitamin-K-Substitution** sollte ebenso wie eine **Antibiotikaprophylaxe** mit Amoxicillin oder Norfloxacin begonnen werden. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Antibiotikagabe bei Patienten mit einer Ösophagusvarizenblutung das Infektionsrisiko reduziert und das Überleben verbessert (Bernard et al. 1999). In einer prospektiv randomisierten Studie war die Gabe von Ofloxacin mit einer verringerten Infektrate und einer Reduktion von Rezidivblutungen verbunden (Hou et al. 2004).

Durch die Blutung kann eine Verschlechterung der Enzephalopathie auftreten. Eine prophylaktische Gabe von Laktulose über eine Magensonde ist daher empfehlenswert. Eine weitere mögliche Maßnahme ist die medikamentöse Therapie mit Somatostatin, Octreotid oder Vasopressin, die eine Blutungsverminderung oder Blutstillung

bewirken kann (► Kap. 38.2.5, »Medikamentöse Therapie«). Noch während der Patient auf die Endoskopie wartet, sollte mit der Octreotidtherapie begonnen werden. Bei Somnolenz des Patienten ist die Indikation zur Intubation frühzeitig zu stellen.

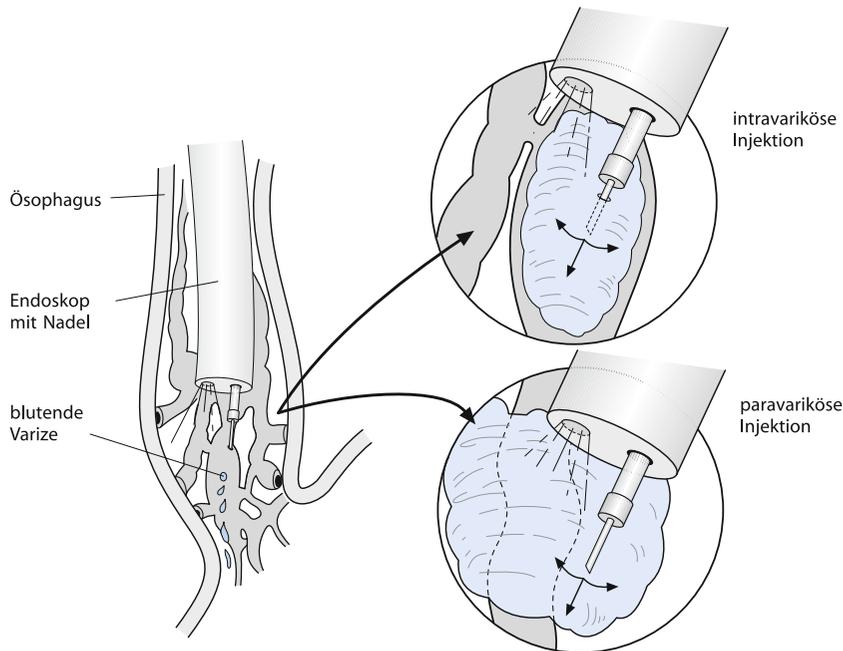
38.2.4 Diagnostik

Die **Endoskopie** spielt bei der Diagnostik und Therapie der Varizenblutung eine zentrale Rolle. Die Endoskopie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach initialer Kreislaufstabilisierung durchgeführt werden. Eine massive Blutung kann die Endoskopie unmöglich machen. In diesen Fällen kann die Untersuchung erneut nach einer Ballontamponade und Ausschöpfung der medikamentösen Therapie erfolgen. Gelegentlich muss eine Magenspülung via großlumiger nasogastrischer Sonden erfolgen, um nicht bei der Endoskopie durch Blut oder Koagel behindert zu werden. Kürzlich untersuchten Frossard et al. (2002) in einer prospektiv randomisierten Studie die Gabe von Erythromycin zur Magenentleerung vor der Endoskopie bei Varizenblutung. Nach Verabreichung von Erythromycin bestand bei der Endoskopie signifikant häufiger ein leerer Magen als in der Placebo-behandelten Kontrollgruppe. Durch die verbesserten Untersuchungsbedingungen wurde die Endoskopiezeit reduziert und die Zahl der Reendoskopien verringert.

Obere gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose können in variköse und nichtvariköse Blutung unterteilt werden. Ungefähr ein Drittel der Patienten mit Leberzirrhose und oberer gastrointestinaler Blutung weisen keine Ösophagusvarizen auf (Lata et al. 2003). Von den 70% der Patienten mit Varizen weist nur ein Drittel eine endoskopisch nachweisbare aktive Blutung auf. Bei einem weiteren Drittel sistiert die Blutung bereits spontan, und ein weiteres Drittel der Patienten hat eine andere Blutungsquelle wie z. B. duodenale oder gastrale Varizen, ein peptisches Ulkus oder ein gastrointestinaler Tumor.

Ursachen der schweren oberen gastrointestinalen Blutung bei zirrhotischen Patienten

- **Varikös**
 - Ösophagusvarizen
 - Magenvarizen
 - Ektope Varizen (duodenal, anorektal)
- **Nichtvarikös**
 - Hypertensive Gastropathie
 - Peptisches Ulkus
 - Tumor
 - Dieulafoy-Syndrom (gastrische submuköse Aneurysmen)



■ **Abb. 38.1** Technik der endoskopischen Sklerosierungstherapie mit intravariköser und paravariköser Injektion. (Aus Stein und Korula 1995)

➤ **Für die Einleitung einer geeigneten Therapie ist die genaue Diagnosestellung zwingend erforderlich.**

38.2.5 Konservative Therapie der akuten Blutung

Die endoskopische Sklerosierungstherapie und die endoskopische Gummibandligatur sind die Grundlage der Therapie der akuten Varizenblutung und können 90% der Varizenblutungen stillen (Bhasin u. Siyad 2004). Vereinzelt ist ebenfalls eine Acrylat-Injektion indiziert (Cipolletta et al. 2009). Versagen der endoskopischen Therapie kommen alternative Verfahren wie die medikamentöse Therapie, die Ballontamponade, der TIPS und chirurgische Techniken zum Einsatz.

Endoskopische Therapie

Sklerosierungstherapie Die Sklerosierungstherapie kann im Rahmen der diagnostischen Endoskopie durchgeführt werden und besteht in der Injektion von Natriumtetracyclulsulphat, Polidocanol oder Ethanolamin (■ Abb. 38.1). Dadurch ist es möglich, 90% der Blutungen zu stillen, wobei 70% der Blutungen in der ersten und insgesamt 90% der Blutungen in der zweiten Sitzung kontrolliert werden (Krige et al. 2006). Im Vergleich dazu werden durch eine Ballontamponade nur 50% der Blutungen kontrolliert. In mehreren großen prospektiv randomisierten Studien wurde die Sklerosierungstherapie mit der medikamentösen Therapie

verglichen (Gross et al. 2001). Die Ergebnisse zeigen, dass die Sklerosierungstherapie der medikamentösen Behandlung in Bezug auf Blutstillung und auf Verminderung der Rezidivblutungsrate überlegen ist. Jedoch nur eine Arbeit zeigte eine Verringerung der Frühmortalität durch Sklerosierungstherapie im Vergleich zur medikamentösen Behandlung. Dies zeigt, dass obwohl akute Blutungen erfolgreich durch die Sklerosierungstherapie kontrolliert werden, der Effekt auf die Überlebensrate gering ist, was möglicherweise mit dem Schweregrad der Lebererkrankung zusammenhängt. Zudem ist die Sklerosierungstherapie mit einer erheblichen Komplikationsrate verbunden.

Praktisch 90% der Patienten entwickeln nach der Sklerosierungstherapie Ösophagusulzera und bei 10–30% kommt es zu schwerwiegenden Komplikationen wie z. B. Blutungen, Ösophagusstenosen, Perforationen und Mediastinitis. Die Mortalität der Sklerosierungstherapie wird in der Literatur zwischen 0,5% und 2% angegeben (Matloff 1992).

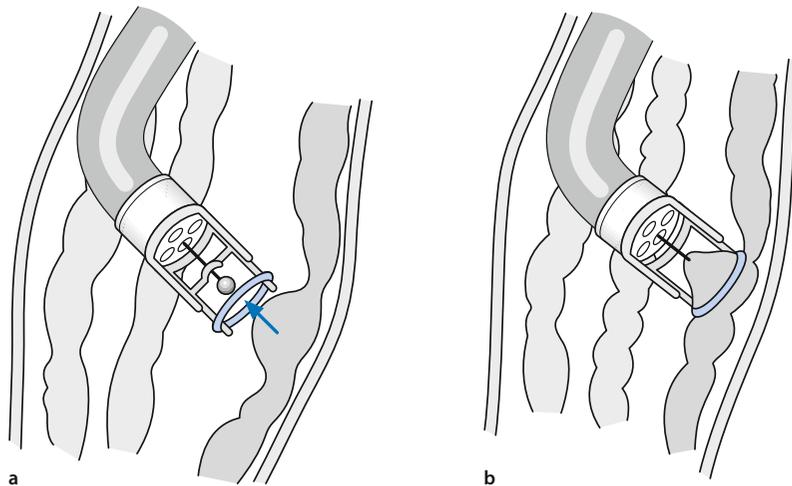
Komplikationen der endoskopischen Sklerosierungstherapie bei Varizenblutung (nach Stein und Korula 1995)

- **Ösophageal**
 - Ulzeration
 - Striktur
 - Ösophagitis

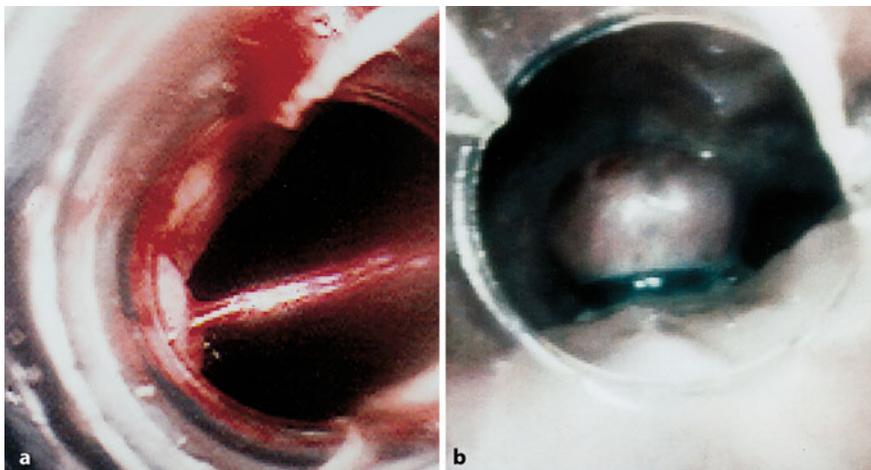


- Periösophageale Entzündung/Abszess
- Pseudotumor (Hämatom)
- **Extraösophageal (selten)**
 - Mediastinitis
 - Aspirationspneumonie
 - ARDS
 - Pleuraerguss
 - Chylothorax
 - Bakteriämie
- **Andere**
 - Brustschmerz
 - Odynophagie
 - Fieber

Gummibandligatur Die endoskopische Gummibandligatur wurde Mitte der 80er-Jahre von Stiegmann entwickelt (Stiegmann et al. 1989). Bei der endoskopischen Gummibandligatur werden die Varizenknoten mit dem Endoskop gefasst und ein Gummiring wird über die Basis der Vene gelegt (■ Abb. 38.2). Mit den modernen Ligaturinstrumenten stehen mehrfache Gummibandladungen zur Verfügung, wodurch die Behandlungszeit verkürzt wird (■ Abb. 38.3). Die Gummibandligatur besitzt eine ähnliche Effektivität zur Blutstillung wie die Sklerosierungstherapie und kann 90% der Blutungen kontrollieren. Die Rate der Rezidivblutungen nach Gummibandligatur liegt bei 30%. Eine Metaanalyse von 13 randomisierten Studien zeigte, dass die Gummibandligatur der Sklerosierungstherapie durch die niedrigere Rate an Rezidivblutungen und die geringere



■ **Abb. 38.2a,b** Technik der endoskopischen Varizenbandligatur. **a** Das Endoskop mit Bandingvorrichtung liegt über einer Varize. **b** Die strangulierte Varize. (Aus Baillie 1997)



■ **Abb. 38.3a,b** Endoskopische Gummibandligatur bei der akuten Varizenblutung. **a** Endoskopischer Aspekt einer akuten Varizenhämorrhagie im distalen Ösophagus. **b** Strangulierte Varize nach erfolgreicher Gummibandligatur

rhogie im distalen Ösophagus. **b** Strangulierte Varize nach erfolgreicher Gummibandligatur

Komplikationsrate überlegen ist (Villanueva et al. 2008). Zudem sind weniger Sitzungen als bei der Sklerosierungstherapie notwendig, um die Varizen zu eliminieren. Von der überwiegenden Zahl der Gastroenterologen wird heute die Gummibandligatur als Standardtherapie gegenüber der Sklerosierungstherapie bevorzugt.

➤ **In 10% der Fälle kann durch eine zweifache endoskopische Therapie keine Blutungskontrolle erreicht werden. In diesen Fällen müssen ein TIPS, eine Notfalloperation oder eine Devaskularisierungstherapie in Erwägung gezogen werden.**

Medikamentöse Therapie

Vasopressin/Terlipressin/Nitroglyzerin Vasopressin induziert eine Vasokonstriktion im Splanchnikusbereich und senkt dadurch den portalen Blutfluss und den portalen Druck. Die Anwendung von Vasopressin ist durch die systemische Vasokonstriktion mit dem Risiko einer kardialen, gastrointestinalen oder peripheren Ischämie verbunden. Durch die gleichzeitige Gabe von Nitroglyzerin (intravenös oder Hautpflaster) wird die Sicherheit der Vasopressin-anwendung erhöht. Terlipressin ist ein Vasopressinderivat mit längerer Wirkungsdauer und geringeren Nebenwirkungen. In einer Untersuchung konnte durch die Gabe von Terlipressin in Kombination mit Nitroglyzerin eine Verbesserung der Überlebensrate gezeigt werden (Dell’Era et al. 2008). Die Hälfte aller Varizenblutungen kann mit der Vasopressin-/Nitroglyzerintherapie kontrolliert werden (Abralde et al. 2008). Die normale Dosierung des Vasopressins beträgt 0,1–0,8 UI/min als Dauerinfusion mit oder ohne initialem Bolus von 20 UI über 10 min. Nitroglyzerin sollte in einer Dosierung von 40 µg/min verabreicht werden und wird um 40 µg/min alle 15 min erhöht, solange der systolische Blutdruck über 100 mmHg liegt (maximale Infusionsgeschwindigkeit 400 µg/min).

➤ **Die Vasopressin-/Nitroglyzerintherapie muss unter sorgfältiger EKG und Blutdruckkontrolle erfolgen. Sie ist mit der Entwicklung der Somatostatin-/Octreotidtherapie in den Hintergrund getreten und in der Regel nur noch bei Unverträglichkeit der Octreotidtherapie indiziert.**

Somatostatin/Octreotid Somatostatin ist ein aus 14 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches die Durchblutung des Splanchnikus und dadurch den Pfortaderdruck vermindert. Octreotid ist ein synthetisches Somatostatinanalog mit deutlich längerer Halbwertszeit (1–2 h vs. 1–2 min). Somatostatin wird in einer Dosierung von 250 µg/h und Octreotid mit 50 µg/h verabreicht. Obwohl Octreotid auch subkutan verabreicht werden kann, ist diese Applikationsform bei Patienten mit akuter Varizenblutung nicht aus-

■ **Tab. 38.2** Metaanalyse prospektiver randomisierter Studien von Somatostatin vs. Vasopressin. (Nach Rodriguez-Perez u. Groszmann 1992)

	Somatostatin	Vasopressin
Blutungskontrolle (%)	72	44
Schwere Nebenwirkungen (%)	3	18

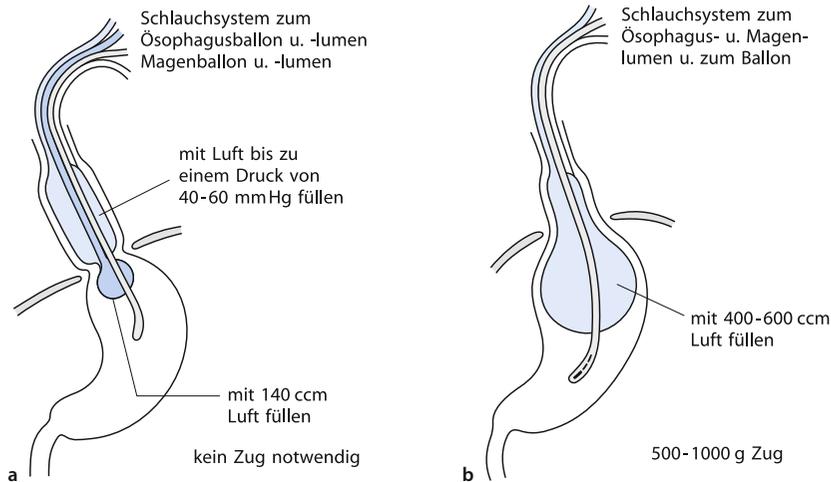
reichend sicher. Eine Metaanalyse von Studien, die Somatostatin mit Vasopressin vergleichen, zeigte, dass Octreotid der Vasopressintherapie bezüglich der Kontrolle akuter Varizenblutungen überlegen ist (77% vs. 44%; ■ Tab. 38.2; Dell’Era et al. 2008; Rodriguez-Perez et al. 1992). Ebenso traten bei der Octreotidtherapie weniger schwere Nebenwirkungen als bei der Vasopressingabe auf (3% vs. 18%). Eine intensive Kreislaufüberwachung ist bei der Octreotidtherapie nicht erforderlich und kann auch bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung angewandt werden. Sobald die Blutung sistiert, können die meisten Patienten auf einer normalen Station betreut werden. Die Octreotidtherapie ist aufgrund der einfachen Anwendung zur medikamentösen Standardtherapie bei Varizenblutungen geworden.

In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass Octreotid eine mit der Sklerosierungstherapie vergleichbare Blutstillung erreicht bei einer niedrigeren Komplikationsrate (Avgerinos et al. 1995). In einer weiteren prospektiv randomisierten Studie erhielten 227 Patienten entweder eine alleinige endoskopische Therapie oder eine Endoskopie in Kombination mit einem Octreotidanalogue (Cales et al. 2001). Die Blutungskontrolle gelang signifikant besser bei Patienten mit kombinierter medikamentöser und endoskopischer Therapie als mit alleiniger Endoskopie. Allerdings konnte durch die kombinierte Therapie keine Verbesserung der Überlebensrate gezeigt werden.

Novoseven Ein neuer Therapieansatz ist die Verabreichung von hämostatischen Medikamenten. Kürzlich wurde gezeigt, dass durch die Gabe von FVII (rFVIIa; Novoseven) die Prothrombinzeit bei Patienten mit akuter Varizenblutung verbessert werden kann (Rodriguez-Perez u. Groszmann 1992). Allerdings konnte in einer randomisierten Doppelblindstudie kein Vorteil der rFVII-Gabe gegenüber einer Placebomedikation bezüglich Blutungskontrolle oder Entwicklung einer Rezidivblutung in den ersten 5 Tagen gezeigt werden (Bosch et al. 2008).

Ballontamponade

Trotz kombinierter endoskopischer und medikamentöser Therapie persistieren die Varizenblutungen bei 5–10% der



■ **Abb. 38.4a,b** Sengstaken-Blakemore- (a) und Linton-Nachlass-Sonde (b)

Patienten. Bei diesen Patienten kann durch die Platzierung von nasogastrischen Ballontamponaden (Sengstaken-Blakemore-, Linton-Nachlass-Sonde) die Blutung durch Kompression gestillt werden (■ Tab. 38.3). Die unsachgemäße Sondenplatzierung ist jedoch mit einer hohen Komplikationsrate verbunden, und die Anwendung der Ballontamponade ist nur noch in seltenen Fällen indiziert, zumeist zur Überbrückung bis zur weiteren Therapie der portalen Drucksenkung (TIPS, Shunt). Die Ballontamponaden unterscheiden sich in der Zahl und der Lokalisation der Ballons (■ Abb. 38.4). Zusätzliche Lumina der Sonden können zum Absaugen des Magens oder des Ösophagus verwendet werden.

Die Ballontamponaden sollten nur auf einer Intensivstation verwandt werden. Vor Platzierung der Sonden sollte der Patient zum Schutz der Atemwege intubiert werden. Bei der Sengstaken-Blakemore-Sonde wird die Sonde in den Magen platziert. Danach wird der distale Ballon aufgeblasen und soweit zurückgezogen, bis der Ballon am gastro-ösophagealen Übergang liegt. Die Ballons müssen mit Luft gefüllt werden, da eine Wasserfüllung eine Verformung der Ballons bewirkt. Zur Kontrolle der Sondenlage sollte ein Röntgenbild angefertigt werden. Der zweite Ballon im

Ösophagus kann mit 25–40 mmHg aufgeblasen und für maximal 12 h geblockt gelassen werden. Im Gegensatz dazu besitzt die Linton-Nachlass-Sonde nur einen Ballon, der im Magen gefüllt wird. Anschließend wird die Sonde unter Zug gesetzt. Während die Sengstaken-Blakemore-Sonde für ösophageale Varizenblutungen geeignet ist, komprimiert die Linton-Nachlass-Sonde vor allem Magenfundusvarizen.

➤ Bei 90% der Patienten kann durch die Ballontamponade die Blutung gestillt werden. Allerdings kommt es bei 50% der Patienten innerhalb von 24 h zu Rezidivblutungen, weshalb im blutungsfreien Intervall eine endoskopische Behandlung erfolgen sollte (Dell’Era et al. 2008).

Die häufigsten Komplikationen beinhalten Aspiration, Ösophagusruptur oder Strikturen, Magen- oder Ösophagusulzerationen. Eine kraniale Dislokation der Ballons kann zu einer Verlegung der Luftwege führen. In diesem Fall sollte durch eine Durchtrennung der Füllungsschläuche eine sofortige Dekompression erfolgen.

■ **Tab. 38.3** Typen nasogastrischer Sonden für die Ballontamponade

Sondentyp	Lumen	Ballon
Linton	Gastrisch, ösophageal	Ballon
Sengstaken-Blakemore	Nur gastrisch	Gastrisch, ösophageal
Minnesota	Gastrisch, ösophageal	Gastrisch, ösophageal

Komplikationen der Ballontamponade bei Varizenblutung

- Inkorrektes Legen der Sonde
 - Ösophagusruptur
 - Asphyxie
- Verlängertes Belassen der Sonde
 - Ulzerationen/Perforation
 - Aspirationspneumonie
 - Periösophageale Entzündung/Abszess
- Fixierung der Sonde
 - Drucknekrose an Nase, Stirn oder Kinn

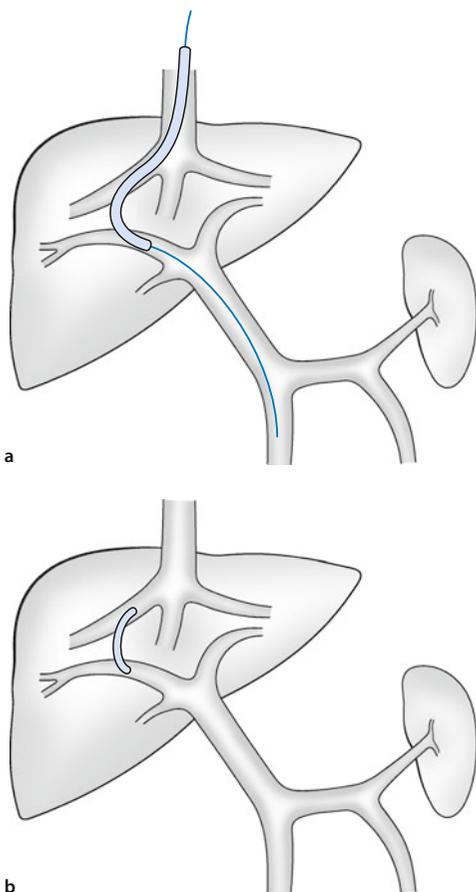


Abb. 38.5a,b Prinzip der transjugulären portosystemischen Shuntanlage. Instrumentierung nach Punktion der rechten V. jugularis interna unter Durchleuchtungskontrolle. Ausgehend von der rechten Lebervene wird ein ca. 3–4 cm langer Parenchymkanal bis in den rechten, intrahepatischen Pfortaderast punktiert (a), dilatiert und schließlich ein 8–10 mm dicker Wallstent platziert (b)

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Der transjuguläre intrahepatische Stent besteht aus einem expandierendem Metallgitter, das über die Lebervenen durch das Leberparenchym in einen Pfortaderast eingebracht wird, was einem portosystemischen Shunt entspricht (Abb. 38.5). Das Ziel der TIPS-Platzierung ist die Dekompression der Pfortader mit einer Senkung des portalen Druckes unter 12 mmHg, wobei eine Senkung des portalen Druckes durch den TIPS in 90% der Patienten gelingt. In gleicher Sitzung mit der TIPS-Platzierung kann eine Embolisierung blutender Varizen erfolgen. Die TIPS-Platzierung ist jedoch anspruchsvoll und sollte nur von einem erfahrenen interventionellen Radiologen erfolgen. Die TIPS-Einlage ist indiziert, wenn durch Endoskopie und medikamentöse Therapie keine Blutungskontrolle erreicht werden kann.

Die meisten Arbeiten zeigen, dass durch die notfallmäßige TIPS-Einlage in 90–100% der Fälle eine Blutungskontrolle gelingt, bei einer 20–30% Blutungsrezidivrate und einer 25–50% Mortalität innerhalb von 30 Tagen (Rössle zu Grant 2004). Bei 30–80% der Patienten kommt es innerhalb eines Jahres zu Shuntstenosen, wodurch rezidivierende Interventionen notwendig werden (Henderson et al. 2006). Ein weiteres Problem des TIPS besteht in der Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie in 15–25% der Fälle. Risikofaktoren sind hohes Alter, Schwere der Lebererkrankung (Child C), Größe des Shunts und hepatopetaler Blutfluss (Chau et al. 1998). Häufig erfolgt die Platzierung des TIPS als überbrückende Maßnahme bis zu einer Lebertransplantation.

➤ **Relative Kontraindikationen der TIPS-Platzierung sind Pfortaderobstruktionen, polyzystische Lebererkrankungen und rechtsseitiges Herzversagen. Besonders häufig kommt der TIPS bei blutenden Magenvarizen zum Einsatz, die einer endoskopischen Therapie schlechter zugänglich sind (Avgerinos et al. 1995).**

38.2.6 Operative Notfalltherapie

Operative Verfahren zur Blutungskontrolle beinhalten chirurgische Shuntanlagen und Devaskularisierungsoperationen. Durch die Entwicklung des TIPS ist die Anwendung operativer Verfahren zur Notfalltherapie einer akuten Blutung deutlich zurückgegangen. Bei gut erhaltener Leberfunktion und anhaltender Blutung trotz Endoskopie und medikamentöser Therapie und Unmöglichkeit einer TIPS-Einlage kann eine notfallmäßige Shuntanlage oder Devaskularisierung indiziert sein.

Shuntoperation

Die elektive Shuntchirurgie ist ein sicheres Verfahren mit einer Mortalität von unter 5%. Im Gegensatz dazu ist die notfallmäßige Shuntanlage mit einer Mortalität zwischen 20% und 50% verbunden. Die Operationstechniken der verschiedenen Shunts werden im Kap. 38.3.2 besprochen. Die distalen splenorealen Shunts sind zwar mit einer geringeren postoperativen Enzephalopathie behaftet, machen aber eine aufwändige und zeitintensive Präparation notwendig. Demgegenüber ist die Anlage eines portokavalen Shunts deutlich einfacher.

➤ **Der in der Notfallsituation zumeist bevorzugte Shunt ist der portokavale End-zu-Seit- oder Seit-zu-Seit-Shunt.**

Diese Shunts sind technisch einfach durchzuführen und sichern eine effektive Senkung des portalen Druckes. Im

Verlauf entwickeln jedoch 40–50% der Patienten eine hepatische Enzephalopathie, wodurch die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt und die Entwicklung eines Leberversagens begünstigt wird. Zudem kann die Präparation im Leberhilus eine spätere Lebertransplantation erschweren. Orloff et al. berichteten eine prospektiv randomisierte Studie, in der 211 Patienten mit blutenden Ösophagusvarizen entweder eine endoskopischen Sklerosierungstherapie oder einen portacavalen Shunt erhielten (Orloff et al. 2009). Portakavale Shuntanlage resultierte in signifikant besserem Langzeitüberleben, einer niedrigeren Rezidivblutungsrate und einem geringeren Auftreten hepatischer Enzephalopathie im Vergleich mit der Sklerosierungstherapie. In einer weiteren randomisierten Studie wurde bei Patienten mit akuter Varizenblutung der TIPS mit einem portokavalen H-Shunt verglichen (Rosemurgy et al. 2003). Es zeigte sich eine bessere Blutungskontrolle durch den chirurgischen Shunt bei einer identischen Langzeitüberlebensrate. Patienten mit einer Shuntanlage hatten weniger Interventionen im Verlauf als Patienten mit einer TIPS-Platzierung.

Devaskularisierungsoperation

Die alleinige Ösophagustransection ist mit einer hohen Komplikations- und Rezidivblutungsrate verbunden und wurde als Therapieoption verlassen. Demgegenüber können Devaskularisierungsverfahren im Rahmen einer akuten Varizenblutung als Ultima ratio indiziert sein, wenn es trotz Endoskopie und medikamentöser Therapie nicht zu einer Blutstillung kommt und z. B. bei Portalvenenthrombose eine TIPS- und Shuntanlage nicht möglich ist. In Zürich führen wir eine modifizierte Devaskularisierungsoperation durch, bei der als alleiniger abdominaler Eingriff eine Splenektomie, eine Devaskularisierung von Magen und distalem Ösophagus sowie eine Ösophagustransection erfolgt (► Kap. 38.3). Die Devaskularisierungsoperation ist auch nach erfolgloser Anlage eines distalen splenorenalen Shunts möglich. Sie sollte nur bei erhaltener Leberfunktion (Child-A-, frühes Child-B-Stadium) erfolgen.

38.2.7 Prophylaxe einer Rezidivblutung

Trotz erfolgreicher Blutstillung kommt es bei 50–80% der Patienten im Verlauf zu einer Rezidivblutung (D'Amico et al. 2006; Kirge et al. 2006), wobei jede Rezidivblutung mit einer Mortalität zwischen 40% und 70% behaftet ist. Risikofaktoren einer Rezidivblutung sind eine fortgeschrittene Lebererkrankung, Schwere der Erstblutung, eingeschränkte Nierenfunktion und eine Enzephalopathie. Endoskopisch erfassbare Risikofaktoren sind eine aktive Blutung zum Endoskopiezeitpunkt, große Varizen und Zeichen einer kürzlich stattgefundenen Blutung (Bambha et al. 2008).

Zudem gibt es eine starke Korrelation zwischen der Höhe des portovenösen Druckgradienten und der Rezidivblutungsrate (D'Amico et al. 2006).

Medikamentöse Therapie

Idealerweise sollte der portovenöse Druckgradient medikamentös unter 12 mmHg gesenkt werden. Ist dies nicht möglich, so bewirkt auch eine Senkung des portovenösen Druckes von 20% des Ausgangswertes eine Senkung des Blutungsrisikos von 40–70% auf unter 15% (Bambha et al. 2008; Bureau et al. 2002; Patch et al. 2002).

Verschiedene Medikamente wurden zur Prophylaxe von Rezidivblutungen verwandt, jedoch bestehen nur für **nichtselektive Betablocker** ausreichende Daten über ihre Effektivität (Dell'Era et al. 2008). Es erscheint logisch, die Gabe der Betablocker auf die Reduktion des portovenösen Druckgradienten abzustimmen. Die Messung des Druckgradienten ist jedoch aufwändig und invasiv.

► **Daher wird allgemein die Betablockertherapie so dosiert, dass eine 25%-Reduktion der Herzfrequenz erreicht wird.**

Mit dieser Vorgehensweise ist die Betablockade gleichwertig mit einer endoskopischen Sklerosierungstherapie zur Rezidivblutungsprophylaxe. Allerdings konnte gezeigt werden, dass bei 30% der Patienten trotz ausreichender Dosierung der Betablocker keine Senkung des portovenösen Druckgradienten erreicht wird. Diese Patienten können nur mit einer invasiven Messung des Gradienten identifiziert werden. Ähnlich wie in der primären Blutungsprophylaxe kann durch die zusätzliche Gabe von Iso-sorbid-5-Mononitrat (ISMN) die Blutungsgefahr weiter gesenkt werden, ohne jedoch das Gesamtüberleben zu verbessern und um den Preis vermehrter Nebenwirkungen (Dell'Era et al. 2008).

In einer Metaanalyse von 12 prospektiv randomisierten Studien wurde die Gabe von Propranolol mit einer endoskopischen Sklerosierungstherapie zur Prophylaxe von Rezidivblutungen verglichen (D'Amico et al. 2006). Beide Therapieformen hatten eine identische Effektivität zur Blutungsprophylaxe. Die Sklerosierungstherapie war jedoch mit signifikant mehr Komplikationen verbunden.

Endoskopische Langzeittherapie

Die endoskopische Sklerosierungstherapie wird zur Prophylaxe einer Rezidivblutung während 4 Wochen wöchentlich durchgeführt, bis alle Varizen obliteriert sind. Da die Varizen zumeist innerhalb eines Jahres zurückkommen, sollte die endoskopische Untersuchung im ersten Jahr alle 3 Monate wiederholt werden. Werden keine Varizen gefunden, so sind weitere jährliche Kontrollen notwendig. Bei 40% der Patienten kommt es trotz endoskopischer Therapie zu einer Rezidivblutung. Eine Metaanalyse ver-

glich die Sklerosierungstherapie mit der endoskopischen Gummibandligatur (D'Amico et al. 2006). Es zeigte sich, dass die Gummibandligatur mit einer geringeren Rezidivblutungsrate (25% vs. 30%), geringeren Komplikationen, niedrigeren Kosten und einer besseren Überlebensrate verbunden war. Die Sklerosierungstherapie wurde in den letzten Jahren weitgehend von der Gummibandligatur abgelöst.

Drei Studien verglichen die endoskopische Gummibandligatur mit einer kombinierten Betablocker- und ISMN-Behandlung zur Verhinderung von Rezidivblutungen aus Ösophagusvarizen (Patch et al. 2002; Villanueva et al. 2001; Lo et al. 2002). Während eine Studie einen Vorteil der kombinierten medikamentösen Therapie zeigte, fand die zweite Studie weniger Rezidivblutungen mit der endoskopischen Gummibandligatur. Die dritte Studie zeigte für beide Therapien vergleichbare Ergebnisse.

Ein weiterer Therapieansatz ist, die pharmakologische Therapie mit der endoskopischen Therapie zu kombinieren. In 2 Studien führte die **kombinierte Behandlung mit Betablockern und Sklerosierung** zu einer geringeren Rezidivblutungsrate als Betablockade allein (Vinel et al. 1992; Avgerinos et al. 1993). Eine Verbesserung der Überlebensrate wurde allerdings nicht erreicht. Ebenso war in einer randomisierten Studie die **Kombination von Nadolol plus endoskopischer Gummibandligatur** mit einer niedrigeren Rezidivblutungsrate verbunden als endoskopische Gummibandligatur allein (Lo et al. 2000).

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

In einer Metaanalyse von 11 Studien wurde der TIPS mit der endoskopischen Prävention von Rezidivblutungen verglichen (Luca et al. 1999; Papatheodoridis et al. 1999). Die TIPS-Anlage war mit einer geringeren Rezidivblutungsrate verbunden. Allerdings kam es häufiger zu einer Enzephalopathie und die Überlebensrate war in beiden Therapiearmen identisch.

Chirurgische Verfahren

Die chirurgischen Shunts können in nichtselektive und selektive Shunts unterteilt werden. Die chirurgischen Verfahren werden ausführlich im ► Kap. 38.3.2 beschrieben. Beim nichtselektiven totalen portosystemischen Shunt wird der gesamte mesenteriale Blutfluss in die V. cava umgeleitet. Dadurch kann in 90% der Patienten eine ösophageale Blutung kontrolliert werden. Allerdings kommt es bei 40–50% der Patienten zu einer Enzephalopathie, weshalb die Indikation zum portosystemischen Shunt nur noch bei durch medikamentöse oder endoskopische Therapie nicht stillbare Ösophagusvarizenblutung oder beim akuten Budd-Chiari-Syndrom gegeben ist (Stipa et al. 1994). Beim partiellen portosystemischen Shunt wird

durch einen kleinen Shuntdurchmesser der hepatische Blutfluss aufrecht erhalten. Dafür wird in der Regel ein 8 mm Interponat zwischen Portalvene und V. cava verwandt. Von einigen Gruppen wurde eine exzellente Kontrolle der Varizenblutung (90%) bei einer geringen Enzephalopathie von 15% berichtet.

► Der gegenwärtig meistgebrauchte Shunt ist der selektive distale splenorenale Shunt (Warren-Shunt; Warren et al. 2000).

Bei dem distalen splenorenalen Shunt werden die Ösophagusvarizen dekomprimiert, ohne dass der Druck im Pfortadersystem gesenkt wird. Dadurch werden 90% der Pfortaderblutungen kontrolliert bei einer Enzephalopathie von 10–15% (Henderson 2006). Von den meisten Chirurgen wird heute der distale splenorenale Shunt den nicht selektiven Shunts gegenüber bevorzugt. Der splenorenale Shunt offeriert eine effektive Blutungskontrolle bei geringem Enzephalopathierisiko. Zudem bleibt die Möglichkeit einer späteren Lebertransplantation erhalten.

Henderson et al. (2006) berichtete kürzlich über eine prospektiv randomisierte Studie, in der 140 Patienten mit rezidivierender Varizenblutung entweder einen distalen splenorenalen Shunt oder einen TIPS erhielten. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich Rezidivblutungsrate, Enzephalopathie oder Mortalität. Patienten mit TIPS benötigten jedoch signifikant häufiger Reinterventionen verglichen mit Patienten nach Shuntchirurgie.

Weitere chirurgische Verfahren wie die Devaskularisierungsoperation (Sugiura-Operation) und die Lebertransplantation werden in den ► Kap. 38.3.2 und 38.5 besprochen.

38.2.8 Andere Blutungsquellen bei portaler Hypertension

Es können 2 Arten von gastralen Varizen unterschieden werden:

- Varizen, die sich nahe dem gaströsophagealen Übergang befinden und aus erweiterten Ösophagusvarizen entstehen
- Magenfundusvarizen

Der Verlauf bei **ösophagogastralen Varizen** bezüglich Ansprechen auf eine endoskopische Therapie und Überleben ist identisch zu Patienten mit Ösophagusvarizen. Im Gegensatz dazu weisen Magenfundusvarizen ein erhöhtes Rezidivblutungsrisiko und ein vermindertes Überleben auf (Ryan et al. 2004). Die Notfalltherapie von blutenden **Magenfundusvarizen** ist oft durch die Unzugänglichkeit der Fundusvarizen und bei Blutansammlungen im Magen

erschwert. Bei erfolgreicher Blutstillung sollte eine Erhaltungstherapie mit nichtselektiven Betablockern (z. B. Nadolol) in Kombination mit Isosorbidmononitrat erfolgen.

In einer prospektiv randomisierten Arbeit wurde zur Therapie von Fundusvarizen die endoskopische Injektion von N-Butyl-2-Cyanoacrylat mit einer Sklerosierungstherapie verglichen (Sarin et al. 2002). Dabei wurde durch N-Butyl-2-Cyanoacrylat eine signifikant bessere Blutungskontrolle und Obliterationsrate der Varizen erreicht.

Das isolierte Vorkommen von Magenvarizen kann durch eine Milzvenenthrombose (segmentale portale Hypertension) bedingt sein. In diesen Fällen ist eine Splenektomie kurativ und daher Therapie der Wahl.

Varizen im Duodenum kommen selten vor, können aber eine massive obere gastrointestinale Blutung auslösen. Eine erfolgreiche Therapie von blutenden Duodenalvarizen mittels Gummibandligatur, Sklerosierungstherapie oder Shuntanlage wurde vereinzelt berichtet.

38.2.9 Literatur

- Abrales JG, Villanueva C, Banares R, Aracil C, Catalina MV, Garcı APJC, Bosch J (2008) Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 48:229–36
- Avgerinos A, Rekoumis G, Klonis C, Papadimitriou N, Gouma P, Pournaras S, Raptis S (1993) Propranolol in the prevention of recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis undergoing endoscopic sclerotherapy. *J Hepatol* 19:301–311
- Avgerinos A, Armonis A, Raptis S (1995) Somatostatin and octreotide in the management of acute variceal bleeding. *Hepatogastroenterology* 42:145–150
- Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS (2008) Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 57:814–20
- Bernard B, Grange J, Nyugen K et al. (1999) Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 29:1655–1661
- Bhasin D, Siyad I (2004) Variceal bleeding and portal hypertension: New lights on old horizon. *Endoscopy* 36:120–129
- Bosch J, Thabut D, Albillas A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, D'Amico G, Lebec D, de Franchis R, Fabricius S, Cai Y, Bendtsen F (2008) Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 47:1604–1614
- Bureau C, Peron J, Alric L et al. (2002) »A la carte« treatment of portal hypertension: adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 36:1361–1366
- Cales P, Masliah C, Bernard B et al. (2001) Early administration of vaptotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 344:23–28
- Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan J et al. (1998) Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 114:1296–1303
- Chau T, Patch D, Chan Y et al. (1998) Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Gastric fundal compared with esophageal variceal. *Gastroenterology* 114:981–987
- Cipolletta L, Zambelli A, Bianco MA, De Grazia F, Meucci C, Lupinacci G, Salerno R, Piscopo R, Marmo R, Orsini L, Rotondano G (2009) Acrylate glue injection for acutely bleeding esophageal varices: A prospective cohort study. *Dig Liver Dis* 41:729–734
- D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J (2006) Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 131:1611–24
- Dell'Era A, de Franchis R, Iannuzzi F (2008) Acute variceal bleeding: pharmacological treatment and primary/secondary prophylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 22:279–294
- Frossard J, Spahr L, Queneau P et al. (2002) Erythromycin venous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: A randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 123:17–23
- Garcia-Tsao G (2002) Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 120:726–748
- Gross M, Schiemann U, Muhlhofer A, Zoller W (2001) Meta-analysis: efficacy of therapeutic regimens in ongoing variceal bleeding. *Endoscopy* 33:737–746
- Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J (2006) Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 130:1643–1651
- Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, Lee SD (2004) Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 39:746–753
- Jutabha R, Jensen D (1996) Management of upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic liver disease. *Med Clin North Am* 80:1035–1068
- Krige JE, Kotze UK, Bornman PC, Shaw JM, Klipin M (2006) Variceal recurrence, rebleeding, and survival after endoscopic injection sclerotherapy in 287 alcoholic cirrhotic patients with bleeding esophageal varices. *Ann Surg* 244:764–770
- Lata J, Hulek P, Vanasek T (2003) Management of acute variceal bleeding. *Dig Dis* 21:6–15
- Lo G, Lai K, Cheng J et al. (2000) Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 32:461–465
- Lo G, Chen W, Chen M et al. (2002) Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 123:728–734
- Luca A, D'Amico G, LaGalla R et al. (1999) TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis for randomized clinical trials. *Radiology* 212:411–421
- Matloff D (1992) Treatment of acute variceal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 21:103–118
- Orloff MJ, Isenberg JI, Wheeler HO, Haynes KS, Jinich-Brook H, Rapier R, Vaida F, Hye RJ (2009) Randomized trial of emergency endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in cirrhosis. *J Am Coll Surg* 209:25–40
- Papatheodoridis G, Goulis J, Leandro G et al. (1999) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 30:612–622
- Patch D, Sabin C, Goulis J et al. (2002) A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 123:1013–1019
- Rodriguez-Perez F, Groszmann R (1992) Pharmacologic treatment of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 21:15–40

- Rosemurgy AS, Zervos EE, Bloomston M, Durkin AJ, Clark WC, Goff S (2003) Post-shunt resource consumption favors small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunt over TIPS for patients with poor hepatic reserve. *Ann Surg* 237:820–825; discussion 825–827
- Rössle M, Grant D (2004) TIPS: an update. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol* 18:99–123
- Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM (2004) A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 126:1175–1189
- Sarin S, Jain A, Gupta R (2002) A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundus varices. *Am J Gastroenterol* 97:1010–1015
- Stiegmann G, Goff J, Sun J (1989). Endoscopic elastic band ligation for active variceal hemorrhage. *Am Surg* 55:124–128
- Stipa S, Balducci G, Ziparo V et al. (1994) Total shunting and elective management of variceal bleeding. *World J Surg* 18:200–204
- Thalheimer U, Mela M, Patch D, Burroughs A (2004) Targeting portal pressure measurements: A critical reappraisal. *Hepatology* 39: 286–290
- Villanueva C, Colomo A, Aracil C, Guarner C (2008) Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 22:261–278
- Villanueva C, Minana J, Ortiz J et al. (2001) Endoscopic ligation compared worth combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 345:647–655
- Vinel J, Lamouliatte H, Cales P et al. (1992) Propranolol reduces the rebleeding rate during endoscopic sclerotherapy before variceal obliteration. *Gastroenterology* 102:1760–1763
- Warren W, Zeppa R, Fomon J (1967) Selective transsplenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg* 166:437–455

38.3 Elektive Therapie der portalen Hypertension

38.3.1 Konservative Therapie

M. Schmeding, C. Sieber, J. Bauer

Bei der konservativen Therapie muss unterschieden werden, welche die klinisch relevanten Komplikationen der portalen Hypertonie sind. Dabei handelt es sich um Blutungen aus Ösophagusvarizen, Magenfundusvarizen, portal-hypertensive Gastropathie und Varizen anderer Provenienz (z. B. Rektalvarizen) sowie um Aszitesbildung und die hepatische Enzephalopathie. Im Folgenden soll detaillierter auf die Blutungen sowie die hepatische Enzephalopathie eingegangen werden. In Bezug auf die konservative Therapie des Aszites sei auf ► Kap. 38.4.1 verwiesen.

Rationale für eine medikamentöse (konservative) Therapie

Die portale Hypertonie, also der Anstieg des portal-venösen Druckes über einen Grenzwert, ist die Hauptursache für die Komplikationen einer chronischen Hepatopathie abgesehen von der Synthese-/Metabolisierungsleistung. Der hepa-

tovenöse Druckgradient (HVP) (Groszmann et al. 1979) reflektiert den Portalvenendruck bei den meisten Hepatopathien (Perello et al. 1999; Wongcharatrawee et al. 2000). Ziel ist es, den HVP unter 12 mmHg abzusenken (Groszmann et al. 1990; Feu et al. 1995; Vorobioff et al. 1996), sei dies medikamentös oder interventionell (TIPS, chirurgisch). Kann diese Zielgröße nicht erreicht werden, der Portalvenendruck gegenüber dem Ausgangswert jedoch um mindestens 20% vermindert werden, so wird ebenfalls eine gute Blutungsprävention erreicht werden (Bosch et al. 2005). Auch die Aszites-Bildung wird so günstig beeinflusst (Viallet et al. 1975; Garcia-Tsao et al. 1985; Casado et al. 1998).

Zur Senkung des Portalvenendruckes können diverse vaskuläre Zielgebiete herangezogen werden:

- Senkung des arteriellen Blutflusses im Splanchnikusgebiet
- Senkung des vaskulär-venösen Widerstandes in der Leber
- Interferenz mit Angiogenese

Für erstere Komponente bestehen die meisten Daten für die Betablocker, für Letzteres die Gabe von Nitraten, heute meist in Kombination. Zukunftsperspektiven liegen in NO-Donoren zur Absenkung des intrahepatischen Widerstandes oder in der Gentherapie mit Adenoviren, die für NO-Synthetasen kodieren (Hernandez-Guerra et al. 2005). Auch im Bereich des arteriellen Gefäßsystems und hier in der Prävention der hyperdynamen Kreislauftsituation zeichnen sich neuere Therapieansätze ab. Nachdem schon vor einigen Jahren gezeigt werden konnte, dass bei portalhypertensiven Zuständen die Gefäße nicht nur vasodilatiert sind, sondern es auch zu einer vermehrten Angiogenese kommt (Sumanovski et al. 1999), ergeben neue Daten, dass durch Inhibition der Angiogenese mittels einem VEGF-Rezeptorantagonist (»vascular endothelial growth-factor«) die Entwicklung der hyperdynamen Zirkulation hochsignifikant inhibiert werden kann (Fernandez et al. 2005).

Blutungen aus Ösophagus- und Magenfundusvarizen

Eine Zirrhose allein zieht nicht automatisch die Entwicklung einer portalen Hypertonie mit Varizenbildung nach sich. In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass 35–80% der Patienten mit Zirrhose Varizen entwickeln, von denen wiederum 25–40% zu Blutungen führen. Die Faktoren, die als Zeichen für ein erhöhtes Risiko für eine Blutung gewertet werden können, sind:

- Varizengröße
- »red whales« und »cherry red spots« auf den Varizen
- Schweregrad der Leberfunktionsstörung (Child-Stage C; ► Kap. 38.2)
- Hepatovenöser Druckgradient (HPVG) >12 mmHg

Diese primär nicht invasiv zu bestimmenden Richtgrößen – bis auf den HPVG – erlauben verlässlich, das Risiko für eine Blutung und damit auch die Dringlichkeit einer präventiven Therapie zu bestimmen. In der Diskussion der konservativen Therapiemöglichkeiten zur Verhinderung einer Varizenblutung können 3 Gruppen unterschieden werden:

- Prä-Primärprophylaxe (Verhinderung der Entwicklung von Kollateralen)
- Primärprophylaxe (Verhinderung einer Erstblutung)
- Sekundärprophylaxe (Verhinderung einer Rezidivblutung)

Prä-Primärprophylaxe

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine langfristige Gabe von nichtselektiven Betablockern die Ausbildung von Kollateralen und Aszites verhindern kann (Sarin et al. 1991). Bei Patienten mit Varizen werden diese unter Betablockertherapie kleiner oder verschwinden gar (Casado et al. 1998; Groszmann et al. 1990), wenn der hepatovenöse Druckgradient unter 12 mmHg gesenkt werden kann (Escorsell et al. 1997). Demgegenüber konnte eine präventive Wirkung (Varizenausbildung) bei Patienten mit kompensierter Zirrhose nicht bewiesen werden (Groszmann et al. 2003).

Primärprophylaxe

Metaanalysen haben klar gezeigt, dass mit der Gabe von **Betablockern** die Inzidenz einer Erstblutung signifikant vermindert werden kann. Zusätzlich wird parallel dazu die Mortalität signifikant gesenkt (Hayet et al. 1990; Poynard et al. 1991). Kann der hepatovenöse Druckgradient unter 12 mmHg gesenkt werden, kommt es zu keinen Blutungen. Da in der Praxis dieser Druckgradient selten bestimmt wird (angiographische Untersuchung), wird der Betablocker einschleichend dosiert, bis die Ausgangsherzfrequenz um 25% gefallen ist (nicht unter 60 Schläge/min). In Bezug auf die Prävention einer Erstblutung scheint es keine große Rolle zu spielen, ob ein unspezifischer oder kardioselektiver Betablocker verschrieben wird. Die meisten Daten wurden allerdings mit Propranolol erhoben. Mit Carvedilol konnten sogar noch überzeugendere Effekte erzielt werden (Banares et al. 2002).

Neben ihrer Wirkung auf das Herz agieren Betablocker dadurch, dass durch die Blockade vaso-dilatatorischer Betarezeptoren im arteriellen Splanchnikusgebiet zirkulierendes Noradrenalin nur noch auf die vasokonstriktorschen Alpharezeptoren wirkt. Die damit verbundene Vasokonstriktion führt zu einem Flussabfall in den die Portalvene speisenden Arterien, was konsekutiv zu einem Abfall des Druckes in der V. portae führt.

Bei Kontraindikationen für eine Betablockertherapie gibt es momentan leider keine gesicherten Alternativen.

Versucht wurde der Einsatz von Nitraten, Clonidin und neu auch mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, doch ist die Datenlage für Nitrate – als Einzeltherapie – und Clonidin kontrovers und für Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten existieren erst recht kontroverse Daten (siehe auch unter Sekundärprävention).

Auch die Kombination von Betablockern mit Nitraten scheint in der Primärprophylaxe keine signifikanten Vorteile gegenüber der alleinigen Betablockertherapie zu haben (Garcia-Pagan et al. 2002).

Neuerdings muss sich die Betablockergabe in der Primärprophylaxe auch gegenüber der **endoskopischen Varizenligatur** (EVL) bei großen Varizen bewähren. Aufgrund der recht hohen Abbruchrate der Betablockertherapie scheint hier die EVL effektiver zu sein (Jutabha et al. 2005). Da aber auch gegenteilige Daten bestehen, scheint zumindest die EVL eine gute Alternativoption zur Betablockergabe bei deren Unverträglichkeit zu sein (Chalasanani et al. 2005).

➤ Bei der Primärprophylaxe zur Verhinderung einer Erstblutung sind Betablocker das Mittel der Wahl.

Sekundärprophylaxe

Für die Sekundärprophylaxe, also der Verhinderung einer Rezidivblutung, ist die Situation komplexer. Dies deshalb, als vielerorts mit endoskopischen Verfahren nach einer Blutung eine Eradikation der Varizen versucht wird (► Kap. 38.2). Während dies bei Ösophagusvarizen auch recht gut gelingt – sei es mit einer Injektionsmethode (Sklerosierungstherapie) oder heute vor allem mit »Bandung« (Stiegmann et al. 1992; Gimson et al. 1993) –, so ist dies bei Magenfundusvarizen schwieriger (z. B. mit Histoacrylinjektion; Soehendra et al. 1987).

Es muss deshalb unterschieden werden zwischen einer reinen pharmakologischen Sekundärprophylaxe und einer, die zusätzlich zu endoskopischen Verfahren durchgeführt wird. Für letztere Kombination gibt es keine Studien, die einen signifikanten Vorteil für die Zugabe von Betablockern zur endoskopischen Therapie zeigen. Es gibt aber Gruppen, die eine rein pharmakologische Therapie favorisieren. Prinzipiell gibt es 2 Gründe dafür: Erstens entfallen mögliche Komplikationen einer endoskopischen Therapie (Ulzera, Blutungen, Strikturen), zweitens sind endoskopische Verfahren nicht überall verfügbar. Betablocker allein sind je nach Studie gleich effektiv wie endoskopische Verfahren in der Verhinderung einer Rezidivblutung, die Datenlage ist aber weit heterogener als für die Primärprophylaxe (Burroughs 1992; Pagliaro et al. 1989). Dennoch sollte nicht verschwiegen werden, dass ein beträchtlicher Prozentsatz der Patienten Betablocker nicht zu sich nehmen können. Auch mag die Compliance im Gegensatz zu Studienbedingungen nicht immer optimal sein. Weitere

Studien zeigen, dass die Kombination eines Betablockers mit einem Nitrat signifikant bessere Resultate bringt als die Sklerosierungstherapie (Villanueva et al. 1996, 2001).

Betablocker – meist in Kombination mit einem Nitrat – sind demnach weiterhin die am besten dokumentierten Medikamente zur Prophylaxe von Blutungskomplikationen bei portaler Hypertonie. Sartane – und hier vorab Losartan – senken zwar den hepatovenösen Druckgradienten (HVPG) in einigen Studien (Castano et al. 2003; Schneider et al. 1999), doch sind die Daten kontrovers (Tripathi et al. 2004) und haben deswegen kaum Eingang in die Klinik gefunden. Insgesamt sind die Sartane, die bei fortgeschrittener Zirrhose gar gefährlich sind, auch bei leichtergradiger Zirrhose ineffektiv.

Terlipressin (Vasopressin) spielt eine wichtige Rolle in der Therapie der akuten Varizen-bedingten GI-Blutung. Eine Standard-Therapie mit Terlipressin zur Primär- oder Sekundärprophylaxe ist aktuell nicht etabliert, erste Ergebnisse zeigen jedoch einen Vorteil für die kombinierte endoskopische und medikamentöse Terlipressin-Therapie hinsichtlich der Sekundärprophylaxe (Lo et al. 2009).

Endotheline erhöhen die intrahepatische vaskuläre Resistenz. Erste erfolgversprechende Resultate im Tierversuch ließen sich beim Menschen sowohl mit Endothelin-A und -B-Rezeptorenantagonisten nicht zeigen (Therapondos et al. 2004).

Die hepatische vaskuläre NO-Synthese ist als Gegenspieler der Vasokonstriktoren bei der Leberzirrhose vermindert. Deshalb wird versucht, diese Synthese selektiv anzukurbeln (Fiorucci et al. 2001). Erste positive Resultate im Tiermodell müssen beim Menschen aber noch bestätigt werden.

Da die endoskopische Ligatur von Ösophagusvarizen zum Goldstandard geworden ist, wird diskutiert, ob diese Therapie effektiver als die medikamentöse Monotherapie mit Betablockern oder gar die Kombinationstherapie Betablocker und Nitrate ist. Neuere Daten zeigen eine Äquivalenz dieser beiden Therapieoptionen sowohl in der Primärprophylaxe (Schepeke et al. 2004) wie auch zur Prophylaxe der Rezidivblutung (Sarin et al. 2005).

Schließlich stellt sich noch die Frage, inwieweit die Zugabe eines Betablockers zur endoskopischen Varizenligatur einen additiven Benefit bringt. Dies scheint nur in der Sekundärprävention von Varizenblutungen so zu sein (Sarin et al. 2005).

Die Zukunft wird zeigen, inwieweit pharmakologische Kombinationstherapien, evtl. sogar parallel zu endoskopischen Verfahren, die Rezidivblutungsgefahr und ggf. auch die blutungsassoziierte Mortalität noch weiter senken können.

Die portal-hypertensive Gastropathie ist eine weitere häufige Ursache für eine hypochrome, mikrozytäre Anämie bei Patienten mit portaler Hypertonie. Endoskopisch

hat die Mukosa eine »schlangenhautartige« Felerdung. Auch hier haben Studien gezeigt, dass Betablocker mit Erfolg eingesetzt werden können (Perez-Ayuso et al. 1991).

Als »semikonservatives« Verfahren zur Verhinderung einer Rezidivblutung sei hier noch der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) erwähnt, der an anderer Stelle abgehandelt wird (► Kap. 38.2).

Therapie der hepatischen Enzephalopathie

Ein spezifische Therapie existiert nicht; die Maßnahmen sind deshalb als symptomatische Therapieansätze zu verstehen. Komatöse Patienten gehören unbedingt auf eine Intensivstation (**cave** Hirnödeme). Dies auch, um eine Drucksonde anlegen zu können.

Da das aus dem Darm anfallende Ammoniak nur ungenügend hepatisch abgebaut werden kann, gilt es, die Darmpassage zu beschleunigen. Dies gelingt mit **Laxanzien**, bewährt hat sich das synthetische Disaccharid Laktulose, wobei die Dosis erhöht wird, bis der Patient 2–3 weiche Stühle pro Tag hat.

Das schlecht resorbierbare **Antibiotikum** Neomycin wird heute aufgrund seiner Ototoxizität kaum mehr eingesetzt, zumal es Laktulose nicht überlegen ist. Es ist zwar bewiesen, dass Antibiotika die intraluminalen Produktion von Ammoniak vermindern. Die eingesetzten Antibiotika werden aber von der Zielpopulation häufig schlecht ertragen.

➤ **Der Antibiotikaeinsatz sollte nicht prophylaktisch, sondern nur bei nachgewiesenem Infekt zielgerichtet – gute Abdeckung aerober und anaerober Keime – eingesetzt werden (Maddrey et al. 2005). Als nichtresorbiertes Antibiotikum wird momentan Rifaximin präferiert (Zeneroli et al. 2005). Insgesamt sollten Antibiotika dann eingesetzt werden, wenn mit Laktulose kein Erfolg zu erzielen ist.**

Bei Zirrhotikern mit Typ-2-Diabetes mellitus kann weiter ein guter Benefit mit **Acarbose** gezeigt werden (Gentile et al. 2005). Inwieweit eine niedrig-dosierte Acarbose-Therapie auch bei nicht-diabetischen Patienten mit hepatischer Enzephalopathie erfolgreich ist, ist noch nicht bekannt.

Auch eine Alteration in der GABA-ergen Neurotransmission in der Pathophysiologie der hepatischen Enzephalopathie wird diskutiert. Hier würden endogene **Benzodiazepine** den GABA-A-Rezeptor allosterisch verändern, was zu einem erhöhten Tonus dieses Neurotransmittersystems führen soll. Aufgrund der »GABA-Hypothese« wurde schon vor Jahren Flumazenil eingesetzt (Gyr et al. 1996). Neuere Daten zeigen, dass primär nur dann Veränderungen bestehen, wenn die Patienten im Vorfeld der Entwicklung der hepatischen Enzephalopathie exogen mit Benzodiazepinen behandelt wurden, was allerdings sehr häufig

der Fall ist (Ahboucha et al. 2004). Insgesamt scheinen eher nicht-benzodiazepinähnliche Substanzen – möglicherweise Neurosteroiden – an der Modulation des GABA-ergen Systems und über diesen Mechanismus an der hepatischen Enzephalopathie beteiligt zu sein.

Inwieweit die **Eiweißzufuhr** eingeschränkt werden muss, ist schwierig zu beurteilen. Der Patient mit einer chronischen Hepatopathie benötigt prinzipiell eher mehr Eiweiß als ein Gesunder; andererseits sollte bei akut bestehender Enzephalopathie der Wert von 0,5 g/kg KG/Tag wohl nicht überschritten werden. Sobald eine Verbesserung eintritt, sollte die Eiweißzufuhr kontinuierlich bis auf 1,5 g/kg KG/Tag erhöht werden (katabole Stoffwechsellage). Verzweigt-kettige Aminosäurelösungen scheinen nicht nur für die hepatische Enzephalopathie, sondern für die Therapie der chronischen Leberinsuffizienz per se – als Supplement – sinnvoll zu sein (Marchesini et al. 2005).

Basistherapie der hepatischen Enzephalopathie

- Meiden von Noxen
 - Alkohol
 - Medikamente
- Normalisierung des Elektrolythaushalts (u. a. Hyponatriämie)
- Rasche und effiziente Behandlung infektiöser Prozesse
- Intestinale Detoxifikation
 - Laktulose
 - Selten Antibiotika (Rifaximin)
- Zweckmäßige Ernährung
 - Ausgewogen und vitaminreich (antioxidativ)
 - Ballaststoffreich (prokinetisch)
 - Bevorzugung von Milch- und Pflanzeiweiß
- Verbesserung der Entgiftungsfunktion der Leberzelle
 - Verzweigt-kettige Fettsäuren, Ornithin-Aspartat (experimentell)

38.3.2 Literatur

Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF (2004) Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 19:241–251

Banares R, Moitinho E, Matilla A et al. (2002) Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 36: 1367–1373

Bosch J, Abalades JG (2005) Variceal bleeding: pharmacological therapy. *Dig Dis* 23:18–29

Burroughs AK (1992) Prevention of variceal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 21:119–147

Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC et al. (1998) Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 114:1296–1303

Castano G, Viudez P, Riccitelli M et al. (2003) A randomized study of losartan vs propranolol: Effects on hepatic and systemic hemodynamics in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2:36–40

Chalasanani N, Boyer TD (2005) Primary prophylaxis against variceal bleeding: beta-blockers, endoscopic ligation, or both? *Am J Gastroenterol* 100:805–807

Escorsell A, Ferayorni L, Bosch J et al. (1997) The portal pressure response to beta-blockade is greater in cirrhotic patients without varices than in those with varices. *Gastroenterology* 112: 2012–2016

Fernandez M, Meijas M, Angermayr B et al. (2005) Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 43:98–103

Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J et al. (1995) Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 346:1056–1059

Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O et al. (2001) NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:8897–8902

Garcia-Pagan JC, Morillas R, Banares R et al. (2003) Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology* 37:1260–1266

Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL et al. (1985) Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 5:419–424

Gentile S, Guarine G, Romano M et al. (2005) A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:184–191

Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ et al. (1993) Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet* 342:391–394

Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT et al. (1979) Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology* 76:253–258

Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND et al. (1990) Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 99:1401–1407

Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Makuch R et al. (2003) Multicenter, randomized placebo-controlled trial of non-selective beta-blockers in the prevention of the complications of portal hypertension: final results and identification of a predictive factor. *Hepatology* 38 (Suppl 1):206A

Gyr K, Meier R, Haussler J et al. (1996) Evaluation of the efficacy and safety of flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study. *Gut* 39:319–324

Hayes PC, Davis JM, Lewis JA et al. (1990) Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 336: 153–156

Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Bosch J (2005) Increased hepatic resistance: a new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 39 (Suppl 2):S131–S137

Jutabha R, Jensen DM, Martin P et al. (2005) Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 128:870–881

- Lo GH, Chen WC, Wang HM et al. (2009) Low-dose terlipressin plus banding ligation versus low-dose terlipressin alone in the prevention of very early rebleeding of oesophageal varices. *Gut* 58(9):1275–1280
- Maddrey WC (2005) Role of antibiotics in the management of hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Disord* 5 (Suppl 1):3–9
- Marchesini G, Marzocchi R, Noia M et al. (2005) Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr* 135 (Suppl 6):1596S–1601S
- Pagliaro L, Burroughs AK, Sorensen TIA et al. (1989) Therapeutic controversies and randomised controlled trials (RCTs): prevention of bleeding and rebleeding in cirrhosis. *Gastroenterol Int* 2:71–84
- Perello A, Escorsell A, Bru C et al. (1999) Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 30:1393–1397
- Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J et al. (1991) Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 337:1431–1434
- Poynard T, Cales P, Pasta L et al. (1991) Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. *N Engl J Med* 324:1532–1538
- Sarin SK, Groszmann RJ, Mosca PG et al. (1991) Propranolol ameliorates the development of portal-systemic shunting in chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension. *J Clin Invest* 87: 1032–1036
- Sarin SK, Wadhawan M, Gupta R et al. (2005) Evaluation of endoscopic variceal ligation (EVL) versus propranolol plus isosorbide mononitrate/nadolol (ISMN) in the prevention of variceal rebleeding: comparison of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 50:1538–1547
- Schepke M, Kleber G, Nürnberg D et al. (2004) Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 40:65–72
- Soehendra N, Grimm H, Nam VC et al. (1987) N-butyl-2-cyanoacrylate: a supplement to endoscopic sclerotherapy. *Endoscopy* 19:221–224
- Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA et al. (1992) Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 326:1527–1532
- Sumanovski LT, Bategay E, Stumm M et al. (1999) Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology* 29:1044–1049
- Therapondos G, Ferguson JW, Newby DE et al. (2004) Endothelin-1 contributes to the maintenance of systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: A double-blind randomized controlled hemodynamic study. *Hepatology* 40 (suppl 1):185A
- Tripathi D, Therapondos G, Lui HF et al. (2004) Chronic administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, is not effective in reducing portal pressure in patients with preascitic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 99:390–394
- Viallet A, Marleau D, Huet M et al. (1975) Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology* 69:1297–130
- Villanueva C, Balanzo J, Novella MT et al. (1996) Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 334:11624–11629
- Villanueva C, Minana J, Ortiz J et al. (2001) Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 345:647–655
- Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E et al. (1996) Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: A 10-year prospective study. *Gastroenterology* 111: 701–709
- Wongcharatrawee S, Groszmann RJ (2000) Diagnosing portal hypertension. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 14:881–894
- Zeneroli ML, Avallone R, Corsi L et al. (2005) Management of hepatic encephalopathy: role of rifaximin. *Chemotherapy* 51 (Suppl 1): 90–95

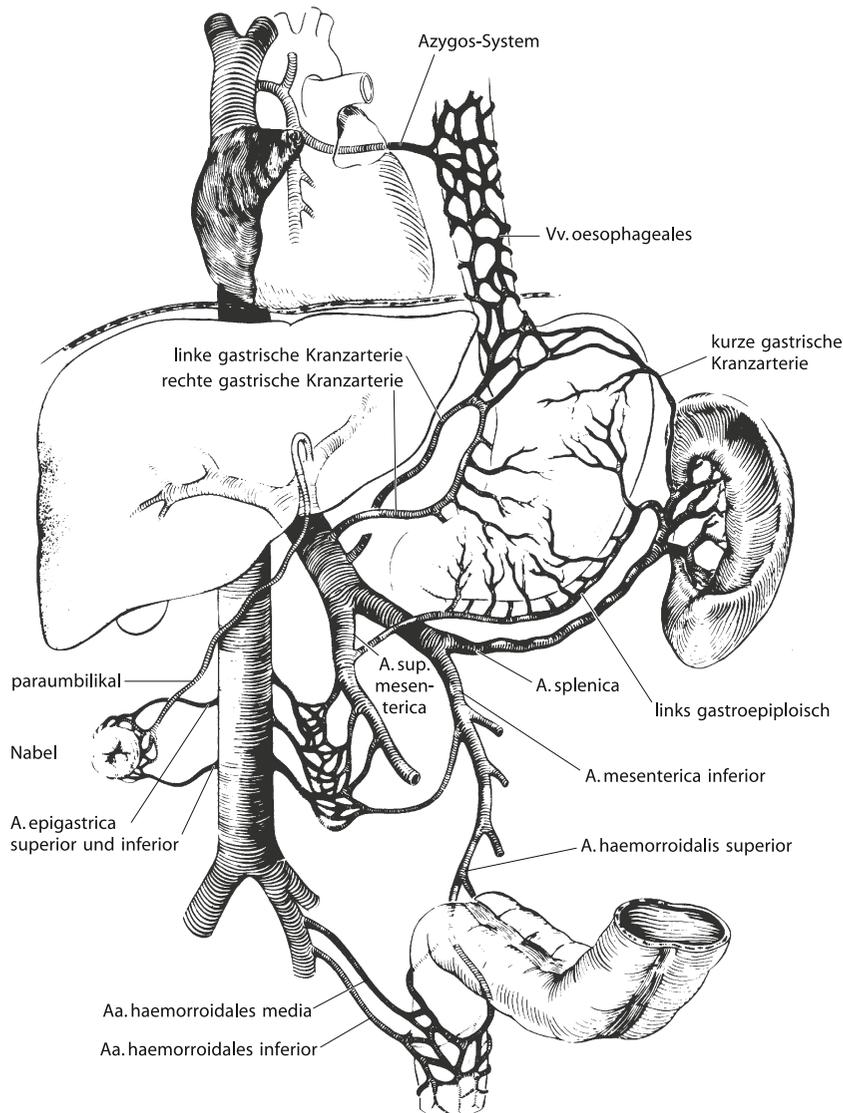
38.3.3 Operative Therapie der portalen Hypertension

G. Lurje, Ph. Dutkowski, P.-A. Clavien

Vor der weit verbreiteten klinischen Anwendung der portokavalen Shunts im Jahre 1945 war keine effektive chirurgische oder medizinische Therapie zur Kontrolle der Varizenblutung bei portaler Hypertension vorhanden. Die klassische chirurgische Maßnahme zur Behebung der portalen Hypertension, der portokavale Shunt, wurde 1877 erstmals von Nikolai Vladimirovick Eck beschrieben (Childs 1953). 20 Jahre später beschrieben Pavlov und Kollegen die Konsequenzen der Diversion des portalen Blutflusses (Hahn 1893). Bei Tieren mit funktionierendem Shunt atrophierte die Leber. Diejenigen Tiere, bei denen der portokavale Shunt thrombosierte, hatten eine normale Leber und tolerierten eine normale Diät.

Die Eck-Fistel, eine End-zu-Seit portokavale Anastomose, war die erste Operation, bei der ein kurzzeitiger Überlebensvorteil für Patienten mit Varizenblutung nachgewiesen werden konnte (Rikkers 1990). In den 1950er- und 1960er-Jahren erschienen verschiedene Arbeiten zum Vergleich prophylaktischer oder therapeutischer portosystemischer Shunts. Obwohl die Anlage portosystemischer Shunts zu weniger Blutungsepisoden, Aszites und Leberversagen führte, zeigten die Resultate dieser Studien übereinstimmend keinen Überlebensvorteil für Patienten mit portosystemischer Shunt Anlage (Rikkers 1987). In den 1950er-Jahren sind daher verschiedenste Shuntvarianten beschrieben worden, mit dem Ziel einer selektiven Dekompression des Pfortaderdrucks bei möglichst erhaltener portaler Leberperfusion. Ein prominentes Beispiel hierfür ist der Warren Shunt, ein distaler splenorealer Shunt, mit dem unter Beibehaltung des hepatischen portalen Flusses, Varizenblutungen erfolgreich kontrolliert werden konnten (Warren 1982).

Sugiura u. Futagawa publizierten 1973 ihre Originalarbeit über die ösophagogastrische Devaskularisationstechnik zur Kontrolle der Varizenblutung mit exzellenten Resultaten. Bis zur Einführung der orthotopen Lebertransplantation (OLT) als Standardtherapie der Child-B- und -C-Leberzirrhose existierte jedoch keine erfolgreiche chirurgische Therapie zur definitiven Behandlung der portalen Hypertension.



■ **Abb. 38.6** Das portosystemische Kollateralsystem. (Aus Orloff 1972)

Anatomie und Pathophysiologie der portalen Hypertension

Wie ausführlich im ► Abschn. 38.1 diskutiert worden ist, erhöht sich der Druck im portalvenösen System als Folge eines erhöhten Widerstandes im Bereiche des hepatischen portalvenösen Systems. Ferner existiert eine erhöhte splanchnische Perfusion bei Patienten mit Leberzirrhose als Folge eines hyperdynamen kardiovaskulären Zustandes, der zur Vergrößerung des portalvenösen Volumens führt. Als Folge davon bilden sich venöse Kollateralen, um dem hohen Druck im portalvenösen System entgegen zu wirken. Trotz der Ausbildung dieser effektiven Kollateralen bleibt eine deutliche Erhöhung des splanchnischen Blutangebotes und des venösen Druckes bestehen. Die häufigsten Komplikationen der portalen Hypertension sind gastro-

intestinale Blutung und Aszites. Die gastrointestinale Blutung tritt bei portalvenösen Drücken höher als 12 mmHg auf (Benoit 1986). Die verschiedenen Kollateralen zwischen dem portalen und dem systemischen Venensystem sind (■ Abb. 38.6):

- der gastroösophageale Übergang, versorgt über die V. gastrica sinistra mit Abfluss zur V. azygos
- das splenorenale System, versorgt über die V. lienalis mit Abfluss zu den retroperitonealen Venen
- das umbilikale Venensystem, das klinisch das sog. Caput medusa bildet und in das Venensystem der Bauchdecke abfließt
- der hämorrhoidale Venenplexus, der über die V. mesenterica inferior gespeist wird und über die V. iliaca interna abfließt

Das Azygossystem ist mit dem relativ dünnwandigen, fragilen und oberflächlichen Plexus der gastrischen und ösophagealen Venen verbunden. Ein erhöhter portalvenöser Druck über 12 mmHg induziert dort eine erhöhte Wandspannung der Varize, und lokale Faktoren wie Gastritis oder Ösophagitis können zu einer Varizenblutung führen (Bosch 1986). Die primäre Lokalisation der portalen Flusstörung kann entweder als prä-, intra- oder posthepatisch klassifiziert werden (► Abschn. 38.1.1). Die klinische Präsentation hängt deshalb vom Ort der primären Flusstörung ab. Das Budd-Chiari-Syndrom als posthepatische venöse Okklusion ist z. B. durch ein akutes Auftreten von massivem Aszites charakterisiert, während der prähepatische portale Block keinen Aszites aufweist (Klein 1990). Die genaue Lokalisation der venösen Okklusion und die Charakterisierung der Leberfunktion sind für die Therapiewahl von kritischer Bedeutung.

Indikationsstellung

Im Zeitalter des transjugulären intrahepatischen portokavalen Shunts (TIPS) und der OLT werden die klassischen chirurgischen Shunts und Devaskularisationsoperationen seltener durchgeführt. Bei Patienten mit Komplikationen der portalen Hypertension muss jeder Therapieentscheid auf der **Child-Pugh-Klassifikation** und auf der vermuteten pathologischen Ursache – sei sie bedingt durch eine Lebererkrankung oder durch einen prähepatischen Block – gründen. Die Child-Pugh-Klassifikation eignet sich sehr gut, um die Patienten in verschiedene Schweregrade der Leberfunktionsstörung einzuteilen und den postoperativen Outcome zu prognostizieren (■ Tab. 38.4; Pugh 1973). Die derzeitigen Indikationen zur operativen Behandlung der portalen Hypertension sind grundsätzlich alle Kandidaten für eine OLT, bei denen eine konservative Behandlung und TIPS zur Kontrolle der Varizenblutung fehlgeschlagen haben oder Patienten, die keine Kandidaten zur OLT darstellen, bei denen die herkömmliche Behandlung zur Blutungskontrolle nicht erfolgreich war. Patienten mit unkontrollierbarer Varizenblutung und solche, die nicht Kandidaten für ein TIPS sind, können ebenfalls für eine dringliche operative Behandlung in Erwägung gezogen werden (Kap. 38.2).

Transjugulärer intrahepatischer portokavalärer Shunt

Jede Diskussion über eine chirurgische Therapie der portalen Hypertension wäre nicht vollständig ohne den Einbezug einer TIPS-Anlage, da sie die klassischen operativen Behandlungen der Komplikationen der portalen Hypertension bei Patienten mit Lebererkrankung ersetzt hat (► Abschn. 38.3.1). Heutzutage wird der TIPS als Überbrückungsverfahren zur OLT bei solchen Patienten empfohlen, bei denen andere konventionelle Modalitäten zur

■ Tab. 38.4 Child-Pugh-Klassifikation

Klinische Parameter	Einteilung	Score
Enzephalopathie	Fehlt	1
	I/II	2
	III/IV	3
Aszites	Fehlt	1
	Wenig	2
	Massiv	3
Bilirubin (mg/dl)	2	1
	2–3	2
	>3	3
Albumin (g/dl)	3,5	1
	2,8–3,5	2
	2,8	3
Prothrombinwert (%)	50–100	1
	30–50	2
	<30	3
Child A = 4–6 Punkte, Child B = 7–9 Punkte, Child C = >10 Punkte		

Blutungskontrolle (Sklerotherapie, endoskopisches Banding) fehlgeschlagen haben. Andere Indikationen zum TIPS sind therapierefraktärer Aszites, portale Gastropathie und das hepatorenale Syndrom (Coldwell 1995). Notfallmäßige operative Eingriffe wurden durch die Einführung der TIPS praktisch eliminiert (Kap. 38.2), da jene bei vergleichsweise niedriger Morbidität und Mortalität den portalen Venendruck effektiv unter 12 mmHg senken kann. Außerdem vereinfacht die TIPS im Falle einer aktiven Blutung die selektive angiographische Embolisation einzelner Varizen in der gleichen Sitzung (Rössle 1994). Komplikationen einer TIPS beinhalten – wie herkömmliche chirurgische portosystemische Shunts auch – eine Verschlechterung der Leberfunktion als Folge des portalvenösen Shuntings und die Enzephalopathie. Leider ist die Durchgängigkeitsrate der gelegten Stents trotz Einsatz moderner Beschichtungsverfahren weiterhin limitiert. Der Einsatz des TIPS bei Patienten, die keine Kandidaten für die OLT sind, ist kontrovers, weil die Langzeitdurchgängigkeit nur durch multiple Reinterventionen aufrecht gehalten werden kann. Shunt-dysfunktionsraten bis zu 60% wurden innerhalb der ersten 6 Monate nach Anlage beobachtet (Skeens 1995). Zudem kann ein schlecht platzierter Stent bei einer später durchgeführten OLT unter Umständen erhebliche Probleme bereiten. Liegt er z. B. mit einem Ende in der Vena cava, so

kann es unmöglich sein, die suprahepatische Kavaklemme zu setzen. Liegt er in der Vena portae, so kann er die Pfortaderanastomose komplizieren (Clavien 1998).

Verfahrenswahl

Vor dem Hintergrund eines relativ hohen Risikos einer hepatischen Dekompensation und anderer peri- und postoperativer Morbidität (Enzephalopathie) müssen Patienten mit schwerer Lebererkrankung für chirurgische Eingriffe ohne OLT sehr sorgfältig ausgewählt werden. Der Schlüssel zur Anwendung der korrekten Operationsmethode ist die Abwägung des Schweregrads der hepatischen Dysfunktion gegenüber dem Risiko einer erneuten Varizenblutung.

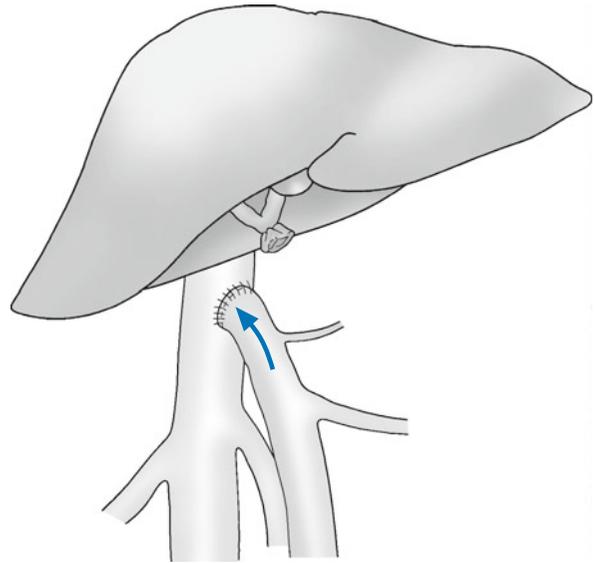
➤ **Shuntoperationen sind deshalb ideal für Patienten mit einer guten Leberfunktion (Child-Klassifikation A, also keine OLT-Kandidaten), bei denen eine konservative Therapie einschließlich der interventionellen Endoskopie nicht erfolgreich war.**

Chirurgische Shunts

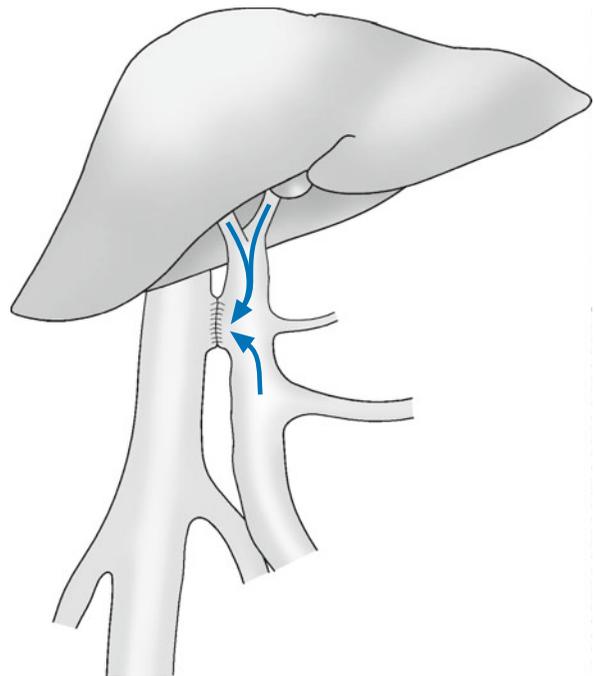
Sie werden in die 3 Typen total, partiell und selektiv eingeteilt:

Totale Shunts Der **portokavale Shunt** ist das klassische Beispiel eines totalen Shunts, der entweder durch eine End-zu-Seit- oder durch eine Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen der Portalvene und der V. cava inferior bewerkstelligt wird (■ Abb. 38.7 und ■ Abb. 38.8). Totale Shunts führen zu einer kompletten Diversion des Blutflusses weg von der portalen zur systemischen Zirkulation und bewirken so eine gute Rückbildung von therapierefraktären Aszites sowie eine maximale Protektion gegen rezidivierende Varizenblutungen. Die Shuntanlage ist technisch relativ einfach und wurde früher als optimale Dekompressionsmethode für Notfalleingriffe empfohlen (Orloff 1986). Der Hauptnachteil eines solchen Shunts ist jedoch das relativ hohe Risiko einer postoperativen Enzephalopathie, so dass dieser heute nur noch bei Patienten mit kompensierter Zirrhose (Child A oder B ohne Aszites) angewendet werden sollte. Bei Kandidaten zur OLT sollte er hingegen vermieden werden, da der portokavale Shunt bei Patienten mit limitierter hepatischer Reserve mit einer deutlichen Verschlechterung der Leberfunktion assoziiert ist. Unlängst wurde diese Operation durch die minimalinvasive TIPS-Anlage, dem hämodynamischen Äquivalent des portokavalen Shunts, ersetzt.

Einen anderen Typ eines totalen Shunts stellt der **mesokavale Shunt** dar. Er wird in der Regel mit einem großlumigen Dacron-Interponat (19–22 mm Durchmesser) zwischen der V. mesenterica superior am Ansatz der Radix mesenterii und der V. cava inferior gebildet (■ Abb. 38.9; Lillemoe 1990). Dieses Shuntverfahren ist besonders in-

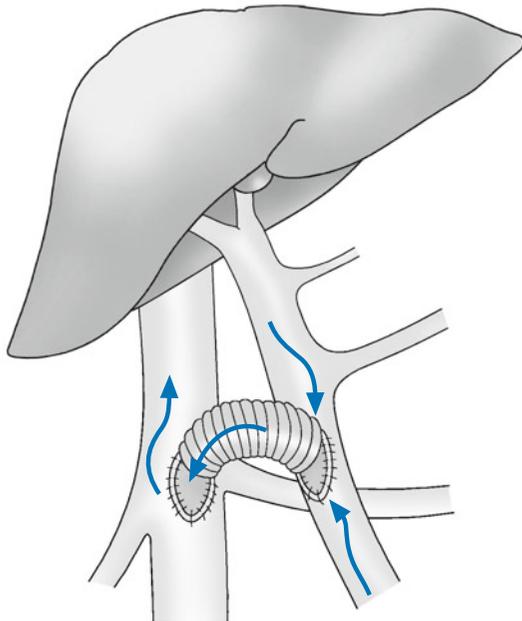


■ Abb. 38.7 End-zu-Seit-portokavaler Shunt



■ Abb. 38.8 Seit-zu-Seit-portokavaler Shunt

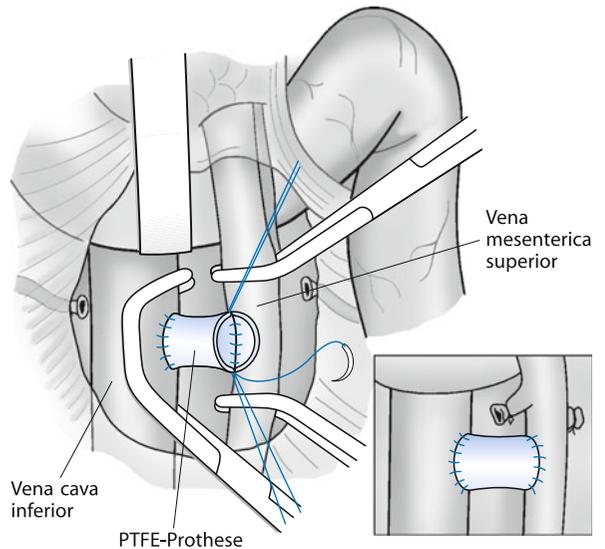
diziert bei Patienten mit Varizenblutung, die eine Obstruktion des venösen Ausflusses aus der Leber aufweisen (Budd-Chiari-Syndrom), für solche, die eine spätere OLT benötigen, oder bei Kindern mit portaler Hypertension, bei denen wegen des kleinen Venenkalibers ein splenorener Shunt technisch nicht möglich ist. Der mesokavale Shunt ist auch wirksam bei Patienten mit Thrombose der Vena porta. Im Gegensatz zum portokavalen Shunt kom-



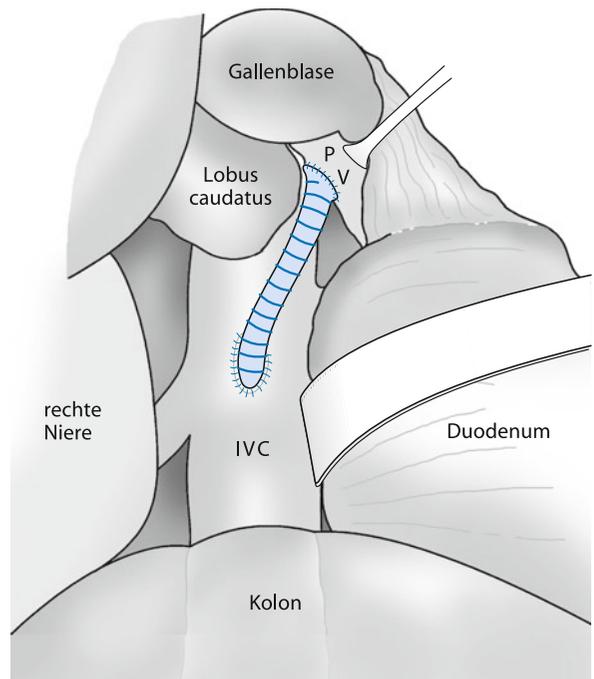
■ **Abb. 38.9** Mesokavaler Shunt mit Interposition einer großlumigen Prothese (19–22 mm)

pliziert der mesokavale Shunt eine spätere OLT nicht, da er anlässlich einer Transplantation entweder mit dicken Ligaturen oder mit einem vaskulären Klammergerät leicht aufgehoben werden.

Partielle Shunts Sie erhalten die portale Perfusion leberwärts, indem sie den portalvenösen Druck senken. Ziel der partiellen Shunts ist, einer Progression der Leberfunktionsstörung entgegen zu wirken, indem sie das Risiko von Varizenblutungen senken. Der gebräuchlichste partielle Shunt ist der kalibrierte mesokavale Shunt in einer H-Position zwischen der V. mesenterica superior und der V. cava inferior (Collins 1994). Er wird entweder mit einer 8–15 mm großen Dacron-Prothese (Polytetrafluoroäthylen-(PTFE)-Prothese) oder als autologe Vene aus der Jugularis interna gebildet (■ Abb. 38.10). Weil der Shuntdurchmesser verhältnismäßig klein ist, kommt es nicht zur kompletten Diversion des portalen Flusses weg von der Leber wie beim konventionellen mesokavalen Shunt. Ähnlich dem totalen mesokavalen Shunt interferiert auch der kalibrierte mesokavale Shunt in H-Position nicht mit einer etwaigen OLT und weist außerdem ein relativ niedriges Risiko für eine Enzephalopathie auf. Sein Nachteil ist das höhere Risiko der Shunthrombose wegen seines kleineren Durchmessers. Die Einjahres-Durchgängigkeitsrate dieses Shunttyps beträgt 70% (Collins 1994). Als Alternative dazu kann eine kleinlumige Interposition einer PTFE-Prothese zwischen Portalvene und V. cava erfolgen (■ Abb. 38.11). Solche portokavale Shunts mit Interposition einer PTFE-Prothese in



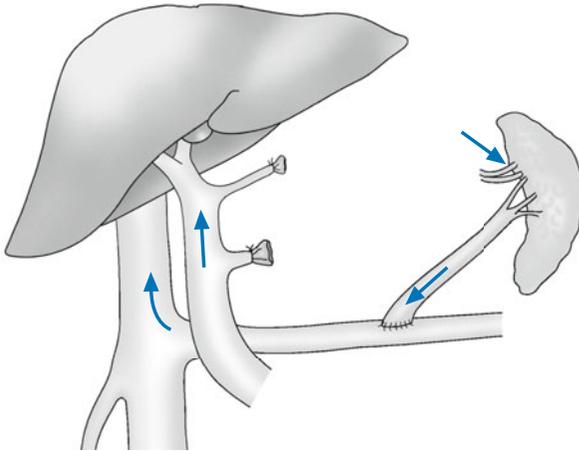
■ **Abb. 38.10** Mesokavaler H-Shunt (partieller Shunt) mit ringverstärkter PTFE-Prothese 8–15 mm



■ **Abb. 38.11** Portokavaler partieller Shunt (H-Graft) mit 8–10 mm dicker, ringverstärkter PTFE-Prothese. (Aus Colbas et al. 1994)

H-Position zeigten, im randomisierten Vergleich zur minimalinvasiven TIPS-Anlage, ein verbessertes Überleben sowie weniger Shunt-Thrombosen vor allem bei Patienten mit Child-A- und -B-Leberzirrhose (Rosemurgy 2005).

Selektive Shunts Sie führen zur selektiven Dekompression gastroösophagealer Varizen, indem sie den portalen Venen-



■ **Abb. 38.12** Warren-Shunt (distaler splenorealer Shunt)

fluss erhalten. Der distale splenoreale **Warren-Shunt** ist der am häufigsten angewendete selektive Shunt für Patienten mit Child-A- oder -B-Leberzirrhose, die keine Transplantationskandidaten sind (Henderson 1992). Für Patienten auf der Transplantationsliste hingegen ist der TIPS die bessere Methode zur Behandlung von Varizenblutung als Überbrückung bis zur OLT.

Der Warren-Shunt besteht in einer Anastomosierung zwischen dem milzfernen Ende der V. lienalis mit der linken Nierenvene End-zu-Seit und in einer Unterbrechung aller signifikanten venösen Kollateralen, vor allem im Bereich der V. gastrica sinistra und der V. gastroepiploica (■ **Abb. 38.12**). Zur Darstellung der portalvenösen Durchgängigkeit sowie des Kalibers der V. lienalis, der größer als 1 cm sein sollte, wird präoperativ ein Angiogramm durchgeführt. Obwohl Dopplerultraschall oder Duplexuntersuchung im postoperativen Verlauf zur Kontrolle der Durchgängigkeit des angelegten Shunts verwendet werden, sollte diese nichtinvasive Diagnostik nicht zur präoperativen Abklärung der venösen Anatomie angewendet werden, da eine sonographische Bildgebung sowie deren Sensitivität und Spezifität bekanntlich sehr untersucherabhängig ist. Der Warren-Shunt führt zu einer isolierten Dekompression gastroösophagealer Varizen, während der systemische portale Hochdruckfluss erhalten bleibt. Das Verfahren bietet die Vorteile einer niedrigeren Enzephalopathie-Rate und eines geringeren Rezidivblutungsrisiko von weniger als 5% nach einem Jahr. Bei Patienten mit vorbestehendem Aszites sollte der Warren-Shunt nicht angelegt werden, weil die Ausbildung von Aszites eine der häufigeren Komplikationen des Verfahrens darstellt. Postoperativ auftretender Aszites kann in solchen Fällen relativ einfach mit Natrium- und Flüssigkeitsrestriktion sowie diuretischer Behandlung behandelt werden (Warren 1982).

Patienten mit adäquater oder guter hepatischer Funktion (Child A oder B ohne Aszites) sind zu 90% frei von

erneuter Varizenblutung und zeigen eine Überlebensrate von ca. 75% nach 5 Jahren (Henderson 1992). Andererseits zeigen Patienten nach Anlage eines selektiven Warren-Shunts ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer portalvenösen Thrombose dar. Insbesondere bei Patienten mit äthyltoxischer Zirrhose kann dadurch die Präservierung des portalvenösen Flusses über die Zeit verloren gehen, vor allem wenn sich neue venöse Kollateralen ausbilden. Die Verminderung des portalvenösen Flusses führt in dieser Situation vermehrt zu Pfortaderthrombosen und konsekutiv zu häufigeren Varizenblutungsrezidiven (Henderson 1983), weshalb wird von manchen Autoren die Anlage eines partiellen mesokavalen H-Shunts zur besseren Langzeitprävention der Rezidivblutung bei äthyltoxischer Leberzirrhose empfohlen wird (Sarfeh 1994).

Devaskularisationsverfahren

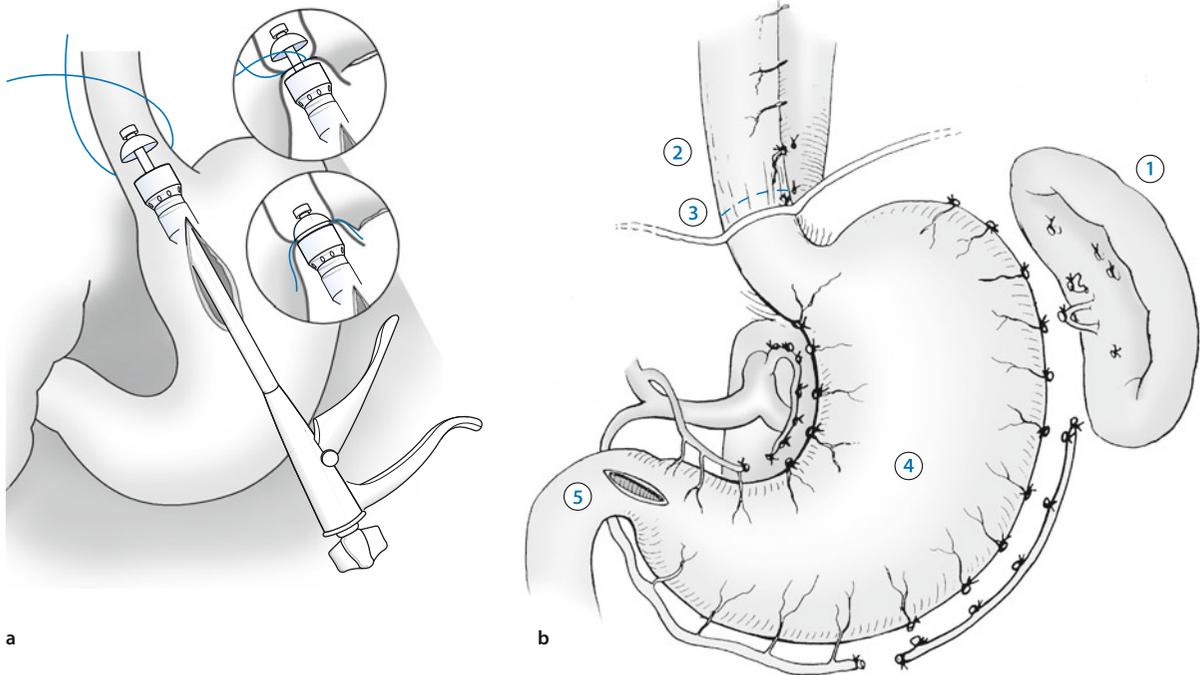
Diese Operationsmethoden gehen die blutenden Varizen direkt an. Die derzeit gebräuchlichste Devaskularisationsmethode stellt die **Sugiura-Operation** dar (Sugiura u. Futagawa 1973). Ursprünglich wurde zunächst der intrathorakale Ösophagus durchtrennt und die Devaskularisation des intraabdominalen Ösophagusabschnittes durch eine Laparotomie vervollständigt. Die Sugiura-Operation basiert auf dem einzigartigen Prinzip der Durchtrennung der Perforansvenen im Bereich der Ösophagogastrischen Varizenkonvolute, während sie den Venenplexus der Kollateralen zwischen der V. coronaria und dem Azygosvenensystem erhält. Wichtig dabei ist, dass ösophageale und gastrische Varizen möglichst extensiv ausgeschlossen werden.

Der intrathorakale Anteil der Operation besteht in einer wandnahen Devaskularisation der Ösophagusvenen, wobei der periösophageale Venenplexus unangetastet bleibt. Der Ösophagus wird also von allen einsprossenden Venen, beginnend auf Höhe der V. pulmonalis bis kaudal über den gastroösophagealen Übergang hinaus, befreit.

Zuletzt wird der Ösophagus durchtrennt und mit Einzelknopfnähten reanastomosiert.

Die abdominelle Phase der Operation devaskularisiert den gastroösophagealen Übergang weiter aboral entlang des Omentum minus und der großen Kurvatur.

Als Folge der trunkulären Vagotomie muss eine vordere Pyloroplastik durchgeführt werden. In der Regel wird zusätzlich eine Splenektomie durchgeführt. Dabei sollten möglichst alle Venenkollateralen zwischen dem portalvenösen und dem Azygosssystem erhalten werden (Sugiura 1973). Sugiura u. Futagawa publizierten 1977 die Resultate von 276 Patienten mit ihrer Operationsmethode. Dabei wurden 224 Patienten elektiv und 52 notfallmäßig zur



■ **Abb. 38.13a,b** a Ösophageale EEA-Stapler-Transsektion. (Aus Wexler 1980). b Modifiziertes Sugiura-Verfahren angewandt an der Duke-Universität: Dieses Verfahren beinhaltet Splenektomie (1), extensive ösophageale Devaskularisation (2), ösophageale Transsektion mit EEA-Stapler via kleiner anteriorer Gastrotomie (3), extensive

gastrische Devaskularisation (4) und Pyloroplastik (5). Die Pyloroplastik wird durchgeführt wegen der trunkulären Vagotomie im Zusammenhang mit der ösophagealen Transsektion. Abschluss der Operation ist die Implantation einer jejunalen Ernährungssonde, hier nicht gezeigt

Kontrolle der Varizenblutung operiert. Die operative Mortalität betrug 3% und in einer Nachbeobachtungsperiode von 1–10 Jahren wurde eine Rezidivvarizenblutung in nur 2,3% der Fälle registriert. Das aktuelle Überleben der Patienten betrug 83%. Dabei bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Mortalität und dem Schweregrad der Leberdysfunktion zum Zeitpunkt der Operation. Demnach wiesen Child-A- und -B-Patienten ein Überleben von 95 bzw. 87% auf, während Patienten mit Child-C-Leberzirrhose eine Überlebensrate von nur 57% zeigten. Das Auftreten einer postoperativen Enzephalopathie wurde bei keinem Patienten beobachtet. Eine 1984 publizierte Follow-up-Studie mit zusätzlichen 671 Patienten zeigte eine operative Mortalität von 4,9%. Diese korrelierte mit dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung. Demnach hatten Patienten mit Child-C-Zirrhose eine operative Mortalität von 20% und ein Langzeitüberleben von nur 53% (Sugiura u. Futagawa 1984).

Als Folge der exzellenten Resultate von Sugiura und Kollegen wurde die Devaskularisationsoperation von vielen Chirurgen außerhalb von Japan übernommen. Die Ergebnisse von Zentren außerhalb Japans sind allerdings sehr unterschiedlich. Viele Chirurgen wenden eine modifizierte Sugiura-Operation an, die durch einen alleinigen transab-

dominalen Zugang die Devaskularisation inkl. Durchtrennung und Reanastomosierung des Ösophagus in einem Schritt vornimmt (Ginsberg 1982). An der Duke-Universität wurde ein **modifiziertes Sugiura-Verfahren** entwickelt (■ Abb. 38.13b):

Nach medianer oberer Laparotomie werden die Kardia und der intraabdominelle Ösophagus weit nach transhiatal mobilisiert.

Eine Splenektomie wird als Teil der gastrischen Devaskularisation vorgenommen.

Periösophageal einsprossende Venen werden sorgfältig durchtrennt, während zur V. azygos ziehende periösophageale Kollateralvenen, die durch den Hiatus oesophagei ziehen, geschont werden.

Da durch einen alleinigen abdominalen Zugang die Devaskularisation nicht sehr weit nach kranial bis zur unteren Pulmonalvene betrieben werden kann, erfolgt die kraniale Präparation des Ösophagus über einen transhiatalen Zugang, so dass eine adäquate



ösophageale Devaskularisation auf eine Länge von 6–10 cm erreicht werden kann.

Der Ösophagus wird mit Hilfe eines EEA-Staplers transektiert, indem dieser durch eine vordere Gastrotomie eingeführt und ca. 5 cm oral des gastroösophagealen Überganges abgefeuert wird (■ Abb. 38.13a).

Die Operation wird mit Entnahme einer Leberbiopsie und Implantation einer jejunalen Ernährungs- sonde abgeschlossen.

Indikationen für ein modifiziertes Sugiura-Verfahren sind Patienten, die weder für einen Warren-Shunt noch für eine OLT in Frage kommen, wenn eine portalvenöse oder splanchnische Thrombose besteht, wenn ein früherer chirurgisch angelegter Shunt thrombosiert ist oder wenn bereits früher eine Splenektomie erfolgte (► Übersicht).

Der **Erfolg** einer solchen Devaskularisationsoperation bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung ist abhängig von einer sorgfältigen Patientenselektion und der richtigen Festlegung des Operationszeitpunktes. ■ Tab. 38.5 fasst

■ **Tab. 38.5** Mortalitätsrate nach Child-Klassifikation bei Patienten nach elektiver Sugiura-Operation. (Nach Orozco et al. 1992)

Child-Klassifikation	Patientenzahl	Operative Mortalität (%)
A	63	12
B	32	31
C	5	80

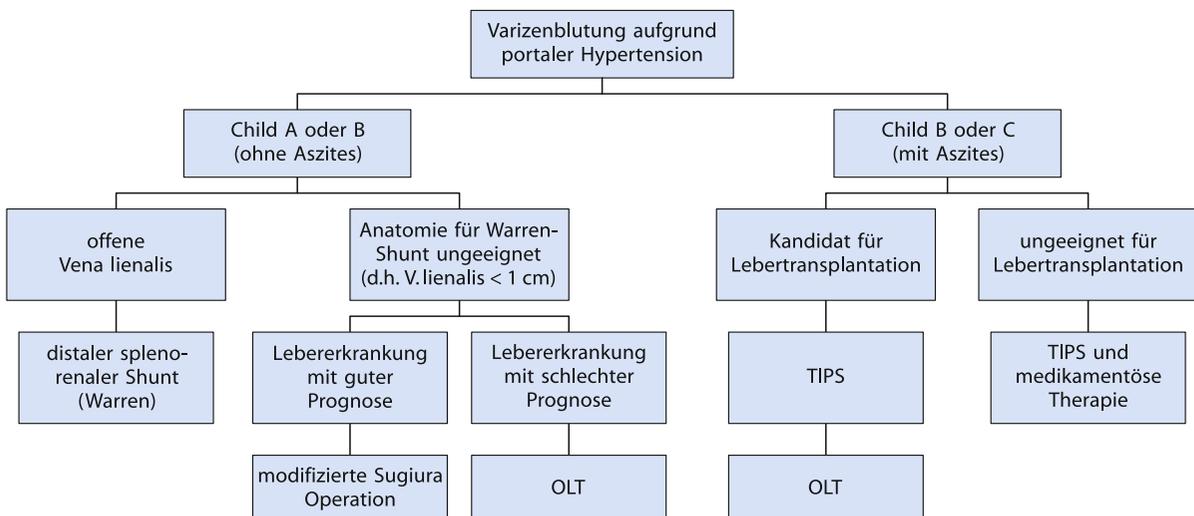
die Resultate dieser Operation in Abhängigkeit vom Child-Status und dem Zeitpunkt der Operation zusammen (Orozco 1992). Wie bei jedem operativen Verfahren zur Behandlung der Komplikationen der portalen Hypertension außer der OLT hängt das operative Resultat direkt von der hepatischen Reserve ab.

Bedingungen und Indikationen für das Sugiura-Verfahren bei Patienten mit therapierefraktärer Varizenblutung

- Child-A- oder -B-Klassifizierung
- Kein Aszites
- Kein Kandidat für Warren-Shunt oder Lebertransplantation
- Portalvenöse oder splanchnische Thrombose
- Misslungener chirurgischer Shunt
- Vorhergehende Splenektomie

Zusammenfassung

Bei der Verfahrenswahl müssen die hepatische Funktionsreserve der Patienten (Child-Klassifikation) sowie der natürliche Verlauf der zugrunde liegenden Lebererkrankung in Erwägung gezogen werden. Als Ergänzung für die Behandlung der akuten Varizenblutung werden in ■ Abb. 38.14 die Behandlungsrichtlinien zur elektiven Therapie der Varizenblutung aufgeführt. Child-C-Patienten oder solche mit einer Lebererkrankung, die in Richtung Leberversagen führt, sollten zur Evaluation in ein Transplantationszentrum geschickt werden. Dabei kann eine TIPS die Wartezeit bis zur Transplantation überbrücken. Patienten mit Child-A- oder -B-Erkrankungen ohne Aszites mit Komplikationen der Varizenblutung und Patienten, bei



■ **Abb. 38.14** Algorithmus zur elektiven Therapie der Varizenblutung

denen die Lebererkrankung nicht als rasch progredient eingestuft wird, sollten in therapierefraktären Fällen für einen Warren-Shunt mit einem präoperativen Angiogramm evaluiert werden. Falls das Angiogramm eine venöse Anatomie aufdeckt, die nicht für den splenorealen Shunt geeignet ist, sollte eine Devaskularisationsoperation (modifiziertes Sugiura-Verfahren) in Erwägung gezogen werden. Child-A- oder -B-Patienten mit rasch progredienter Lebererkrankung sollten für eine OLT evaluiert werden. Child-B-Patienten mit Aszites oder alle Child-C-Patienten sollten nach Evaluation durch ein multidisziplinäres Team der OLT zugeführt werden. Child-C-Patienten, die keine Kandidaten zur OLT sind, sollten einen TIPS und eine sorgfältige Nachkontrolle erhalten. Werden diese spezifischen Richtlinien zur Patientenselektion und zur Festlegung des Operationszeitpunktes korrekt angewendet, können chirurgische Shunts, Devaskularisationsoperationen und Leberersatztherapien wirksam und sicher bei Patienten mit Komplikationen der portalen Hypertension angewendet werden.

Literatur

- Benoit JNGD (1986) Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis* 6:287–98
- Bosch JMR, Kravetz D et al. (1986) Hemodynamic evaluation of the patients with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 6:309–317
- Childs C (1953) Eck's fistula. *Surg Gynecol Obstet* 96:375–376
- Clavien PA, Selzner M, Tuttle-Newhall JE et al. (1998) Liver transplantation complicated by misplaced TIPS in the portal vein. *Ann Surg* 227(3):440–445
- Colbas JC et al. (1994) Narrow diameter portacaval shunt for the management of variceal bleeding. *W J Surg* 18:211–215
- Coldwell DRE, Rees CR et al. (1995) Multicenter investigation of the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Rad* 196:335–340
- Collins JCRE, Sarfeh IJ (1994) Narrow-diameter portacaval shunt for management of variceal bleeding. *W J Surg* 70:211–215
- Ginsberg RJWP, Strasberg SM (1982) The Sugiura procedure for bleeding esophageal varices: modification. *Can J Surg* 25(3):325–339
- Hahn MMO, Nencki M, Pavlov J (1893) Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene and der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 32:162–210
- Henderson JMGT, Hooks MA et al. (1992) Selective shunt in the management of variceal bleeding in the era of liver transplantation. *Ann Surg* 216(3):248–255
- Henderson JMMW, Wright-Bacon L et al. (1983) Hemodynamic differences between alcoholic and non-alcoholic cirrhotic following distal splenorenal shunt. *Ann Surg* 198:325
- Klein AS (1990) Diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome. *Am J Surg* 160:128–133
- Lillemo KD (1990) The interposition mesocaval shunt. *Surg Clin N Am* 70:379–394
- Orloff MJ (1972) The biliary system. In: Sabiston DS (ed) *Textbook of surgery*, 10th edn. Saunders, Philadelphia, p 1009
- Orloff MJ, Greenberg AG (1986) Prospective randomized trial of emergency portacaval shunts and medical therapy in unselected cirrhotic patients with bleeding varices. *Gastro* 90:1754
- Orozco HMM, Takahashi T, Hernandez-Ortiz, Capellan JF, Garcia-Tsao G (1992) Elective treatment of bleeding varices with the Sugiura operation over 10 years. *Am J Surg* 163:585–589
- Pugh RNH, Dawson JL et al. (1973) Transsection of the oesophageal varices. *Br J Surg* 60:646–664
- Rikkers L (1987) Bleeding esophageal varices. *Surg Clinics NA* 67:475–488
- Rikkers L (1990) Definitive therapy for variceal bleeding: a personal view. *Am J Surg* 160:80–85
- Rosemurgy AS, Bloomston M et al. (2005) H-graft portacaval shunts versus TIPS; ten-year follow-up of a randomized trial with comparison to predicted survivals. *Ann Surg* 241(2):238–46
- Rössle MHK, Ochs A et al. (1994) The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *New Engl J Med* 330:165–171
- Sarfeh IJ (1994) Partial versus total portacaval shunt in alcoholic cirrhosis: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 219:352–361
- Skeens JSC, Dake M (1995) Transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Ann Rev Med* 46:95–102
- Sugiura M (1973) A new technique for treating esophageal varices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 66:677
- Sugiura M, Futagawa S (1977) Further evaluation of the Sugiura procedure in the treatment of esophageal varices. *Arch Surg* 112:1317
- Sugiura M, Futagawa S (1984) Esophageal transection with para-esophagogastric devascularizations (the Sugiura procedure) in the treatment of esophageal varices. *World J Surg* 8:673
- Warren WD, Henderson JM et al. (1982) Ten years' portal hypertensive surgery at Emory. *Ann Surg* 195:530
- Wexler MJ (1980) Treatment of bleeding esophageal varices by transabdominal esophageal transection with the EEA stapling instrument. *Surgery* 88(3):406

38.4 Therapie des Aszites bei Leberzirrhose

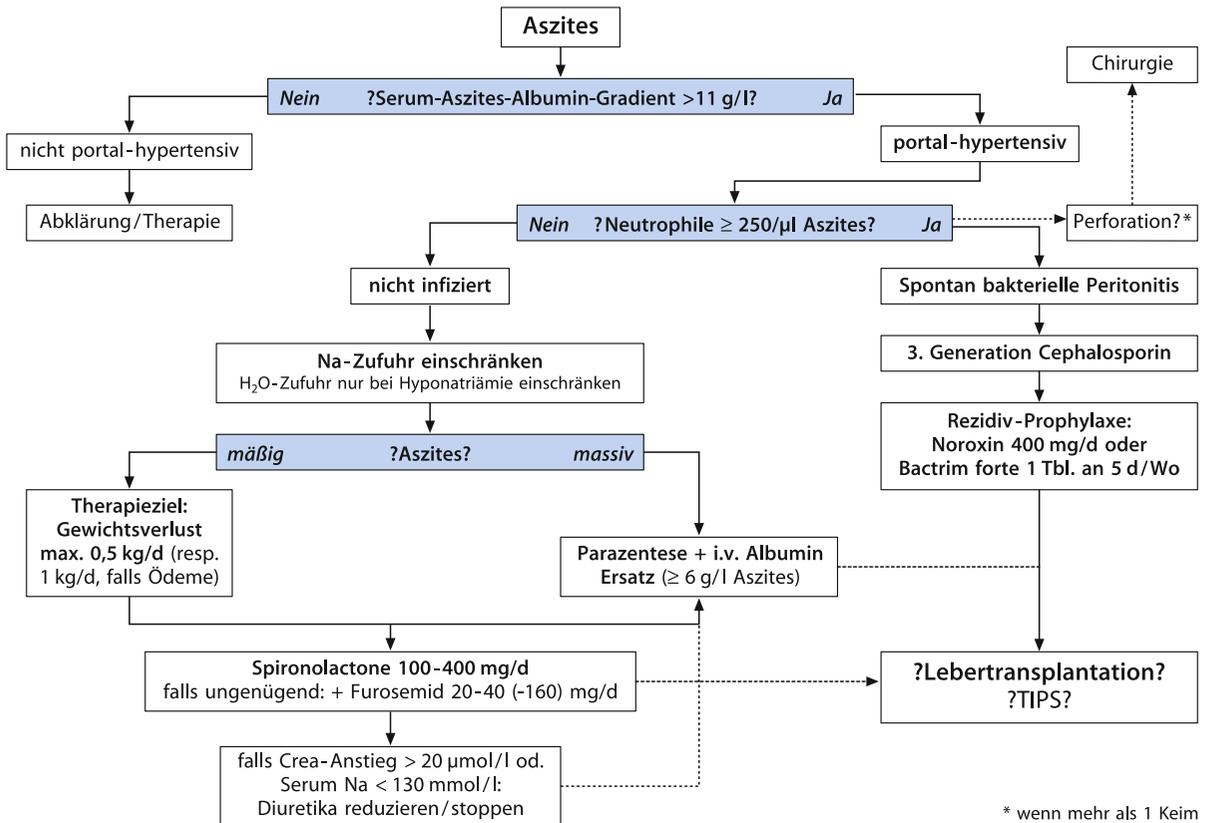
38.4.1 Konservative Therapie

E.L. Renner

Einschränkung der Na⁺-Zufuhr und Diuretika kontrollieren Aszites in 80–90% der Zirrhotiker. Eine rasche Aszitesentlastung lässt sich mittels Parazentese (und i.v. Albuminersatz) erzielen. Versagen diese Maßnahmen, kommt für geeignete Patienten die Einlage eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS) in Frage.

Grundlagen

50–60% aller Zirrhotiker entwickeln im Verlaufe ihrer Lebererkrankung Aszites (Ginés et al. 1987). Aszites prädisponiert zu Zwerchfellhochstand, Pleuraerguss (hepatischer Hydrothorax) mit konsekutiven Atembeschwerden und infektgefährdeten, minderbelüfteten basalen Lungenabschnitten, (Umbilikal-)Hernien und spontan bakterieller Peritonitis. Nach Auftreten von Aszites überleben Zirrhotiker median 2 Jahre (D'Amico et al. 1986). Bei Auftreten von Aszites muss deshalb die Indikation zur orthotopen Lebertransplantation geprüft werden (■ Abb. 38.15).



* wenn mehr als 1 Keim

■ **Abb. 38.15** Flussdiagramm zur Diagnose/Therapie des Aszites beim Zirrhotiker. Erläuterungen s. Text

Differenzialdiagnose Der Serum-Aszites-Albumin-Gradient lässt zuverlässig zwischen portal-hypertensiver und neoplastischer oder entzündlicher Aszitesursache unterscheiden (Runyon et al. 1992). Ist die Differenz zwischen Serum-Albumin- und Aszites-Albumin-Konzentration >11 g/l, liegt eine portal-hypertensive Genese vor, sofern die Klinik eine kardiale Ursache unwahrscheinlich macht. Entzündlicher oder neoplastischer Aszites ist durch einen Serum-Aszites-Albumin-Gradienten <11 g/l gekennzeichnet. Die Indikation zur diagnostischen Punktion soll deshalb bei neu aufgetretenem Aszites und bei jeder klinischen Verschlechterung eines Zirrhotikers mit Aszites großzügig gestellt und im Punktat minimal Albumin, Zellzahl (inkl. Differenzierung) und Bakteriologie bestimmt werden. Eine lege artis durchgeführte diagnostische Aszitespunktion birgt auch bei portaler Hypertonie und eingeschränkten Gerinnungsverhältnissen kaum Risiken.

Pathogenese Zwei Mechanismen lassen beim Zirrhotiker Aszites entstehen:

- Ein wegen portaler Hypertonie und Hypalbuminämie erhöhter Nettofiltrationsdruck presst vermehrt Plasma aus dem Kapillarbett des Pfortaderkreislaufs ins Interstitium.

- Die hyperdynamie Zirkulation des Zirrhotikers aktiviert gegenregulatorisch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (► Kap. 38.1).

Ersteres führt zum »Ausschwitz« von Flüssigkeit in die freie Bauchhöhle, sobald die Kapazität der Lymphbahnen im Pfortaderstromgebiet überschritten ist, entzieht dem Gefäßsystem laufend Volumen und unterhält somit eine gesteigerte renale Na^+ - und Wasserretention. Das renal retinierte Na^+ und Wasser verschwindet in den Aszites, ein Circulus vitiosus ist etabliert.

Therapiemodalitäten

Die konservative Therapie zielt auf eine negative Na^+ - und damit Flüssigkeitsbilanz. Meist genügen eingeschränkte Na^+ -Zufuhr (Diät) und diuretische Therapie (Aldosteronantagonisten). Falls dies nicht ausreicht oder eine rasche Aszitesentlastung nötig ist, kommt die Parazentese mit i.v. Albuminersatz zum Einsatz. Bei Versagen dieser Maßnahmen kommt für geeignete Patienten die Einlage eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS) in Frage, die chirurgische Verfahren, wie den peritoneovenösen Shunt, verdrängt hat.

Na⁺-arme Diät Eine Na⁺-arme Diät (Reduktion der Na⁺-Zufuhr auf 3 g oder 50 mmol täglich) führt bei 10% der Zirrhotiker zur negativen Na⁺-Bilanz und beherrscht den Aszites (Gauthier et al. 1986). Beim ambulanten Patienten ist dies aber oft nicht praktikabel (Notwendigkeit zu Kantinen-/Restaurantessen, Complianceprobleme wegen fadem Geschmack). Realistisch ist, die Patienten zu sparsamem Umgang mit Salz beim Kochen und zum Unterlassen des Nachsalzens bei Tisch bzw. zum Vermeiden speziell Na⁺-reicher Nahrungsmittel (Konserven, Pommes frites etc.) anzuhalten. Die Einschränkung der Na⁺-Zufuhr bleibt aber die erste Stufe jeder Aszitestherapie.

Diuretika Die Diuretikatherapie zielt darauf, den Aszites auf ein erträgliches Maß zu reduzieren (Lebensqualität). Dabei soll das Körpergewicht täglich um max. 0,5 kg (ohne periphere Ödeme) bzw. 1 kg (mit peripheren Ödemen) abnehmen, kann Aszites doch mit einer maximalen täglichen Rate von 0,5 l, periphere Ödeme mit einer solchen von 1 l ins Gefäßsystem mobilisiert werden (Shear et al. 1970; Pockros et al. 1986); wird rascher und/oder vollständig ausgeschwemmt, droht die prärenale Niereninsuffizienz.

Aus pathophysiologischen Gründen (sekundärer Hyperaldosteronismus) bleibt der Aldosteronantagonist **Spironolacton** Diuretikum erster Wahl (Pérez-Ayuso et al. 1983; Santos 2003). Mit einer täglichen Dosis von 100 mg p.o. beginnend kann nach Maßgabe der erzielten Gewichtsreduktion alle paar Tage (Wirkungseintritt benötigt 24–48 h) um 100 mg bis auf maximal 400 mg täglich gesteigert werden. Die Na⁺- und K⁺-Konzentration in einer Spot-Urinprobe lässt beurteilen, ob der sekundärer Hyperaldosteronismus vollständig antagonisiert (Urin [Na⁺] ≥ Urin [K⁺]) resp. eine Steigerung der Spironolactondosis sinnvoll ist. Neben dem natriuretischen Effekt scheint Spironolacton auch eine direkte vasodilatatorische Wirkung im portalen Gefäßbett zu haben und den Pfortader- und Varizendruck zu senken (García-Pagán et al. 1994; Nevens et al. 1996).

! Cave!

Unter jeder diuretischen Therapie sind beim Zirrhotiker Nierenfunktion (prärenale Niereninsuffizienz) und Serum-Elektrolyte (Hyponatriämie und Hyperkaliämie) zu beachten. Die antiandrogene Wirkung von Spironolacton kann eine schmerzhafte Gynäkomastie verursachen.

Wirkt Spironolacton allein ungenügend (oder zu wenig rasch), kann mit kleinen Dosen eines **Schleifendiuretikums** kombiniert werden. Mit täglich 40 mg Furosemid p.o. beginnend bewährt sich pro 100 mg Spironolacton nicht mehr als 40 mg Furosemid zu kombinieren und eine Tagesdosis von 160 mg Furosemid nicht zu überschreiten. Das neuere Schleifendiuretikum Bumetanid (5–10 mg/Tag

p.o.) ist beim Zirrhotiker bzgl. Wirkung und Nebenwirkungen möglicherweise dem Furosemid überlegen (Gerbes et al. 1993; Laffi et al. 1991). Schleifendiuretika verursachen beim Zirrhotiker nicht selten prärenale Niereninsuffizienz und Hyponatriämie (Sherlock et al. 1966, Santos et al. 2003), ihr Einsatz verlangt deshalb engmaschige Kontrolle.

! Cave!

Zirrhotiker mit Aszites unter diuretischer Therapie reagieren besonders empfindlich mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion auf eine Therapie mit NSAID. NSAID sollten deshalb in dieser Situation vermieden werden.

Parazentese Gilt es Aszites rasch zu mobilisieren, z. B. wegen spannungsbedingtem Dyskomfort oder pulmonaler Komplikationen, oder ist die max. tolerierte Diuretika Dosis ungenügend wirksam, ist eine Parazentese indiziert. 6 l Aszites und mehr können wiederholt und ohne Risiko einer (prärenalen) Niereninsuffizienz abpunktiert werden, sofern gleichzeitig pro Liter abpunktiertem Aszites ≥ 6 g humanes Serumalbumin (20%-ige Lösung) i.v. infundiert wird (Ginés et al. 1987; Salerno et al. 1987). Albumin ist dabei anderen Plasmaexpandern (Dextrane, Gelatinelösungen) bzgl. Verhinderung einer zirkulatorischen Dysfunktion überlegen; letztere erhöht Rehospitalisationsfrequenz und Mortalität signifikant (Ginés et al. 1996). Parazentesen sollten möglichst mit Einschränkung der Na⁺-Zufuhr und Beginn einer diuretischen Therapie kombiniert werden, um einer raschen Reakkumulation von Aszites entgegenzuwirken (Fernández-Esparrach et al. 1997).

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)

Werden trotz Ausreizen der diuretischen Therapie Parazentesen in einer für Patient und Arzt unzumutbaren Häufigkeit notwendig, kann die Einlage eines TIPS helfen. Diese intrahepatisch angelegte Verbindung zwischen Lebervene und Pfortader entspricht funktionell einem zentralen Seit-zu-Seit-Shunt. Sie senkt in einem großen Prozentsatz der Patienten den Druckgradienten zwischen Pfortader und Lebervenen um ≥ 50% des Ausgangswertes oder auf ≤ 12 mmHg. Die dadurch erzielte Kontrolle des Aszites wird mit einem ca. 30%-igen Risiko einer hepatischen Enzephalopathie erkaufte (Risiko abhängig u. a. vom Schweregrad der vorbestehenden Leberfunktionsstörung und vom Alter), scheint das Überleben aber nicht beeinflussen zu können (Saab et al. 2004; Deltenre et al. 2005).

Spezielle Situationen

Von den diversen sekundären Komplikationen des Aszites beim Zirrhotiker seien nur die Hyponatriämie und die spontane bakterielle Peritonitis erwähnt.

Hyponatriämie Hyperdynamie Zirkulation und humorale Gegenregulationsmechanismen steigern beim Zirrhotiker mit Aszites die Sekretion von antidiuretischem Hormon und vermindern die renale Clearance von freiem Wasser auf (Arroyo et al. 1994; Ginès et al. 1996; Gines et al. 2008). Dies kann zur schweren Verdünnungshyponatriämie führen, besonders wenn gleichzeitig die Natriurese durch Diuretika gesteigert wird. Die Verdünnungshyponatriämie (Serum $\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/l}$) verlangt Einschränkung der freien Wasser Zufuhr (keine Glukoselösungen infundieren, Einschränkung der Trinkmenge) und (vorübergehende) Reduktion/Absetzen der Diuretika (insbesondere der Schleifendiuretika); NaCl-Infusionen sind nicht nur unwirksam, sondern verstärken die Flüssigkeitsretention. Vasopressin-V2-Rezeptor-Antagonisten (sog. Vaptane) steigern die renale Clearance von freiem Wasser und dürften künftig eine Rolle in der Behandlung von Aszites und Hyponatriämie spielen (Gines et al. 2008; Wong et al. 2010).

Spontane bakterielle Peritonitis (SBP) Die SBP, meist durch eine Durchwanderung von Darmkeimen verursacht und häufig oligo- oder asymptomatisch, weist eine hohe Mortalität auf. Prädisponierend ist eine Aszites-Proteinkonzentration $\leq 10 \text{ g/l}$. Bei jeder Verschlechterung des Allgemeinzustandes und/oder unerklärter Verstärkung einer Enzephalopathie muss beim Zirrhotiker mit Aszites an eine SBP gedacht und diagnostisch punktiert werden (Zellzahl inkl. Differenzierung, Blutkulturröhrchen am Bett beimpfen). Leukozytenzahl $\geq 500/\mu\text{l}$ und/oder eine Granulozytenzahl $\geq 250/\mu\text{l}$ sind diagnostisch. Drittgeneration-Cephalosporine sind als empirische antibiotischen Therapie am besten dokumentiert, neben Quinolonen und Augmentin (Ginés et al. 1992). Albumin (1,5 g/kg KG i.v. humanes Serumalbumin zum Zeitpunkt der Diagnose, 1 g/kg KG am 3. Tag) reduziert die Häufigkeit SBP-bedingter Nierenfunktionsstörungen und die Mortalität signifikant (Sort et al. 1999). Ein SBP-Rezidiv tritt in 80% innerhalb Jahresfrist auf. Eine Sekundäprophylaxe mit Quinolonen (Noroxin 400 mg p.o. täglich) oder Trimetoprim-Sulfamethoxazole (eine Forte-Tablette an 5 Tagen pro Woche) senkt die Rezidivrate auf 10–20% (Ginés et al. 1990; Singh et al. 1995). Bei Hochrisikopatienten (Aszites-Protein $\leq 10 \text{ g/l}$) hat sich die primäre Prophylaxe als wirksam erwiesen (Singh et al. 1995; Rolachon et al. 1995; Grangé et al. 1998). Sekundäre und primäre SBP-Prophylaxe sind kosteneffektiv (Singh et al. 1995; Inadomi et al. 1997).

38.4.2 Literatur

- Arroyo V, Clària J, Saló J et al. (1994) Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 24:44–54
- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L et al. (1986) Survival and prognostic factors in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 31:468–485
- Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S et al. (2005) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver International* 25:349
- Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P et al. (1997) Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 26:614–620
- García-Pagán JV, Salmerón JM, Feu F et al. (1994) Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 19:1095–1099
- Gauthier A, Levy VG, Quinton H et al. (1986) Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 27:705–709
- Gerbes AL, Bertheau-Reitha U, Falkner C et al. (1993) Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites – a randomized, double-blind crossover trial. *J Hepatol* 17:353–358
- Ginés A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A et al. (1996) Randomized trial comparing albumin, dextran 70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 111:1002–1010
- Ginés P, Arroyo V, Quintero E et al. (1987) Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites: results of a randomized study. *Gastroenterology* 93:234–241
- Ginés P, Arroyo V, Rodés J (1992) Pharmacotherapy of ascites associated with cirrhosis. *Drugs* 43:317–332
- Ginés P, Guevara M (2008) Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 48:1002–1010
- Ginés P, Jiménez W (1996) Aquaretic agents: a new potential treatment of dilutional hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 24:506–512
- Ginés P, Quintero E, Arroyo V et al. (1987) Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 7:122–128
- Ginés P, Rimola A, Planas R et al. (1990) Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 12:716–724
- Inadomi J, Sonnengerg A (1997) Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 113:1289–1294
- Laffi G, Marra F, Buzzelli G et al. (1991) Comparison of the effects of torasemide and furosemide in nonazotemic cirrhotic patients with ascites: a randomized, double-blind study. *Hepatology* 13:1101–1105
- Nevens F, Lijnen P, Van Billoen H et al. (1996) The effect of long-term treatment with spironolactone on variceal pressure in patients with portal hypertension without ascites. *Hepatology* 23:1047–1052
- Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R et al. (1983) Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites – relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 83:961–968
- Pockros PJ, Reynolds TB (1986) Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 90:1827–1833

- Rolachon A, Cordier L, Bacq Y et al. (1995) Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 22:1171–1174
- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA et al. (1992) The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Int Med* 117:215–220
- Saab S, Nieto JM, Ly D, Runyon BA (2004) TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites (review). *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004889
- Salerno F, Badalamenti S, Incerti P et al. (1987) Repeat paracentesis and iv albumin infusion to treat »tense« ascites in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 5:102–108
- Shear L, Ching S, Gabuzda GJ (1970) Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 282:1391–1396
- Santos J, Planas R, Pardo A et al. (2003) Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 39:187–192
- Sherlock S, Senewiratne B, Scott A et al. (1966) Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* i:1049–1053
- Singh N, Gayowski T, Yu VL et al. (1995) Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Int Med* 122:595–598
- Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341:403–409
- Wong F, Gines P, Watson H et al. (2010) Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, senvaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 53:283–290

38.4.3 Chirurgische Maßnahmen bei therapieresistentem Aszites

B. Kern, M. von Flüe

Die Therapie des hepatogenen oder malignen Aszites ist primär konservativ. Bei Versagen der konservativen Behandlung kommen prinzipiell 3 chirurgische Therapieansätze in Frage: der portosystemische Shunt, der peritoneovenöse Shunt und die Lebertransplantation. Die erste und letzte Therapieoption werden in ► Kap. 38.3 und 39 eingehend behandelt. Dieses Kapitel diskutiert die Vor- und Nachteile des peritoneovenösen Shunts. Der peritoneovenöse Shunt besteht aus einem Kunststoffkatheter mit eingebautem Einwegventil. Dieser wird zwischen Peritonealhöhle und zentralem Venensystem implantiert. Dadurch wird ein kontinuierlicher Aszitesrückfluss in das venöse System ermöglicht (Zühlke et al. 1994).

Evaluation der Kathetersysteme

Das erste peritoneovenöse Shuntsystem wurde 1974 von Le Veën beschrieben (LeVeën et al. 1974). Seither haben sich mehrere Modifikationen, beruhend auf 2 verschiedenen Wirkprinzipien, durchgesetzt (Feussner et al. 1990):

- Der Originalshunt nach LeVeën besteht aus einem inerten Kollektorschlauch, der in die Bauchhöhle implantiert und über ein Einwegventil mit einem dünnen Schlauch verbunden ist. Dieser liegt subkutan und leitet den Aszites indirekt in die V. cava. Der Transport geschieht infolge des Druckunterschiedes zwischen Peritonealhöhle und V. cava rein passiv.
- Die später beschriebenen Systeme (Denver, Agishi) weisen zusätzlich zum Ventil eine Pumpkammer auf. Diese wird subkutan implantiert und erlaubt durch Druck von außen den aktiven Transport der Aszitesflüssigkeit. Eine weitere Modifikation weist zusätzlich eine Vorkammer auf (Hakim, Guzman), die die perkutane Flüssigkeitsentnahme ermöglicht.

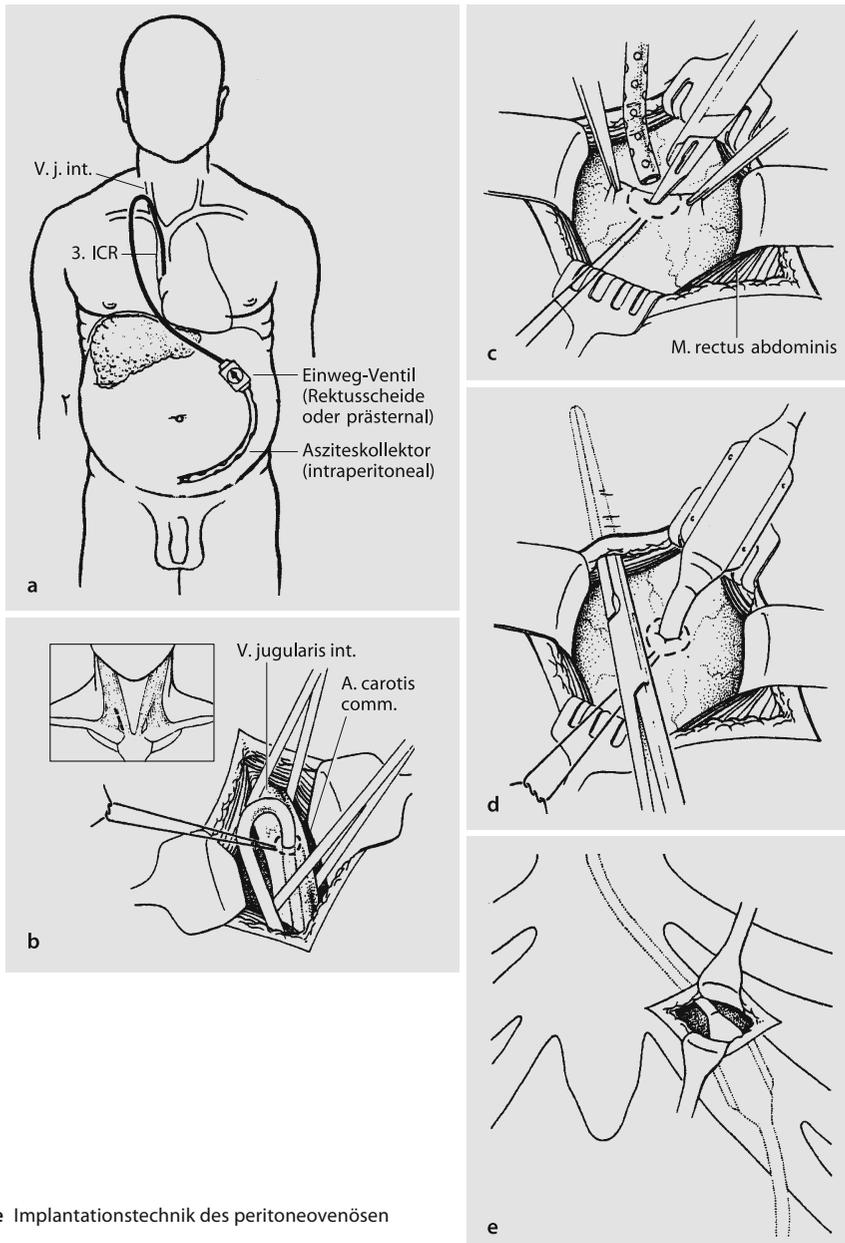
Die Wahl zwischen den einzelnen Kathetersystemen ergibt sich aufgrund folgender Fakten: Der zusätzliche Pumpmechanismus des Denver-Shunts, insbesondere nach Ausgleich des peritoneozentralvenösen Druckgefälles, müsste eigentlich eine regelmäßige Durchströmung des Systems ermöglichen und dadurch einer Shuntokklusion vorbeugen. Die einzige randomisierte Vergleichsstudie zeigt allerdings eine etwas bessere Langzeit-Patency des LeVeën-Shunts gegenüber dem Denver-Shunt bei vergleichbarer Komplikationsrate (Fulenwider et al. 1986). Auch eine zusätzliche Titaniumverstärkung der venösen Katheterspitze verbessert die Katheterfunktion des Denver-Shunts nicht (Gines et al. 1995).

Auswahl und Vorbereitung der Patienten

- Der peritoneovenöse Shunt ist indiziert als **Ultima Ratio** bei therapieresistentem Aszites aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose oder aufgrund einer Peritonealkarzinose eines gynäkologischen oder gastrointestinalen Malignoms (Elcheroth et al. 1994; Gough et al. 1993; Schölmerich 1991; Schumacher et al. 1994).

Bei Patienten mit malignem Aszites kann in 62–77% der Fälle eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden (Zanon et al 2002). Dadurch kann vielen Patienten eine Spitalentlassung und ambulante Weiterbehandlung ermöglicht werden. Eine vermehrte systemische Metastasierung wurde dabei nicht beobachtet (Edney et al. 1989; Gough et al. 1993). Die Implantation eines peritoneovenösen Shunts zur Aszitesbehandlung bei Patienten mit metastasierendem Mamma- oder Ovarialkarzinom ist gerechtfertigt: Der Palliationseffekt und die damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität sind hier sehr wichtig wegen der deutlich höheren mittleren Überlebenszeit verglichen mit Patienten mit gastrointestinalen Karzinom (Edney et al. 1989).

Nach Shuntanlage sind erhebliche Flüssigkeitsverschiebungen mit Einschwellen gerinnungsaktiver Subs-



■ **Abb. 38.16a–e** Implantationstechnik des peritoneovenösen Shunts

tanzen, Stoffwechselprodukte und pathogener Keime in den intravasalen Raum zu erwarten. Deshalb ist ein peritoneovenöser Shunt bei Patienten mit schwerer Leber-, Nieren- oder dekompensierter Herzinsuffizienz, ausgeprägter hepatoportaler Enzephalopathie, generalisierter Gerinnungsstörung sowie Aszitesinfektion kontraindiziert. Die sorgfältige präoperative Abklärung mit Evaluation der kardiorespiratorischen, hepatischen, renalen Reserve sowie die Kontrolle der Gerinnungsfunktion mit bakteriologischer Untersuchung und Bestimmung der Leukozytenzahl (<500 Zellen/ mm^3) des Aszites sind unabdingbar (Schumpelick et al. 1993).

Chirurgische Therapie

Katheterimplantation (Zühlke et al. 1994) Entsprechend evaluierte und vorbereitete Patienten werden in Allgemeinnarkose oder in Lokalanästhesie operiert (Rücklage mit angehobenem Oberkörper). Eine antibiotische Prophylaxe ist obligat. Nach Desinfektion und steriler Abdeckung wird über eine kurze Inzision im rechten oder linken Oberbauch das Peritoneum dargestellt und eröffnet. Der peritoneale Katheter des Shunts wird eingeführt (■ Abb. 38.16) und die Peritonealhöhle mittels Tabaksbeutelnaht abgedichtet. Das Ventil wird auf der Rektusscheide fixiert (■ Abb. 38.16d) und der venöse Schenkel

des Systems subkutan zur rechten Halsseite durchgezogen. Eine zusätzliche Inzision stellt die V. jugularis interna dar. Der venöse Katheterschenkel wird durch eine zweite Tabaksbeutelnaht in Richtung V. cava superior vorgeschoben (■ Abb. 38.16b). Intraoperativ muss die korrekte Katheterlage auf Höhe des dritten bis vierten Interkostalraumes radiologisch gesichert werden. Alternativ zur offenen Technik kann der Eingriff perkutan oder laparoskopisch-assistiert erfolgen. Die laparoskopische Technik ermöglicht zudem die Exploration des Abdomens und/oder die Entnahme von Biopsien (Clara et al. 2004).

Komplikationen und Ergebnisse Trotz der Einfachheit des Eingriffes ist die Anlage eines peritoneovenösen Shunts komplikationsträchtig. Grund dafür ist die schlechte Ausgangslage der schwer kranken Patienten mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz oder fortgeschrittenem Tumorerkrankung. Diese werden postoperativ durch die große Volumenverschiebung sowie durch die shuntspezifischen Komplikationen schwer belastet (Rosemurgy et al. 1992). Dadurch beträgt die perioperative 30-Tage-Mortalität zwischen 5 und 43% (Arroyo et al. 1992; Elcheroth et al. 1994; LeVeen et al. 1974; Schumacher et al. 1994; Schumpelick et al. 1993). 27% der Todesfälle nach peritoneovenösem Shunt werden durch infektiöse Komplikationen wie Pneumonie, Sepsis und Peritonitis verursacht. In 14% der Fälle führen kardiorespiratorische Versagen aufgrund der massiven Volumenverschiebungen zum Tode. Disseminierte intravasale Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie, Nieren- oder Leberversagen sowie gastrointestinale Blutungen sind weitere Todesursachen (Zühlke et al. 1994; Zanon et al. 2002). Langfristig sind Shuntinfektion und Shuntokklusion die häufigsten Komplikationen (6–40%; Arroyo et al. 1992; Hillaire et al. 1993).

➤ **Zusammenfassend stellt der peritoneovenöse Shunt eine effiziente Behandlung des therapieresistenten Aszites dar und kann die Lebensqualität der Patienten vorübergehend verbessern. Aufgrund der signifikanten perioperativen Komplikationen und der unbefriedigenden Langzeitresultate sollte der peritoneovenöse Shunt nur bei Versagen oder Kontraindikationen der TIPS-Verfahren indiziert werden (Ferral et al. 1993; Henderson et al. 1998).**

38.4.4 Literatur

- Arroyo V, Gines P, Planas R (1992) Treatment of ascites in cirrhosis. Diuretics, peritoneovenous shunt, and large-volume paracentesis. *Gastroenterol Clin North Am* 21:237–256
- Clara R, Righi D, Bortolini M, Cornaglia S, Ruffino MA, Zanon C (2004) Role of different techniques for the placement of Denver peritoneovenous shunt (PVS) in malignant ascites. *Surg Laparosc Endoscop Percutan Tech* 14:222–225
- Edney JA, Hill A, Armstrong D (1989) Peritoneovenous shunts palliate malignant ascites. *Am J Surg* 158:598–601
- Elcheroth J, Vons C, Franco D (1994) Role of surgical therapy in management of intractable scites. *World J Surg* 18:240–245
- Ferral H, Bjarnason H, Wegryn SA, Rengel GJ, Nazarian GK, Rank JM, Tadavarthy SM, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR (1993) Refractory ascites: Early experience in treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 189:795–801
- Feussner H, Siewert JR (1990) Chirurgische Maßnahmen bei therapieresistentem Aszites. In: Siewert JR, Harder F, Allgöwer M, Blum AL, Hollender LF, Peiper HJ (Hrsg) *Chirurgische Gastroenterologie*. Springer, Berlin
- Fulenwider JT, Galambos JD, Smith RB, Henderson JM, Warren WD (1986) LeVeen vs Denver peritoneovenous shunts for intractable ascites of cirrhosis. A randomized, prospective trial. *Arch Surg* 121:351–355
- Gines A, Planas R, Angeli P, Guarner C, Salerno F, Gines P, Salo J, Rodriguez N, Domenech E, Soriano G (1995) Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites using LeVeen shunt with titanium tip: comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 22:124–131
- Gough IR, Balderson GA (1993) Malignant ascites. A comparison of peritoneovenous shunting and nonoperative management. *Cancer* 71:2377–2388
- Henderson JM, Barnes DS, Geisinger MA (1998) Ascites. *Curr Probl Surg* 35:435–438
- Hillaire S, Labianca M, Borgonovo G, Smadja C, Grange D, Franco D (1993) Peritoneovenous shunting of intractable ascites in patients with cirrhosis: improving results and predictive factors of failure. *Surgery* 113:373–379
- LeVeen HH, Christoudias G, Ip M, Luft K, Falk G, Grosberg S (1974) Peritoneovenous shunting for ascites. *Ann Surg* 180:580–590
- Rosemurgy AS, Statman RC, Murphy CG, Albrink MH, McAllister EW (1992) Postoperative ascitic leaks: The ongoing challenge. *Surgery* 111:623–625
- Schölmerich J (1991) Strategies in the treatment of ascites. *Hepato-Gastroenterol* 38:365–370
- Schumacher DL, Saclarides TJ, Staren ED (1994) Peritoneovenous shunts for palliation of the patient with malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 1:378–381
- Schumpelick V, Riesener KP (1993) Peritoneo-venöser Shunt – Indikation, Grenzen, Ergebnisse. *Chirurg* 64:11–15
- Zanon C, Grosso M, Apra F, Clara R, Bortolini M, Quagliano F, Cornaglio S, Simone P (2002) Palliative treatment of malignant refractory ascites by positioning of Denver peritoneovenous shunt. *Tumori* 88:123–127
- Zühlke H, Häring R (1994) Therapie des Aszites – chirurgisch. In: Paquet KJ, Schölmerich J (Hrsg) *Pfortaderhochdruck*. Karger, Basel