

A. L. Gerbes
V. Gülberg

Aszites – Diagnostik und Therapie

Diagnosis and treatment of ascites

Glossar

- ADH** = Antidiuretisches Hormon
HRS = hepatorenales Syndrom
RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
SNS = sympathisches Nervensystem
SBP = spontane bakterielle Peritonitis
TIPS = transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Diagnostik bei Aszites

Unterschiedlichste Erkrankungen können mit Aszites einhergehen. In Deutschland sind Leberzirrhose und Peritonealkarzinose die häufigsten Ursachen einer intraperitonealen Flüssigkeitsansammlung. Seltener Ursachen sind primäre Leberzellkarzinome oder Lebermetastasen ohne Peritonealkarzinose bzw. nicht-maligne Ursachen wie Herzinsuffizienz, Pankreatitis, Budd-Chiari-Syndrom, Tuberkulose, akute Virus- oder Fettleberhepatitis, schwere Hypalbuminämie. Von therapeutischer Konsequenz ist die Differenzierung zwischen Aszites bei malignen und nicht-malignen Grunderkrankungen sowie von infiziertem und nicht infiziertem Aszites. Hier können häufig Anamnese, körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren diagnostisch hilfreich sein. Zumeist aber, insbesondere bei der Erstdiagnose, wird man weitere Aufschlüsse durch die Untersuchung der Aszitesflüssigkeit selbst gewinnen (Abb.1).

Betont werden muss die Bedeutung der Ultraschalluntersuchung des Abdomens. Sie ist besonders hilfreich zur Diagnose bzw. zum Ausschluss von Raumforderungen in der Leber, aber auch zur Diagnose nicht maligner Ursachen des Aszites, z.B. einer Pankreatitis. Die Duplex-Doppler-Sonographie kann den Verdacht auf ein Budd-Chiari-Syndrom erhärten.

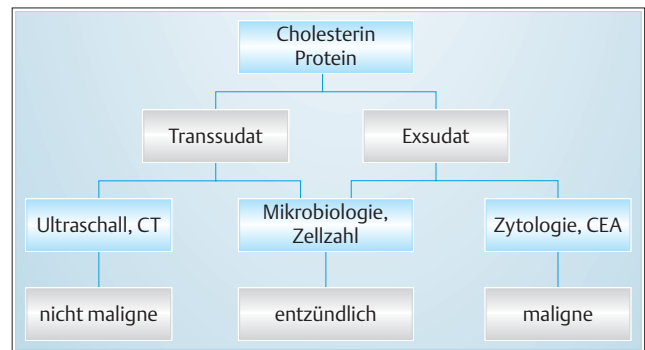


Abb. 1 Vorgehen zur Differentialdiagnose des Aszites. Bei niedrigen Cholesterin- bzw. Proteinkonzentrationen kann nach Ausschluss von Lebermetastasen oder hepatozellulärem Karzinom von einem nicht malignen Aszites ausgegangen werden. Der Verdacht eines malignen Aszites bei erhöhten Cholesterin- bzw. Proteinkonzentrationen kann durch Zytologie, CEA oder andere Tumormarker bestätigt werden. Das Vorliegen einer spontanen oder sekundären bakteriellen Peritonitis kann durch mikrobiologische Untersuchungen und erhöhte Zahl von Granulozyten im Aszites erkannt werden.

Für die klinische Routine empfiehlt sich zur Aszitesdiagnose nach Anamnese, Inspektion und körperlicher Untersuchung die Ultraschalluntersuchung. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von malignem bzw. entzündlichem von nicht malignem bzw. nicht entzündlichem Aszites sollten untersucht werden:

- Zellzahl und Differenzierung (Grenzwert 500 Zellen/ μ l bzw. 250 Granulozyten/ μ l)
- Zytologie (maligne Zellen)
- Gesamteiweiß (Grenzwert 3g/dl)
- Cholesterin (Grenzwert 45mg/dl)
- Carcinoembryonales Antigen (CEA) (Grenzwert 2,5ng/ml)
- Bakteriologie mit Inokulation von aeroben und anaeroben Blutkulturflaschen

Institut
Medizinische Klinik II, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität – Großhadern, München

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes · Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Klinik II · Marchioninistraße 15 · 81366 München · Tel.: (089)7095-2292 · Fax: (089)7095-2392 · E-Mail: gerbes@med2.med.uni-muenchen.de

eingereicht: 5.5.2004 · akzeptiert: 13.8.2004

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831374

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:S63-S65 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Therapie des hepatischen Aszites

Hämodynamische Veränderungen und ihre Beziehung zu neurohumoralen Systemen stellen einen wesentlichen Faktor in der Pathogenese des Aszites bei Zirrhose dar (2, 8). Therapeutische Strategien für refraktären Aszites und hepatorenales Syndrom müssen diese Veränderungen berücksichtigen, um eine Verschlimmerung der hyperdynamen Zirkulation bei Zirrhose zu verhindern.

Die wesentlichen zirkulatorischen Veränderungen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen betreffen portale Hypertension und periphere arterielle Vasodilatation. Dies führt zu einem reduzierten zentral effektiven Blutvolumen trotz einer Zunahme des Gesamt-Blutvolumens (13). In der Folge kommt es zu einer Aktivierung von Natrium- und Volumen-retinierenden neurohumoralen Systemen, wie dem Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS), zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) und zu einer nicht-osmotischen Freisetzung von Argininvasopressin (ADH). Diese neurohumoralen Veränderungen bedingen renale Natrium- und Wasserretention, was schließlich zur Akkumulation von Aszites führt. Das hepatorenale Syndrom (HRS) stellt die schwerste Ausdrucksform dieser zirkulatorischen Veränderungen mit hochgradig aktiviertem RAAS und SNS dar.

Aktuelle therapeutische Strategien für Aszites und hepatorenales Syndrom berücksichtigen diese pathophysiologischen Überlegungen: Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) senkt den Pfortaderdruck, Infusion von Vasopressinanaloga und Plasmaexpandern erhöhen den systemischen Gefäßwiderstand und das effektive Blutvolumen bei Patienten mit Zirrhose.

kurzgefasst: Aktuelle Therapiestrategien für Aszites und hepatorenales Syndrom versuchen die hämodynamischen Veränderungen in dieser Situation zu verbessern: Reduktion des portalen Hypertonus, Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und des zentral effektiven Blutvolumens.

Refraktärer und rezidivierender Aszites

Ein Großteil der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites lässt sich problemlos mit dem konventionellen Stufenschema aus salzarmer Diät, Spironolaktone und Furosemid behandeln (8). Bei Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem Aszites gemäß der Definition des *International Ascites Club* (2) stellt die therapeutische Parazentese mit Infusion von geeigneten Plasmaexpandern (vorzugsweise Humanalbumin 6–8 g/l entferntem Aszites) seit einigen Jahren die Behandlung der Wahl dar. Hierdurch lassen sich nach Parazentese häufig beobachtete Komplikationen wie hämodynamische Veränderungen, Elektrolytungleichungen und Nierenfunktionsverschlechterungen verhindern (5). Ein weiterer Vorteil bei hochdosierter Anwendung von Albumin bei Patienten mit Zirrhose und Aszites zeigt sich im Falle einer neu aufgetretenen spontanen bakteriellen Peritonitis. So wurde durch die Gabe von 1,5 g Albumin pro kg Körpergewicht am Tag der Diagnosestellung sowie erneuter Gabe von 1 g pro kg KG am 3. Tag die Häufigkeit von Nierenfunktionsstörungen (bei adäquater antibiotischer Therapie in beiden Grup-

Tab. 1 Hauptkriterien des hepatorenalen Syndroms (Definition des International Ascites Club).

- Leberversagen mit portaler Hypertension
- **Typ 1:** Serumkreatinin > 2,5 mg/dl oder GFR < 20 ml/min (Anstieg innerhalb 2 Wochen um $\geq 50\%$ oder Abfall um 50%)
- **Typ 2:** Serumkreatinin > 1,5 mg/dl oder GFR < 40 ml/min
- Ausschluss von Schock, florider bakterieller Infektion, nephrotoxischen Medikamenten oder Volumenmangel
- Keine Besserung nach Absetzen der Diuretika und Gabe von 1500 ml NaCl 0,9% i. v.
- Proteinurie < 0,5 g/d, unauffällige Nierenultrasonographie

pen) von 33% auf 10% gesenkt und die Mortalität von 41% auf 22% reduziert (14).

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) konnte in mehreren kontrollierten Studien seine therapeutische Effizienz bei refraktärem Aszites belegen. Eine Verbesserung des Patientenüberlebens konnte bislang jedoch nur in einer Studie gezeigt werden (12). Eine sorgfältige Auswahl der Patienten erscheint daher unabdingbar, um diese positiven Ergebnisse zu reproduzieren. Bei Patienten mit einer Bilirubin-Konzentration < 5 mg/dl und ohne höhergradige (< Grad II) Enzephalopathie kann durch dieses Verfahren zudem eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden (9).

kurzgefasst: Unzureichendes Ansprechen auf adäquate Dosierung von Spironolacton und Furosemid spricht für das Vorliegen eines refraktären oder rezidivierenden Aszites. In dieser klinischen Situation stellt die therapeutische Parazentese die Therapie der Wahl dar. Obligatorisch ist bei Parazentesemengen ab 5 l die Gabe von geeigneten Plasmaexpandern. Hierbei ist Humanalbumin den synthetischen Plasmaexpandern therapeutisch überlegen und weist keine relevanten Nebenwirkungen auf. TIPS ist bei bestimmten Patienten (Bilirubin < 5 mg/dl, Enzephalopathie < Grad II) der therapeutischen Parazentese überlegen und kann hier Überleben und Lebensqualität verbessern.

Diagnostik und Therapie des hepatorenalen Syndroms

Die diagnostischen Hauptkriterien gemäß International Ascites Club (2) sind in Tab. 1 dargestellt. Nach diesen Kriterien wird das HRS in zwei Formen eingeteilt, die sich in ihrem klinischen Verlauf erheblich unterscheiden: Während der schwere Typ 1 rasch progredient ist und ohne spezifische Therapie eine mediane Überlebenszeit von unter einem Monat aufweist, stellt der Typ 2 die chronische und weniger schwere Verlaufsform dar.

Das hepatorenale Syndrom (HRS) stellt eine ernsthafte Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites dar und ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden, falls nicht rasch eine Lebertransplantation durchgeführt werden kann (4). Der Verlauf nach Lebertransplantation scheint bei Patienten mit HRS ungünstiger als bei Patienten, die vor Lebertransplantation noch eine normale Nierenfunktion aufwiesen (6). TIPS scheint

die Nierenfunktion in günstiger Weise zu beeinflussen. Die mittlere Überlebenszeit bei 14 Patienten, die mit HRS Typ I einen TIPS erhielten, lag bei etwa 4 Monaten (3). Ein erheblicher Prozentsatz der Patienten musste jedoch wegen deutlich eingeschränkter Leberfunktion von diesem Verfahren ausgeschlossen werden. Auch deshalb wurden lange Zeit pharmakologische Interventionen, wie etwa die niedrigdosierte Dopamininfusion, empfohlen. Trotz einer verbesserten renalen Perfusion konnte diese Therapie jedoch nicht die glomeruläre Filtrationsrate oder die Diurese bei Patienten mit HRS steigern. Neuere Strategien, die an der peripheren Vasodilatation ansetzen (10), oder die das Ansprechen auf Vasokonstriktoren verbessern (1), können die Nierenfunktion bei Patienten mit HRS signifikant verbessern. So lag die Ansprechrate auf Terlipressin in einer großen retrospektiven Untersuchung bei 58% der Patienten mit einer einmonatigen Überlebenswahrscheinlichkeit von 40% (10). Eine in dieser Studie durchgeführte Multivarianzanalyse identifizierte die Terlipressin-induzierte Verbesserung der Nierenfunktion sowie einen Child-Pugh-Score ≤ 11 Punkte als unabhängige Prädiktoren für einen günstigen Verlauf. Bei 13 von 99 Patienten wurde eine Lebertransplantation (92 ± 95 Tage nach Beginn des HRS) durchgeführt, davon bei zehn Patienten, die auf die Terlipressin-Gabe angesprochen hatten. Die durchschnittliche erforderliche Tagesdosis beträgt 3 mg verteilt auf 3–6 i.v. Bolusgaben. Eine längere Therapiedauer (im Mittel 11 Tage) scheint mit einem besseren Ansprechen auf diese Therapie verbunden zu sein. Diese therapeutischen Ansätze erscheinen daher eine sinnvolle Überbrückungsmaßnahme bis zu einer Lebertransplantation, insbesondere weil hierdurch die Komplikationsraten ebenso wie das Überleben nach Lebertransplantation auf ein Niveau verbessert werden können, wie es bei Patienten beobachtet wird, die ohne HRS eine Lebertransplantation erhalten (11).

kurzgefasst: TIPS kann auch bei Patienten mit HRS die Nierenfunktion deutlich verbessern. Die sehr schlechte Leberfunktion dieser Patienten stellt jedoch häufig eine Kontraindikation dar. Terlipressin (in Kombination mit Albumin) kann bei etwa der Hälfte der Patienten mit HRS die Nierenfunktion normalisieren. Dies verbessert auch die Überlebenswahrscheinlichkeit und stellt daher eine sinnvolle Überbrückungsmaßnahme bis zur Durchführung einer Lebertransplantation dar.

Fazit

Körperliche Untersuchung und abdominelle Sonographie sind sensitive Verfahren zur Diagnostik des Aszites. Bei jedem Patienten mit neu aufgetretenem Aszites muss eine diagnostische Paracentese durchgeführt werden, um Exsudat, Transsudat und infizierten Erguss differenzieren zu können. Patienten mit „unkompliziertem Aszites“ können gut nach dem herkömmlichen Stufenschema mit diätetischer Natriumrestriktion, Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika behandelt werden. Bei massivem, diuretikarefraktärem oder rezidivierendem Aszites empfiehlt sich zur initialen Behandlung die therapeutische Aszitespunktion von mindestens 4–6 l mit nachfolgender Infusion von Albumin bis zur weitgehenden Aszitesfreiheit und anschließende Einstellung auf Diuretika. Der transjuguläre intrahepati-

sche portosystemische Shunt (TIPS) ist bei selektierten Patienten (Bilirubin < 5 mg/dl, Enzephalopathie $< \text{Grad II}$) der therapeutischen Paracentese überlegen und kann bei diesen Patienten Überleben und Lebensqualität verbessern. Zur Therapie des hepatorenen Syndroms kommt der TIPS wegen der häufig sehr stark eingeschränkten Leberfunktion nur gelegentlich in Betracht. Hier haben pharmakologische Ansätze (Terlipressin) ihre Wirksamkeit bewiesen. Die Lebertransplantation ist die einzige kurative Behandlung von refraktärem Aszites und HRS und sollte bereits bei erstmaligem Auftreten von Aszites bei geeigneten Patienten diskutiert werden.

Literatur

- 1 Angeli P, Volpin R, Gerunda G et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690–1697
- 2 Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164–176
- 3 Brensing KA, Textor J, Perz J et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288–295
- 4 Ginès A, Escorsell A, Ginès P et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229–236
- 5 Gines P, Tito L, Arroyo V et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493–1502
- 6 Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 15 (59): 361–365
- 7 Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999; 30: 870–875
- 8 Gülberg V, Gerbes AL. Diagnostik und Therapie des Aszites bei Leberzirrhose. *Internist (Berl.)* 1998; 39: 254–262
- 9 Gülberg V, Liss I, Bilzer M et al. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion* 2002; 66: 127–130
- 10 Moreau R, Durand F, Poynard T et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923–930
- 11 Restuccia T, Ortega R, Guevara M et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004; 40: 140–146
- 12 Rössle M, Ochs A, Gülberg V et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 342: 1701–1707
- 13 Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151–1157
- 14 Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403–409