



Komplikationen der Leberzirrhose

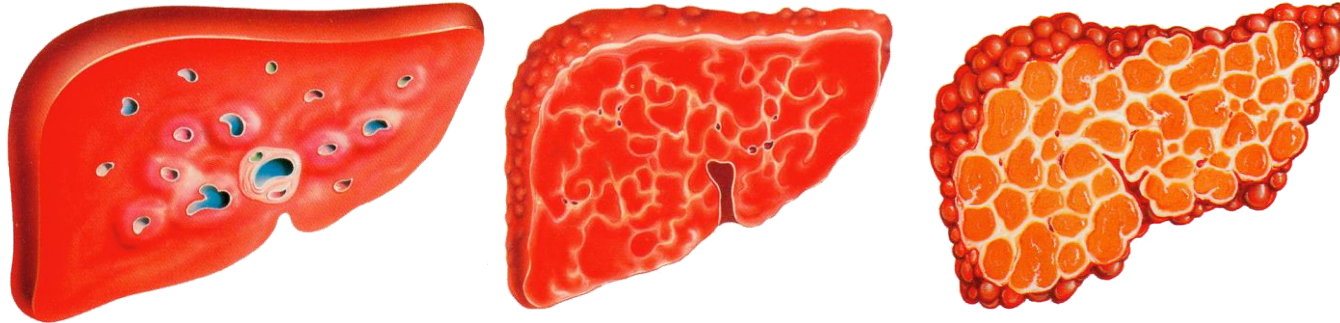
Gliederung

- I. Grundlagen**
- II. Spontan- bakterielle Peritonitis**
- III. Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose**
- IV. Hepatische Enzephalopathie**
- V. Zusammenfassung**

Gliederung

- I. Grundlagen**
- II. Spontan- bakterielle Peritonitis
- III. Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose
- IV. Hepatische Enzephalopathie
- V. Zusammenfassung

Grundlagen – Natürlicher Verlauf von Lebererkrankungen



akut



chronisch



Zirrhose



**Komplikationen
der Zirrhose**

fulminant

asymptomatisch

kompensiert

Ausheilung

fortschreitend

dekompensiert

7d/7w

3-6 Mo

10-20 Jahre

20-30 Jahre

30-40 Jahre

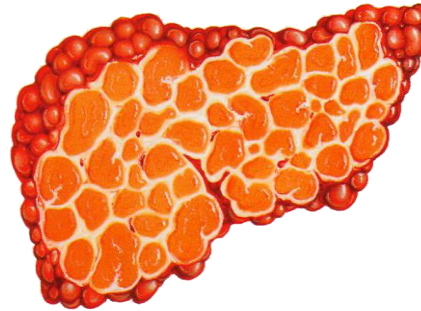
Grundlagen – Komplikationen der Leberzirrhose u. der portalen Hypertension

Aszites

**Spontan-
bakterielle
Peritonitis**

**Hepatorenales
Syndrom**

**Ösophagus-
varizenblutungen**



HCC

**Portal-
hypertensive
Gastropathie**

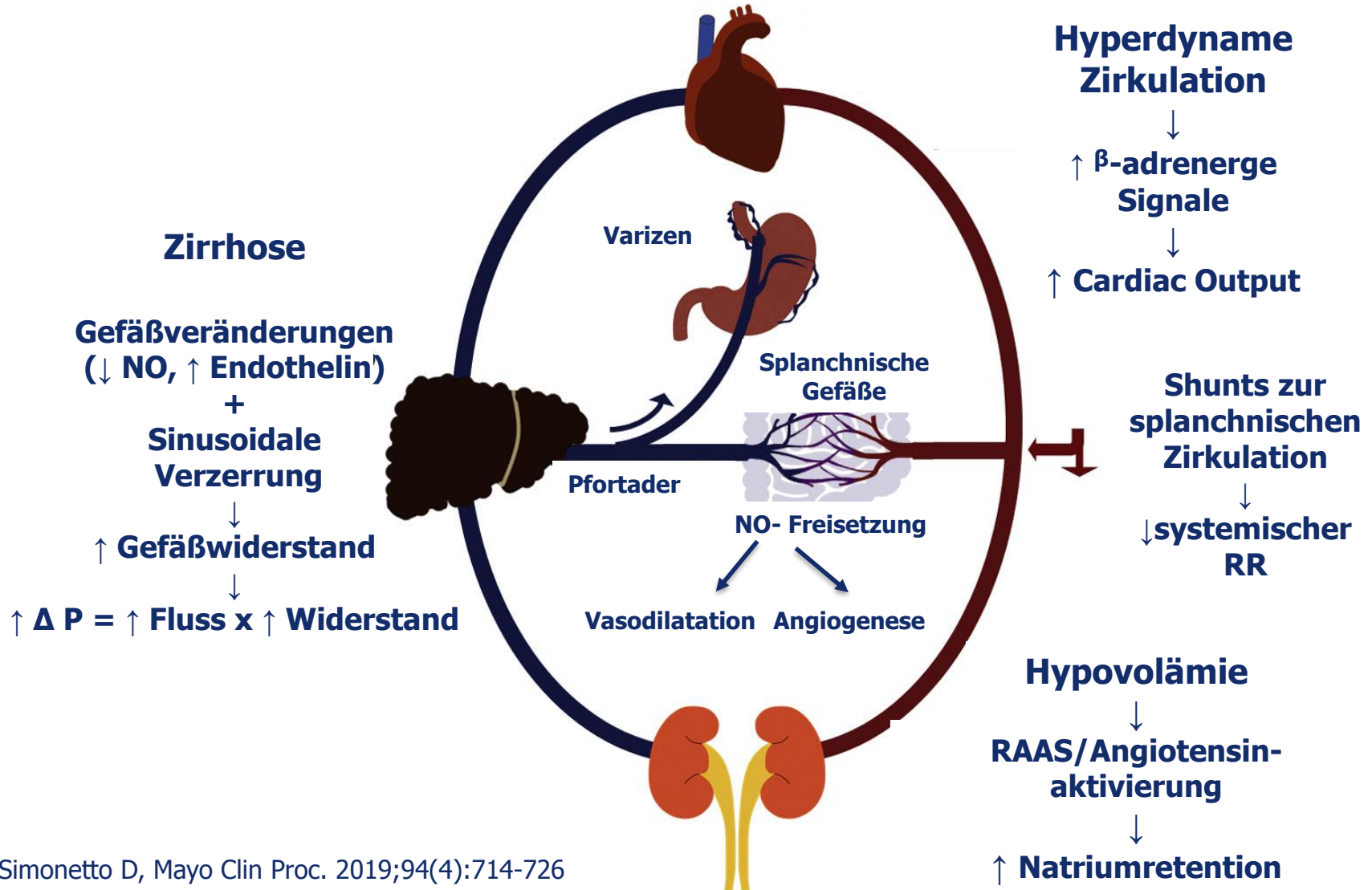
**Zirrhatische
Kardiomyopathie**

**Hepatopulmonales
Syndrom**

**Portopulmonale
Hypertonie**

**Hepatischer
Hydrothorax**

Grundlagen – Pathophysiologische Veränderungen der portalen Hypertension



Gliederung

- I. Grundlagen
- II. Spontan- bakterielle Peritonitis**
- III. Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose
- IV. Hepatische Enzephalopathie
- V. Zusammenfassung

Spontan- bakterielle Peritonitis I - Definitionen

Spontan- bakterielle Peritonitis:

- **Nachweis von > 250 polymorphonukleären (PMN-) Zellen pro mm³ im Aszites**
- **Bakterielle Entzündung der Peritonealhöhle ohne Hinweis auf eine anderweitige intraabdominelle Ursache der Infektion, Peritonealmetastasen oder Tuberkulose**

Bakteraszites:

- **Mikrobiologischer Nachweis einer Kolonisation des Aszites mit Bakterien ohne erhöhte PMN- Zahl im Aszites**

Spontan- bakterielle Peritonitis II

- **Häufigste bakterielle spontane Infektion bei der Leberzirrhose und wird in prospektiven Fallserien mit ca. 24 % aller bakterieller Infektionen bei hospitalisierten Patienten angegeben**
- **Prävalenz im ambulanten Sektor Prävalenz von $\leq 3,5$ %**
- **Prävalenz im hospitalisierten Patientengut 8 – 26 %**

Spontan- bakterielle Peritonitis III

Mortalität der SBP

- **Krankenhausmortalität der ersten SBP- Episode 10 - 50 %**
- **1- Jahres- Mortalität nach Auftreten einer ersten SBP 31 – 93 %**

Bakteraszites

- **Verlauf variabel**
- **Kann spontan reversibel sein oder in eine SBP übergehen**
- **Krankenhausmortalität dabei 21 – 50 %**

Spontan- bakterielle Peritonitis IV - Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Auftreten einer SBP

Stattgehabte SBP

Gastrointestinale Blutung

Niedriger Eiweißgehalt im Aszites

Bilirubinerhöhung (> 3,2 mg/dl)

Thrombopenie (< 98000/mm³)

Zunehmender MELD- Score

Einsatz von PPI

NOD2- Genmutation

Prädiktive Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf

Alter des Patienten

Child- Pugh- Score

Intensivaufenthalt

Nosokomiale SBP

Hepatische Enzephalopathie

Serum- Bilirubin

Serum- Kreatinin

Fehlende Infekteresolution

Kultureller Erregernachweis

Auftreten einer Bakteriämie

Spontan-bakterielle Peritonitis V

Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study

C. J. Karvellas^{*†}, J. G. Abraldes[†], Y. M. Arabi[‡] & A. Kumar[§] For the Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group

Jede Stunde Zeitverzögerung in der empirischen antimikrobiellen Therapie erhöht die Krankenhausmortalität um den Faktor 1,86!!!

Appropriate antimicrobials administered Pre-shock	25	20 %	3/25 (12)
Appropriate antimicrobials administered Post-shock	97	77 %	20/97 (21)

Krankenhausmortalität 81,8 % !!!

Hohe Mortalität mit hoher Bedeutung einer frühzeitigen adäquaten antimikrobiellen Therapie

Spontan-bakterielle Peritonitis VI - Erregerspektrum

Table 1. Type of Bacteria Isolated in Community-Acquired and Nosocomial Infections

	Community Acquired	Nosocomial	Total
Infections(n)	350	222	572
Culture-positive infections	161 (46%)	144 (65%)*	305 (53%)
GNB	97 (60%)	47 (33%)*	144 (47%)
GPC	52 (32%)	86 (60%)*	138 (45%)
GNB + GPC	12 (8%)	11 (7%)*	23 (8%)
Spontaneous bacterial peritonitis	102	36	138
Culture-positive	43 (42%)	11 (31%)	54 (39%)
GNB	36 (84%)	7 (64%)	43 (80%)
GPC	7 (16%)	4 (36%)	11 (20%)
GNB + GPC	0	0	0

Positive cultures	N = 86	
Ascites only	31	
Blood only (high WBC in ascites)	17	
Ascites and blood	38	
Gram-negative (56%)	48	7/48 (15)
<i>E. coli</i>	27	
<i>Klebsiella sp.</i>	9	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	
<i>Enterobacter sp.</i>	3	
<i>Citrobacter sp.</i>	2	
<i>Acinetobacter sp.</i>	2	
<i>Stenotrophomonas sp.</i>	1	
Other Gram-negative	1	
Gram positive (29%)	26	4/26 (15)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	
<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	9	
<i>Staphylococcus faecalis</i>	3	
Group A Streptococci	0	
Other β-haemolytic strep	3	
<i>Strep. viridans</i>	3	
<i>Strep. faecium</i>	2	
Other Gram-positive	2	
Anaerobes (2%)	1	1/1 (100)
Fungal/Candida (13%)	11	0/11 (0)
<i>Candida albicans</i>	9	
<i>Candida glabrata/tropicalis</i>	2	

Spontan- bakterielle Peritonitis VII - Therapie

EMPFEHLUNG 3.3

Unmittelbar nach Diagnosestellung einer SBP soll eine empirische Antibiotikatherapie eingeleitet werden. Eine ambulant erworbene unkomplizierte SBP soll mittels Cephalosporinen der Gruppe 3a behandelt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Bei Patienten mit nosokomial erworbener SBP und/oder Vorliegen von Risikofaktoren für ein Therapieversagen (lokale Resistenzlage, antibiotische Vorbehandlung in den letzten 12 Wochen) und zusätzlichen individuellen Faktoren (klinischer Schweregrad, MRE-Trägerstatus) kann eine empirische Therapie mit Carbapenemen durchgeführt werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

→ Erfolg der Therapie sollte klinisch sowie mittels diagnostische Kontrollpunktion des Aszites ca. 48 h nach Therapiebeginn beurteilt werden

Spontan-bakterielle Peritonitis VIII - Albumin

	Kontrolle	Albumin
Nierenschädigung	44/144 (30,6 %)	12/144 (8,3 %)
Mortalität	51/144 (35,4 %)	23/144 (16 %)

Gabe von Albumin begleitend zur antibiotischen Therapie am Tag der Diagnosestellung mit einer Dosis von 1,5 g/kg KG und am 3. Tag nach Diagnosestellung mit 1 g/kg KG

OUTCOME VARIABLE	CEFOTAXIME (N=63)	CEFOTAXIME PLUS ALBUMIN (N=63)	P VALUE
Resolution of infection — no. (%)†	59 (94)	62 (98)	0.36
Duration of antibiotic therapy — days	6±1	5±1	0.48
Paracentesis for ascites after resolution of infection — no. (%)‡	16 (25)	14 (22)	0.83
Hospital stay — days	13±1	14±1	0.48
Renal impairment — no. (%)	21 (33)	6 (10)	0.002
Death — no. (%)			
In hospital§	18 (29)	6 (10)	0.01
At three months¶	26 (41)	14 (22)	0.03

Gerbes AL, Z Gastroenterol 2019;57:611-680
Salerno F, Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:123
Sort P, NEJM 1999; 341:403
EASL Clinical Practice Guidelines,
<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-ascites-spontaneous-bacterial-peritonitis-and-hepatorenal-syndrome-in-cirrhosis/report/4>

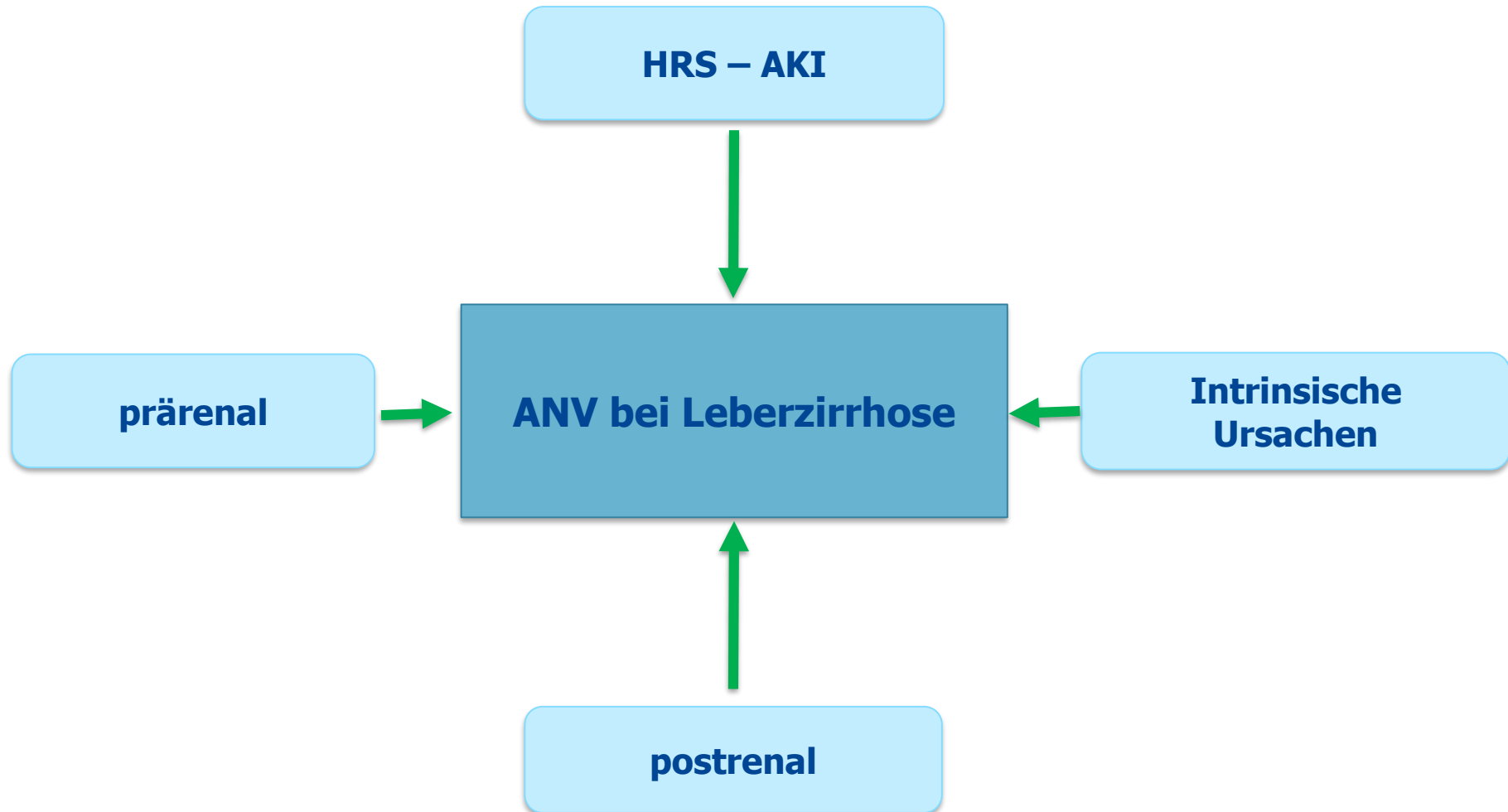
Gliederung

- I. Grundlagen
- II. Spontan- bakterielle Peritonitis
- III. Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose**
- IV. Hepatische Enzephalopathie
- V. Zusammenfassung

Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose I

- **Akutes Nierenversagen (ANV) ist eine häufige und ernste Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose und wird häufig durch ein auslösendes Ereignis getriggert**
- **Prävalenz des ANVs bei hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose beträgt 20 – 50%**
- **ANV ist mit einer schlechten Prognose assoziiert und stellt einen wichtigen Prädiktor für die kurzfristige Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose dar**

Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose II



Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose III - Definitionen

ICA- Kriterien	Definition
Baseline Serumkreatinin (sCr)	Kreatininwert aus den letzten 3 Monaten Der letzte Wert vor Aufnahme Wenn kein Vorwert vorliegt, Aufnahmewert
Definition AKI/ANV	<ul style="list-style-type: none"> – Anstieg des sCr $\geq 0,3$ mg/dl in 48 h oder – Anstieg ≥ 50 % von der Baseline (die bekannt o. angenommen ist) innerhalb der letzten 7 Tage
Stadieneinteilung	<ul style="list-style-type: none"> – Stadium 1: Anstieg des sCr $\geq 0,3$ mg/dl oder Anstieg des sCr $\geq 1,5$- bis 2-fache der Baseline – Stadium 2: Anstieg des sCr > 2- bis 3-fache der Baseline – Stadium 3: Anstieg des sCr > 3-fache der Baseline oder sCr $\geq 4,0$ mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl oder Einleitung einer RRT

Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose IV

Hepatorenales Syndrom (HRS)

- **Potenziell reversible Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites**
- **Oder bei Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis**

HRS Typ I

- **Rasches Nierenversagen**
- **Verdopplung des Serumkreatinins auf über 2,5 mg/dl in weniger als 2 Wochen**

HRS Typ II

- **Oft mit refraktärem Aszites vergesellschaftet**
- **Moderates Nierenversagen mit Serumkreatininwerten zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl bei stabilem o. langsam fortschreitenden Verlauf**

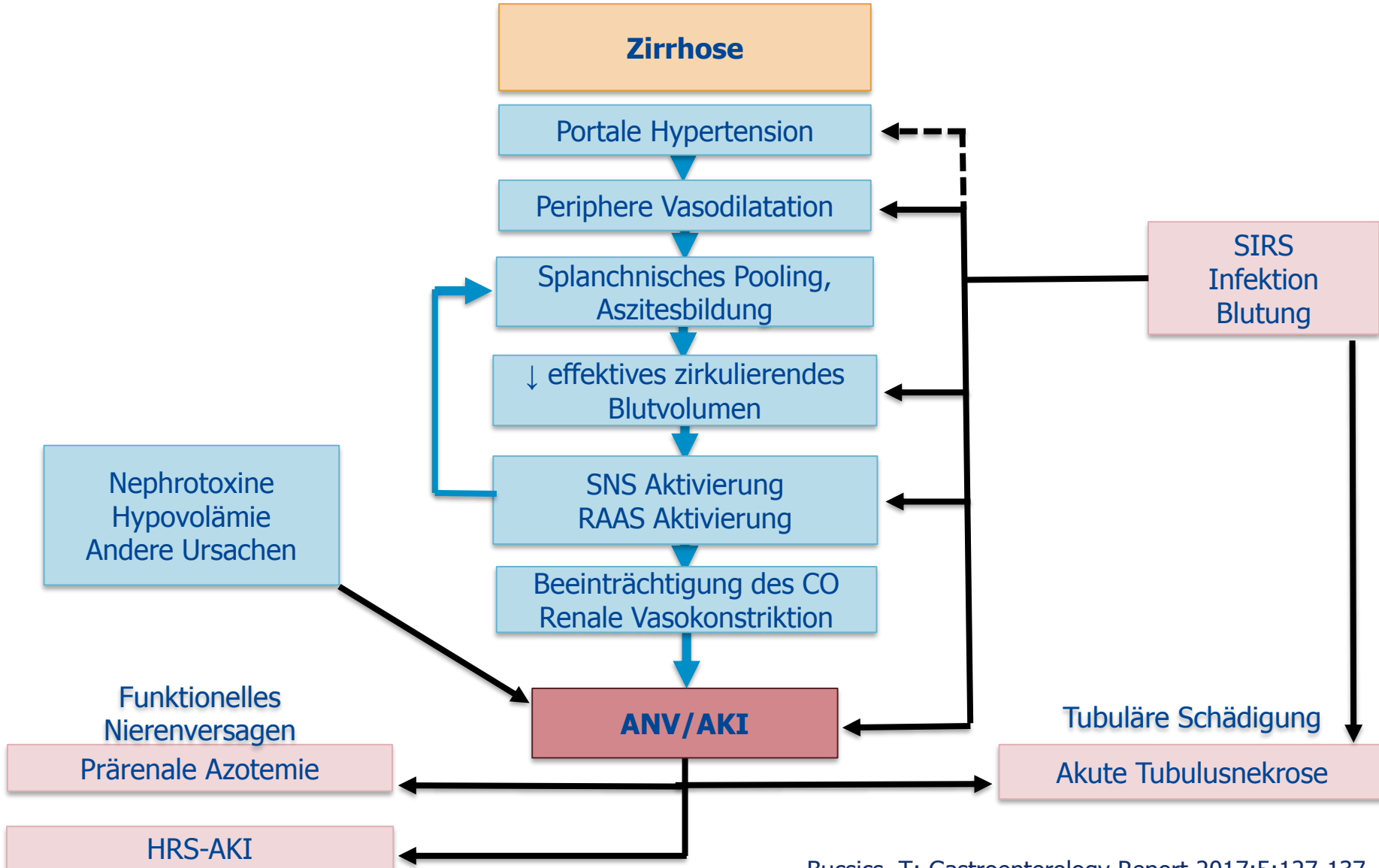
Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose V

Diagnostische Kriterien:

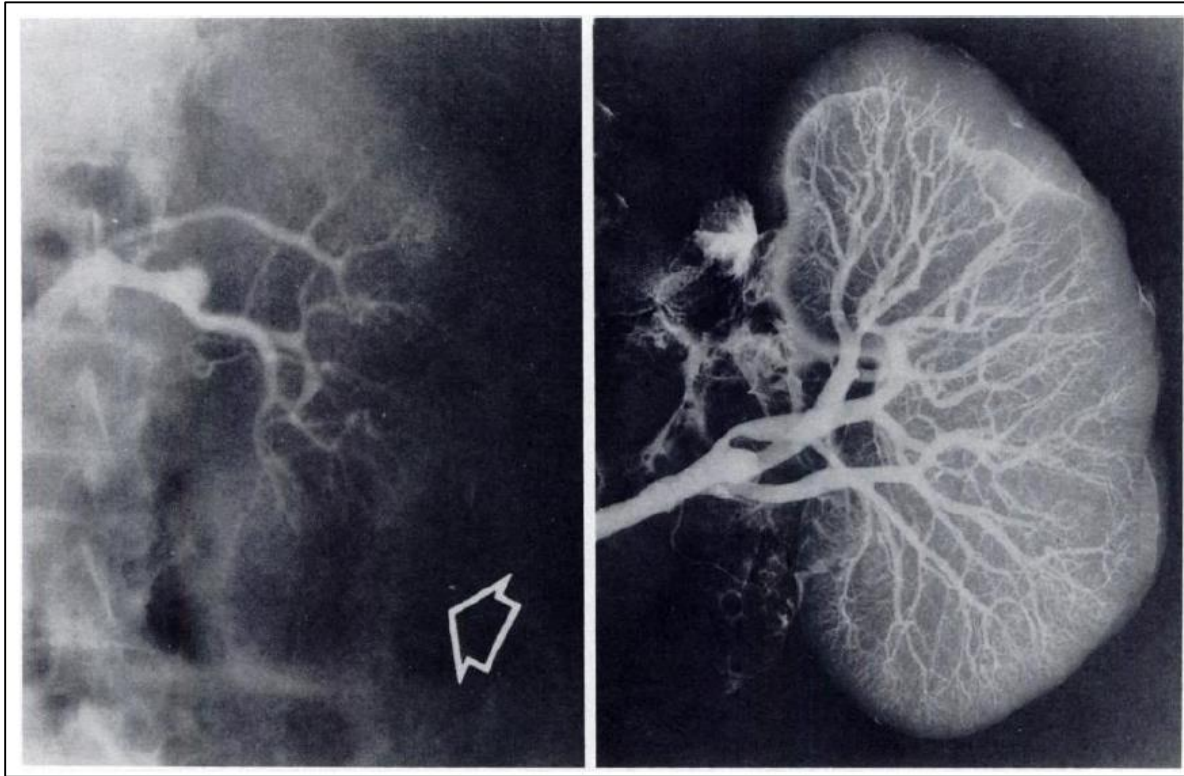
- **Zirrhose mit Aszites (oder alkoholische Steatohepatitis)**
- ~~Serumkreatinin > 1,5 mg/dl~~ **ANV entsprechend ICA- Kriterien**
- **Fehlendes Ansprechen nach 2 Tagen Absetzen der diuretischen Therapie und Plasmavolumenexpansion mit Albumin (1g/kg)**
- **Ausschluss eines Schockgeschehens**
- **Keine laufende oder kürzlich erfolgte Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten**
- **Ausschluss einer parenchymatösen Nierenerkrankung**
- **Unauffälliges Urinsediment und keine Mikrohämaturie**

**Ziel: Frühere Therapie des HRS als nach der alten HRS- Klassifikation mit
Verbesserung des Outcomes**

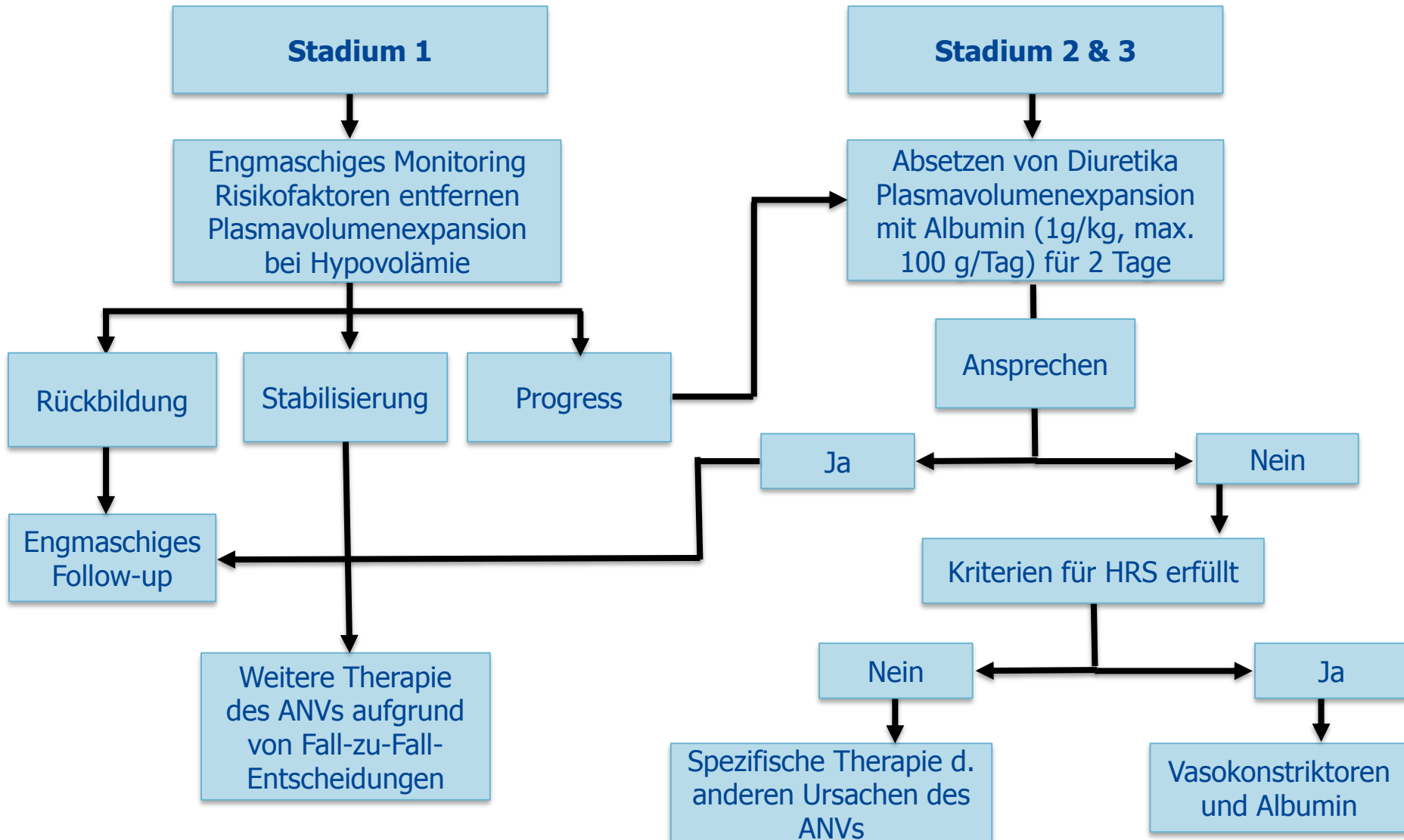
Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose VI - Vasodilatationstheorie



Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose VII



Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose VIII – ICA-Algorithmus



Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose IX – Albumingabe bei HRS

EMPFEHLUNG 4.4

Die intravenöse Albumingabe zum Ausschluss eines Volumens mangels bzw. zur Sicherung der Diagnose eines hepatorena- len Syndroms sollte in einer Dosierung von 1 g pro kg Körper- gewicht, bis maximal 100 g/Tag über zwei Tage erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

EMPFEHLUNG 4.5

Die Kombinationsbehandlung aus Albumininfusion 20 – 40 g/Tag und Vasokonstriktortherapie ist Therapie der ers- ten Wahl bei hepatorenalem Syndrom.

Die fortgesetzte alleinige Albumininfusion soll nicht durchge- führt werden. Andere Plasmaexpander können in dieser Indi- kation aufgrund der unzureichenden Datenlage auch weiter- hin nicht empfohlen werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose X – Vasokonstriktoren bei HRS

EMPFEHLUNG 4.7

Diese Therapie soll mit einer Terlipressindosis von 2 – 4 mg/Tag begonnen werden und über einen Zeitraum von mindestens 3 Tagen durchgeführt werden. Terlipressin soll maximal in einer Dosis von 12 mg/Tag eingesetzt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

- Therapieevaluation:

- Kontrolle des Therapieansprechens: klinisch (↑ Diurese) u. laborchemisch (↓ Serum- Kreatinin)
- Kein Ansprechen nach 3 Tagen → stufenweise Erhöhung der Terlipressindosis bis Maximaldosis
- Fehlendes Ansprechen auf diese Dosis macht einen Therapieerfolg unwahrscheinlich
- Ansprechen der Vasokonstriktortherapie: Fortführung bis Normalisierung der Nierenfunktion, zumindest aber bis zum Erreichen eines Serum- Kreatinins < 1,5 mg/dl

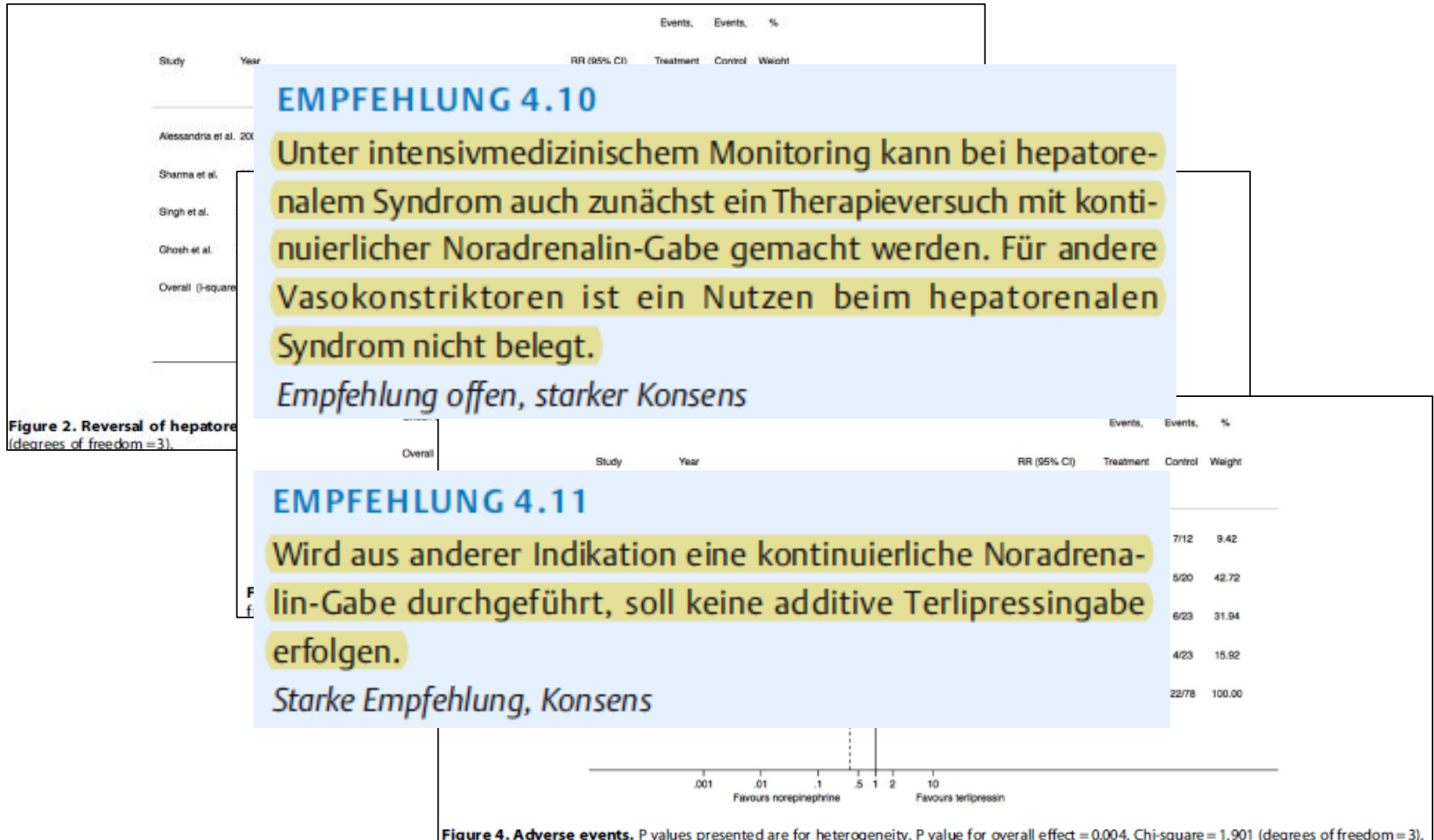
Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose XI - Applikationsart

	TERLI-INF	TERLI-BOL
Ansprechrate	76,47 %	64,58%

CAVALLIN ET AL	EMPFEHLUNG 4.8		Hepatology, March 2016
	Statt einer wiederholten Bolusapplikation kann Terlipressin beim hepatorenenalen Syndrom auch als kontinuierliche Infusion verabreicht werden (initiale Dosis 3 mg über 24 Stunden).		
Length of treatment, d			P 0.4705
Cumulative dose of all			0.3311
End of treatment sCr			1.0000
Maximum daily dose	<i>Empfehlung offen, starker Konsens</i>		0.0001
Mean daily dose of terlipressin, mg	2.23 ± 0.65	3.51 ± 1.77	0.0001
Delta CTP	-0.62 ± 0.65	-0.52 ± 0.79	0.8014
Delta MELD	-7.31 ± 3.70	-6.88 ± 3.48	0.6048
Delta MELD-Na	-7.69 ± 4.27	-5.46 ± 6.88	0.2712
Delta MAP			
Day 3 of treatment versus baseline	9.10 ± 11.32	5.35 ± 12.53	0.5957
Middle of treatment versus baseline	15.04 ± 18.04	10.75 ± 12.54	0.5164
End of treatment versus baseline	12.11 ± 19.34	9.20 ± 12.90	1.0000

Abbreviations: CTP, Child-Turcotte-Pugh; MAP, mean arterial pressure; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; MELD-Na, MELD including sodium; TERLI-BOL, terlipressin by intravenous boluses; TERLI-INF, terlipressin by intravenous infusion.

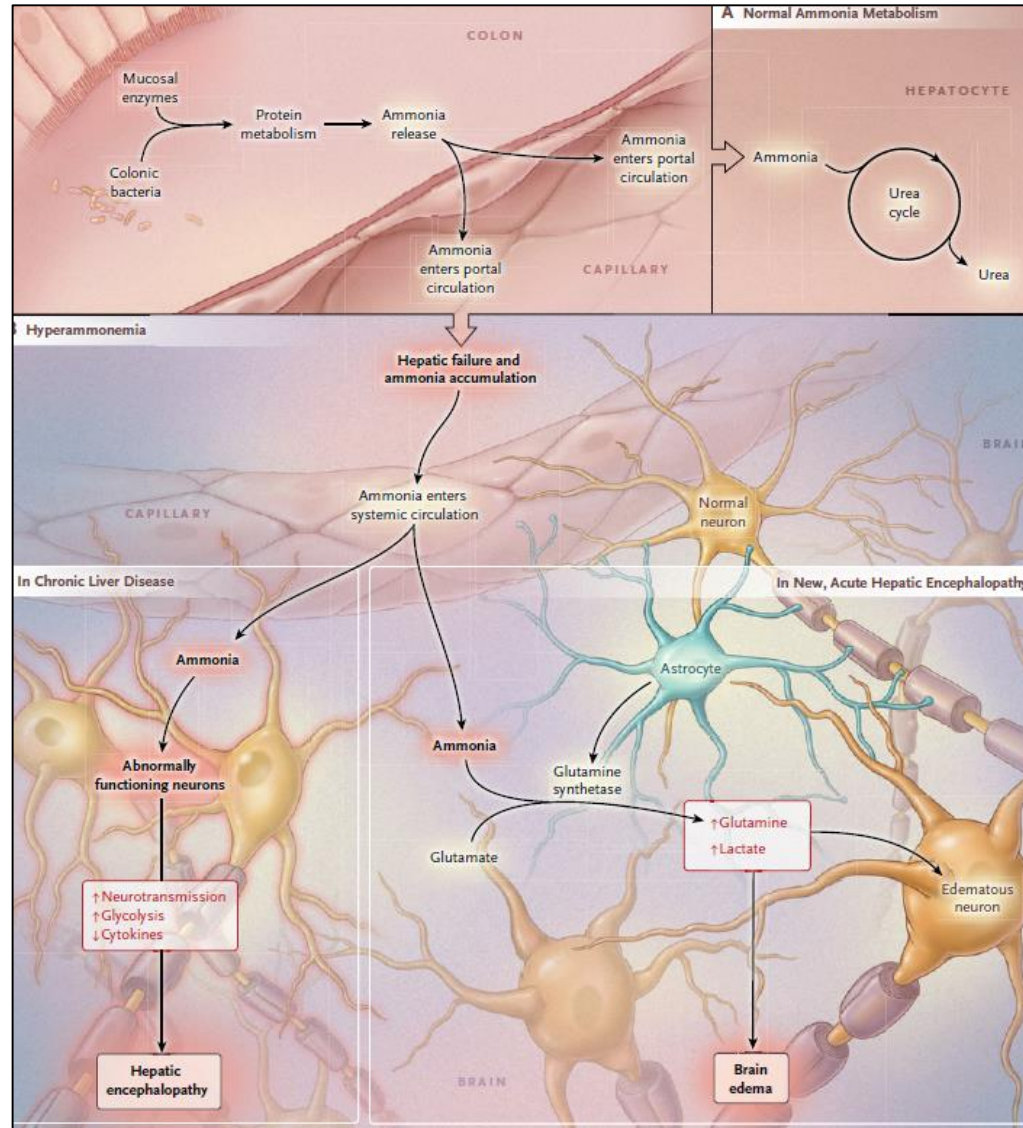
Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose XII - Noradrenalin



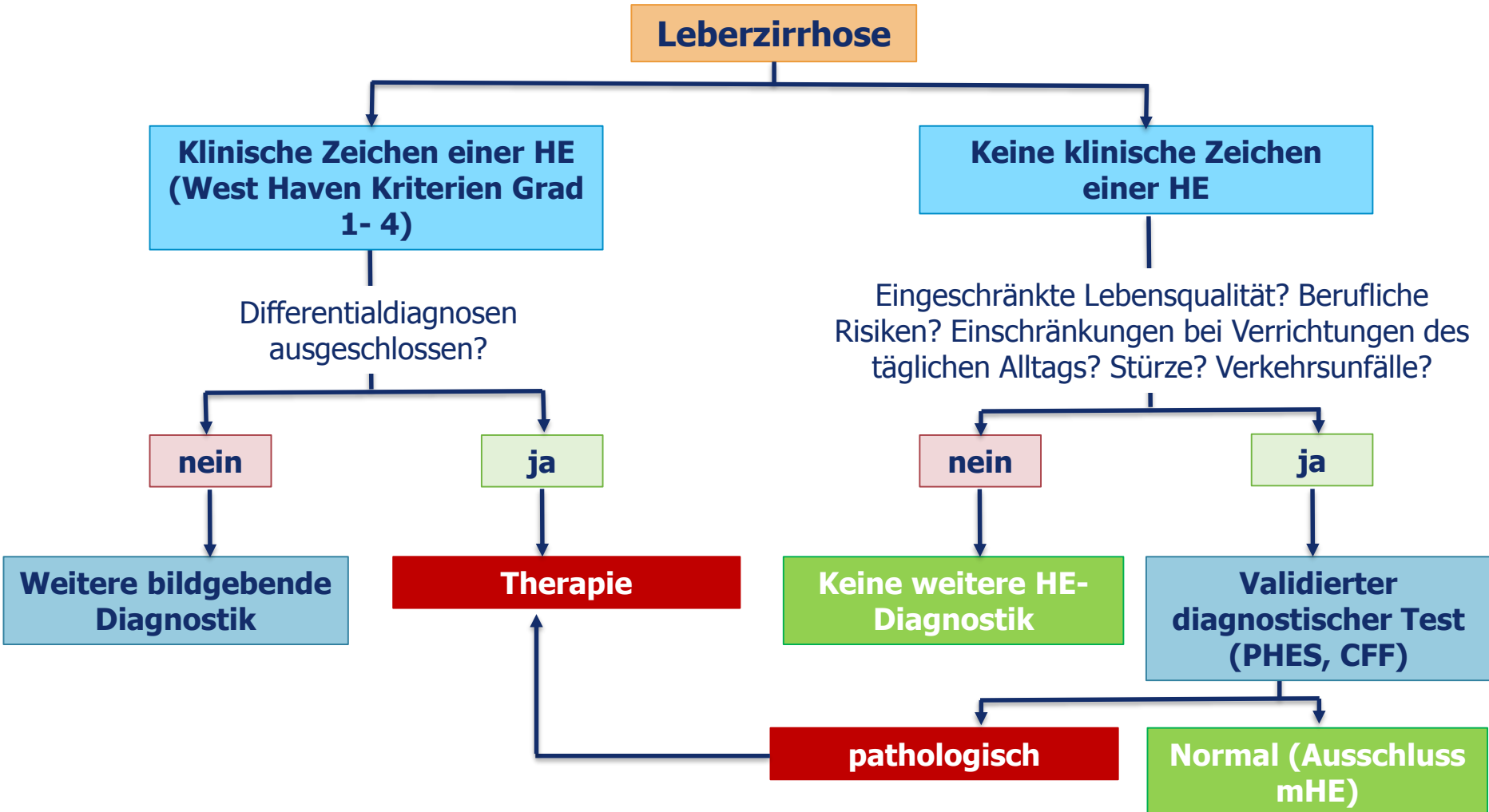
Gliederung

- I. Grundlagen
- II. Spontan- bakterielle Peritonitis
- III. Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose
- IV. Hepatische Enzephalopathie**
- V. Zusammenfassung

Hepatische Enzephalopathie I - Pathophysiologie



Hepatische Enzephalopathie II - Diagnostik



Hepatische Enzephalopathie III

HE Auslöser	
Infektionen	SBP, Harnwegsinfekt, Pneumonie, etc
GI- Blutung	Varizenblutung, Ulkusblutung, etc
Elel	<p>EMPFEHLUNG 7.1</p> <p>Einer HE-Episode können eine oder mehrere mögliche auslösende Ursachen zugrunde liegen (► Tab. 3). Diese sollen bei jedem Patienten mit Leberzirrhose und HE gesucht und spezifisch therapiert werden.</p> <p><i>Starke Empfehlung, starker Konsens</i></p>
Mec	
Exs	
Obs	
Operation / Trauma	
Azidose	
Eiweißexzess	> 100 g Protein / Tag an mindestens einem in den letzten vier Tagen

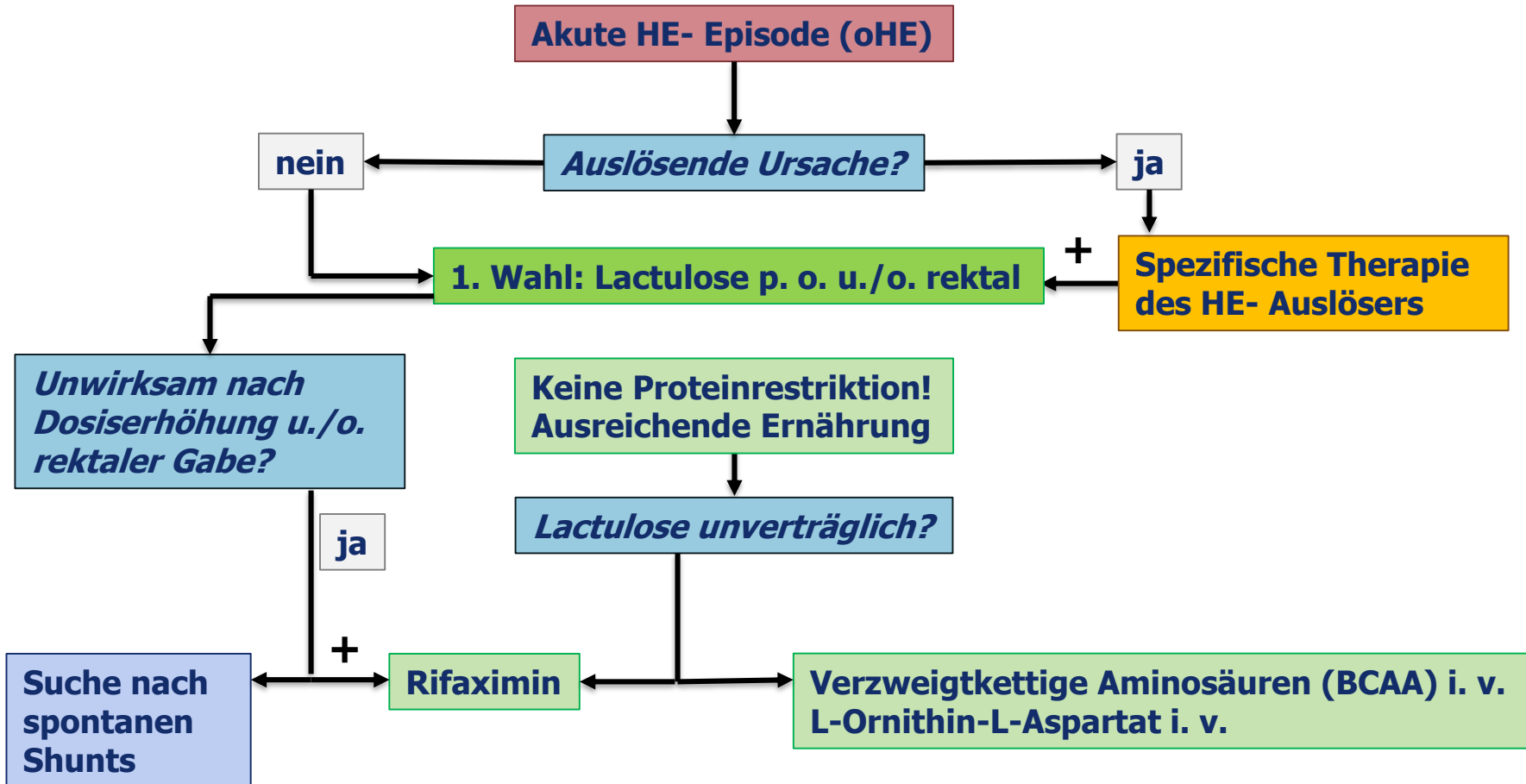
Hepatische Enzephalopathie IV - Einteilung

HE- Graduierung	Klinische Symptome	Graduierung nach ISHEN
Grad 0	Keine Abnormalitäten	Verdeckte (covert) HE
Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Mentale Verlangsamung • Antriebsstörung • Konzentrationsschwäche • Schlafbedürfnis • Störung der Feinmotorik (z. B. Schriftbildveränderungen) 	Verdeckte (covert) HE
Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Starke Müdigkeit (leichte Somnolenz) • Lethargie • Zeitlich desorientiert • Verwaschene Sprache • Flapping tremor 	Offensichtliche (overt) HE
Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Starke Somnolenz o. Sopor • Zeitlich u. örtlich desorientiert • Unzusammenhängende Sprache • Hyper- o. Hyporeflexie • Asterixis • Krämpfe • Rigor 	Offensichtliche (overt) HE
Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Koma • Muskeleigenreflexe erloschen • Muskelsteife 	Offensichtliche (overt) HE

Hepatische Enzephalopathie V - Therapie

- **Patienten mit einer Zirrhose und HE \geq 3 nach West Haven bedürfen einer intensivmedizinischen Überwachung**
- **Bei komatösen Patienten (ab Grad 3) ist eine frühe Intubation einzuleiten**
- **Bei desorientierten Patienten mit HE können Stürze auftreten, was eine entsprechende Überwachung erforderlich macht**
- **Bessere Flüssigkeitsbilanzierung durch Dauerkatheter**
- **Regelmäßige Kontrolle von Elektrolyten, Blutgasen, Blutzucker, Volumenbilanz**

Hepatische Enzephalopathie VI - Therapie



Gliederung

- I. Grundlagen
- II. Spontan- bakterielle Peritonitis
- III. Renale Dysfunktion bei Leberzirrhose
- IV. Hepatische Enzephalopathie
- V. Zusammenfassung**

Zusammenfassung

- **Akute Dekompensationen führen regelhaft zur Aufnahme auf die ICU**
- **ICU- Patienten mit Leberzirrhose sind immer Hochrisikopatienten**
- **Die SBP ist die häufigste Infektion bei Leberzirrhosepatienten und weist eine hohe Mortalität auf**
- **Eine frühzeitige adäquate antibiotische Therapie (in Kombination mit Albumin) ist wichtig**
- **ANV/AKI ist eine häufige und ernste Komplikation i. R. der Leberzirrhose, wird häufig durch ein auslösendes Ereignis getriggert und ist mit einer schlechten Prognose assoziiert**
- **Die Therapie des HRS erfolgt mit Albumin und Terlipressin**
- **Eine hepatischen Enzephalopathie liegen häufig auslösende Ereignisse zugrunde**
- **Die Therapie ist eine Stufentherapie, Mittel der 1. Wahl ist Lactulose**



Vielen Dank!