LEITLINIE ASZITES UND NEUE ENTWICKLUNGEN

MUNICH MASTERCLASS OF GASTROENTEROLOGY

München, 18.7.2020

Alexander L. Gerbes



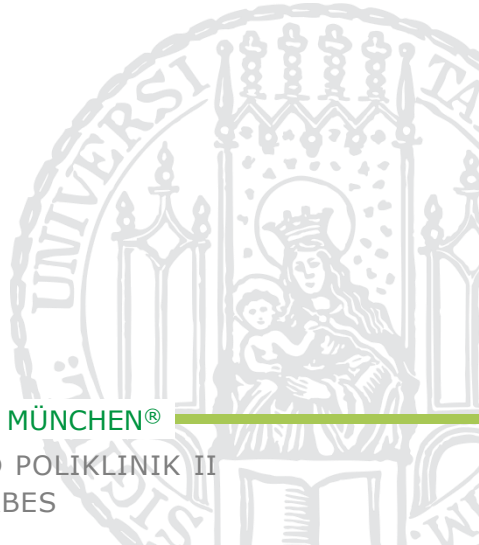
Der **Falk Foundation e.V.** unterstützt das Referat, ist jedoch nicht für dessen Inhalt verantwortlich.

Inhalt des Referats obliegt der wissenschaftlichen Freiheit des Referenten.

Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

Beratungstätigkeit und Vortrags Honorare mit Bezug zum Vortragsthema:

CSL Behring, Falk Foundation, Gore, Grifols



ASZITES UND HRS BEI LEBERZIRRHOSE

Hämodynamische Veränderungen

Portale Hypertension, periphere Vasodilatation

Vermindertes effektives Blutvolumen

↓

Neurohumorale Gegenregulation

Renin-Aldosteron, Sympathikus, ADH

↓

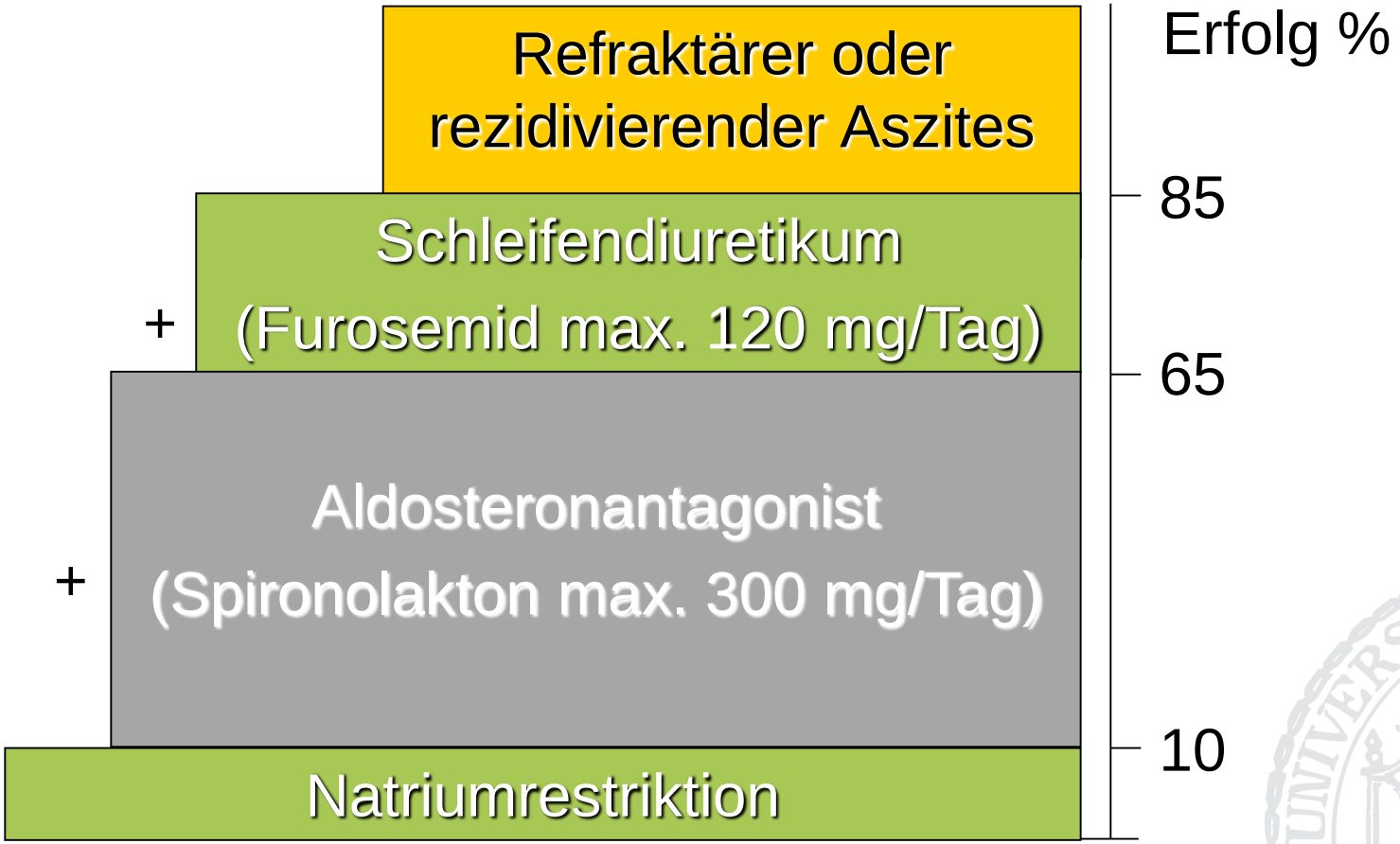
Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Retention von Na^+ und H_2O, Vasokonstriktion

↓

Aszites, Niereninsuffizienz, Hepatorenales Syndrom

ASZITES – DIURETIKA THERAPIE



ASZITES – DIURETIKA THERAPIE

Rückresorption max. 1 L pro Tag

Bei der Behandlung des Aszites sollte daher

eine massive, schnelle

Abnahme des Plasmavolumens

unbedingt vermieden werden !!

ASZITES – RESTRIKTION DER TRINKMENGE ?

Trinkmengenrestriktion nur erforderlich, wenn eine hypervoläme Hyponatriämie vorliegt:

- Natrium im Serum < 125 mmol/l
- gleichzeitig Aszites/Ödeme

Gerbes AL et al.,Z Gastroenterol 2019;57: 611–680. https://doi.org/10.1055/a-0873-4658

ASZITES - ERNÄHRUNG

2.2 Nicht-medikamentöse Therapie

EMPFEHLUNG 2.3

Patienten mit Leberzirrhose und Aszites sollen eine ausreichend eiweißhaltige Ernährung (empfohlene Eiweißzufuhr: 1,2 – 1,5 g/kg/d) mit ausreichendem Energiegehalt (30 – 35 kcal/kg/d) erhalten.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Gerbes AL et al.,Z Gastroenterol 2019;57: 611–680. https://doi.org/10.1055/a-0873-4658

ASZITESPUNKTION (PARAZENTESE)



DGVS S2K LEITLINIE
KOMPLIKATIONEN DER LEBERZIRRHOSE

EMPFEHLUNG 2.17

Bei Durchführung einer großvolumigen Parazentese (> 5 l) soll eine intravenöse Albumingabe (6 – 8 g/Liter Aszites) erfolgen.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Gerbes AL et al.,Z Gastroenterol 2019;57: 611–680. https://doi.org/10.1055/a-0873-4658

EASL GUIDELINES

Europäische Leitlinie zur großvolumigen Parazentese (large volume paracentesis, LVP)

Die LVP ist die primäre Behandlung für Grad 3 Aszites

↓

Die LVP sollte in einer Sitzung komplett durchgeführt werden

↓

Albumin (8g/l entfernte Aszitesflüssigkeit) sollte gegeben werden, um Kreislaufstörungen zu vermeiden:

- LVP >5 l: Albumin **muss** verwendet werden, andere Plasmaexpander sind weniger wirksam.
- LVP <5 l: Das Risiko einer Kreislaufstörung ist gering, Albumin wird dennoch empfohlen.

↓

Nach der LVP sollten Diuretika gegeben werden, um das erneute Auftreten eines Aszites zu vermeiden.

EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69:406-460

ASZITES: REFRAKTÄR UND REZIDIVIEREND

Therapierefraktär

–mangelndes Ansprechen trotz hochdosierter Diuretika

–intraktabel bei Diuretika-induzierten Komplikationen

(z.B. Hepatische Enzephalopathie, Hyponatriämie)

Rezidivierend

Auftreten mind. 3x/Jahr trotz Diuretikagabe in ausreichender Dosierung und Natriumrestriktion

Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al, Hepatology 1996;23:164-176

ASZITES

EMPFEHLUNG 2.12

Bei therapierefraktärem oder rezidivierendem Aszites soll immer die Lebertransplantation erwogen werden, und die TIPS-Anlage bei fehlenden Kontraindikationen wiederholten großvolumigen Parazentesen vorgezogen werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Gerbes AL et al.,Z Gastroenterol 2019;57: 611–680. https://doi.org/10.1055/a-0873-4658

TIPS ANLAGE: WIE?

EMPFEHLUNG 2.14

Für die TIPS-Anlage sollte prinzipiell ein PTFE-beschichteter Stent (Stentgraft) eingesetzt werden. Eine Empfehlung für die optimale Antikoagulation nach TIPS-Anlage kann bislang nicht ausgesprochen werden.

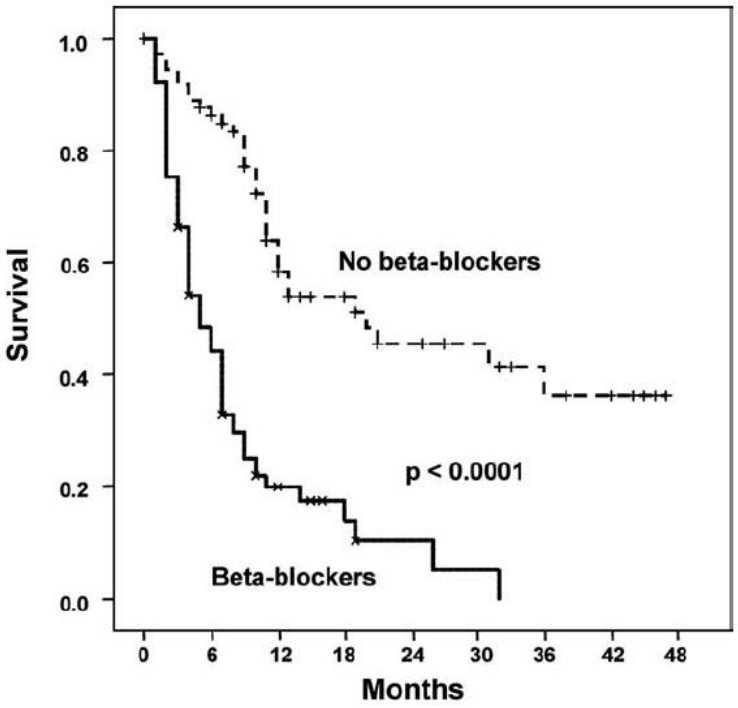
Empfehlung, starker Konsens

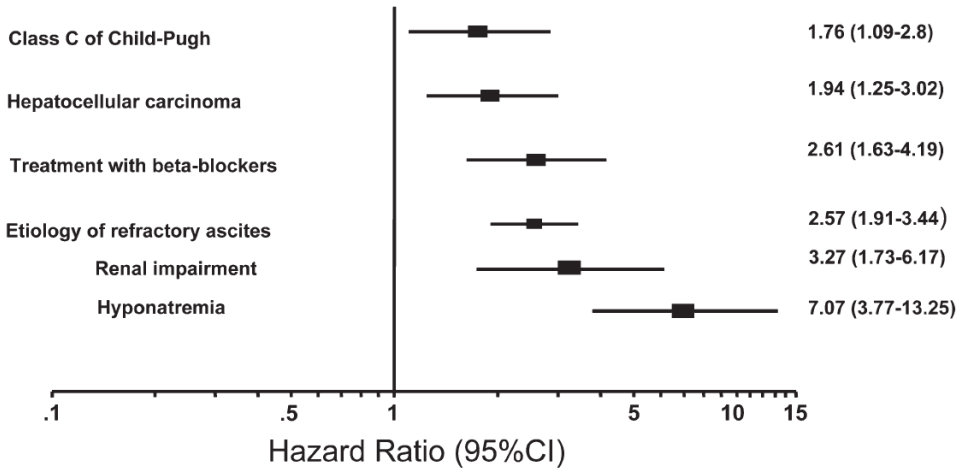
Gerbes AL et al.,Z Gastroenterol 2019;57: 611–680. https://doi.org/10.1055/a-0873-4658

ASZITES

Dürfen wir Beta-Blocker bei Patienten mit Aszites einsetzen?

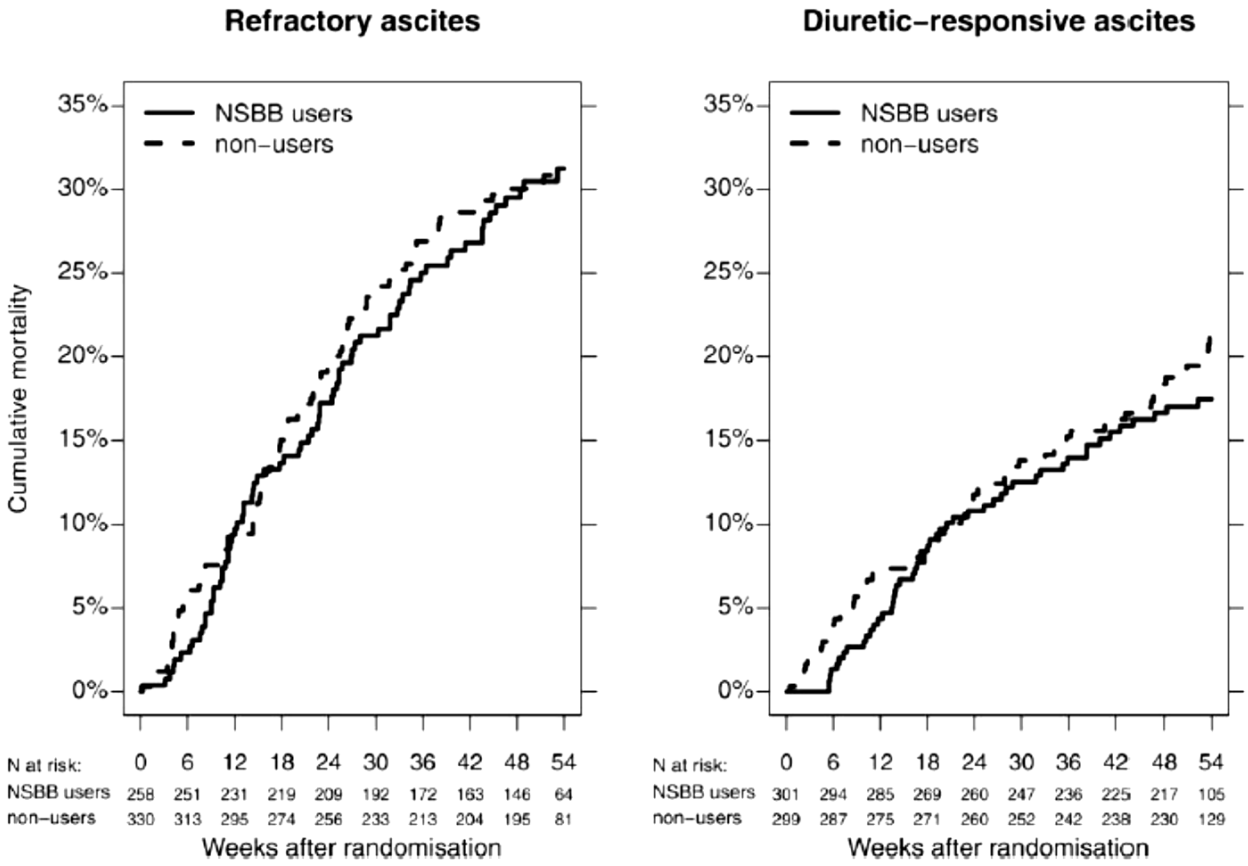
NSBB ERHÖHEN DIE MORTALITÄT





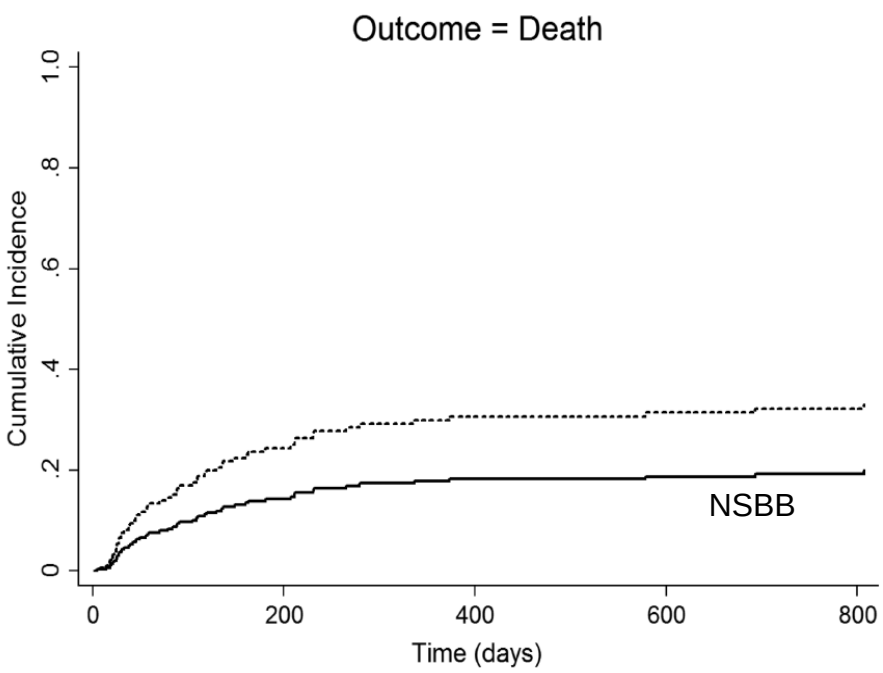
Serstè et al., Hepatology 2010

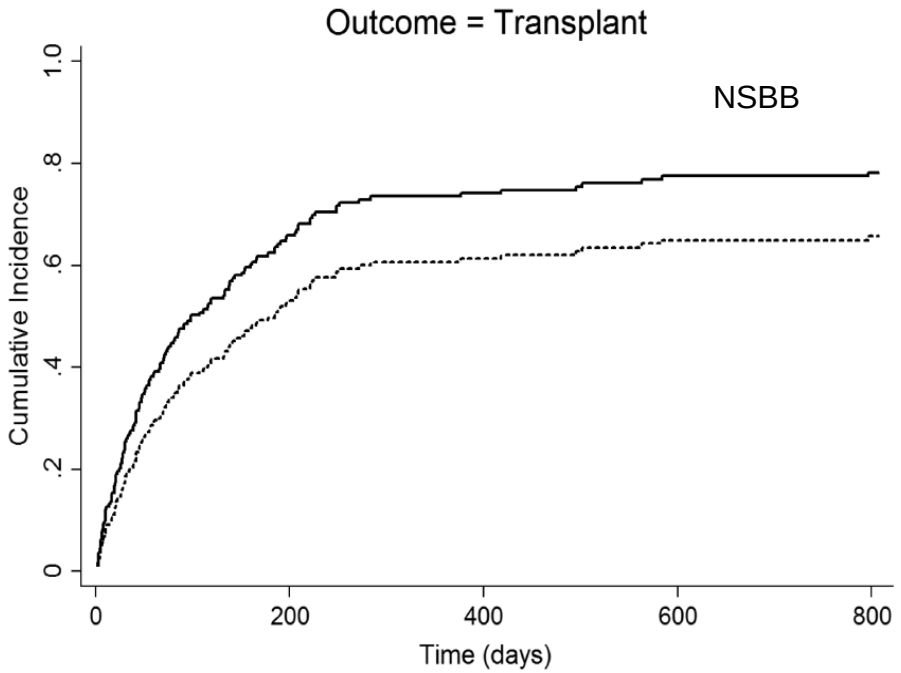
NSBB: KEIN EINFLUSS AUF DIE MORTALITÄT



Bossen L et al., Hepatology 2015

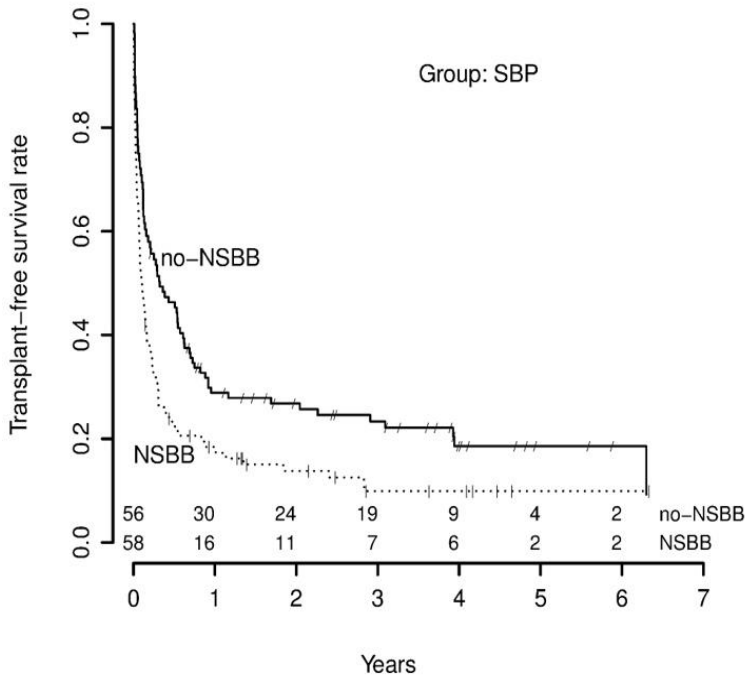
NSBB: POSITIVER EINFLUSS AUF DIE MORTALITÄT

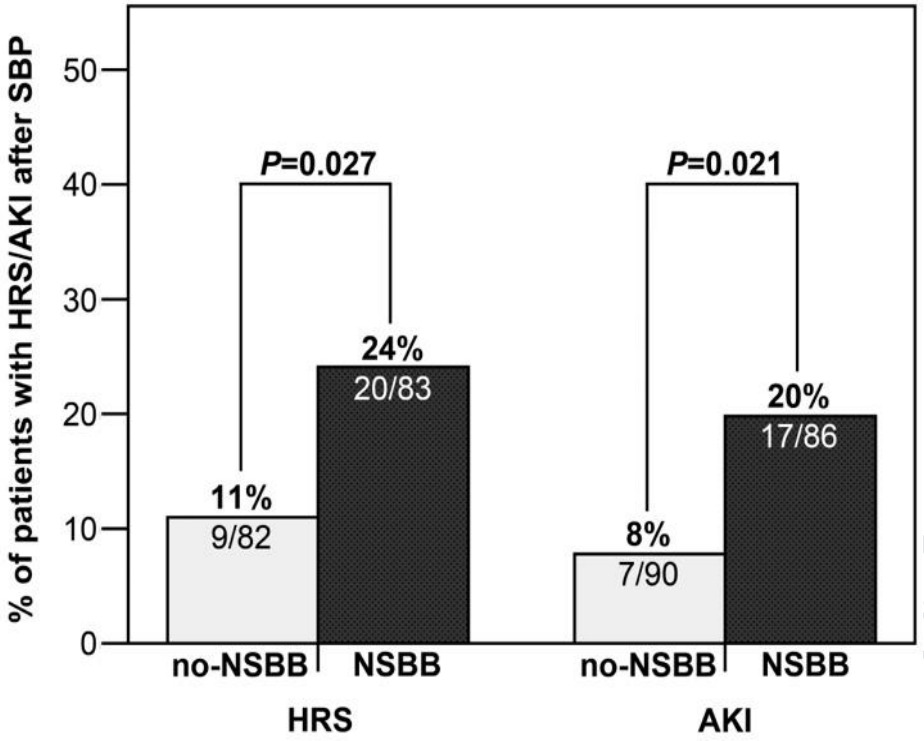




Leithead JA et al., Gut 2015

NSBB BEI SPONTAN BAKTERIELLER PERITONITIS





Mandorfer et al, Gastroenterology 2014

EMPFEHLUNG NSBB BEI ASZITES

Wann sollten Beta-Blocker pausiert werden?

- RR systolisch < 90 mm Hg
- Anstieg des Kreatinin-Wertes
- Hyponatriämie
- Bei / nach SBP-Ereignis

Gerbes AL et al.,Z Gastroenterol 2019;57: 611–680. https://doi.org/10.1055/a-0873-4658

PATIENT K.N., * 4.7.1966

- Anstieg Kreatinin 1,4 → 2,8 mg/dL in 3 Tagen
- Absetzen der Diuretika
  → keine Besserung
- U-Sediment o.p.B, Eiweiß < 0,5 g/L
- Albumin Infusionen
  → keine Besserung

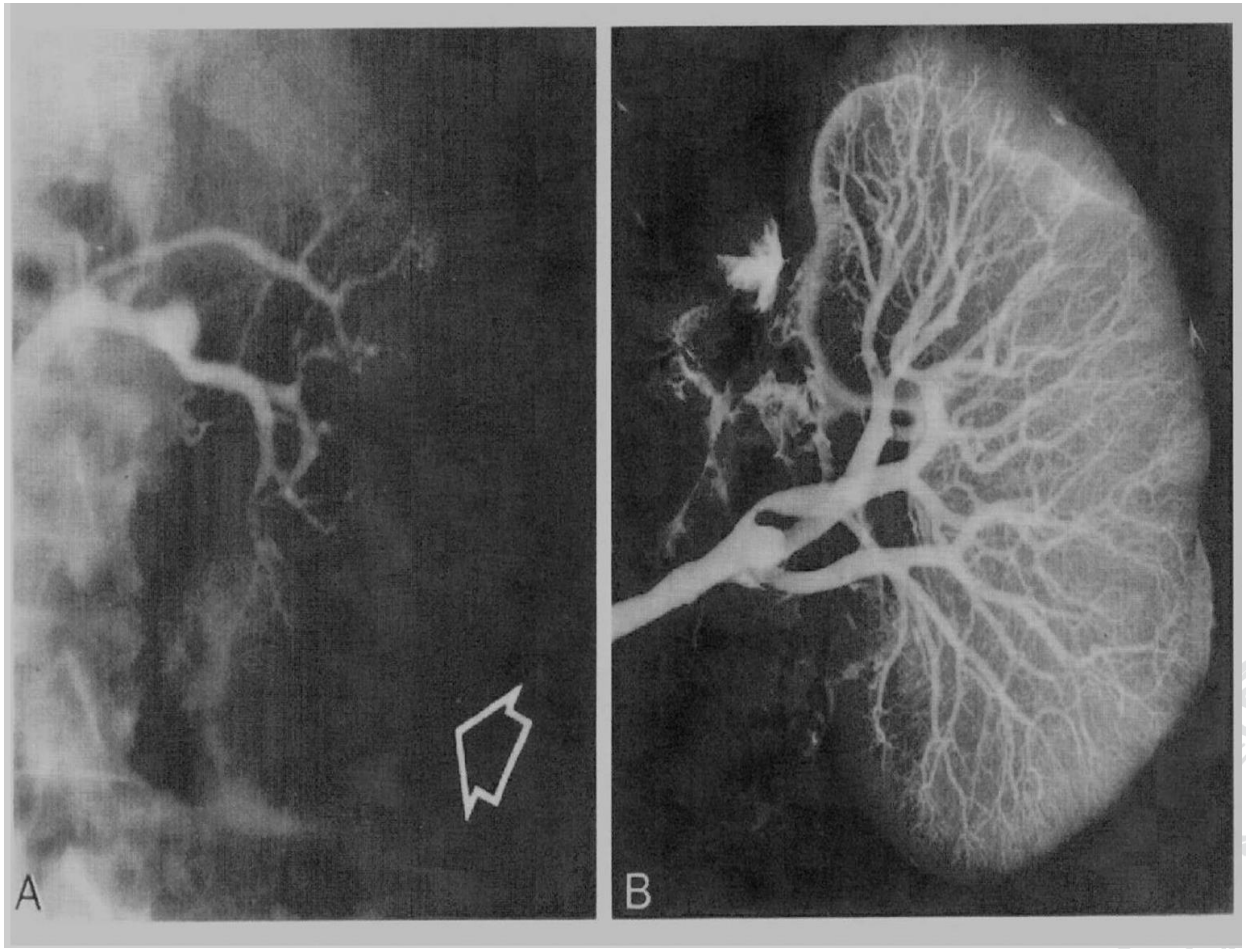
→ Diagnose?
→ Therapie?

HAUPTKRITERIEN DES HRS

- Leberversagen mit portaler Hypertension
- **Typ 1**: Serumkreatinin Anstieg innerhalb 2 Wochen um ≥50 %

  auf > 2.5 mg/dL
- Typ 2: Serumkreatinin > 1.5 mg/dL
- Ausschluss von Schock, nephrotoxischen Medikamenten oder **Volumenmangel**
- Keine Besserung nach Absetzen der Diuretika und Infusion von **Albumin** (1g/kg/d) (DD prärenal)

RENALE ISCHÄMIE BEI HRS - NORMALE ANGIO POSTMORTAL WEIST AUF FUNKTIONELLES PROBLEM HIN



Epstein M et al., Am J Med 1970

DGVS NEUE LL - HEPATORENALES SYNDROM

EMPFEHLUNG 4.4

Die intravenöse Albumingabe zum Ausschluss eines Volumenmangels bzw. zur Sicherung der Diagnose eines hepatorenalen Syndroms sollte in einer Dosierung von 1 g pro kg Körpergewicht, 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 ersten Wahl bei hepatorenalem Syndrom.
Die fortgesetzte alleinige Albumininfusion soll nicht durchgeführt werden.
Andere Plasmaexpander können in dieser Indikation aufgrund der unzureichenden Datenlage auch weiterhin nicht empfohlen werden.
Starke Empfehlung, starker Konsens

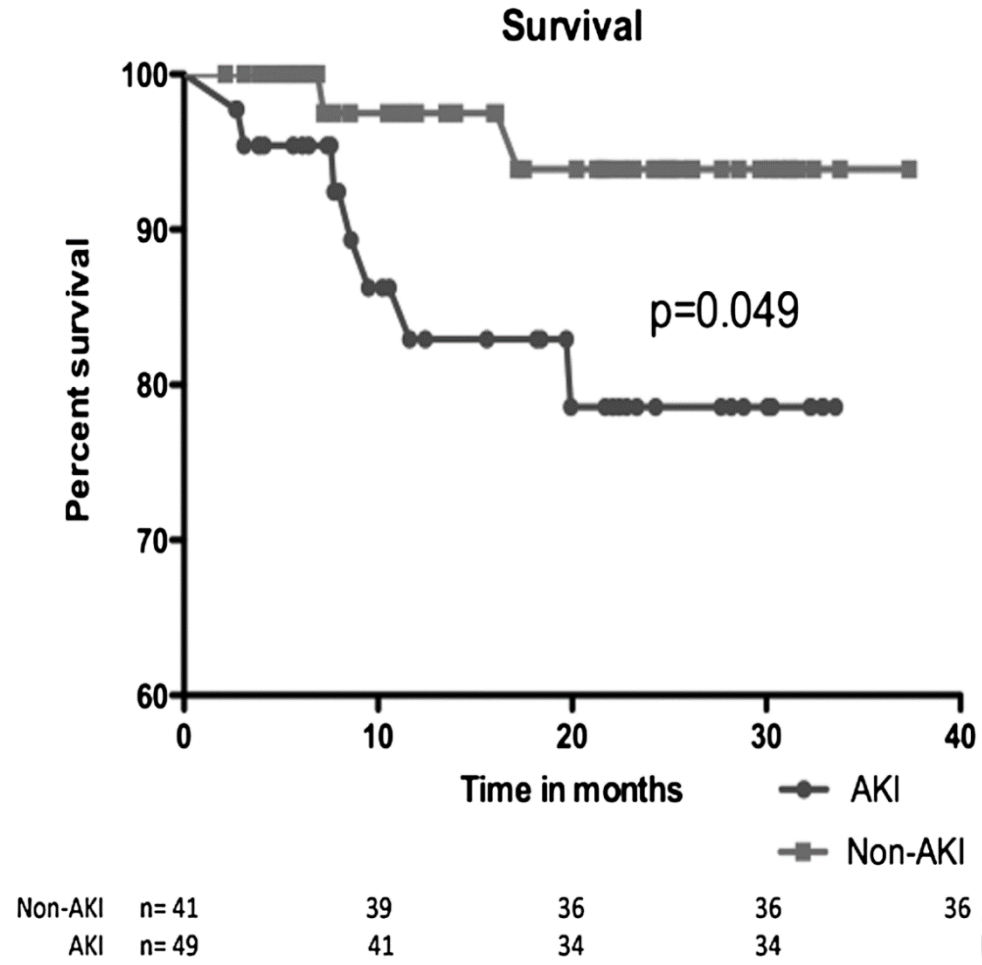
Gerbes AL et al.,Z Gastroenterol 2019;57: 611–680. https://doi.org/10.1055/a-0873-4658

NEUE DEFINITION DER AKI BEI PATIENTEN MIT ZIRRHOSE

- > 50 % Anstieg des Serum Kreatinin in 7 Tagen oder
- ≥ 0.3 mg /dl Anstieg in 48 Stunden

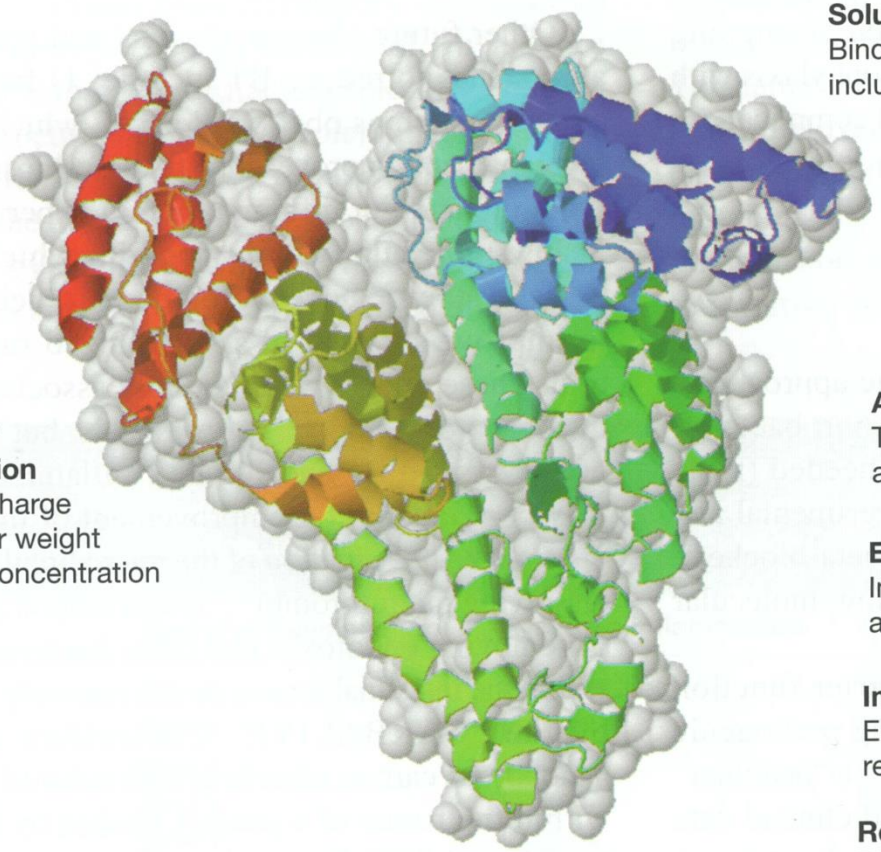
Angeli P, Gines P, Wong F et al. Gut 2015;64 ,531-537

UNGÜNSTIGE PROGNOSE DER AKI BEI ZIRRHOSE



Tsien, CD, Rabie R, Wong F. Gut 2013;62:131–137

ALBUMIN HAT NICHT NUR ONKOTISCHE EIGENSCHAFTEN



Solubilization and transport
Bind endogenous and exogenous compounds including drugs

Antioxidant
Free radical and metal ion scavenging

Hemostatic effect
NO binding at Cys-34

Anti-inflammatory activity
TNFα inhibition, LPS binding and antioxidant properties

Endothelial stabilization
Immunomodulation and antioxidant properties

Immunomodulation
Endotoxins binding, intracellular redox state, PG binding

Regulation of extracellular pH
Binding of H^+

Regulation of fluid distribution
Negative net charge
High molecular weight
High plasma concentration

LANGZEIT ALBUMIN BEI UNKOMPLIZIERTEM ASZITES ANSWER: MULTICENTER RCT, OPEN LABEL

- Stabile Zirrhose, Diuretika
- Aldosteron Antagonist 200mg/d, Furosemid 25mg/d
- 66% Child-Pugh B, 8% LTX gelisted
- 431 Pat., 33 ital. Zentren
- Albumin 2x40 g/Wo initial 2 Wo, dann 40 g/Wo für 18 Mon

Caraceni P. et al, Lancet 2018; 391: 2417-29

ANSWER: MORTALITÄT REDUZIERT (38%)

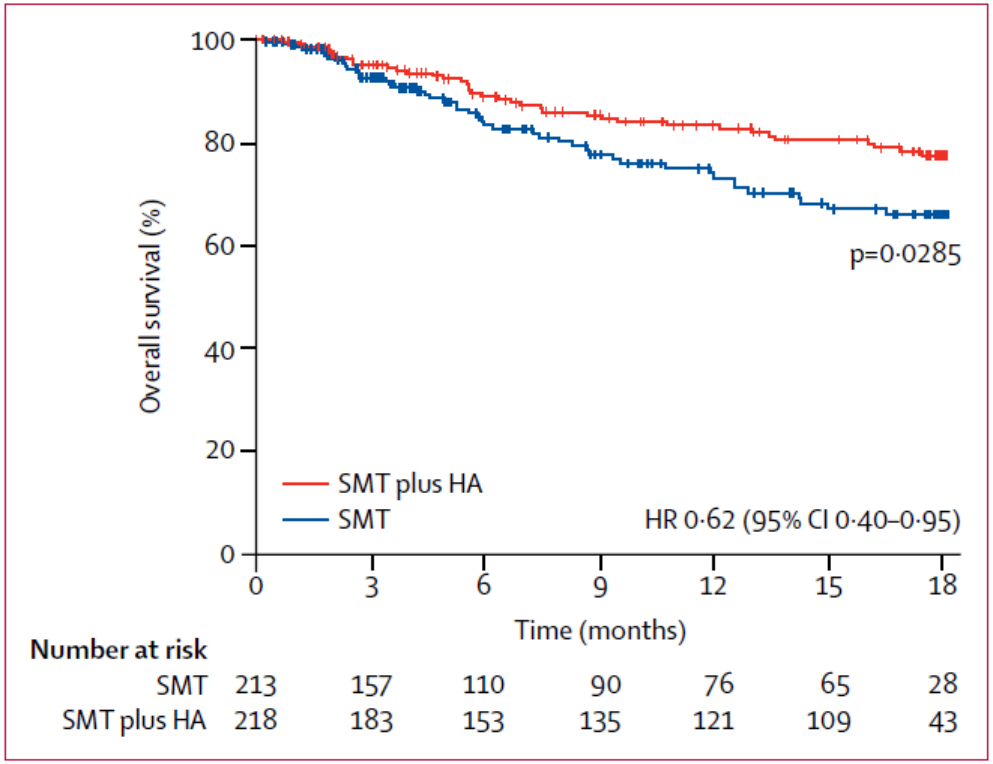
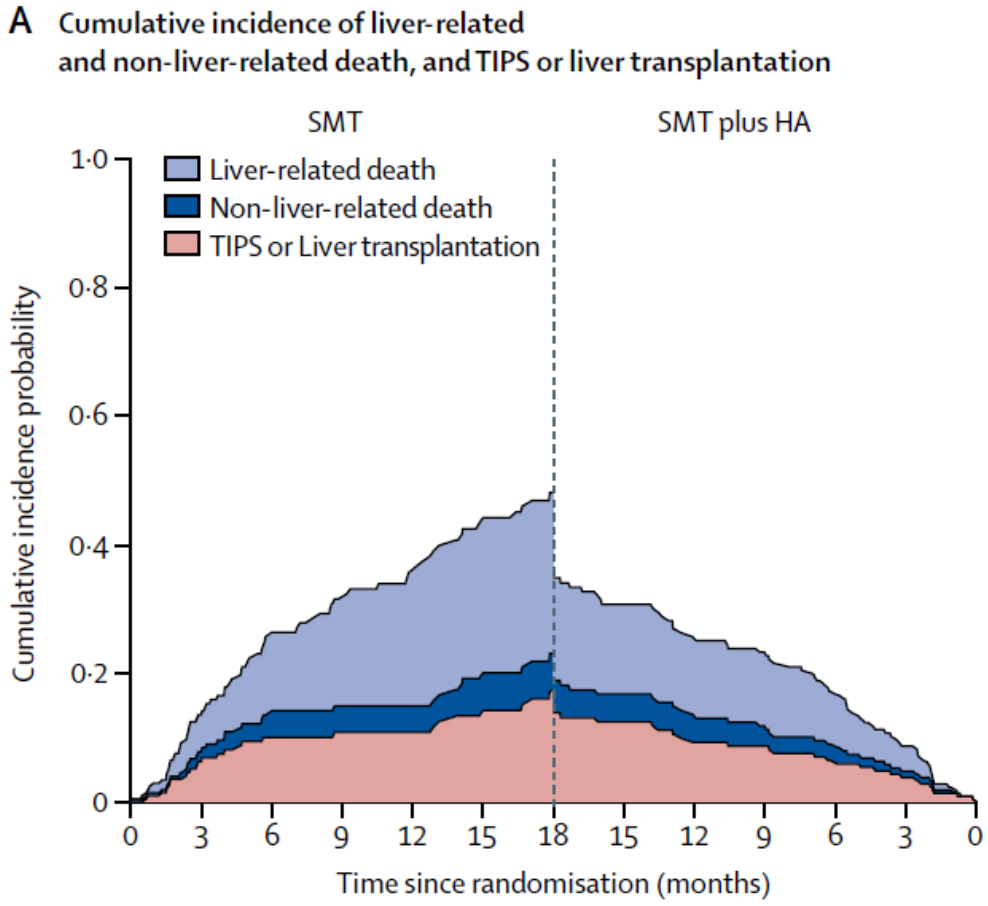


Figure 3: **Overall survival**
Kaplan-Meier estimates for the probability of overall survival in the modified intention-to-treat population of SMT and SMT plus HA groups. The p value was calculated by the log-rank test. HA=human albumin. SMT=standard medical treatment.

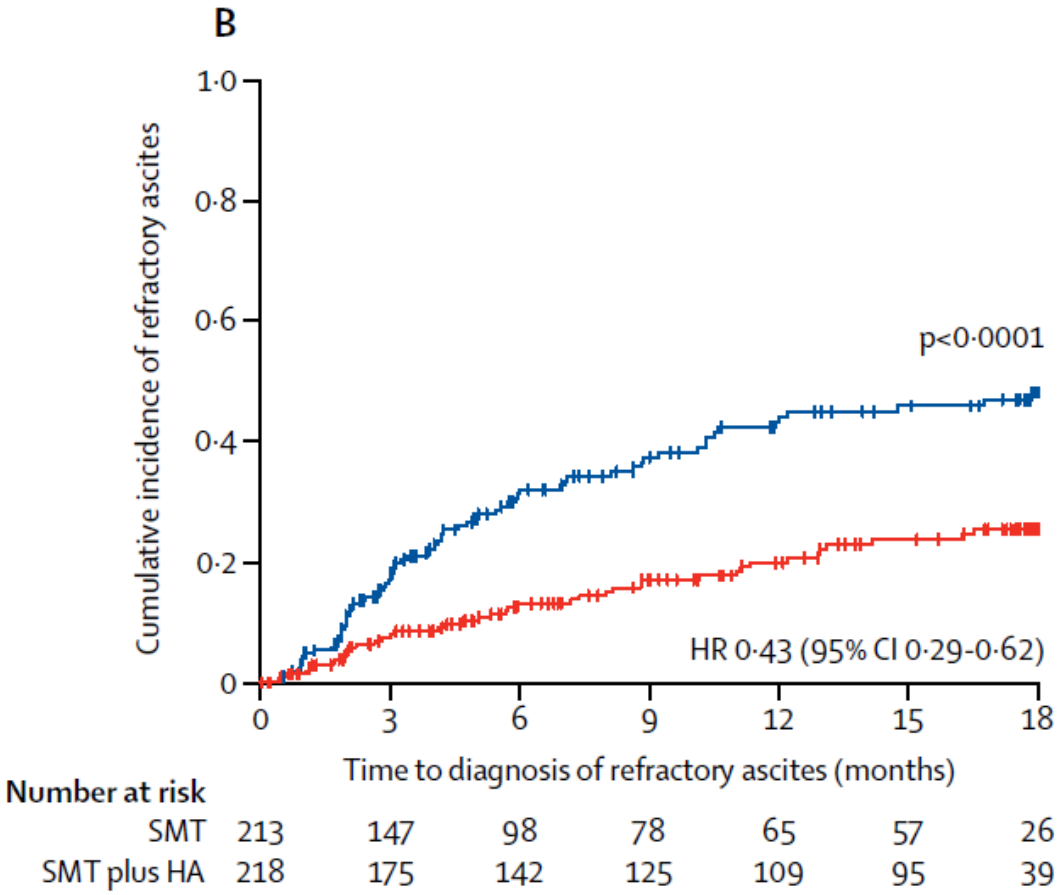
Caraceni P. et al, Lancet 2018; 391: 2417-29

ANSWER: LEBER BEDINGTE TODESFÄLLE REDUZIERT



Caraceni P. et al, Lancet 2018; 391: 2417-29

ANSWER: REFRAKTÄRER ASZITES VERMINDERT



Caraceni P. et al, Lancet 2018; 391: 2417-29

ASZITES UND NEUE ENTWICKLUNGEN

- Umverteilung des Blutvolumens und zentraler Volumenmangel sind wesentliche Faktoren für Aszites und Niereninsuffizienz
- Diuretika sollen daher bedacht eingesetzt werden
- Nach großvolumiger Aszites Punktion ist Albumin Infusion essentiell
- NSBB sollen vorsichtig verwendet werden
- Die Kombination aus Vasokonstriktortherapie und Albumin Infusion 20 – 40 g/Tag ist Therapie der ersten Wahl bei HRS
- Akute Niereninsuffizienz (AKI) bei Zirrhose gewinnt zunehmend an klinischer Relevanz
- Langfristige Albumin Gabe verbessert den Verlauf und das Überleben bei Patienten mit unkompliziertem Aszites (ANSWER)

EINLADUNG



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK II
PROF. DR. ALEXANDER GERBES