

Thema: Albumintherapie bei Patienten mit Leberzirrhose

Autor:

Prof. Dr. Alexander Zipprich ist leitender Oberarzt an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

1 Leberzirrhose und Komplikationen

Zu Beginn der Entwicklung einer Leberzirrhose steht eine akute Lebererkrankung, die im weiteren Verlauf möglicherweise zu einer chronischen Lebererkrankung fortschreitet. Diese chronische Lebererkrankung ist die eigentliche Basis für die Entstehung einer Leberzirrhose, die sich zunächst als kompensierte Zirrhose ohne begleitende Komplikationen darstellt. Die dekompenzierte Leberzirrhose ist charakterisiert durch Komplikationen wie Aszites, Ösophagusvarizenblutung, Enzephalopathie und Ikterus und geht mit einer verminderten Lebenserwartung einher [15]. Ohne eine Transplantation versterben die Patienten an dieser Erkrankung. Zusätzlich besteht bei Patienten mit kompensierter oder dekompenzierter Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Zur Häufigkeit der Dekompensationsereignisse gibt es relativ wenige Untersuchungen. Die aus meiner Sicht Beste wurde von D'Amico im Jahr 2014 veröffentlicht [4], der in Italien die Patienten über einen langen Zeitraum von 20-30 Jahren nachverfolgt hat.

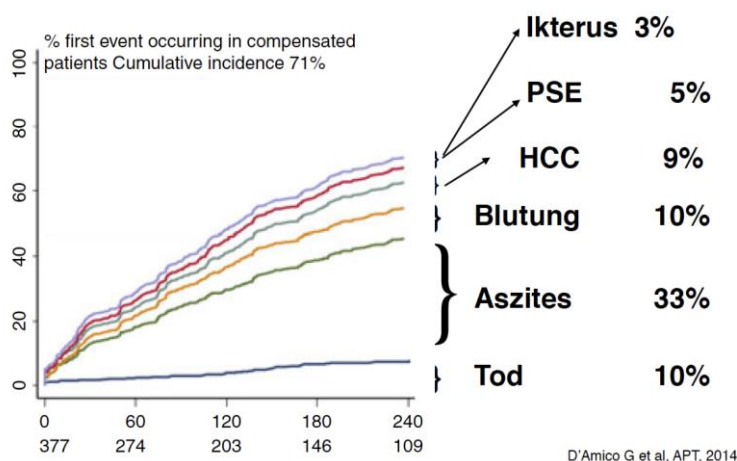


Abb. 1 Häufigkeit der Dekompensationsereignisse bei Patienten mit Leberzirrhose [4]

Bei dieser Untersuchung ergab sich, dass etwa 10% der Patienten versterben, ohne dass sie vorher dekompenzieren. Das häufigste Dekompensationskriterium ist die Entwicklung eines Aszites mit 33% und zweithäufigstes Kriterium ist mit 10% die Entwicklung einer Blutung. 9% der Patienten entwickeln ein hepatozelluläres Karzinom, 5% eine portosystemische Enzephalopathie und 3% einen Ikterus. Wenn man den Tod vor Dekompensation nicht berücksichtigt, machen die beiden häufigsten Dekompensationskriterien Aszites und Ösophagusvarizenblutung somit zusammen etwa 50% der Fälle aus. Beide Komplikationen werden durch den portalen Hypertonus und die hämodynamischen Veränderungen bei Leberzirrhose verursacht.

Alkoholabusus, Hepatitis B und C, autoimmune Lebererkrankungen und die nicht-alkoholbedingte Fettleber (NASH) sind die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose. Sie ist charakterisiert durch Hypoxie, intrahepatische Inflammation und die Entstehung einer Fibrose. Diese Effekte führen zu einer Zunahme des intrahepatischen vaskulären Widerstands und dadurch zum portalen Hypertonus. Der portale Hypertonus führt weiter zu einer splanchnischen Vasodilatation, die über eine Abnahme des systematischen vaskulären Widerstands die

Stimulation verschiedener vasoaktiver Systeme nach sich zieht. Hier ist vor allem das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System von Bedeutung. Die Aktivierung dieser hormonellen Systeme führt dann zu einer Zunahme des Herz-Zeit-Volumens, einer Retention von Natrium und Wasser und am Ende zur Entstehung von Aszites [9,10].

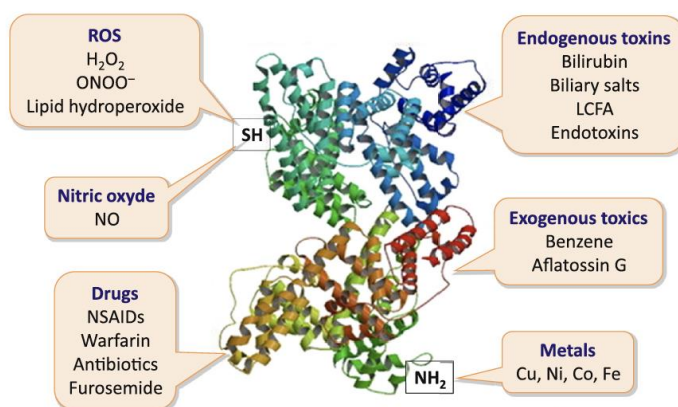
Was die Phase zwischen der portalen Hypertension und der splanchnischen Vasodilatation betrifft, haben neuere Studien aus den letzten Jahren gezeigt, dass es sich hier nicht nur um ein rein mechanisches Problem handelt. Es gibt sicher noch viele unbekannte Mechanismen, aber es gibt Hinweise, dass durch bakterielle Translokationen sogenannte Pamp's (Pathogen-associated molecular patterns) freigesetzt werden, die entsprechende Rezeptoren aktivieren und es dadurch zur Freisetzung von pro-inflammatorischen Molekülen (ROS/RNS) kommt, die die splanchnische Vasodilatation und die kardiovaskuläre Dysfunktion auslösen [1].

Aszites ist ein ganz wesentliches und das häufigste Dekompensationskriterium. Eine Komplikation ist die Entwicklung eines therapierefraktären Aszites, der durch ein fehlendes Ansprechen vor allem auf eine diuretische Therapie definiert ist. Mögliche Behandlungen sind hier TIPS (Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) und Parazentese mit Albumingabe. Die zweite wesentliche Komplikation bei Patienten mit Aszites ist die spontanbakterielle Peritonitis. Es handelt sich hier um eine Entzündung des Aszites mit dem Nachweis von polymorphkernigen Zellen, also neutrophilen Granulozyten in einer Konzentration von mehr als 250 Zellen pro Kubikmillimeter. Die Behandlung erfolgt durch Antibiose und Albumingabe. Dritte wesentliche Komplikation bei Patienten mit Aszites ist die Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms. Es handelt sich um ein potentiell reversibles Nierenversagen bei Patienten mit Leberzirrhose oder Steatohepatitis. Die Behandlung erfolgt im Wesentlichen durch Gabe von Vasopressinanaloga und Albumin und durch TIPS. Bei allen drei wichtigen Komplikationen, die bei Patienten mit Aszites auftreten können, ist Albumin eine ganz wesentliche Therapieoption [5]. Im nächsten Kapitel werden deshalb Aufbau und Funktion von Albumin näher erläutert.

2 Aufbau und Funktion von Albumin

70-75% des onkotischen Drucks des Plasmas

Antiinflammatorische Eigenschaften



Bernardi et al., J Clin Exp. Hepatol. 2014

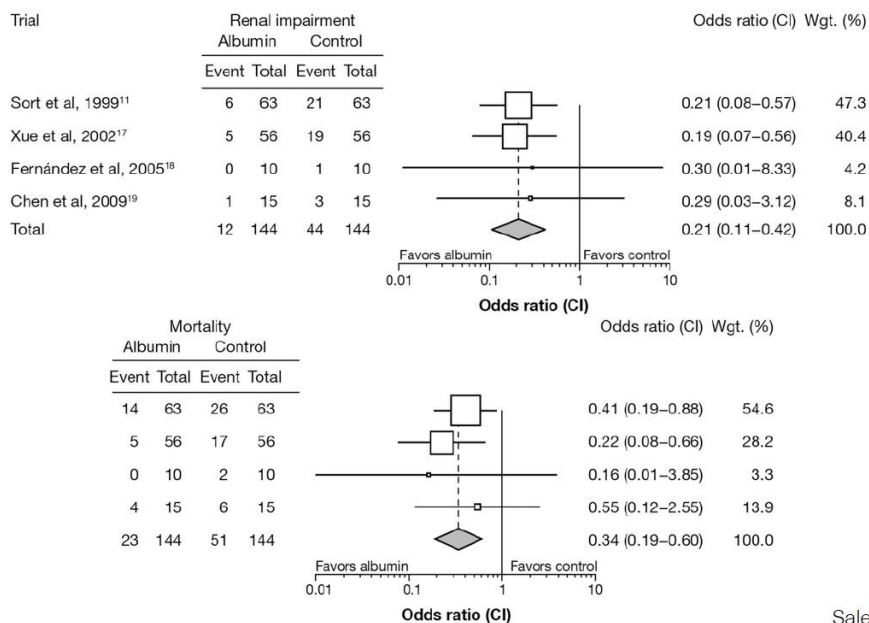
Abb. 2 Funktionen von Albumin [2]

Albumin macht ungefähr 50% des Gesamtproteingehalts unseres Körpers aus. Das Molekül besteht aus 585 Aminosäuren und ist 66 kDalton groß. Da Albumin nur in den Hepatozyten produziert wird, ist es ein guter Parameter für die Leberfunktion bei Zirrhosepatienten. Die tägliche Albumin-produktion beträgt etwa 10-15g und kann bei Bedarf auf das 3-4fache gesteigert werden. Die Halbwertszeit von Albumin in der Zirkulation ist mit 16-18 Stunden deutlich kürzer als die totale Halbwertszeit im Körper, die 12-18 Tage beträgt. 70-75% des onkotischen Drucks

im Plasma werden durch Albumin determiniert. Albumin hat antiinflammatorische Eigenschaften, die derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen sind. Albumin bindet verschiedene Toxine und Medikamente, wodurch diese entweder aus dem Körper eliminiert oder zumindest unwirksam gemacht werden. Das gilt auch für Metallionen und Reactive Oxygen Species (ROS). Bei der Zirrhose sind verschiedene Albuminmodifikationen zu beachten. Der reduzierte Serumspiegel wurde bereits erwähnt. Weiter kommt es zu posttranskriptionellen Veränderungen mit einem erhöhten Anteil von oxidiertem Albumin. Dadurch verändert sich bei der Leberzirrhose die Funktion des Albumins: Transport-funktion, antioxidative Funktion und Detoxifizierung sind reduziert [2].

3 Therapieempfehlungen der Komplikationen

Hier stehen im Wesentlichen die Empfehlungen zur Therapie der Komplikationen bei Aszites im Vordergrund, bei der die Gabe von Albumin ein ganz wesentliches Standbein ist. Bei der Durchführung einer großvolumigen Parazentese von mehr als 5 Litern soll laut Leitlinie eine intravenöse Albumingabe von 6-8g pro Liter Aszites erfolgen [5]. Diese Empfehlung beruht letztlich auf den Ergebnissen von Studien, die schon in den 90er Jahren durchgeführt wurden [6]. Die Albumingabe bei großvolumigen Parazentesen von mehr als 5 Litern verhindert eine PPCD (Post-Paracentesis Circulatory Dysfunction). Bei der spontan-bakteriellen Peritonitis empfiehlt die Leitlinie, Albumin begleitend zur antibiotischen Therapie am Tag der Diagnosestellung und am dritten Tag danach zu verabreichen. Auch diese Empfehlung beruht auf Erkenntnissen der 90er Jahre, wonach die Applikation von Albumin bei diesen Patienten signifikant die Nierenfunktion verbessert und die Mortalität senkt [14]. Die günstigen Ergebnisse einzelner



Salerno 2013

Studien wurden in einer Metaanalyse (siehe Abb. 3) bestätigt.

Abb. 3 Ergebnisse einer Metaanalyse zur Albumingabe bei spontan-bakterieller Peritonitis [13]

Die Albumindosis bei Zirrhosepatienten und spontan bakterieller Peritonitis beträgt laut Leitlinienempfehlung 1,5g/kg Körpergewicht am Tag der Diagnosenstellung und 1g/kg am 3. Tag [5].

Die dritte Indikation ist das hepatorenale Syndrom. Hier wird in der Leitlinie die intravenöse Albumingabe zum Ausschluss eines Volumenmangels und zur Sicherung der Diagnose empfohlen. Beim hepatorenalen Syndrom Typ I ist die Kombinationsbehandlung aus Albumininfusion und

Vasokonstriktor Therapie der 1. Wahl. Die Daten aus klinischen Studien zur Albumininfusion ohne gleichzeitige Vasokonstriktorgabe bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom zeigen, dass durchschnittlich nur 12 bis höchstens 20% der Patienten davon profitieren. Albumin alleine führt hier also nicht zu einem adäquaten Therapieerfolg [8,12]. Die zusätzliche Gabe eines Vasopressors ist notwendig. In Deutschland wird häufig Terlipressin zusammen mit Albumin in dieser Indikation eingesetzt. Zusammen mit Albumin erhöht Terlipressin die Wirksamkeit deutlich, was in einer Metaanalyse der klinischen Studien bestätigt wurde: Die Kombinationstherapie führt zu einem signifikanten Rückgang des hepatorenalen Syndroms und verbessert die Nierenfunktion (siehe Abbildung 4). Die Albumindosis beträgt bei dieser Indikation laut Leitlinie 1g/kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 100g am ersten Tag und danach 20-40g/Tag.

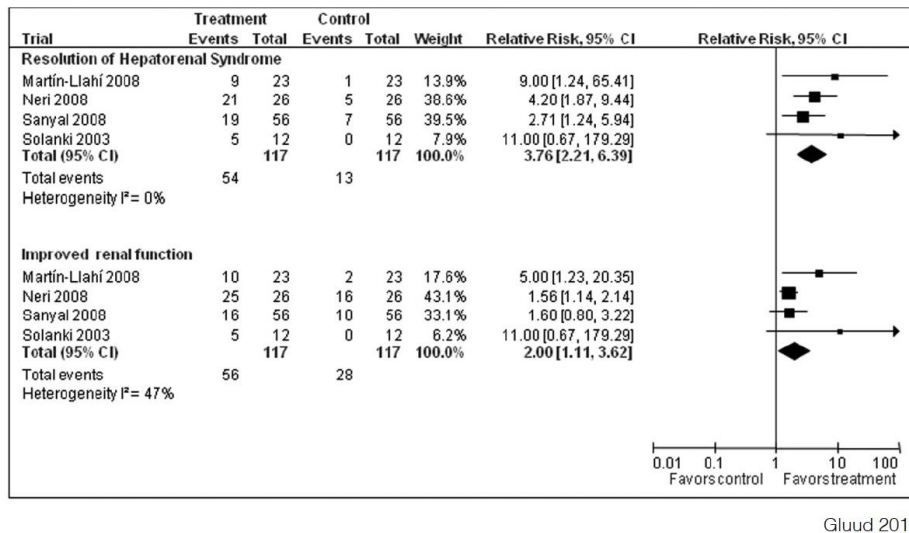


Abb. 4 Kombination von Albumin mit Terlipressin zur Behandlung des hepatorenalen Syndroms [7]

4 Kosten-Nutzen-Analysen

Im Jahr 2017 und Anfang 2018 haben wir mehrere Kosten-Nutzen-Analysen durchgeführt [11]. Bei der großvolumigen Parazentese wurden verschiedene Optionen mit den entsprechend indizierten Dosierungen zur Volumenssubstitution aufgeführt, wie Albumin, Gelatine und Elektrolytlösungen. Die Medikationskosten für die einzelnen Optionen wurden mit den Kosten für die Behandlung möglicher Komplikationen verglichen, die durch die Behandlung verhindert werden sollen. Beim Vergleich der Effektivität einer Albumingabe im Vergleich zu einer reinen Elektrolytgabe zur Verhinderung von Hyponatriämie, Nierenfunktionseinschränkung und hepatischer Enzephalopathie nach einer Parazentese war die Albumingabe deutlich kosteneffektiver. Die bessere Effektivität von Albumin wird auch durch Vergleichsdaten zur Mortalität nach 3 Monaten bestätigt. Bei der Aufstellung der detaillierten Kosten pro Gramm wurden die Kosten für Albumin in Deutschland mit 4,50 Euro relativ hoch angesetzt. Bei einer intensiveren Nutzung würden sich die Kosten reduzieren und damit die Kosten-Nutzen-Analyse eher noch zu Gunsten von Albumin verbessern. Rechnet man die detaillierten Kosten zu Gesamttherapiekosten hoch, dann ergibt sich für die Albumintherapie ein Betrag von etwa 300 Euro. Eine reine Elektrolyttherapie ist mit 4 Euro natürlich deutlich günstiger, hat aber deutlich höhere Komplikationskosten. Unter dem Strich ergibt sich ein Vorteil für die Albumingabe von etwa 152 Euro pro großvolumiger Parazentese. Bei der Effektivität sind die Daten zu Albumin vs Elektrolytgabe vergleichbar, aber bei der Quality-of-Life-Analyse ergibt sich ein leichter Vorteil für Albumin mit einer NNT von 125.

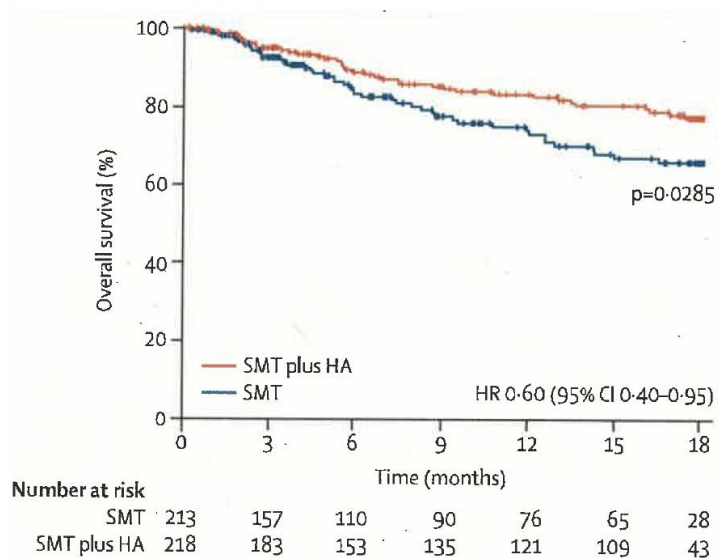
Bei der Kosten-Nutzen-Analyse zur spontan-bakteriellen Peritonitis ist die NNT deutlich besser. Hier wurde die alleinige Antibiotikagabe mit der Kombinationstherapie aus Albumin und

Antibiose verglichen. Natürlich sind die Therapiekosten bei der Kombination höher, aber damit können einige Komplikationen verhindert werden, so dass die Kombination zu einer besseren Überlebensrate und zu einer besseren Quality-of-Life führt. Mit 5 Kombinationsbehandlungen kann 1 Todesfall verhindert werden und das sollte die Albumingabe bei Zirrhosepatienten mit spontan-bakterieller Peritonitis deutlich unterstützen.

5 ANSWER-Studie

2018 wurde von einer italienischen Arbeitsgruppe [3] eine neue Studie veröffentlicht, die die Albumingabe bei Patienten mit Leberzirrhose nochmal von einem ganz anderen Blickwinkel aus beleuchtet. Die klassischen Therapieempfehlungen für Albumin bei Parazentese, spontan bakterieller peritonitis und hepatorenalem Syndrom in den Leitlinien klar festgelegt. Die ANSWER-Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die eine Leberzirrhose mit unkompliziertem Aszites hatten. Die Behandlung erfolgte in beiden Therapiearmen standardmäßig mit Diuretika und in einem Therapiearm zusätzlich mit einer Albumingabe von 2x40g in den ersten beiden Wochen gefolgt von 1x40 pro Woche in den folgenden Wochen für einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten. Patienten mit Lebertransplantation, TIPS und einem Refraktoren Aszites bzw. mehr als 3 Parazentesen wurden ausgeschlossen, weil bei diesen Patienten entweder die Albumingabe sowieso indiziert ist oder die Patienten durch Transplantation oder TIPS keinen Aszites mehr haben. Primärer Endpunkt war das Überleben nach 18 Monaten und sekundäre Endpunkte war die Entwicklung von Komplikationen, Parazentesen, Quality of Life sowie Krankenhausaufenthalte. Insgesamt wurden 440 Patienten in die Studie eingeschlossen, am Ende haben in beiden Studienarmen 172 vs 176 Patienten die Studie abgeschlossen. Die Studie wurde in mehreren Krankenhäusern in Italien durchgeführt. Die Überlebensdaten zeigen einen signifikanten Vorteil für die Patienten, die zusätzlich zur diuretischen Standardtherapie Albumin bekommen

haben (siehe Abb. 5).



Caraceni et al, Lancet, 2018

Abb. 5 Mortalitätsentwicklung der beiden Therapiegruppen in der ANSWER-Studie [3]

In der Gruppe mit zusätzlicher Albumingabe wurden signifikant weniger Erstparazentesen im Beobachtungszeitraum durchgeführt und es entwickelte sich in signifikant weniger Fällen ein refraktärer Aszites. Weitere Ergebnisse waren ein signifikant selteneres Auftreten einer spontan bakteriellen Peritonitis, insgesamt weniger Infektionen, weniger hepatorenale Syndrome und weniger hepatische Enzephalopathie vom Grad 3 und 4. Kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen zeigte sich bei der Anzahl der Varizenblutungen. Die Zahl der

Krankenhausaufenthalte war in der zusätzlich mit Albumin behandelten Gruppe ebenfalls signifikant geringer, als in der Vergleichsgruppe mit Standardtherapie.

Die Studie hat natürlich auch Limitationen. Erstens war sie nicht placebokontrolliert: die Patienten in der Standardtherapiegruppe haben keine das Albumin ersetzende Placeboinfusion erhalten. Zweitens war die Betreuung der Patienten in der Albumingruppe durch die Notwendigkeit der intravenösen Applikation des Albumins im Krankenhaus enger als bei den Patienten in der Gruppe mit Standard-therapie. Insgesamt handelt es sich aber um eine sehr interessante Studie, weil fast alle Komplikationen, die bei Patienten mit portalem Hypertonus und beginnendem Aszites auftreten können, durch eine kontinuierliche, langfristige Albumingabe deutlich abgemildert werden können.

6 Zusammenfassung

Albumin ist bei Patienten mit Leberzirrhose vermindert und in der Funktion eingeschränkt. Die Gabe von Albumin ist ein wesentlicher Bestandteil der Therapie bei Komplikationen der Zirrhose, wie Parazentese, spontan-bakterieller Peritonitis und hepatorenalem Syndrom. Eine regelmäßige Gabe von Albumin bei Patienten mit Leberzirrhose und unkompliziertem Aszites verbesserte in der ANSWER-Studie das Überleben und vermindert die Entwicklung von Komplikationen.

Literaturverzeichnis

1. Bernardi M et al, J Hep 63, 2015: 1272-1284
2. Bernardi M et al, J Clin Exp Hepatol 4, 2014: 302-11
3. Caraceni P et al, Lancet 391, 2018: 2417-2429
4. D'Amico G et al, Aliment Pharmacol Ther 39, 2014: 1180-93
5. Gerbes AL et al, S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“ Z Gastroenterol 2011
6. Gines A et al, Gastroenterology 111, 1996: 1002-1010
7. Glud LL et al, Hepatology 51, 2010: 576-84
8. Martin-Llahi M et al, Gastroenterology 134, 2008: 1352-1359
9. Schrier RW et al, Hepatology 8, 1988: 1151-7
10. Ripoll C et al, GASL 2015
11. Runken, EASL 2018, Abstrakt
12. Sanyal AJ et al, Gastroenterology 134, 2008: 1360-8
13. Salerno F et al, Clin Gastroenterol Hepatol 11, 2013: 113-30
14. Sort P et al, N Engl J Med 341, 1999: 403-9
15. Zipprich A et al, Liver Int 32, 2012: 1407-14