

VOD der Leber

Definition:

Konzentrischer nicht-thrombotischer
Verschluß terminaler und sublobulärer
intrahepatischer Venen mit
Verminderung des sinusoidalen
Blutflusses

Normale Leberarchitektur

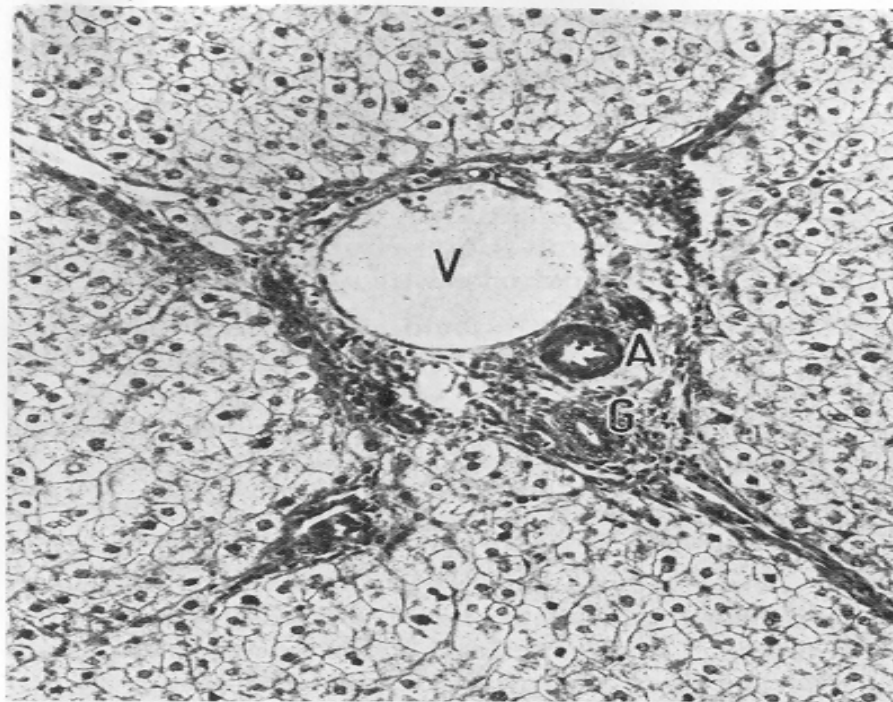
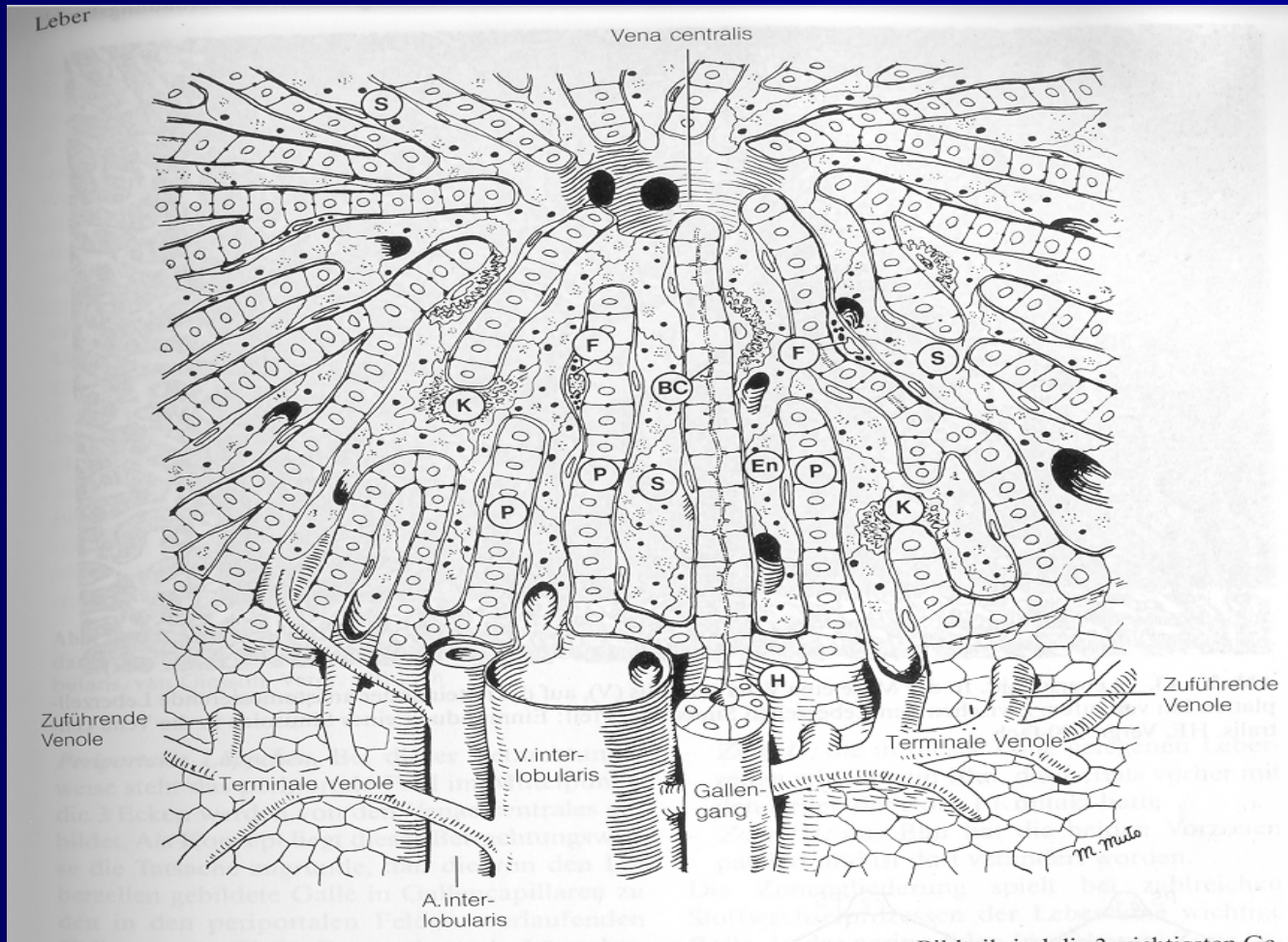


Abb.20-11. Schnitt durch ein periportales Feld.
V=Vena interlobularis. A=Arteria interlobularis.
G=Gallengang. Azan. Vergr. 300-fach

Normale Leberarchitektur



Normale Leberarchitektur

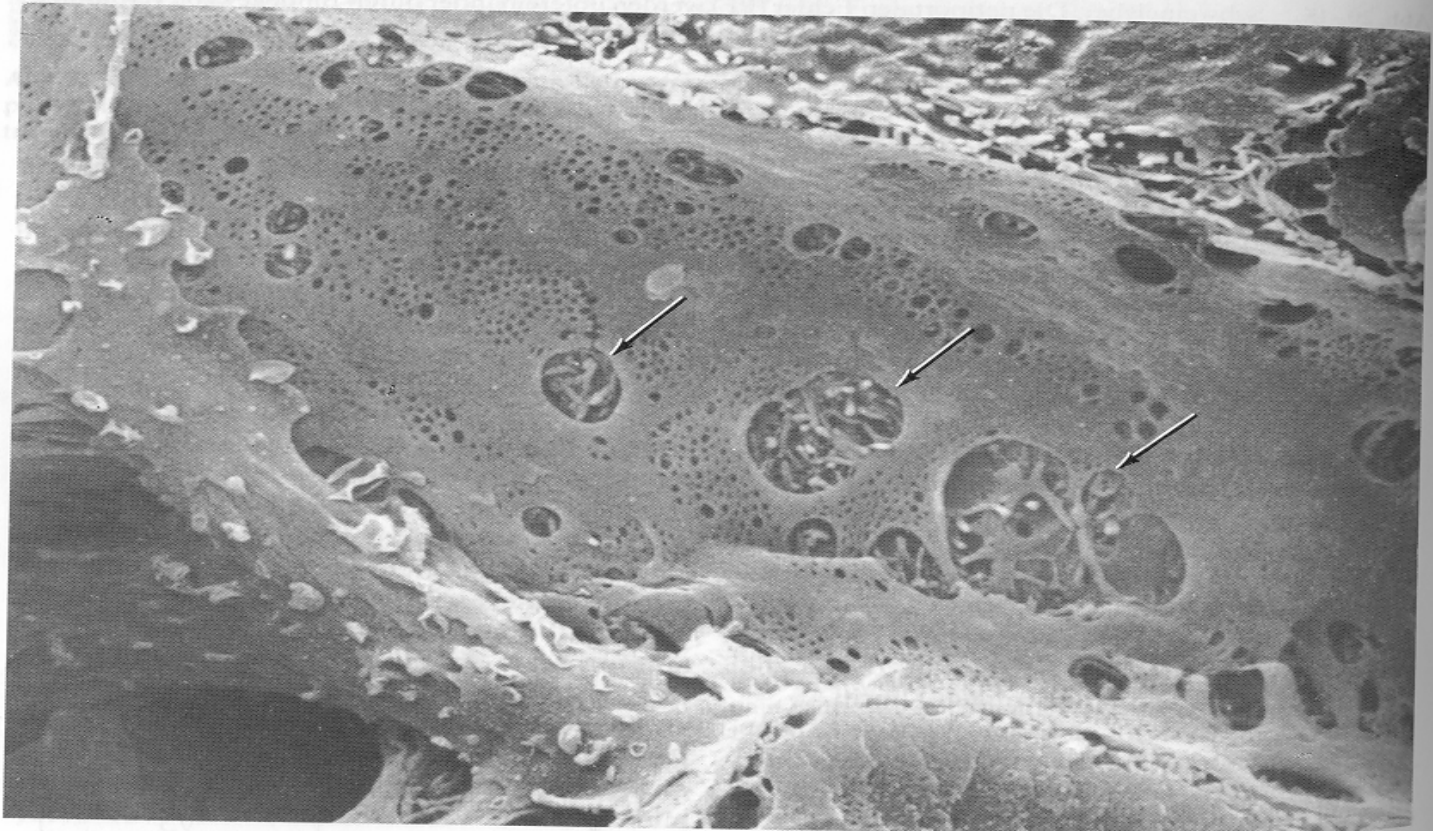
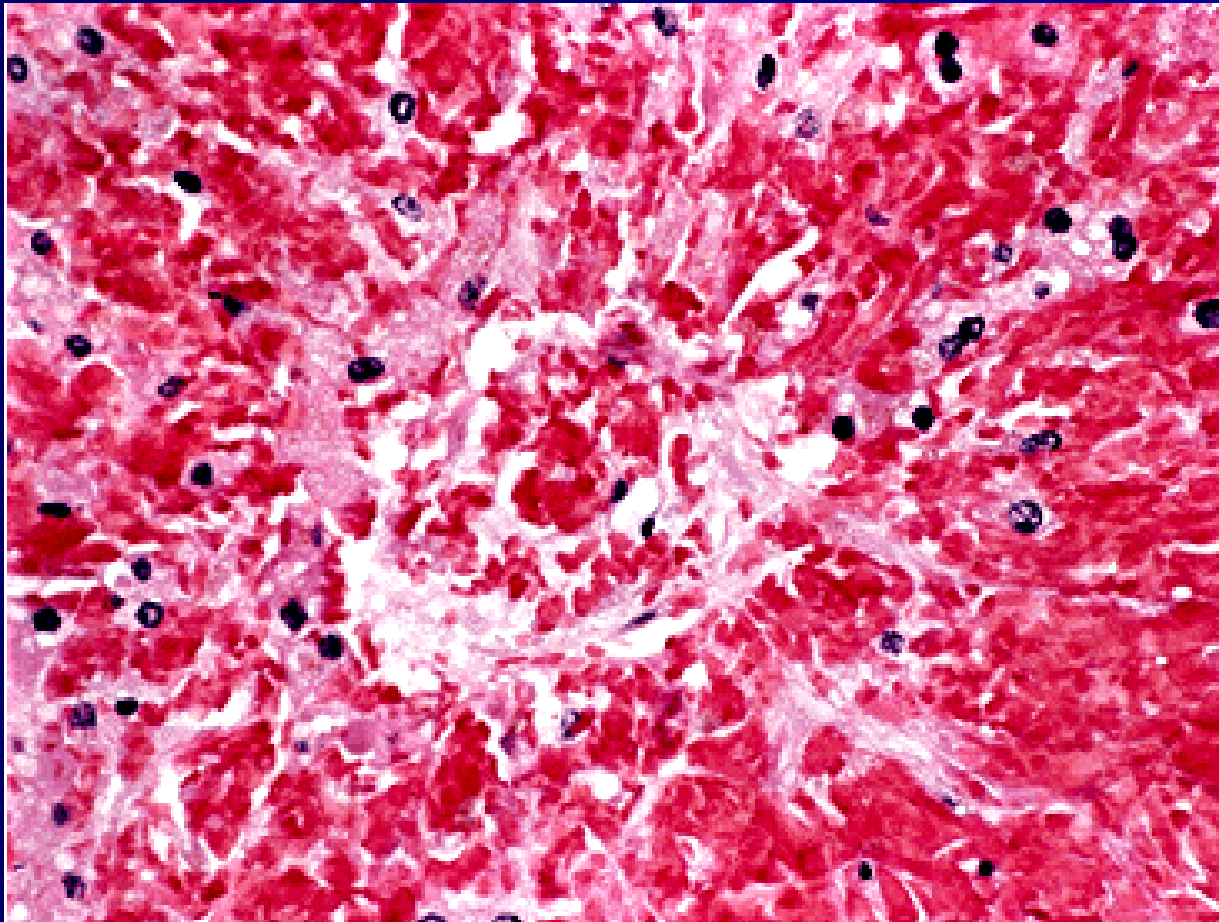


Abb. 20-16. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Lebersinus. Zu beachten sind die unregelmäßigen Fenestrationsen der Endothelzellen (Pfeile), die den Blick auf die mit Mikrovilli bedeckte Oberfläche der Leberzelle freigeben. (Wiedergegeben mit Erlaubnis von Motta P, Andrews PM, Porter KR: *Microanatomy of Cell and Tissue Surfaces. An Atlas of Scanning Electron Microscopy.* Lea & Febiger, 1977)

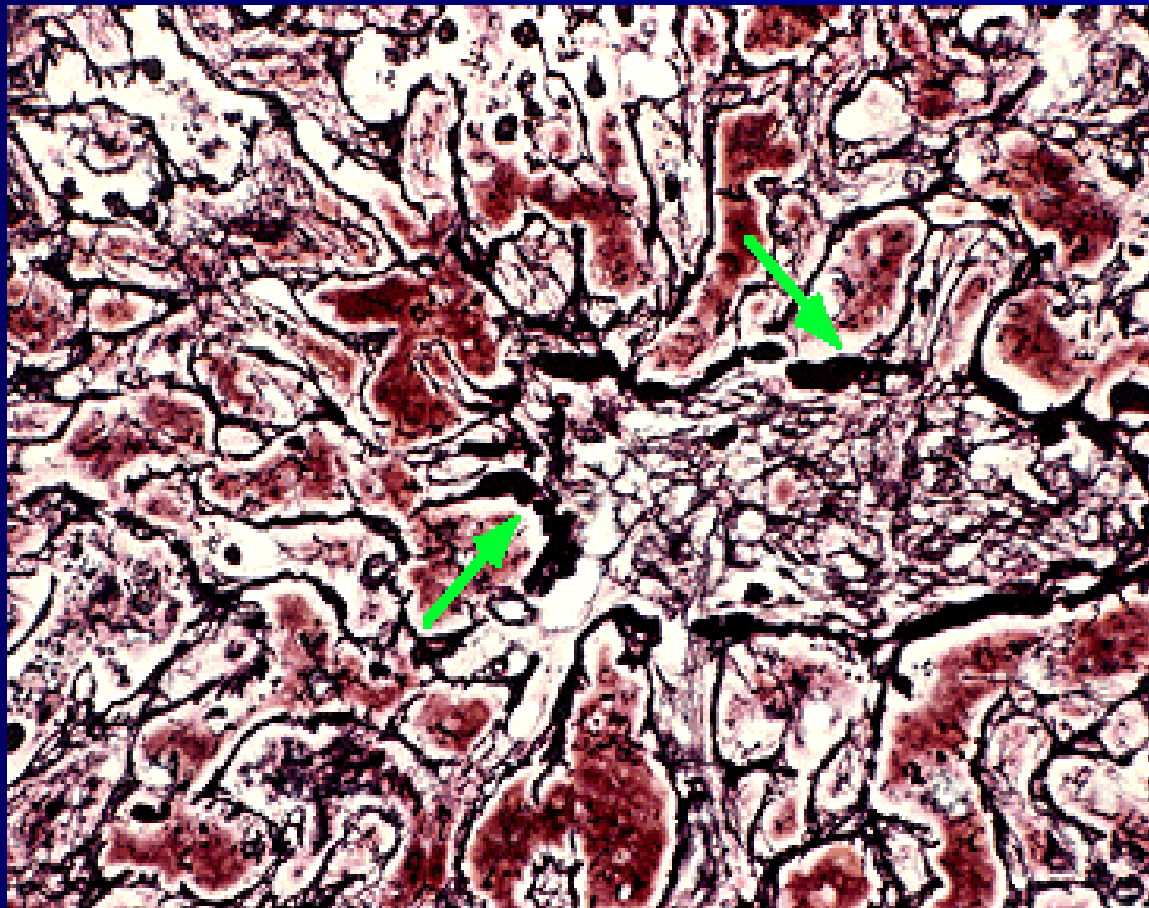
Pathophysiologie

- Eine Noxe führt zu einem Endothelschaden:
- erhöhter Konzentration von Fibrinogen und Faktor VIII in den Lebersinusoiden
- erhöhte Koagulation mit Plättchenaggregation und –adhäsion
- über kontraktile Elemente kommt es zu Vasospasmen der kleinen Venolen und Endothelien
- Erythrozytenaggregation
- was zu einer Aufweitung der Sinusoide führt
- zentrilobuläre hämorrhagische Nekrose
- Kollagenablagerungen in den Sinusoiden führen zu einer Sklerose der Lebervenenwände und zur Fibrose des Venenlumens
- Occlusion der terminalen Strombahn der Lebervenen

Occlusion der Venolen, zentrilobuläre hämorrhagische Nekrose



Perivenuläre Fibrose bei VOD



VOD tritt auf bei

- Nach KMT, weniger nach anderen Chemotherapien
- Vergiftungen mit z.B. Alkaloiden (Tee)
- Hochdosis Radiatio ($>30\text{Gy}$)
- Lebertransplantationen

Risikofaktoren I

- Vorbestehende Lebererkrankung, z.B. aktive Hepatitis, erhöhtes AST, verminderte Lebersynthese
- Antimikrobielle Therapie (besonders Vancomycin und Aciclovir, DD.: Infektion)
- Art der Stammzellen (allogen/autolog; Knochenmarksentnahme / periphere Blutstammzellen, Zahl der Missmachts)
- Art der Konditionierung und Chemotherapie (mehr als 20 Zytostatika)
- TBI

Risikofaktoren II

- Karnofsky Index < 90%
- Frauen insbesondere unter Kontrazeption mit Norethisteron (Progesteron)
- Vorausgegangene Radiatio des Abdomens
- Abnorme Diffusionskapazität der Lunge (< 70% → vorbestehender Endothelschaden?)

Klinik

- In den ersten 20 Tagen nach KMT:
- **McDonald-Kriterien** (mehr als 2 Kriterien für Diagnose notwendig)
- Hepatomegalie
- Leberkapselschmerz (in ca. 92-98% der Fälle), epigastrische Schmerzen / Schmerzen im rechten oberen Quadranten
- ungeklärte Gewichtszunahme ($> 2\%$ des ursprünglichen Gewichtes)
- Gesamtbilirubin > 2 mg/dl, - $> 34\mu\text{mol/l}$
- Ödeme (in 50% der Fälle), Aszites (in 20% der Fälle)

Labor

Leberschädigung + Gerinnungsaktive Phase

Erhöhung von:

- GOT, GPT, Bilirubin,
Prokollagen Typ III, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1), D-Dimere, Verlängerung der pTT

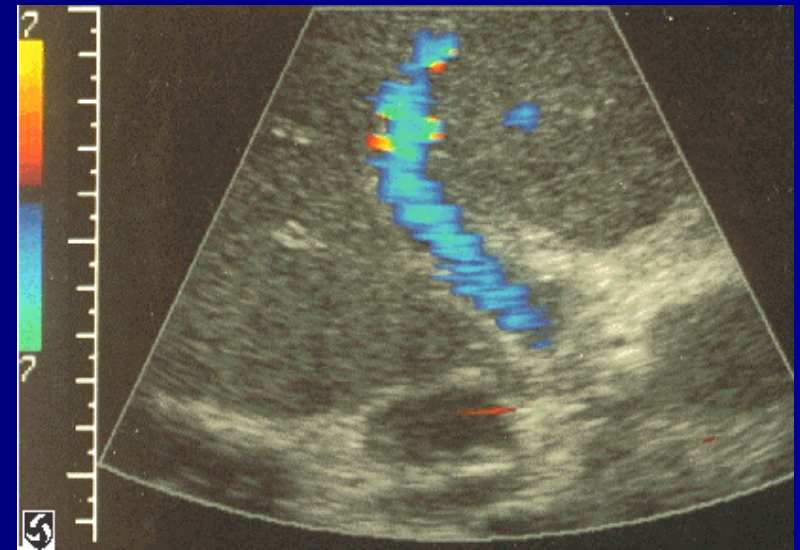
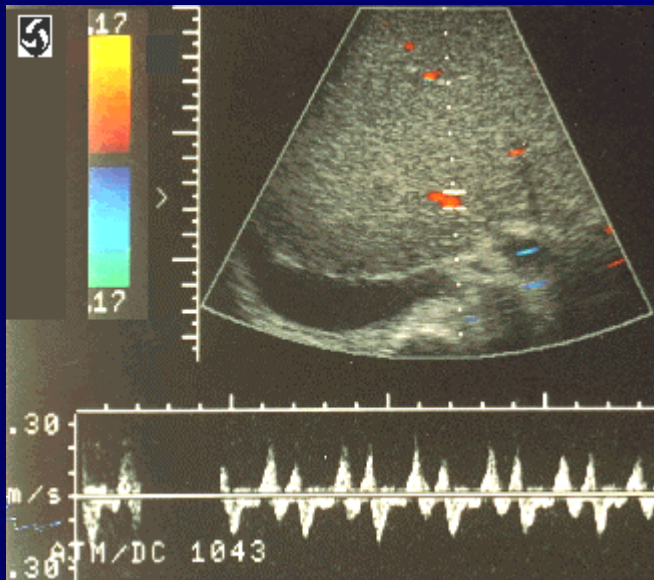
Leberfunktionsparameter erniedrigt:

- *Protein C, Quick, Faktor VII*
- *ATIII < 70%, Sensitivität von 100%, Spezifität von 94%, negative Prädikive Wert von 100%*

Apparative Diagnostik

- Abdomen-Sonographie (Aszites, Hepatomegalie, verdickte Gallenblasenwand)
- Doppler-Sonographie (portaler Fluß erniedrigt bei normalem Lebervenen-Fluß, Flussumkehr in der Pfortader, RI der Arteria hepatica $> 0,73$)
- Problem: Sono zeigt auch ohne VOD oftmals Pathologika → geringe Spezifität

Farbdoppler VOD



Der Farbdoppler zeigt eine Flußumkehr in der Portalvene.
Die Lebervenen sind schmal hier herrscht ein normales Flußmuster.

Invasive Diagnostik

- Leber-Biopsie, wegen Blutungsgefahr besser transjugulär, dennoch Komplikationsrate von ca. 11% (von 60 Patienten 3 verstorben)
- Invasive Druckmessung mit Bestimmung des Flußgradienten zwischen Portalvene (Gewebedruck) und Lebervene:
Gradient >10 mm Hg; bei VOD in 80% der Fälle nachweisbar , Spezifität 91%, positiver prädiktiver Wert 86%

Differentialdiagnose

- fungale, virale oder bakterielle Hepatitis
- Hepatitis durch parenterale Ernährung
- Budd-Chiari-Syndrom (Verschluß der größeren Venen / V.cava inferior)
- Pankreatitis
- GvHD
- kongestives Herzversagen
- medikamentös-toxische Ursachen
- (intraabdominelle) Sepsis
- Summationseffekt

Prophylaxe

- **Standard = Low-dose Heparin** (100 IE/kg KG/die, wobei die PTT nicht oberhalb des 1,2-fachen der Norm liegen sollte; Dauer: Tag -7 bis Entlassung (Risikosenkung von 13,7 auf 2,5%, kein erhöhtes Blutungsrisiko); wird empfohlen obwohl umstritten
- Ursodesoxycholsäure 600-900mg /Tag; Start 1 Tag vor Chemotherapie
(Risikosenkung von 40% auf 15%)
- ATIII-Substitution, bei Werten < 70%?
- Glutathion und Vitamin E ???????

Therapie

1. **Defibrotide** (Prociclide):

wird aus der Mucosa (Lunge) von Schweinen gewonnen und ist ein Adenosinrezeptoragonist mit folgenden Effekten:

- Thrombinantagonist
- Erhöhung der Spiegel von Prostaglandin I₂ und E₂
- Moduliert die Plättchenaktivität
- Stimulation von Fibrinolyse über endogenen t-PA
- Senkung der endogenen PAI-1 Aktivität
- kurze Halbwertszeit, geringe systemische antikoagulatorische Aktivität

Dosierung, Monitoring und Ergebnisse unter Defibrinolytika

- da Fremdprotein, allergische Reaktionen möglich
- Dosis: initial 2g /24 h i.v., ggf. steigern über 7-10 Tage oder 3 x tägl. 400mg oral
- 2x/d Gerinnung mit AT III/Fibrinogen
- Kreislaufkontrollen: ½ stündlich während Infusion
- Beachtung allergischer Reaktionen (Hautrötung, Dyspnoe)
- **Komplette Remissionen von 42% - 64%**
- **Keine signifikanten therapieassoziierten Komplikationen**

Komplikationen bei schwerem Verlauf

- Verwirrtheit 80%
- Nierenversagen 80% (durch Sepsis getriggert)
 - Kreatinin normal: Mortalität von 17%
 - Kreatinin um das Doppelte erhöht: Mortalität 37%
 - Dialyse: Mortalität 84%
- Herz-Kreislaufversagen 60%
- Transfusionsbedürftige Blutungen 40%

Bei Therapieversagen von Defibrinolytika

- Ggf. Ateleptase (rekombinanter tissue type plasminogen activator bzw. tPA)
Ansprechraten von 30-40%, deutlich erhöhtes Blutungsrisiko, nicht mehr in Kombination mit Heparin empfohlen. ???
- Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt (TIPS, eher bei milder VOD)?????
- Lebertransplantation????

Prognose

- Bei manifester VOD versterben etwa 30% der Patienten
- Überleben einer milden VOD nach Tag +100: 91%
- Überleben einer moderaten VOD nach Tag +100: 77%
- Ist eine VOD überstanden, so bleiben in der Regel keine dauerhaften Leberschäden

Zusammenfassung

Diagnostik

- Hepatomegalie
- Leberkapselschmerz / Schmerz im rechten oberen Quadranten
- ungeklärte Gewichtszunahme ($> 2\%$ des ursprünglichen Gewichtes)
- Ödeme, Aszites
- Bilirubin > 2 mg/dl

Zusammenfassung

Therapie

- Monitoring mit ATIII (< 70%?)
- Prävention autologe KMT: low dose Heparin
- Prävention allogene KMT:
Ursodeoxycholsäure (Ursofalk)
- Therapie manifester VOD: Defibrotide
(Prociclide)