

Schriftenreihe der
Bayerischen Landesärztekammer
Band 78

Rationelle klinisch-chemische Diagnostik

Die Betreuung von Tumorkranken: Eine gemeinsame Aufgabe von Klinik und Praxis

Neue Aspekte in der Therapie gastrointestinaler und hepatobiliärer Krankheiten

Welche Diagnose, welche Therapie? Der Einzelfall von allgemeiner Bedeutung

Vorträge des 29. Bayerischen Internistenkongresses
am 24. bis 26. November 1989 in München

Veranstaltet von der Vereinigung der Bayerischen Internisten e.V.

Wissenschaftliche Leitung:
Professor Dr. E. Wetzels, Rosenheim

INHALT

SEWERING:	Vorwort des Herausgebers	5
WETZELS:	Einführung	7

Rationelle klinisch-chemische Diagnostik

SEIDEL:	Über die Verbindlichkeit des klinisch-chemischen Befundes	12
CREMER/SEIDEL:	Bewertung von Fettstoffwechselbefunden im Hinblick auf das Koronarrisiko	18
KRATZER/GROH und DIETERICH:	Adäquate hämostasiologische Überwachung großer operativer Eingriffe am Beispiel der Lebertransplantation	31
STIEBER/FATEH-MOGHADAM:	Rationeller Einsatz von Tumormarkern	41
WICK/FATEH-MOGHADAM:	Die rationelle Diagnostik der Proteinurie	53

Die Betreuung von Tumorkranken: Eine gemeinsame Aufgabe von Klinik und Praxis

SAUER:	Kurative und palliative Tumorbehandlung	62
POSSINGER/WAGNER und WILMANN:	Mammakarzinom – Risikoadaptierte Therapie im metastasierten Stadium und Nachsorge	72
KÜHL/SCHALHORN und WILMANN:	Fortschritte in der Behandlung der tumorbedingten Hyperkalzämie	82
GERHARTZ:	Wachstumsfaktoren in der Therapie lebensbedrohlicher Leukopenien	91
SCHALHORN:	Probleme der Nachsorge und Therapie bei Darmkarzinomen	95
CLEMM:	Langzeitschäden nach zytostatischer Therapie	103

**Neue Aspekte in der Therapie
gastrointestinaler und hepatobiliärer Krankheiten**

PAPE:	Interferontherapie der Virushepatitiden	114
BEUERS:	Therapie der primär biliären Zirrhose und der primär sklerosierenden Cholangitis	119
SAUERBRUCH:	Therapie und Prophylaxe der Ösophagusvarizenblutung	126
GERBES / PAUMGARTNER:	Neue Aspekte in der Therapie des Aszites bei Leberzirrhose	131
BAYERDÖRFFER:	Therapie Campylobacter-pylori-positiver Ulcera duodeni	135
SACKMANN:	Nicht-chirurgische Therapie des Gallensteinleidens	141

**Welche Diagnose, welche Therapie?
Der Einzelfall von allgemeiner Bedeutung**

STEINBECK:	Die Synkope	150
ERDMANN:	Die präoperative Risikobeurteilung und Therapie	153
WERDAN:	36jähriger Patient mit „funktionellen Herzbeschwerden“	160
BAUR / SCHWAIBLMAIR und BENCZE:	64jähriger Mann mit chronisch-obstruktiver Bronchopneumopathie	170
SAMTLEBEN / SCHILLER und HILLEBRAND:	69jährige Patientin mit renaler Anämie	176
AUTENRIETH:	42jähriger Patient mit plötzlicher Aphasie	183
HÖFLING:	64jähriger Patient mit multilokulärer Manifestation einer stenosierenden Gefäßkrankheit	192

Neue Aspekte in der Therapie des Aszites bei Leberzirrhose

Privatdozent Dr. A. L. Gerbes und Professor Dr. G. Paumgartner

*Aus der Medizinischen Klinik II der Universität München – Klinikum Großhadern
(Direktor: Professor Dr. G. Paumgartner)*

Für die Therapie des Aszites bei Leberzirrhose stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung: physikalische Verfahren (Bettruhe), natriumarme Diät, Diuretika, Aszitespunktion (Parazentese) und peritoneo-venöser Shunt. Neue Aspekte zeigen sich bei den drei letztgenannten Behandlungsmöglichkeiten.

Diuretika

Folgende Erkenntnisse zur Diurethikatherapie wurden durch Studien eindeutig belegt (Übersicht bei Gerbes, 1987): eine kombinierte Behandlung mit Spironolacton und Furosemid ist effektiver als die Gabe von Placebo (Fuller, 1977); diätetische Salz- und Wasserrestriktion alleine ist weniger wirksam als die zusätzliche Gabe von Spironolacton bzw. eine Kombination von Spironolacton und Furosemid (Gregory, 1977); Spironolacton alleine bzw. in Kombination mit Furosemid ist wirksamer als eine Furosemid-Monotherapie (Pérez-Ayuso, 1983; Fogel, 1981). Basierend auf diesen Erkenntnissen wird heute allgemeines Stufenschema zur Aszi-

testherapie empfohlen: Mit Natriumrestriktion (ca. 3 g Kochsalz pro Tag) und Bettruhe allein läßt sich in etwa zehn Prozent der Patienten eine Mobilisierung des Aszites erzielen. Auf die zusätzliche Gabe von Spironolacton (in ansteigender Dosierung bis 400 mg täglich) sprechen ca. 60 Prozent der Patienten an. Durch Kombination mit einem Schleifendiuretikum, wie etwa Furosemid (in ansteigender Dosierung bis 240 mg täglich), kann die Quote des therapeutischen Erfolges auf etwa 85 Prozent gesteigert werden. Bei ungefähr 15 Prozent ist der Aszites Diuretika-refraktär.

Für die Aszitestherapie vielversprechende neue Diuretika könnten Torasemid und Xipamid sein. Torasemid (Broekhuysen, 1986) ist ein Schleifendiuretikum mit „High-ceiling“-Charakteristik und hoher Bioverfügbarkeit von über 90 Prozent. Die relativ lange Halbwertszeit von über drei Stunden kann möglicherweise das bei Furosemid beobachtete Rebound-Phänomen vermeiden. Torasemid führt zu einer im Vergleich zur Natriurese relativ ge-

ringen Kaliurese und hat möglicherweise auch peritubuläre Wirkungen. Derzeit werden Untersuchungen zur Kinetik und Dynamik bei Patienten mit Zirrhose durchgeführt (Gerbes, in Vorbereitung).

Bei Xipamid handelt es sich um ein Thiazid mit Eigenschaften eines Schleifendiuretikums, dessen Kinetik und Dynamik bei Leberzirrhose nicht verändert sind (Wietholz, 1984). Erste klinische Erfahrungen deuten darauf hin, daß Xipamid alleine oder in Kombination mit Spironolacton die Aszitestherapie verbessern könnte (Schölmerich, 1989).

Auf experimentelle Ansätze zur pharmakologischen Aszitestherapie, etwa mit Vasopressin (Lenz, 1989) oder mit atrialem natriuretischem Faktor (Gerbes, 1989; Pinzani, 1989), wird in diesem Zusammenhang nicht weiter eingegangen.

Parazentese

Die therapeutische Aszitespunktion (Parazentese) war seit der Verfügbarkeit moderner Diuretika in den sechziger Jahren weitgehend aus Furcht vor Nebenwirkungen verlassen worden, wie Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Enzephalopathie oder Infektion. Um so mehr erregte eine Studie aus jüngster Zeit Aufsehen (Ginès, 1987), die an über 100 Patienten Parazentese mit einer Diuretikabehandlung verglich. Alle Patienten dieser Untersuchung hatten massiven Aszites, in der Mehrzahl auch Beinödeme und eine extrem eingeschränkte Natrium-

ausscheidung von unter 10 mmol/Tag. Über 20 Prozent der Patienten waren niereninsuffizient. Patienten mit Enzephalopathie, gastrointestinaler Blutung, Infektion, Serumbilirubin über 10 mg/dl oder Prothrombinzeit unter 40 Prozent wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Hälfte der Patienten wurde durch tägliche Punktion von vier bis sechs Litern Aszites und intravenöse Substitution von 40g Albumin behandelt, die andere Hälfte durch eine Kombination von Spironolacton (200 bis 400 mg täglich oral) und Furosemid (40–240 mg täglich oral). Aszitesfreiheit konnte bei 97 Prozent der punktierten und bei 84 Prozent der Diuretika-behandelten Patienten erzielt werden. Auffällig war zum einen die erhöhte Komplikationsrate in der Diuretikagruppe (61 vs. 17 Prozent); dies kann wohl durch die Selektion von Patienten mit Niereninsuffizienz und extrem niedriger basaler Natriumausscheidung erklärt werden. Zum anderen war die Verweildauer im Krankenhaus mit 12 ± 2 Tagen in der Punktionsgruppe signifikant niedriger als in der Diuretikagruppe (31 ± 3 Tage). In einer ähnlich durchgeführten anderen Studie (Salerno, 1987) unterschieden sich die mit Diuretika behandelten Patienten hinsichtlich Aszitesfreiheit (90 vs. 95 Prozent) und der Komplikationsrate (19 vs. 15 Prozent) nicht von den mit Parazentese behandelten Patienten. Der Unterschied zur erstgenannten Studie ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß hier für eine Diuretikabehandlung realistischere Selektionskriterien angewandt wurden: eine Serum-Kreatinin-Konzentra-

tion von unter 1,5 mg/dl bei einer täglichen Natriumausscheidung von unter 20 mmol waren die Einschlußkriterien. In einer Hinsicht wurden die Ergebnisse der vorgenannten Studie bestätigt: durch Parazentese konnte die Aszitesfreiheit in durchschnittlich vier Tagen erzielt werden, während die Diuretika-behandlung hierzu im Mittel 19 Tage benötigte. Nicht übersehen werden sollte die Beobachtung, daß nach dem Erreichen der Aszitesfreiheit in der Punktionsgruppe Aszites in einer durchschnittlichen täglichen Menge von 360 g reakkumulierte.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollten daher für eine therapeutische Aszitespunktion folgende Bedingungen gegeben sein:

1. Patientenselektion unter standardisierten klinischen Bedingungen.
2. Punktion unter strengen Sterilitätsbedingungen.
3. Zweizeitige (sofort sowie sechs Stunden nach Punktion) Substitution von ausreichenden Mengen natriumarmen Humanalbumins.
4. Engmaschige Überwachung der Kreislauf- und Nierenfunktion.

Unter diesen Voraussetzungen kann bei ausgewählten Patienten schneller eine initiale Aszitesfreiheit erzielt werden. Anschließend müssen dann natürlich auch diese Patienten mit Diuretika eingestellt werden.

Peritoneo-venöser Shunt

Zur Behandlung von Diuretika-refraktärem Aszites wurde in den siebziger Jahren der peritoneo-venöse Shunt entwickelt. Es handelt sich hierbei um ein subkutan zu implantierendes Silikonschlauchsystem, das zu einer kontinuierlichen Reinfusion von Aszitesflüssigkeit in die Vena jugularis führt, wobei ein Ventil den unidirektionalen Fluß sicherstellt. Diese Umverteilung von Volumen und Protein erhöht das zentral wirksame intravasale Volumen, verbessert die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate und induziert eine Reduktion der erhöhten Plasmakonzentrationen von Renin, Aldosteron, Noradrenalin und ADH sowie eine Freisetzung von atrialem natriuretischem Faktor und führt schlußendlich zu einer verstärkten Natriuresis. Wie in zahlreichen Studien und Fallberichten demonstriert (Übersicht bei Gerbes, 1985), wird der Erfolg des peritoneo-venösen Shunts in etwa 35 Prozent der Fälle durch das baldige Verstopfen des Shuntsystems limitiert oder ist von erheblichen Komplikationen begleitet: Infektion oder Sepsis (zwölf Prozent), Gerinnungsstörungen (acht Prozent), gastrointestinale Blutungen (acht Prozent), Thrombosen (sieben Prozent).

Möglicherweise kann jedoch der Erfolg des peritoneo-venösen Shunts durch Beachtung folgender, mittlerweile als wesentlich erkannter Verfahrensweisen erheblich verbessert werden: intraoperatives Ablassen des Aszites zur Vermeidung von Gerinnungsstörungen, perioperati-

ve Antibiotikagabe, Verwendung eines Heparin-beschichteten Shuntsystems sowie einer Titanspitze im venösen Schenkel zur Vermeidung von Thrombosen und Shuntversagen.

Angesichts der Komplikationen und des geringen Langzeiterfolges schien eine vergleichende Untersuchung von peritoneo-venösem Shunt und therapeutischer Aszitespunktion lohnend. In einer derzeit noch nicht abgeschlossenen spanischen Studie wurden bisher etwa 100 Patienten mit Diuretika-refraktärem Aszites prospektiv randomisiert untersucht. Sowohl durch therapeutische Aszitespunktionen als auch durch Implantation eines peritoneo-venösen Shunts konnte in über 90 Prozent der Aszites mobilisiert werden. Die Komplikationsrate bei beiden Verfahren betrug etwa 30 Prozent. Eine Rehospitalisation wegen Aszites war bei 62 Prozent der punktierten Patienten, jedoch nur bei 42 Prozent der Patienten mit peritoneo-venösem Shunt erforderlich. Hierbei scheint besonders bemerkenswert, daß bei diesen Patienten im ersten Jahr nach der ini-

itialen Behandlung durchschnittlich 3,8 erneute Krankenhausaufenthalte in der Parazentesegruppe, jedoch nur 1,4 Rehospitalisierungen in der Shuntgruppe erforderlich wurden.

Therapeutische Empfehlungen

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können folgende Empfehlungen zur Aszitestherapie bei Leberzirrhose gegeben werden:

1. Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Aszites ohne Nierenversagen können sehr effektiv mit Diuretika behandelt werden.
2. Die Parazentese mit Albuminsubstitution kann unter klinischen Bedingungen bei ausgewählten Patienten mit massivem Aszites zu einer raschen initialen Aszitesfreiheit führen; die Weiterbehandlung erfolgt mit Diuretika.
3. Für Diuretika-refraktäre Patienten scheint die Parazentese mit Albuminsubstitution eine günstige Alternative zur Implantation eines peritoneo-venösen Shunts darzustellen.

Literatur bei den Verfassern