

3 Punkte cme

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert.

Eine Teilnahme an der zertifizierten medizinischen Fortbildung im Deutschen Ärzteblatt ist nur im Internet möglich:

www.aerzteblatt.de/cme

Eine Kasuistik steht im Internet zur Verfügung:

www.aerzteblatt.de/cme/0608

Ab sofort können die erworbenen Fortbildungspunkte mithilfe der **Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN)** verwaltet werden. Unter www.aerzteblatt.de/cme muss hierfür in der Rubrik „Meine Daten“ oder bei der Registrierung die EFN in das entsprechende Eingabefeld eingegeben werden. Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis.

Glossar

Glossar der verwendeten Abkürzungen

- ADH: antidiuretisches Hormon
- CEA: karzinoembryonales Antigen
- FE_{Na} : fraktionale Natrium-Exkretion
- HRS: hepatorenales Syndrom
- HZS: hyperdynames Zirkulationssyndrom
- NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika
- RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- SAAG: Serum-Aszites-Albumin-Gradient
- SBP: spontan bakterielle Peritonitis
- TIPS: transjugulär-intrahepatischer-portosystemischer-Shunt
- VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I (Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich), Universitätsklinikum Regensburg

Zertifizierte medizinische Fortbildung

Diagnostik und Therapie des Aszites

Reiner Wiest, Jürgen Schölmerich

Zusammenfassung

Das Auftreten von Aszites stellt ein unspezifisches klinisches Symptom dar, das in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ursache unterschiedlichste therapeutische und/oder prognostische Konsequenzen haben kann. Daher kommt der differenzialdiagnostischen Abgrenzung eines portalen Aszites, der häufigsten Aszitesform, von anderen selteneren Ursachen sowie der Differenzierung eines infizierten vom nichtinfizierten und eines malignen vom benignen Aszites eine entscheidende klinische Bedeutung zu. Schlüsselkomponenten in der Stufentherapie des portalen Aszites sind die Einhaltung einer Kochsalz-Restriktion und die diuretische Therapie mittels Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika. Ein therapierefraktärer portaler Aszites kann mittels wiederholter Parazentese oder bei Fehlen von Kontraindikationen mittels transjugulär-intrahepatischem-portosystemischem Stent (TIPS) behandelt werden. Das Auftreten eines portalen Aszites sollte stets die Überprüfung der Notwendigkeit oder Möglichkeit einer Lebertransplantation, der einzigen kurativen Therapieform, nach sich ziehen.

Schlüsselwörter: Aszites, Leberzirrhose, portale Hypertonie, Peritonitis

Summary

Diagnosis and therapy of ascites

Ascites is a clinical sign associated with a variety of different diagnoses and treatment paths. It is essential to distinguish portal ascites, the commonest type, from rarer underlying conditions, as well as infective from non-infective, and benign from malignant ascites. Key components in the graded treatment of portal ascites are salt restriction and diuresis with aldosterone antagonists and loop diuretics. Refractory portal ascites may require paracentesis, or transjugular portohepatic stenting. The presence of portal ascites should always raise the question of liver transplantation, the only curative treatment.

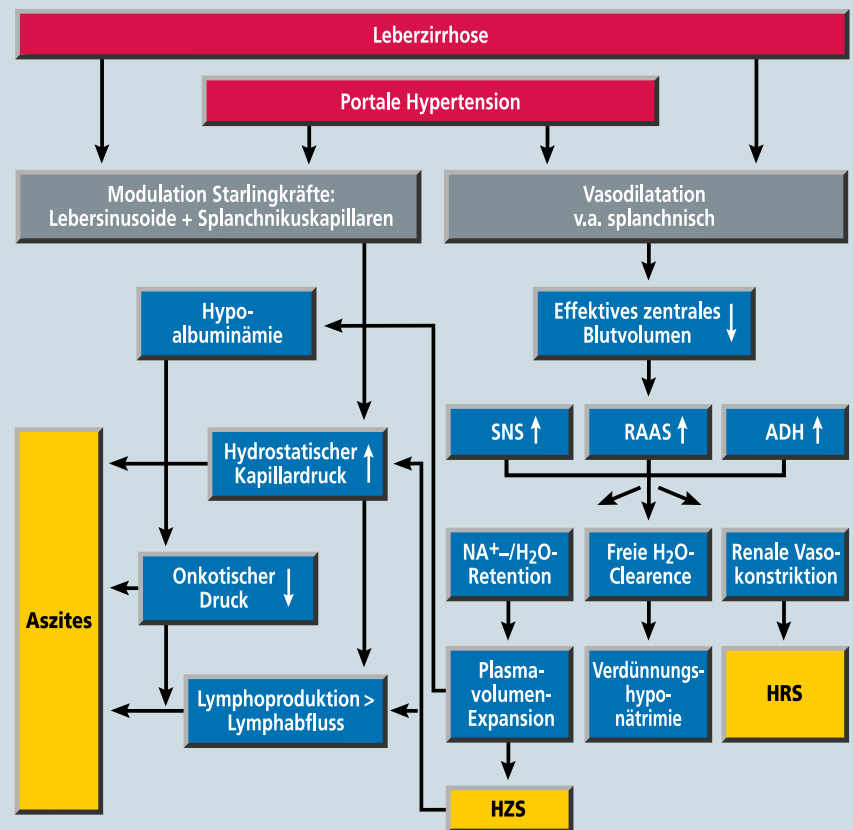
Key words: ascites, liver cirrhosis, portal hypertension, peritonitis

Epidemiologische Daten zeigen, dass 50 Prozent der Patienten mit Leberzirrhose nach der erstmaligen Entwicklung von Aszites binnen zwei Jahren sterben und dabei insbesondere eine rasche Aszitesentwicklung prognostisch ungünstig ist (1). Dies unterstreicht die ausgesprochene klinische Relevanz, die dem Auftreten eines Aszites bei Bestehen einer Leberzirrhose zukommt. Dabei ist die Leberzirrhose mit Abstand die häufigste Ursache für Aszites (80 Prozent), des so genannten portalen Aszites, gefolgt von Malignomen (etwa 10 Prozent) und anderen selteneren Ursachen (Kasten 1). Der Terminus Aszites stammt ab vom griechischen Wort für Wassersucht, askites (ασκίτης) und ist heute definiert als seröse Flüssigkeitsansammlung in der freien Peritonealhöhle.

Pathophysiologie

Die Entwicklung eines portalen Aszites ist ein multifaktorielles Geschehen und ist in der Regel an das Vorliegen eines sinusoidalen Hochdrucks gebunden (Grafik 1) (2). So führt ein prä-sinusoidaler Hochdruck mit splanchnischer Erhöhung des hydrostatischen Druckes (beispielsweise bei Pfortaderthrombose) per se nur selten zur Aszitesbildung. Dies beruht darauf, dass die Kapillaren der Splanchnikuszirkulation nur

Grafik 1



ADH, Antidiuretisches Hormon; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SNS, Sympathikus-Nervensystem; HRS, Hepatorenales Syndrom; HZS, Hyperdynamisches Zirkulationssyndrom

Pathogenese des portalen Aszites. Entscheidend als zentrale Stellgröße der dargestellten Regulationsmechanismen ist das effektive zentrale Blutvolumen. Dies stellt das kleinste Flüssigkeitskompartiment dar und garantiert somit die größtmögliche Empfindlichkeit hinsichtlich der Volumenregulation.

Kasten 1

Ursachen eines Aszites

- **Portal**
Leberzirrhose und andere Ursachen portaler Hypertonie
- **Maligne**
Peritonealkarzinose, Lebertumoren und andere Malignitäten
- **Kardial**
Rechtsherzversagen, schwere Herzinsuffizienz
- **Entzündlich**
bakteriell, tuberkulös
- **Pankreatogen**
akute Pankreatitis und Pankreasfisteln
- **Biliär**
Leckage nach Gallen-OP, Gallenblasen-Ruptur/-Perforation
- **Andere (selten)**
zum Beispiel chylös oder nephrogen

gering permeable Basalmembranen besitzen und daher eine ausgeprägte Erhöhung des hydrostatischen Druckes nötig ist, um dann eine eiweißarme (-freie) Flüssigkeit ins Interstitium abzuspressen. Die Sinusoide der Leber dagegen sind gefenstert und damit extrem permeabel, wodurch Flüssigkeitsbewegungen praktisch alleine durch Änderungen der hydrostatischen Druckverhältnisse erfolgen. Sobald die Erhöhung des sinusoidalen Drucks mehr Lymphflüssigkeit in den Disseschen Raum abpresst, als abtransportiert werden kann, kommt es zur Ansammlung von proteinreicher, interstitieller Flüssigkeit in der Peritonealhöhle. Daher findet sich zum Beispiel bei akuter kardialer Dekompensation mit Entwicklung von Aszites ein hoher Proteingehalt in der Peritonealflüssigkeit. Bei der portalen Hypertonie liegt dagegen ein eiweißarmes Transsudat als Aszites vor. Hierfür gibt es mehrere Ursachen:

- Mit Progredienz der Lebererkrankung kommt es zur Kapillarisation der Sinusoide und damit zur Abnahme der sinusoidalen Permeabilität, sodass auch der onkotische Druck für die Lymphproduktion an Bedeutung gewinnt.
- Infolge der eingeschränkten Lebersyntheseleistung und der Plasmavolumenexpansion besteht eine Hypoalbuminämie, woraus ein geringerer Eiweißgehalt der in der Leber gebildeten Lymphe resultiert. ▷

Aszitesbildung bei portaler Hypertonie ist stets durch verminderte renale Natrium- und Wasserausscheidung mit bedingt.

Entscheidend in der Diagnostik eines Aszites ist die Differenzierung eines malignen (vom benignen) sowie eines infizierten (vom nichtinfizierten) Aszites.

Die ultraschallgezielte Punktion und Gewinnung von Aszites ist essenziell.

Die makroskopische Inspektion des Aszites lässt eventuell Vermutungen über dessen Genese zu.

**Beispiel zu Tabelle 1:
Patient mit folgenden Werten:
Albumin < 2,8 g/L, Bilirubin > 3,0 mg/dL, Quick < 40 % und viel Aszites sowie hepatischer Enzephalopathie > Grad II ergibt für jeden Parameter 3 Punkte, das heißt 5 × 3 = 15 Punkte**

- Diese Hypoalbuminämie bedingt zudem eine Verminderung des onkotischen Druckes, sodass nun auch in der Splanchnikuszirkulation die Erhöhung des hydrostatischen Druckes zum Abpressen eiweißarmer Flüssigkeit in die Bauchhöhle führt. Zusammenfassend lassen sich in der Aszitesbildung also eine hepatische (proteinreiche) und eine splanchnische (proteinarme) Komponente unterscheiden.

Pathophysiologisch entscheidend in der Entwicklung eines portalen Aszites ist zudem die mit Progress der portalen Hypertonie zunehmende renale Natrium- und Wasserretention. Diese basiert im Wesentlichen auf einer splanchnisch betonten, peripheren Gefäßweitstellung und dadurch bedingten relativen Hypovolämie und Hypotonie. Dies führt über eine Stimulation arterieller Barorezeptoren und kardiopulmonaler Volumenrezeptoren zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems sowie zur Freisetzung von Arginin-Vasopressin. Mediatoren dieser Systeme vermitteln renal eine verminderte Ausscheidung von Natrium und Wasser, was zur Expansion des Plasmavolumens und zum Vollbild eines hyperdynamen Zirkulationsyndroms führt (Grafik 1). Ferner können diese Regulationsmechanismen mit fortschreitender Lebererkrankung die Entwicklung einer Verdünnungshyponatriämie und eines hepatorenenalen Syndroms bedingen.

Diagnostik und Klinik

Aszites ist vor der Varizenblutung und der hepatischen Enzephalopathie die häufigste Komplikation der Leberzirrhose. Prinzipiell lässt sich der Schweregrad der Leberzirrhose nach Child-Pugh-Klassifikation oder mithilfe des MELD-Scores unter Einbeziehung der Nierenfunktion einteilen (Tabelle 1). Ein Aszites ist klinisch als vorgewölbtes Abdomen mit auslaufenden Flanken im Liegen und/oder Wechsel der Klopfeschallqualität bei Lagewechsel ab etwa 1 Liter nachweisbar. Goldstandard der Aszitesdiagnose ist jedoch die Sonographie, die bereits 50 bis 100 mL Flüssigkeit nachweisen kann. Prädispositionsstellen des Aszites sind Flüssigkeitsansammlungen paravesikal, peri-splenisch oder -hepatisch. Bei Vorliegen eines Aszites gibt es eine Vielzahl an möglichen Differenzialdiagnosen (Kasten 1). Von therapeutischer Konsequenz ist es vornehmlich, maligne und benigne sowie infizierte und nichtinfizierte Aszitesformen zu differenzieren (3). Daher sollte stets eine diagnostische Punktion erfolgen idealerweise im linken unteren abdominalen Quadranten. Dabei stellt eine Koagulopathie keine Kontraindikation dar. Ausnahmen bilden das Vorliegen einer klinisch evidenten Hyperfibrinolyse oder eine disseminierte intravasale Gerinnung. Ferner sollte bei ausgeprägter Thrombopenie nach Expertenmeinung bei < 50 000/mm³ gegebenenfalls eine Thrombozytensubstitution erfolgen (4).

Aus dem makroskopischen Aspekt des Aszites lassen sich eventuell Vermutungen über dessen Genese anstellen. So findet sich ein hämorrhagischer Aszites

Tabelle 1

Einteilung der Leberzirrhose nach Schweregrad

Parameter/Punkte	1	2	3
Albumin (g/L)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Bilirubin (mg/dL)	< 2,0	2,0–3,0	> 3,0
Quick (%)	> 70	40–70	< 40
Aszites	kein	mäßig	viel
Enzephalopathie	kein	Grad I–II	> Grad II

Nach Child-Pugh-Klassifikation; Child-Pugh A: 5–6 Punkte; Child-Pugh B: 7–9 Punkte; Child-Pugh C: 10–15 Punkte;
Nach MELD-Score (nach Original-Formel der Mayo Clinic): $3,8 \times \log_e (\text{Bilirubin [mg/dL]}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,6 \times \log_e (\text{Serum-Kreatinin [mg/dL]}) + 6,4 \times (\text{Ätiologie: 0 bei cholestatischer oder alkoholischer Genese, 1 bei anderer Genese})$

Der Serum-Aszites-Albumin-Gradient ist der beste Parameter zur Detektion eines portalen Aszites und zur Abgrenzung einer neoplastischen oder entzündlichen Genese. Eine Differenz der Serumalbumin- und der Aszitesalbuminkonzentration von > 1,1 g/dL spricht nach Ausschluss einer kardialen Ursache für eine portal-hypertensive Genese.

Tabelle 2

Parameter zur Erfassung eines portalen Aszites

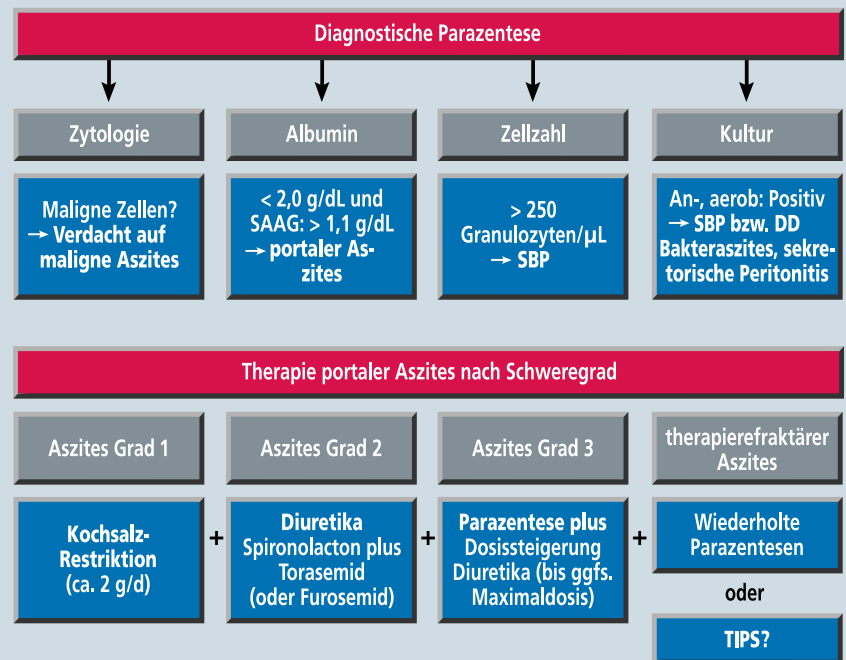
Parameter/Punkte	Diskriminationswert	Spezifität (%)	Sensitivität (%)
SAAG	< 1,1 g/dL	~ 95	~ 100
Aszites-Albumin	> 2,0 g/dL	~ 85	~ 100
Aszites-Gesamteiweiß	< 2,5 g/dL	~ 80	~ 90
Aszites/Serum-Albumin	< 0,65	~ 85	~ 95
Aszites/Serum-Eiweiß	> 0,5	~ 85	~ 95

Abgrenzung anderer nicht maligner und nicht portaler Aszitesformen:
 pankreatogen: Amylasekonz. Aszites/Serum > 1 (entspricht > 2 000 IU/L)
 tuberkulös: Adenosindeaminasekonz. Aszites > 32 IU/L und v.a. Lymphozyten-reicher Aszites
 Pseudomyxoma peritonei: MUC2-Expression als molekularer Marker
 selten und oft schwierig: Vaskulitis, Hypothyreose, Amyloidose, renal etc.
 SAAG: Serum-Aszites-Albumin-Gradient

häufig bei maligner, traumatischer oder auch pankreatogener Ursache und ein trüber Aszites unter anderem bei entzündlichen peritonealen Prozessen. Ein milchiger Aszites ist relativ pathognomonisch für einen chylösen Aszites, das heißt, es liegt eine intestinale Lymphe (Chylus) vor, die reich an Chylomikronen ist und einen stark erhöhten Gehalt an Triglyzeriden aufweist (> 200 mg/dL) (5). Wichtig und in den meisten Fällen diagnoseweisend sind jedoch die genaue anamnestische Ursachenerhebung, die abdominale Sonographie, gegebenenfalls weitere bildgebende Verfahren und wenige klinisch-chemische oder bakteriologische Zusatzuntersuchungen (Tabelle 2, Grafik 2). ▷

Entscheidend in der diagnostischen Aufarbeitung eines portalen Aszites sind die Durchführung einer Zytologie, die Bestimmung des Albumingehalts sowie der Zellzahl und Anlage einer mikrobiologischen Kultur. Die Therapie eines portalen Aszites beruht im Wesentlichen auf einer Kochsalzrestriktion und der Durchführung einer stufenweisen Diuretika-Therapie.

Grafik 2



SAAG, Serum-Aszites-Albumin-Gradient; SBP, spontan bakterielle Peritonitis; DD, Differenzialdiagnose
 TIPS, transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt.

Vereinfachter Algorithmus der Diagnostik und Therapie des portalen Aszites. Genannt sind hier nur die vier wichtigsten Bausteine der diagnostischen Parazentese sowie die Schlüsselkomponenten der Therapie gestaffelt nach Schweregrad des Aszites.

Der maligne Aszites wird durch zytologischen Nachweis maligner Zellen spezifisch diagnostiziert.

Die spontanbakterielle Peritonitis (SBP) ist eine prognostisch sehr ungünstige Komplikation.

Die typischen Kennzeichen eines portalen und nicht infizierten Aszites sind in *Tabelle 2* wiedergegeben. Dabei kommt neben dem klassischen Transsudat-Exsudat-Konzept (Gesamteiweißgehalt $<$ oder $>$ 2,5 g/dL) insbesondere der Anwendung des Serum-Aszites-Albumin-Gradienten (SAAG) entscheidende Bedeutung für die Diagnostik zu. Den SAAG errechnet man, in dem man die Konzentration des Albumins im Aszites von der Konzentration im Serum subtrahiert.

Der Grenzwert des SAAG liegt bei 1,1 g/dL. Wird dieser Wert überschritten, korreliert er direkt mit dem portalen Druck, ist in seiner Aussagefähigkeit unabhängig von der Durchführung einer diuretischen Therapie oder Parazentese und zeigt sich in der Spezifität bezüglich der Identifizierung eines portalen Aszites der Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes deutlich überlegen (6). Auf dem umgekehrten Wege lässt sich bei Vorliegen eines SAAG $<$ 1,1 g/dL mit über 95-prozentiger Treffsicherheit ein portaler Hochdruck als Genese des Aszites ausschließen. Der Gesamtproteingehalt ist dagegen zur Verifizierung eines kardialen Aszites sehr hilfreich, da dieser ebenso in der Regel einen SAAG $>$ 1,1 g/dL aufweist. Dabei findet sich in nahezu 100 Prozent der Fälle eine Gesamteiweißkonzentration im Aszites von mehr als 2,5 g/dL.

Maligner Aszites: Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung eines malignen Aszites eignen sich die in *Tabelle 3* genannten Parameter. Hier steht in erster Linie die zytologische Untersuchung des Aszitespunkts im Vordergrund. Bei der nahezu 100-prozentigen Spezifität dieser Methode sind falsch-positive Ergebnisse nahezu ausgeschlossen. Eine ähnlich hohe diagnostische Genauigkeit besitzt der Nachweis von CEA, CA125 oder CA19-9 im Aszites. Allerdings ist die Sensitivität dieser Methoden sehr eingeschränkt und es sind daher weitere differenzialdiagnostische Parameter notwendig. So wurde die Bestimmung von Cholesterin, Fibronectin, „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), lösliches humanes Leukozyten-Antigen G (sHLA-G) oder auch eine DNA-Zytometrie beziehungsweise die Telomerase-Aktivität zur Detektion eines malignen Aszites herangezogen. Allerdings ist bislang keine dieser Methoden derzeit für die Routinediagnostik einsetzbar.

Tabelle 3

Parameter zur Erfassung eines malignen Aszites

Parameter	Diskriminationswert	Spezifität (%)	Sensitivität (%)
Aszites-Gesamteiweiß	$>$ 2,5 g/dL	$\sim$ 70	$\sim$ 75
Zytologie	positiv	$\sim$ 100	$\sim$ 80
Tumormarker, z. B. CEA	positiv ($>$ 2,5 ng/ml)	$\sim$ 100	$\sim$ 45
Aszites-Cholesterin	$>$ 45 mg/dL	$\sim$ 70	$\sim$ 80
Aszites/Serum-LDH	$>$ 1,0	$\sim$ 75	$\sim$ 60

Infizierter Aszites: Als größtes Risiko für den Patienten mit portalem Aszites ist die mögliche Entwicklung einer spontan bakteriellen Peritonitis zu nennen, die in etwa 10 bis 20 Prozent der Fälle auftritt und mit einer Mortalität von bis zu 50 Prozent einhergeht. Leitsymptome sind Schmerzen, Fieber und Ikterus. Klinisch inapparente Verläufe sind aber nicht ungewöhnlich (7). Für die Entwicklung einer spontan bakteriellen Peritonitis sind folgende Mechanismen pathophysiologisch entscheidend:

- a) bakterielle Überwucherung des Darmes mit gram-negativen Keimen
- b) Störung der Mukosabarriere mit Erhöhung der intestinalen Permeabilität und
- c) Verminderung der humoralen und komplementvermittelten Infektabwehr.

Letztere bedingt insbesondere eine Reduktion der Opsonisierungskapazität des Aszites, das heißt, Verminderung von phagozytosebegünstigenden Faktoren (vor allem Komplementfaktor C3b).

Bei Verdacht auf infizierten Aszites sollte eine mikrobiologische Kultivierung erfolgen. 250 Granulozyten/mm³ definieren eine spontanbakterielle Peritonitis.

Kasten 2

Hauptkriterien eines hepatorenalen Syndroms (9)

Chronische oder akute Lebererkrankung mit fortgeschrittener Einschränkung der Leberfunktion und portaler Hypertension

- Typ I: Serumkreatinin > 2,5 mg/dL oder GFR < 20 mL/min (Anstieg innerhalb 2 Wochen um > 50 Prozent oder Abfall um 50 Prozent)
Typ II: Serumkreatinin > 1,5 mg/dL oder GFR < 40 mL/min
- Ausschluss von Schock, bakterieller Infektion, Volumenverlust, nephrotoxische Medikation
- Keine nennenswerte Verbesserung der Nierenfunktion (Verminderung des Serumkreatinins auf $\leq 1,5$ mg/dL oder Anstieg der 24 Stunden Kreatinin-Clearance auf mindestens 40 mL/min) nach Absetzen der Diuretika und Volumensubstitution von 1,5 L Glucose 5 Prozent oder NaCl 0,9 Prozent
- Proteinurie < 500 mg/Tag, keine Hämaturie (< 50 Erythrozyten/Gesichtsfeld)
- Sonographischer Ausschluss obstruktiver Nephropathie oder Nierenparenchymerkrankung

Kasten 3

Definitionskriterien eines refraktären portalen Aszites (9)

- **Behandlungsdauer:**
Mindestens für eine Woche intensive kombinierte Diuretikatherapie (idealerweise bis 400 mg/d Spironolacton und bis 160 mg/d Furosemid) sowie Natrium-Restriktion (zumindest Einschränkung auf 88 mmol/d)
- **Fehlendes Ansprechen:**
das heißt Körpergewichtsabnahme < 0,8 kg über vier Tage und Urin-Natriumausscheidung geringer als Natriumzufuhr
- **Frühes Wiederauftreten von Aszites:**
das heißt Aszites Grad 2 oder 3 binnen vier Wochen nach initialer Aszitesmobilisation
- **Diuretikainduzierte Komplikationen:**
 - Diuretika ausgelöste hepatische Enzephalopathie ohne anderweitigen auslösenden Faktor
 - Verschlechterung der Nierenfunktion (Anstieg Serumkreatinin > 100 Prozent auf > 2 mg/dL)
 - Hyponatriämie (Abnahme um > 10 mmol/L auf < 125 mmol/L)
 - Hypo- oder Hyperkaliämie (Ab- oder Zunahme auf < 3 mmol/L oder > 6 mmol/L)

Bei Verdacht auf einen infizierten Aszites sollte am Bett des Patienten Aszitesflüssigkeit (mindestens 10 mL) in Blutkulturflaschen (an- und aerob) inokuliert werden. Da jedoch wertvolle Zeit bis zu einem eventuellen, positiven Kulturergebnis verstreicht, wird die Zahl der Neutrophilen im Aszites bestimmt und bei > 250 Granulozyten/mm³ eine spontan bakterielle Peritonitis angenommen. Alternativ steht seit kurzem mit dem Nachweis der Leukozytenesterase mithilfe einer einfachen Färbemethode, wie sie beim Urinstix verwendet wird, ein preisgünstiges kommerzielles Testverfahren zur Verfügung (8). Sollten sich die viel versprechenden Ergebnisse (positiver und negativer prädiktiver Wert von 98 Prozent beziehungsweise 97 Prozent) in weiteren Studien bestätigen, wird diese Methode als Routinediagnostik eine praxisnahe Verbesserung darstellen. Ein Bakteriaszites wird definitionsgemäß erst durch die mikrobiologische Untersuchung diagnostiziert: Er ist definiert durch < 250 Granulozyten/mm³ und stellt eine Rarität dar.

Bei einer spontanbakteriellen Peritonitis ist überwiegend nur ein Erreger (vor allem gram-negative Bakterien, zum Beispiel E. coli) nachzuweisen. Dagegen ist eine sekundäre Peritonitis, die häufig durch eine intestinale Perforation bedingt ist, meist durch mehrere Keime und in der Regel auch Anaerobier verursacht. Weitere diagnostische Merkmale, die zur Detektion einer sekundären Peritonitis hilfreich sein können, sind eine Alkalische-Phosphatase-Konzentration im Aszites > 240 U/L, ein Aszites-CEA > 5 ng/mL oder aber auch eine gegenüber dem Serum erniedrigte Glucosekonzentration im Aszites (entspricht < 50 mg/dL). Eine spontanbakterielle Peritonitis stellt neben der Verordnung von nichtsteroidalen Antirheumatika eine der häufigsten Ursachen für die Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms dar.

Das hepatorenale Syndrom ist gekennzeichnet durch eine Einschränkung der renalen Perfusion und glomerulären Filtrationsrate sowie eine Oligurie bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und bereits häufig therapierefraktärem Aszites. Die diagnostischen Hauptkriterien gemäß dem Internationalen Aszites Club sind in Kasten 2 dargestellt (9). Das Auftreten eines hepatorenalen Syndroms bedingt eine zusätzliche drastische Verschlechterung der Prognose des Patienten. In Abhängigkeit vom Vorliegen eines Typ I oder II des hepatorenalen Syndroms liegt die mittlere Überlebenszeit nur mehr zwischen ein und sechs Monaten.

Therapie

Empfehlungen werden im Folgenden mit entsprechendem Evidenzgrad (A–D) angegeben (Tabelle 4). Die Stufentherapie des unkomplizierten, das heißt, nicht malignen und nicht infizierten portalen Aszites in Abwesenheit eines HRS, richtet sich nach dessen Schweregrad (Grafik 2) (4).

- Grad 1 wird definiert als minimaler, nur sonographisch verifizierbarer Aszites: keine spezifische Therapie, aber bereits Empfehlung einer Natriumrestriktion, sorgfältige Nachbeobachtung und Kontrolluntersuchungen
- Grad 2 wird definiert als mäßiger Aszites: Therapie durch Natriumrestriktion und Diuretika
- Grad 3 wird definiert als ausgedehnter Aszites: Therapie mithilfe von Natriumrestriktion und Diuretika, idealerweise nach initialer Parazentese. Bei vorbestehender Therapie Adaptation der Medikation beziehungsweise bei therapierefraktärer Situation (Kasten 3) oder Auftreten anderer Komplikationen stationäre Aufnahme des Patienten.

Der traditionell erste Schritt einer Basistherapie besteht in einer diätetischen Restriktion der Natriumzufuhr (Evidenzgrad A). Dabei hat sich gezeigt, dass eine exzessive Restriktion der Natriumzufuhr auf < 40 mmol/Tag den Erfolg einer Aszitestherapie nicht wesentlich verbessert, und daher lediglich eine mode-

Basistherapie eines portalen Aszites:
Natriumrestriktion und Diuretika,
Mittel der ersten Wahl ist
Spironolacton, bei mangelndem
Erfolg zusätzliche Gabe eines
Schleifendiuretikums (zum Beispiel
Torasemid).

**Bestimmung der fraktionellen
Natriumexkretion:**

$$FE_{Na} = \frac{U_{Na} / S_{Na}}{U_{Krea} / S_{Krea}}$$

Tabelle 4

Evidenzgrade und Empfehlungen*

Evidenzgrad	Grad der Empfehlung	Definition
1a	A	Meta-Analyse randomisiert-kontrollierter Studien
1b		Individuelle randomisiert-kontrollierte Studie mit engem Konfidenzintervall
2a	B	Systematische Übersicht aus Kohortenstudien
2b		Individuelle Kohortenstudie oder kontrollierte Studien niedriger Qualität
3a	C	Systematische Übersicht aus Fall-Kontroll-Studien
3b		Individuelle Fall-Kontroll-Studien
4		Fall-Serien, Fall-Kontroll-Studien niedriger Qualität
5	D	Expertenmeinung

* Nach Woolf SH, Sox HC: The expert panel on preventive services: continuing the work of the USPSTF. Am J Prev Med 1991; 7: 326–30.

rate Beschränkung der täglichen Kochsalzzufuhr auf 2 g (88 mmol) empfohlen wird. Der Effekt einer solchen Diät setzt allerdings nur langsam ein und ist in seinem Ausmaß nicht vorhersagbar, sodass stets eine Diuretikatherapie als eigentliche Basistherapie eingeleitet werden sollte. Als Diuretikum der ersten Wahl sollte Spironolacton (oder ein anderer Aldosteronantagonist) eingesetzt werden (Evidenzgrad A). Die Anfangsdosis (100 mg/Tag) kann dabei alle fünf Tage um 50 bis 100 mg gesteigert werden, falls kein adäquates Ansprechen auf die Therapie erkennbar ist (Gewichtsabnahme von < 0,8 kg in den ersten vier Tagen und/oder < 2 kg alle sieben Tage). Alternativ ist infolge des verzögerten Wirkbeginns des Spironolacton nach erst drei bis fünf Tagen die i.v.-Gabe von Kalium-Canrenoat möglich (Evidenzgrad B).

Bei Auftreten einer klinisch relevanten Gynäkomastie kann als Ersatzmedikament auch Amilorid (5 bis 10 mg/Tag) verwendet werden, das jedoch eine geringere therapeutische Wirksamkeit besitzt (Evidenzgrad B). In der klinischen Praxis hat sich bei inadäquatem Therapieerfolg unter Gabe von 200 mg Spironolacton/Tag die zusätzliche Gabe eines Schleifendiuretikums bewährt (Evidenzgrad A). Als Mittel der ersten Wahl kann hierbei Furosemid (initial 20 bis 40 mg/Tag) oder Torasemid (5 mg/Tag) eingesetzt werden. Es gibt dabei einige Arbeiten, die für Torasemid bei der Aszitesbehandlung des Zirrhotikers bessere Ergebnisse hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen zeigen konnten (10) (Evidenzgrad A).

Bei mangelhaftem Therapieerfolg ist eine stufenweise Dosiserhöhung bis zur jeweiligen Maximaldosis (beispielsweise 400 mg/Tag Spironolacton, 160 mg/Tag Furosemid oder 40 mg/Tag Torasemid) angezeigt. Als hilfreich für die Beurteilung des möglichen Ansprechens einer Diuretikatherapie hat sich die Bestimmung der fraktionellen Natriumexkretion (FE_{Na}) erwiesen (Evidenzgrad B). Bei einer FE_{Na} von < 0,2 Prozent ist ein Therapieerfolg von Diuretika nicht mehr wahrscheinlich. Ferner dient die Bestimmung der Urin-Natrium-Exkretion dazu, die Compliance bezüglich der Natrium-Restriktion zu überprüfen. So halten Patienten mit > 88 mmol Urin-Natrium/Tag und fehlender Abnahme der Aszitesmenge sicher keine adäquate Diät ein.

Als zusätzliche supportive Maßnahme kann das Einhalten von Bettruhe die Ausschwemmung eines portalen Aszites unterstützen, da diese zu einer Erhöhung des zentralen, effektiven Blutvolumens führt und damit die Natriumausscheidung verstärkt (Evidenzgrad A). Als oberer Grenzwert für die Ausschwemmung eines Aszites gilt, dass bei Patienten ohne periphere Ödeme die Gewichtsabnahme $\leq$ 500 g/Tag, bei Patienten mit peripheren Ödemen $\leq$ 1000 g/Tag betragen sollte. Als Kontraindikationen für die Durchführung einer

Wenn möglich sollte eine totale Parazentese durchgeführt werden. Die Substitution von Albumin (6–8g/L) bei > 5 Liter Aszitespunktion ist Pflicht.

TIPS ist eine gute Therapieoption bei refraktärem Aszites.

Das Auftreten eines portalen Aszites impliziert die Überprüfung der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Dies ist die einzige kurative Therapieform.

Bei Serum-Natrium < 125 mmol/L sollte die Trinkmenge beschränkt werden.

Diuretikatherapie gelten eine Hyponatriämie von < 125 mmol/L, eine hepatorenal bedingte Abnahme der Natrium-Exkretion auf < 30 mmol/Tag, eine Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin > 1,5 mg/dL (oder Kreatinin-Clearance < 40 mL/min), eine akute oder ausgeprägte Enzephalopathie sowie eine akute bakterielle Infektion.

Bei Aszites Grad 3 und insbesondere bei Vorliegen eines prall gespannten Abdomens sollte eine großvolumige Parazentese durchgeführt werden (Evidenzgrad A). Dabei sollte eine komplette Entfernung der Aszitesmenge angestrebt werden, ist jedoch auch die Parazentese bis 6 Liter als adäquat anzusehen. Allerdings erscheint die totale Parazentese genauso sicher, nebenwirkungsarm und effektiv zu sein wie eine wiederholte Parazentese kleinerer Aszitesmengen (Evidenzgrad B). Ferner erbringt eine totale Parazentese eine deutliche palliative Entlastung und verbessert außerdem die Erfolgsaussichten der nachfolgenden Diuretikatherapie. Begleitend muss eine Plasmavolumenexpansion (Evidenzgrad A), idealerweise mithilfe von Albumin (i.v. 6 bis 8 g/L Aszitespunktat) (Evidenzgrad D), durchgeführt werden, um die Entwicklung eines so genannten Postparazentese-Zirkulationsversagens zu verhindern. Dies tritt in der Regel am fünften bis siebtem Tag nach der Aszitespunktion auf (11).

Neuere Untersuchungen zeigen, dass eventuell auch geringere Substitutionsmengen genügen. Allerdings sollte dies erst prospektiv bestätigt werden. Bei Punktatmengen von weniger als 5 Litern ist eine Albuminsubstitution nicht zwingend erforderlich. Alternativ kann auch ein synthetischer Plasmaexpander, zum Beispiel Dextran-70, verwendet werden (Evidenzgrad B). Die wiederholte Durchführung einer totalen Parazentese ist auch eine Therapieoption bei therapie-refraktärem Aszites (Definition siehe *Kasten 3*). Parallel sollten die Patienten weiterhin mithilfe der Basistherapeutika behandelt werden, um die Häufigkeit der Parazentesen zu reduzieren (Evidenzgrad A).

Werden die wiederholten Parazentesen vom Patienten nicht mehr toleriert oder sind mehr als drei Parazentesen pro Monat nötig, ist an die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) zu denken (12) (Evidenzgrad A). Dagegen wird die Anwendung eines peritoneo-venösen Shunts (PVS) aufgrund der hohen Rate an Komplikationen nicht mehr empfohlen oder bleibt als Ultima-ratio-Spezialindikationen vorbehalten (Evidenzgrad D).

Ein TIPS entspricht einem Seit-zu-Seit-Shunt, indem ein intrahepatischer Pfortaderast mit einer Lebervene durch einen Stent verbunden wird. Dadurch wird eine suffiziente Dekompression der portal-venösen Zirkulation erzielt, die in der Regel zu einer Korrektur der hämodynamischen Dysregulation sowie einer deutlichen Verbesserung der Nierenfunktion und damit der renalen Wasser- und Natriumausscheidung führt. Allerdings sollte das Verfahren nicht bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Child-Stadium C, hepatischer Enzephalopathie, Serum-Bilirubin > 5 mg/dL, älteren Patienten (> 70. Lebensjahr), schwergradiger pulmonaler Hypertonie oder vorbestehender, organischer Herz-/Nierenerkrankung eingesetzt werden. Außerdem gilt es festzuhalten, dass sich durch einen TIPS zwar die Ausschwemmung eines Aszites verbessern lässt, aber bisher keine eindeutige Verbesserung der Überlebenszeit bei Patienten mit therapieresistentem Aszites nachgewiesen werden konnte (13). Dies ist allein für die Lebertransplantation berichtet, weswegen frühzeitig bereits mit dem ersten Auftreten von Aszites und/oder Erreichen eines Child-Stadium B stets an die Evaluation dieser Möglichkeit gedacht werden sollte (Evidenzgrad A).

Das Auftreten einer Verdünnungshyponatriämie zeigt eine zunehmende Dekompensation der Homöostase im Wasserhaushalt an, ist häufig mit einer abnehmenden Nierenfunktion assoziiert und geht mit einer Verschlechterung der Prognose einher. Die vormalig strikte Empfehlung einer Flüssigkeitsrestriktion auf 1 bis 1,5 Liter/Tag wurde auf Patienten mit < 125 mmol/L Serumnatrium beschränkt, da hierdurch ansonsten auch eine Verschlechterung der Nierenfunktion ausgelöst werden kann (14) (Evidenzgrad D).

Einen neuen Therapieansatz bieten oral-verfügbare, selektive V2-Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, die als so genannte Aquaretika via Hemmung der

Kasten 4

Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie einer spontanbakteriellen Peritonitis

● **Prophylaxe**

- bei oberer gastrointestinaler Blutung
oral Norfloxacin, 400 mg/12 h, mindestens für sieben Tage

alternativ:
systematische Antibiotika
(Ceftriaxon oder Ciprofloxacin, Ofloxacin, Amoxicillin-Clavulansäure)
- Leberzirrhose und Aszites ohne gastrointestinale Blutung
Post-SBP: kontinuierlich Norfloxacin 400 mg/Tag

alternativ:
Ciprofloxacin (750 mg/Woche)
Ohne SBP in Vorgeschichte, aber mit 10 g Eiweiß/L Aszites: keine Prophylaxe nötig
< 10 g Eiweiß/L Aszites:
kein Konsensus, aber sinnvoll

● **Therapie sobald Granulozyten > 250/mm³**

- Einleitung empirischer Therapie mit Cefotaxim: mindestens 2 g/12 h, mindestens fünf Tage

alternativ:
Ceftizoxim, Ceftriaxon, Ceftazidim
oder bei unkomplizierter SBP
keine Vormedikation mit Quinolonen;
oral Ofloxacin möglich

ADH-Wirkung, eine ausgeprägte Steigerung des Urinvolumens induzieren. Dadurch lässt sich eine gute Aszitesmobilisation mit konsekutiver Körpergewichtsabnahme und Korrektur des Serum-Natrium erzielen (Evidenzgrad A) (15, 16). Diese Substanzklasse ist bisher hierfür in Deutschland nicht zugelassen.

Bei Vorliegen eines hepatorenenalen Syndroms ist auf die Fortsetzung einer Diuretikatherapie zu verzichten, da dadurch ohnehin keine wesentliche Steigerung der Natriumexkretion mehr erreicht werden kann (Evidenzgrad A). Zur gezielten Therapie des hepatorenenalen Syndroms gibt es bisher leider keine klar definierten Therapierichtlinien. Dennoch gilt festzuhalten, dass das hepatorenale Syndrom prinzipiell pharmakologisch reversibel ist und insbesondere der Einsatz von V1-Vasopressin-Analoga oder anderen Vasokonstriktoren erfolgversprechend ist (Übersicht bei 17). Dabei sollte eine Mindesttherapiedauer von 10 bis 15 Tagen sowie eine begleitende Gabe von Albumin angestrebt werden.

Empfehlungen hinsichtlich Prophylaxe und Therapie einer spontanbakteriellen Peritonitis sind in **Kasten 4** aufgelistet (7). Für die Therapiesteuerung ist ausschlaggebend, dass die Verminderung der Granulozytenzahl um mehr als 90 Prozent binnen 48 Stunden nach Start der Antibiose mit einer besseren Prognose einhergeht (Evidenzgrad B). Daher ist zur Evaluation des Therapieerfolgs neben der klinischen Beurteilung eine Kontrollpunktion des Aszites (zum Beispiel nach 48 Stunden) wünschenswert. Als Therapieversagen gilt dabei eine Abnahme der Granulozytenzahl um nur 25 Prozent oder weniger beziehungsweise die klinische Verschlechterung des Patienten. Danach sollte eine Änderung der Antibiose entsprechend dem vorliegenden Keimspektrum und der Resistenztestung erfolgen.

Schließlich sei erwähnt, dass bei Auftreten einer spontanbakteriellen Peritonitis eine Plasmaexpansion mit Albumin (1,5 g/kg KG am Tag 1 und 1 g/kg KG am Tag 3) zusätzlich zur antibiotischen Behandlung das Auftreten eines Nierenversagens signifikant reduzieren und das Überleben der Patienten verbessern kann (18) (Evidenzgrad B).

Aufgrund der hohen Rezidivrate von 40 bis 70 Prozent innerhalb eines Jahres ist eine lebenslange Rezidivprophylaxe (beziehungsweise bis zur Lebertransplantation) indiziert, die nachgewiesenermaßen das Überleben dieser Patienten deutlich verbessert (Evidenzgrad A).

Manuskript eingereicht: 5. 7. 2005, revidierte Fassung angenommen: 2. 6. 2006

Die Autoren versichern, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors vorliegt.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2006; 103(28–29): A 1972–81.

Literatur

1. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E: Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468–75.
2. Henriksen JH, Ring-Larsen H: Ascites formation in liver cirrhosis: the how and the why. *Dig Dis* 1990; 8: 152–62.
3. Arroyo V, Fernandez-Esparrach G, Gines P: Diagnostic approach to the cirrhotic patient with ascites. *J Hepatol* 1996; 25 (Suppl. 1): 35–40.
4. Moore KP, Wong F, Gines P et al.: The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258–66.
5. Cardenas A, Chopra S: Chylous ascites. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1896–900.
6. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG: The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117: 215–20.
7. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM, International Ascites Club: Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142–53.
8. Castellote J, Lopez C, Gornals J et al.: Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003; 37: 893–6.
9. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al.: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164–76.
10. Gerbes AL, Bertheau-Reitha U, Falkner C, Jungst D, Paumgartner G: Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. *J Hepatol* 1993; 17: 353–8.
11. Gines P, Guevara M, De Las HD, Arroyo V: Review article: albumin for circulatory support in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 5 (Suppl 5): 24–31.
12. Boyer TD: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 2003; 124: 1700–10.
13. Saab S, Nieto J, Runyon B A: TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 3(CD 004889). 2004.
14. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet D, Hamon G, Jimenez W, Martin PY, Schrier RW: Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28: 851–60.
15. Arroyo V: Clinical need for antidiuretic hormone antagonists in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 13–5.
16. Gerbes AL, Gulberg V, Gines P et al.: Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology*. 2003; 124: 933–9.
17. Wiest R, Lock G: Das hepatorenale Syndrom: Pathophysiologie und Therapie. *Notfall- und Intensivmedizin* 2003; 40:13–33.
18. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al.: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403–9.

Anschrift für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. med. Reiner Wiest
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum
93042 Regensburg
E-Mail: reiner.wiest@klinik.uni-regensburg.de

Fragen zur zertifizierten Fortbildung (nur eine Antwort pro Frage ist jeweils möglich, zu suchen ist dabei die am ehesten zutreffende Antwort)

Frage 1:

Welcher Parameter ist am besten geeignet, um einen portalen Aszites zu identifizieren?

- a) Serum-Aszites-Albumin-Gradient
- b) Gesamteiweiß im Aszites
- c) Gesamtalbumin im Aszites
- d) Aszites/Serum-Albumin
- e) Aszites/Serum-Gesamteiweiß

Frage 2:

Was muss nach diagnostischer Punktion bei Verdacht auf eine spontan bakterielle Peritonitis im Aszites neben der Neutrophilenzahl noch unbedingt evaluiert werden?

- a) Lactatdehydrogenase im Aszites
- b) Zytologie
- c) Mikrobiologisches Wachstum in an- und aerober Kulturflasche
- d) lösliches humanes Leukozyten-Antigen G (sHLA-G)
- e) vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Frage 3:

Ab welcher Granulozytenzahl im Aszites ist definitionsgemäß von einer spontan bakteriellen Peritonitis auszugehen?

- a) $> 50/\text{mm}^3$
- b) $> 100/\text{mm}^3$
- c) $> 150/\text{mm}^3$
- d) $> 200/\text{mm}^3$
- e) $> 250/\text{mm}^3$

Frage 4:

Wie wird spezifisch ein maligner von einem portalen Aszites unterschieden?

- a) Zytologie
- b) Gesamteiweiß im Aszites
- c) Glucose im Aszites
- d) Lactatdehydrogenase im Aszites
- e) mikrobiologische Kultur

Frage 5:

Auf welche Menge Natrium beschränken Sie die orale Zufuhr bei einem Zirrhosepatienten mit Aszites?

- a) 0,5 g (22 mmol)
- b) 1 g (44 mmol)
- c) 2 g (88 mmol)
- d) 3 g (132 mmol)
- e) 5 g (220 mmol)

Frage 6:

Welches Diuretikum ist Mittel der ersten Wahl für die Therapie eines portalen Aszites?

- a) Furosemid
- b) Spironolacton
- c) Torasemid
- d) Xipamid
- e) Amilorid

Frage 7:

Wie kann man möglicherweise das Ansprechen auf eine Diuretikatherapie vorhersagen?

- a) fraktionale Natrium-Exkretion
- b) Aszitesmenge
- c) Serum-Kreatinin
- d) Child-Pugh-Punkte
- e) Serum-Natrium

Frage 8:

Welche Menge Albumin substituieren Sie nach einer Parazentese von 10 Litern?

- a) 20–40 g
- b) 40–60 g
- c) 60–80 g
- d) 80–100 g
- e) egal

Frage 9:

Was gilt als Kontraindikation für die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts?

- a) Serum-Kreatinin $> 1,5 \text{ mg/dL}$
- b) hepatische Enzephalopathie
- c) Child Stadium B
- d) diuretikaresistenter Aszites
- e) Alkoholabusus

Frage 10:

Wie lange soll eine Rezidivprophylaxe nach Ausheilung einer spontan bakteriellen Peritonitis durchgeführt werden?

- a) bis zur Rekompensation (kein Aszites mehr nachweisbar)
- b) abhängig vom klinischen Verlauf
- c) nach Wunsch des Patienten
- d) lebenslang
- e) abhängig von Aszites-Albumingehalt

Deutsches Ärzteblatt cme

Wichtiger Hinweis

Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: www.aerzteblatt.de/cme

Einsendeschluss ist der 1. September 2006.

Einsendungen, die per Brief oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden.

Die Lösungen zu dieser cme-Einheit werden in Heft 37/2006 an dieser Stelle veröffentlicht.

Die cme-Einheit „Diagnostik depressiver Störungen“ (Heft 25/2006) kann noch bis zum 4. August 2006 bearbeitet werden.

Für Heft 33/2006 ist das Thema „Das akute Abdomen aus internistischer Sicht“ vorgesehen.

Lösungen zur cme-Einheit in Heft 21/2006:

Pu1 T, Beuers U: Leitsymptom Juckreiz: 1/a, 2/b, 3/a, 4/a, 5/c, 6/a, 7/b, 8/b, 9/c, 10/a