

Diagnostik und Therapie des hepatorenalen Syndroms

Sandra Blomeyer^{*#}, Bartosz Tyczynski^{*}, Guido Gerken^{*}, Ali Canbay^{*#}

Patienten mit fortgeschrittener dekompensierter Leberzirrhose erleiden häufig auch ein akutes Nierenversagen – das hepatorenale Syndrom ist eine Ursache dafür. Durch eine reduzierte Nierenperfusion ist die Funktion des Organs eingeschränkt, die Prognose ist schlecht. Lesen Sie hier, was bei Diagnostik und Therapie dieser lebensbedrohlichen Erkrankung zu beachten ist – je schneller der Patient behandelt wird, desto größer sind seine Überlebenschancen.



Der konkrete Fall

Anamnese | Ein 46-jähriger Patient mit bekannter Leberzirrhose stellt sich aufgrund

- ▶ einer Bauchumfangszunahme,
- ▶ zunehmender körperlicher Schwäche und
- ▶ reduzierter Urinausscheidung

im Krankenhaus vor. Der Patient ist bereits in der Lebertransplantationsambulanz der Klinik bekannt; hier wurde er vor einem Jahr aufgrund einer äthyltoxischen Leberzirrhose mit rezidivierenden hydropischen Dekompensationen evaluiert. Er wurde zur Lebertransplantation bei Eurotransplant nach Einhaltung der Abstinenzkriterien gelistet. Zur weiteren Diagnostik und Therapie nehmen wir den Patienten auf.

Untersuchungen | In der körperlichen Untersuchung zeigt sich ein kachektischer Patient in reduziertem Allgemeinzustand mit aufgetriebenem Abdomen und Beinödemen, ohne klinische Blutungszeichen, mit mäßiger arterieller Hypotonie (90/60 mmHg) bei normofrequentem Sinusrhythmus. Es besteht kein Fieber. Laborchemisch zeigen sich

- ▶ deutlich erhöhte Retentionsparameter,
- ▶ eine Hypoalbuminämie und
- ▶ eine Infektkonstellation mit deutlich erhöhtem CRP und Procalcitonin.

Sonografisch finden sich die Zeichen einer kleinknotigen Leberzirrhose mit portaler Hypertension und ausgeprägten Mengen an Aszites. Die Nieren sind beidseits normal groß und ohne Harnstauungszeichen. Die Beurteilung des Aszites erbringt ein Transsudat mit deutlich erhöhter Granulozytenzahl, die mikrobiologische Aufarbeitung den Nachweis von Enterokokkus faecalis. Der Urinstatus zeigt eine geringe Erythro- und Leukozyturie, Nitrit negativ, fehlende Proteinurie.

Diagnose, Therapie und Verlauf | Die Diagnose lautet: dekompensierte Leberzirrhose äthyltoxischer Genese im Child-Pugh Stadium C (10 Punkte) mit Nachweis einer spontan bakteriellen Peritonitis (SBP) und akutem Nierenversagen gemischt prärenal und hepatorenaler Genese. Zunächst erfolgen

- ▶ die intravenöse Flüssigkeitssubstitution mit kristalloider Lösung,
- ▶ Absetzen der Diuretika,
- ▶ empirische, im Verlauf resistenzgerechte Antibiotikatherapie und
- ▶ intravenöse Humanalbumingabe unter Bilanzierung und hämodynamischem Monitoring auf der Überwachungsstation (Intermediate Care Station, IMC).

Die hämodynamische Situation kann ohne signifikante Zunahme der Diurese oder Regredienz der Retentionsparameter rasch gebessert werden – es folgt die Einleitung einer intravenösen Terlipressintherapie. Im Verlauf normalisieren sich die Retentionsparameter (▶ **Abb. 1**). Die Sanierung der SBP ist jedoch schwierig und langwierig – mit gehäuft notwendigen Parazentesen und vergeblichen Auslassversuchen des Terlipressin. Letztendlich wird unter intraperitonealer Vancomycingabe die SBP saniert und eine anhaltende Rekompensation erreicht. Der Patient wird mit einer Chinolon-Dauerprophylaxe entlassen. Nach mikrobiologischer Konsolidierung erfolgt nun weiterhin die regelmäßige Kontrolle in der Lebertransplantationsambulanz.

Diskussion | Ein akutes Nierenversagen tritt bei Patienten mit fortgeschrittener, dekompensierter Leberzirrhose häufig auf und kann verschiedene Ursachen haben. Für eine kausale Therapie (Lebertransplantation) ist eine Infektsanierung essenziell. Auch die Normalisierung der Nierenfunktion beeinflusst das Überleben nach Transplantation entscheidend. Bei rezidivierenden hydropischen Dekompensationen sollte man als Überbrückungsmaßnahme bis zur Transplantation erwägen, einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) im infektfreien Intervall anzulegen.

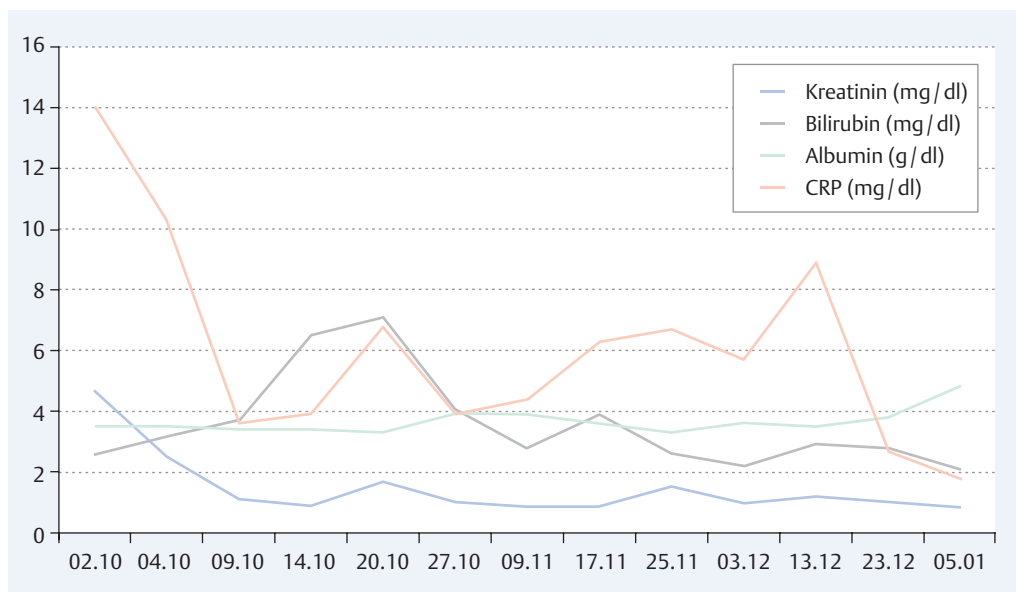
Hintergrund und Definition

Nierenversagen bei Lebererkrankung | Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine Ursache des akuten

* Autoren des Hauptteils

Autoren des konkreten Falls

Abb. 1 Zeitlicher Verlauf der Laborparameter des Patienten unter der Therapie (Kreatinin, Bilirubin, Albumin, CRP).



Nierenversagens bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung. Eine rasche Diagnose und Therapie haben entscheidenden Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Vor allem sind Patienten mit portaler Hypertension bei Leberzirrhose betroffen. Ein HRS kann aber auch bei Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis oder seltener bei diffuser Lebermetastasierung auftreten.

Das HRS ist eine potenziell reversible Einschränkung der Nierenfunktion, die durch reduzierte Nierenperfusion bei schwerem Leberschaden hervorgerufen wird. Es ist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert.

Typ I und II | Die deutschen und internationalen Leitlinien und die meisten Publikationen unterscheiden zwei Formen: Das HRS Typ I, das durch eine rasche Verschlechterung der Nierenfunktion mit Anstieg des Serumkreatinins über 2,5 mg/dl innerhalb von 2 Wochen charakterisiert ist. Das HRS Typ II präsentiert sich durch ein moderates Nierenversagen mit Serumkreatininwerten zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl und langsam fortschreitendem Verlauf, häufig assoziiert mit Aszites [1, 10–12].

Pathogenese

Arterielle Vasodilatation | Zentraler Pathomechanismus des HRS scheint die portale Hypertension zu sein, die eine arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet begünstigt. Eine erhöhte Produktion an Vasodilatoren, v. a.

- ▶ Stickstoffmonoxid-(NO) Synthesen,
- ▶ Kohlenmonoxid oder
- ▶ endogener Cannabinoide

in der splanchnischen Zirkulation ist einer der entscheidenden Faktoren hierfür. In den frühen

Stadien der Leberzirrhose kompensiert ein erhöhtes Herzzeitvolumen diese vasodilatatorischen Effekte. Mit zunehmender Verschlechterung der Leberfunktion ist dieser Mechanismus in Form einer hyperkinetischen kardialen Antwort überlastet – der Abfall des systemischen Gefäßwiderstands kann nicht mehr adäquat kompensiert werden. Es kommt zu einer Reduktion des effektiven Blutvolumens und des mittleren arteriellen Blutdrucks. Eine Gegenregulation durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems führt zu einer Erhöhung des prärenalen Gefäßwiderstands. Als Folge vermindert sich die renale Perfusion, die glomeruläre Filtrationsrate und die Natriumausscheidung (häufig unter 10 mg/d) werden reduziert. Unter dem Einfluss von NO, das vermutlich durch bakterielle Translokation aus dem Intestinum gebildet wird, wird eine Vasodilatation im splanchnischen Gefäßsystem aufrecht erhalten [2, 3].

Zirrhose Kardiomyopathie | Als wesentlicher pathogenetischer Faktor für das HRS wird zunehmend die zirrhose Kardiomyopathie hervorgehoben. Verschiedene Mechanismen wie eine Herabregulation der β -Rezeptoren an den Kardiomyozyten durch

- ▶ hohe Noradrenalinlevel,
- ▶ erhöhte NO- und TNF- α (Tumornekrosefaktor- α)-Spiegel sowie
- ▶ vermehrte endogene Cannabinoide

sind in die Entstehung der zirrhosen Kardiomyopathie involviert [4]. In fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose kommt es häufig zu dieser Erkrankung. Sie kann auch die Entwicklung eines HRS beschleunigen: Weil sich das Herzzeitvolumen nicht steigert, verschlechtert sich das effektive Blutvolumen weiter und der systemische Gefäßwiderstand wird reduziert [5].

Auslöser des HRS | Bakterielle Infektionen wie die spontane bakterielle Peritonitis oder gastrointestinale Blutungen können das HRS auslösen. Ein HRS tritt allerdings auch häufiger bei Patienten mit bereits vorab zugrundeliegender Nierenerkrankung auf.

Auch die durch Gabe von NSAR (nicht steroidalen Antirheumatika) ausgelöste Cyclooxygenase-Inhibition kann bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ein HRS-ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Daher sind diese Medikamente kontraindiziert [6].

Die Pathogenese des hepatorenalen Syndroms ist in ► **Abb. 2** schematisch dargestellt.

Epidemiologie

Inzidenz | Die Inzidenz des HRS liegt bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites im ersten Jahr bei 18% und nach 5 Jahren bei 39% [7]. Patienten mit Hyponatriämie und hoher Plasma-Renin-Aktivität zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko. Interessanterweise ist bei Patienten mit Leberzirrhose aufgrund einer primär biliären Zirrhose das Risiko für Aszites und HRS deutlich verringert. Bei Patienten mit akuter alkoholischer Hepatitis beträgt die Inzidenz des HRS in einer Studie hingegen ca. 27% [8].

Weitere Ursachen für Nierenversagen | Bei Patienten mit Leberzirrhose ist das hepatorenale Syndrom allerdings nur eine von mehreren möglichen Ursachen des Nierenversagens, die ca. 13% ausmacht. Weitere Ursachen sind das infektgetriggerte Nierenversagen mit 46%, das prärenale Nierenversagen mit 32% und parenchymatöse Nierenerkrankungen wie die Glomerulonephritis mit 9% Häufigkeit [9].

Diagnostik

Ausschlussdiagnostik | Es gibt kein diagnostisches Verfahren, das die Diagnose eines HRS sichern kann. Deshalb muss es durch eine komplexe Ausschlussdiagnostik identifiziert werden. Die diagnostischen Kriterien wurden durch den internationalen Aszitesclub (IAC) 1996 definiert und haben trotz ihrer Limitationen ihre Gültigkeit [10].

Beim HRS handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose bei Patienten mit Leberzirrhose oder alkoholischer Steatohepatitis und Niereninsuffizienz, definiert als eine Kreatinin-erhöhung über 1,5 mg/dl.

Ausschlusskriterien | Diverse Erkrankungen, die zu einer Niereninsuffizienz führen können, müssen ausgeschlossen werden. Z. B.:

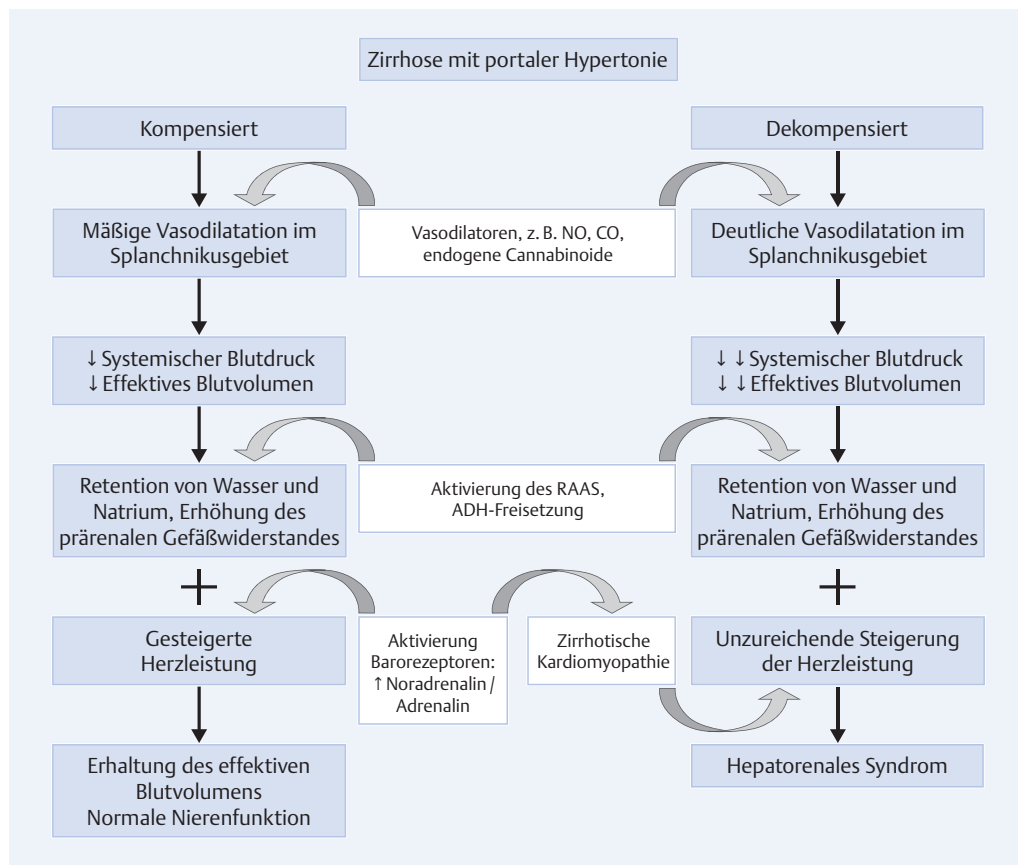


Abb. 2 Schematische Darstellung pathophysiologischer Veränderungen und Gegenregulationsmechanismen bei kompensierter Zirrhose im Vergleich zur dekomensierten Zirrhose (NO: Stickstoffmonoxid, CO: Kohlendioxid, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; ADH: antidiuretisches Hormon).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 1 Diagnostische Kriterien des hepatorenalen Syndroms.

positive Kriterien	negative Kriterien (Ausschlusskriterien)
Leberzirrhose oder alkoholische Steatohepatitis	Schockgeschehen
Serumkreatinin > 1,5 mg/dl	Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten
fehlende Normalisierung des Serumkreatinins trotz: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Absetzen aller Diuretika ▶ Volumenexpansion ▶ adäquate Albuminsubstitution (1 g/kg Körpergewicht/d) 	Parenchymatöse Nierenerkrankung: <ul style="list-style-type: none"> ▶ fehlende Proteinurie (<500 mg/d) ▶ unauffälliges Urinsediment ▶ normale Nierensonografie

- ▶ Schockgeschehen
 - ▶ Einnahme nephrotoxischer Medikamente
 - ▶ parenchymatöse Nierenerkrankung (▶ **Tab. 1**)
- Patienten mit einem HRS zeigen in der Regel eine Oligurie, die aber als Kriterium nicht vorliegen muss, da gerade zu Beginn der Erkrankung das Urinvolumen noch normal sein kann. Außerdem sollte die diuretische Therapie für mindestens 2 Tage pausiert werden, mit adäquater intravenöser Volumenexpansion durch Albumin [1].

Diagnostische Schwierigkeiten | In der Praxis ist eine schnelle Umsetzung dieses diagnostischen Verfahrens meist schwierig.

Eine Manipulation an der Harnblase (z. B. Blasenkatheter) oder eine begleitende schwere Koagulopathie können zu einer (Mikro-)Hämaturie oder granulären Castformationen aufgrund der Hyperbilirubinämie führen, ohne dass eine parenchymatöse Nierenerkrankung vorliegt.

Dies erschwert die Beurteilung des Urinsediments. Andererseits treten bei den meisten Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung Mischformen zwischen HRS und anderen Formen des Nierenversagens auf. Zudem führt ein prolongiertes HRS zu einer akuten tubulären Nekrose mit tubulärer und nicht mehr nur funktioneller Nierenschädigung. Daher stellt sich die Frage: Sollte man zunächst andere Ursachen behandeln und erst bei fehlender oder nur geringfügiger Besserung der Niereninsuffizienz eine HRS-spezifische Therapie beginnen? Oder sollte ein multimodaler Therapieansatz gewählt werden, um bei diesen lebensbedrohlich erkrankten Patienten keinen Zeitverlust zu riskieren? Salerno et al. zeigten, dass ca. ein Drittel der Patienten mit HRS-Diagnose formal nicht alle oben aufgeführten diagnostischen Kriterien erfüllten, aber dennoch auf eine Vasokonstriktortherapie ansprachen [13].

Serumkreatinin- und Harnstoff | Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung ist häufig die Muskelmasse reduziert. In diesen Fällen müssen Referenzbereiche des Serumkreatinins zur Diagnose eines Nierenversagens nach unten

korrigiert werden. Der in den gültigen Diagnosekriterien aufgeführte Grenzwert von 1,5 mg/dl kann bei vielen Patienten die Diagnose und notwendige HRS-Behandlung verzögern. Die Konzentration des Serumharnstoff ist bei diesen Patienten abhängig von der Proteinzufuhr sehr variabel – als Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion ist sie ebenfalls ungeeignet.

Urin-Biomarker | Andere Parameter (z. B. vermindertes Urin-Natrium) können zwar eine Aussage über die Prognose geben. Sie sind aber nicht ausreichend, um bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung zwischen unterschiedlichen Formen des akuten Nierenversagens zu unterscheiden. Neuere Urin-Biomarker wie

- ▶ Neutrophil-Associated Lipocalin (uNGAL),
- ▶ Interleukin-18 (IL-18),
- ▶ kidney-injury-molecule-1 (KIM-1) und
- ▶ liver-type fatty acid binding protein (L-FABP)

scheinen interessante Parameter für die Unterscheidung zwischen HRS und anderen Formen des akuten Nierenversagens zu sein. Allerdings sind hier noch weitere Studien erforderlich [14, 15].

Kinetik von Retentionsparametern und Diurese | Unter Hepatologen wird seit Jahren eine Anpassung der diagnostischen Kriterien für das HRS diskutiert – mit unterschiedlichen Vorschlägen für neue Untergrenzen der konventionellen Retentionsparameter. Möglicherweise ist jedoch für die Prognose bei fortgeschrittener Lebererkrankung die kurzfristige Kinetik von Retentionsparametern und Diurese noch wichtiger. Dies hat das Acute Kidney Injury Network (AKIN) vorgeschlagen. Hier wird das akute Nierenversagen als abrupte Verschlechterung der Nierenfunktion definiert (innerhalb von 48 h). Dabei steigt das Serumkreatinin um mindestens 0,3 mg/dl an oder die Urinausscheidung vermindert sich um mehr als 0,5 ml/kg/h für mehr als 6 Stunden [16, 17].

Diagnose der zirrhotischen Kardiomyopathie | Zunehmenden Stellenwert nimmt auch die Diagnostik der zirrhotischen Kardiomyopathie ein: Diese verschlechtert die Prognose der Patienten deutlich und begrenzt dadurch auch mögliche Therapieoptionen des HRS wie Lebertransplantation und TIPS-Anlage [18, 19].

Medikamentöse Therapie

Verbesserung der Leberfunktion | Die optimale Therapie des HRS beruht auf der Verbesserung der Leberfunktion, die allerdings ohne Transplantation nur bei einem geringen Anteil der Patienten erreicht werden kann. Eine Verbesserung ist meist nur bei alkoholischer Hepatitis durch Abstinenz von Alkohol oder bei Hepatitis B/C durch antivirale Therapie möglich. Häufig ist kurzfristig keine verbesserte Funktion erreichbar, sodass eine medikamentöse Therapie des HRS notwendig wird.

Human-Albumin-Infusionen | Im folgenden Kapitel wird für die Therapie nicht zwischen HRS Typ I und Typ II unterschieden – dies ist in der täglichen Praxis von geringer klinischer Relevanz und führt eher zu unnötiger Verzögerung. Die Therapie der ersten Wahl ist die kombinierte Gabe von

- ▶ Human-Albumin-Infusionen (1 g/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 100 g/d) und
- ▶ einer Vasokonstriktortherapie.

Die Kombinationstherapie ist der alleinigen Therapie mit Albumin deutlich überlegen.

Auch die alleinige Therapie mit Terlipressin als Vasokonstriktor ohne Substitution von Humanalbumin scheint der Kombinationstherapie unterlegen zu sein. Allerdings wurde dies nur in einer kleinen Fall-Kontroll-Studie gezeigt [1]. Eine alternative Therapie mit anderen Plasmaexpandern ist beim HRS wenig untersucht und kann nach der aktuellen Datenlage nicht empfohlen werden. Eine kleine Fallserie beschreibt die sichere Therapie des HRS mit Gelafundin und Terlipressin, allerdings ohne direkten Vergleich zur Therapie mit Humanalbumin [20]. Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass der positive Effekt der Therapie mit Humanalbumin nicht ausschließlich auf die Plasmaexpansion zurückzuführen ist. Auch die Bindung von proinflammatorischen Substanzen wie Lipopolysacchariden, NO und Prostaglandinen spielt eine Rolle [21, 22].

Hydroxyäthylstärke | Eine Therapie mit Hydroxyäthylstärke bei Patienten mit Niereninsuffizienz führte in intensivmedizinischen Fällen zu einer deutlichen Verschlechterung der Nierenfunktion mit erhöhter Mortalität, sodass sich diese Therapie verbietet [23].

Terlipressin | Zahlreichen Studien und Metaanalysen konnten die Wirksamkeit von Terlipressin auf die Verbesserung der Nierenfunktion belegen – insbesondere bei Typ I-HRS. Die Mortalität wurde zwar nicht durchgehend reduziert, allerdings gab es einen tendenziellen Überlebensvorteil. Das Typ II-HRS ist in diesen Studien eher unterreprä-

sentiert. Allerdings zeigte sich bei diesem Typ häufig keine Verbesserung der Nierenfunktion und Mortalität. Terlipressin hat eine niedrige Nebenwirkungsrate von ca. 6,8%. Die wesentliche Nebenwirkung sind ischämische Ereignisse [24]. Relevante Kontraindikationen sind daher

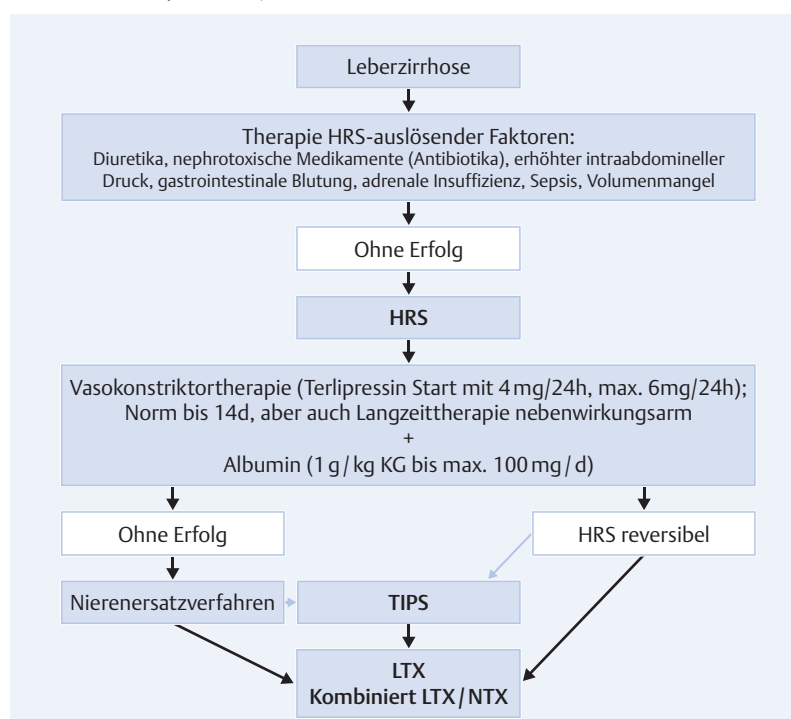
- ▶ symptomatische koronare Herzerkrankungen,
- ▶ nicht behandelte arterielle Hypertonie,
- ▶ Herzrhythmusstörungen und
- ▶ symptomatische periphere Gefäßerkrankungen.

Terlipressin: Dosierung und Dauer | Häufig wird Terlipressin als Bolusapplikation verabreicht. Jedoch hat eine kontinuierliche Infusion scheinbar geringere Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit [25].

Terlipressin-Dosierung: initial 2–4 mg/d für mindestens 3 Tage, Maximaldosierung: 8–12 mg/d [1].

Die Therapie spricht an, wenn die Diurese zunimmt und das Serumkreatinin abfällt. Ist dies nach 3 Tagen nicht zu verzeichnen, sollte die Dosierung erhöht werden. In den meisten Studien wurde eine maximale Therapiedauer von 14 Tagen untersucht; zur idealen Dauer existieren jedoch kaum Daten. Die Leitlinien empfehlen eine Dauer der Kombination aus Terlipressin und Albumin bis zum Erreichen eines Serumkreatinins < 1,5 mg/dl [1].

Abb. 3 Therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom (HRS: hepatorenales Syndrom, SBP: spontan bakterielle Peritonitis, TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, LTX: Lebertransplantation, NTX: Nierentransplantation).



Vasokonstriktortherapie | Andere Vasokonstriktoren wurden bislang aufgrund der geringen Datenlage nicht in die Therapieleitlinien für HRS aufgenommen. Erhält ein Patient aufgrund einer anderen Indikation bereits eine Vasokonstriktortherapie, sollte man aus pathophysiologischer Sicht und wegen möglicher weiterer Nebenwirkungen nicht zusätzlich Terlipressin verabreichen. Eine Studie bei Patienten mit HRS Typ II zeigte einen vergleichbaren Effekt von Terlipressin und Noradrenalin bei günstigerem Kostenprofil des Noradrenalins [26]. Insgesamt sprechen allerdings nur 40–60% der Patienten auf die Vasokonstriktortherapie an. Besser anzusprechen scheinen in diesem Zusammenhang:

- ▶ jüngere Patienten,
- ▶ Patienten mit höherer Urin-Natriumkonzentration,
- ▶ Patienten mit niedrigerer Serumkreatininkonzentration und
- ▶ Patienten mit niedrigerem Bilirubinspiegel zu Beginn der Behandlung [13, 27, 28].

Behandlung der Ursachen | Neben der spezifischen medikamentösen Therapie sollten mögliche Auslöser identifiziert und behandelt werden. Zum Beispiel sollte bei bakterieller Infektion eine antibiotische Therapie erfolgen und mögliche (auch okkulte) gastrointestinale Blutungen sollten gestillt werden.

Eine zügige Behandlung akuter Blutungen ist außerordentlich wichtig, da sonst die verbliebene Lebersyntheseleistung erschöpft wird und weitere Interventionen wie die TIPS-Anlage oder Lebertransplantation schwierig werden [29].

Eine alleinige Therapie dieser Ursachen ist in der Behandlung des HRS allerdings unzureichend [30]. Diuretika sind per se keine Auslöser des HRS. Sie können zwar ein akutes Nierenversagen auslösen, dieses ist aber nach Absetzen der Diuretika und Flüssigkeitssubstitution reversibel. Im Gegensatz hierzu verschlechtert sich das HRS trotz Absetzen weiter, wenn keine adäquate Therapie des HRS erfolgt. Das therapeutische

Vorgehen beim HRS ist schematisch in ▶ **Abb. 3** dargestellt.

Invasive therapeutische Intervention

TIPS-Anlage | Bei allen Patienten mit Leberzirrhose und HRS, insbesondere bei gleichzeitigem Aszites, sollte man die Indikation zur Anlage eines TIPS prüfen. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, kann eine frühzeitige TIPS-Anlage

- ▶ das Überleben signifikant verbessern,
- ▶ die Zeit bis zur Transplantation verlängern und
- ▶ die Lebensqualität verbessern [31].

Komplikationen bei TIPS-Anlage | Die Applikation von Kontrastmittel bei der TIPS-Anlage ruft trotz bestehender Niereninsuffizienz keine langfristige Verschlechterung der Nierenfunktion hervor. Eine wesentliche Komplikation nach der TIPS-Anlage ist die hepatische Enzephalopathie – neben anderen Kriterien ist die höhergradige hepatische Enzephalopathie eine Kontraindikation zur TIPS-Anlage (▶ **Tab. 2**). Als Komplikationen können außerdem auftreten:

- ▶ Verschlechterung der Leberfunktion
- ▶ postinterventionelles Rechtsherzversagen
- ▶ periinterventionelle Blutungen

Stentverschlüsse oder -stenosen sind durch die Einführung der Polytetrafluorethylen-beschichteten Stents dramatisch zurückgegangen [32]. Andere Shuntverfahren wie peritoneovenöse Shunts kommen aufgrund ihrer hohen Komplikationsrate und fehlendem Nachweis einer Prognoseverbesserung heute kaum mehr zum Einsatz.

Nierenersatzverfahren zur Therapieunterstützung

Überbrückung bis zur Lebertransplantation | Nierenersatzverfahren wie die intermittierende Hämodialyse und kontinuierliche Hämofiltration ergänzen die medikamentöse Therapie des HRS. Sie dienen aber eher als Überbrückungsverfahren zur Lebertransplantation. Dialysepflichtige Patienten mit hepatorenalem Syndrom zeigen eine sehr frü-

Tab. 2 Kontraindikationen zur Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts. EF = Ejektionsfraktion.

absolute Kontraindikationen	relative Kontraindikationen
Gesamt-Serumbilirubin > 5 mg / dl	Gesamt-Serumbilirubin > 3 mg / dl
Rechtsherzbelastung, schwere Linksherzinsuffizienz (EF < 40 %)	Alter > 70 Jahre
hepatische Enzephalopathie > Grad II	hepatozelluläres Karzinom
kavernöse Pfortadertransformation	Herzinsuffizienz NYHA II
spontane bakterielle Peritonitis, schwere systemische Infektion	symptomatische KHK
schwere Koagulopathie	Lebermetastasen

he Sterblichkeit: In einer Studie betrug das durchschnittliche Überleben dieser Patienten 21 Tage. Extrakorporale Leberersatzverfahren wie MARS® oder Prometheus® haben bisher in Studien mit kleinen Patientenkollektiven keinen signifikanten Vorteil auf die langfristige Verbesserung der renalen Hämodynamik, Diurese oder auf das Überleben von Patienten mit HRS gezeigt. Die beiden größten Studien zu den Leberersatzverfahren MARS® oder Prometheus® zeigten bei Patienten mit AoCLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) keinen signifikanten Vorteil auf das Überleben. Jeweils war ein hoher Anteil an HRS-Patienten vertreten [33, 34]. Diese Verfahren sollten allenfalls in kontrollierten Studien in der Hand erfahrener Zentren zum Einsatz kommen [1].

Ursächliche Therapie durch Lebertransplantation

Kausale Therapie | Die einzige kausale Therapie des HRS, die bei allen Patienten erwogen werden sollte, ist die Lebertransplantation.

Bei Patienten mit längerdauerndem (>6 Wochen) HRS sollte man eine kombinierte Nieren- und Lebertransplantation in Betracht ziehen.

Nach der Transplantation ist bei diesen Patienten nicht selten eine passagere Fortführung der Nierenersatzverfahren notwendig: Postoperativ kann sich die Nierenfunktion aufgrund

- ▶ des operativen Traumas,
- ▶ perioperativer Flüssigkeitsrestriktion,
- ▶ postoperativer Immunsuppression etc.

noch verschlechtern. Die präoperative Nierenfunktion trägt entscheidend zum Outcome bei. Es ist also ausschlaggebend, wie effektiv die Therapie vorher war bzw. wie zeitig ein Organangebot bestand.

Allokationsverfahren | Problematisch ist in diesem Zusammenhang das Allokationsverfahren für Lebertransplantationen, das vorwiegend auf dem MELD-Score (Model of End Stage Liver Disease) beruht. In dieses fließt neben Bilirubin und INR der Kreatininwert ein, und über diese Parameter bewertet der Score die klinische Dringlichkeit einer Lebertransplantation. Die konservative Therapie des HRS, die entscheidend die Morbidität und Mortalität des Patienten beeinflusst, senkt aber auch den MELD-Score. Somit werden die Chancen eines Patienten auf ein Organangebot geringer.

Aufgrund des eklatanten Organmangels und des deutlich besseren Verlaufs unter konservativer Therapie darf man die konservative Therapie nicht unterlassen.

Vielmehr ist es notwendig, die Diskussion um geeignetere, (Ätiologie-spezifisch) modifizierte Allokationsverfahren für eine Lebertransplantation voranzutreiben.

Komplikationen bei konservativem Management |

Ein häufiges Problem im klinischen Alltag ist, dass sich die Nierenfunktion initial verbessert und dann, nach Absetzen der konservativen Therapie, erneut verschlechtert. Kommt in diesen Fällen eine TIPS-Anlage aufgrund von Kontraindikationen nicht infrage, ist die Lebertransplantation das einzige Therapieverfahren. Dies kann bedeuten, dass der Patient bis zur Transplantation im Krankenhaus bleibt – es liegen keine etablierten, zugelassenen oder leitlinienbasierten Therapien vor.

Positive Effekte einzelner Therapien

Midodrin | Lediglich kleinere Studien oder Fallpublikationen zeigen positive Effekte mit den folgenden Therapieoptionen: Eine Pilotstudie untersuchte Patienten mit Typ I-HRS, die nach initial erfolgreicher Standardbehandlung weiter unter therapierefraktärem Aszites litten. Die orale Gabe des selektiven alpha-1 Agonisten Midodrin zeigte einen positiven Effekt [35]. Auch die Kombination von Midodrin p.o. und subkutaner Gabe des Somatostatin-Analogons Octerotid konnte die Nierenfunktion verbessern [36, 37]. Ein interessanter, aber nur in Fallserien publizierter Therapieansatz, könnte die Therapie mit kontinuierlicher Terlipressin-Infusion auch für ambulante Patienten sein. Bislang ist die Datenlage für eine konkrete Empfehlung jedoch unzureichend. Somit bleibt dieses Verfahren spezialisierten Zentren in kontrollierten Studien vorbehalten [38].

Prävention

SBP | Eine spontane bakterielle Peritonitis (SBP) ist ein Auslöser des HRS. Eine antibiotische Therapie kombiniert mit präventiver, intravenöser Albumin-Substitution kann die Entwicklung des HRS bei Patienten mit SBP signifikant reduzieren [39]. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Risikofaktoren (Child Pugh Score >9, Serum-Bilirubin <3 mg/dl, Proteingehalt des Aszites <1,5 g/dl) reduzierte die Gabe von Norfloxacin 400 mg/d nicht nur die Rate der SBP, sondern auch das Risiko für HRS [40].

Pentoxifyllin | Die früher propagierte Therapie mit Pentoxifyllin zur Reduktion der Inzidenz des HRS bei Patienten mit alkoholischer Hepatitis konnte nicht bestätigt werden – diese Medikation kann nicht generell empfohlen werden [41].

Albumin-Substitution | Eine entscheidende präventive Maßnahme bei Patienten mit Aszites ist die adäquate Substitution von Albumin nach



Dr. med. Sandra Blomeyer ist Assistenzärztin an der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen. Sandra.Blomeyer@uk-essen.de

Dr. med. Bartosz Tyczynski ist Oberarzt an der Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen. bartosz.tyczynski@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Guido Gerken ist Ärztlicher Direktor der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen. guido.gerken@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Ali Canbay ist Leitender Oberarzt und stellvertretender Direktor der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen. ali.canbay@uni-due.de

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

DOI 10.1055/s-0041-102647
VNR 2760512015147121798
Dtsch Med Wochenschr
2015; 140: 1083–1092
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Körpergewicht bei einer großvolumigen Parazentese (>5 Liter). Dabei sollte ab dem fünften Liter Aszites die Substitution in einer Dosis von 6–8 g/l erfolgen [42].

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Das hepatorenale Syndrom ist eine häufige Einschränkung der Nierenfunktion mit Erhöhung des Serumkreatinins bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose.
- ▶ Andere Ursachen einer Niereninsuffizienz sollten frühzeitig ausgeschlossen werden, um eine prognoseverbessernde, gezielte Therapie nicht zu verzögern.
- ▶ Die medikamentöse Erstlinientherapie ist die Kombinationsbehandlung aus Humanalbumin und Vasokonstriktoren – langfristiges Ziel ist immer die Verbesserung der Leberfunktion.
- ▶ Eine TIPS-Anlage kann die Zeit bis zu einer Lebertransplantation überbrücken. Allerdings müssen relevante Kontraindikationen wie eine hepatische Enzephalopathie ausgeschlossen werden.
- ▶ Eine Transplantation sollte zeitnah zum Auftreten des HRS und idealerweise unter medikamentös kontrolliertem HRS erfolgen.

Literatur

- 1 Gerbes AL, Sauerbruch T, Dathe K. Method report: German S3-guideline „ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome“. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 780–787
- 2 Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1066–1079
- 3 Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S288–294
- 4 Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J. Recent Advances in Cirrhotic Cardiomyopathy. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1141–1151
- 5 Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439–447
- 6 Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 451–458
- 7 Ginès A, Escorsell A, Ginès P et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229–236
- 8 Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637–1648
- 9 Martín-Llahí M, Guevara M, Torre et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 488–496
- 10 Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996; 23: 164–176
- 11 Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279–1290
- 12 Salerno F, Gerbes A, Ginès P et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310–1318
- 13 Salerno F, Cazzaniga M, Merli M et al. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice. *J Hepatol* 2011; 55: 1241–1248
- 14 Verna EC, Brown RS, Farrand E et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2362–2370
- 15 Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014; 60: 622–632
- 16 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31
- 17 Piano S, Rosi S, Maresio G et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013; 59: 482–489
- 18 Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2458–2466
- 19 Saner FH, Neumann T, Canbay A et al. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients. *Transpl Int* 2011; 24: 425–432
- 20 Saner F, Kavuk I, Lang H et al. Terlipressin and gelfundin: safe therapy of hepatorenal syndrome. *Eur J Med Res* 2004; 9: 78–82
- 21 Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 61: 396–407
- 22 Jürgens G, Müller M, Garidel P et al. Investigation into the interaction of recombinant human serum albumin with Re-lipopolysaccharide and lipid A. *J Endotoxin Res* 2002; 8: 115–126
- 23 Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 678–688
- 24 Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 880–885
- 25 Gerbes AL, Huber E, Gulberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 2009; 137: 1179; author reply 1179–1181
- 26 Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK et al. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int* 2013; 33: 1187–1193
- 27 Hinz M, Wree A, Jochum C et al. High age and low sodium urine concentration are associated with poor survival in patients with hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol* 2013; 12: 92–99
- 28 Nazar A, Pereira GH, Guevara M et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 219–226

Vollständiges Literaturverzeichnis unter
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-102647>

- 29 Dechêne A, El Fouly AH, Bechmann LP et al. Acute management of refractory variceal bleeding in liver cirrhosis by self-expanding metal stents. *Digestion* 2012; 85: 185–191
- 30 Barreto R, Fagundes C, Guevara M et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology* 2014; 59: 1505–1513
- 31 Bai M, Qi XS, Yang ZP et al. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2704–2714
- 32 Yang Z, Han G, Wu Q et al. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1718–1725
- 33 Bañares R, Nevens F, Larsen FS et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57: 1153–1162
- 34 Kribben A, Gerken G, Haag S et al. Effects of Fractionated Plasma Separation and Adsorption on Survival in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Gastroenterology* 2012; 142: 782–789 e3
- 35 Singh V, Dhungana SP, Singh B et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012; 56: 348–354
- 36 Angeli P, Volpin R, Gerunda G et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690–1697
- 37 Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL et al. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 742–748
- 38 Robertson M, Majumdar A, Garrett K et al. Continuous outpatient terlipressin infusion for hepatorenal syndrome as a bridge to successful liver transplantation. *Hepatology* 2014; 60: 2125–2126
- 39 Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 123–130 e1
- 40 Fernández J, Navasa M, Planas R et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818–824
- 41 Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007339
- 42 García-Compeán D, Blanc P, Larrey D et al. Treatment of cirrhotic tense ascites with Dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2002; 1: 29–35

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.



1. Wie kann das Risiko eines hepatorenalen Syndroms bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose reduziert werden?

- a. gar nicht
- b. durch die Gabe von Furosemid
- c. durch Gabe von Spironolakton
- d. durch zeitnahe Nierenersatztherapie
- e. durch Antibiose bei SBP und Albuminsubstitution bei Parazentese

2. Welche Aussage ist richtig?

- a. Das hepatorenale Syndrom ist die häufigste Form des Nierenversagens bei Patienten mit Leberzirrhose.
- b. Die Diagnose des hepatorenalen Syndroms kann durch die Bestimmung des erniedrigten Urin-Natriums gesichert werden.
- c. Auslöser eines HRS kann eine gastrointestinale Blutung bei Patienten mit Leberzirrhose sein.
- d. Die Unterscheidung zwischen den zwei Unterformen ist essenziell für die richtige Therapie des HRS.
- e. Das hepatorenale Syndrom tritt besonders häufig bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose auf.

3. Was steht nicht in den aktuellen Leitlinienempfehlungen der Therapie des hepatorenalen Syndroms?

- a. großvolumige Gabe von Hydroxyäthylstärke (HAES)
- b. intravenöse Albumintherapie nach Körpergewicht
- c. Vasokonstriktortherapie vorzugsweise mit Terlipressin
- d. Absetzen der diuretischen Therapie
- e. Behandlung einer spontanen bakteriellen Peritonitis

4. Wie häufig tritt das hepatorenale Syndrom im ersten Jahr nach Diagnosestellung einer Leberzirrhose mit Aszites auf?

- a. zu ca. 65%
- b. zu ca. 40%
- c. zu ca. 10%
- d. zu ca. 90%
- e. zu ca. 20%

5. Wie hoch ist die Maximaldosierung von Terlipressin?

- a. 8–10 mg/d
- b. 8–12 mg/d
- c. 8–14 mg/d
- d. 8–16 mg/d
- e. 8–18 mg/d

6. Welche Aussage ist falsch?

- a. Zur Diagnose des hepatorenalen Syndroms nach den IAC-Kriterien müssen andere Nierenerkrankungen ausgeschlossen werden.
- b. Eine Serumkreatininerhöhung von $>1,5$ mg/dl ist ein Diagnosekriterium nach den IAC-Kriterien.
- c. Die Bestimmung des Urin-Natriums ist hilfreich zur Prognoseabschätzung.
- d. Eine Proteinurie und Hämaturie liegen regelhaft bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom vor.
- e. Nephrotoxische Medikamente müssen vor Diagnosestellung eines HRS abgesetzt werden.

7. Welche relevante Kontraindikation besteht für die Gabe von Terlipressin?

- a. symptomatische koronare Herzerkrankung
- b. hepatische Enzephalopathie
- c. Aszites
- d. akutes Nierenversagen
- e. Darmoperation innerhalb der letzten 2 Wochen

8. Welche Komplikation tritt nicht im Rahmen der TIPS-Anlage auf?

- a. hepatische Enzephalopathie
- b. Verschlechterung der Leberfunktion
- c. intraabdominelle Blutung
- d. kardiale Dekompensation
- e. Polyneuropathie

9. Welche Faktoren bestimmen im MELD-Score das Allokationsverfahren für die Lebertransplantation bei Eurotransplant?

- a. Bilirubin, INR und die hepatische Enzephalopathie
- b. Bilirubin, INR und Albumin
- c. INR, Kreatinin und Albumin
- d. Bilirubin, INR und Kreatinin
- e. Albumin, INR und Aszitesmenge

10. Welche Aussage ist richtig?

- a. Nierenersatzverfahren sind bei dem hepatorenalen Syndrom entscheidend zur Prognoseverbesserung der Patienten.
- b. Die Lebertransplantation stellt eine kurative Therapie des hepatorenalen Syndroms dar.
- c. Jeder Patient mit einem HRS sollte mit einem Leberersatzverfahren wie MARS® oder Prometheus® behandelt werden.
- d. Die TIPS-Anlage ist aufgrund der Kontrastmittelapplikation bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom kontraindiziert.
- e. Patienten mit alkoholischer Hepatitis sind nicht gefährdet, ein HRS zu entwickeln.

Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel:

Straße, Hausnr.:

PLZ, Ort:

Anschrift: privat dienstlichIch bin Mitglied der Ärztekammer
(bitte Namen der Kammer eintragen):

Jahr meiner Approbation:

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in ...
(bitte Fach eintragen):Ich bin tätig als: Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt
 niedergelassener Arzt SonstigesIch bin DMW-Abonnent: ja nein

Falls nein: ich habe den Fragebogen aus / von:

 Thieme-connect Kollegen der Klinik einer Bibliothek
 Sonstiges**Lernerfolgskontrolle** (Eine Antwort pro Frage ankreuzen)

1. A B C D E
2. A B C D E
3. A B C D E
4. A B C D E
5. A B C D E
6. A B C D E
7. A B C D E
8. A B C D E
9. A B C D E
10. A B C D E

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe

Ort, Datum:

Unterschrift:

Bitte in dieses Feld Ihre DMW Abonnement-Nummer eintragen:

Fragen zur Zertifizierung1. Das Thema des Beitrages kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit
 häufig vor selten vor regelmäßig vor gar nicht vor2. Bei diesem Thema habe ich eine feste Gesamtstrategie
 keine Strategie noch offene Einzelprobleme

3. In Bezug auf das Thema des Beitrages

 fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags
in meiner Strategie bestätigt habe ich meine Strategie verändert: habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet habe ich keine einheitliche Strategie ableiten können4. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige
Aspekte des Themasnicht erwähnt: ja, welche neinzu knapp abgehandelt? ja, welche neinüberbewertet? ja, welche nein

5. Verständlichkeit des Beitrages

 Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich

6. Beantwortung der Fragen

 Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrags
allein beantworten Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher
Literatur beantworten7. Die Aussagen des Beitrages benötigen eine ausführlichere
Darstellung zusätzlicher Daten von Befunden bildgebender Verfahren die Darstellung ist ausreichend8. Wieviel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrages und
der Bearbeitung des Quiz benötigt?

Zertifizierungsfeld (wird durch die DMW ausgefüllt)

Ihr Ergebnis:

Sie haben von 10 Fragen richtig beantwortet.Sie haben bestanden und 3 Punkte erworben nicht bestanden ungültig, weil:

Stuttgart, den Stempel/Unterschrift

Für die Teilnahme auf dem Postweg senden Sie den vollständig aus- gefüllten Evaluationsbogen mit dem Eintrag Ihrer Abonnement-Nummer im Feld D und einen ausreichend frankierten und an Sie selbst adressierten Rückumschlag an:
Georg Thieme Verlag, DMW Stichwort „CME“, Postfach 301120, 70451 Stuttgart, Einsendeschluss: 15.07.2016 VNR 2760512015147121798