



K. H. Wiedmann (Hrsg.)

# Therapeutische Probleme bei chronischen Lebererkrankungen

Unter Mitarbeit von

E.-H. Egberts, O. Epstein, A. Jedrychowski, C. Niederau  
M. Scheurlen, J. Schölmerich, W. Stremmel, G. Strohmeyer  
K. H. Wiedmann

Mit einem Geleitwort von W. Dölle

Mit 56 Abbildungen und 79 Tabellen

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York  
London Paris Tokyo Hong Kong

KARL HERMANN WIEDMANN, Priv.-Doz. Dr. med., Oberarzt  
Medizinische Universitätsklinik, Abteilung I  
Otfried-Müller-Str. 10  
D-7400 Tübingen

ISBN-13:978-3-540-51022-2 e-ISBN-13:978-3-642-74671-0  
DOI: 10.1007/978-3-642-74671-0

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek  
Therapeutische Probleme bei chronischen Lebererkrankungen /  
K. H. Wiedmann (Hrsg.). Unter Mitarb. von E.-H. Egberts ... -  
Berlin ; Heidelberg ; New York ; London ; Paris ; Tokyo ; Hong Kong  
Springer, 1989

ISBN-13:978-3-540-51022-2 (Berlin ...) brosch.

NE: Wiedmann, Karl H. [Hrsg.]; Egberts, Eick-Hartwig [Mitverf.]

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der Fassung vom 24. Juni 1985 zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1989

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Satz: Daten- und Lichtsatz-Service, Würzburg

2121/3130-543210 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

# Geleitwort

Wie der Titel dieses Buches unterstreicht, gibt es bei der Therapie chronischer Leberkrankheiten viele Probleme. Auf kaum einem Gebiet der Inneren Medizin findet sich eine solche Diskrepanz zwischen der Zahl der vorgeschlagenen Behandlungsverfahren und den wissenschaftlich nachgewiesenen Therapieerfolgen. Die Fülle der auf dem Markt befindlichen Pharmaka mit dem Anspruch der Besserung oder Heilung von Lebererkrankungen dokumentiert dieses Dilemma. Hinzu kommt, daß die chronischen Lebererkrankungen ein weites Spektrum ätiologisch und pathogenetisch unterschiedlicher Krankheitsbilder umfassen. Außerdem sind noch viele Fragen zur Ätiologie und Pathogenese unbeantwortet. Der häufig schubweise und keineswegs immer fortschreitend sich verschlechternde Spontanverlauf vieler chronischer Leberkrankheiten erschwert zudem die kritische Beurteilung von Therapiemaßnahmen und erfordert eine aufwendige und häufig notwendigerweise über lange Zeiträume durchzuführende klinische Prüfung. Nur so kann bei der Therapie die Spreu vom Weizen getrennt werden.

Dieses Buch hat sich zur Aufgabe gestellt, auf dem Gebiet der chronischen Leberkrankheiten den gegenwärtigen Wissensstand über die Therapie darzustellen und insbesondere die Probleme und die damit noch offenen Fragen herauszuarbeiten. Das Buch kann zwar keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, die wesentlichen Aspekte der Therapie chronischer Lebererkrankungen werden jedoch, auch unter Einbeziehung der besonderen Formen chronischer Lebererkrankungen, berücksichtigt. Dabei zeigt sich immer wieder, daß, von Ausnahmen abgesehen, nur in ganz wenigen Fällen eine echte kausale Behandlung möglich ist. Vielmehr handelt es sich in der Mehrzahl der Therapieverfahren um den Versuch, korrigierend in das pathophysiologische Geschehen einzugreifen und auf diese Weise das weitere Fortschreiten einer im natürlichen Verlauf progressiven Lebererkrankung zu verzögern oder zu verhindern. Ferner gelingt es auf diese Weise, Komplikationen und sekundäre Krankheitsphänomene, wie z.B. Aszites oder Encephalopathie, therapeutisch zu beeinflussen.

Ich wünsche dem Buch eine breite Leserschaft unter den Ärzten, damit kritisches Verständnis für die Probleme der Therapie chronischer Lebererkrankungen sich in einer rationalen Behandlung für möglichst viele Patienten auswirken kann.

# Vorwort

Das therapeutische Vorgehen bei chronischen Leberkrankheiten ist in den letzten Jahren zunehmend komplizierter geworden, was sich in einer Vielzahl von Publikationen auf diesem Gebiet widerspiegelt. Der therapeutische Nihilismus früherer Jahre ist von differenzierten Therapieversuchen abgelöst worden, in die auch dank neuer Erkenntnisse zur Pathogenese und Pathophysiologie von Leberkrankheiten moderne Behandlungen Eingang gefunden haben.

Im vorliegenden Buch werden einige ausgewählte wichtige Therapieformen chronischer Leberkrankheiten und der damit verbundenen Probleme diskutiert und vor dem Hintergrund pathogenetischer und pathophysiologischer Überlegungen entwickelt. Auf dem Gebiet der Differentialtherapie der chronischen Hepatitis wurden die speziellen Therapieformen der autoimmunen und virusinduzierten Hepatitis, der primär biliären Zirrhose, des Morbus Wilson und der Hämochromatose ausgewählt, bei den Komplikationen chronischer Leberkrankheiten werden die Behandlung des Aszites und Nierenversagens, der Ösophagusvarizenblutung, der portosystemischen Enzephalopathie und der Gerinnungsstörungen besprochen. Die Autoren haben sich bemüht, den derzeitigen Stand der Therapie aufzuzeigen und praktische Richtlinien für den Leser zu geben.

Tübingen, Mai 1989

K. H. WIEDMANN

# Inhaltsverzeichnis

## **Die Differentialtherapie der chronischen Hepatitis**

K. H. WIEDMANN . . . . .	1
Literatur . . . . .	3

## **Die Therapie der chronischen Virushepatitis – Ein noch ungelöstes Problem mit neuen Perspektiven**

K. H. WIEDMANN. Mit 8 Abbildungen . . . . .	4
1    Einleitung . . . . .	4
2    Chronische Hepatitis B . . . . .	4
2.1  Das Hepatitis-B-Virus (HBV) . . . . .	6
2.2  Korrelation molekularbiologischer und virologischer Befunde mit dem Verlauf der chronischen HBV-Infektion . . . . .	7
2.3  Pathogenetische Aspekte der chronischen Hepatitis B . . . . .	8
2.4  Therapieziele bei der chronischen Hepatitis B . . . . .	9
2.5  Antivirale Therapie . . . . .	11
2.6  Immunsuppression . . . . .	24
2.7  Immunstimulation . . . . .	29
2.8  Therapie der extrahepatischen Manifestationen der HBV-Infektion . . . . .	29
2.9  Zusammenfassung . . . . .	30
3    Chronische Deltahepatitis . . . . .	31
3.1  Therapie . . . . .	32
4    Chronische Non-A-non-B-Hepatitis . . . . .	32
4.1  Therapie . . . . .	33
Literatur . . . . .	35

## **Die autoimmune Hepatitis – Eine mit Kortikosteroiden behandelbare Erkrankung**

K. H. WIEDMANN. Mit 5 Abbildungen . . . . .	44
1    Definition . . . . .	44
2    Klinik . . . . .	44
3    Laboruntersuchungen . . . . .	45
4    Leberhistologie . . . . .	45
5    Pathogenetische Aspekte und Autoantikörperbefunde . . . . .	45

6	Problem der Diagnosestellung . . . . .	48
7	Natürlicher Verlauf der Erkrankung . . . . .	49
8	Therapiestudien . . . . .	50
8.1	Kontrollierte Studien zur Therapie der HBsAg-negativen chronisch-aktiven Hepatitis . . . . .	50
8.2	Therapiestudien bei HBsAg-negativer und -positiver chronisch-aktiver Hepatitis . . . . .	53
8.3	Verlauf der Erkrankung unter Therapie . . . . .	53
8.4	Problem des Relapses . . . . .	55
8.5	Zusammenfassende Beurteilung der Therapiestudien . . . . .	57
9	Praktische Durchführung der Therapie . . . . .	58
9.1	Indikationen . . . . .	58
9.2	Therapieschemata . . . . .	59
9.3	Wirkungen und Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie . . . . .	61
9.4	Beendigung der Therapie . . . . .	63
10	Spezielle Probleme . . . . .	65
10.1	Kinder . . . . .	65
10.2	Schwangerschaft . . . . .	65
11	Neue therapeutische Strategien . . . . .	66
11.1	Cyclosporin A . . . . .	66
11.2	Lebertransplantation . . . . .	66
11.3	Ausblick . . . . .	66
	Literatur . . . . .	67

**Behandlungsstrategien der primär-biliären Zirrhose**

	O. EPSTEIN. Mit 2 Abbildungen . . . . .	73
1	Einleitung . . . . .	73
2	Stadieneinteilung der PBC und ihre Bedeutung für die Behandlung . . . . .	73
3	Behandlung der primär-biliären Zirrhose . . . . .	75
3.1	Behandlung der Cholestaseauswirkungen . . . . .	75
3.2	Behandlung des Siccasyndroms . . . . .	79
4	Spezifische Therapie der primär-biliären Zirrhose . . . . .	80
4.1	Kortikosteroide . . . . .	80
4.2	Azathioprin . . . . .	80
4.3	D-Penicillamin . . . . .	80
4.4	Cyclosporin A . . . . .	82
4.5	Chlorambucil . . . . .	82
4.6	Colchicin . . . . .	83
4.7	Plasmapherese . . . . .	83
4.8	Ursodesoxycholsäure (UDCA) . . . . .	83
5	Lebertransplantation . . . . .	83
6	Schlußfolgerung . . . . .	84
	Literatur . . . . .	84

**Die Wilson-Erkrankung –  
Neue Alternativen zur D-Penicillamin-Behandlung?**

K. H. WIEDMANN . . . . .		88
1	Pathogenese . . . . .	88
2	Klinik . . . . .	89
3	Diagnose . . . . .	90
4	Therapie . . . . .	91
4.1	D-Penicillamin . . . . .	92
4.2	Triäthylentetramin (Trien) . . . . .	95
4.3	Diätetische Maßnahmen . . . . .	95
4.4	Zink . . . . .	96
5	Besondere Probleme . . . . .	97
5.1	Fulminantes Leberversagen bei Morbus Wilson . . . . .	97
5.2	Schwangerschaft und Morbus Wilson . . . . .	99
6	Schlußbemerkungen . . . . .	99
	Literatur . . . . .	100

**Therapie der Hämochromatose**

W. STREMMEL, C. NIEDERAU und G. STROHMEYER.		
Mit 9 Abbildungen . . . . .		103
1	Definition und Pathogenese . . . . .	103
2	Klinische Symptomatik . . . . .	104
3	Diagnostik . . . . .	105
4	Therapie . . . . .	107
4.1	Aderlaßbehandlung . . . . .	107
4.2	Eisenchelatherapie . . . . .	113
4.3	Diätetische Faktoren . . . . .	114
5	Schlußbemerkung . . . . .	115
	Literatur . . . . .	116

**Therapie von Aszites und Nierenversagen bei Leberzirrhose**

J. SCHÖLMERICH. Mit 25 Abbildungen . . . . .		118
1	Definition . . . . .	118
1.1	Aszites . . . . .	118
1.2	Nierenversagen . . . . .	118
2	Pathogenese/Pathophysiologie . . . . .	119
2.1	Grundlagen der Aszitesbildung . . . . .	119
2.2	Nierenversagen bei Leberzirrhose . . . . .	125
2.3	Komplikationen des Aszites . . . . .	129
3	Differentialdiagnose . . . . .	130
3.1	Maligner, infizierter und portaler Aszites . . . . .	130
3.2	Nierenversagen bei Leberzirrhose . . . . .	132
3.3	Praktisches Vorgehen . . . . .	136
4	Therapie . . . . .	137



4.1	Aszites . . . . .	137
4.2	Hepatorenales Syndrom . . . . .	153
4.3	Pseudohepatorenales Syndrom . . . . .	155
5	Zusammenfassung . . . . .	156
	Literatur . . . . .	157

**Therapie der Ösophagusvarizenblutung**

E.-H. EGBERTS und M. SCHEURLEN. Mit 2 Abbildungen . . . . .		161
1	Einleitung . . . . .	161
2	Blutungsrisiko . . . . .	162
3	Therapie . . . . .	164
3.1	Ballonsonden . . . . .	164
3.2	Medikamentöse Blutstillung . . . . .	167
3.3	Medikamentöse Rezidivprophylaxe . . . . .	172
3.4	Sklerotherapie . . . . .	175
3.5	Operationen . . . . .	183
4	Praktisches Vorgehen . . . . .	184
	Literatur . . . . .	186

**Therapie der hepatischen Enzephalopathie**

E.-H. EGBERTS. Mit 2 Abbildungen . . . . .		196
1	Definition . . . . .	196
2	Endogenes Leberkoma . . . . .	199
2.1	Komplikationen . . . . .	200
2.2	Prognose . . . . .	200
2.3	Basistherapie . . . . .	200
2.4	Therapie der Komplikationen . . . . .	201
2.5	Leberassistenzverfahren . . . . .	201
3	Exogenes Leberkoma . . . . .	202
3.1	Verlaufsformen . . . . .	203
3.2	Toxinhypothese . . . . .	204
3.3	Neurotransmitterhypothese . . . . .	214
3.4	Praktisches Vorgehen bei akuter PSE . . . . .	222
	Literatur . . . . .	227

**Hämostasestörungen bei chronischer Leberschädigung**

A. JEDRYCHOWSKI. Mit 3 Abbildungen . . . . .		237
1	Einführung . . . . .	237
2	Die physiologische Rolle der Leber bei der Hämostaseregulation . . . . .	240
2.1	Die Leber als Bildungsort der Gerinnungsaktivatoren . . . . .	240
2.2	Gerinnungsinhibitoren . . . . .	241
2.3	Leber und Fibrinolyse-System . . . . .	241
2.4	Die Clearancefunktion der Leber . . . . .	242

3	Pathophysiologie und Klinik . . . . .	242
3.1	Verminderte Synthese und Fehlbildung der Gerinnungs- faktoren . . . . .	244
3.2	Verbrauchskoagulopathie . . . . .	247
3.3	Thrombopenie und Thrombozytenfunktionsstörung . . . . .	249
3.4	Chronische Hepatitis . . . . .	250
3.5	Biliäre Zirrhose . . . . .	250
4	Diagnostik . . . . .	251
4.1	Stellenwert der Hämostasetests bei Bestimmung der Leber- zellfunktion . . . . .	251
4.2	Beurteilung des Blutungsrisikos bei chronischer Leber- schädigung . . . . .	254
5	Therapie . . . . .	258
5.1	Hämostatika . . . . .	258
5.2	Therapieempfehlungen bei Leberkranken ohne hämorrhagische Komplikationen . . . . .	262
5.3	Therapieempfehlungen bei Patienten, bei denen diagno- stische oder operative Maßnahmen geplant werden . . . . .	263
5.4	Patienten mit chronischer Leberschädigung und akutem nekrotischen Schub . . . . .	264
5.5	Behandlung der hämorrhagischen Komplikationen . . . . .	265
5.6	Prophylaxe und Behandlung der hämorrhagischen Komplika- tionen nach Anlage eines peritoneovenösen Shunts und nach portokavaler Shuntoperation . . . . .	268
6	Zusammenfassung und Ausblick . . . . .	269
	Literatur . . . . .	271

# Mitarbeiterverzeichnis

Prof. Dr. med. E.-H. EGBERTS, Kreiskrankenhaus, Röntgenstr. 18,  
D-4930 Detmold

Dr. O. EPSTEIN, Department of Medicine, Royal Free Hospital,  
Pondstreet, London NW 3 2 QG, England

Prof. Dr. med. A. JEDRYCHOWSKI, Medizinische Universitätsklinik,  
Abteilung I, Otfried-Müller-Str. 10, D-7400 Tübingen

Dr. C. NIEDERAU, Abteilung für Gastroenterologie des Zentrum  
für Innere Medizin der Universitätsklinik Düsseldorf, Moorenstr. 5,  
D-4000 Düsseldorf

Dr. M. SCHEURLLEN, Medizinische Universitätsklinik, Abteilung I,  
Otfried-Müller-Str. 10, D-7400 Tübingen

Prof. Dr. med. J. SCHÖLMERICH, Medizinische Universitätsklinik,  
Hugstetterstr. 55, D-7800 Freiburg

Prof. Dr. med. W. STREMMEL, Abteilung für Gastroenterologie  
des Zentrum für Innere Medizin der Universitätsklinik Düsseldorf,  
Moorenstr. 5, D-4000 Düsseldorf

Prof. Dr. med. G. STROHMEYER, Abteilung für Gastroenterologie  
des Zentrum für Innere Medizin der Universitätsklinik Düsseldorf,  
Moorenstr. 5, D-4000 Düsseldorf

Priv. Doz. Dr. med. K. H. WIEDMANN, Medizinische Universitätsklinik,  
Abteilung I, Otfried-Müller-Str. 10, D-7400 Tübingen