

Doch keine Sepsis?

Therapierefraktärer Schock

Dr. med. Nadja Urbanek^{a*}, Dr. med. Richard Steffen^{b*}, Prof. Dr. med. Rupert Langer^c, Dr. med. Antje Heise^d

^a Medizinische Klinik Spital, Thun; ^b Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital, Bern;

^c Institut für Pathologie, Universität Bern; ^d Intensivstation Spital, Thun

* Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.



Hintergrund

Wir beschreiben den Fall einer Patientin mit unerwarteter Ursache eines nicht beherrschbaren Schocks. Die Patientin wurde mit der Verdachtsdiagnose eines Infekts mit akuter Niereninsuffizienz, ausgedehntem Aszites und einer schweren Anämie zugewiesen.

Die initiale Arbeitshypothese eines septischen Schocks musste im Verlauf revidiert werden, nachdem ein weit fortgeschrittenes, metastasiertes, seröses «high-grade»-Karzinom des Ovars mit ausgedehnter Peritonealkarzinomatose und malignem Aszites diagnostiziert wurde.

Fallbericht

Anamnese

Die 64-jährige Patientin wurde von ihrem Hausarzt mit Verdacht auf einen Infekt sowie neu aufgetretener, akuter Niereninsuffizienz zugewiesen. Sie litt unter progredienter Dyspnoe seit einer Woche ohne Husten oder Fieber sowie unter Nausea und rezidivierendem Erbrechen. Aus der Vorgeschichte waren eine spastische Paraparese und Paraplegie unklarer Ätiologie sowie eine leichte Intelligenzminderung bekannt. Die rollstuhlpflichtige Patientin lebte in einem Pflegeheim.

Status

Die Patientin präsentierte sich in reduziertem Allgemein- und adipösem Ernährungszustand, war subfebril und grenzwertig kreislaufstabil (Blutdruck 93/42 mm Hg, Sinusrhythmus 100/min). In der klinischen Untersuchung fiel ein gespanntes ausladendes Abdomen auf bei ansonsten – bis auf die bekannte Paraparese der Beine – unauffälliger körperlicher Untersuchung.

Befunde

Laborchemisch fanden sich ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) von 540 mg/l, ein Kreatinin von 371 µmol/l, ein Harnstoff von 34,2 mmol/l sowie eine Hyperkaliämie von 6,1 mmol/l, die restlichen Elektro-

lyte – insbesondere das korrigierte Kalzium im Serum – waren während der ganzen Hospitalisation im Normbereich. Weiter zeigten sich eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) von 623 U/l, eine erhöhte Gamma-GT von 80 U/l, eine Hypoalbuminämie von 29 g/l bei normalem Gesamtprotein sowie eine normozytäre, normochrome Anämie (Hämoglobin 94 g/l). Die übrigen Laborparameter waren unauffällig. Das konventionelle Thorax-Röntgenbild zeigte einen kleinen linksseitigen Pleuraerguss ohne manifeste Zeichen der kardialen Dekompensation. In der Sonographie des Abdomens fanden sich eine inhomogene Leber mit irregulärer Oberfläche und ein ausgedehnter Aszites. Der Ductus choledochus war bis auf 0,9 cm verbreitert bei nicht dilatierten intrahepatischen Gallengängen. Die Nieren waren unauffällig.

Diagnose

Unmittelbar nach Eintritt wurden drei Liter trüben, hämorrhagischen Aszites' punktiert. Der Serum-Aszites-Albumin-Gradient (SAAG, Erklärung siehe Diskussion) betrug 7 g/l bei einem Gesamtprotein im Aszites von 42 g/l. Weiter fanden sich massenhaft Leukozyten (9000/µl) und Erythrozyten (28000/µl), sowie eine deutlich erhöhte LDH (1700 U/l).

Therapie

Trotz des tiefen SAAG stellten wir in Zusammenschau der restlichen Befunde die initiale Diagnose einer spontanbakteriellen Peritonitis bei Hepatopathie unklarer Ätiologie mit konsekutiver prärenalier Niereninsuffizienz. Es wurde eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon eingeleitet und Albumin substituiert. Die Hyperkaliämie wurde mit einem enteralen Kationentauscher behandelt und die Patientin mit Kristalloiden rehydriert.

Verlauf

Im kurzfristigen Verlauf kam es zu einer akuten respiratorischen Insuffizienz, die Patientin wurde daher auf die Intensivstation verlegt. Klinisch zeigte sich eine zunehmende pulmonale Überwässerung mit progredienter Dys- und Tachypnoe. Aus diesem Grund



Nadja Urbanek



Richard Steffen

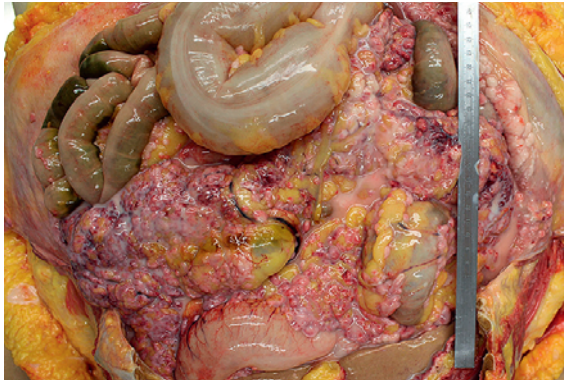


Abbildung 1: Übersicht Peritoneum mit Peritonealkarzinose.

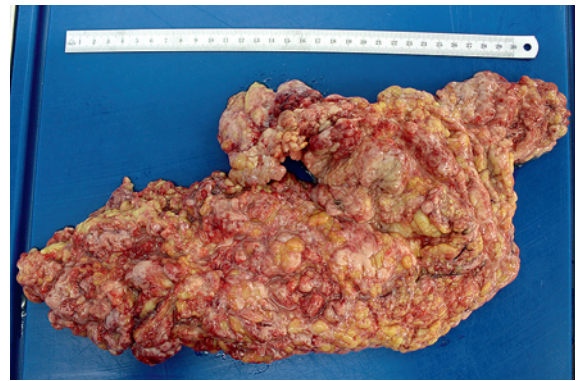


Abbildung 2: Omentum mit Peritonealkarzinose.

wurde eine nichtinvasive Beatmung, alternierend mit nasaler «highflow»-Therapie installiert. Unter vorsichtiger diuretischer Therapie stabilisierte sich die pulmonale Situation passager. Die übrige Therapie wurde weitergeführt. Zusätzlich war eine wiederholte Parazentese nötig.

Über kurze Dauer wurde die Patientin jedoch kreislaufinstabil und katecholaminpflichtig. Volumengaben führten zu keiner Besserung, aber zum immer rascher nachlaufenden Aszites. Das erweiterte, hämodynamische Monitoring (PiCCO®) bestätigte den intravasalen Volumenmangel.

Trotz vorsichtiger Volumengabe kombiniert mit Katecholaminen trat ein anurisches Nierenversagen mit schwerster metabolischer Azidose auf, das eine notfallmässige Hämodialyse erforderte.

Zytopathologisch konnten zwischenzeitlich maligne Zellen im Aszites nachgewiesen werden. Das immunhistochemische Markerprofil war verdächtig auf eine Primärlokalisierung im Ovar. Im daraufhin veranlassenen Computertomogramm des Abdomens zeigten sich der bekannte Aszites, eine mögliche Peritonealkarzinomatose sowie ein Tumor im kleinen Becken, am ehesten vom rechten Ovar ausgehend. Eine radiologisch gesteuerte, transkutane Biopsie zur Gewebegewinnung war aufgrund der Lokalisation nicht möglich. Das Cancer-Antigen-(CA-)125 betrug 67 U/ml (Norm <35 U/ml).

In der Zusammenschau aller Befunde wurde die initiale Verdachtsdiagnose eines septischen Schocks bei spontanbakterieller Peritonitis verworfen und ein schweres Kapillarleck bei metastasierendem Ovarialkarzinom mit Peritonealkarzinose und ausgedehntem malignem Aszites postuliert. Aufgrund der persistierenden Kreislaufinstabilität und des hämodynamisch schlecht tolerierten, dialysebedürftigen Nierenversagens konnte eine palliative Chemotherapie nicht zeitnah begonnen werden. Auch von einer allfälligen Therapie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizu-

ma – bei dem gute Daten zur Reduktion maligner Ergüsse vorliegen – musste aufgrund der instabilen Kreislaufsituation mit progredientem Multiorganversagen abgesehen werden. Bevacizumab hätte auch ohne eine Chemotherapie verabreicht werden können. Als schwerwiegende unerwünschte Wirkungen werden unter anderem gastrointestinale Perforationen und arterielle Thromboembolien beschrieben.

In Anbetracht der schlechten Prognose des unbehandelten, weit fortgeschrittenen, metastasierenden Tumorleidens sowie des nicht kontrollierbaren Schocks erfolgte keine weitere Therapieeskalation. Die Patientin verstarb noch unter laufender Kreislaufunterstützung.

Die Autopsie zeigte ein fortgeschrittenes, metastasierendes, ausgedehnt nekrotisches, seröses «high-grade»-Karzinom des rechten Ovars mit Übergang in ein kleinzelliges neuroendokrines Karzinom mit ausgedehnter Peritonealkarzinose mit malignem Aszites, Infiltration und Perforation des Zwerchfells bis an die Pleura sowie Organmetastasen in der rechten Nebenniere und überregionalen Lymphknoten (Abb. 1, 2).

Die unmittelbare Todesursache waren ausgedehnte, bilaterale, parazentrale Lungenembolien.

Diskussion

Ein malignomassoziiertes Aszites kommt bei diversen Tumoren vor und kann unterschiedliche Ursachen haben. Einerseits entsteht ein Aszites durch eine Peritonealkarzinose in Folge einer vermehrten vaskulären Permeabilität sowie einer Obstruktion der lymphatischen Kanäle. Dies kommt insbesondere beim Ovarial- oder Blasenkarzinom sowie beim peritonealen Mesotheliom vor.

Weiter wird ein Aszites häufig beim Kolon-, Magen-, Mamma-, Pankreas- und Bronchus-Karzinom beobachtet, insbesondere bei zusätzlicher Peritonealkarzinomatose oder ausgedehnten Lebermetastasen.

Korrespondenz:
Dr. med. Richard Steffen
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
richard.steffen[at]insel.ch

Ätiologisch werden flüssigkeitsproduzierende Tumorzellen, eine Obstruktion der Portalvenen mit nachfolgender portaler Hypertonie oder ein Leberversagen diskutiert.

Letztlich können auch Lymphome durch Obstruktion von Lymphknoten zu chylösem Aszites führen [1].

Der SAAG hilft zur Diskriminierung einer portalen Hypertonie als Aszitesursache. Diese ist bei einem Gradienten >11 g/l hochwahrscheinlich. Ursachen einer portalen Hypertonie sind unter anderem eine Leberzirrhose, eine alkoholische Hepatitis, eine Herzinsuffizienz, massive hepatische Metastasen, ein Budd-Chiari-Syndrom oder eine idiopathische portale Fibrose. Bei niedrigem Gradienten kommen eine Peritonealkarzinomatose, eine Pankreatitis, eine Serositis, ein nephrotisches Syndrom oder eine peritoneale Tuberkulose ätiologisch in Frage [2].

Bei unserer Patientin lag, passend zur Peritonealkarzinomatose, ein SAAG von 7 g/l vor. Der schwere, therapieresistente Schock mit zunehmendem Multiorganversagen war somit am ehesten Folge einer Blockierung der drainierenden lymphatischen Kanäle und einer Erhöhung der vaskulären Permeabilität. Das vaskuläre Endothel als semipermeable Barriere kontrolliert den Transport von Flüssigkeit und Molekülen vom intravaskulären und interstitiellen Raum. Eine Dysfunktion der Barriere führt zu Leckage mit Verlust von Flüssigkeit und Molekülen in den interstitiellen Raum. Ein anhaltender Verlust mit schwerem Kapillarleck bewirkt eine Hypotonie und Gewebshypoxie bis hin zum therapierefraktären Schock [3, 4]. Eine Sepsis als häufigste Ursache eines distributiven Schocks wurde nach Diagnose des peritoneal metastasierenden Ovarialkarzinoms somit endgültig verworfen, zumal weder klinisch, laborchemisch noch mikrobiologisch je ein Infekt nachweisbar war.

In epithelalem Ovarialkarzinomgewebe konnte wiederholt eine Expression des «vascular endothelial

growth factor» (VEGF) nachgewiesen werden. Die dadurch stimulierte Angiogenese ist vermutlich essentiell für das Tumorwachstum und konsekutiv auch für die Aszitesbildung. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die VEGF-Produktion durch Krebszellen direkt mit der Aszitesproduktion korreliert. Diese wird einerseits durch die erhöhte Produktion von Peritonealflüssigkeit durch die Tumorzellen, aber auch durch die erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität erklärt.

Aufgrund dieser Abhängigkeit wird davon ausgegangen, dass VEGF-Inhibitoren bei der Behandlung von ovarialkarzinomassoziiertem Aszites wirksam sind. In verschiedenen Fallberichten konnte eine deutliche Aszitesreduktion bei Gabe von Bevacizumab alle drei bis vier Wochen (15 mg/kg intravenös oder 5 mg/kg intraperitoneal) nachgewiesen werden [5]. Bemerkenswert erscheint hierbei, dass sich der maligne Aszites bei allen behandelten Patienten nach einer Einzeldosis komplett regredient zeigte, ohne sich über einen medianen Beobachtungszeitraum von mehr als zwei Monaten erneut zu akkumulieren. Eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit konnte allerdings in weiteren Studien nicht nachgewiesen werden [6].

Bei unserer Patientin mit dem fulminanten Schock wäre Bevacizumab eventuell eine Therapieoption zur Behandlung des Aszites gewesen, wurde aber nicht ins Auge gefasst, zumal es sich um eine «off-label»-Anwendung handelt.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Sangisetty SL, Miner TJ. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4(4):87–95.
- 2 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(3):215–20.
- 3 Bhava G, Neilson EG. Body Fluid Dynamics: Back to the Future. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:2166–81.
- 4 Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British Journal of Anaesthesia.* 2012;108 (3):384–94.
- 5 El-Shami KAE, El-Kerm Y. Open-label safety and efficacy pilot trial of intraperitoneal bevacizumab as palliative treatment in refractory malignant ascites. *J Clin Oncol.* 2007;25(18S):9043. Supplement.
- 6 Smolle E, Taucher V, Haybaeck J. Malignant Ascites in Ovarian Cancer and the Role of Targeted Therapeutics (Review). *Anticancer Research.* 2014;34:1553–62.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Ursache eines distributiven Schocks ist häufig eine Sepsis, aber auch Neoplasien, insbesondere mit Peritonealkarzinomatosen und malignem Aszites, können Auslöser sein.
- Jeder hämorrhagische Aszites, insbesondere mit zusätzlich erhöhtem LDH und Protein, ist verdächtig auf eine Neoplasie.
- Jeder neu aufgetretene Aszites muss zeitnah abgeklärt werden.