

DE GRUYTER

Dieter Häussinger

GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE UND INFEKTIOLOGIE

KOMPENDIUM UND PRAXISLEITFADEN



Copyright 2018. De Gruyter. All rights reserved. May not be reproduced in any form without permission from the publisher, except fair uses permitted under U.S. or applicable copyright law.



Waldemar University press

Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Kompodium und Praxisleitfaden



d|u|p

Dieter Häussinger

Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Kompendium und Praxisleitfaden

unter Mitwirkung von

Ute Albrecht

Ariane Bednarz

Mila Beyer

Hans H. Bock

Johannes G. Bode

Oliver Böhmer

Stefan Boxnick

Markus Donner

Yannik Eggers

Torsten Feldt

Sandra Filke

André Fuchs

Dirk Graf

Martha Holtfreter

Falk Hüttig

Björn Jensen

Verena Keitel

Silke Leonhardt

Petra May

Heinz Mehlhorn

Alexis Müller-Marbach

Irmela Müller-Stöver

Hans Martin Orth

Franziska Ruhland

David Santosa

Stephan vom Dahl

DE GRUYTER

düsseldorf university press

ISBN 978-3-11-060166-4

e-ISBN (PDF) 978-3-11-060267-8

e-ISBN (EPUB) 978-3-11-060175-6

Library of Congress Control Number: 2018944708

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

Das vorliegende Kompendium stellt eine grundlegend überarbeitete, erweiterte und aktualisierte Weiterentwicklung des 2009 veröffentlichten Kompendiums dar. Letzteres erschien unter der Mitwirkung von:

Mila Beyer, Johannes Bode, Stephan vom Dahl, Markus Donner, Andreas Erhardt, Sandra Filke, Christian Giesecke, Stefanie Göbels, Dirk Graf, Tobias Heintges, Hartmut Hengel, Björn Jensen, Ralf Kubitz, Kordelia Kurz zur Hausen, Colin R. MacKenzie, Alexis Müller-Marbach, Irmela Müller-Stöver, Mark Oette, Klaus Pfeffer, Roland Reinehr, Stefan Reuter, Joachim Richter, Abdurrahman Sagir, Marcus Schmitt, Martin Schwarz, Christoph Vogt, Matthias Wenning, Matthias Wettstein.

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2018

© Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston 2018

<http://www.duesseldorf-university-press.de>

Redaktion: Ute Albrecht, Yasmin Sayn-Wittgenstein

Umschlagillustration: Tony Cragg, Foreign Body, Bronze, 2015

Foto: Charles Duprat © VG Bild-Kunst Bonn 2017

Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX

Druck und Bindung: Druckerei Kettler, Bönen, Westfalen

www.degruyter.com

Hinweis

Der Stand der medizinischen Wissenschaft ist durch Forschung und klinische Erfahrung ständig im Wandel. Autoren und Verlag haben größte Mühe darauf verwandt, dass die Angaben in diesem Werk korrekt sind und dem Wissensstand bei Drucklegung entsprechen. Alle im Buch angegebenen Kontaktdaten (z. B. Giftzentrale Bonn etc.) beziehen sich auf den Stand von 2018.

Für die Angaben kann von den Autoren und vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist dazu aufgefordert, Angaben dieses Werkes zu überprüfen und in eigener Verantwortung am Patienten zu handeln.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

Alle Rechte vorbehalten. Das Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Ohne ausdrückliche, schriftliche Genehmigung des Verlags ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile dieses Buches in irgendeiner Form durch Fotokopie, Mikroverfilmung, Übertragung auf elektronische Datenträger, Übersetzung oder sonstige Weise zu vervielfältigen, zu verbreiten oder anderweitig zu verwerten.

Vorwort

Das vorliegende Kompendium stellt den aktuellen Stand des diagnostischen und therapeutischen Handelns im Bereich Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie dar. Es wendet sich in erster Linie an Ärzte, die in Klinik und Praxis tätig sind, sowie an interessierte Studenten. Naturgemäß orientiert sich der Inhalt des Buches an den Versorgungsschwerpunkten der eigenen Klinik und ihrem spezifischen Patientengut, das in einer Vielzahl teils hochspezialisierter Ambulanzen und Klinikbereiche betreut wird. Damit ist dieses Kompendium auch als Leitfaden und Handlungsempfehlung für unsere ärztlichen Mitarbeiter im klinischen Alltag zu sehen. Daher werden auch viele Krankheitsbilder, die in Standardlehrbüchern üblicherweise nur kurze oder gar keine Erwähnung finden, detailliert und praxisnah dargestellt. Dies gilt insbesondere für die Bereiche Infektions- und Tropenmedizin, seltene Stoffwechsel- und Lebererkrankungen, sowie die gastroenterologische Onkologie. Besonderer Wert wurde auf Praxisbezogenheit im Sinne eines Leitfadens mit *standard operating procedures* gelegt. Trotz hoher eigener Aktivitäten in der Grundlagen- und klinischen Forschung werden pathophysiologische Aspekte bewusst allenfalls marginal gestreift. Diesbezüglich sei auf einschlägige Lehrbücher verwiesen.

Die Autoren haben große Mühe darauf verwandt, den gegenwärtigen Wissensstand neutral darzustellen und unter Berücksichtigung eigener Erfahrungen zu werten. Dennoch ist der Leser aufgefordert, im Text enthaltene Dosierungen und Empfehlungen anhand der Fachinformationen in eigener Verantwortlichkeit vor Anwendung zu überprüfen. Dankbar nehmen die Autoren eventuelle Anregungen und Kritik, zu denen alle Leser und Benutzer des Kompendiums aufgerufen sind, entgegen.

Die Autoren sind den Verlagen *düsseldorf university press* und De Gruyter zu besonderem Dank verpflichtet, insbesondere Herrn Prof. Dr. Hans Süßmuth, Herrn Wolfgang Teubig und Herrn Friedhelm Sowa für die Gestaltung des vorliegenden Buches. Besonderer Dank gilt Frau Dr. Ute Albrecht und Frau Dr. Yasmin zu Sayn-Wittgenstein für die redaktionelle und koordinierende Bearbeitung, sowie meinen Sekretärinnen, Frau Marlis Werth, Frau Sandra Lessmann, Frau Kristin Bohnen und Frau Britta Lück. Ich danke Frau Prof. Dr. Irene Esposito für Beratung bei den histologischen Abbildungen sowie Herrn Prof. Dr. Ali E. Canbay für kritische Durchsicht des Kapitels zur Lebertransplantation. Abschließend danke ich allen Autoren und Mitarbeitern, die an der Entstehung des Buches mitgewirkt haben.

Ich hoffe, dass das vorliegende pragmatisch gehaltene Kompendium eine echte Bereicherung und Hilfe bei der täglichen klinischen Arbeit trotz der Fülle bereits existierender Lehrbücher darstellt.

Düsseldorf, im Juni 2018

Dieter Häussinger

Inhaltsverzeichnis

Magendarmtrakt

Ösophagus

1.1	Dysphagie	27
1.2	Achalasie	30
1.3	Ösophagusspasmus	31
1.4	Hyperkontraktiler Ösophagus	31
1.5	Schatzki-Ring und Webs	32
1.6	Divertikel	32
1.7	Gastroösophageale Refluxkrankheit	33
1.8	Barrett-Ösophagus	35
1.9	Eosinophile Ösophagitis	37
1.10	Gutartige Ösophagustumoren	39
1.11	Ösophagusschädigung durch exogene Faktoren und Ösophagusperforation	40
1.12	Infektionen des Ösophagus	44

Magen

2.1	Gastritis	45
2.2	Ulcuskrankheit	47
2.3	Funktionelle Dyspepsie	53

Darm

3.1	Akute Gastroenteritis und Enteritis	55
3.2	Diarrhoe	60
3.3	Morbus Whipple	64
3.4	Nahrungsmittelallergien	66
3.5	Zöliakie/Einheimische Sprue	69
3.6	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	74
3.7	Kollagene Sprue	90
3.8	Mikroskopische Kolitis	92
3.9	Divertikelkrankheit	93
3.10	Durchblutungsstörungen des Darmes	101
3.11	Kurzdarmsyndrom	105
3.12	Anorektale Erkrankungen	108
3.13	Obstipation	119
3.14	Anale Inkontinenz	121
3.15	Reizdarmsyndrom	122
3.16	Pneumatosis intestinalis	125

Endoskopie und Funktionsdiagnostik

4.1	Aufklärung vor endoskopischen Untersuchungen	129
4.2	Vorbereitung von endoskopischen Untersuchungen und Sedierung	133
4.3	Endoskopie bei Patienten mit Koagulopathie	140
4.4	Endoskopie bei Patienten mit implantiertem Schrittmacher oder implantierbarem Kardioverter-Defibrillator	145
4.5	Endoskopie bei Patienten mit Prionenerkrankungen	148
4.6	Perkutane endoskopische Gastrostomie und Jejunostomie	151
4.7	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie und perkutane transhepatische Cholangiographie	156
4.8	Bougierung, Dilatation, Stents und Endo-Sponge-Verfahren	159
4.9	Polypektomie, endoskopische Mukosaresektion und endoskopische Submukosadisektion	163
4.10	Chromoendoskopie	168
4.11	Gastrointestinale Blutung	171
4.12	Atemteste	178
4.13	Funktionsdiagnostik	186

Pankreas

5.1	Akute Pankreatitis	203
5.2	Chronische Pankreatitis	214
5.3	Autoimmunpankreatitis	218
5.4	Zystische Raumforderungen des Pankreas	221

Leber und Gallenwege

6.1	Vorgehen bei erhöhten Leberwerten	230
6.2	Bioptische Diagnostik	234
6.3	Hepatitis A	238
6.4	Hepatitis B	240
6.5	Hepatitis C	255
6.6	Hepatitis D	268
6.7	Hepatitis E	270
6.8	Nichtalkoholische Fettleberkrankheit	272
6.9	Alkoholische Lebererkrankung	278
6.10	Medikamentös-toxische Leberschädigung	283
6.11	Leberschäden durch gewerbliche und in der Natur vorkommende Gifte	289
6.12	Pilz-Vergiftungen (Amanitin, Phalloidin)	292
6.13	Morbus Wilson	294
6.14	Hereditäre Hämochromatose	298
6.15	α_1 -Antitrypsin-Mangel	303
6.16	Granulomatöse Lebererkrankungen	307

6.17	Peliosis hepatis	311
6.18	Stauffer-Syndrom	313
6.19	Leber und Sichelzellanämie	314
6.20	Lebererkrankungen in der Schwangerschaft	318
6.21	Budd-Chiari Syndrom	325
6.22	Pfortaderthrombose und Pfortaderobstruktion	332
6.23	Veno-occlusive Disease	337
6.24	Kongestive Hepatopathie	341
6.25	Leberzirrhose	344
6.26	Komplikationen der Leberzirrhose	348
6.27	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent Shunt	384
6.28	Acute on chronic Leberversagen	388
6.29	Akutes Leberversagen	391
6.30	Lebertransplantation	398
6.31	Primär biliäre Cholangitis (ehemals primär biliäre Zirrhose)	416
6.32	Primär sklerosierende Cholangitis	421
6.33	Autoimmunhepatitis	425
6.34	Overlap-Syndrome	430
6.35	Radiofrequenzablation	432
6.36	Vorgehen bei Leberraumforderungen	436
6.37	Zystische Läsionen der Leber und der Gallenwege	445
6.38	Leberzelladenome	451
6.39	Fokal noduläre Hyperplasie	455
6.40	Gallensteinleiden, Cholezystitis und Cholangitis	457
6.41	Genetisch bedingte cholestatische Lebererkrankungen	464
6.42	Gilbert-Meulengracht-Syndrom	473

Sonographie und Punktionen

7.1	Untersuchungsablauf der Abdomensonographie	477
7.2	Kontrastmittelsonographie der Leber	481
7.3	Elastographie (Fibroscan® und ARFI)	486
7.4	Quantifizierung der Lebersteatose mittels Controlled Attenuation Parameter-Messung	488
7.5	Perkutane Leberbiopsie	490
7.6	Peritonealpunktion (Aszitespunktion)	495
7.7	Pleurapunktion	496
7.8	Zentralvenöse Zugänge, Schleusen und ZVD-Messung	498

Onkologie

8.1	Einführung	507
8.2	Ösophaguskarzinom	510
8.3	Magenkarzinom	525

8.4	Hepatozelluläres Karzinom	541
8.5	Cholangiozelluläres Karzinom und Gallenblasenkarzinom	556
8.6	Pankreaskarzinom	564
8.7	Kolorektales Karzinom	575
8.8	Analkarzinom	596
8.9	Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts	603
8.10	Gastrointestinale Stromatumore	615
8.11	Schmerztherapie	622

Infektiologie

9.1	HIV-Infektion und AIDS	630
9.2	Zytomegalie	659
9.3	Pneumonien	662
9.4	Tuberkulose	674
9.5	Lepra	683
9.6	Sarkoidose	686
9.7	Syphilis	689
9.8	Leptospirose	693
9.9	MRSA (Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>) und MRGN (Multi-resistente gramnegative Erreger)	694
9.10	Infektionen durch intrazelluläre Bakterien und Zoonosen	701
9.11	Lyme-Borreliose	719
9.12	Sepsis	725
9.13	Antibiotikatherapie	732
9.14	Genetisch bedingte Fiebersyndrome	744
9.15	Emerging Infectious Diseases	752
9.16	Hochkontagiöse, hochpathogene Erkrankungen	761
9.17	Malaria	780
9.18	Leishmaniose	789
9.19	Trypanosomiasis	794
9.20	Erkrankungen durch Amöben	798
9.21	Lambliasis (Giardiasis)	804
9.22	Echinokokkose	805
9.23	Bilharziose	809
9.24	Weitere Helminthen	814
9.25	Ektoparasitosen	818
9.26	Mikroskopische Parasitendiagnostik	830
9.27	Diagnostisches Vorgehen bei unklaren Erkrankungen nach Auslandsaufenthalt	839
9.28	Tropenmedizinisches Therapiemanual	848
9.29	Impfungen	859
9.30	Prionenerkrankungen	870

9.31	Hyper eosinophiles Syndrom	877
9.32	Hämophagozytose-Syndrom	883
Stoffwechselerkrankungen		
10.1	Übersicht: Angeborene Stoffwechselkrankheiten	891
10.2	Phenylketonurie	893
10.3	Maternale Phenylketonurie	894
10.4	Lysosomale Speicherkrankheiten	895
10.5	Harnstoffzyklusdefekte	899
10.6	Galaktosämie	905
10.7	Glykogenosen	906
10.8	Hereditäre Fruktoseintoleranz	915
10.9	Ahornsirupkrankheit	916
10.10	Fettstoffwechselstörungen	918
10.11	Porphyrien	931
10.12	Organoazidurien	945
10.13	Alkaptonurie	949
10.14	Angeborene Störungen der Fettsäureoxidation	950
10.15	Notfallmanagement der Stoffwechsellentgleisung bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten	954
Ernährung		
11.1	Beurteilung des Ernährungszustandes	965
11.2	Künstliche Ernährung	971
11.3	Ernährung und Diät bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	985
Anhang		
12.1	Reanimation	1013
12.2	Schock und Schockformen	1030
12.3	Spritzenpumpen und parenterale Ernährung in der Intensivmedizin	1036
12.4	Targeted Molecules	1043
13	Farbtafeln	1049
Sachindex		1115
Autorinnen und Autoren		1135

Abkürzungsverzeichnis

Die Standardeinheiten des SI-Systems wurden nicht aufgenommen.
Fremdsprachige Begriffe sind kursiv dargestellt.

5-ASA	5-Aminosalicylsäure	AMS	Arteria mesenterica superior
γGT	γ-Glutamyltransferase	ANA	Anti-nukleäre Antikörper
AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhoe	ANCA	Anti-neutrophile
AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>		zytoplasmatische Antikörper
AAT	α ₁ -Antitrypsin	AP	Alkalische Phosphatase
ABR	<i>adjusted blood requirement</i>	APC	Argon-Plasma-Koagulation
ACADM	Acyl-CoA-Dehydrogenase <i>medium-chain</i>	APDL	Adulte polyzystische Degeneration der Leber
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym	APO B	Apolipoprotein B
ACLF	<i>acute on chronic liver failure</i>	ARDS	Akutes Atemnotsyndrom
ADH	Alkoholdehydrogenase	ARFI	<i>acoustic radiation force impulse</i>
AE	Alveoläre Echinokokkose	ARPKD	Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs	ART	Antiretrovirale Therapie
AFLP	Akute Schwangerschafts- Fettleber	AS	Argininosuccinat-Synthetase
AFP	α ₁ -Fetoprotein	ASBT	<i>apical sodium dependent bile acid transporter</i>
AIBD	Autoimmun-/Autoantikörper- induzierte BSEP-Defizienz	ASD	Vorhofseptumdefekt
AID	<i>autoinflammatory diseases</i>	ASGP-R	Asialoglykoprotein Rezeptor
AIDS	<i>acquired immune deficiency syndrome</i>	ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AIH	Autoimmunhepatitis	ASMA	<i>anti-smooth muscle actin antibodies</i>
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie	ASS	Acetylsalicylsäure
AIP	Akut intermittierende Porphyrie	AST	Aspartat-Aminotransferase
AK	Antikörper	AT	Antithrombin
ALAD	Aminolävulinsäure- Dehydratase	ATG	Antithymozytenglobulin
ALDH	Acetaldehyd-Dehydrogenase	AUC	<i>area under the curve</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase	AV-Block	Atrioventrikulärer Block
ALV	Akutes Leberversagen	AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AMA	Anti-mitochondriale Antikörper	AZ	Allgemeinzustand
AMI	Antraler Motilitätsindex	AZT	Zidovudin
		BB	Blutbild
		BCAA	Verzweigtkettige Aminosäuren

BCLC	<i>Barcelona-Clinic Liver Cancer</i>	CE	Zystische Echinokokkose
BD-IPMN	<i>branch duct-IPMN</i>	CEA	Karziñoembryonales Antigen
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte	CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
BGA	Blutgasanalyse	CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
B-HCA	β -Catenin-mutiertes Adenom	CFF	Kritische Flimmerfrequenz
BLI	β -Lactamase-Inhibitor	CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
BMI	<i>body mass index</i>	CHB	Chronische Hepatitis B
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom	ChE	Cholinesterase
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>	CHRPE	Kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels
BOOP	Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie	CIAS	<i>cold-induced autoinflammatory syndrome</i>
BRIC	Benigne rekurrente intrahepatische Cholestase	CINCA	<i>chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome</i>
BSC	<i>best supportive care</i>	CJD	Creutzfeld-Jakob-Erkrankung
BSE	Bovine spongiöse Enzephalitis	CK	Kreatinkinase
BSEP	<i>bile salt export pump</i>	CML	Chronisch-myeloische Leukämie
BSG	Blutkörperchen- Senkungsgeschwindigkeit	cMRSA	<i>community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
BUN	<i>blood urea nitrogen</i>	CMV	Cytomegalievirus
BZ	Blutzucker	CNI	Calcineurin-Inhibitoren
CACT	Carnitin-Acylcarnitin- Translokase	COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CagA	Cytotoxin-assoziiertes Antigen	COX	Cyclooxygenase
CAP	<i>community acquired pneumonia</i>	CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CARS	<i>compensatory anti-inflammatory response syndrome</i>	CPS	Carbamylphosphat-Synthetase
cART	Antiretrovirale Kombinationstherapie	CPT	Carnitin-Palmitoyltransferase
CAVH	Kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration	CRC	Kolorektales Karzinom
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom	Crea	Kreatinin
cccDNA	<i>covalently closed circular DNA</i>	CRP	C-reaktives Protein
CCHF	Krim-Kongo hämorrhagisches Fieber	CSA	Cyclosporin A
CCT	Kraniale Computertomographie	CT	Computertomographie
CD	<i>cluster of differentiation</i>	CTL	Zytotoxische T-Zellen
CDAI	<i>Crohn's disease activity index</i>	CTX	Chemotherapie
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	CU	Colitis ulcerosa
CDT	Kohlenhydrat-defizientes Transferrin		

CUP	<i>cancer of unknown primary</i>	DZG	Deutsche Zöliakie Gesellschaft e. V.
CVVH	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration	EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
DAA	<i>direct-acting antivirals</i>	EBR	Elbasvir
DALM	<i>dysplasia associated lesion or mass</i>	EBUS	Endobronchialer Ultraschall
DAMP	<i>danger associated molecular pattern</i>	EBV	Epstein-Barr-Virus
DCM	Dilatative Kardiomyopathie	ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
DCV	Daclatasvir	ECL	<i>enterochromaffin-like</i>
DEB	<i>drug eluting beads</i>	ECLS	<i>extracorporeal life support</i>
DEET	Diethyltoluamid	ECM	Erythema chronicum migrans
DEXA	<i>dual energy X-ray absorptiometry</i>	ECMO	Extrakorporale Membranoxigenierung
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.	ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.	ECP	Eosinophiles kationisches Protein
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	ED	Einzeldosis
DHA	Docosahexaensäure	EDEL	<i>endoscopically detected esophageal lesion</i>
DHF	Dengue hämorrhagisches Fieber	EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung	EEE	<i>eastern equine encephalitis</i>
DILI	<i>drug induced liver damage</i>	EEG	Elektroenzephalographie
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin	EFV	Efavirenz
DJS	Dubin-Johnson Syndrom	EGDT	<i>early goal-directed therapy</i>
DMI	Duodener Motilitätsindex	EGF	<i>epidermal growth factor</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure	EHEC	Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
DOB	<i>delta over baseline</i>	EHL	Elektrohydraulische Lithotripsie
DPD	Dihydro-Pyrimidin- Dehydrogenase	EIA	Enzym-Immunoassay
DRM	<i>disease-related malnutrition</i>	EIEC	Enteroinvasive <i>Escherichia coli</i>
DRV	Darunavir	EK	Erythrozytenkonzentrat
ds	Doppelstrang	EKG	Elektrokardiographie
DSS	Dengue-Schock Syndrom	ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
DSV	Dasabuvir	EMB	Ethambutol
DTG	Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e. V.	EMG	Elektromyographie
		EMI	Elektromagnetische Interferenzen
		EMR	Endoskopische Mukosaresektion

eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase	FKDS	Farbkodierte Doppler Sonographie
EPC	Endotheliale Progenitorzellen	FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
EPEC	Enteropathogene <i>Escherichia coli</i>	FOBT	<i>fecal occult blood test</i>
EPH	<i>edema-proteinuria-hypertension</i>	FPAPA	Periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und zervikaler Lymphadenopathie
EPI	<i>European Porphyria Initiative</i>	FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
EPP	Erythropoetische Protoporphyrurie	FTA-Abs	<i>fluorescent treponemal antibody absorption</i>
EPT	Endoskopische Papillotomie	GALT	Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase
ER	Endoplasmatisches Retikulum	GAVE	<i>gastric antral vascular ectasia</i>
ERC	Endoskopisch-retrograde Cholangiographie	gCJD	Genetische Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie	GCS	Glasgow Coma Scale
ERD	Erosive Refluxkrankheit	G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
ESBL	<i>extended spectrum β-lactamase</i>	GdB	Grad der Behinderung
ESD	Endoskopische Submukosadissektion	GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
ESWL	Elektrohydraulische Stoßwellentherapie	GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ET	Endothelin	GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
ETEC	Enterotoxische <i>Escherichia coli</i>	GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
EUNID	<i>European Network of Infectious Diseases</i>	GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
EUS	Endoskopische Ultraschalluntersuchung	GLE	Glecaprevir
EVR	Everolimus	Gln	Glutamin
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis	GLP	<i>glucagon-like peptid</i>
FC	Ferrochelatase	GM-CSF	<i>granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>
fCJD	Familiäre Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	GMP	Guanosinmonophosphat
FDG	Fluorodeoxy-Glukose	gnomAD	<i>Genome Aggregation Database</i>
FFP	<i>fresh frozen plasma</i>	GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
FGFR	<i>fibroblast growth factor receptor</i>	GOARN	<i>Global Outbreak Alert and Response Network</i>
FICE	<i>Fujinon intelligent chromoendoscopy</i>	GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration		
FISH	Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung		

GPT	Glutamat-Pyruvat- Transaminase	H-HCA	HNF1 α -mutiertes Adenom
GRC	<i>German Resuscitation Council</i>	HHPM	Humanes Hepatozyten Plasma Membran Antigen
GS	Gallensäure	HHV	Humanes Herpesvirus
GSD	<i>glycogen storage disease</i>	HIDS	Hyper-IgD-Syndrom
GSS	Gerstmann-Sträussler- Scheinker Syndrom	HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
GvHD	<i>Graft-versus-Host Disease</i>	HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
GWAS	Genom-weite Assoziationsstudie	HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
GZR	Grazoprevir	HIV	Humanes Immundefizienz- Virus
HAART	<i>highly active antiretroviral therapy</i>	HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
HAD	<i>HIV-1-associated dementia</i>	HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HAMA	Humane anti-Maus Antikörper	HNF1 α	Hepatozytenkernfaktor 1 α
HAND	HIV-assozierte neurokognitive Störung	HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom
HAP	<i>hospital acquired pneumonia</i>	HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HAV	Hepatitis A Virus	HPF	Hochauflösendes Gesichtsfeld
Hb	Hämoglobin	HPS	Hepatopulmonales Syndrom
HbF	Fetales Hämoglobin	HPV	Humanes Papillomavirus
HBIG	Hepatitis B-Immunglobulin	HRS	Hepatorenales Syndrom
HbS	Sichelzell-Hämoglobin	HSV	Herpes simplex Virus
HBV	Hepatitis B Virus	HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom	HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
hCG	Humanes Choriongonadotropin	HWZ	Halbwertszeit
HCP	Hereditäre Koproporphyrrie	HZV	Herzzeitvolumen
HCV	Hepatitis C Virus	I.E.	Internationale Einheit
HDGC	<i>hereditary diffuse gastric cancer</i>	ICD	Implantierbarer Kardioverter- Debrillator
HDL	High-density Lipoprotein	iCJD	Infektiöse (iatrogene) Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
HDV	Hepatitis D Virus	ICP	Intrahepatische Schwangerschaftscholestase
HE	Hepatische Enzephalopathie	ICR	Interkostalraum
HELLP	<i>hemolytic anemia/ elevated liver enzymes/ low platelets</i>	ICT	Immunchromatographie-Test
HEP	Hepatoerythropoetische Porphyrie	IDDP	Idiopathische gangzerstörende Pankreatitis
HEV	Hepatitis E Virus		
HF	Hochfrequenz		
HFS	Hand-Fuß-Syndrom		
HG	Hyperemesis gravidarum		
hGH	<i>human growth hormone</i>		
HG-IEN	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie		

IDL	Intermediate-density Lipoprotein	KM	Kontrastmittel
IFN	Interferon	KÖF	Körperoberfläche
IfSG	Infektionsschutzgesetz	KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
Ig	Immunglobulin	KRK	Kolorektales Karzinom
IGRA	Interferon-gamma Release Assay	LAS	Lymphadenopathie-Syndrom
IHC	Immunhistochemie	LC1	<i>liver cytosol type 1</i>
I-HCA	Inflammatorisches Adenom	LCAT	Lecithin-Cholesterin- Acyltransferase
IIFT	Indirekter Immunfluoreszenztest	LCHAD	<i>long-chain-3-Hydroxyacyl- CoA-Dehydrogenase</i>
IL	Interleukin	LCT	Langkettige Triglyceride
ILCOR	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>	LDH	Laktat-Dehydrogenase
INH	Isoniazid	LDL	Low-density Lipoprotein
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxid- Synthase	LDV	Ledipasvir
INR	<i>international normalized ratio</i>	LFABP	<i>liver fatty acid-binding protein</i>
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie	LITT	Laser-induzierte Thermotherapie
IPV	Inaktivierte Poliovakzine	LKM	<i>liver kidney microsomes</i>
IR	Infrarot	LMA	Laktosemalabsorption
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom	LPAC	<i>low phospholipid associated cholelithiasis</i>
ISDN	Isosorbitdinitrat	LPV	Lopinavir
ISHEN	<i>International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism</i>	LpX	Lipoprotein X
ISMN	Isosorbitmononitrat	LTX	Lebertransplantation
ITBL	<i>ischemic type biliary lesions</i>	MAA	Radioaktiv-markiertes makroaggregiertes Albumin
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura	MAF	<i>minor allele frequency</i>
IU	<i>international units</i>	MAI	<i>Mycobacterium avium- intracellulare</i>
IVA	Isovalerianazidämie	MAP	Mittlerer arterieller Druck
IVD	Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase	MARS	<i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>
IVDA	i.v.-Drogen-Abusus	MAS	Makrophagen- Aktivierungssyndrom
JAK	Januskinase	MCA	Muzinöses Zystadenom
JÜLR	Jahres-Überlebensrate	MCAD	<i>medium-chain-Acyl-CoA- Dehydrogenase</i>
KBR	Komplementbindungsreaktion	MCL	Medioklavikularlinie
KG	Körpergewicht	MCT	Mittelkettige Triglyceride
KHK	Koronare Herzkrankheit		
KI	Kontraindikation		
KIC	2-Ketoisocaproensäure		

MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen	MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
MD-IPMN	<i>main duct-IPMN</i>	MSS	Mikrosatellitenstabilität
MDR	<i>multidrug resistance</i>	MSSA	Multisensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
MDR3	<i>multidrug resistance associated protein 3</i>	MSUD	Ahornsirupkrankheit
MELD	<i>model for end-stage liver disease</i>	MTHFR	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
MEN	Multiple endokrine Neoplasie	mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
MEOS	<i>microsomal ethanol oxidizing system</i>	MTP	Mitochondriales trifunktionelles Protein
MERS-CoV	<i>middle east respiratory syndrome Corona-virus</i>	MVC	Maraviroc
mHAI	Modifizierter Hepatitis-Aktivitätsindex	MVK	Mevalonatkinase
MIF	<i>Merthiolate-Iodine-Formaldehyde</i>	MWA	Mikrowellenablation
MMA	Methylmalonazidurie	NAC	N-Acetylcystein
MMC	Migrierender motorischer Komplex	NAFLD	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
MMF	Mycophenolat-Mofetil	NAGS	N-Acetylglutamatsynthetase
MMR	Masern-Mumps-Röteln	nal-IRI	Nanoliposomales pegyliertes Irinotecan
MND	Milde neurokognitive Störung	NaOH	Natriumhydroxid
MODS	<i>multi organ dysfunction syndrome</i>	NAS	<i>NAFLD activity score</i>
MODY	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>	NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
MOV	Multiorganversagen	NBI	<i>narrow band imaging</i>
MOVC	Membranöse Obstruktion der Vena cava	NCPH	<i>non-cirrhotic portal hypertension</i>
mPAP	Pumonalararterieller Druck	NEC	Neuroendokrines Karzinom
mPKU	Maternale Phenylketonurie	NERD	Nicht-erosive Refluxkrankheit
MRCP	Magnetresonanztomographie	NET	Neuroendokriner Tumor
MRE	Multi-resistente Erreger	NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
MRGN	Multi-resistente gramnegative Erreger	NISCH	Neonatale Ichthyose und sklerosierende Cholangitis
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
MRT	Magnetresonanztomographie	NMA	<i>Minimal Nutritional Assessment</i>
MSF	Murines Fleckfieber	NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
MSI	Mikrosatelliteninstabilität	NO	Stickstoffmonoxid
		NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
		NOD	<i>nodulation</i>
		NOMID	<i>neonatal onset multisystem inflammatory disease</i>

NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor	PAM	Primäre Amöben-Meningoenzephalitis
NSI	<i>nonstructural protein 1</i>	PanIN	<i>pancreatic intraepithelial neoplasia</i>
NSAID	<i>nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>	PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika	PAS	<i>periodic acid Schiff reaction</i>
NSBB	Nicht-selektive β -Blocker	pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
NSE	<i>non-standard exceptions</i>	PBC	Primär biliäre Cholangitis
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Infarkt	PBG	Porphobilinogen
NTCP	Natrium-Taurocholat Co-Transporter	PBGD	Porphobilinogen-Desaminase
NTM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien	PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase
NtRTI	Nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor	PCP	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (früher: <i>carinii</i>)-Pneumonie
NTX	Nierentransplantation	PCR	Polymerase-Kettenreaktion
NUC	Nukleos(t)idanaloga	PCSK	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin
NVP	Nevirapin	PCT	Procalcitonin
NW	Nebenwirkung	PD	<i>programmed death</i>
OATP	Organisches Anionen-transportierendes Protein	PDA	Periduralanästhesie
OBV	Ombitasvir	PDE	Phosphodiesterase
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie	PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
OÖS	Oberer ösophagealer Sphinkter	PDT	Photodynamische Therapie
OP	Operation	PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
OR	Odds Ratio	PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
ORNT	Mitochondrialer Ornithin-Transporter	PEG-IFN	Pegyliertes Interferon
ORSA	Oxacillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	PEI	Perkutane Ethanolinjektion
OS	<i>overall survival</i>	PEJ	Perkutane endoskopische Jejunostomie
OTC	Ornithintranscarbamylase	PELD	<i>pediatric end-stage liver disease</i>
OTSC	<i>over-the-scope-clip</i>	PEP	Postexpositions-Prophylaxe
OTW	<i>over-the-wire</i>	PET	Positronenemissionstomographie
PA	Propionazidämie	PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PAF	Plättchenaktivierender Faktor	PH1	Primäre Hyperoxalurie Typ 1
PAH	Phenylalanin-Hydroxylase	PI	Proteaseinhibitor
PAI	Plasminogen Aktivator Inhibitor	PIB	Pibrentasvir
PAIR	<i>percutaneous aspiration, instillation of a scolicide, reaspiration</i>	PiCCO	<i>pulse contour cardiac output</i>
		PID	<i>pelvic inflammatory disease</i>

PKHD1	<i>polycystic kidney and hepatic disease 1</i>	RAL	Raltegravir
PKU	Phenylketonurie	RAS	Resistenz-assozierte Aminosäuresubstitution
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	RAST	<i>radio-allergo-adsorbent-test</i>
PNP	Polyneuropathie	RBV	Ribavirin
POEM	Perorale endoskopische Myotomie	RCT	<i>randomized controlled trial</i>
PP	<i>pancreatic polypeptide</i>	RCTX	Radiochemotherapie
PPAR	Peroxisom-Proliferator aktivierter Rezeptor	RECIST	<i>response evaluation criteria in solid tumors</i>
PPHT	Portalhypertensive pulmonale Hypertonie	RFA	Radiofrequenzablation
PPI	Protonenpumpeninhibitor	RI	<i>resistance index</i>
ppm	<i>parts per million</i>	RIBA	<i>recombinant immunoblot assay</i>
PPSB	Prothrombinkomplex Konzentrat	RKI	Robert Koch-Institut
PrEP	Präexpositions-Prophylaxe	RLV	Restlebertvolumen
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz	RMP	Rifampicin
PrP	Prionen-Protein	RNA	Ribonukleinsäure
PS	Performance Status	ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
PSA	Prostata-spezifisches Antigen	ROSC	<i>return of spontaneous circulation</i>
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis	ROTEM	Rotationsthromboelastographie
PSWC	<i>periodic sharp and slow wave complexes</i>	RSSE	<i>russian spring-summer encephalitis</i>
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiographie	RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage	RT	<i>real time</i>
PTLD	<i>post transplant lymphoproliferative disease</i>	rtPA	Rekombinanter Plasminogenaktivator
PTT	Partielle Thromboplastinzeit	RTX	Radiotherapie
PTV	Paritaprevir	RV	Rotaviren
PV	Porphyria variegata	RVF	<i>Rift Valley Fever</i>
PVI	Pulmonalvenenisolation	SAA	Serum Amyloid A
PVL	Panton-Valentine-Leukozidin-Faktor	SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
PVR	<i>pulmonary vascular resistance</i>	SARS	<i>severe acute respiratory syndrome</i>
PZA	Pyrazinamid	SBE	Single-Ballonenteroskopie
qSOFA	<i>quick Sequential Organ Failure Assessment</i>	SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
		SBRT	Stereotaktische Bestrahlung
		SCA	Seröses Zystadenom
		SCAD	<i>short-chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase</i>
		sCJD	Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
		SCORE	<i>Systemic Coronary Risk Evaluation</i>

SEMS	Selbstexpandierender Metallstent	SVR	<i>sustained virological response</i>
sFI	Sporadische fatale Insomnie	TACE	Transarterielle Chemoembolisation
SGA	<i>Subjective Global Assessment</i>	TAF	Tenofovir-Alafenamid
SHT	Schädel-Hirn-Trauma	TasP	<i>treatment as prevention</i>
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom	Tbc	Tuberkulose
SIRT	Selektive interne Radiotherapie	TDF	Tenofovir disoproxil
SIS	Sonderisolierstation	TEG	Thromboelastographie
SLA	Lösliches Leberantigen	TGF	<i>transforming growth factor</i>
SMV	Simeprevir	TIA	Transitorische ischämische Attacke
SN	Sondennahrung	TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
SOF	Sofosbuvir	TJP	<i>tight junction protein</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>	TME	<i>total mesorectal excision</i>
SOIA	Seröses oligozystisches Adenom	TNF	Tumornekrosefaktor
SOS	<i>sinusoidal obstruction syndrome</i>	t-PA	Plasminogenaktivator (Gewebetyp)
SPN	Solide pseudopapilläre Neoplasie	TPHA	<i>Treponema pallidum</i> Hämagglutinations-Assay
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung	TPMT	Thiopurinmethyltransferase
SRT	Substratreduktionstherapie	TPO	Thyreoidale Peroxidase
SSA	Somatostatin-Analoga	TPPA	<i>Treponema pallidum</i> Partikel-Agglutinationstest
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis	TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom
SSL	Steinschnittlage	TSE	Transmissible spongiforme Enzephalopathie
SSRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie	tTG	Gewebs-Transglutaminase
SSW	Schwangerschaftswoche	TTS	<i>through-the-scope</i>
STAKOB	Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger	TUDCA	Taurin-konjugierte Ursodesoxycholsäure
STAT	<i>signal transducer and activator of transcription</i>	TVR	Telaprevir
STD	Sexuell übertragbare Erkrankungen	TVT	Tiefe Venenthrombose
STIKO	Ständige Impfkommision	UCSF	<i>United Network of Organ Sharing</i>
SvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung	UDCA	Ursodesoxycholsäure
		UDPGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase

UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
ÜL	Überleben
ULN	<i>upper limit of normal</i>
ÜLR	Überlebensrate
UÖS	Unterer Ösophagusphinkter
u-PA	Plasminogenaktivator (Urokinasetyp)
UPGD	Uroporphyrinogendecarboxylase
UPGIIIS	Uroporphyrinogen-III-Synthase
VAP	<i>ventilator associated pneumonia</i>
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
VCI	Vena cava inferior
vCJD	Neue Variante der Creutzfeldt- Jakob-Erkrankung
VDRL	<i>venereal disease research laboratory</i>
VEE	<i>venezuelan equine encephalomyelitis</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VEL	Velpatasvir
VHF	Virale hämorrhagische Fieber
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
VL	Viruslast
VLDL	Very low-density Lipoprotein
VMS	Vena mesenterica superior
VOD	Veno-okklusive Erkrankung
VOX	Voxilaprevir
VPSPr	Variable Protease-sensitive Prionopathie
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VT	Ventrikuläre Tachykardie
vWS	von Willebrand-Syndrom
VZV	Varizella-Zoster Virus
WEE	<i>western equine encephalomyelitis</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation
wt	Wildtyp
XDR	<i>extensive drug resistance</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Magendarmtrakt

Ösophagus

1.1	Dysphagie	27
1.2	Achalasie	30
1.3	Ösophagusspasmus	31
1.4	Hyperkontraktiler Ösophagus	31
1.5	Schatzki-Ring und Webs	32
1.6	Divertikel	32
1.7	Gastroösophageale Refluxkrankheit	33
1.8	Barrett-Ösophagus	35
1.9	Eosinophile Ösophagitis	37
1.10	Gutartige Ösophagustumoren	39
1.11	Ösophagusschädigung durch exogene Faktoren und Ösophagusperforation	40
1.12	Infektionen des Ösophagus	44

1.1 Dysphagie

Definition

Dysphagie ist das Leitsymptom bei einer Vielzahl organischer und funktioneller Erkrankungen, die zur Behinderung der Nahrungspassage führen. Folgende assoziierte Symptome können auftreten:

- Odynophagie:** Schmerzen beim Schluckakt, meist durch simultane Ösophaguskontraktionen (diffuser Ösophagusspasmus, hypermotile Achalasie, hyperkontraktiler Ösophagus).
- Regurgitation:** Zurückbefördern von Nahrung in den Pharynx ohne Erbrechen oder begleitende Nausea.
- Rumination:** Während oder unmittelbar nach Nahrungsaufnahme wird Mageninhalt in den Mund zurückbefördert und nach Einspeichelung erneut geschluckt.
- Globusgefühl:** Fremdkörpergefühl im Halsbereich, wird durch Nahrungsaufnahme gebessert.

Wichtig ist die Unterscheidung von oropharyngealer Dysphagie und ösophagealer Dysphagie.

Ätiologie/Pathogenese

Ursachen der **oropharyngealen Dysphagie** sind vor allem neuromuskuläre Störungen (z. B. Myopathien, Myasthenie, Multiple Sklerose) und Medikamentennebenwirkungen (z. B. Anticholinergika, Phenothiazine, Penicillamin, Metoclopramid, Aminoglykoside in hoher Dosierung, Amiodaron, Statine).

Ursachen der **ösophagealen Dysphagie** sind unter anderem Strikturen (ab einem Durchmesser < 13 mm) als Folge einer Refluxkrankheit, von Verätzungen, Bestrahlung oder sind postoperativ bedingt. Ein Schatzki-Ring kann in Höhe des Überganges des Plattenepithels zum Zylinderepithel des Magens auftreten. Gelegentlich klagen diese Patienten über akut aufgetretene Dysphagie nach dem Schlucken größerer Fleischstücke („Steakhouse-Syndrom“). Netze (Webs) sind meist asymptomatisch. Es besteht eine Assoziation zur Refluxkrankheit (GERD) und zum Eisenmangel (Plummer-Vinson-Syndrom). Karzinome gehen mit Gewichtsverlust und einer progredienten Dysphagie, zunächst für feste, später auch flüssige Nahrung einher. Seltener findet sich eine Dysphagie durch Kompression des Ösophagus von außen (z. B. aberrant verlaufende A. subclavia, Aortenaneurysma, vergrößerter linker Vorhof, mediastinale Tumoren). **Ösophageale Motilitätsstörungen** finden sich bei Achalasie, diffusem Ösophagusspasmus, hyperkontraktilen Nussknackerösophagus sowie bei der Mehrzahl der Patienten mit Sklerodermie und Sjögren-Syndrom. Funktionelle Dysphagie wird definiert als eine mindestens während 12 Wochen eines Jahres empfundene Dysphagie nach Ausschluss einer organischen Ösophaguserkrankung, einer Refluxerkrankung, einer Achalasie und anderer Motilitätsstörungen.

Symptome/Klinik

Oropharyngeale Dysphagie:

Die typische Anamnese beschreibt die Unfähigkeit oder eine starke Verzögerung, den Schluckakt zu initiieren, die rezidivierende Aspiration von Speisen, wiederholte nasale Regurgitationen sowie den unvollständigen Schluckakt mit Verbleiben von Speisen in der Mundhöhle.

Ösophageale Dysphagie:

Typische Wahrnehmung ist, daß die Nahrung hinter dem Sternum stecken bleibt. Zeitlich ist eine progrediente Dysphagie (Differentialdiagnose: Karzinom, peptische Strikturen, Achalasie oder Sklerodermie) von einer intermittierenden Dysphagie (Differentialdiagnose: Schatzki-Ring, diffuser Ösophagusspasmus, eosinophile Ösophagitis) zu unterscheiden. Morgendliches Erwachen mit Nahrungsresten auf dem Kopfkissen sollte an ein Zenker-Divertikel denken lassen.

Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen bei Dysphagie ist in Abbildung 1.1.1 dargestellt.

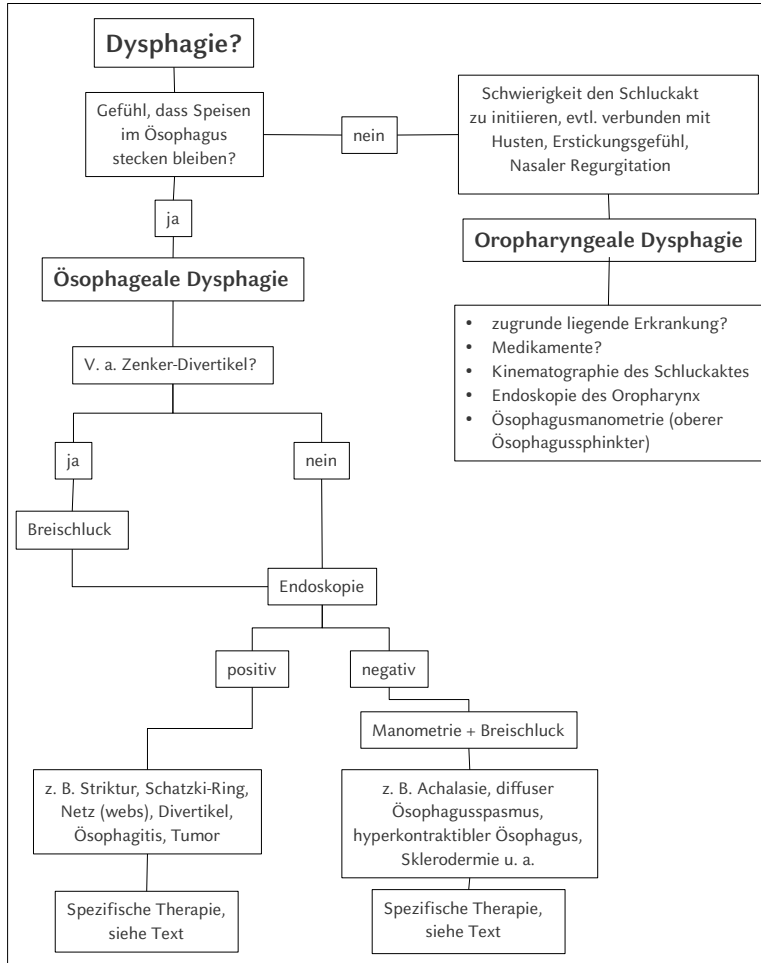


Abb. 1.1.1: Diagnostisches Vorgehen bei Dysphagie.

Therapie

Bei der Therapie von Strikturen, Ringen und Netzen (Webs) steht die Bougierung im Vordergrund. Bei peptischen Stenosen ist zusätzlich eine intensive Therapie mit einem Protonenpumpenblocker erforderlich (siehe Kapitel 1.7). Primäre Therapieoption bei der Achalasie ist die pneumatische Dilatation, in besonderen Fällen die Botulinumtoxin-Injektion und bei Therapieversagen die operative Myotomie. Bei Motilitätsstörungen kann ein Therapieversuch mit Nitraten oder Calciumantagonisten erfolgen. Zur spezifischen Therapie siehe Einzelkapitel.

1.2 Achalasie

Definition

Die Achalasie ist eine neuromuskuläre Erkrankung, gekennzeichnet durch eine unzureichende schluckreflektorische Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) sowie eine fehlende prograde Peristaltik.

Ätiologie/Pathogenese

Ursache ist der Verlust der Innervation (Histologie: verminderte Ganglienzellen und entzündliche Infiltrate im Bereich des Plexus myentericus) mit erhöhtem Tonus der zuständigen Muskulatur.

Symptome/Klinik

Typisch ist die Dysphagie (98 %) mit rezidivierenden Regurgitationen (68 %), Thoraxschmerzen (59 %), Gewichtsverlust (34 %) und bronchopulmonale Symptome wie Hustenanfälle, Bronchitiden und Aspirationspneumonien. Ein weiteres häufiges Symptom ist der Singultus.

Diagnose

Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese, die Endoskopie, die Röntgen-Breischluckuntersuchung und die Ösophagusmanometrie. Die Endoskopie zeigt einen dilatierten, teils mit Speiseresten gefüllten Ösophagus mit paradoxerweise meist gut passierbarem ösophagoastralen Übergang. Die Untersuchung ist außerdem wichtig zum Ausschluss weiterer Erkrankungen. Im Breischluck zeigt sich das typische Bild eines Sektglas-Ösophagus, verzögerter Übergang des Kontrastmittels in den Magen oder eine glatte, filiforme Stenose des distalen Ösophagus. Endstadium: S-förmiger Megaösophagus.

Manometrischer Befund: siehe dort (S. 186 ff).

Bei einer Ösophagusstenose ist stets ein Karzinom auszuschließen.

Therapie

Standard ist die endoskopisch geführte pneumatische Dilatation des stenosierten Bezirkes (Ballondurchmesser ca. 3 cm). Eine Besserung ist in 60–80 % der Fälle nach der ersten Sitzung zu erwarten, Wiederholungsbehandlungen werden bei ca. 50 % notwendig. Der Langzeiterfolg beträgt 50–90 %. Bei mangelndem Effekt ist die Injektion mit Botulinumtoxin als Alternative zu erwägen. Bei Versagen der konservativen Maßnahmen ist eine chirurgische Therapie (longitudinale, distale Myotomie), die auch laparoskopisch durchgeführt werden kann, zu diskutieren. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren die perorale endoskopische Myotomie (POEM) als weitere Behandlungsmethode etabliert. Sie erlaubt die endoskopische Spaltung der zirkulären Muskelfasern im Bereich des unteren Ösophagussphinkters über einen submukösen Tunnel nach Inzision der Mukosa von endoluminal aus.

Nach langjährigem Verlauf ist das Karzinomrisiko im Ösophagus erhöht. Die Patienten sollten daher jährlich endoskopisch kontrolliert werden.

1.3 Ösophagusspasmus

Definition

Funktionsstörung der Speiseröhre: besonders kräftige und langanhaltende simultane Kontraktionen. Die Motilität des unteren Ösophagussphinkters ist in der Regel nicht gestört.

Ätiologie/Pathogenese

Die Ursache des Ösophagusspasmus ist nur unvollständig verstanden. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Störung der inhibitorischen Innervation des distalen Ösophagus zu vorzeitigen, schnell fortgeleiteten und simultanen Kontraktionen führt. Weiterhin gibt es Hinweise auf eine Störung der endogenen Stickstoffmonoxid (NO)-Synthese als Ursache spastischer Kontraktionen.

Symptome/Klinik

Heftige retrosternale Schmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken, den Kieferwinkel oder die Arme, Dysphagie ist nicht obligat.

Diagnose

Der Ösophagusbreischluck zeigt ein korkenzieherartiges oder sägezahnähnliches Aussehen der Speiseröhre.

Manometrischer Befund: siehe dort (S. 186 ff).

Therapie

Versuch mit Calciumantagonisten z. B. Nifedipin 10–20 mg p.o./Tag oder Isosorbiddinitrat 5–10 mg s.l./Tag bis zur Symptombesserung.

1.4 Hyperkontraktiler Ösophagus (Nussknackerösophagus)

Definition

Peristaltisch ablaufende Ösophaguskontraktionen mit abnorm hoher (Druck-)Amplitude und langer Dauer, wobei die Funktion des unteren Ösophagussphinkters regelrecht ist.

Ätiologie/Pathogenese

Im Gegensatz zum Ösophagusspasmus resultiert der Nussknackerösophagus aus einer Überaktivität der exzitatorischen Innervation des Ösophagus bzw. aus einer überschießenden Antwort der glatten Muskulatur auf die exzitatorische Stimulation.

Symptome/Klinik

Krampfartige retrosternale Schmerzen, selten Dysphagie.

Diagnose

Manometrischer Befund: siehe dort (S. 186 ff).

Therapie

Versuch mit Calciumantagonisten z. B. Nifedipin 10–20 mg p.o., 30–45 Minuten vor den Mahlzeiten oder Isosorbiddinitrat 5–10 mg s.l., 10–15 Minuten vor den Mahlzeiten bis zur Symptombesserung, Antirefluxtherapie mit Protonenpumpeninhibitoren und Metoclopramid 3 × 10 mg p.o./Tag oder Domperidon 3 × 10–20 mg p.o./Tag, als *ultima ratio* chirurgische, langstreckige Myotomie.

1.5 Schatzki-Ring und Webs

Definition

Webs sind wenige Millimeter dicke Schleimhautduplikaturen, der Schatzki-Ring ist eine dünne Lumeneinengung des terminalen Ösophagus; dieser Ring ist an der Oberseite mit Platten- und an der Unterseite mit Zylinderepithel bedeckt (siehe Farbtafel 13.1).

Ätiologie/Pathogenese

Schatzki-Ringe sind fast immer mit einer axialen Hiatushernie assoziiert. Die Genese der Webs ist unklar. Es besteht eine Assoziation mit Eisenmangel, mit dem Vorhandensein eines Zenker-Divertikels und mit einigen immunologisch vermittelten Dermatosen (z. B. Epidermolysis bullosa, bullöses Pemphigoid sowie Pemphigus vulgaris).

Symptome/Klinik

Leitsymptom Dysphagie, „Steakhouse-Syndrom“ beim Schlucken großer Fleischbrocken.

Diagnose

Endoskopie, nur in Ausnahmefällen Kontrastmittel-Breischluck.

Therapie

Gegebenenfalls endoskopische Bolusentfernung, Bougierung (in der Regel: Maloney-Bougierung).

1.6 Divertikel

Definition

Ausstülpungen der gesamten Speiseröhrenwand oder von Wandanteilen im Bereich von muskulären Prädilektionsstellen.

Ätiologie/Pathogenese

Pulsionsdivertikel treten aufgrund eines erhöhten intraluminalen Druckes auf. Traktionsdivertikel haben ihre Ursache in einem Zug auf die Ösophaguswand von außen.

- Kiliansches Dreieck > Zenkerdivertikel 70 %
- epibronchial > Traktionsdivertikel 22 %
- epiphrenisch > Pulsions- oder Traktionsdivertikel 8 %

Symptome/Klinik

Insbesondere nachts Regurgitation unverdauter Speisen und von Speichel, Dysphagie, Foe-
tor ex ore, retrosternaler Druck.

Diagnose

KM-Röntgenbreischluck, Endoskopie

Therapie

Nur symptomatische Divertikel werden behandelt! Endoskopische Divertikulotomie mittels Argon-Plasma-Koagulation, Nadelmesser, Stapler oder chirurgische Abtragung. Die Wahl der Methode richtet sich nach Patientenrisikoprofil und Divertikelgröße.

1.7 Gastroösophageale Refluxkrankheit

Definition

Ursache der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) ist ein gesteigerter (duodeno-) gastroösophagealer Reflux von Sekreten, unter Umständen kombiniert mit einer beeinträchtigten ösophagealen Elimination des Refluats. Die Prävalenz von Refluxsymptomen liegt bei knapp 20 % der Bevölkerung.

Es wird unterschieden zwischen nicht-erosiver Refluxkrankheit (NERD, Prävalenz 5–7 %), erosiver Refluxkrankheit (ERD, Prävalenz 3–4 %) und dem Barrett-Syndrom (ca. 10 % der Refluxpatienten). Extraösophageale Manifestationen beachten: bronchopulmonal und HNO-Bereich (z. B. Refluxlaryngitis). Von der primären GERD ist die sekundäre GERD als Folge von Erkrankungen oder Therapien abzugrenzen, die mit einer Beeinträchtigung des unteren Ösophagussphinkters oder einer Störung der Magenentleerung und vermehrtem Erbrechen einhergehen.

Ätiologie/Pathogenese

Zusammenwirken von drei Faktoren:

- Vermehrter Reflux
 - Gehäufte oder prolongierte Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters
 - Reduzierter Tonus des unteren Ösophagussphinkters (sekundär: neoplastisch, operativ, Sklerodermie)
 - Hiatushernie
- Aggressives Refluat
 - Säure, Pepsin
 - Gallensäuren
- Gestörte Clearance
 - Motilitätsstörungen
 - Störungen der Speichelbildung

Symptome/Klinik

Leitsymptome: Sodbrennen und Regurgitation, epigastrischer oder retrosternaler Schmerz. Man unterscheidet:

Typische Refluxsymptome: retrosternales Brennen, Regurgitation von Säure

Atypische Refluxsymptome: retrosternaler Schmerz, Husten, Oberbauchbeschwerden, Heiserkeit

Alarmsymptome: Dysphagie, Gewichtsverlust, Hämatemesis

Diagnose

Die (Index-)Endoskopie ist früh anzustreben, da sie mit der Biopsie die wichtigste Methode der morphologischen Begutachtung darstellt.

Endoskopische Klassifikation der Refluxösophagitis nach Savary und Miller:

- Grad I: Isolierte Epitheldefekte
- Grad II: Konfluierende, longitudinale Epitheldefekte
- Grad III: Zirkuläre Epitheldefekte
- Grad IV: Komplikationsstadium (Striktur, Ulcus, Barrett-Syndrom)

Beste Methode zur Differenzierung von physiologischem und pathologischem Reflux bietet die 24 Stunden-pH-Metrie.

Tab. 1.7.1: Normwerte des physiologischen Refluxes (modifiziert nach Schindlbeck).

	Kumulative Refluxzeit mit pH < 4 bezogen auf Gesamtmeßzeit	Frequenz der Refluxereignisse pro Stunde	Refluxereignisse von > 5 min Dauer
Wachzustand	< 8 %	< 2,3	Seltener als zweimal in 24 Stunden
Schlaf	< 3 %	< 0,4	Seltener als einmal in 24 Stunden

Die Ösophagusmanometrie (siehe Kap. 4.13) erfaßt die Motilitätsstörung, ist aber zur Diagnose der gastroösophagealen Refluxkrankheit nicht erforderlich.

Der Kontrastmittel-Breischluck ist bei unkomplizierter gastroösophagealer Refluxkrankheit unnötig.

Bei Kollagenosen besteht eine Indikation zur Diagnostik auch beim asymptomatischen Patienten.

Therapie

Das Vorliegen typischer Refluxsymptome ist Indikation für die Therapie. Grundlage der medikamentösen Therapie ist die Säuresekretionshemmung. Ziel ist die Beschwerdefreiheit des Patienten und das Verhindern von Komplikationen. Die Initialtherapie bei typischer Symptomatik erfolgt nach dem Step-down-Prinzip: Protonenpumpeninhibitor (PPI), Beginn zweimal täglich eine Standarddosis über 6–8 Wochen (z. B. Omeprazol 20 mg). Bei Ansprechen der Therapie folgt ein Reduktions- bzw. Auslassversuch. Da die Refluxkrankheit in 70–80 % eine chronische Erkrankung ist, bedingt ein symptomatisches Rezidiv eine Dauertherapie mit der niedrigsten für die Symptomkontrolle notwendigen Dosis an PPI. Bei etwa 60 % der Patienten genügt eine PPI-Standarddosis täglich, 30–40 % benötigen eine höhere Dosis. H₂-Antagonisten eignen sich nicht zur Dauertherapie. Alternative nach nicht ausreichender medikamentöser Therapie ist die laparoskopische Fundoplikatio. Endoskopische Verfahren (Gastroplikatio) haben ihren klinischen Nutzen in längeren Studien nicht zeigen können. Meist ist eine weitere PPI-Therapie nach OP not-

wendig. Die Prognose hinsichtlich einer Symptomkontrolle ist für eine medikamentöse bzw. chirurgische Behandlung ähnlich.

Äquipotenzdosen von PPI:		
Esomeprazol	(Nexium®)	20 mg
Lansoprazol	(z. B. Agopton®)	30 mg
Omeprazol	(z. B. Antra®)	20 mg
Pantoprazol	(z. B. Pantozol®)	40 mg
Rabeprazol	(z. B. Pariet®)	20 mg

Komplikationen bei gastroösophagealer Refluxkrankheit: Peptische Stenose, Barrett-Ösophagus, hämorrhagische Ösophagitis, Karzinom, Ulcus oesophagi mit Blutung. Der Verlauf jeder Komplikation muss endoskopisch überwacht werden. Das Abheilen einer Ösophagitis muss endoskopisch dokumentiert sein.

Eine *Helicobacter pylori*-Diagnostik und -Eradikation sollte im Falle einer PPI-Dauertherapie erfolgen, da eine Infektion mit *Helicobacter pylori* unter gleichzeitiger Säureblockade mit einer erhöhten Inzidenz der atrophischen Gastritis verbunden ist.

Literatur

Savary M, Miller G. *Der Ösophagus: Lehrbuch und endoskopischer Atlas*. Gassmann, Solothurn 1977.

Schindlbeck NE, Heinrich C, König A et al. *Optimal thresholds, sensitivity and specificity of long term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease*. *Gastroenterology* 1987; 93: 85-90.

Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al. *S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1299-1346.

1.8 Barrett-Ösophagus

Definition

Ersatz des orthotopen Plattenepithels des ösophagogastralen Übergangs durch Zylinderepithel (intestinale Metaplasie Typ III). Ursache ist meist eine Refluxkrankheit. Die Bedeutung erhält das Barrett-Syndrom durch seinen Status als Präkanzerose. Das Karzinomrisiko bei Vorliegen von Barrett-Schleimhaut ist gegenüber der Normalbevölkerung 40-fach erhöht. In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz des Barrett-Karzinoms bzw. des Karzinoms des ösophagogastralen Überganges im Zunehmen begriffen.

Das Syndrom wird in ein Long-Segment- (> 3 cm) und ein Short-Segment-Barrett unterteilt bzw. die Ausdehnung der Barrettschleimhaut gemäß der neueren Prag-Klassifikation angegeben, welche die zirkumferenzielle Ausdehnung (C) und die maximale Längsausdehnung (M) umfasst. Die Bedeutung der Einteilung liegt darin, dass das Karzinomrisiko mit

Ösophagus

der Ausdehnung der Barrettschleimhaut assoziiert ist (siehe Farbtafel 13.2 und 13.3). Für die jährlichen Übergangsraten eines Long- (≥ 3 cm), eines Short- (< 3 cm, ≥ 1 cm) und eines Ultrashort-Segment (< 1 cm) Barrett-Ösophagus in ein Adenokarzinom wurden 0,22 %, 0,03 % bzw. 0,01 % angegeben.

Ätiologie/Pathogenese

Derzeit noch unklar, diskutiert werden Stammzellen des Ösophagus, die im Rahmen einer lang andauernden Refluxerkrankung proliferieren.

Symptomatik/Klinik

Die Klinik entspricht der Refluxkrankheit.

Leitsymptom: Sodbrennen und Regurgitation, epigastrischer oder retrosternaler Schmerz.

Cave: 25 % aller Patienten mit Barrett-Ösophagus haben keine Symptome!

Diagnose

Die Diagnostik ist ausschließlich endoskopisch-bioptisch, siehe Kapitel 4.10 (Quadrantenbiopsie alle 1–2 cm). Indikatoren für ein Barrett-Karzinom: Intraepitheliale Neoplasie in der Histologie, langes Barrett-Segment (8–10 cm), Vorhandensein eines Ulcus, sichtbare Mukosa-Erhabenheiten oder -Einsenkungen (siehe Farbtafel 13.3).

Patienten mit einem Barrett-Syndrom, die keine unmittelbare lokale Behandlung erfahren, sollten in ein Überwachungsprogramm eingeschlossen werden. Dies gilt nicht für Patienten mit nicht-erosiver oder erosiver Refluxkrankheit, deren Krankheit selten progredient ist. Tabelle 1.8.1 differenziert die verschiedenen Strategien.

Therapie

Die konservative Therapie erfolgt symptomorientiert, in erster Linie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI); asymptomatische Patienten bedürfen keiner Behandlung (bisher kein Beweis der Karzinomprävention durch PPI-Therapie asymptomatischer Patienten). An endoskopischen Maßnahmen kommen bei Dysplasien die endoskopische Mukosaresektion und die Radiofrequenzablation der restlichen Barrett-Schleimhaut in Betracht. Ei-

Tab. 1.8.1: Endoskopische Überwachung bei Nachweis eines Barrett-Ösophagus.

	Keine Dysplasie	Geringgradige intraepitheliale Neoplasie	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie
1. Jahr	1-malige Untersuchung	2-malige Untersuchung bzw. lokal ablativ Maßnahmen bei sichtbarer Läsion	(1/4-jährlich) bzw. falls möglich, besser lokal ablativ Maßnahmen oder Operation
Darauf-folgende Jahre	Long-Segment-Barrett: Alle 2–3 Jahre Short-Segment-Barrett: Alle 4 Jahre	Jährlich falls 1. Kontrolle negativ, sonst weiter 1/2-jährlich oder Ablation	2. Jahr: 1/2-jährlich, dann jährlich (nach Ablation)

ne prophylaktische Entfernung nicht dysplastischer Barrett-Mukosa ist nicht indiziert. Die Antireflux-Chirurgie, endoskopische Antirefluxmaßnahmen oder andere ablative Verfahren haben nachgeordneten Stellenwert. Bei Nachweis eines Barrett-Karzinoms: Siehe Kapitel 8.2.

Literatur

Pohl H, Pech O, Arash H et al. *Length of Barret's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma*. Gut 2016; 65: 196–201.

Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al. *S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*. Z Gastroenterol 2014; 52: 1299–1346.

1.9 Eosinophile Ösophagitis

Definition

Bei der eosinophilen Ösophagitis handelt es sich um eine immunvermittelte entzündliche Erkrankung des Ösophagus, die durch eosinophile Infiltrate der Ösophagismukosa gekennzeichnet ist. Symptomatisch wird sie in der Regel mit Schluckbeschwerden und wiederholten Bolusimpaktionen.

Ätiologie/Pathogenese

Bei der Entstehung der eosinophilen Ösophagitis spielen Umwelteinflüsse, u. a. Nahrungsmittelallergene, sowie eine genetische Prädisposition eine Rolle. Es kommt zu eosinophilen entzündlichen Infiltraten der Ösophagismukosa, die von einer leichten Bluteosinophilie und erhöhtem Gesamt-IgE im Serum begleitet sein können.

Es besteht eine starke Assoziation zu allergischen Erkrankungen, z. B. Nahrungsmittelallergien, Pollenallergien, Asthma bronchiale und atopischer Dermatitis.

Symptome/Klinik

Es besteht eine Dysphagie für feste Speisen und es treten häufig Bolusimpaktionen auf. Aus Angst vor diesen Ereignissen essen die betroffenen Patienten häufig sehr langsam und kauen extrem gründlich.

Die Erkrankung betrifft häufiger Männer als Frauen und wird bei erwachsenen Patienten meistens in der 3. oder 4. Lebensdekade festgestellt.

Diagnose

Die anamnestische Angabe von Dysphagie und/oder Bolusobstruktion sollte zur Durchführung einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie veranlassen. Der makroskopische Befund kann weitgehend unauffällig sein, manchmal zeigen sich weißliche Beläge der Ösophagusschleimhaut, die an Soorbelag erinnern. Sie entsprechen histologisch eosinophi-

Ösophagus

len Infiltraten. In fortgeschrittenen Stadien können konzentrische Verengungen der Speiseröhre zu sehen sein (siehe Farbtafel 13.6). Diagnoseweisend ist der histopathologische Nachweis von mindestens 15 Eosinophilen pro hochauflösendem Gesichtsfeld (HPF), die Entnahme von Stufenbiopsien ist daher bei entsprechender Anamnese entscheidend. Dabei ist zu beachten, dass andere Ursachen der Eosinophilie (z. B. GERD, Morbus Crohn, Achalasie, *Graft-versus-Host Disease*) ausgeschlossen wurden und die eosinophilen Infiltrate auf den Ösophagus begrenzt sind und nach PPI-Therapie persistieren.

Bei nachgewiesener eosinophiler Ösophagitis ist die Untersuchung auf Nahrungsmittelallergien (Anamnese, Prick-Test) sinnvoll.

Therapie

Allgemeinmaßnahmen wie gutes Kauen und langsames Essen sowie das Meiden von bekannten Allergenen sind die Grundlage der Therapie.

Sind die auslösenden Allergene nicht bekannt, kann eine empirische Eliminationsdiät, die frei von den häufigsten Nahrungsmittelallergenen ist, sowohl therapeutisch als auch diagnostisch angewendet werden (z. B. „Four-Food Elimination Diet“: Verzicht auf Milch, Eier, Weizen, Hülsenfrüchte; „Six-Food Elimination Diet“: Verzicht auf Milch, Eier, Soja, Weizen, Nüsse, Fisch und Meeresfrüchte; Elementardiät: Verzicht auf jegliches Fremdeiweiß und Ernährung mit Aminosäure-basierten Formeldiäten). Wegen der aufwendigen und teilweise stark einschränkenden Ernährungsumstellung ist hierbei die ernährungsmedizinische Begleitung der Patienten notwendig. Bei Ansprechen auf die Eliminationsdiät können anschließend Nahrungsmittel schrittweise und kontrolliert wiedereingeführt werden.

Falls die Allergenelimination alleine nicht erfolgreich oder nicht möglich ist, werden zur Unterdrückung der Entzündungsreaktion topische Steroide, z. B. Fluticason 250–500 µg 2 Hübe 2 × täglich, geschluckt (nicht inhaliert) für 8–12 Wochen angewandt. In therapieresistenten Fällen kann die vorübergehende systemische Therapie mit Glukokortikoiden notwendig sein. Rezidive nach Beendigung der topischen Glukokortikoidtherapie sind häufig und machen dann die erneute Behandlung notwendig. In diesen Fällen sollte eine möglichst niedrig dosierte Erhaltungstherapie mit topischen Glukokortikoiden evaluiert werden.

Ist es bereits zu Strikturen des Ösophagus gekommen, kann die endoskopische Dilatation notwendig sein.

Eine säurehemmende Therapie mit PPI ist initial zum Ausschluss einer durch die gastroösophageale Refluxkrankheit bedingten eosinophilen Infiltration des Ösophagus notwendig, und kann im Verlauf bei evtl. zusätzlicher Refluxerkrankung sinnvoll sein.

Literatur

Furuta GL, Katzka DA. *Eosinophilic Esophagitis*. N Engl J Med 2015; 373: 1640–1648.

1.10 Gutartige Ösophagustumoren

Definition

Benigne, meist von submukösen Strukturen ausgehende Neoplasien, z. B. Leiomyome (ca. 70 % der benignen Tumoren), Lipome, Fibrome, Neurinome, Hämangiome, Granulosazelltumoren, seltener sind sie epithelialer Herkunft (Papillome, < 5 %).

Unter den sogenannten fibrovaskulären Polypen werden verschiedene histologische Entitäten zusammengefasst, die in unterschiedlichen Anteilen Binde- und Fettgewebe sowie Gefäße enthalten und von Plattenepithel bedeckt sind, z. B. Fibrome, Fibrolipome, Leiomyome oder Lipome. Makroskopisch typisch ist ihr Vorkommen als gestielte Polypen.

Bezüglich der bösartigen Ösophagustumoren und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) siehe Kapitel 8.2 und 8.10.

Ätiologie/Pathogenese

Die Entstehungsgeschichte der benignen Neoplasien ist in den meisten Fällen nicht vollständig verstanden. Fibrovaskuläre Polypen entstehen häufig im proximalen Ösophagus, wahrscheinlich aus einer knotig verdickten Mukosafalte. Ihr Wachstum wird zumindest teilweise durch die mechanischen Kräfte während des immer wiederkehrenden Schluckaktes angeregt.

Hämangiome können sporadisch oder im Rahmen genetisch bedingter Erkrankungen (Morbus Osler, Klippel-Trénaunay-Syndrom) auftreten.

Als pathogenetisch bedeutsam für die Entstehung von Papillomen werden eine chronische Entzündung, z. B. im Rahmen einer Refluxerkrankung, und möglicherweise (in einem Teil der Fälle) humane Papillomaviren angesehen.

Symptomatik/Klinik

Meist asymptomatisch, erst bei entsprechender Größe kommt es zur Dysphagie. Gelegentlich können fibrovaskuläre Polypen eindrucksvolle Ausmaße annehmen (Farbtafel 13.4).

Diagnose

Häufig endoskopischer Zufallsbefund. Bei submukösen Tumoren endosonographische Beurteilung (Lage in der Ösophaguswand, Gewebetextur) und Ausdehnungsbestimmung. Abzugrenzen sind auch Impressionen der Speiseröhre von außen. Letztlich ist die sichere Diagnose der Tumorentität nur histologisch möglich. Bei submukösen Tumoren ist die endoskopische Probengewinnung (Knopflochbiopsie) häufig unsicher. Eine endosonographische Punktion ist zu erwägen.

Therapie

Die Indikation zur endoskopischen oder operativen Entfernung besteht bei entsprechenden Beschwerden des Patienten, bei deutlicher Größenzunahme (insbesondere der Leiomyome) oder unklarer Dignität.

1.11 Ösophagusschädigung durch exogene Faktoren und Ösophagusperforation

Verätzungen durch Säuren und Laugen

Epidemiologie

Verätzungen durch Säuren und Laugen betreffen vor allem Kleinkinder, die akzidentell oft nur geringe Mengen der schädigenden Substanz verschlucken. Junge Erwachsene nehmen meist in suizidaler Absicht große Mengen an Säuren oder Laugen zu sich und weisen dadurch häufiger schwere Verätzungen von Ösophagus oder Magen auf.

Pathophysiologie

Die Verätzungen können ein Schleimhautödem, Thrombosen der Arteriolen und Venolen, Entzündung und Hämorrhagien auslösen. Der Schweregrad der Verätzungen ist abhängig von Menge, Konzentration, Aggregatzustand, der Viskosität sowie der Einwirkzeit der Noxe. Laugenverätzungen penetrieren üblicherweise tief in das Gewebe und führen zu Kolliquationsnekrosen. Durch die meist höhere Viskosität der alkalischen Substanzen und die dadurch in der Regel längere Verweildauer im Ösophagus sowie die neutralisierende Wirkung der Magensäure ist von der Schädigung führend der Ösophagus betroffen. Säuren hingegen induzieren eine Koagulationsnekrose. Durch den Schmerzreiz im Oropharynx ist die Menge aufgenommener Säure meist geringer als bei Laugenverätzungen. Aufgrund der geringen Viskosität gelangen Säuren schneller in den Magen. Durch einen reflektorischen Pylorospasmus ist dort oft besonders das Antrum betroffen.

Symptomatik

Klinische Beschwerden treten je nach Lokalisation auf und reichen von Schmerzen, vermehrtem Speichelfluss, Heiserkeit, Dyspnoe und Stridor bei oropharyngealen Läsionen über Dysphagie und Odynophagie bei ösophagealen Läsionen bis zu Erbrechen bzw. Hämatemesis und abdominellen Beschwerden im Falle gastraler Verätzungen. Erhebliche thorakale Schmerzen, ein mediastinales oder abdominelles Emphysem, ein akutes Abdomen sowie eine akute Schocksymptomatik sind verdächtig auf eine Perforation. Eine sichere Korrelation zwischen Symptomatik und Ausmaß der Schädigung besteht nicht.

Diagnostik

Ziel ist eine frühe, vorsichtige endoskopische Abklärung (bei geringer Luftinsufflation) zur Beurteilung des Schweregrades möglichst innerhalb von 24–48 Stunden, da eine spätere Untersuchung ein erhöhtes Perforationsrisiko birgt. Etabliert hat sich die Einteilung nach Zargar (siehe Tab. 1.11.1).

Endoskopische Maßnahmen bei Verdacht auf Perforation und bei Affektion des Larynx erfordern eine Sicherung des Atemweges. Zur besseren Evaluation der transmuralen Ausdehnung einer Nekrose und einer drohenden Perforation wird ein CT des Thorax und des Abdomens mit Kontrastmittel empfohlen. Initial und zur Verlaufskontrolle sollten Röntgenbilder von Thorax und Abdomen angefertigt werden, um eine Perforation auszuschließen. Ein Breischluck sollte nur mit wasserlöslichem Kontrastmittel durchgeführt werden.

Ösophagusschädigung durch exogene Faktoren und Ösophagusperforation

Tab. 1.11.1: Einteilung des Verätzungsmaßes nach Zargar.

Grad	Endoskopischer Aspekt des Ösophagus
0	Normale Mukosa
I	Oberflächlicher Mukosachaden (Erythem, Ödem)
II	Mukosa und Submukosa betroffen
IIA	Oberflächliche Ulcerationen, Hämorrhagien, Erosionen
IIB	Tiefe fokale oder zirkumferentielle Ulcera
III	Transmurale Verätzung
IIIA	Fokale Nekrosen
IIIB	Ausgeprägte Nekrosen

Therapie

Empfohlen werden:

- Genaue Anamnese bezüglich ingestierter Substanz und gegebenenfalls Kointoxikation
- Kreislaufstabilisierung
- Rücksprache mit der Giftnotrufzentrale

Kontraindiziert sind:

- Induktion von Erbrechen
- Neutralisationsversuche (aufgrund potenzieller exothermer Reaktionen)
- Gabe von Aktivkohle
- Anlage einer Magensonde

Ein protektiver Effekt durch orale Dilution mit Wasser konnte bisher nicht bewiesen werden. Protonenpumpenhemmer, Kortikosteroide und Breitspektrumantibiotika werden nicht grundsätzlich empfohlen, da die Datenlage kontrovers ist. Hier sollte im Einzelfall entschieden werden. Asymptomatische Patienten mit akzidenteller Ingestion geringer Mengen an schwachen Säuren/Basen müssen nicht endoskopiert werden. Patienten mit Grad I- oder IIA-Verätzung können bei Beschwerdefreiheit innerhalb weniger Tage entlassen werden. Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer enteralen Ernährung ist unklar. Meist wird ein Kostaufbau begonnen, sobald der Patient schlucken kann. Eine nasogastrale Sonde sollte nur unter äußerster Vorsicht und endoskopischer Sicht gelegt werden. Patienten mit schweren Verätzungen (Grad II–III) sollten intensivmedizinisch betreut und insbesondere im Hinblick auf Zeichen einer Perforation überwacht werden.

Spätfolgen und weiteres Vorgehen

Patienten mit Grad IIB- und IIIA-Verätzung entwickeln in 70–100 % der Fälle Strikturen. Diese werden nach etwa 6–8 Wochen symptomatisch. Die Savary-Bougierung sollte gegenüber der Ballondilatation bevorzugt werden. Positive Effekte werden von einer Kombinationstherapie aus Bougierung und lokaler Applikation von Mitomycin B oder Steroiden

Ösophagus

berichtet. Sollte eine Therapie mittels Bougierung/Dilatation nicht erfolgreich sein, kann eine Stenteinlage diskutiert werden. Alternativ müssen rekonstruktive chirurgische Maßnahmen ergriffen werden. Weitere mögliche Spätfolgen sind die Magenausgangsstenose, Fistelbildungen, Motilitätsstörungen des Ösophagus, chronische Schmerzen, Achlorhydrie und die Entwicklung eines Karzinoms. Das Risiko ein Ösophaguskarzinom zu entwickeln ist 1000-fach erhöht, der Tumor entsteht etwa 10–40 Jahre nach Verätzung. Leitlinien zur Überwachung nach Verätzung mittels ÖGD existieren nicht. Ein regelmäßiges Monitoring wird empfohlen.

Thermischer Ösophagusschaden nach Pulmonalvenenisolation (PVI)

Pathophysiologie

Die thermische Ösophagusschädigung kann durch Pulmonalvenenisolation (Radiofrequenzablation) bei linksatrialen Arrhythmien verursacht werden. Die Häufigkeit beträgt 3–10 %. Selten kann es zum Auftreten einer ösophago-atrialen Fistel kommen, die in der Regel letal verläuft und im Vorfeld mit Luftembolien bzw. manifester Hämatemesis einhergehen kann. Bisher ist nicht klar, ob der Einsatz ösophageal eingesetzter Temperatursonden bei Pulmonalvenenisolation die Wahrscheinlichkeit für thermische Ösophagusschäden senken kann.

Diagnose

Bei ca. 10 % der Patienten kommt es nach PVI zu länglichen, zum Teil scharf begrenzten erythematösen Läsionen im mittleren und distalen Ösophagus. Empfohlen wird eine ÖGD etwa 3–5 Tage nach erfolgter PVI. Manchmal entstehen innerhalb von 7–10 Tagen tiefe fissurale Defekte. Entscheidend ist, dass jegliche thorakale oder neurologische Symptomatik nach erfolgter PVI den sofortigen klinischen Verdacht auf eine EDEL (*endoscopically detected esophageal lesion*) lenken sollte (CT-Thorax/Abdomen, ÖGD mit geringer Luftinsufflation). Eine zügige Diagnostik ist unverzichtbar.

Therapie

Zur Behandlung der thermischen Ösophagusläsionen nach PVI sollten Protonenpumpenhemmer eingesetzt werden. Der Patient sollte zunächst, bis die Dynamik der Läsion geklärt ist, nüchtern bleiben, parenteral ernährt und überwacht werden. In der Regel heilen die oberflächlichen Läsionen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei tieferen Läsionen können Überbrückungsverfahren mittels Metallstent (SEMS, selbstexpandierender Metallstent) oder der Einsatz von Vakuumsystemen erwogen werden. Die ösophago-atriale Fistel erfordert ein sofortiges herzchirurgisch-viszeralchirurgisches Eingreifen.

Ösophagusperforation

Pathogenese

Die häufigsten Ursachen einer Ösophagusperforation sind medizinische Eingriffe, externe Traumen und massives Erbrechen (Boerhaave-Syndrom). Die pneumatische Dilatation des Ösophagus bei Achalasie, die Ballondilatation und Savary-Bougierung von Stenosen sowie die ohne Durchleuchtung durchgeführte Maloney-Bougierung des Ösophagus

Ösophagusschädigung durch exogene Faktoren und Ösophagusperforation

sind mit einem signifikanten Perforationsrisiko behaftet. Auch stellen wiederholte Sondierungsversuche mit nasogastralen Sonden ein Verletzungsrisiko für den Ösophagus dar.

Symptome

Odynophagie, thorakoabdominelle Schmerzen, Dyspnoe sowie subkutanes Emphysem mit Crepitatio, Fieber und Schocksymptomatik, Zeichen der Mediastinitis.

Diagnostik

Bereits bei Verdacht auf eine Ösophagusperforation muss unverzüglich ein CT von Thorax und Abdomen durchgeführt werden. Liegt die Perforation im mittleren und distalen Abschnitt des Ösophagus, besteht eine hohe Gefahr für eine Mediastinitis. Eine ÖGD kann in den meisten Fällen die Diagnose sichern. Bei kleinen Perforationen besteht durch Ventilmechanismen die Gefahr eines Spannungspneumothorax, weshalb eine ÖGD bevorzugt unter intensivmedizinischen Bedingungen mit der Möglichkeit der sofortigen Anlage einer Thoraxdrainage stattfinden sollte. Die Luftinsufflation ist auf ein Minimum zu begrenzen.

Therapie

Bei klinisch stabilen Patienten, die keine Crepitatio, keinen Pneumothorax, kein Pneumoperitoneum oder eine abdominelle Leckage aufweisen, kann ein konservativer Therapieversuch mit Pleuradrainagen, Breitbandantibiose und intensivmedizinischer Überwachung versucht werden. Bei klinisch instabilen Patienten, bei Sepsis und Mediastinitis, bei Pneumothorax, Pneumoperitoneum oder bei Perforation durch Fremdkörper wird eine chirurgische Therapie empfohlen. Durch Therapiekonzepte mit transients Anlage eines vollgecoverten selbstexpandierenden Metallstents, Einlage eines endoskopischen Vakuumsystems (Endo-Vac, Eso-Sponge) bzw. von Magensonden mit Dauersog kann eine Reoperation gelegentlich vermieden bzw. diese auf einen optimalen Zeitpunkt verschoben werden.

Bei rechtzeitiger Diagnose und Einsatz einer multimodalen Therapie sowie bei intensivmedizinischer Überwachung konnte die Letalität der Ösophagusperforation in den letzten Jahrzehnten deutlich gesenkt werden.

Literatur

Chirica M, Bonavina L, Kelly MD et al. *Caustic ingestion*. Lancet 2017; 389: 2041–2052.

Contini S, Scarpignato C. *Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review*. World J Gastroenterol 2013; 19: 3918–3930.

Zargar SA, Kochhar R, Mehta S et al. *The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns*. Gastrointest Endosc 1991; 37: 165–169.

Blockhaus C, Müller P, vom Dahl S et al. *Low incidence of esophageal lesions after pulmonary vein isolation using contact-force sensing catheter without esophageal temperature probe*. Int Heart J 2017; 58: 880–884.

1.12 Infektionen des Ösophagus

Zu den häufigsten Erregern infektiöser Ösophagitiden gehören das Cytomegalievirus (CMV), Herpes-simplex-Viren (HSV) und Candida (Soor-Ösophagitis). Die genannten infektiösen Ösophagitiden treten insbesondere bei immunsupprimierten Patienten auf (HIV-Infektion, Chemotherapie, medikamentöse Immunsuppression bei Organtransplantierten oder Autoimmunerkrankungen, angeborene Immundefekte, Soor-Ösophagitis auch als Nebenwirkung einer inhalativen Therapie mit Steroiden bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale, bei Diabetikern, Patienten mit Leberzirrhose oder chronischem Alkoholkonsum).

Candida-/Soor-Ösophagitis

Leitsymptome: Odynophagie, retrosternale Schmerzen, gegebenenfalls Mundsoor

Diagnose: endoskopisch (weißliche abstreifbare Schleimhautbeläge, siehe Farbtafel 13.96) und mikrobiologisch

Therapie: lokale und systemische antimykotische Behandlung (siehe Kap. 9.1)

Prophylaxe: Therapie der Grunderkrankung. Bei Steroidinhalation Nachspülen mit Flüssigkeit, gegebenenfalls Verwendung eines Spacers

CMV-Ösophagitis

Klinik: Schluckstörungen und Odynophagie

Diagnose: Endoskopie, es finden sich wie ausgestanzt wirkende Ulcera im Ösophagus (siehe Farbtafel 13.36)

Histologie: Riesenzellen mit Einschlusskörperchen (Eulenaugenzellen), Erregernachweis mittels PCR

Therapie: siehe Kapitel 9.1. Sekundärprophylaxe bei stattgehabten Organmanifestationen und fortgesetzter Immunsuppression, z. B. bei Transplantierten

Herpes-Ösophagitis

Klinik: Schmerzen beim Schlucken, Gewichtsverlust, Fieber, obere gastrointestinale Blutung, gegebenenfalls herpetiforme Läsionen peri-/enoral

Diagnose: klinisch, endoskopisch, histologisch Einschlusskörperchen/gegebenenfalls Riesenzellen, Erregernachweis mittels PCR

Therapie: meist rasche Spontanheilung, siehe auch Kapitel 9.1.

Literatur

Mulhall BP, Wong RK. *Infectious esophagitis*. Curr Treat Options Gastroenterol 2003; 6: 55–70.

Magen

2.1	Gastritis	45
2.2	Ulcerkrankheit	47
2.3	Funktionelle Dyspepsie	53

2.1 Gastritis

Definition

Als Gastritis wird ein Entzündungsprozess der Magenschleimhaut bezeichnet, über dessen Art und Schweregrad die histologische Untersuchung genaue Auskunft gibt.

Ätiologie/Pathogenese

Formal werden akute und chronische Formen der Gastritis unterschieden. Die akute Gastritis spielt in der klinischen Routine keine wesentliche Rolle, da sie fast immer innerhalb weniger Tage spontan ausheilt. Wesentlich häufiger sind die verschiedenen Formen der chronischen Gastritis.

Nach der Sydney-Klassifikation unterscheidet man die Typen A, B und C der chronischen Gastritis.

Die chronische Gastritis Typ A (etwa 5 % der chronischen Gastritiden) ist eine autoimmunne Erkrankung, bei der sich Antikörper gegen Parietal-Zellen und, in einem Teil der Fälle, auch gegen den *intrinsic factor* (Vitamin B₁₂ Mangel!) nachweisen lassen. Die Autoimmunität kann auch durch eine *Helicobacter pylori*-Infektion induziert werden. Die Erkrankung betrifft im Wesentlichen Corpus- und Fundusschleimhaut und führt schließlich zur Atrophie des Drüsenkörpers mit Achlorhydrie und gegebenenfalls auch zur megaloblastären (perniziösen) Anämie.

Die chronische Gastritis Typ B ist eine bakterielle Erkrankung, meist hervorgerufen durch *Helicobacter pylori*. Diesem Typ sind mehr als 80 % der Fälle zuzurechnen. Das Bakterium produziert Urease, die im sauren Milieu Harnstoff in Ammoniak spaltet. Eine chronische *H. pylori*-Gastritis kann zur Entstehung eines chronisch rezidivierenden Ulcusleidens führen. Auf dem Boden der Typ B-Gastritis werden vermehrt niedrig maligne Lymphome (1:40 000) der Magenschleimhaut gefunden. Die Karzinominzidenz ist ebenfalls erhöht (1:3000). Seitens der WHO ist *H. pylori* daher als Karzinogen anerkannt (siehe Farbtafel 13.5 und 13.91).

Die chronische Gastritis Typ C ist auf chemische Irritation z. B. durch Medikamente (Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika, Eisensalze u. a.), Alkohol, oder auf gastro-duodenalen Gallereflux zurückzuführen.

Magen

Die histopathologische Diagnostik richtet sich nach dem Vorhandensein und der Dichte bzw. der Ausdehnung (3 Grade) der verschiedenen Komponenten des Schleimhautbefundes. Es werden die chronische (Lymphozyten, Plasmazellen) und die aktive (Granulozyten) Entzündungskomponente aufgeführt (z. B. „mittelgradige chronische aktive Gastritis, Aktivitätsgrad 2“) und zusätzliche Befunde wie Erosionen, Atrophie des Drüsenkörpers, foveoläre Hyperplasie, intestinale Metaplasie, Lymphfollikelbildung, *Helicobacter*-Besiedlung usw. vermerkt.

Wichtige Komplikationen der chronischen Gastritis sind das peptische Ulcus und die intestinale Metaplasie. Unter einer Metaplasie wird die Umwandlung eines differenzierten Gewebes in ein ähnliches, verwandtes, jedoch funktionell meist ungenügendes Gewebe verstanden.

Hervorgerufen werden **Metaplasien** durch chronische Reizzustände verschiedenster Art (entzündlich, chemisch, hormonal, mechanisch), durch welche Regenerationsvorgänge über eine längere Zeit unterhalten werden. Der Nachweis einer intestinalen Metaplasie der Magenschleimhaut weist auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms, auch an anderer Stelle der Schleimhaut hin. Insgesamt ist die Inzidenz von Magenkarzinomen bei der fokalen intestinalen Metaplasie aber gering (in 10 Jahren < 1,8 %), so dass, auch auf Grund fehlender prospektiver Studien, eine Empfehlung zur endoskopischen Überwachung nicht gegeben werden kann. Bei ausgedehnter intestinaler Metaplasie erscheint die endoskopische Kontrolle sinnvoll, auch wenn hier ebenfalls prospektive Studien fehlen.

Die Metaplasie muss von der **Heterotopie** (d. h. keine Umwandlung, das betreffende Gewebe war schon immer an der „falschen Stelle“ vorhanden: z. B. heterotopes Pankreasgewebe in der Magenwand) unterschieden werden.

Seltene Gastritiden

Eine seltene Form der chronischen Gastritis ist die lymphozytäre Gastritis, die sich durch intraepitheliale Infiltration kleiner T-Lymphozyten auszeichnet. Diese Form der Gastritis wird bei Zöliakie/Sprue vermehrt gefunden. Analog zur kollagenen Kolitis (siehe dort) gibt es auch die sehr seltenene kollagene Gastritis. Eine seltene Form ist auch die eosinophile Gastritis mit dichten Infiltraten aus eosinophilen Granulozyten. In einzelnen Fällen können derartige Befunde auf eine Exposition gegenüber Allergenen (Nahrung, Arzneimittel) zurückgeführt werden. Eine diskontinuierliche Entzündung mit fleckförmigen Entzündungsinfiltraten, gelegentlich zusammen mit epitheloidzelligen Granulomen und Riesenzellen, kann bei der Mitbeteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts im Zuge eines Morbus Crohn vorkommen. Bei Immunschwäche kann das Cytomegalievirus auch die Magenschleimhaut befallen.

Symptome/Klinik

Die klinische Symptomatik ist außerordentlich variabel. Während die akute Gastritis mit epigastrischen Schmerzen einhergeht, sind chronische Gastritiden häufig symptomlos.

Gelegentlich geht die Erkrankung mit abdominellen Schmerzen, Übelkeit, Blähungen oder Appetitlosigkeit einher.

Therapie

Siehe Kapitel 2.2

2.2 Ulcuskrankheit

Definition

Gastroduodenale Schleimhautläsionen, die durch die Muscularis mucosae penetrierend auch die Submukosa involvieren.

Ätiologie/Pathogenese

Hauptursachen gastroduodenaler Ulcera sind die *Helicobacter pylori*-Infektion und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR). Etwa 90 % der Duodenalulcera entstehen auf dem Boden einer *H. pylori*-Infektion, beim Magenulcus ist die *H. pylori*-Infektion in etwa 70 % nachweisbar. Das Magenulcus wird häufiger als das Duodenalulcus durch NSAR induziert.

Die grundlegenden Mechanismen der Pathogenese der peptischen Ulcuskrankheit liegen in einer Störung des Gleichgewichts zwischen schleimhautschädigenden und protektiven Faktoren. Das Ulcus duodeni entwickelt sich auf dem Boden einer *H. pylori*-assoziierten Gastritis mit vorwiegend antraler Ausprägung, die meist mit hoher Entzündungsaktivität einhergeht. Es kommt zu einer gesteigerten basalen und stimulierten Magensäuresekretion, die über die Dysregulation der Somatostatin- (erniedrigt) und Gastrinfreisetzung (erhöht) sowie der Freisetzung von Entzündungsmediatoren gesteuert wird.

Durch die erhöhte Säurebelastung im Duodenum kommt es zur Ausbildung einer gastralen Metaplasie, welche im Duodenum die Voraussetzung für die Besiedelung mit *H. pylori* darstellt. Bei gleichzeitig verminderter duodенaler Bikarbonatsekretion stellt die gastrale Metaplasie eine Prädispositionsstelle für das Ulcus im Bulbus dar.

Beim Ulcus ventriculi ist die Korpus Schleimhaut in stärkerem Maße als beim Ulcus duodeni von der Infektion und Entzündungsreaktion betroffen, wodurch es häufig zu einer reduzierten Säuresekretion kommt. Auch beim Ulcus ventriculi führt die Kombination aus Infektion, Inflammation und weiterer begünstigender Faktoren zur Schädigung der Mukosabarriere.

Bei beiden Lokalisationen der Ulcera spielen Pathogenitätsfaktoren von *H. pylori* eine wichtige Rolle. Hierbei sind vor allem die in einem Komplex von Genen, der sogenannten CagA-Pathogenitätsinsel (CagA: cytotoxinassoziiertes Antigen), kodierten Pathogenitätsfaktoren von besonderer Bedeutung.

Nicht-steroidale Antirheumatika und Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure und viele andere NSAR können direkt in die Epithelzellen der gastralen Mukosa diffundieren und dort durch eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung

in den Mitochondrien zu einer direkten Mukosaschädigung führen. Wichtiger ist aber die systemisch vermittelte Hemmung der Cyclooxygenasen (COX) in der gastrointestinalen Mukosa (dort vor allem COX-1 vorhanden), welche für die enzymatische Transformation von Arachidonsäure zu protektiven Prostaglandinen verantwortlich ist. ASS und die klassischen NSAR wie Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen sind unselektiv und haben neben der gewünschten hemmenden Wirkung auf die inflammatorische COX-2 auch eine inhibierende Wirkung auf die protektive COX-1 in der Magenmukosa.

Selektive COX-2-Inhibitoren (Coxibe) haben dementsprechend eine geringere gastrointestinale Toxizität, aber nach derzeitigem Kenntnisstand gegenüber den klassischen NSAR ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

***Helicobacter pylori* und NSAR**

Bei Vorliegen von *H. pylori* und Einnahme von NSAR kommt es zu einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung eines peptischen Ulcus sowie von Ulcuskomplifikationen.

Symptome/Klinik

Bei der akuten Gastritis kann es zu unspezifischen, meist epigastrischen Schmerzen kommen. Anamnestic Hinweise auf eine Ulcuserkrankung können der „Nüchternschmerz“ (Ulcus duodeni) oder postprandiale Schmerzen sein. Oft bestehen aber nur uncharakteristische oder eventuell keine Schmerzen (insbesondere unter NSAR-Medikation). Das Ulcus präsentiert sich dann primär mit einer Komplikation wie Blutung oder Perforation. Bei der chronischen Gastritis bestehen in der Mehrzahl der Fälle keine Beschwerden. Hierbei handelt es sich um eine histologische Diagnose.

Diagnostik

Labormedizinische Untersuchungen dienen vor allem dem Ausschluss anderer Ursachen für die beschriebenen Symptome. So sollte man sich im Regelfall auf folgende Punkte beschränken: C-reaktives Protein (CRP), Blutbild, Lipase, Amylase, Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), γ GT, Urinstatus und Stuhl auf okkultes Blut. Die abdominelle Sonographie dient ebenfalls der differentialdiagnostischen Abgrenzung.

Die wesentliche diagnostische Maßnahme ist die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Biopsie und histologischer Beurteilung. Sie erlaubt die genaue Bestimmung der Größe, der Lokalisation und der morphologischen Eigenschaften des Ulcus und mittels zusätzlicher Biopsie die Bestimmung des *H. pylori*-Status und der Gastritisform. Beim Ulcus ventriculi müssen zusätzlich 8 bis 12 Biopsien aus Ulcusgrund und -rand zum Ausschluss eines Magenkarzinoms entnommen werden. Die Biopsie des Ulcus duodeni ist nicht erforderlich (siehe Farbtabelle 13.8).

Eine *H. pylori* Infektion kann nicht-invasiv durch Stuhl-Antigen-Nachweis oder ^{13}C Harnstoff-Atemtest diagnostiziert und im Verlauf beurteilt werden. Die *H. pylori*-Serologie ist nur zu Screening-Untersuchungen und nicht zu Verlaufsuntersuchungen nach erfolgter Therapie sinnvoll.

Therapie

Akute Gastritis

Bei der akuten Gastritis ist keine Behandlung erforderlich. Sie heilt meist ohne Medikamente von selbst völlig aus. Noxen, wie z. B. Alkohol oder bestimmte Medikamente, müssen gemieden werden. In einigen Fällen ist auch eine vorübergehende Nahrungskarenz angezeigt.

Bei starken Beschwerden ist der vorübergehende Einsatz eines Protonenpumpeninhibitors sinnvoll.

Chronische Gastritis

Typ A-Gastritis

Eine ursächliche Behandlung der Typ-A-Gastritis gibt es nicht. Im Falle eines nachgewiesenen Vitamin B₁₂ Mangels, der durch den *intrinsic factor*-Mangel entstanden ist, muss lebenslang in regelmäßigen Abständen (ca. alle 1-3 Monate) Vitamin B₁₂ parenteral zugeführt werden (500-1000 µg i.m.), um eine perniziöse Anämie zu verhindern. Empfohlen werden jährliche gastroscopische Kontrollen wegen des erhöhten Karzinomrisikos, insbesondere bei fortschreitender Atrophie oder intestinaler Metaplasie der Magenmukosa sowie auf Grund der deutlich erhöhten Inzidenz von Karzinoiden des Magens.

Typ B-Gastritis

Gesicherte Indikationen für eine *Helicobacter pylori*-Eradikationstherapie sind Ulcera ventriculi oder duodeni, gastritische Beschwerden bei *H. pylori* Befall, *H. pylori*-assoziierte Riesenfaltengastritis, Frühstadien des niedrigmalignen MALT-Lymphoms, Beginn einer NSAR-Dauermedikation oder der Zustand nach Resektion eines Magenfrühkarzinoms. Da die Besiedelung mit *Helicobacter pylori* als Präkanzerose anzusehen ist, sollte die Indikation zur Eradikationsbehandlung großzügig gestellt werden.

Die Behandlung erfolgt bei niedriger Wahrscheinlichkeit für Clarithromycinresistenz (s. u.) nach einem sogenannten „Triple-Schema“ (siehe unten). Dabei werden über einen Zeitraum von 7 Tagen gleichzeitig Protonenpumpenhemmer, Clarithromycin und Metronidazol oder Amoxicillin in genau festgelegten Dosierungen eingenommen. In 80 % der Fälle wird der Keim mit einer solchen Kombinationsbehandlung erfolgreich eradiziert. Es muss aber zunehmend mit einer Resistenz des Keims gegen Antibiotika gerechnet werden. Bei Metronidazol gibt es in ca. 35 % bereits *H. pylori*-Resistenzen. Für Clarithromycin bestehen weniger häufig Resistenzen (11 %), wobei aber auch hier in den letzten Jahren eine Zunahme zu beobachten war. Vier bis sechs Wochen nach Therapieende muss der *H. pylori*-Status entweder endoskopisch oder mittels ¹³C-Harnstoff-Atemtest oder mittels Bestimmung des *Helicobacter pylori* Antigens im Stuhl überprüft werden, da bei ca. 20 % der Patienten keine Eradikation erreicht wird. In diesem Fall sollte eine Bismut-haltige Quadrupeltherapie oder eine Fluorochinolon-haltige Tripeltherapie durchgeführt werden. Im Falle des erneuten Therapieversagens ist die Gewinnung einer Magenschleimhautbiopsie zur Bestimmung der Resistenzlage erforderlich (kulturelles Antibiotogramm). Bei einem weiteren Therapiezyklus sollte das Ergebnis der Resistenztestung berücksichtigt werden. Bei hoher Wahrscheinlichkeit für eine Clarithromycinresistenz (vorausgegangene Makro-

lidtherapie, Herkunft aus Süd- oder Osteuropa) sollte primär die Bismut-haltige Quadrupeltherapie oder die kombinierte Quadrupeltherapie mit PPI, Clarithromycin, Ampicillin und Metronidazol eingesetzt werden.

Eradikationschemata

Standard Eradikation („French-Triple“)

Jeweils 7 Tage Protonenpumpenhemmer (2 × Standarddosis/Tag), Clarithromycin (2 × 500 mg/Tag) und Amoxicillin (2 × 1 g/Tag).

Die Nebenwirkungen dieser Triple-Therapie werden mit ca. 20 % angegeben, die Therapieabbrüche mit weniger als 5 %. Eine Penicillinallergie ist vor Beginn der Behandlung anamnestisch auszuschließen.

Alternative bei Penicillin-Allergie („Italian-Triple“)

Jeweils 7 Tage Protonenpumpenhemmer (2 × Standarddosis/Tag), Clarithromycin (2 × 250 mg/Tag) und Metronidazol (2 × 400 mg/Tag).

Die Nebenwirkungen dieser Triple-Therapie werden mit etwa 15 % angegeben, die Therapieabbrüche mit weniger als 5 %.

Bismut-haltige Quadrupel-Therapie

Jeweils 10 Tage Bismutsalz (Bismutkaliumsalz 4 × täglich 420 mg), Tetracyclin (4 × 375 mg/Tag) und Metronidazol (4 × 375 mg/Tag) (enthalten in dem Kombinationspräparat Pylera®, dosiert 4 × 3 Kapseln/Tag) sowie 2 × täglich 20 mg Omeprazol.

Für dieses Schema werden die Nebenwirkungen mit 80 % angegeben und die Therapieabbrüche mit 5–10 %.

Fluorochinolon-haltige Tripeltherapie

Bei Versagen der oben genannten Triple- und Quadrupel-Therapie gibt es eine weitere Möglichkeit, das Bakterium wirkungsvoll zu eradizieren:

Jeweils 10 Tage Protonenpumpenhemmer (2 × Standarddosis/Tag), Amoxicillin (2 × 1 g/Tag) (bei Penicillinunverträglichkeit Rifabutin (2 × 150 mg/Tag)) und Levofloxacin 1 × 500 mg/Tag oder Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag.

Standarddosen für Protonenpumpenhemmer

20 mg Esomeprazol, 30 mg Lansoprazol, 20 mg Omeprazol, 40 mg Pantoprazol, 20 mg Rabeprazol.

Eigenschaften der wichtigsten im Rahmen der *H. pylori*-Eradikationstherapie etablierten Antibiotika:

- Amoxicillin: gut wirksam gegen *H. pylori*, kaum Resistenzen. Allerdings häufig Allergien.
- Metronidazol: gute Wirksamkeit gegen *H. pylori* (bei Kombination), häufige Resistenzen.
- Clarithromycin: gute Wirksamkeit, säurestabil und daher Wirksamkeit unabhängig von pH-Wert, gute Gewebepenetration, zunehmend Resistenzen.

Mögliche Ursachen für eine therapierefraktäre *H. pylori*-Gastritis:

- Schlechte Compliance
- Resistenter Keim
- Inadäquates *H. pylori*-Eradikationsregime
- Immunsuppression

Typ C-Gastritis

Bei Gallereflux helfen Prokinetika, z. B. Metoclopramid (3 × 10 mg täglich), Sucralfat (3 × 1 g täglich), Colestyramin (1–3 × 4 g täglich) oder Ursodesoxycholsäure 250 mg täglich (abends). Bei durch Alkohol oder medikamentös bedingter Gastritis gilt es, den Alkoholkonsum zu stoppen bzw. die Medikation zu ändern. Zusätzlich ist die Gabe säuresupprimierender Medikamente (Protonenpumpeninhibitoren oder H₂-Antagonisten) sinnvoll. Die Beseitigung der auslösenden schädigenden Ursache steht an oberster Stelle der Behandlung.

Therapie der Ulcerkrankheit

Die Therapieprinzipien der Gastritis gelten entsprechend auch für die Behandlung des peptischen Ulcus. Die Behandlung des unkomplizierten Ulcus duodeni erfordert nach *H. pylori* Eradikation keine weitere Säuresuppression. Beim Ulcus ventriculi, beim komplizierten Ulcus mit stattgehabter Blutung sowie beim Ulcus duodeni, das einen Durchmesser von > 2 cm hat, sollte eine säuresupprimierende Therapie mit PPI bis zur endoskopischen Dokumentation des Heilungserfolgs beibehalten werden und umfasst in der Regel 4–6 Wochen.

Bei diesen Formen der Ulcerkrankheit, insbesondere beim Ulcus ventriculi, ist die endoskopische Kontrolle mit ausgiebiger Biopsieentnahme auch bei weitgehend abgeheiltem Ulcus zum Ausschluss eines Malignoms erforderlich. Jedes Magenulcus ist karzinomverdächtig; daher ist die vollständige Abheilung endoskopisch zu dokumentieren. Der Therapieerfolg einer *H. pylori*-Eradikation soll 4 Wochen nach Therapieende (d. h. mindestens 4 Wochen nach Beendigung der antibiotischen Therapie und nach mindestens 2 Wochen PPI-Pause) auch beim unkomplizierten Ulcus duodeni erfolgen, wobei der ¹³C-Harnstoffatemtest (oder *H. pylori*-Stuhl-Antigentest) die Methode der Wahl darstellt.

Prävention und Therapie des NSAR/ASS-assoziierten Ulcus

Sowohl in der Primärprävention als auch in der Sekundärprävention des NSAR-induzierten *H. pylori*-negativen Ulcus sind Protonenpumpeninhibitoren (PPI) Mittel der Wahl. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils sind sie dem nach Studienlage ebenfalls wirksamen Prostaglandinanalogen Misoprostol überlegen.

Zur Primärprophylaxe bei NSAR-Medikation und negativem *H. pylori*-Status kann die Gabe von PPI als Langzeittherapie erfolgen und sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko (siehe Tabelle) in der halben Dosierung (z. B. Pantoprazol 20 mg, Lansoprazol 15 mg oder Esomeprazol 10 mg) eingesetzt werden. Durch die halbe PPI-Standarddosis zur Ulcusprophylaxe bei Risikopatienten (Alter > 60 Jahre oder Ulcus in den letzten 5 Jahren) konnte die Komplikationsrate von NSAR und COX-2-Inhibitoren auf 2 % gesenkt werden.

Tab. 2.2.1: Indikationen zu einer Primärprophylaxe mit Protonenpumpeninhibitoren bei Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR).

Anamnese für peptisches Ulcus
Vorangegangene gastrointestinale Blutung
Alter > 60 Jahre
Hohe NSAR-Dosis
Begleitende Antikoagulanzen- oder Steroidtherapie
Schwere Komorbidität

Bei Langzeittherapie mit hochdosierten Protonenpumpeninhibitoren ist das Frakturrisiko erhöht und sie ist bei Patienten mit Leberzirrhose mit erhöhtem Risiko für eine hepatische Enzephalopathie assoziiert. Daher sollte bei Langzeitbehandlung immer die niedrigstmögliche Dosis gewählt werden.

Therapie bei *H. pylori*-Infektion und NSAR-assoziiertem Ulcus

In der Primärprophylaxe vor erstmaliger Einleitung einer Therapie mit NSAR führt die *H. pylori*-Eradikation zu einem deutlich reduzierten Risiko für das Auftreten von Ulcera. Bei zusätzlichen Risikofaktoren für Komplikationen sollte nach der Eradikationstherapie eine Behandlung mit PPI weitergeführt werden. Für Esomeprazol 20 mg/Tag konnte im Vergleich zu Ranitidin eine deutlich höhere Abheilungsrate von NSAR-Ulcera bei gleichzeitiger Weiterverabreichung von NSAR gezeigt werden.

PPI sind nicht nur zur Prävention und Therapie NSAR-induzierter Ulcera, sondern auch zur Behandlung der durch NSAR- und COX-2-Hemmer bedingten dyspeptischen Beschwerden indiziert.

Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel nach Ulcusblutung

Für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist eine ASS-Dauertherapie mit 100 mg/Tag in vielen Fällen indiziert. Bei bestimmten Indikationen kann mit gleichwertiger Wirksamkeit Clopidogrel eingesetzt werden.

Die Frage, ob die Umstellung von ASS auf Clopidogrel bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung, die eine Ulcusblutung durchgemacht haben, von Vorteil ist, wurde in einer Studie untersucht. Im Gegensatz zu der theoretischen Annahme und der Studienhypothese wurde gezeigt, dass unter einer Komedikation mit PPI Acetylsalicylsäure seltener zu einer Rezidivblutung führte als eine Monotherapie mit Clopidogrel. Somit ist die Therapie ASS + PPI gegenüber der alleinigen Clopidogrel-Therapie mindestens als gleichwertig einzuordnen, bei deutlich geringeren Kosten und ähnlichem Nebenwirkungsrisiko.

Literatur

Malfertheiner P, Bellutti M. *Peptic ulcer disease. Clinical evaluation in 2006*. Internist 2006; 47: 588-595.

Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. *Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding*. N Engl J Med 2005; 352: 238-244.

Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P et al. *S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit*. Z Gastroenterol 2016; 54: 327–363.

Malfertheiner P, Selgrad M. *Helicobacter pylori*. Curr Opin Gastroenterol 2014; 30: 589–595.

2.3 Funktionelle Dyspepsie

Definition

Die funktionelle Dyspepsie ist gekennzeichnet durch:

- länger als 3 Monate anhaltende, meist variable Oberbauchbeschwerden, z. B. Schmerzen, frühes Sättigungsgefühl, Völlegefühl, nicht-saures Aufstoßen, Übelkeit, gelegentlich Erbrechen, Sodbrennen (als Begleitsymptom)
- eine relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität
- die Abwesenheit anderer Krankheiten, die die Beschwerden wahrscheinlich erklären

Ätiologie/Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese der funktionellen Dyspepsie sind erst teilweise verstanden. Eine Rolle spielen wahrscheinlich Motilitätsstörungen des Magens, eine viszerale Hypersensitivität, vermehrte Säureempfindlichkeit und möglicherweise die Infektion mit *Helicobacter pylori*.

Symptome/Klinik

Chronische, meist variable Oberbauchbeschwerden wie Schmerzen, frühes Sättigungsgefühl, Völlegefühl, nicht-saures Aufstoßen und Übelkeit, gelegentlich auch Erbrechen. Sodbrennen und saures Aufstoßen können als Begleitsymptom auftreten. Als alleiniges bzw. Hauptsymptom sind diese Beschwerden jedoch eher der gastroösophagealen Refluxerkrankung zuzuordnen. Die Symptome treten häufig stressabhängig auf.

Diagnose

Die Diagnose einer funktionellen Dyspepsie beruht auf einer positiven Anamnese für die typischen Beschwerden (s. o.) sowie nicht pathologischen Ergebnissen gezielter Untersuchungen, die den Ausschluss differentialdiagnostisch in Frage kommender Krankheitsbilder erlauben. Diese beinhalten zunächst die körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen (Blutbild, BSG/CRP, Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Leber- und Pankreasenzyme, TSH), Abdomensonographie, H₂-Atemtest zum Ausschluss einer Laktoseintoleranz und die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD).

Therapie

Zunächst sollte die Diagnose benannt und verständlich erklärt werden. Allgemeinmaßnahmen (eine ausgewogene Ernährung, Meidung von Noxen wie Alkohol und Nikotin, körperliche Bewegung, Stressabbau) bilden die Grundlage der Therapie. Symptomorientiert können zusätzlich Medikamente eingesetzt werden: PPI (z. B. Pantoprazol 20–40 mg täglich) bei säureabhängigen Beschwerden, eventuell Prokinetika (z. B. Domperidon 10 mg

Magen

bis 3 × täglich) bei Völlegefühl und nicht-saurem Aufstoßen und gegebenenfalls eine Eradikationstherapie bei Nachweis von *Helicobacter pylori*.

Literatur

Ludwig WD et al. *Handlungsleitlinie Empfehlungen zur Therapie bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom* (2. Auflage), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2010; 37, Sonderheft 1: 4–28.

Darm

3.1	Akute Gastroenteritis und Enteritis	55
3.2	Diarrhoe	60
3.3	Morbus Whipple	64
3.4	Nahrungsmittelallergien	66
3.5	Zöliakie/Einheimische Sprue	69
3.6	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	74
3.7	Kollagene Sprue	90
3.8	Mikroskopische Kolitis	92
3.9	Divertikelkrankheit	93
3.10	Durchblutungsstörungen des Darmes	101
3.11	Kurzdarmsyndrom	105
3.12	Anorektale Erkrankungen	108
3.13	Obstipation	119
3.14	Anale Inkontinenz	121
3.15	Reizdarmsyndrom	122
3.16	Pneumatosis intestinalis	125

3.1 Akute Gastroenteritis und Enteritis

Definition

Die akute Enteritis ist eine Störung der Darmschleimhautfunktion infolge einer Infektion mit Viren, Bakterien oder Protozoen. Daneben ist eine Erkrankung auch durch bakterielle Toxine ohne das Vorhandensein vitaler Erreger möglich („Lebensmittelvergiftung“). Bis zu 40 % aller akuten infektiösen Gastroenteritiden sind viral bedingt.

Epidemiologie

Die Erreger der akuten Gastroenteritis sind weltweit verbreitet. Die Letalität ist vor allem bei Kindern in den Entwicklungsländern hoch. Weltweit sterben allein an viral bedingten Durchfallerkrankungen ca. 800 000 Menschen jährlich. In den Industrienationen verlaufen akute Gastroenteritiden bei ansonsten gesunden Erwachsenen in den allermeisten Fällen benigne und selbstlimitierend. Risikogruppen (kleine Kinder, alte Menschen) können allerdings auch bei uns durch die konsekutive Exsikkose lebensbedrohlich erkranken.

Ätiologie/Pathogenese

Durch den Wasser- und Elektrolytverlust kommt es zur Dehydratation bis hin zur Exsikkose. Bei 70 % der Patienten tritt eine isotone Dehydratation, bei 10 % eine hyponatriämische und bei 20 % eine hypertone (hypernatriämische) Dehydratation auf. Der Typ der Dehydratation ist unabhängig vom Erreger.

Symptome/Klinik

Nach einer Inkubationszeit von meist 1–7 Tagen beginnt die Erkrankung mit Erbrechen, Inappetenz, Bauchschmerzen, Durchfällen und oft Fieber. Gelegentlich werden blutige Stühle beobachtet. Eine Komplikation ist die schwere Exsikkose mit Volumenmangelschock, als deren Folge es zu zerebralen Symptomen (Krämpfe, Enzephalopathie) kommen kann. Das Erbrechen sistiert meist nach 12–48 Stunden, der Durchfall nach 2–7 Tagen. Der Erreger kann anhand klinischer Charakteristika wie Inkubationszeit und Symptomen eingekreist werden. *Staphylococcus aureus* führt durch sein Exotoxin sehr rasch zu Durchfall, der meist nach 24 Stunden schon wieder vorbei ist. Meist leiden die Patienten nicht an Fieber, aber an ausgeprägtem Erbrechen. *Salmonella enteritidis* hat eine Inkubationszeit von 5–72 Stunden. Die Erkrankung dauert bei intaktem Immunsystem vier bis zehn Tage, aber die Patienten scheiden die Keime oft über Wochen aus. Die klassische Shigellenruhr beginnt nach einer Inkubationszeit von ein bis vier Tagen mit kolikartigen Bauchschmerzen, blutig-schleimiger Diarrhoe und Fieber. Einen gutartigen, aber lästigen Verlauf über wenige Tage nimmt die Gastroenteritis, die durch das Enterotoxin der häufigsten Erreger, enteropathogene *Escherichia coli* (*E. coli*), hervorgerufen wird.

Die häufigste Ursache im Kindesalter sind Virusinfektionen (Rotaviren, Adenoviren, Astroviren, Coxsackie-Viren, etc.) gefolgt von bakteriellen Infektionen (Salmonellen, enterotoxische *E. coli*, Shigellen, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*).

Diagnose

Da möglicherweise therapeutische Maßnahmen einer mikrobiologischen oder serologischen Identifikation des Erregers vorausgehen müssen, kommen Anamnese und Klinik eine besondere Bedeutung zu.

Folgende Angaben sind wichtig:

- Beginn der Beschwerden (Zeitpunkt)
- Art der Beschwerden (Erbrechen, Durchfall, blutige oder wässrige Stühle, Fieber, etc.)
- mögliche Infektionsquelle (Speisen in den letzten zwei bis drei Tagen vor Manifestation; insbesondere rohe Speisen, Eierspeisen, Essen in Lokalen, ungewaschenes Obst oder Gemüse)
- weitere Erkrankungen im Umfeld
- kürzliche Auslandsreisen
- Medikamentenanamnese (Einnahme von Antibiotika, Immunsuppressiva),
- Begleiterkrankungen, die den Verlauf komplizieren könnten (z. B. kardiale oder renale Erkrankungen, Immundefizienz, zusätzliche chronische Infektionskrankheit, etc.).

Je nach Ausmaß des Flüssigkeitsverlustes können 3 Schweregrade der Exsikkose entstehen. Sie werden nach ihren klinischen Zeichen beurteilt.

Tab. 3.1.1: Einteilung der Schweregrade der Exsikkose bei Dehydratation.

Exsikkose	Verlust des Körpergewichtes (in %)	Symptome
Leicht	< 5	Keine oder gering
Mittel	5–10	Hautturgor vermindert: die Hautfalten am Abdomen verstreichen langsam. Schleimhäute trocken. Augen leicht haloniert. Leichte Tachypnoe und Tachykardie
Schwer	> 10	Schlechter Allgemeinzustand. Hautfalten am Abdomen bleiben stehen. Fontanelle bei Säuglingen eingesunken. Schleimhäute ausgetrocknet. Hohes Fieber, Somnolenz oder Krämpfe. Zeichen des Volumenmangelschocks: kalte Extremitäten, Hautfarbe blaß-marmoriert, Tachypnoe, Tachykardie, kaum meßbarer Blutdruck, Oligo- oder Anurie.

Erregerspektrum

Tab. 3.1.2: Wichtigste Erreger akuter Gastroenteritiden.

Erreger	Inkubationszeit	Klinische Symptomatik	Dauer
Viren			
Norovirus	ca. 1 Tag	Erbrechen, Durchfall, Fieber, Myalgien, Kopfschmerzen	1–2 Tage
Astroviren		Wässrige Durchfälle	2–3 Tage
Rotaviren Gruppe A		Wässrige Durchfälle, Fieber, Erbrechen	5–7 Tage
Adenoviren		Durchfall, Erbrechen, Fieber	bis zu 12 Tagen
Bakterien			
Enteritis-Salmonellen	1–2 (–7) Tage	Gastroenteritis (75 %), Fieber (50 %), Bakteriämie (5–10 %), blutige Diarrhoen (gelegentlich)	1–3 Wochen
Shigellen	1–3 Tage	Fieber, Bauchschmerzen, zunächst wässrige, später blutige Diarrhoen	3 Tage bis 1 (–4) Wochen
Yersinien	1–3 Tage	Fieber, Bauchschmerzen, Durchfälle	1–3 Wochen
<i>Campylobacter jejuni</i>	1–3 Tage	Bauchschmerzen, Durchfälle (gelegentlich blutig), Allgemeinsymptome	bis 1 Woche
Enterotoxin bildende/ enteropathogene <i>E. coli</i> (ETEC, EPEC)	1–2 Tage	Wässrige Durchfälle, in schweren Fällen choleraartig (Reiswasser-Stühle)	3–8 Tage

Darm

Erreger	Inkubationszeit	Klinische Symptomatik	Dauer
Enteroinvasive/ enterohämorrhagische <i>E. coli</i> (EIEC, EHEC)	1–14 Tage	Wässrige oder blutige Diarrhoen, Erbrechen, Fieber, Bauchschmerzen, Hämolytisch- urämisches Syndrom (EHEC)	3–8 Tage
Bakterientoxine von <i>Staphylococcus aureus</i>	Stunden	Übelkeit, Erbrechen, wässrige Durchfälle	1–2 Tage
<i>Clostridium difficile</i>	–	Im zeitlichen Zusammenhang mit Antibiotikagabe: 1. Wässrige, selbstlimitierende Durchfälle 2. Pseudomembranöse Kolitis, potenziell lebensbedrohend	
Parasiten			
<i>Entamoeba histolytica</i>	1–3 Tage	Blutige Durchfälle, Erbrechen, Fieber, Bauchschmerzen, (Amöben-Leberabszess!)	unbehandelt bis mehrere Monate
<i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Blastocystis hominis</i> u. a.	3–5 Tage	Wässrige Durchfälle, Bauchschmerzen	bei Immunkompetenten selbstlimitierend
<i>Giardia lamblia</i>	4–7 Tage	Breiige Stühle, Flatulenz (Reiseanamnese)	

Labordiagnostik

In der Regel ist eine gezielte Erregerdiagnostik nicht notwendig. Falls sie auf Grund der Klinik, bei Gruppenerkrankungen (Schulen, Kindergarten, Ferienlager), bei gleichzeitigem Befall anderer Organsysteme wie Blut und Niere beim hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) und bei Verdacht auf Protozoen bei entsprechender Reise- oder Expositionsanamnese (z. B. Kanalarbeiter!) oder protrahiertem Verlauf indiziert ist, eignen sich:

- kultureller Erregernachweis
- der Nachweis von Protozoen im frischen Stuhl oder nach Anreicherungsverfahren (siehe Kapitel Infektiologie)
- PCR (Enteroviren, pathogene *E. coli*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, Cryptosporidien)
- Bei immundefizienten Patienten (HIV, Chemotherapie) muss nach fakultativ pathogenen Protozoen evt. mit Spezialfärbung des Stuhls gesucht werden (siehe Kapitel 9).

In Abhängigkeit von Verlauf und Genese sind folgende weitere Laboruntersuchungen notwendig:

- Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Hämatokrit, Blutgase.
- Blutkulturen bei septischen Verlaufsformen
- Enterotoxine
 - bei hämolytisch-urämischem Syndrom (Verotoxin), Fragmentozyten im Blut
 - bei antibiotikaassoziierter Diarrhoe (AAD) *Clostridium difficile* Toxin A und B.

Apparative Diagnostik

Bei antibiotikaassoziierter Diarrhoe, die meist durch *Clostridium difficile* hervorgerufen wird, kommt es zu einer starken Verdickung der Darmwände, die sonographisch nachgewiesen werden kann. Bei der schweren Verlaufsform sind endoskopisch die typischen Pseudomembranen nachweisbar (siehe Farbtafel 13.10). Diese können bei leichten Verläufen fehlen.

Therapie

Protozoen: siehe Kapitel Infektiologie

Bakterielle Infektionen: nach Antibiogramm

Falls anhand der Klinik vorab notwendig: Ciprofloxacin 2×500 mg/Tag (oral) bzw. 2×400 mg (i.v.), gegebenenfalls Azithromycin 1×500 mg/Tag für 3 Tage.

Clostridium difficile: Metronidazol 4×400 mg/Tag oder Vancomycin 4×250 mg/Tag (p.o.), für 10 Tage. Bei wiederholten Rezidiven stellt Fidaxomicin (Difclir®, 2×200 mg/Tag, für 10 Tage) eine weitere Therapieoption dar. In ausgewählten Fällen zur Rezidivprophylaxe Gabe von Bezlotoxumab (Zinplava®, 10 mg/kg KG, einmalig i.v.).

Yersinien: Doxycylin 200 mg/Tag (p.o.) für 3 Wochen

Rehydratationslösungen: z. B. Oralpädon®, Elotrans®

Bei leichten, akuten infektiösen Durchfallerkrankungen kann ein Therapieversuch mit **Probiotika**, unter anderem *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* und *Bifidobacterium bifidum* (z. B. Perenterol forte®, Mutaflor®) unternommen werden.

Bei unzureichender Flüssigkeitsaufnahme ist die stationäre Einweisung zur parenteralen Substitution erforderlich.

Medikamentöse Behandlung

Indikation zur Antibiotikatherapie: Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Fieber > 24 Stunden.

Folgeerkrankungen

Insbesondere bei HLA-B27 positiven Patienten kann nach Infektion mit Salmonellen, Shigellen, Yersinien und *Campylobacter jejuni* eine reaktive Arthritis, ein Reiter-Syndrom (charakterisiert durch die 3 Hauptsymptome Arthritis, Urethritis und Konjunktivitis/Iritis), ein Erythema nodosum und/oder eine Balanitis circinata auftreten. Bei der Infektion durch enterohämorrhagische *E. coli* kann es vor allem bei Kindern und alten Menschen zum hämolytisch-urämisches Syndrom kommen. Folge einer chronischen Giardiasis sind Laktasemangel und Zottenatrophie bis hin zum klinischen Bild einer Zöliakie.

Literatur

DuPont HL. *Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults*. N Engl J Med 2014; 370: 1532–1540.

3.2 Diarrhoe

Definition

Eine Diarrhoe ist charakterisiert durch mehr als drei ungeformte Stuhlgänge pro Tag und eine Stuhlmenge von mehr als 200 g/Tag bei deutlicher Verminderung der gewohnten Stuhlkonsistenz. Bei der Beurteilung der Stuhlfrequenz ist die erhebliche Variation des „Normalen“ zu beachten (1–3/Tag bis 1–3/Woche). Bei einer Diarrhoe, die über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen besteht, spricht man von chronischer Diarrhoe.

Ätiologie/Pathogenese

Die grundlegenden, pathophysiologischen Mechanismen der Diarrhoe sind:

- 1 aktive Stimulation der Flüssigkeitssekretion der Schleimhaut
- 2 verminderte Resorption des Darminhaltes
- 3 Ingestion osmotisch aktiver, (nicht resorbierbarer) Substanzen
- 4 Änderung der gastrointestinalen Motilität (Beschleunigung des Darmtransits)
- 5 Exsudation bei Entzündung

Häufig spielen als Ursache mehrere der oben angeführten Mechanismen, einander verstärkend, eine Rolle (z. B. beschleunigter Darmtransit und Vermehrung des intraluminalen Flüssigkeitsvolumens durch entweder verminderte Resorption oder aktive Sekretion).

Ursachen der akuten Diarrhoe

Infektiöse Ursachen (siehe Kap. 3.1)

Toxisch

- Bakterientoxine außerhalb des Körpers gebildet: Staphylokokken, Clostridien, Streptokokken
- Meerestiere: Ciguatera (Ciguatoxin), Muscheltoxine
- Schwermetalle: Arsen, Quecksilber, Blei, Chrom
- Laxantien (evtl. in Leber-, Galle- oder Abmagerungsmitteln versteckt), Digitalis, Zytostatika, Antibiotika, Ganglienblocker
- Genussmittel: Alkohol-, Nikotin-, Kaffeeabusus
- Pilze (z. B. Knollenblätterpilz)

Allergisch

- Nahrungsmittelallergien evtl. nach Meeresfrüchten, Milch, Eiklar, Schokolade, Hefe, Nüssen, Zitrusfrüchten, Fisch, Erdbeeren etc., oft zusammen mit anderen allergischen Manifestationen (Asthma, Heuschnupfen, Urtikaria).

Ursachen der chronischen Diarrhoe

Einer chronischen Diarrhoe kann eine Vielzahl von Ursachen zugrunde liegen. Neben funktionellen Störungen (vor allem Reizdarmsyndrom) gibt es verschiedene organische Ursachen für den chronischen Durchfall.

Maldigestion

- Pankreasinsuffizienz/Pankreasresektion
- Cholestase
- Bakterielle Dünndarmfehlbesiedelung (Divertikel, Strikturen, Motilitätsstörung)
- Magen(teil)resektion

Malabsorption

- Kurzdarmsyndrom (z. B. nach Darmresektionen)
- Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Bestrahlungsententeritis, Dünndarminfektionen, Zöliakie, mikroskopische Kolitis)
- Lymphgefäßobstruktion (Lymphangiektasie, Morbus Whipple)
- Medikamente (Laktulose, Biguanide, Zytostatika)
- Angeborene Enzymdefekte (z. B. Disaccharidosen: z. B. Laktasemangel)
- Limitierte Kapazität spezifischer Transportsysteme (z. B. Fruktosemalabsorption)

Gesteigerte Sekretion

- Neuroendokrine Tumoren (Zollinger-Ellison Syndrom, VIPom, Somatostatinom, Glukagonom, Karzinoid, medulläres Schilddrüsenkarzinom)
- Systemische Mastozytose
- Angeborene Transportdefekte (z. B. Chloridorrhoe)
- Entzündliche Darmerkrankungen und persistierende Infektionen, z. B. mit pathogenen *E. coli* oder Amöben
- Medikamente (z. B. Mesalazin, Psychopharmaka, NSAID)
- Chologene Diarrhoe

Andere Ursachen

- Hyperthyreose
- Pseudodiarrhoe bei Passagehindernis
- „Diarrhoe“ bei Outlet-Obstruktion (z. B. Rektumvorderwandprolaps oder analer Inkontinenz)
- Intestinale Ischämie
- Aktinisch: Strahlentherapie im Bereich des Darmes

Symptome/Klinik

Eine eingehende Anamneseerhebung ist zwingende Voraussetzung für die Abklärung und Differenzierung zwischen akuter und chronischer Diarrhoe (> 4 Wochen). Die Stuhlcharakteristika sollten hierbei so exakt wie möglich erfasst werden (evt. Stuhlprotokoll anlegen lassen). Bei der Anamneseerhebung sollten auch vermehrte Stuhlgänge bei gestörter Kontinenzfunktion oder das häufige Absetzen kleiner Stuhlmengen bei Proktitiden oder Rektumschleimhautprolaps abgegrenzt werden. Ein wichtiger Hinweis kann auch die Defäkationsanamnese bieten (z. B. Outlet-Obstruktion bei Defäkationsschmerz, paradoxes Pressen bei der Defäkation, bleistift dünne Stühle etc., siehe auch Kapitel 4.13). Die Erfassung von Begleit- und Vorerkrankungen kann wichtige Hinweise auf die Genese einer chronischen Diarrhoe geben.

Darm

Anamnestic zu erhebende Daten:

- Stuhlcharakteristika: Frequenz, Menge, Konsistenz, Aussehen (Blutbeimengungen, Fettstuhl, Geruch, Schleimbildung). Evtl. Stuhlvisite durchführen!
Beginn/Dauer (> 4 Wochen), nächtliche Durchfälle, Stuhlprotokoll (> 3 ungeformte Stuhlgänge/Tag),
- Ausschluss Stuhlinkontinenz, Schmerzen, Begleit- und Vorerkrankungen, Strahlentherapie, Auslandsreisen, Nahrungsmittelallergien, -unverträglichkeiten, Medikamenten- und Laxantieneinnahme, Erkrankungen wie z. B. HIV-Infektion, Gewichtsabnahme, Flush, Arthritiden

Diagnose

Zur Basisdiagnostik bei Diarrhoe gehören die körperliche Untersuchung, die Bestimmung von Serumelektrolyten, des CRP, des Blutbildes, des Differentialblutbildes (Eosinophilie), der Schilddrüsenwerte (Hyperthyreose). Des weiteren sollten Stuhlkulturen und eine mikroskopische Untersuchung des Stuhls auf Parasiten, Protozoen, und Wurmeier erfolgen (siehe Kap. 9.26). Gegebenenfalls können auch serologische Untersuchungen sinnvoll sein (z. B. Salmonellen, *Campylobacter*, Amöben). Koloskopisch sollte bei Verdacht auf ischämische Kolitis oder pseudomembranöse Kolitis (charakteristische Pseudomembranen, siehe Farbtabelle 13.10) untersucht werden, um eine schnellstmögliche Therapieentscheidung treffen zu können (zusätzlich *Clostridium difficile*-Toxin nachweis im Stuhl).

Infektionen als Ursachen einer chronischen Diarrhoe sind bei immunkompetenten Personen selten (zumeist handelt es sich dann um eine Giardiasis), dagegen ist das Spektrum möglicher infektiöser Ursachen bei Immundefizienz sehr breit und erfordert spezielle Untersuchungen (z. B. atypische Mykobakterien, Tuberkulose oder Kryptosporidien, Mikrosporidien, *Isospora belli* u. a.). Auch beim Immunkompetenten können mehrmonatig Durchfälle bei Infektion mit pathogenen *E. coli*-Stämmen auftreten (PCR-Untersuchung des Stuhls).

Weitere Anhaltspunkte zur Genese einer Diarrhoe kann die abdominelle Sonographie (Pankreasmorphologie, Darmwandverdickung) oder die Dopplersonographie (Darmwanddurchblutung, Stenosen oder Thrombosen der Mesenterialgefäße) geben.

Die gastroenterologische Basisdiagnostik umfasst die Gastro-Duodenoskopie mit Entnahme tiefer Duodenalbiopsien (Morbus Whipple [PAS-positive Makrophagen], Zöliakie [vermehrt intraepitheliale CD8-positive Lymphozyten], chronisch entzündliche Darmerkrankungen) und eine Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien (Ausschluss mikroskopischer Kolitiden und chronisch entzündliche Darmerkrankungen). Labordiagnostisch sollten Transglutaminase-Antikörper (Zöliakie) und die Elastase im Stuhl (exokrine Pankreasinsuffizienz) sowie nach Antibiotikagabe *Clostridium difficile*-Toxin im Stuhl bestimmt werden. Bei entsprechender Verdachtsdiagnose auch der Versuch eines Nachweises von Lamblien im Duodenalsaft.

Gastroenterologische Spezialdiagnostik: Der nächste Schritt der Abklärung zielt auf die Erfassung anderer Ursachen ab. Hierbei dienen H₂-Atemteste nach oraler Gabe von Glu-

kose, Fruktose oder Laktose der Erfassung einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarms, sowie der Laktosemalabsorption oder einer Fruktoseintoleranz. Ein positiver Fastentest kann Hinweise auf eine osmotische Diarrhoe bei Malabsorption (Zöliakie, Laktoseintoleranz, Morbus Whipple, bakterielle Überwucherung) oder die Einnahme osmotisch wirksamer Laxantien geben. Karzinoidtumoren können durch die Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Urin nachgewiesen werden, für das sehr seltene VIPom, Gastrinom und Glukagonom stehen Serumbestimmungen der entsprechenden endokrin aktiven Substanzen zur Verfügung.

Weitere Spezialdiagnostik (siehe auch Kapitel 4.12):

- Vitamin B₁₂-Spiegel-Bestimmung
- Xylose-Resorptionstest: Oberes Jejunum

Therapie

Therapie der akuten infektiösen Diarrhoe siehe Kapitel 3.1.

Therapie der chronischen Diarrhoe

Sofern ein kausaler Therapieansatz durch Diät (z. B. bei Zöliakie, Laktoseintoleranz oder Nahrungsmittelallergie), Antibiotika, Enzymersatz bei Pankreasinsuffizienz, Bindung von Gallensäuren (Colestyramin bei chologener Diarrhoe nach Cholezystektomie oder Ileumresektion), Operation oder Octreotidtherapie eines endokrin aktiven Tumors oder Entzündungshemmung mit Salazopyridinderivaten, Kortison, Azathioprin oder Cyclosporin nicht möglich ist, kann eine symptomatische Therapie der Diarrhoe erfolgen.

Für die symptomatische Therapie stehen in erster Linie Opiate (Tinctura opii) und Opiatderivate (Loperamid) zur Verfügung. Diese Substanzen entfalten ihren Effekt in erster Linie durch eine Hemmung der propulsiven Motorik des Darmes, haben aber auch eine proabsorptive Wirkung.

Motilitätshemmende Medikamente sollten nur nach Ausschluss einer infektiösen Durchfallerkrankung eingesetzt werden.

Literatur

Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. *Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management*. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 15: 182–193.

3.3 Morbus Whipple

Definition

Der Morbus Whipple (auch intestinale Lipodystrophie) ist eine chronisch verlaufende systemische Infektion mit *Tropheryma whipplei* und geht mit Steatorrhoe, Malabsorption und Gewichtsverlust, aber auch mit extraintestinalen Manifestationen (Fieber, Arthralgien etc.) einher. Unbehandelt führt die Erkrankung zum Tod. Neben dem klassischen Morbus Whipple sind auch lokalisierte Infektionen mit *T. whipplei* beschrieben worden, z. B. Endokarditiden oder Infektionen des zentralen Nervensystems.

Ätiologie und Pathogenese

Erreger: *Tropheryma whipplei* (stäbchenförmiger, gram-positiver Actinomycet), ubiquitär in Kläranlagen nachweisbar; die asymptomatische Kolonisation des Darms wurde bei 2–4 % der Bevölkerung nachgewiesen.

Epidemiologie: bevorzugt Männer zwischen 30 und 60 Jahren.

Pathogenese: Eine berufliche Exposition, z. B. bei Klärwerksarbeitern, wird diskutiert. Der klassische Morbus Whipple entwickelt sich nur bei prädisponierten Patienten. Es finden sich z. B. Störungen der zellulären Immunabwehr, die zu einer gewissen Immunsuppression führen. So zeigen die peripheren T-Lymphozyten eine verminderte Proliferation, Interferon (INF) γ - und Interleukin (IL)-2-Produktion bei gleichzeitig gesteigerter IL-4-Sekretion. Das Monozyten/Makrophagen-System weist eine verminderte Phagozytose, IL-12-Produktion und Komplementrezeptor (CR)3-Expression auf.

Histopathologischer Befund: Kolonisation mit *Tropheryma whipplei* sowie typischer Nachweis von PAS-positiven Makrophagen/„sickle form particles containing cells“ in den Duodenalbiopsien.

Betroffene Organsysteme: GI-Trakt (ödematös verdickte Mukosa mit Infiltration der Lamina propria; Zottenverplumpung bis -atrophie); ZNS (Meningen, Gehirn), Serosa, Synovia, Herz (Endo-/Myo-/Perikarditis), Augen (Uveitis, Retinitis, Optikusneuritis), Leber (Granulome).

Klinik

Durchfälle (bei ca. 80 % der Patienten) und Malabsorption mit Gewichtsverlust (bei ca. 90 % der Patienten) stehen im Vordergrund. Weitere Symptome (fakultativ): Arthralgien/Arthritiden; Anämie, Eisenmangel, Vitamin B₁₂-Mangel; Ödeme/Aszites durch Eiweißmangel und Serositis; Lymphknotenschwellung; Blicklähmung und Myoklonus; Hepatosplenomegalie; Fieber; kardiale Beteiligung (Endokarditis); ZNS-Beteiligung (Demenz, Dysarthrie, Apathie, Parkinson); braune Hyperpigmentierung.

Diagnose

Anamnese: Arthralgien, Gewichtsverlust und chronische Diarrhoe. Die Gelenkbeschwerden gehen den Durchfällen meist schon Jahre voraus. Zusätzliche neuropsychiatrische Auffälligkeiten können bestehen.

Gastro-Duodenoskopie: Verplumpte Duodenalfalten/atrophische Dünndarmzotten mit Fetteinlagerungen in der Mukosa. Multiple und ausreichend tiefe Dünndarmbiopsien sind anzustreben; Nachweis von *Tropheryma whipplei* mittels PCR, Nachweis PAS-positiver Makrophagen (Histologie).

Liquor-Punktion: Auf Grund der Häufigkeit einer asymptomatischen ZNS-Beteiligung (50 % der Fälle) sollte vor antibiotischer Therapie bei jedem Patienten eine Liquorpunktion erfolgen. Bei Verdacht auf ZNS-Beteiligung: Nachweis von *Tropheryma whipplei* mittels PCR.

Labor: Hypalbuminämie, Anämie, Hypokalziämie, manchmal Nachweis von okkultem Blut im Stuhl.

Sonographie: Abdominelle Lymphome, Aszites, selten Hepatosplenomegalie.

Echokardiographie: Bei Verdacht auf kardiale Beteiligung.

CCT/MRT: Hirnatrophie, Hydrozephalus, fokale Läsionen.

Differentialdiagnose

Siehe Diarrhoen/Malabsorptionssyndrome; Lymphome; Sarkoidose; Kollagenosen, Morbus Addison.

Differentialdiagnosen der PAS-positiven Makrophageninfiltration: *Mykobakterium avium-intrazellulare* (HIV), *Rhodococcus equi*, Histoplasmose, Makroglobulinämie.

Therapie

Bei positivem *Tropheryma whipplei*-Nachweis oder endoskopisch/histopathologischem Bild eines Morbus Whipple sollte mit liquorgängigen Antibiotika behandelt werden.

- 14 Tage Ceftriaxon 2 g/Tag (alternativ: Meropenem 3 × 1 g/Tag i.v. oder Penicillin G 1,2 Mega/Tag zusammen mit Streptomycin 1 g/Tag)
- dann für mindestens 12 Monate 2 × 960 mg Cotrimoxazol (alternativ: 2 × 400 mg Cefixim oder 2 × 100 mg Doxycyclin)

Verlauf

Symptomrückgang binnen Tagen bis Wochen. Bei nicht ausreichend langer Therapie sind Rezidive häufig. Unbehandelt verläuft die Erkrankung in der Regel binnen Jahren letal.

Literatur

Marth T, Moos V, Müller C et al. *Tropheryma whipplei* infection and Whipple's disease. Lancet Infect Dis 2016; 16: e13–22.

Hagel S, Epple HJ, Feurle GE et al. *S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple*. Z Gastroenterol 2015; 53: 418–459.

3.4 Nahrungsmittelallergien

Nahrungsmittelallergien bezeichnen immunologisch vermittelte Intoleranzen des Körpers für verschiedene Bestandteile der Ernährung. Die Prävalenz von Nahrungsmittelunverträglichkeiten in der erwachsenen Bevölkerung wird mit 20 % angegeben. Nur ein kleiner Teil davon (5–10 %) beruht auf einer allergischen Ursache. Nahrungsmittelallergien sind im Kindesalter häufig (4–8 %) und nehmen mit zunehmendem Alter ab. Bei 1–2 % der Erwachsenen liegt eine Nahrungsmittelallergie vor. Bei 30 % dieser Fälle treten gastrointestinale Symptome auf.

Ätiologie/Pathogenese

Einer Nahrungsmittelallergie im Gastrointestinaltrakt können eine IgE-vermittelte allergische Typ-I-Reaktion, vermutlich auch eine IgE-unabhängige Typ III- oder IV-Reaktion oder eine gemischte Reaktion zugrunde liegen. Voraussetzung für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie scheint eine erhöhte Antigenexposition durch genetische oder erworbene (z. B. nach Infektionen, NSAR, Radiatio oder Malnutrition) Veränderungen der Darmbarriere zu sein. Eine verzögerte Entwicklung des protektiven IgA-Systems und eine durch Allergenexposition getriggerte verstärkte Aktivität von IgE-produzierenden Plasmazellen sind mit einem erhöhten Risiko für Nahrungsmittelallergien assoziiert. Bei der allergischen Typ-I-Reaktion spielen IL-4 und IL-13 eine wichtige Rolle für die Aktivierung IgE-produzierender Plasmazellen in der gastrointestinalen Mukosa. Die aus Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzten Mediatoren (Histamin, Tryptase, eosinophiles kationisches Protein, IL-5, TNF- α) vermitteln die Symptome von Patienten mit Nahrungsmittelallergien. Als Allergene kommen prinzipiell alle nicht-körper eigenen Proteine in Frage. Die chemische Stabilität und der Absorptionsgrad bestimmen das Risiko für die Auslösung einer Allergie. Die Art und Häufigkeit der Allergie variiert mit den Ernährungsgewohnheiten. Häufige, Allergie-auslösende Lebensmittel in Deutschland sind (% der Betroffenen): Früchte (35 %), Nüsse (23 %), Gewürze (18 %), Fisch und Meeresfrüchte (10 %), Zerealien (7 %), Kuhmilch (7 %) und Hühnerei (4 %). Kreuzreaktionen mit anderen, primär nicht in Lebensmitteln enthaltenen Allergenen (z. B. aus Pollen oder Milben) sind beschrieben.

Symptome/Klinik

Nahrungsmittelallergien können sich an verschiedenen Organen außerhalb des Gastrointestinaltrakts (Haut, Kreislauf, Atemwege, Gelenke, Nervensystem) manifestieren. 30 % der Patienten mit Nahrungsmittelallergien weisen gastrointestinale Symptome auf. Die berichteten Symptome umfassen Übelkeit, Erbrechen, krampfartige abdominelle Schmerzen, Diarrhoe und Blähungen. Anaphylaktische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock sind beschrieben. Mitunter tritt eine Anaphylaxie erst nach Allergenexposition und gleichzeitiger körperlicher Anstrengung, z. B. durch anstrengungsinduzierte Aktivierung von Gewebstransglutaminase auf. Klinisch werden beim Erwachsenen folgende Syndrome unterschieden:

- Orales Allergiesyndrom
- Eosinophile Ösophagitis

- Eosinophile (Gastro)enterokolitis
- Allergische Obstipation
- Intestinales Allergiesyndrom

Das orale Allergiesyndrom tritt in der Regel durch Kreuzreaktivität von Nahrungsmittelallergenen mit inhalativen Allergenen auf. Exposition mit dem entsprechenden Allergen führt nach wenigen Minuten zu Kribbeln und Schwellung im Bereich der Zunge, Lippen, Gaumen und Pharynx. Systemische Reaktionen wie Bronchospasmus und anaphylaktische Kreislaufreaktionen kommen vor. Meist liegt eine Typ-I-Reaktion zugrunde. Den eosinophilen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts liegt in 50 % eine Nahrungsmittelallergie zugrunde. In 2/3 der Fälle liegt eine Eosinophilie im Blutbild vor. Führendes Symptom bei der eosinophilen Ösophagitis ist die Dysphagie, gelegentlich treten retrosternale Schmerzen auf. Im Verlauf können sich Strikturen und Ulcera ausbilden. Beim intestinalen Allergiesyndrom klagten die Patienten nach Allergenexposition über Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, und Diarrhoe. Ätiologisch kann eine eosinophile (Gastro)enterokolitis vorliegen. Das klinische Bild variiert in Abhängigkeit vom Befall der verschiedenen Wandschichten. Bei Befall der Serosa kann sich Aszites ausbilden. Ein Befall der Muskularis ist mit Motilitätsstörungen assoziiert. Bei Kindern mit Kuhmilchallergie wurde eine allergische Obstipation mit monozytärer Proktitis beschrieben, die nach Allergenkarenz rückläufig war.

Diagnose

Der Abklärung einer Nahrungsmittelallergie muss eine umfangreiche Ausschlussdiagnostik (endoskopische Diagnostik mit Biopsie, mikrobiologische Diagnostik, gastrointestinale Funktionsdiagnostik) anderer gastrointestinaler Erkrankungen vorausgehen. Bei Vorliegen einer eosinophilen Gastroenteritis sollten zusätzlich Parasitosen, eine Zöliakie, Kollagenosen und Malignome ausgeschlossen werden. Das Verschwinden der Symptome unter einer Eliminationsdiät und das Wiederauftreten nach Provokation ergibt den Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie. Die weitere Diagnostik erfolgt zunächst mittels Allergiehauttests (Intrakutantests). Epikutantests zur Erfassung von allergischen Reaktionen vom verzögerten Typ auf Nahrungsmittel sind in Entwicklung. Diese Verfahren können durch Messung von spezifischem IgE (*radio-allergo-adsorbent-test* = RAST) ergänzt werden. Dieses Verfahren weist eine höhere Spezifität als die Intrakutantests auf. Bei der Bewertung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass eine vermehrte intestinale Produktion von spezifischem IgE im Plasma gegebenenfalls nicht erfasst wird. Die Bestimmung der Mediatoren von Eosinophilen im Plasma, ECP (eosinophiles kationisches Protein) und EPX (eosinophiles Protein X) ergänzt die Diagnostik und erfasst auch IgE-unabhängige allergische Reaktionen. Alle verfügbaren Tests weisen jedoch eine begrenzte Spezifität und Sensitivität auf. In unklaren Fällen sollte der Patient in einem kontrollierten Provokationstest („double-blind placebo-controlled food challenge“, DBPCFC) mit definierten Nahrungsmittelallergenen weiter untersucht werden.

Differentialdiagnose

Bei der Diagnostik müssen insbesondere Nahrungsmittelintoleranzen ausgeschlossen werden. Hierzu zählen folgende Erkrankungen:

Darm

- Nahrungsmittelvergiftung (Bakterien bzw. Bakterientoxine)
- Pseudoallergische und pharmakologische Reaktionen (IgE-unabhängige Mastzelldegranulation durch Sulfide, Tartrazin und Glutamat)
- Laktoseintoleranz
- Fruktosemalabsorption
- Histaminintoleranz (Mangel an Diaminoxidase)
- Intoleranz gegenüber anderen biogenen Aminen (Tyramin, Serotonin), Glutamat
- Pseudoallergien (unspezifische Mastzellaktivierung durch Nahrungsmittel)
- Physiologische Nahrungsmittelunverträglichkeiten (z. B. nach GI-Operation)
- Psychologische Nahrungsmittelunverträglichkeit

Therapie

Grundlage der Therapie von Nahrungsmittelallergien ist die Vermeidung der Exposition mit dem auslösenden Agens durch eine Eliminationsdiät. Eine ausführliche dietätische Schulung in Bezug auf auslösende Nahrungsbestandteile in Fertigprodukten und in Bezug auf kreuzreagierende Allergene ist unabdingbar. Sollte eine Eliminationsdiät nicht vollständig möglich sein oder kann das auslösende Agens nicht klar identifiziert werden, ist eine medikamentöse Therapie gerechtfertigt. Hierzu stehen orale Präparate von Cromoglicinsäure (z. B. Colimune Sachets[®], bis 4 × 200 mg/Tag) zur Verfügung. Selten ist eine passagere Therapie mit Glukokortikoiden (beginnend mit Prednisolon 0,5–1,0 mg/kg Körpergewicht/Tag) erforderlich. Bei eosinophiler Ösophagitis werden inhalative Glukokortikoidpräparate (z. B. Beclometason, Fluticason, 2 × 1 Hub/Tag) eingesetzt, die anschließend geschluckt werden. Bei fehlendem Erfolg kann ein Versuch mit dem Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast (Singulair[®] Tabletten, 10 mg/Tag), Ketotifen (2 × 1 mg/Tag) oder Cromoglicinsäure unternommen werden. Bei eosinophiler Gastroenterokolitis sind je nach Befallsmuster topische (Budesonid, bis 3 × 3 mg/Tag, Colifoam[®] Rektalschaum 1–2-mal/Tag, Erhaltungsdosis: 1-mal jeden 2. Tag) oder systemische Glukokortikoide (Prednisolon) Mittel der Wahl. Ketotifen oder Cromoglicinsäure können zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Bei Anaphylaxie in der Anamnese muss der Patient mit einem Notfallset ausgerüstet werden, das Adrenalin (Anapen[®] Fertigspritzen oder Fastinjekt[®], jeweils 0,35–0,7 mg i.m.), Prednisolon (200 mg) und ein Antihistaminikum (doppelte Tagesdosis) enthält. Seit einigen Jahren steht ein anti-IgE-Antikörper zur Verfügung und eine Reihe von neuen Therapieansätzen (Antikörper gegen IL-4, c-kit) ist in Entwicklung.

Literatur

- Sicherer SH, Leung DY. *Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs and insects in 2007*. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1351–1358.
- Werfel T, Bischoff SC, Heilmann M. „Nahrungsmittelunverträglichkeit – Nahrungsmittelallergien bei Erwachsenen“. In: Schauer P, Ollenschläger G: Ernährungsmethoden. Urban und Fischer, München 2006.
- Nowak-Węgrzyn A, Szajewska H, Lack G. *Food allergy and the gut*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 14: 241–257.

3.5 Zöliakie/Einheimische Sprue

Definition

Die glutensensitive Enteropathie wird im Kindesalter als Zöliakie und im Erwachsenenalter als einheimische Sprue bezeichnet, wobei gemäß der aktuellen Leitlinie einheitlich der Begriff Zöliakie verwendet werden soll. Die „einheimische Sprue“ grenzt sich gegenüber der sogenannten „tropischen“ Sprue ab, die vermutlich Folge einer bakteriellen Überwucherung (ein spezifischer Infektionserreger ist nicht bekannt, potenzielle Erregerkandidaten sind coliforme Bakterien, *Campylobacter* und Klebsiellen) des Dünndarmes mit konsekutiv schwerem Vitaminmangel ist, und ebenfalls zu einer Zottenatrophie führen kann. Die tropische Sprue steht jedoch nicht im Zusammenhang mit einer Gluten- oder Gliadinunverträglichkeit und stellt in unseren Breiten eine Rarität dar. Therapiert wird sie antibiotisch mit Tetracyklinen (4×250 mg/Tag über einen Zeitraum von 6 Monaten) und Folsäure (5–15 mg/Tag).

Die Zöliakie ist eine Autoimmunenteropathie mit enger Assoziation zu anderen immunologisch vermittelten Erkrankungsbildern (Autoimmunthyreoiditis, primär biliäre Zirrhose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus Typ 1, Sjogren-Syndrom, Dermatitis herpetiformis Duhring), verschiedenen genetischen Syndromen (Turner-Syndrom (8 %), Morbus Down (7 %)) und dem selektivem IgA-Mangel (5 %).

Ätiologie/Pathogenese

Die Pathogenese der Zöliakie beruht auf dem Zusammenwirken genetischer Faktoren (HLA-DQ2 oder HLA-DQ8) mit Umweltfaktoren (glutenhaltige Getreidesorten). Man vermutet einen mehrphasigen Schädigungsmechanismus: Zunächst besteht nur das genetisch determinierte gestörte immunologische Reaktionsvermögen gegen Gluten. Nach starker oraler Glutenbelastung oder innerhalb einer Phase gesteigerter intestinaler Permeabilität (z. B. infektiöse Durchfallerkrankung) geht die Erkrankung in das floride Stadium über. Bei anhaltender Glutenexposition verselbstständigt sich dann die Erkrankung, bei der die Transglutaminase als Autoantigen fungiert. Aus der Darmschleimhaut von Patienten mit Zöliakie lassen sich gliadinreaktive T-Lymphozyten isolieren. Diese Lymphozyten synthetisieren ähnlich wie beim Morbus Crohn proinflammatorische Zytokine, wie z. B. IFN, IL-1, IL-6 und TNF. Gliadinpeptide werden dem Immunsystem optimal von Lymphozyten, Makrophagen oder dendritischen Zellen mit den für die Zöliakie prädisponierenden (HLA-DQ2 oder -DQ8) genetischen Merkmalen präsentiert. Diese T-Zellstimulation wird durch das körpereigene Enzym Gewebstransglutaminase potenziert, das bei Entzündung aus den Zellen freigesetzt wird (molekulares Mimikry). Mit der Desaminidierung des α -Gliadins durch die intestinale Gewebstransglutaminase entsteht ein Gliadin-t-TG-Komplex, der als Neoepitop (Autoantigen) für autoreaktive B-Zellen fungiert und als „Sensitizer“ zu einer besonders starken Aktivierung der T-Lymphozyten der Patienten führt. Mukosale Auto-Antikörper gegen die Transglutaminase sind mit den endomysialen Antikörpern identisch und damit ein wertvoller Suchtest für die Zöliakie. Die unmittelbare Zellschädigung der Dünndarmschleimhaut wird durch die induzierten proinflammatorischen Zytokine hervorgerufen, z. B. bewirkt TNF die Freisetzung von Matrix-

Darm

Metalloproteinasen aus intestinalen Fibroblasten und zusätzlich werden Heilungsprozesse durch eine verminderte Freisetzung des Transforming Growth Factor β unterbunden.

Die Zöliakie stellt eine in unseren Breiten relativ häufige (Prävalenz 50–100/100 000 Einwohner in Westeuropa), vielfach verkannte und erst in ihren Spätstadien diagnostizierte Erkrankung dar. Das Malignomrisiko für behandelte (asymptomatische) Patienten mit Zöliakie insgesamt ist dagegen lediglich um den Faktor 1,3 gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.

Symptome/Klinik

Die klinische Symptomatik der Zöliakie ist abhängig vom Alter des Patienten, der Dauer und dem Schweregrad der Erkrankung und dem Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen. Typische gastrointestinale Symptome sind Diarrhoe, Meteorismus, Laktoseintoleranz, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Übelkeit, Stomatitis (das Wort Sprue leitet sich aus dem holländischen Wort „sprouw“ ab, welches soviel wie Aphthe/Bläschen bedeutet) und Tenesmen. Extraintestinale Beschwerden sind die Adynamie, der Knochenschmerz, Depressionen, Myalgien, Angstsyndrome, Ödeme, Exantheme und die Dermatitis herpetiformis. Häufig findet sich eine Transaminasenerhöhung. Die Bandbreite der Symptome ist groß, entsprechend lang ist oft die diagnostische Latenz (im Durchschnitt fast 10 Jahre).

- 1 Die klassische Zöliakie (symptomatische, klinisch typische Zöliakie)
 - Typische Beschwerden mit Malabsorptionssyndrom, positive Serologie und typische Schleimhaut histologie (lebenslange Diät erforderlich)
- 2 Symptomatische Zöliakie
 - Serologie und Histologie typisch, aber nur geringe Beschwerdesymptomatik mit unspezifischen Symptomen ohne Malabsorption (lebenslange Diät erforderlich)
- 3 Subklinische Zöliakie
 - Serologie und Histologie typisch, keine Beschwerden (evtl. Diät, Überwachung erforderlich, Patient ist über Vor- und Nachteile der Diät aufzuklären)
- 4 Potenzielle Zöliakie
 - Serologie positiv, Histologie unauffällig, genetische Disposition, keine Symptome (keine Diät, Überwachung erforderlich)
- 5 Refraktäre Zöliakie
 - Eindeutige Serologie, Histologie und Klinik, aber ohne Ansprechen auf eine glutenfreie Diät.

Insbesondere bei der therapierefraktären Zöliakie und bei langjährig nicht behandelten Formen finden sich Komplikationen: neben typischen Malabsorptionsfolgen (Hypokaliämie, Hypokalziämie, Vitaminmangel, Eisenmangel etc.) finden sich nach langjährigem Verlauf gehäuft Malignome (intestinale Lymphome).

Diagnose

Folgende Kriterien erlauben die Diagnose einer Zöliakie:

- 1 Serologie positiv
- 2 Histologiebefund der duodenalen Schleimhaut positiv (Marsh 2 oder 3)

- 3 Normalisierung von Zöliakie-Serologie und Beschwerdebild unter glutenfreier Ernährung
- 4 Andere Erkrankungen, die eine Zöliakie vortäuschen könnten, sind ausgeschlossen

Im Basislabor sollte man nach Zeichen der Malabsorption suchen (Ferritin, Kalium, Calcium, Albumin, Vitamin B₁₂, Folsäure, Vitamin D).

Eine Histologie sollte mittels Endoskopie durch Entnahme von Biopsien aus dem mittleren und distalen Duodenum/oberen Jejunum sowie dem Bulbus duodeni gewonnen werden (6 Biopsate). Typische Veränderungen sind die Zottenatrophie, hypertrophierte Krypten und ein vermehrter Gehalt intraepithelialer Lymphozyten. Entsprechend hat sich zur Einteilung der intestinalen Zöliakiemanifestationen die Klassifikation nach Marsh durchgesetzt:

Tab. 3.5.1: Marsh-Klassifikation der Zöliakie.

Grad 1:	vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (> 25/100 Epithelien), normale Zotten und Krypten (Modifikation nach Oberhuber)
Grad 2:	vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (> 25/100 Epithelien), normale Zotten und Hyperplasie der Krypten
Grad 3a:	vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (> 25/100 Epithelien), partielle Zottenatrophie und Hyperplasie der Krypten
Grad 3b:	vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (> 25/100 Epithelien), subtotale Zottenatrophie und Hyperplasie der Krypten
Grad 3c:	vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (> 25/100 Epithelien), komplette Zottenatrophie und Hyperplasie der Krypten

Serologisch lassen sich folgende Antikörper nachweisen:

- Anti-Gewebs-Transglutaminase-IgA-Antikörper (bester Bestimmungstest sofern IgA-Mangel ausgeschlossen, 100 % Sensitivität, 96 % Spezifität; bei IgA-Mangel können IgG-anti-Gewebstransglutaminase-AK bestimmt werden)
- Anti-Gliadin-Antikörper (wegen zu geringer Sensitivität und Spezifität nicht hilfreich)
- Anti-Endomysium-Antikörper IgA-AK (IgA muss ebenfalls gemessen werden, bei IgA-Mangel können IgG-anti-Gewebstransglutaminase-AK bestimmt werden)

Im Rahmen der Umfelddiagnostik sollte ergänzend zur Endoskopie und Labordiagnostik eine Sonographie des Abdomens durchgeführt werden. Speziellere Untersuchungen (MRT-Sellink, Doppel-Ballon-Enteroskopie, CT-Abdomen) empfehlen sich bei Malignomverdacht. Entsprechend der histologischen Befunde und der festgestellten Antikörper empfiehlt sich das folgende diagnostische Vorgehen:

Eine Screening-Diagnostik sollte bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen, aber auch bei erst- oder zweitgradigen Verwandten von Patienten mit Zöliakie durchgeführt werden, bei Patienten mit Down- oder Turner-Syndrom, selektivem IgA-Mangel, bei Eisenmangelanämie, autoimmuner Hepatitis, Diabetes mellitus Typ 1 und autoimmunen Systemerkrankungen (z. B. Sjögrensyndrom).

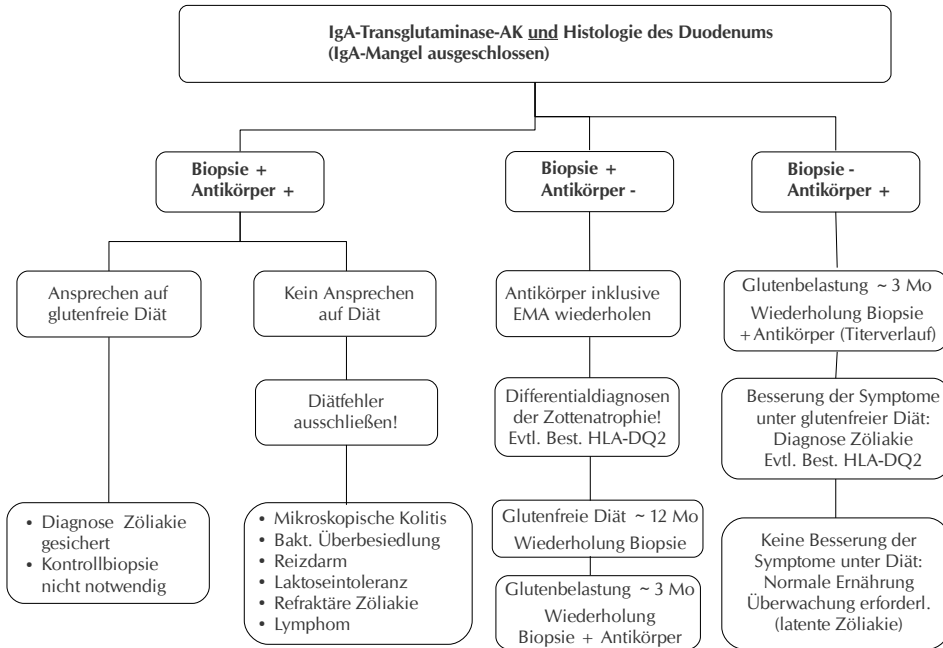


Abb. 3.5.1: Diagnostik der Zöliakie, modifiziert nach Holtmeier 2005 (EMA, Endomysium-Antikörper).

Therapie

Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist die lebenslange Glutenkarenz (siehe Kap. 11.3). Die normale Glutenzufuhr (Weizen, Roggen, Gerste) beträgt etwa 13 g/Tag, eine glutenfreie Diät enthält < 0,3 g Gluten. Bei einigen Patienten bessern sich die Symptome erst bei einer Glutenzufuhr von < 50 mg. Insgesamt führt die glutenfreie Ernährung zu einer erheblichen Befindlichkeitssteigerung bei den Patienten. 80 % sprechen direkt auf die Therapie an, weitere 10–15 % nach einer erneuten Überprüfung der Ernährungsweise.

Im Gegensatz dazu bezeichnet man als therapierefraktäre Zöliakie jene Enteropathie, die trotz einer strengen glutenfreien Diät über mindestens sechs Monate zu keiner histologischen und klinischen Verbesserung führt. In diesen Fällen kann sich ein Behandlungsversuch mit einem Kortisonpräparat günstig auswirken. Hierbei profitieren in erster Linie Patienten mit einer **refraktären Zöliakie vom Typ I** (ohne Nachweis lymphomassoziierter Eigenschaften, d. h. ohne Klonalitätsnachweis des T-Zellrezeptors, und mit normalem Phänotyp der intraepithelialen Lymphozyten ohne Verlust von CD8) von einer immunsuppressiven Therapie mit systemischen Steroiden (z. B. Prednisolon H 1 mg/kg Körpergewicht/Tag) oder topisch mit Budesonid (9–12 mg/Tag). Alternativ wurden auch erfolgreiche Behandlungen mit Azathioprin (2–2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag), Cyclosporin (4 mg/kg Körpergewicht/Tag) und Infliximab zur Remissionsinduktion beschrieben. Die **refraktäre Zöliakie vom Typ II** ist durch einen abnormalen Phänotyp klonal expandierender intraepithelialer T-Lymphozyten (Nachweis von lymphomassozierten Eigenschaften)

ten, d. h. abnormaler IEL-Phänotyp mit Verlust von CD8, CD4 und Expression des α/β -T-Zellrezeptors) charakterisiert und gilt als Vorstufe eines T-Zell-Lymphoms. Die Behandlung dieser Patienten ist problematisch, da eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden bei bereits bestehender Lymphomkrankung die Lymphomsymptome und damit die Diagnosestellung der malignen Erkrankung erschwert und eine immunsuppressive Therapie mit z. B. Azathioprin die Entwicklung eines Lymphoms noch beschleunigen kann. Die Prognose des Typ II der refraktären Zöliakie ist schlecht, in bis zu 75 % der Fälle entwickelt sich ein enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom. Des Weiteren treten gastrointestinale Malignome (Ösophaguskarzinome, Pankreaskarzinome und Adenokarzinome des Dünndarms) sowie auch extraintestinale Non-Hodgkin-Lymphome gehäuft auf.

Literatur

Schuppan D, Hahn EG. *Gluten and the gut: lessons for immune regulation*. Science 2002; 297: 2218–2220.

Holtmeier W. *Diagnostik der Zöliakie/Sprue*. Z Gastroenterol 2005; 43: 1243–1252.

Felber J, Aust D, Baas S et al. *Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität*. Z Gastroenterol 2014; 52: 711–743.

3.6 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Definition

Unter chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) versteht man immunologisch vermittelte wiederkehrende oder kontinuierliche Entzündungen der Darmschleimhaut. Die beiden bekanntesten Vertreter sind Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Ätiologie/Pathogenese

Die Ätiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist letztlich noch ungeklärt. Die Inzidenz beider Erkrankungen liegt in Deutschland bei etwa 4 pro 100 000 Einwohner. Epidemiologische Studien zeigen eine genetische Komponente auf (das Risiko an einer CED zu erkranken, ist für Verwandte I° um den Faktor 10 erhöht). Für den Morbus Crohn ist durch die Identifizierung von Mutationen im NOD2-Gen auf Chromosom 16 erstmalig der Nachweis eines genetischen Defekts bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erbracht worden. Es weisen allerdings nur 20 % der Patienten mit Morbus Crohn Mutationen von NOD2 auf. Grundprinzip der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist eine fehlgesteuerte Regulation der mukosaassoziierten Immunzellen. Das Zusammenspiel pro- und antiinflammatorischer Mediatoren und Effektorzellen, die einerseits den Schutz gegenüber potenziell pathogenen Keimen und Toxinen gewährleisten und andererseits durch Toleranz gegenüber der physiologischen Darmflora eine permanente schädigende Entzündungsreaktion vermeiden sollen, ist gestört. Bakterielle Antigene (vermutet werden z. B. Mykobakterien, Listerien, Yersinien etc.) scheinen durch Aktivierung und Chronifizierung eines fehlgeleiteten Entzündungsprozesses eine maßgebliche Rolle in der Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu spielen. Eine gestörte mukosale Barrierefunktion und eine verminderte Expression antimikrobieller Peptide (Defensine) der Epithelzellen scheinen weitere bedeutsame Komponenten in der Entstehung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu sein.

Symptome/Klinik

Klinisch imponieren beim Morbus Crohn abdominelle Schmerzen und anhaltende (meist unblutige) Durchfälle. Der Morbus Crohn löst Entzündungsprozesse aus, die die Schleimhaut des gesamten Verdauungstraktes vom Mund bis zum Enddarm betreffen können. Die Entzündung ist meist segmental und transmural. Neben Ulcerationen der Schleimhäute finden sich Fisteln, Stenosen und Abszedierungen im Erkrankungsverlauf mit konsekutiver Malabsorption, Ileus- und Entzündungsproblematik. Extraintestinale Symptome betreffen die Haut in Form von Aphthen, einem Pyoderma gangraenosum oder Erythema nodosum. Es findet sich eine teilweise Mitbeteiligung der Augen in Form einer Iritis, Episkleritis oder Keratitis, eine Mitbeteiligung der Leber in Form einer primär sklerosierenden Cholangitis und eine Mitbeteiligung der Gelenke in Form einer Arthritis oder ankylosierenden Spondylitis.

Das Krankheitsbild Colitis ulcerosa unterscheidet sich von der Crohn-Erkrankung maßgeblich dadurch, dass die Entzündung in über 95 % der Fälle auf den Bereich des Dickdarms begrenzt ist und einem kontinuierlichem Befallsmuster folgt. Leitsymptom der Co-

litis ulcerosa sind blutig-schleimige Durchfälle und Tenesmen, d. h. krampfartige Abdominalschmerzen vor der Stuhlentleerung. Auch bei der Colitis ulcerosa finden sich in unterschiedlicher Häufigkeit die oben erwähnten extraintestinalen Begleiterkrankungen, wobei insbesondere die primär sklerosierende Cholangitis gehäuft mit einer Colitis ulcerosa assoziiert ist. Hervorzuheben ist noch das bei der Colitis ulcerosa gegenüber der Normalbevölkerung erhöhte Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome.

Beide Erkrankungen teilen eine Reihe von Gemeinsamkeiten, unterscheiden sich jedoch in charakteristischen Eigenschaften (siehe Tab. 3.6.1).

Tab. 3.6.1: Unterschiede zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.

	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Lokalisation Rektumbeteiligung Ileumbeteiligung Ausbreitung	Kolon > 95 % Selten („backwash ileitis“) Kontinuierlich, von distal (Rektum) nach proximal	Gesamter Verdauungstrakt 20 % bis 80 % Diskontinuierlich von proximal (terminales Ileum) nach distal (Kolon) Transmural
Niveau	Schleimhaut	Transmural
Klinik	Blutig-schleimige Durchfälle	Abdominalschmerz und Durchfälle meist ohne Blut, evtl. tastbare Resistenz im rechten Unterbauch
Komplikationen	Toxisches Megakolon, Blutungen, Kolorektale Karzinome	Fisteln, Fissuren, Abszesse, Stenosen, Perforation, Konglomeratumoren
Extraintestinale Manifestationen	Primär sklerosierende Cholangitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum	Iridozyklitis, Uveitis, Arthritis, Primär sklerosierende Cholangitis, Erythema nodosum
Röntgen	Zähnelung, Pseudopolyposis, Haustrenschwund – langes glattes Rohr („Fahrradschlauch“)	Fissuren, Pflastersteinrelief, segmentäre kurze Darmstenosen
Endoskopie	Diffuse Rötung, Vulnerabilität, Kontaktblutungen, unscharf begrenzte Ulzerationen, Pseudopolypen	Aphtöse Läsionen, scharf begrenzte landkartenartige Ulzerationen („snail trails“), Stenosen, Fisteln, Pflastersteinrelief
Histologie	Entzündung auf Mukosa/Submukosa beschränkt: Kryptenabszesse, Becherzellverlust, im Spätstadium Schleimhautatrophie und Epitheldysplasien	Gesamte Darmwand betroffen und Beteiligung mesenterialer Lymphknoten: Epitheloidzellgranulome (40 %), im Spätstadium: Fibrose

Diagnose

Grundsätzlich gilt es, in der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen vier Fragen zu beantworten:

- I. **Stellen der Erstdiagnose**
- II. **Befallsmuster**
- III. **Entzündliche Aktivität**
- IV. **Komplikationen**

Darm

Der diagnostische Ablauf stellt sich wie folgt dar:

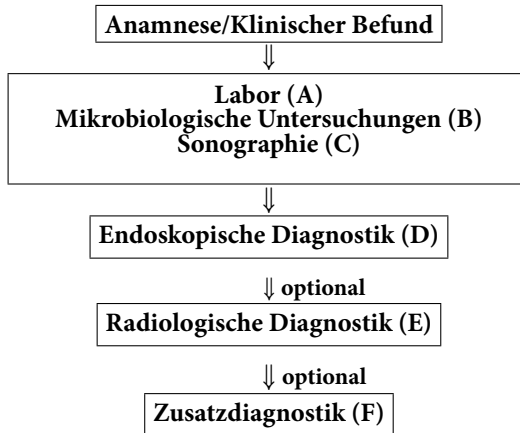


Abb. 3.6.1: Stufendiagnostik chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

(A) Labor

Entzündungsaktivität: CRP, Blutbild, BSG, Serumelektrophorese, Serumalbumin, Calprotectin im Stuhl

Mangelzustände: Ferritin, Vitamin B₁₂, Folsäure, Vitamin D, Zink

Begleiterkrankungen/
Komplikationen: AST, ALT, γ GT, AP, Bilirubin, Kreatinin, Amylase, Lipase, p-ANCA

(B) Mikrobiologische Untersuchungen

Stuhl: *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, Salmonellen, Shigellen, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*

Serologie: *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, CMV, HSV

(C) Sonographie

Bestimmung der Längenausdehnung von Wandinfiltrationen, Stenosendetektion, Nachweis von Abszedierungen und gegebenenfalls Fisteln, Einsatz in der Akut- und Verlaufsdiagnostik

(D) Endoskopische Diagnostik

In der initialen Diagnostik:

Koloskopie: Biopsien aus mindestens 5 verschiedenen anatomischen Segmenten des Kolons inklusive Rektum und aus dem terminalem Ileum

Gastroskopie: Stufenbiopsien aus dem oberem GI-Trakt (15 % Beteiligung bei Morbus Crohn)

Proktoskopie: Detektion von Fisteln, Fissuren, perianalen Abszessen

Kapselendoskopie: Hochsensitiv in der Detektion von Dünndarmläsionen (anwendbar nur bei Patienten ohne Symptome der Obstruktion bzw. ohne Stenosen in der Vorgeschichte, gegebenenfalls vorher Anwendung einer Patency-Kapsel)

Enteroskopie: Insbesondere bei Patienten mit Verdacht auf isolierten Morbus Crohn des Dünndarms (bis 30 % der Patienten) zur histologischen Diagnosesicherung und bei Notwendigkeit einer endoskopischen Therapie, z. B. Dilatation einer Dünndarmstenose

Wichtig ist die Aufklärung über ein erhöhtes Perforationsrisiko bei CED und Endoskopie, insbesondere im akuten Schub.

Im Verlauf der Erkrankung:

Kein routinemäßiger Einsatz zur Überprüfung der Therapieeffektivität (diese wird klinisch beurteilt), aber unabdingbar erforderlich zur Tumurvorsorge.

(E) Radiologische Diagnostik

Primärdiagnostik am Dünndarm: MR Sellink

Diagnostik von Komplikationen:

Toxisches Megakolon	Abdomenübersicht, CT
Strikturen	MR Sellink
Fisteln	MR Sellink
Abszedierungen	CT
Perforation	CT
Perianale Fistelkrankheit	MRT

(F) Zusatzdiagnostik

H₂-Atemtest mit Laktose bei Verdacht auf (sekundäre) Laktosemalabsorption

H₂-Atemtest mit Glukose bei Verdacht auf bakterielle Fehlbesiedlung nach Operation/Fisteln

Anorektale Funktionsdiagnostik bei Inkontinenz (z. B. nach Operation)

Führen von Stuhltagebüchern

Die Aktivität des Morbus Crohn kann durch den *Crohn's disease activity index* (CDAI) bestimmt werden (siehe Abb. 3.6.2).

Aktivitätsindizes finden hauptsächlich im Rahmern von Studien Einsatz.

Therapie des Morbus Crohn

Prinzipien

Die Medikamentenwahl ist abhängig vom Ausmaß der Beschwerden, der entzündlichen Aktivität und von der Lokalisation der befallenen Darmabschnitte. Die Therapieansätze bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind ähnlich, aber es gibt Unterschiede (z. B. Kolektomie zur Sanierung der Colitis ulcerosa – nicht bei Crohn). Unterschieden wird die Behandlung bei akutem Schub und Remissionserhaltung. Komplikationen erfordern besondere Maßnahmen.

Crohn's disease activity index (CDAI)

Der CDAI ist ein Punkte-Score zur Ermittlung des Morbus Crohn Schweregrades. Mittels verschiedenener Morbus Crohn Symptome aus den letzten 7 Tagen wird der CDAI berechnet.

Anzahl der flüssigen oder weichen Stühle

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	=	Summe	x 2 =

Bauchschmerzen (0 = keine, leicht = 1, mäßig = 2, stark = 3)

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	=	Summe	x 5 =

Allgemeines Wohlbefinden

(0 = gut, leicht verschlechtert = 1, schlecht = 2, sehr schlecht = 3, unerträglich = 4)

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	=	Summe	x 7 =

Extraintestinale Manifestationen

- Arthritis / Arthralgie
- Iritis / Uveitis
- Erythema nodosum
- Stomatitis aphthosa
- Pyoderma gangraenosum
- Analfissur, Analfisteln, Analabszeß
- andere Fisteln
- Fieber > 37,8°C in der letzten Woche

Anzahl der vorhandenen Manifestationen x 20 =

Einnahme von Loperamid / Opiaten

(nein = 0, ja = 1) x 30 =

Abdominale Masse vorhanden

(nein = 0, fraglich = 2, definitiv = 5) x 10 =

Hämatokrit

Männer (47 – HK %) x 6 = +/-

Frauen (42 – HK %) x 6 = +/-

Körpergewicht

1 minus Quotient aus Körpergewicht und Standardgewicht x 100 = +/-
 (Übergewicht wird subtrahiert, Untergewicht addiert)

CDAI total

Crohn's Disease Activity Index (CDAI) nach Best

Beurteilung:

- CDAI < 150 keine Aktivität
- CDAI 150–300 aktive Erkrankung
- CDAI > 300 schwerer akuter Schub

Abb. 3.6.2: Morbus Crohn Aktivitätsindex.

Für die Therapie der CED gelten folgende Hauptzielsetzungen:

- I. **Symptomfreiheit**
- II. **Zufriedenstellender Ernährungsstatus**
- III. **Verminderung der intestinalen Entzündung**
- IV. **Remissionserhaltung**

Akuter Schub

Die Definition des akuten Schubes erfolgt primär durch die klinische Symptomatik sowie Veränderungen der Laborwerte (BSG, CRP, Hb/Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten). Auch die Therapieindikation richtet sich primär nach der klinischen Symptomatik. Endoskopie, Sonographie, CT und Enteroklysma tragen nur sekundär zur Definition des akuten Schubes und zur Therapieentscheidung bei.

Remission

Auch die Remission wird primär anhand klinischer Kriterien definiert (Fehlen von Symptomen). Relevante Verlaufsparemeter sind auch hier BSG, CRP, Hb/Hämatokrit, Blutbild, Calprotectin im Stuhl und die sonographische Untersuchung. Bei nicht ausreichender Beurteilbarkeit sollten andere bildgebende Verfahren oder entsprechende endoskopische Untersuchungen durchgeführt werden. Außerdem ermöglicht die Endoskopie nach Erreichen der klinischen Remission die Beurteilung, ob eine Mukosaheilung erreicht wurde.

Chronisch aktiver Morbus Crohn

Primäre Definition durch die Persistenz oder das rezidivierende Auftreten der Symptome über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten. Ein steroidrefraktärer Verlauf liegt vor, wenn die klinische Aktivität durch eine kontinuierliche hochdosierte Steroidgabe (> 1 mg/kg Körpergewicht) nicht zu durchbrechen ist. Ein steroidabhängiger Verlauf liegt vor, wenn zur Aufrechterhaltung einer stabilen Remission Steroide gegeben werden müssen und zwei Ausschleichversuche innerhalb von sechs Monaten gescheitert sind.

Ernährungstherapie

Es gibt keine Diät zur Prävention einer CED und keine Diätvorschriften bei Remission, Eliminationsdiäten können im Einzelfall den klinischen Verlauf günstig beeinflussen (siehe Kap. 11.3). Orale/enterale Ernährung ist indiziert und effektiv zur Behandlung einer Mangelernährung und die komplette enterale Ernährung mittels balanzierter Trinknahrung ist effektiv zur Behandlung des akuten Schubes bei Morbus Crohn (nicht bei Colitis ulcerosa), der Standardtherapie mit Steroiden jedoch unterlegen. Die parenterale Ernährung bleibt besonderen Situationen vorbehalten (Ileus, toxisches Megakolon, Abszedierungen). Empfehlenswert sind Zusatzernährungen mit MCT-Fetten (mittelkettige Triglyceride), sie sollten laktosefrei und oxalsäurearm sein. Der Wert spezifischer Substrate (Omega-3-Fettsäuren, Glutamin, Arginin) ist nicht ausreichend belegt.

OP-Indikationen

Liegen vor bei:

- interenterischen Fisteln mit Kurzdarmsymptomatik
- hohen enterokutanen Fisteln mit Hautirritationen (individuell bei distalen)
- blind endenden retroperitonealen Fisteln (Sepsisgefahr)

Darm

- enterovesikalen Fisteln (Gefahr der Urosepsis)
- Abszessen (siehe dort)

Relative OP-Indikationen: symptomatische enterovaginale Fisteln, perianale Fisteln (zunächst konservativer Therapieversuch). Endoskopisch/medikamentös nicht zu therapierende Stenosen.

An Langzeitfolgen chirurgischer Eingriffe denken: Inkontinenz, Kosmetik, Vitamin B₁₂ Mangel, Gallensäureverlustsyndrom, Kurzdarm und auch Fistelbeschwerden korrelieren mit Aktivität des Morbus Crohn.

Therapie des akuten Schubes nach Befallsmuster und Krankheitsaktivität

Bei der Therapie des aktiven Morbus Crohn wird zwischen Ileozökalbefall, ausgedehntem Dünndarmbefall, Befall des oberen Gastrointestinaltrakts und Befall des Kolons unterschieden. Befallsmuster und Schwere der Symptomatik bestimmen die Auswahl der Medikation.

1) *Morbus Crohn mit Ileozökalbefall*

a) Leichte Krankheitsaktivität:

- Budesonid 9 mg/Tag, Dosisreduktion nach Erreichen der Remission (in der Regel nach 8–10 Wochen zu erwarten)
- bei Kontraindikationen gegen Budesonid oder bei entsprechendem Patientenwunsch Mesalazin 4 g/Tag oder symptomatische Therapie

b) Mäßige Aktivität:

- Budesonid 9 mg/Tag (nebenwirkungsärmer als systemisch wirkende Glukokortikoide, aber auch etwas weniger wirksam) oder systemisch wirkende Glukokortikoide, z. B. Prednisolon 1 mg pro kg KG/Tag p.o. (Erreichen der Remission innerhalb von 6 Wochen bei der überwiegenden Zahl der Patienten)

c) Hohe Entzündungsaktivität:

- systemisch wirkende Glukokortikoide, z. B. Prednisolon 1 mg pro kg KG/Tag p.o. oder i.v., Dosisreduktion je nach Ansprechen

2) *Colitis Crohn*

a) Leichte bis mittlere Krankheitsaktivität:

- Sulfasalazin 3–6 g/Tag (evtl. alternativ Mesalazin) oder systemisch wirksame Glukokortikoide
- bei distalem Kolonbefall lokale Therapie (Suppositorien, Klysmen, Schäume) mit Steroiden und 5-ASA, gegebenenfalls in Kombination mit der vorgenannten oralen Medikation

b) Hohe Krankheitsaktivität:

- Behandlung mit systemisch wirksamen Glukokortikoiden

- 3) *Morbus Crohn mit ausgedehntem Dünndarmbefall*
 - initiale Behandlung mit systemisch wirksamen Glukokortikoiden, eine frühzeitige immunsuppressive Therapie (s. u.) sollte erwogen werden
 - gegebenenfalls zusätzliche enterale Ernährungstherapie auf Grund der drohenden Malnutrition
- 4) *Befall des Ösophagus und Magen*
 - bei gastroduodenalem Befall wird der primäre Einsatz systemisch wirksamer Steroide in Kombination mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) empfohlen
- 5) *Steroidrefraktäre Erkrankung*
 - Ausschluss von Komplikationen wie Abszessen oder Stenosen als Ursache der ausbleibenden Remission.
 - Überprüfen evtl. chirurgischer Therapieoptionen (z. B. bei isoliertem Ileozokalbefall mit Fistel- und Abszessbildung)
 - Behandlung des steroidrefraktären Morbus Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität mit immunsuppressiver Therapie, auf Grund des schnellen Wirkungseintritts bevorzugt mit TNF α -Antikörpern, z. B. Infliximab 5 mg pro kg KG i.v. zu Woche 0, 2 und 6, dann Erhaltungstherapie alle 8 Wochen; alternativ Adalimumab s.c. 160 mg zu Woche 0, 80 mg zu Woche 2, dann Erhaltungstherapie mit 40 mg s.c. alle 2 Wochen.
 - eine Alternative bei Kontraindikationen oder Versagen der TNF α -Antikörper-Therapie stellt Vedolizumab, ein darmselektiver Integrintantagonist, dar. Die Gabe erfolgt i.v. 300 mg zu Woche 0, 2, 6 und dann alle 8 Wochen. Eine zusätzliche Gabe zu Woche 10 kann erwogen werden. Der Wirkungseintritt erfolgt allerdings verzögert. Ist bis Woche 14 keine ausreichende Besserung erkennbar, sollte die Therapie beendet werden.
 - als weitere Therapieoption zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn steht seit Herbst 2016 der Interleukin 12/23-Antikörper Ustekinumab für Patienten zur Verfügung, bei denen sich TNF α -Antikörper als unwirksam oder unverträglich erwiesen haben bzw. Kontraindikationen gegen eine anti-TNF α -Therapie bestehen. Die erste Dosis Ustekinumab wird i.v. verabreicht (260 mg bei Körpergewicht bis 55 kg, 390 mg bei Gewicht von 55–85 kg bzw. 520 mg bei einem Gewicht > 85 kg.), 8 Wochen später wird die Therapie durch s.c. Injektion von 90 mg Ustekinumab weitergeführt. Im Weiteren werden 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen verabreicht.

Remissionserhaltung

- grundsätzliche Empfehlung für alle Patienten, die rauchen, ist die Beendigung des Nikotinkonsums, die langfristig die Rezidivrate halbiert
- für die Durchführung einer remissionserhaltenden medikamentösen Therapie sprechen der steroidrefraktäre und der steroidabhängige Verlauf (d. h., dass 3 Monate nach Beginn einer Steroidschubtherapie wegen Wiederauftreten von Symptomen nicht unter 10 mg Prednisolon/Tag bzw. nicht unter 3 mg Budesonid/Tag reduziert werden kann oder innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der Steroidtherapie ein

erneuter Schub auftritt), ein ausgedehnter Dünndarbefall, der symptomatische Befall des oberen Gastrointestinaltrakts, symptomatische Fisteln, häufige Schübe, ein schwerer Schub oder hohe entzündliche Aktivität, komplizierter Verlauf in der Vergangenheit bzw. hohes Risiko für einen komplizierten Verlauf bei Diagnose

- zur remissionserhaltenden Therapie kommen Immunsuppressiva zum Einsatz, die bei frühzeitigem Therapiebeginn auch das raschere Ausschleichen der zur Schubtherapie eingesetzten Steroide ermöglichen:
 - a. Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin: 2–2,5 mg pro kg Körpergewicht/Tag bzw. 1–1,5 mg pro kg Körpergewicht/Tag
 - b. Methotrexat: 15–25 mg pro Woche i.m. oder s.c.
 - c. TNF α -Antikörper: Infliximab 5 mg pro kg Körpergewicht i.v. alle 8 Wochen bzw. Adalimumab 40 mg s.c. alle 2 Wochen
 - d. Vedolizumab (darmspezifischer $\alpha_4\beta_7$ -Integrinantagonist): 300 mg i.v. zu Woche 0, 2 und 6, dann alle 8 Wochen; da der Wirkungseintritt mehrere Wochen dauern kann, wird die Behandlung in der Regel überlappend mit der Schubtherapie, z. B. mit Prednisolon begonnen
- Budesonid und systemisch wirksame Glukokortikoide sind zur langfristigen Remissionserhaltung nicht geeignet (fehlende Effektivität, Nebenwirkungen)
- die Dauer der immunsuppressiven Therapie ist jeweils individuell festzulegen, sollte jedoch in der Regel langfristig (mindestens 4 Jahre) erfolgen; das Absetzen der Therapie kann in einer stabilen Remissionsphase ohne entzündliche Aktivität der Erkrankung erwogen werden
- zur Remissionserhaltung nach operativer Therapie kann Mesalazin (3–4 g/Tag) eingesetzt werden; bei Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf (hohe präoperative Krankheitsaktivität, Nikotinabusus, penetrierender Verlauf, endoskopisch entzündliche Veränderungen in der Anastomose, junges Alter, ausgedehnter Befall) ist die postoperative Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin deutlich wirksamer

Fisteltherapie

- vor Beginn der medikamentösen Therapie bei perianalem Fistelleiden sollten perianale Abszesse ausgeschlossen bzw. drainiert werden und sezernierende Fisteln mit einer Setondrainage versorgt werden
- zur medikamentösen Behandlung kommen in erster Linie TNF α -Antikörper in Betracht; die zusätzliche Gabe von Steroiden sollte vermieden werden (weitere Fistel- ausdehnung möglich)
- plastischer Analfistelverschluss bei inaktiver Fistel und Remission der Entzündungsaktivität im Rektum möglich
- bei fehlendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie sollte ein Deviationsstoma angelegt werden
- interenterische Fisteln mit funktionellem Kurzdarmsyndrom, enterovesikale Fisteln, enterokutane Fisteln mit hoher Fördermenge und im Retroperitoneum blind endende Fisteln stellen eine OP-Indikation dar

Abszesse

Intraabdominell: Interventionelle Drainage und dann elektive OP, direkt operative Drainage bei interventionell unzugänglichen oder ganz oberflächlichen Abszessen. Begleitende Antibiotikatherapie: 3 × 400 mg Metronidazol/Tag plus 2 × 500 mg Ciprofloxacin/Tag.

Cave: Steroide, Infliximab.

Gelenkbeschwerden

Bei chronischen Beschwerden Einsatz von Sulfasalazin und Methotrexat. Gabe von NSAR kann unter Umständen Symptome aggravierern!

Steroidinduzierte Osteoporose

Bei längerfristiger Steroidtherapie (> 6 Monate) sollte eine Substitution mit Vitamin D (1000 IE/Tag) und Calcium (1 g/Tag) erfolgen.

Vitamin B₁₂ Mangel

Dieser tritt auf, wenn mehr als 50 cm des terminalen Ileums erkrankt sind oder reseziert wurden.

Hyperoxalurie/Oxalatnephrolithiasis

Bei ausgeprägter Entzündung oder nach Verlust des terminalen Ileums ist die Rückresorption von Gallensäuren aus dem Darmlumen vermindert. Dies kann zum Gallensäureverlustsyndrom mit chologener Diarrhoe, Steatorrhoe, Cholelithiasis und Oxalatnephrolithiasis führen. Die Hyperoxalurie und daraus resultierende Nephrolithiasis erklären sich durch eine vermehrte Oxalsäureresorption, wenn im Darmlumen Calcium vermehrt an nicht resorbierte Fettsäuren gebunden wird und damit nicht zur Bildung unlöslichen Calciumoxalats im Darmlumen zur Verfügung steht. Darüber hinaus wird die passive Diffusion von Oxalat über die Dickdarmmukosa durch Gallensäuren gesteigert. Empfohlen wird unter diesen Umständen daher die Herabsetzung der oralen Oxalatzufuhr auf 50 mg/Tag durch Vermeiden oxalsäurereicher Lebensmittel wie Rhabarber, Spinat, Mangold, rote Bete und Schokolade. Als effektiv in der Behandlung erweisen sich des weiteren eine fettmodifizierte Kost (MCT-Kost) sowie die Einnahme von Calciumkarbonat (1–4 g/Tag).

Chologene Diarrhoe

Diese tritt auf, wenn 80–120 cm des terminalen Ileums erkrankt sind oder reseziert wurden. Bei verminderter Rückresorption im terminalen Ileum führen Gallensäuren im Kolon zu einer sekretorischen Diarrhoe, die durch Cholestyramin (4–12 g täglich) zur Bindung der Gallensalze behandelt werden kann.

Chologene Steatorrhoe

Bei Verlust von mehr als 120 cm Ileum kann der vermehrte Verlust der Gallensäuren nicht mehr durch hepatische Neusynthese kompensiert werden. In diesem Fall sollten zusätzlich die Fettaufnahme beschränkt und mittelkettige Triglyceride eingesetzt sowie fettlösliche Vitamine substituiert werden.

Therapie der Colitis ulcerosa

Prinzipien

Die Indikation zur Therapie wird anhand der Klinik gestellt. Der Therapieerfolg wird an der Besserung der Symptome gemessen, nicht an einer Besserung der endoskopischen Befunde.

Akuter Schub

Der akute Schub wird klinisch durch die typischen Beschwerden, d. h. blutige Diarrhoe und gegebenenfalls Tenesmen charakterisiert. In der Primärdiagnostik muss eine endoskopische Untersuchung mit histologischer Begutachtung den klinischen Verdacht bestätigen. Eine infektiöse Darmerkrankung (z. B. bakterielle Infektion, Amöbiasis) muss ausgeschlossen werden.

Remission

Die Remission definiert sich klinisch durch das Fehlen/Verschwinden der initialen Krankheitssymptome.

Therapieversagen

Fehlende klinische Remission nach 8 Wochen oder Verschlechterung unter Standardtherapie nach 14 Tagen.

Chronisch aktiver Verlauf

Definition durch Besserung des akuten Schubs ohne vollständige und dauerhafte Remission. Bakterielle Superinfektionen und eine Laktoseintoleranz müssen ausgeschlossen sein.

Therapie der Linksseitenkolitis

Bei leichter bis mittlerer Aktivität topische Aminosalizylate (Zäpfchen, Klysmen). Kombination mit oralen Aminosalizylaten sinnvoll. Bei Nichtansprechen Einsatz von Steroiden (Budesonid-Klysmen). Bei schwerem Schub oral systemische Steroide (1 mg/kg Körpergewicht/Tag).

Therapie der Pankolitis

Bei leichter bis mittlerer Aktivität hochdosiert orale Aminosalizylate (3,0–4,8 g 5-ASA/Tag). Bei Nichtansprechen zusätzlich oral systemische Steroide (1 mg/kg Körpergewicht/Tag). Dosisreduktion nach klinischer Symptomatik. Bei schwerem Schub intravenöse Steroidapplikation, gegebenenfalls in Kombination mit Ciclosporin (2–4 mg/kg Körpergewicht i.v. über 24 Stunden). Alternativ kann als TNF α -Antagonist z. B. Infliximab 5 mg/kg Körpergewicht i.v. eingesetzt werden (Woche 0, 2, 6). Bei Therapieversagen ist eine Kolektomie zu erwägen.

Therapie des toxischen Megakolons

Das toxische Megakolon ist definiert als eine segmentale oder längerstreckige Dilatation des Kolons auf über 6 cm ohne verursachende Obstruktion im Rahmen einer hochaktiven Erkrankung. Die Therapie des toxischen Megakolons muss in enger Zusammenarbeit von Gastroenterologen und Chirurgen durchgeführt werden. Primär erfolgt ein medikamentöser Therapieversuch wie bei schwerer Kolitis, auf Grund der Gefahr eines septischen

Tab. 3.6.2: Therapieübersicht Colitis ulcerosa.

<p>Proktitis</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Mesalazin Suppositorien (1–2 g/Tag), bei unzureichender Wirkung Kombination mit Mesalazin p.o. (z. B. Salofalk Granustix[®] 3–4,5 g/Tag) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ mit topischen Steroiden z. B. Budesonid-Rektalschaum (2 mg/Tag), in therapierefraktären Fällen Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht/Tag p.o.
<p>Linksseitenkolitis</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Lokalthherapie mit Mesalazin-Klysmen 4g/Tag, kombiniert mit Mesalazin 3–4,5 g/Tag p.o. <p>oder (zweitrangig)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Budesonid-Klysmen 2 mg/Tag bzw. Betamethason-Klysmen 5 mg/Tag (z. B. Betnesol[®]) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hydrocortisonschaum lokal 2 × 100 mg/Tag rect. Bei unzureichender Wirkung Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht/Tag p.o.
<p>Leichte bis mittelschwere Pankolitis</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Sulfasalazin 3 g/Tag p.o. <p>oder wegen der besseren Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Mesalazin 3–4,5 g/Tag p.o. (in einer für die Wirksamkeit im Kolon optimierten Galenik, z. B. Salofalk Granustix[®]) <p>in Kombination mit Mesalazineinläufen und gegebenenfalls bei unzureichender Wirkung</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht/Tag p.o.
<p>Schwere Pankolitis</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Sulfasalazin 3 g/Tag p.o. <p>oder (bevorzugt)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Mesalazin 3–4,5 g/Tag p.o. <p>in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht/Tag i.v. <p>und gegebenenfalls</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Ciclosporin 4 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden i.v. <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Tacrolimus 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag oral oder 0,01 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden i.v. <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Infliximab 5 mg /kg Körpergewicht i.v. zu Woche 0, 2 und 6 <p>(bei Nichtansprechen > 4–7 Tage: Kolektomie diskutieren)</p>
<p>Toxisches Megakolon</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ engmaschige Beurteilung durch Gastroenterologen und Chirurgen ■ medikamentöser Therapieversuch über wenige Tage mit Prednisolon 1–1,5 mg/kg Körpergewicht i.v., bei steroidrefraktärer Erkrankung im Einzelfall Ciclosporin 2 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden i.v. als kontinuierliche Infusion, zusätzlich Antibiotika (z. B. Ceftriaxon plus Metronidazol) ■ bei fehlender Besserung oder Verschlechterung innerhalb von 48–72 Stunden Kolektomie und Anlage eines Ileostomas

Chronisch aktiver Verlauf (Steroidabhängigkeit)

- Azathioprin 1,5–2,5 mg/kg Körpergewicht p.o.
- 6-Mercaptopurin 1 mg/kg Körpergewicht p.o.
- TNF α -Antagonisten (Infliximab, Adalimumab oder Golimumab; Infliximab wird in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht initial zu Woche 0, 2 und 6 und dann alle 8 Wochen i.v. gegeben. Adalimumab wird s.c. verabreicht, 160 mg zu Woche 0, 80 mg zu Woche 2 und im weiteren 40 mg alle 2 Wochen. Die Initialdosis von Golimumab beträgt 200 mg s.c. zu Woche 0, dann 100 mg zu Woche 2 und im Weiteren 50 mg alle 4 Wochen bei einem Körpergewicht bis 80 kg, bei einem höheren Gewicht 100 mg alle 4 Wochen s.c.)

Remissionserhaltung

- Sulfasalazin 2 g/Tag p.o. über mind. 2 Jahre
- Mesalazin 2–4 g/Tag p.o./rektal über mind. 2 Jahre
- *E. coli* Nissle (z. B. Mutaflor[®], 1–2 Kapseln/Tag) (bei Unverträglichkeit für 5-ASA-Präparate)
- Azathioprin 2–2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag (nach fulminantem Schub, durch Ciclosporin induzierter Remission)
- TNF α -Antagonisten (Infliximab, Adalimumab oder Golimumab) nach Remissionsinduktion durch diese Präparate
Bei Versagen oder Unverträglichkeit der TNF α -Antikörpertherapie steht zur Therapie der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa auch Vedolizumab zur Verfügung (300 mg i.v. zu Woche 0, 2 und 6, dann alle 8 Wochen). Es ist jedoch zu beachten, dass der Wirkungseintritt von Vedolizumab verzögert (unter Umständen über Wochen) erfolgt, so dass es zur Behandlung des hochakuten Schubes nicht geeignet ist.

Verlaufs werden zusätzlich Antibiotika (z. B. Ceftriaxon plus Metronidazol) verabreicht. Die entzündungshemmende Therapie wird mit Prednisolon 1–1,5 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. Die intensivmedizinische Überwachung und 1–2 \times täglich interdisziplinäre Visite des Patienten zur Re-Evaluation des Ansprechens bzw. der Operationsindikation (Perforation, unstillbare Blutung, Progress der Dilatation trotz Therapie) ist notwendig. In Einzelfällen kann bei steroidrefraktärem Verlauf Ciclosporin (2 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden i.v.) eingesetzt werden. Bei fehlender Besserung nach 48–72 Stunden oder Verschlechterung ist die operative Therapie mittels subtotaler Kolektomie und Anlage eines Ileostomas angezeigt. Die Entfernung des Rektums sowie Pouchanlage und schließlich Wiederherstellung der Kontinuität erfolgen erst im Verlauf.

Therapie des chronisch aktiven Verlaufes

Einsatz von Azathioprin 1,5–2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag oder TNF α -Antagonisten (Infliximab, Golimumab, Adalimumab). Infliximab wird in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht initial zu Woche 0, 2 und 6 und dann alle 8 Wochen i.v. gegeben. Adalimumab wird s.c. verabreicht, 160 mg zu Woche 0, 80 mg zu Woche 2 und im weiteren 40 mg alle 2 Wochen. Die Initialdosis von Golimumab beträgt 200 mg s.c. zu Woche 0, dann 100 mg zu Woche 2 und im weiteren 50 mg alle 4 Wochen bei einem Körpergewicht bis 80 kg, bei einem höheren Gewicht 100 mg alle 4 Wochen s.c.. Therapiedauer mindestens über drei Jahre hinweg. Bei chronischem Verlauf unter Immunsuppression ist die Operation zu erwägen. Steroide sind zur Dauertherapie nicht indiziert.

Therapie zur Remissionserhaltung

Mittel der ersten Wahl sind Aminosalizylate oral/rektal. Beide Applikationswege sind wirksam und sollten sich nach dem Befallsmuster richten. Die remissionserhaltende Therapie sollte über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren durchgeführt werden. Anzumerken ist, daß eine Langzeittherapie mit Aminosalizylaten mit einer geringeren Inzidenz des kolitisassoziierten kolorektalen Karzinoms einhergeht. Bei Unverträglichkeit von Aminosalizylaten wird der Einsatz von *E. coli Nissle* (z. B. Mutaflor®, 1–2 Kapseln/Tag) empfohlen.

Remissionserhaltung

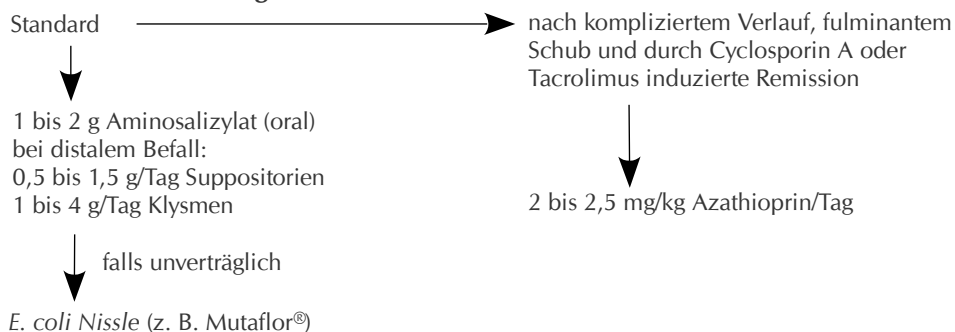


Abb. 3.6.3: Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa.

Chirurgische Therapie

Chirurgische Standardtherapie ist die restaurative Proktokolektomie. Bei erhöhtem Operationsrisiko, das z. B. grundsätzlich bei notfallmäßiger Operation besteht, wird in der Regel dreizeitig operiert (subtotale Kolektomie mit Anlage eines endständigen Ileostomas, dann die Restproktomukosektomie und ileoanale Pouchanlage sowie Anlage eines doppelläufigen Ileostomas und zuletzt die Ileostomarückverlagerung).

Indikation zur Notfalloperation

Freie oder gedeckte Perforationen, vital bedrohliche Blutung trotz konservativer Therapie.

Indikation zur dringlichen Operation

Medikamentös therapierefraktärer fulminanter Schub, therapierefraktäres toxisches Megakolon, anhaltende therapierefraktäre Blutung.

Absolute Indikation zur elektiven Operation

Kolorektales Karzinom, suspekter Stenosen unklarer Dignität, endoskopisch nicht abtragbares suspektes Adenom, trotz Immunsuppressiva therapierefraktärer Krankheitsverlauf, Wachstumsstörungen bei Jugendlichen, hochgradige intraepitheliale Neoplasien in der Aufarbeitung von Biopsiematerial (bestätigt von Referenzpathologen).

Relative Indikation zur elektiven Operation

Niedriggradige intraepitheliale Neoplasien (Kontrollkoloskopie nach drei Monaten), aktuelle Lebensqualität und zu erwartende Lebensqualität postoperativ bedenken. Die elektive

Darm

Operation kann bei dauerhafter Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie auch auf Patientenwunsch erfolgen und beseitigt die Colitis ulcerosa.

Pouchitis

Postoperativ im Langzeitverlauf bei bis zu 50 % der kolektomierten Patienten. Therapeutisch kommen in erster Linie Antibiotika (Metronidazol 3 × 400 mg/Tag, Ciprofloxacin 2 × 250–500 mg/Tag) zum Einsatz. In der Remissionserhaltung der chronischen Pouchitis mit dem probiotischen Bakteriencocktail VSL-3 (2,5 g p.o./Tag) konnte die Rückfallquote um 85 % gesenkt werden im Vergleich zu Placebo. Auch unmittelbar postoperativ in der Prophylaxe eingesetzt, konnte die Inzidenz einer akuten Pouchitis innerhalb des ersten postoperativen Jahres signifikant gesenkt werden. Jährliche Rektoskopien zur Karzinomprophylaxe sind postoperativ erforderlich.

Therapie der extraintestinalen Manifestationen bei Colitis ulcerosa

Extraintestinale Manifestationen stellen sich wie folgt dar:

- Gelenkbeteiligung (Arthralgien, Morbus Bechterew)
- Hautmanifestationen (Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum)
- Leberbeteiligung (primär sklerosierende Cholangitis, PSC; Autoimmunhepatitis)
- Augenmanifestationen (Uveitis, Episkleritis)
- Myokarditis
- Gerinnungsstörungen

Das akute Auftreten extraintestinaler Manifestationen ist meist eine Indikation zur systemischen Steroidtherapie. Bei Gelenkbeteiligung ist Sulfasalazin Mittel der ersten Wahl. NSAID und COX-2-Inhibitoren haben einen negativen Einfluss auf die Aktivität der Kolitis. Die Diagnostik und Behandlung der PSC/Autoimmunhepatitis wird in den entsprechenden Kapiteln (siehe Kap. 6.32 und Kap. 6.33) abgehandelt.

Karzinomprophylaxe/Überwachungsstrategien

Colitis ulcerosa

Das kolorektale Karzinomrisiko ist bei Colitis ulcerosa signifikant erhöht und steigt weiter bei gleichzeitiger primär sklerosierender Cholangitis. Regelmäßige Koloskopien mit Stufenbiopsien sind erforderlich. Jährliche komplette Koloskopie bei Colitis ulcerosa-Verlauf > 8 Jahre bei Pankolitis, > 15 Jahre bei Linksseitenkolitis. Die Stufenbiopsien sollten in Remission gewonnen werden. Bei Vorliegen von eindeutigen Dysplasien ist die Proktokolektomie zu empfehlen. Low grade intraepitheliale Neoplasien können nach vollständiger Abtragung kurzfristig kontrolliert werden. Aminosalizylate können das Karzinomrisiko signifikant senken. Dies wurde auch für den Einsatz von Ursodesoxycholsäure (15–25 mg/kg Körpergewicht/Tag) bei Colitis ulcerosa und primär sklerosierender Cholangitis postuliert. Die Studienlage hierzu ist jedoch uneinheitlich.

Morbus Crohn

Insgesamt nimmt die Karzinomproblematik bei Morbus Crohn einen niedrigeren Stellenwert als bei der Colitis ulcerosa ein. Ein Kolonbefall scheint jedoch ähnlich wie bei der Colitis ulcerosa mit einer Erhöhung des Risikos für die Entstehung kolorektaler Karzinome

verbunden. Ein Patient mit einer Colitis Crohn mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 8 Jahren soll analog zur Colitis ulcerosa in ein endoskopisches Überwachungsprogramm eingeschlossen werden.

Literatur

Torres J, Mehandru S, Colombel JF et al. *Crohn's disease*. Lancet 2017; 389: 1741–1755.

Preiß JC et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „*Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn*“. Z Gastroenterol 2014; 52: 1431–1484.

Dignass A, Preiß JC, Aust DE et al. *Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz*. Z Gastroenterol 2011; 49: 1276–1341.

3.7 Kollagene Sprue

Definition

Die kollagene Sprue ist eine sehr seltene Erkrankung des Dünndarms mit schwerer Malabsorption. Endoskopisch finden sich in der Regel keine wegweisenden Befunde, mikroskopisch zeigen sich jedoch eine Verbreiterung des subepithelialen Kollagenbandes und eine Abflachung der Zotten.

Ätiologie/Pathogenese

Die Ursache der kollagenen Sprue ist unbekannt. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten viele Fragestellungen bisher nicht geklärt werden. Inwieweit es sich um eine eigenständige Erkrankung oder eine Variante der Zöliakie handelt, ist nicht abschließend geklärt. Es besteht zumindest eine Assoziation mit der Zöliakie/einheimischen Sprue sowie der kollagenen Gastritis und Kolitis. Im Gegensatz zur Zöliakie wird Gluten in der Pathogenese der kollagenen Sprue jedoch keine zentrale Bedeutung beigemessen. In einzelnen Fallberichten wurde von einer Assoziation der kollagenen Sprue mit einer NSAID- oder Angiotensin-II-Inhibitor-Therapie berichtet, so dass eine Rolle von Medikamenten als möglichem Trigger für manche Fälle einer kollagenen Sprue postuliert wurde. Aufgrund des Ansprechens der kollagenen Sprue auf Immunmodulatoren ist von einer gestörten Regulation der enteralen Immunantwort als grundlegendem Pathomechanismus auszugehen.

Symptome/Klinik

Das klinische Bild ähnelt dem einer Zöliakie. Die Symptomatik ist meist schwer ausgeprägt und von oft therapieresistenten Durchfällen sowie Gewichtsabnahme geprägt. Tägliche Flüssigkeitsverluste über den Stuhl von mehreren Litern wurden beobachtet. Bei progredienter Malabsorption aller Nahrungsbestandteile, Vitamine und Spurenelemente kommt es in fortgeschrittenem Stadium zu Eiweißmangelödemen, Vitaminmangelzuständen und Elektrolytentgleisungen. Es scheint weiterhin, ebenso wie bei der Zöliakie, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung intestinaler Lymphome zu bestehen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen.

Diagnosestellung

Die Verdachtsdiagnose ergibt sich meist aus dem klinischen Bild (Diarrhoe, Gewichtsabnahme bei Malabsorption) und dem fehlenden oder zumindest unzureichenden Ansprechen auf eine glutenfreie Diät. In der Ösophagogastroduodenoskopie können ein Schleimhautödem, Zeichen einer Schleimhautatrophie oder eine verstärkte Granularität des Duodenums oder Jejunums auffallen. Allerdings sind auch makroskopisch unauffällige Befunde möglich. Wenn sich histologisch in Dünndarmbiopsien ein auf größer 10 µm verdicktes subepitheliales Kollagenband mit lymphozytären Entzündungszellen in der Umgebung und einer Abflachung der Zotten und Krypten findet, gilt die Diagnose als gesichert.

Therapie

Früher wurde die kollagene Sprue als meist therapieresistentes Krankheitsbild mit hoher Mortalität angesehen. Eine allgemein anerkannte Standardtherapie ist bisher nicht eta-

bliert, allerdings stehen inzwischen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die zumindest bei einem Teil der Patienten die Prognose wesentlich verbessern. Die Behandlung sollte frühzeitig einsetzen, um die Folgen einer Malabsorption möglichst gering zu halten, beziehungsweise auszugleichen, aber auch um dauerhafte Schädigungen des Dünndarms im Rahmen der chronischen Inflammation zu verhindern.

- Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung, gegebenenfalls parenterale Ernährung.
- Glutenfreie Diät in Kombination mit einer zusätzlichen immunmodulatorischen Therapie führt oft zu einer deutlichen klinischen Besserung. Hierbei liegen gute Erfahrungen mit systemischen Glukokortikoiden (initial Prednisolon 1–1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag), Budesonid (3 × 3 mg/Tag) und Azathioprin (2 mg/kg Körpergewicht/Tag) vor.
- TNF α -Antikörper: In wenigen Fällen wurden bei therapierefraktären Verläufen TNF α -Antikörper mit anhaltendem Erfolg eingesetzt.
- Absetzen von Medikamenten: Durch das Absetzen von NSAID und Olmesartan (Angiotensin-II-Blocker) sind in manchen Fällen vollständige klinische und histologische Remissionen erzielt worden.

Literatur

- van Gils T, van de Donk T, Bouma G et al. *The first cases of collagenous sprue successfully treated with thioguanine*. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3: e000099.
- Carlé L, Kraus A, Völker HU et al. *Kollagene Sprue – Falldarstellung*. *Z Gastroenterol* 2014; 52: K23.
- Desruisseaux C, Bensoussan M, Désilets E et al. *Adding Water to the Mill: Olmesartan-Induced Collagenous Sprue-A Case Report and Brief Literature Review*. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 4837270.
- Xiao Z, Dasari VM, Kirby DF et al. *Collagenous sprue: a case report and literature review*. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2009; 5: 418–424.
- Freeman HJ. *Collagenous sprue*. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 189–192.
- Zhao X, Johnson RL. *Collagenous sprue: a rare, severe small-bowel malabsorptive disorder*. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 803–809.
- Vakiani E, Arguelles-Grande C, Mansukhani MM et al. *Collagenous sprue is not always associated with dismal outcomes: a clinicopathological study of 19 patients*. *Modern Pathology* 2010; 23: 12–26.
- Vasant DH, Hayes S, Bucknall R et al. *Clinical and histological resolution of collagenous sprue following gluten-free diet and discontinuation of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013200097.
- Lan N, Shen B, Yuan LJ et al. *Comparison of clinical features, treatment, and outcomes of collagenous sprue, celiac disease, and collagenous colitis*. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 120–127.

3.8 Mikroskopische Kolitis

Definition

Die mikroskopische Kolitis mit ihren beiden Unterformen **kollagene Kolitis** und **lymphozytäre Kolitis** ist eine nur mikroskopisch fassbare Darmerkrankung. Bei normaler endoskopischer Makroskopie sind in der Regel charakteristische histologische Veränderungen im Sinne einer subendothelialen Kollagenschicht oder einer lymphozytären Infiltration nachweisbar. Im Jahr 1976 beschrieb Lindström erstmals die kollagene Kolitis.

Die Inzidenz beträgt ca. 1/100 000, die Prävalenz 16/100 000. Die lymphozytäre Kolitis hat eine Geschlechterverteilung weiblich zu männlich von 1:1, die kollagene Kolitis je nach Studie von 2:1 bis 8:1. Meist sind die Patienten älter als 50 Jahre.

Ätiologie/Pathogenese

Die Ätiologie der mikroskopischen Kolitis mit ihren beiden Unterformen ist unklar. Vermutet werden eine genetische Disposition, Autoimmunprozesse, NSAR-Einnahme, Gallensäurenmalabsorption, Infektionen (z. B. mit Yersinien) sowie Fehlregulation von Entzündungsmediatoren (z. B. von NO, TGF- β , VEGF).

Pathogenetisch sind die wässrigen Diarrhoen durch eine aktive Sekretion von Chloridionen und eine gleichzeitig verminderte Resorption von Natrium- und Chloridionen bedingt. Permeabilitätsänderungen durch verringerte Tight junction-Proteine (Okkludin und Claudin-4) werden ebenso diskutiert.

Die kollagene Kolitis scheint zudem durch ein Ungleichgewicht zwischen Kollagensynthese (normal bis erhöht) und Kollagenabbau (vermindert bei z. B. verringerter Matrix-Metalloproteinase-1) bedingt zu sein.

Symptome/Klinik

Das Leitsymptom ist eine wässrige, teils auch nächtlich auftretende Diarrhoe. Die Stuhlfrequenz beträgt bis zu 20 Stühle pro Tag, das Stuhlvolumen bis zu 5 Liter pro Tag. Das Körpergewicht und das Allgemeinbefinden sind in der Regel nicht stark beeinträchtigt. Zeichen einer Malabsorption fehlen. Übelkeit, Bauchschmerzen und Schleimbeimengungen im Stuhl können allerdings vorkommen.

Diagnose

Die Diagnostik fußt neben dem Leitsymptom wässrige Diarrhoe auf der Histologie, hierzu dienen Stufenbiopsien des meist endoskopisch-makroskopisch unauffälligen Kolons. Insbesondere im Colon ascendens und Colon transversum sind häufig folgende charakteristische Veränderungen zu finden:

Kollagene Kolitis: es findet sich ein abnorm verdicktes, subepitheliales Kollagenband von mehr als 15 μm Dicke (Norm 2-6 μm) in 100 % der Fälle, sowie eine Epithelabflachung.

Lymphozytäre Kolitis: subepitheliale Lymphozytenansammlungen, mononukleäre Zellen in der Lamina propria und Epithelabflachung.

Über 50 % der Fälle haben eine erhöhte Leukozytenexkretion im Stuhl.

Therapie

Die Therapieansätze beruhen entweder auf symptomatischen Maßnahmen wie der Gabe von Loperamid, Colestyramin, Octreotid oder auf Überlegungen zum pathogenetischen Krankheitsmodell und damit auf der Gabe von Steroiden, Bismuth-Subsalicylat, Probiotika oder Immunsuppressiva.

Eine wichtige therapeutische Maßnahme besteht im Absetzen potenziell schädigender Medikamente, hier v. a. von NSAR. Drei randomisierte, placebokontrollierte Studien ergaben für die antientzündliche Therapie mit Budesonid (3×3 mg/Tag) in 80 % ein klinisches Ansprechen und in ca. 70 % ein histologisches Ansprechen mit Reduktion des Kollagenbandes. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie fand eine klinische Besserung nach der Gabe von Bismuth-Subsalicylat (3×262 mg/Tag für 8 Wochen), eine weitere unkontrollierte Studie eine klinische und histologische Besserung nach der Gabe von Bismuth-Subsalicylat (8×262 mg/Tag für 8 Wochen).

Orientiert man sich an der Studienlage, so ist Budesonid 3×3 mg/Tag die erste Wahl gefolgt von Bismuth-Subsalicylat 8×262 mg/Tag. Die Therapiedauer beträgt jeweils 6–8 Wochen.

Literatur

Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L et al. *Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis*. Gut 2003; 52: 248–251.

Fine KD, Ogunji F, Lee EL. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis*. Gastroenterology 1999; 116: A40.

Pardi DS. *Diagnosis and Management of Microscopic Colitis*. Am J Gastroenterol 2017; 112: 78–85.

3.9 Divertikelkrankheit

Definition

Die Divertikulose des Kolons ist häufig ein Zufallsbefund und beschreibt das Vorliegen multipler Pulsionsdivertikel des Kolons. Anatomisch korrekt handelt es sich um Pseudodivertikel, da die umschriebenen Herniationen nicht alle Wandschichten umfassen, sondern lediglich Mukosa und Submukosa, welche von Serosa überkleidet sind.

Während die Mehrzahl (75 %) der Divertikelträger asymptomatisch ist (siehe Abb. 3.9.1), handelt es sich erst bei der symptomatischen Divertikulose um eine eigentliche Erkrankung, welche durch entzündliche (unkomplizierte oder komplizierte Divertikulitis) oder Blutungskomplikationen manifest wird.

Ätiologie/Pathogenese

In großen Autopsieserien war die Divertikulose zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch selten und nimmt seither kontinuierlich zu. Die Prävalenz ist altersabhängig (40-Jährige 10 %;

Darm

60-Jährige ca. 50 %) und scheint mit westlichen Lebensgewohnheiten in Zusammenhang zu stehen. Über alle Altersgruppen verteilt sind Frauen und Männer ähnlich häufig betroffen.

Mehrere Studien zeigen eine inverse Korrelation zwischen Ballaststoffaufnahme und Entstehung der Divertikel. In 95 % der Fälle sind die Divertikel ausschließlich im Sigma lokalisiert.

Die Durchtrittsstellen der Vasa recta durch die zirkuläre Muskelschicht bilden Prädilektionsstellen für die Entstehung von Divertikeln. Das Auftreten nimmt altersabhängig zu, was für eine Rolle erworbener degenerativer Wandveränderungen bei der Divertikelenstehung spricht. Das gehäufte Auftreten von Divertikeln bei Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom oder polyzystischer Nierenerkrankung wird wahrscheinlich durch eine angeborene Wandschwäche des Kolons begünstigt. Zusätzlich scheinen Motilitätsstörungen mit segmentalen Kontraktionen und intraluminalen Drucksteigerungen mitbeteiligt zu sein.

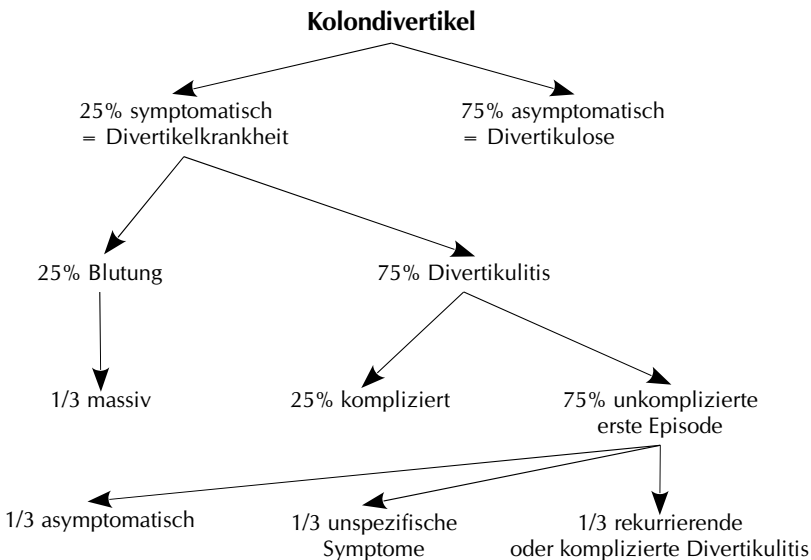


Abb. 3.9.1: Verlaufsformen der Divertikulose.

Symptome/Klinik

Die wesentlichen Manifestationen der komplizierten Divertikelkrankheit sind die Divertikulitis und die Divertikelblutung. Die Komplikationen der Divertikulitis sind Abszessformation, Fistelbildung und Obstruktion des Darmlumens.

Divertikulitis

Die Divertikulitis ist die häufigste Manifestation und betrifft vor allem linksseitig gelegene Divertikel. Das klinische Bild entspricht dem einer Appendizitis auf der „falschen Seite“ und die Schwere der Erkrankung hängt vom Ausmaß der Entzündung ab. Anamnes-

tisch stehen linksseitige Unterbauchschmerzen (> 70 %), Nausea und Erbrechen, subfebrile Temperatur sowie verändertes Stuhlverhalten (Obstipation, Diarrhoe) im Vordergrund. Die Palpation zeigt eine lokale Abwehrspannung oder zumindest Druckschmerz. Im Labor bestehen Entzündungszeichen (BSG, CRP, Leukozytose). Insbesondere bei älteren Patienten und Immunsupprimierten kann die Klinik nur sehr milde sein und zu Fehleinschätzungen führen. Rechtsseitige Divertikulitiden sind in westlichen Ländern äußerst selten (1,5 %); im Gegensatz zu Asien, wo die rechtsseitige Divertikulitis häufiger (75 % der Patienten), die Erkrankung insgesamt aber seltener ist.

Der Schwere nach wird die Divertikelerkrankung eingeteilt in Divertikulose, blande Divertikulitis, Peridivertikulitis ohne Perforation und Divertikulitis mit Perforation (siehe auch Tab. 3.9.1).

Tab. 3.9.1: Klinische Einteilung der Divertikelerkrankung nach Hansen und Stock.

Befund	Hansen u. Stock
Divertikulose (asymptomatisch)	0
Akute unkomplizierte Divertikulitis	I
Peridivertikulitis, Phlegmone (Mesokolon)	II
Abszedierende Divertikulitis perikolisch, mesokolisch	IIb
Unterbauchabszess, gedeckte Perforation	
Freie Perforation, eitrige Peritonitis	IIc
Freie Perforation, kotige Peritonitis	
Chronisch rezidivierende Divertikulitis, Fistel	III

Segmentale Kolitis

Bei der segmentalen Kolitis im Rahmen einer Divertikulose handelt es sich um eine Extremvariante, bei der die Entzündung endoskopisch nicht auf einzelne Divertikel beschränkt ist, sondern ein ganzes Darmsegment umfasst. Betroffen ist vor allem das Sigma, wahrscheinlich spielt eine lokale Durchblutungsstörung mit eine Rolle. Die Symptomatik reicht von Beschwerdefreiheit über Schmerzen bis zur Hämatochezie (Frischblutabgang *per ano*). Differentialdiagnostisch ist vor allem an eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, infektiöse, NSAR-induzierte oder ischämische Kolitis zu denken.

Obstruktion und Stenose

Eine Obstruktion in Form einer akuten Passagebehinderung ist meist vorübergehend als Folge einer entzündlichen Schwellung oder Abszesskompression vorhanden und spricht auf konservative Massnahmen (Stuhlregulation, Antibiotikatherapie) in der Regel an. Eine chronische Passagebehinderung (Stenose) muss in der Regel chirurgisch saniert werden.

Abszess und Perforation

Mikroperforationen führen zur Bildung kleiner Abszesse im perikolischen Fettgewebe oder Mesenterium. Im Allgemeinen resultiert daraus klinisch eine gut lokalisierte Entzündung. Bei Makroperforationen kommt es zur Bildung größerer Abszesse, Fisteln oder einer Peritonitis. Klinisch findet man einen abdominell oder rektal tastbaren Tumor, Fieber

und labordiagnostisch Entzündungszeichen trotz adäquater antibiotischer Therapie einer Divertikulitis. Schwieriger ist die Diagnose bei weiter entfernt liegenden Abszessen, z. B. im kleinen Becken, Retroperitoneum oder in der Leber. Die freie peritoneale Divertikelperforation resultiert in Zeichen einer Peritonitis mit septischem Schock. Eine Rarität ist ein portales Empyem (Zeichen der Divertikulitis und Ikterus), welches eine tödliche Komplikation der Divertikulitis darstellt.

Fisteln

Fast zwei Drittel aller divertikulären Fisteln sind kolovesikal. Männer sind doppelt so häufig davon betroffen wie Frauen, da der Uterus einen natürlichen Schutz vor Fistelbildung bietet. 50 % der Frauen mit kolovesikalen Fisteln sind hysterektomiert. Pneumaturie (in 45 % der Fälle), Fäkalurie (30 %) und rezidivierende Harnwegsinfekte (45–80 %) sind die häufigsten Symptome. Der Nachweis einer Spiegelbildung in der Blase in einer Abdomenübersichtsaufnahme im Stehen ist beweisend. Mittels Endoskopie oder Röntgenkontrastverfahren lassen sich Divertikel dokumentieren, der direkte Fistelnachweis gelingt so aber nur in 30–40 % der Fälle.

Die Fisteln können durch Ultraschalluntersuchung, Zystoskopie, Zystographie, Anfärbung mit Methylenblau, Dreifach-Kontrast-CT (diagnostisch in bis zu 90 %) oder Kernspintomographie dargestellt werden.

Kolovaginale Fisteln finden sich in 25 % der Fälle. Transvaginaler Abgang von Luft und Stuhl sind pathognomonisch. Eine vaginale Fistelöffnung ist in 75 % der Fälle sicht- oder tastbar. Mittels Kontrastmitteleinlauf ist die Fistel in 35–50 % darstellbar. Die Aussagekraft der Methode kann durch Einlage eines Tampons in die Vagina mit anschließendem rektalen Kontrastmitteleinlauf oder Einlauf mit Methylenblau erhöht werden.

Andere Fisteln, z. B. koloenterische, kolokolische, kolouterine, kolosalpingeale, kolozystitische oder kolokutane kommen seltener vor. Der wesentliche Risikofaktor für die Entwicklung kolokutaner Fisteln bei Divertikulitis ist ein vorausgegangener abdomineller Eingriff. Differenzialdiagnostisch sind andere fistelbildende Erkrankungen zu beachten: Morbus Crohn, kolorektales Karzinom, urogenitale Tumore, Strahlenschäden, ischämische Kolitis und Anastomoseninsuffizienzen.

Divertikelblutung

Die Blutung ist eine typische Komplikation der Divertikulose. Die Blutungstendenz ergibt sich aus der engen Gefäßbeziehung der Divertikel. Die Blutung ist abrupt, schmerzlos, meist quantitativ ungefährlich und die Zeichen einer Divertikulitis fehlen typischerweise. In 20 bis 30 % der Fälle ist die Blutung massiv, stoppt aber in 75 % spontan. Der Transfusionsbedarf ist selten höher als 4 Erythrozytenkonzentrate pro Tag. Die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung liegt bei ca. 35 %. Divertikel sind auch eine häufige Ursache für okkulte Blutverluste. Obwohl in westlichen Ländern nur ca. 25 % der Divertikel rechtsseitig gelegen sind, ist bei 50 bis 90 % der Patienten mit Divertikelblutung die Blutungsquelle im rechten Hemikolon lokalisiert. Dies spiegelt die Tendenz rechtsseitiger Divertikel wider, zu bluten, während sich linksseitige Divertikel eher entzünden.

Diagnose

An diagnostischen Modalitäten stehen prinzipiell bildgebende (Sonographie, Computertomographie, virtuelle Kolographie, MRT, Kontrastmitteleinlauf, Fistulographie) und endoskopische Methoden (Koloskopie, Zystoskopie, Kolposkopie) zur Verfügung.

Es sollte initial eine Sonographie oder Computertomographie mit Frage nach einer Abszedierung durchgeführt werden. Eine Bariumdoppelkontrastuntersuchung ist in der akuten Situation mit vermuteter Komplikation kontraindiziert. Barium, das bei einer Perforation die freie Bauchhöhle erreicht, ist extrem toxisch! Anstelle von Barium sollte ein wasserlösliches Kontrastmittel eingesetzt werden, falls eine Kontrastdarstellung des Kolons nötig erscheint.

Von einer Koloskopie sollte in der akuten Situation abgesehen werden. Die endoskopische Untersuchung ist aber nach Abklingen der klinischen Symptomatik (ca. 3 Wochen) nachzuholen, um andere Differentialdiagnosen (*cave*: Sigmakarzinom) auszuschließen.

Bei Verdacht auf eine komplizierte Divertikelkrankheit sind zudem diagnostische Methoden gefragt, die nicht nur Veränderungen am Darm selbst, sondern auch in seiner Umgebung abbilden können und zugleich risikoarm und schonend sind. Dies sind die Sonographie, die CT und die Kernspintomographie.

Abszesse können (meist perkutan) punktiert, drainiert und zusammen mit Antibiotika zur Abheilung gebracht werden. Sowohl die Sonographie als auch die CT sind geeignet, um perkutane Drainagen einzulegen, wobei die Sonographie die Methode mit dem geringeren Aufwand darstellt. In der Röntgenaufnahme findet sich (Abdomenübersicht oder Thoraxaufnahme) freies intraperitoneales Gas. Bei unklaren septisch-embolischen Komplikationen sollte immer auch eine komplizierte Divertikulitis als Quelle in Betracht gezogen werden. Je nach Lokalisation des Entzündungsprozesses kommt es nicht zu einer freien Perforation, sondern zu einer Penetration in Umgebungsstrukturen mit Abszess oder Fistelbildung.

Wichtige Differentialdiagnosen der Divertikulitis:

In die differenzialdiagnostischen Überlegungen sind die Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, infektiöse Kolitis, ischämische Kolitis, ein kolorektales Karzinom oder anorektale Blutungen (z. B. Hämorrhoiden, Analfissur, anorektale Varizen), Angiodysplasien und die Strahlenproktitis einzuschließen. Auch eine massive obere gastrointestinale Blutung kann eine Kolonblutung imitieren.

Therapie

Divertikulose

Wegen des signifikant verminderten Risikos, unter faserreicher Kost eine symptomatische Divertikulose zu entwickeln, empfiehlt die *American Dietetic Association* den vermehrten Verzehr von Obst und Gemüse, da die darin enthaltenen unlöslichen Faserstoffe wirksamer waren als die in Getreide. Außerdem können Flohsamenpräparate eingesetzt werden.

Divertikelkrankheit

Die Empfehlung, symptomatischen Patienten eine faserreiche Kost zuzuführen, basiert im Wesentlichen auf retrospektiven Untersuchungen, die eine symptomatische Besserung,

Tab. 3.9.2: Differentialdiagnose der Divertikulitis.

Linksseitige Divertikulitis	Rechtsseitige Divertikulitis
Kolorektales Karzinom	Akute Appendizitis
Morbus Crohn	Morbus Crohn
Colitis ulcerosa	Zökumkarzinom
Ischämische Kolitis	Cholezystitis
Pseudomembranöse Kolitis	Ulcusperforation
Infektiöse Kolitis	Pankreatitis
Pankreatitis	Omentitis
Pyelonephritis	Meckelsches Divertikel
Extrauterine Gravidität	Pyelonephritis
Eierstockzyste oder -torsion	Extrauterine Gravidität
Entzündliche Prozesse im kleinen Becken	Eierstockzyste oder -torsion
	Entzündliche Prozesse im kleinen Becken

geringere Komplikationsraten und weniger chirurgische Eingriffe unter einer faserreichen Kost bei unkomplizierter Divertikelkrankheit postulieren.

Unkomplizierte Divertikulitis

Je nach Schwere der Entzündung und klinischer Präsentation können einige Patienten mit unkomplizierter Divertikulitis, die sich weiterhin oral ernähren können und keine schweren Begleiterkrankungen aufweisen, ambulant betreut werden. Die Patienten werden angewiesen, nur Flüssigkeit zu sich zu nehmen und werden mit oralen Breitspektrumantibiotika (z. B. Metronidazol 3 × 400 mg/Tag und Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag) mit Aktivität gegen Anaerobier und gramnegative Stäbchen (insbesondere *E. coli* und *Bacteroides fragilis*) über etwa 14 Tage behandelt. Nach 2–3 Tagen sollte es zu einer symptomatischen Besserung gekommen sein, ein langsamer Kostaufbau ist möglich. Zur Schmerztherapie sollten Opiatanalgetika, die den intrakolischen Druck erhöhen, vermieden werden. Leichte Formen der Divertikulitis können bei immunkompetenten Patienten auch ohne Antibiotikatherapie heilen. Eine engmaschige Kontrolluntersuchung der Patienten muss aber gewährleistet sein.

Schwerer kranke Patienten müssen stationär aufgenommen werden, sie sollten oral nur Flüssigkeiten oder kurzzeitig nichts zu sich nehmen und intravenöse Flüssigkeit erhalten. Die Antibiotika werden i.v. appliziert, wobei in den meisten Fällen Metronidazol (Dosis: 3 × 500 mg/Tag) mit einem Cephalosporin (z. B. Cefuroxim 2–3 × 1,5 g täglich) kombiniert wird. Alternativen sind Ampicillin/Sulbactam (Dosis 3 × 1,5–3 g/Tag), Piperacillin/Tazobactam (3 × 4,5 g/Tag) oder Gyrasehemmer, z. B. Ciprofloxacin (2 × 400 mg/Tag). Die Einlage einer Magensonde ist nur bei bestehendem Ileus oder massiver Obstruktion erforderlich. Mit einer symptomatischen Besserung ist in den allermeisten Fällen innerhalb von 2–4 Tagen zu rechnen. Kommt es unter konservativer Therapie nicht zu einer wesentlichen Besserung, ist eine Suche nach Komplikationen geboten, die Liste der Differentialdiagnosen sollte nochmals beachtet und der Patient gemeinsam mit dem chirurgischen Kollegen visitiert werden.

Etwa 20–30 % der Patienten, die eine erste Episode einer akuten Divertikulitis überstehen, müssen mit weiteren Schüben rechnen. Solche erneut auftretenden Divertikulitisschübe sprechen deutlich schlechter auf die medikamentöse Therapie an. Aus diesem Grunde wird eine elektive chirurgische Resektion nach der 2. Episode einer unkomplizierten Divertikulitis empfohlen. Diese Resektionen können – wie bei narbiger Striktur auch – laparoskopisch durchgeführt werden.

Eine Besonderheit stellt die Divertikulitis bei unter 40-jährigen Patienten dar, sie macht etwa 2–5 % der Fälle aus. Bei diesem Patientenkollektiv verläuft die Erkrankung aggressiver, etwa 66–88 % müssen bereits während einer ersten Divertikulitisepisode operiert werden und die Rückfallraten sind sehr hoch. Ein weiterer Risikofaktor bei diesem Kollektiv ist die Adipositas. Bei jungen und übergewichtigen Patienten wird deshalb vielfach bereits nach der ersten Divertikulitisepisode eine elektive Operation empfohlen. Diese Empfehlung ist jedoch nicht unumstritten. Eine weitere Besonderheit stellen immunsupprimierte Patienten dar. Bei diesen verläuft die Erkrankung zum einen oft mit deutlich geringeren klinischen Zeichen und stellt deshalb eine diagnostische Herausforderung dar. Zum zweiten ist das konservative Vorgehen weniger erfolgreich und die Komplikationsrate darunter höher. Aus diesem Grund wird auch bei diesem Kollektiv ein operatives Vorgehen bereits nach der ersten Episode einer Divertikulitis empfohlen.

Komplizierte Divertikulitis

Abszesse

Sehr kleine perikolische Abszesse können im Allgemeinen konservativ durch Antibiotikagabe und Nulldiät beherrscht werden. Spätestens ab einer Abszessgröße von mehr als 5 cm Durchmesser besteht die Standardtherapie zunächst in einer perkutanen Ultraschall- oder CT-gesteuerten Drainage der Abszesse. Diese führt gemeinsam mit adäquater antibiotischer Therapie zu einer Rückbildung der klinischen Zeichen und der Entzündungsparameter in weniger als 3 Tagen. Durch die perkutane Drainage wird das septische Geschehen rasch kontrolliert und der Patient kann ohne die Notwendigkeit einer Allgemeinnarkose stabilisiert werden. Die Anlage einer Drainage schafft darüber hinaus bessere Bedingungen für eine darauffolgende, einzeitige Resektion ohne Notwendigkeit für die Anlage eines protektiven Stomas bzw. einer zweizeitigen Diskontinuitätsresektion nach Hartmann. Die Erfolgsrate für eine Drainage mit konsekutiver einzeitiger Resektion liegt bei 75–80 %. In etwa 20–25 % der Fälle, bei denen der Abszess multilokulär oder anatomisch für eine Drainage nicht erreichbar ist, muss primär operiert werden. Dabei ist eine einzeitige Resektion mit einer primären Anastomose die Operation der Wahl, selten sind eine Diskontinuitätsoperation nach Hartmann oder ein protektives Stoma notwendig.

Fisteln

Die Therapie der Fisteln bei komplizierter Divertikulitis umfasst chirurgische Maßnahmen.

Obstruktion

Auf akut entzündlichen Veränderungen basierende Obstruktionen sollten zunächst konservativ behandelt werden, da sie in der Mehrheit durch antiinflammatorische Therapie zu

Darm

Tab. 3.9.3: Indikationen zur operativen Therapie bei Divertikelkrankheit.

Befund	Stadium (Hansen)	Klinik	OP-Indikation	Ausnahme
Divertikulose (symptomfrei)	0	Keine	Nein	
Akute unkomplizierte Divertikulitis	I	Schmerz, evtl. Fieber	Nein	Hochrisikopatient
Akute komplizierte Divertikulitis				
Peridivertikulitis, Phlegmone (Mesokolon)	IIa	Druckschmerz, lokale Abwehrspannung, Tumor, Fieber	+	1. Schub
Abszedierende Divertikulitis perikolisch, mesokolisch	IIb		++	
Unterbauchabszess, gedeckte Perforation			+++	
Freie Perforation, eitrige Peritonitis	IIc	Akutes Abdomen	+++	
Freie Perforation, kotige Peritonitis			+++	
Chronisch rezidivierende Divertikulitis, Fistel	III	Rezidiv, Schmerz, Fieber, Subileus	++	

beherrschen sind (s. oben). Sollte dies in adäquater Zeit nicht möglich sein, ist ein offenes chirurgisches Vorgehen indiziert.

Divertikelblutung

Eine Divertikelblutung ist mit 40 % der Fälle eine häufige Ursache einer unteren gastrointestinalen Blutung bei älteren Menschen. Bei 3–5 % der Patienten mit Divertikeln treten Blutungen auf. Eine Divertikelblutung beginnt plötzlich und schmerzlos. Zumeist setzen die Patienten große Mengen von mit Stuhl vermischem hellrotem oder kastanienbraunem Blut ab. Teerstuhl kann bei geringer Blutungsintensität und rechtsseitiger Lokalisation vorkommen, ist aber die Ausnahme. Schwere Divertikelblutungen stammen auch in der westlichen Population häufig aus rechtsseitigen Divertikeln.

In der Mehrheit der Fälle (ca. 75 %) kommt die Blutung spontan zum Stillstand. Die Wahrscheinlichkeit für eine Rezidivblutung beträgt ca. 35 %. Aus einer Chance von ca. 50 % für eine 3. Blutung ergibt sich die Empfehlung zum chirurgischen Vorgehen nach der zweiten Divertikelblutung (siehe Farbtafel 13.11).

Literatur

Feuerstein JD, Falchuk KR. *Diverticulosis and Diverticulitis*. Mayo Clin Proc 2016 ; 91: 1094–1104.

Leifeld L et al. *S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis*. Z Gastroenterol 2014; 52: 663–710.

3.10 Durchblutungsstörungen des Darmes

Akute mesenteriale Ischämie

Definition

Die akute mesenteriale Ischämie bezeichnet eine plötzlich auftretende Minderperfusion eines Darmabschnitts. Diese Minderperfusion kann alle Darmwandschichten umfassen.

Ätiologie/Pathogenese

Arterielle Embolien, arterielle oder venöse Thrombosen, Vaskulitiden sowie eine nicht-okklusive Minderung der Durchblutung können eine akute Darmischämie verursachen. Mit einer Häufigkeit von 0,4 % aller akuten Abdominalerkrankungen gehört die Mesenterial-Ischämie zu den relativ seltenen Erkrankungen. Vor allem ältere Menschen sind betroffen. Dabei haben die Patienten häufig gleichzeitig kardiale Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Klappenfehler, absolute Arrhythmie, etc.) oder eine fortgeschrittene Arteriosklerose. Das Spektrum der möglichen Schädigung reicht von reversiblen Störungen bis zur transmuralen Nekrose von Teilen oder des gesamten Darmes. Allerdings muss bei ausgedehnten Nekrosen von einer Beteiligung mehrerer intestinaler Gefäße ausgegangen werden, da eine ausgeprägte Kollateralisierung der Darmgefäße besteht. Von den 3 intestinalen Hauptarterien ist in etwa 85 % der Fälle die A. mesenterica superior betroffen. Es folgen zu relativ gleichen Teilen der Truncus coeliacus und die A. mesenterica inferior. Akute Zwei-Etagenverschlüsse sind Raritäten.

Symptome/Klinik

Die Patienten klagen über plötzliche vernichtende (Embolie) oder schleichend diffuse abdominelle Schmerzen, die nicht genau lokalisierbar sind. Ausgeprägte meist wässrige Durchfälle mit oder ohne Blutbeimengungen schließen sich meist an. Dabei ist die körperliche Untersuchung oft gerade zu Beginn der Episode wenig eindrucksvoll. Das Abdomen ist oft diffus druckschmerzhaft, zeigt aber nicht immer die Zeichen einer Peritonitis. Trägerischerweise bessern sich die Beschwerden etwa 6–8 Stunden nach Beginn („freies Intervall“), bevor es dann zu einer dramatischen Verschlechterung mit Kreislaufversagen und Sepsis kommt.

Deshalb ist die Anamnese der Eckpfeiler für die entscheidende Frühdiagnose. Eine kardiale Emboliequelle, eine Embolie in der Vorgeschichte, gleichzeitiges Auftreten von akuten Durchblutungsstörungen in anderen Gefäßregionen, sowie unklare längere Bauchbeschwerden (Angina intestinalis?) in der Vorgeschichte sollten bei den differentialdiagnostischen Abwägungen eines akuten Abdomens an eine akute mesenteriale Ischämie denken lassen.

Diagnose

Eine spezielle Labordiagnostik zur Erkennung einer akuten intestinalen Ischämie besteht nicht. Neben einigen unspezifischen Parametern (Leukozytose, metabolische Azidose, Hyperamylasämie u. a.) kommt der Erhöhung des Serum-Laktat neben anamnestiche Hinweisen und der Klinik eine besondere Bedeutung zu.

Darm

Der wesentliche diagnostische Informationswert der Sonographie besteht im Ausschluss anderer sonographisch erfassbarer Ursachen eines akuten Abdomens. Die Duplexsonographie und Farbduplexsonographie können unter günstigen Untersuchungsbedingungen Informationen über den Zustand der Viszeralarterien und -venen vermitteln. Die Darmwandsonographie zeigt die ödematös verdickte Darmwand mit aufgehobener Wand-schichtung und fehlender Vaskularisation im Power-Doppler oder in der Kontrastmittel-sonographie.

Die Röntgenativdiagnostik in Form einer Abdomenübersichtsaufnahme im Stehen oder in Rücken- sowie Linksseitenlage sollte obligatorisch zum Ausschluss von freier Luft und eines mechanischen Ileus durchgeführt werden.

Die Spiral-CT Untersuchung mit Kontrastmittelbolus und gegebenenfalls virtueller Gefäßdarstellung (CT-Angiographie), sowie die MR-Angiographie haben eine vergleichbar gute diagnostische Wertigkeit. In der Notfallsituation ist die CT wegen der in der Regel schnelleren Verfügbarkeit zu bevorzugen.

Meist genügt die partielle Koloskopie bis zur linken Flexur, da 85 % der Ischämien aboral der linken Flexur lokalisiert sind. Nur im positiven Fall ist die Untersuchung diagnostisch wertvoll. Allerdings besteht eine hohe Perforationsgefahr und die Luftinsufflation verstärkt durch intraluminäre Drucksteigerung die Kompromittierung der Darmperfusion (siehe Farbtafel 13.12).

Die Mesenterikographie bietet vor allem den Vorteil einer evtl. interventionellen Therapie. Entscheidend ist, dass wegen der kurzen ischämischen Toleranzzeit des Darmes die Untersuchungen zügig und ohne Zeitverlust durchgeführt werden.

Beim Bild einer Peritonitis ist, bei vor allem anamnestisch begründetem Verdacht auf eine akute intestinale Ischämie, die Probelaaparotomie die Methode der Wahl.

Therapie

Bei anamnestisch begründetem Verdacht einer akuten intestinalen Ischämie bei gleichzeitig erhöhtem Serumlaktat sowie bei angiographisch nachgewiesener okklusiver intestinaler Ischämie ist die Indikation zur notfallmäßigen Probelaaparotomie gegeben.

Für die nicht okklusiven Formen, die häufig nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation oder chronischer Hämodialyse auftreten, gelten die gleichen Forderungen, wenn der Patient peritonitische Reizerscheinungen als Hinweis auf eine beginnende oder bereits erfolgte Infarzierung des Darmes aufweist. Ist angiographisch eine okklusive Form mit Sicherheit ausgeschlossen und der Patient frei von peritonitischen Zeichen, ist eine abwartend konservative Behandlung gerechtfertigt. Diese besteht aus Alprostadil (Prostasin®, 20 µg als Bolus, gefolgt von 60–80 µg/24 Stunden i.v.) oder Prostacyclin oder Prostacyclinanaloga (z. B. Iloprost®, 0,5–2,0 ng/kg KG/Minute) und Heparin 20 000 E/24 Stunden i.v.. Dosisanpassungen laut Herstellerangaben beachten.

Voraussetzung für eine abwartend konservative Therapie ist, daß der Patient fortlaufend klinisch überwacht wird und bei Verschlechterung des abdominalen Lokalbefundes mit peritonitischen Zeichen unverzüglich die Möglichkeit der sofortigen Laparotomie besteht.

Operative Therapieverfahren haben zum Ziel, durch eine möglichst schnelle arterielle Strombahnwiederherstellung den infarktbedrohten Darm zu revaskularisieren. Hieraus resultieren die folgenden Therapieprinzipien:

Die Darmresektion ist indiziert, wenn eine Gefäßrekonstruktion technisch nicht möglich oder wenig sinnvoll erscheint. Neben den Extrembefunden mit ausgedehnter Gangrän ist die alleinige Darmresektion in erster Linie den peripheren Embolisationen mit segmentalen Darmnekrosen sowie der meist segmentalen Gangrän auf nicht okklusiver Basis vorbehalten.

Die Indikation zur arteriellen Rekonstruktion erfolgt nach den Leitlinien zu chronischen Mesenterialarterienverschlüssen (siehe Lehrbücher der Chirurgie).

Die Second-look-Operation, ursprünglich unter dem Aspekt propagiert, eine bei der Primäroperation nicht erkannte oder neu aufgetretene Infarzierung zu entdecken und rechtzeitig nachzuresezieren, sollte nicht grundsätzlich, sondern nur bei Persistenz oder dem Neuauftreten peritonitischer Symptome bzw. dem Ausbleiben einer klinischen Rekonvaleszenz durchgeführt werden.

Eine konservative Therapie ist als alleinige Therapie bei der nicht okklusiven Form indiziert, und als adjuvante Therapie vor, während und nach operativen Eingriffen. Die allgemeinen konservativen Maßnahmen haben zum Ziel, bei den meist schwerkranken Patienten die Gesamtkreislaufsituation zu stabilisieren bzw. die Grundkrankheit zu therapieren. Es handelt sich hier überwiegend um kardiologisch-intensivmedizinische Maßnahmen. Radiologisch interventionelle Maßnahmen kommen vor allem bei der nicht okklusiven Mesenterialischämie und bei multimorbiden Patienten in Betracht.

Prognose

Die akute Mesenterial-Ischämie ist mit einer Letalität von bis zu 80 % verbunden. Entscheidend ist das differentialdiagnostische Erwägen einer mesenterialen Ischämie als Ursache der Symptomatik, die rasche konsequente Diagnostik und das frühzeitige therapeutische Eingreifen.

Chronische mesenteriale Ischämie

Die chronische mesenteriale Ischämie bezeichnet eine über längere Zeit bestehende Minderperfusion eines Darmabschnitts.

Ätiologie/Pathogenese

Die Arteriosklerose ist die häufigste Ursache der „Angina abdominalis“. Seltener kommt es durch Vaskulitiden, Aneurysmen, fibromuskuläre Dysplasien oder arteriovenöse Fisteln zu einer chronisch intestinalen Ischämie.

Symptome/Klinik

Betroffen sind vor allem ältere Patienten mit bereits fortgeschrittener arterieller Verschlusskrankung (pAVK). Führende Symptome sind dumpfe krampfartige postprandiale (meist 15–60 Minuten postprandial) Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfälle. Da die Pa-

Darm

tienten wegen der postprandialen Schmerzen die Nahrungsaufnahme einschränken, meist auch Resorptionsstörungen vorliegen, kommt es häufig zu Gewichtsverlust.

Diagnose

Bei der klinischen Untersuchung finden sich gelegentlich abdominelle Strömungsgeräusche, postprandialer abdomineller Druckschmerz und eine Hypoperistaltik des Darmes. Anamnestische Hinweise auf postprandiale Schmerzen und Gewichtsverlust, sowie oft Raucheranamnese und pAVK ergänzen das klinische Bild. Hinweise auf eine Malabsorption (erhöhte Stuhlfette, verminderte D-Xylose Resorption) können den Verdacht erhärten.

Bildgebende Verfahren

Proximale Stenosen der Mesenterialarterien und des Truncus coeliacus lassen sich gut durch eine Flußbeschleunigung von über 220 cm/s und einen erhöhten Resistance Index (RI) mittels Duplex-Sonographie nachweisen.

Die Spiral-CT Untersuchung mit Kontrastmittelbolus und gegebenenfalls virtueller Gefäßdarstellung (CT-Angiographie), sowie die MR-Angiographie haben eine vergleichbar gute diagnostische Wertigkeit. Angiographisch können auch periphere Stenosierungen dargestellt werden.

Endoskopie

Endoskopisch zeigt sich meist eine scharf begrenzte, segmentale Kolitis im Bereich der linken Flexur, die histologisch meist uncharakteristisch ist.

Therapie

Die Indikation zu einer Revaskularisationsmaßnahme (gefäßchirurgisch oder radiologisch-interventionell) ist meist schwierig, da die Patienten oft multimorbide und alt sind. Es muss somit individuell das Risiko des Eingriffes berücksichtigt werden. Patienten mit proximal umschriebenen, hochgradigen Stenosen profitieren von einer Revaskularisation am meisten. Bei fehlender Revaskularisationsmöglichkeit besteht prinzipiell die Indikation zu einer Resektion.

Literatur

Clair DG, Beach JM. *Mesenteric Ischemia*. N Engl J Med 2016; 374: 959–968.

Dt. Ges. f. Gefäßchirurgie (Hrsg.). *Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2010.

Klar E, Rahmanian PB, Bücken A et al. *Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency*. Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 249–256.

3.11 Kurzdarmsyndrom

Definition

Das Kurzdarmsyndrom ist ein durch Malabsorption ausgelöster Symptomkomplex, der infolge Resektion oder funktionellem Verlust größerer Abschnitte des Dünndarms entsteht.

Ätiologie/Pathogenese

Ein Kurzdarmsyndrom ist meist Folge ausgedehnter chirurgischer Resektionen, beispielsweise bei einem Morbus Crohn, einer Ischämie des Dünndarms (z. B. Mesenterialinfarkt), nach abdominellem Trauma, schweren abdominellen Infektionen oder im Rahmen von ausgedehnter onkologischer Chirurgie. Eine andere Möglichkeit für das Auftreten eines Kurzdarmsyndroms ist der funktionelle Ausschluss von Anteilen des Dünndarms durch Bypass-Operationen oder Dünndarmfisteln zwischen proximalen und weit distalen Dünndarmabschnitten. Obwohl die Klinik und die Länge des noch für die Nahrungsaufnahme zur Verfügung stehenden Dünndarms nur mäßig gut korrelieren, kann als Faustregel gelten, dass die Hälfte des Dünndarms ohne dauerhafte klinische Symptome im Sinne eines Kurzdarmsyndroms reseziert werden kann (Ausnahme: darmabschnittsspezifische Resorptionsfunktionen, siehe unten). Andererseits ist beim Unterschreiten von etwa 50–100 cm Rest-Dünndarm auch nach abgeschlossener Anpassung des Rest-Dünndarms eine suffiziente enterale Ernährung nicht mehr möglich. Beim Erwachsenen kann für die Länge des Dünndarms dabei von durchschnittlich 480 cm (mit großer physiologischer Schwankungsbreite: 300–800 cm) ausgegangen werden. Duodenum und Jejunum nehmen dabei die proximalen 40 %, das Ileum die distalen 60 % des Dünndarms ein.

- Bei Resektion von großen Anteilen des Duodenums und Jejunums kann es durch gestörte Feedback-Mechanismen zu einer Hypergastrinämie und einer gastralen Hypersekretion kommen.
- Die Resorption von Eisen und Folsäure findet bevorzugt im Duodenum und proximalen Jejunum statt, so dass bei Verlust großer Anteile des proximalen Dünndarms entsprechende Mangelerscheinungen auftreten können.
- Das Jejunum ist insgesamt an Digestion und Absorption der meisten Nahrungsbestandteile sowie an der Flüssigkeitsresorption wesentlich beteiligt.
- Das Ileum ist für die Absorption von besonderer Bedeutung, da sowohl Vitamin B₁₂ als auch Gallensäureresorption exklusiv im Ileum stattfinden.
- Dem Ileum kommt bei der Flüssigkeitsresorption und Steuerung des intestinalen Transits eine zentrale Bedeutung zu.
- Das Ileum besitzt eine größere Kapazität zur Anpassung im Rahmen eines Kurzdarmsyndroms als das Jejunum.

Bei Unterschreiten der kritischen Resorptionsfläche werden in der Folge insbesondere Fette (einschließlich der fettlöslichen Vitamine) und Gallensalze unzureichend resorbiert. Die Malabsorption von Fettsäuren führt durch Bindung von Calcium an unresorbierte Fettsäuren zur vermehrten Resorption von Oxalat, da dieses normalerweise im Darm von Calcium gebunden wird.

Symptome/Klinik

In der akuten Phase nach Dünndarmverlust, die etwas 3–4 Wochen andauert, stehen meist ein ausgeprägter Flüssigkeitsverlust sowie metabolische Entgleisungen im Vordergrund. In der Anpassungsphase, die etwa 1–2 Jahre dauern kann, kommt es zu einer funktionellen Anpassung der verbliebenen Dünndarmanteile an die neuen Anforderungen. Eine suffiziente Anpassung ist am ehesten zu erwarten, wenn relevante Anteile des Ileums erhalten sind.

Die Diarrhoe bei Kurzdarmsyndrom ist multifaktoriell und sowohl durch beschleunigte Darmpassage, Steatorrhoe, Übertritt von Gallensalzen ins Kolon (chologene Diarrhoe) als auch verminderte Kapazität zur Flüssigkeitsregulation bedingt. Im Vordergrund steht klinisch außerdem die Malabsorption mit Gewichtsverlust, Vitamin-Mangelerscheinungen (insbesondere Vitamin B₁₂ und fettlösliche Vitamine) und Elektrolytentgleisungen. Auch ein klinisch relevanter Mangel an Spurenelementen (Zink, Selen u. a.) sowie an essentiellen Fettsäuren ist häufig. Durch die verminderte Resorption von Gallensalzen wird neben dem möglichen Auftreten einer chologenen Diarrhoe außerdem eine Cholelithiasis begünstigt. Die bei Verlust großer Anteile des proximalen Dünndarms auftretende Hypergastrinämie begünstigt das Auftreten einer Refluxösophagitis sowie peptischer Ulcera. Osteopenie, Osteoporose und Osteomalazie sowie sekundärer Hyperparathyreoidismus sind weitere Folgen der Malabsorption und insbesondere des Mangels an fettlöslichem Vitamin D. Das bei Kurzdarmsyndrom im Überschuss resorbierte Oxalat kann in der Niere zur Ausfällung von Calciumoxalat und damit Urolithiasis führen. Bei Notwendigkeit einer dauerhaften parenteralen Ernährung sind infektiöse Komplikationen durch implantierte Katheter (meist Port-Katheter) ein häufiges klinisches Problem. Eine weitere häufige Komplikation bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom ist die Hepatopathie bei parenteraler Ernährung, die bei bis zu 50 % aller Patienten unter langfristiger parenteraler Ernährung auftritt und sich als cholestatische Hepatopathie unterschiedlichen Schweregrades (bis zur Leberzirrhose) manifestiert.

Therapie

In der akuten Phase des Kurzdarmsyndroms sind eine ausreichende parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr sowie eine Stabilisierung des Säure-Basen-Status die wichtigsten Therapieziele. Aufgrund der Hypergastrinämie und gastralen Hypersekretion ist insbesondere in den ersten 6 Monaten außerdem eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren, z. B. Pantoprazol (2 × 40 mg/Tag i.v.) indiziert. Eine parenterale Ernährung sollte in der akuten Phase des Kurzdarmsyndroms von Beginn an eingeleitet und dann im Verlauf der ersten 2 Jahre in Abhängigkeit vom Erfolg der Anpassung des verbliebenen Dünndarms hinsichtlich ihrer Notwendigkeit reevaluiert werden. Die enterale Ernährung (siehe Tabelle 11.3.9, S. 998) sollte baldmöglichst gestartet werden. Dabei ist eine kontinuierliche Nahrungszufuhr über längere Zeiträume (z. B. nächtlich über Sonden) besonders effektiv. Alternativ können häufige kleine Mahlzeiten eingenommen werden. Bei in Kontinuität stehendem Kolon ist in der stabilen Phase des Kurzdarmsyndroms eine orale Diät mit komplexen Kohlenhydraten (ca. 60 % der Energiezufuhr) und einem reduzierten Fettanteil (ca. 20 % der Energiezufuhr) empfehlenswert. Zudem ist eine Erhöhung des Anteils

von mittelkettigen Triglyceriden (MCT-Fette) sinnvoll. Die Proteinzufuhr entspricht den allgemeinen Ernährungsempfehlungen, da dieser Anteil der Absorption in der Regel beim Kurzdarmsyndrom am wenigsten eingeschränkt ist. Die Zufuhr an Oxalat-reichen Lebensmitteln sollte beschränkt werden, insbesondere falls es bereits zur Entwicklung von Nierensteinen gekommen ist. Die Substitution von Pankreasenzymen ($3 \times 25\,000\text{--}40\,000$ IE/Tag p.o.) kann hilfreich sein, um die Fettverdauung und -resorption zu optimieren. Beim Kurzdarmsyndrom kommt es häufig auch zum Auftreten einer sekundären Laktoseintoleranz, so dass gegebenenfalls auf Laktose-haltige Nahrungsmittel verzichtet werden sollte. Der Einsatz löslicher Ballaststoffe ist ebenfalls in vielen Fällen hilfreich, sofern die Kolonfunktion erhalten ist. Um Flüssigkeitsverluste zu minimieren, sind sowohl die Zufuhr großer Mengen an hypertonen (z. B. Fruchtsäfte) als auch hypotonen Flüssigkeiten (z. B. Wasser, Tee, Kaffee, Alkohol) zu vermeiden.

Medikamentös kann die Peristaltik z. B. mit Loperamid (maximal 20 mg/Tag p.o.) und Tinctura opii 1 % (z. B. 3×5 Tropfen/Tag p.o.) gehemmt werden, so dass die Verweildauer des Speisebreis verlängert wird. In schweren Fällen, insbesondere bei Hypersekretion, kann auch eine Therapie mit Octreotid (z. B. $3 \times 50\text{--}200$ µg/Tag s.c.) in Erwägung gezogen werden. Bei chologischen Diarrhoen Gabe von Colestyramin (bis zu 3×4 g/Tag). Eine parenterale Substitution fettlöslicher Vitamine sowie von Spurenelementen ist erforderlich. In schweren Fällen des Kurzdarmsyndroms mit unzureichender Anpassung nach 1 Jahr kann das Glucagon-like peptid-2 (GLP-2)-Analog Teduglutid (Gabe täglich s.c. in Abhängigkeit vom Körpergewicht) die Abhängigkeit von einer parenteralen Ernährung verringern. Falls eine suffiziente Anpassung des Dünndarms trotz Ausreizung aller Maßnahmen nicht gelingt (z. B. kritische Dünndarmlänge unterschritten), ist in der Regel eine lebenslange parenterale Ernährungs- und Substitutionstherapie notwendig. In manchen Fällen ist die Indikation zur Dünndarmtransplantation zu prüfen.

Literatur

- O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM et al. *Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview*. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 6–10.
- DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. *Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1*. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1386–1395.
- Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M et al. *Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome*. Gut 2011; 60: 902–914.
- Vanderhoof JA, Langnas AN. *Short-bowel syndrome in children and adults*. Gastroenterology 1997; 113: 1767–1778.

3.12 Anorektale Erkrankungen

Zu den anorektalen Erkrankungen gehören das Hämorrhoidalleiden, die Perianalvenenthrombose, Kryptitis und Papillitis, der Rektumprolaps, Rektalabszess und Rektumfistel, Sinus pilonidalis, Analkondylome und das Analkarzinom.

Anatomie

Der Analkanal erstreckt sich von 2 cm oberhalb der Linea dentata bis zur perianalen Haut am Übergang zur behaarten Haut. Oberhalb der Linea dentata befindet sich Übergangsepithel, kranial davon ist der Analkanal mit Mukosa ausgekleidet, unterhalb der Linea dentata mit Plattenepithel ohne Haare und Drüsen. Der Analrand unterhalb des sogenannten Analkanals entspricht dem normalen Aufbau der Haut.

Symptome/Klinik

Organische oder funktionelle Störungen des Anorektums manifestieren sich meist mit charakteristischen Beschwerden, wie Störung der Feinkontinenz, Nässen, Pruritus, Schmerzen oder Blutung.

Diagnose

Die Inspektion der Analregion und die digital-rektale Untersuchung des Anus gehören zur körperlichen Untersuchung und erlauben in der Regel schon eine orientierende Einschätzung des Lokalbefundes und der Funktion des Schließmuskels.

Die Untersuchung des Rektums und des Analkanals mit starren Instrumenten erfolgt in Linksseitenlage, Knie-Ellenbogen- oder in Steinschnittlage (SSL). Die Untersuchung erfordert die Vorbereitung des Patienten mit einem (Mikro-)Klyisma. Im Rahmen der starren Rektoskopie können Veränderungen der Schleimhaut und der Analregion bis zu einer Höhe von ca. 15–20 cm untersucht werden (Tumoren, Polypen, Hämorrhoiden etc.).

Hämorrhoidalleiden

Definition

Die submukösen Gefäßkonvolute des über die Hämorrhoidalarterien versorgten Corpus cavernosum recti spielen eine wichtige physiologische Rolle bei der Feinkontinenz. Hämorrhoiden sind Erweiterungen dieses arteriovenösen Schwellkörpers der Analregion und liegen am oralen Ende des Analkanals typischerweise bei 3 sowie 7 und 11 Uhr in Steinschnittlage. Sie bilden sich durch Behinderung des venösen Abflusses meist bei zusätzlich vorliegender Bindegewebsschwäche.

Ätiologie/Pathogenese

Hämorrhoiden besitzt jeder Mensch als wichtiges Organ des Feinverschlusses im Enddarmbereich. Nur wenn diese sich erweitern und symptomatisch werden (prolabieren), spricht man von einem Hämorrhoidalleiden. Die Ursache dieser Erweiterung ist eine Bindegewebsschwäche, die auf Grund chronischer Obstipation, Übergewicht, Schwangerschaft, mangelnder Bewegung oder Laxantienabusus entsteht.

Symptome/Klinik

Leitsymptome sind in absteigender Reihenfolge: Blutung, Schmerzen, Pruritus und Prolaps.

Diagnose

Durch Inspektion (sichtbare prolabierte Knoten) und rektale Untersuchung allein können nur Hämorrhoiden III°-IV° diagnostiziert werden. Nur durch die starre Prokto-Rektoskopie können Hämorrhoiden sicher beurteilt und eingeteilt werden. In allen Stadien sieht man hierbei die typischen knotigen, leicht bläulichen, weichen Vorwölbungen im Bereich des Anoderms. Folgende Stadien werden eingeteilt:

Stadium I

Proktoskopisch sichtbare Hämorrhoiden mit Juckreiz, Blutungen und Nässen.

Stadium II

Spontan prolabierende Knoten bei der Defäkation, spontane Retraktion, Blutungen, Schmerzen, Juckreiz, Nässen, Fremdkörpergefühl und ein Gefühl der inkompletten Defäkation.

Stadium III

Prolaps und Schmerzen bei der Defäkation, noch reponibel, Symptome wie im Stadium II, zusätzlich beginnende Inkontinenz.

Stadium IV

- a** Akuter Hämorrhoidalprolaps, inkarziert und thrombosiert.
- b** Chronisch fibrosiert, irreponibel, Blutungen möglich, häufig Ekzem und Hygieneprobleme.

Differentialdiagnose: Rektumkarzinom, Analkarzinom, Perianalvenenthrombose, Condylomata acuminata/lata, Analprolaps, Marisken.

Therapie

Hämorrhoiden Grad I und II

- zunächst konservative Therapie mit guter Analhygiene (Kamillesitzbäder, Duschen oder Waschen nach jedem Stuhlgang), Stuhlregulierung, faserreiche Kost (gegebenfalls Quellmittel: z. B. Mucofalk® 2 × 1 Beutel oder Resource OptiFibre® etc.), Vermeidung von Pressen beim Stuhlgang, Gewichtsreduktion, Meidung blähender und stark gewürzter Speisen.
- bei Juckreiz adstringierende Suppositorien oder Salben (z. B. Faktu®, Posterisan® Supp., Ecural® Fettsalbe).
- bei persistierenden Beschwerden kann eine elastische Gummibandligatur nach Barron an der Basis der Hämorrhoidalknoten erfolgen. (*Cave:* Nachblutung bei zu tiefem Sitz des Gummibandes).
Alternativ sind die Sklerosierung oder die Infrakoagulation der Hämorrhoiden möglich.

Darm

Hämorrhoiden Grad III und IV

Operation:

- offene Hämorrhoidektomie nach Milligan-Morgan
- geschlossene Hämorrhoidektomie nach Parks
- Stapler-Hämorrhoidektomie
- Doppler-gesteuerte Umstechungsligatur

Postoperative Komplikationen: Blutung, Abszess, relative Inkontinenz (Stuhlschmierer)

Postoperative Nachbehandlung: Analhygiene, Sitzbäder, mildes Laxans.

Prognose

Die meisten Hämorrhoiden verbleiben im Stadium I und II und sind bei konsequenter Beckenbodengymnastik und Vermeiden von exzessivem Pressen beim Stuhlgang rückbildungsfähig. Wichtige Komplikationen sind Blutungen, Thrombosierung und Störungen der anorektalen Feinkontinenz.

Perianalvenenthrombose

Definition

Hier handelt es sich um akut auftretende Thrombosen in den subkutanen Venen des Analrandes, häufig nach aktiver Bauchpresse (Defäkation).

Synonyme: Perianalthrombose, perivenöses Hämatom, Analrandthrombose.

Ätiologie/Pathogenese

Erschwerte Defäkation bei Obstipation, schweres Heben, Schwangerschaft, Adipositas, chronische Obstipation, Kälte, langes Sitzen.

Symptome/Klinik

Klinisch imponieren kleine schmerzhafte livide verfärbte Knoten am äußeren Analrand. Sie können spontan exulzerieren und bluten. Sie können sich aber auch infizieren (im Sinne einer Phlebitis) und einen Abszess in diesem Bereich verursachen. Es ist ein akutes und teilweise sehr schmerzhaftes Krankheitsbild. Venöse Abflußstörungen bei Hämorrhoidal-leiden begünstigen eine Thrombosierung.

Plötzlich auftretender, schmerzhafter, prallelastischer, livider Knoten perianal (mit Epidermis bedeckt, in der Anocutanlinie). Starke Schmerzen beim Sitzen und beim Stuhlgang.

Diagnose

Häufig typischer Lokalbefund, rektale Untersuchung schmerzhaft.

Differentialdiagnose: inkarzierter Hämorrhoidalknoten (dann: Knoten mit Schleimhaut bedeckt).

Therapie

Therapie der Wahl ist die frühzeitige Stichinzision und Entleerung der Thromben in Lokalanästhesie. In der Nachbehandlung sollten auch hier stuhlerweichende und lokal schmerz-

stillende Maßnahmen ergriffen werden. Regelmäßige Analhygiene ist wichtig, um eine Infektion zu verhindern. Tägliche Kamillesitzbäder. Nichtbehandlung führt zur Mariskenbildung.

Analmarisken

Definition

Perianale schlaaffe, 0,5 bis 2 cm lange Hautfalten.

Ätiologie/Pathogenese

Häufig Residuen nach perianalen Venenthrombosen oder chronischer Analfissur. Im Gegensatz zu Hämorrhoiden füllen sie sich nicht beim Pressen.

Symptome/Klinik

Häufig symptomlos, Brennen und Nässen (erschwerter Reinigung des Anus), Analekzem, Pruritus ani, Stuhlschmierer.

Diagnose

Blickdiagnose

Differentialdiagnose: hypertrophierte Analpapille

Therapie

In der Regel keine.

Analfissur

Definition

Analfissuren sind schmerzhafte, längsverlaufende Schleimhaut-Einrisse des Analkanals. Die akute Analfissur ist ein anodermales Ulcus ohne Sekundärveränderung. Die chronische Fissur ist nicht allein durch die Krankheitsdauer definiert, sondern zeichnet sich *per definitionem* durch folgende Eigenschaften aus: Es findet sich ein Riss oder ein Ulcus mit unterminierten Rändern, einem Randwall sowie einer Vorpostenfalte.

Primäre Fissur: Schleimhauteinriss bei sonst intaktem Analkanal.

Sekundäre Fissur: Schleimhauteinriss nach vorangegangenen Operationen oder nach rezidivierenden Entzündungen.

Ätiologie/Pathogenese

Der Entstehungsmechanismus der Analfissur ist nicht restlos geklärt. Vorangegangene Kryptitiden und Überdehnung mit oberflächlichem Schleimhauteinriss durch zu harten Stuhlgang oder Fremdkörper sind mögliche Ursachen.

Symptome/Klinik

Typische Symptomtrias ist akuter Schmerzbeginn während oder nach der Defäkation, Blutung und Sphinkterspasmus. Schmerzbedingte Obstipation („outlet constipation“). Gelegentlich paradoxes Pressen beim Stuhlgang.

Darm

Diagnose

Die Anamnese ist typisch. Lokalisation überwiegend bei 6 Uhr in Steinschnittlage. Die Patienten sind häufig wegen der starken Schmerzen nicht digital-rektal untersuchbar, deshalb Sedierung und Lokalanästhesie (Lidocain Gel, bzw. auch Lidocain Lokalanästhesie Injektion oder im Extremfall: Proktoskopie in Narkose).

- Bei akuter Fissur: hochroter, längsverlaufender, blutiger Schleimhauteinriss
- Bei chronischer Fissur: längsverlaufender Schleimhautdefekt, außen begrenzt durch eine Mariske (sogenannte Vorpostenfalte), nach innen manchmal begrenzt durch eine hypertrophe Analpapille. Fissurgrund schmierig belegt und verhärtet.

Differentialdiagnose: luetischer Primärkomplex, Analkarzinom, Perianalvenenthrombose, Ulcus molle, Hämorrhoiden, anorektale Fisteln.

Therapie

- Akute Fissur: konservative Behandlung mit lokalanästhetischer Salbe (Anästhesin N 10 % Salbe, Xylocain 5 %) und Analdilatator, Nitroglycerinsalbe (z. B. Rectogesic®-Salbe) nach dem Stuhlgang, Laxantien, eventuell chirurgische Maßnahmen.
- Chronische Fissur: Zunächst auch konservativer Therapieversuch (siehe oben). Gegebenfalls chirurgische Therapie.
- Botulinumtoxin Injektion (insgesamt 20 Units) jeweils rechts und links in die vordere Kommissur des Musculus sphincter ani internus, gegebenenfalls unter endosonographischer Kontrolle. Nachteile: Schmerzhaftige Injektion, teurer Wirkstoff, passagere Inkontinenz möglich.

Rektumprolaps

Definition

Vorfall aller Rektumschichten aufgrund einer Beckenbodenschwäche. Häufig betroffen sind ältere untergewichtige Patienten, Mehrgebärende und Kinder < 3 Jahre.

Ätiologie/Pathogenese

Die Ätiologie des Rektumprolaps ist bis heute noch nicht geklärt. Prädispositionsfaktoren sind höheres Lebensalter, vaginale Geburten, chronische Obstipation, chronische Diarrhoe, Beckenbodendysfunktion und -defekte.

Symptome/Klinik

Sicht- und tastbarer Prolaps mit zirkulärer Schleimhautfaltung, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Blut- und Schleimabgang, Diarrhoe, Fremdkörpergefühl.

Komplikationen wie z. B. Inkarzeration, Ulzeration, Thrombose, Inkontinenz.

Diagnose

Inspektion: bei Rektumprolaps zirkuläre Schleimhautfalten, Zunahme des Prolapses durch Bauchpresse.

Differentialdiagnose: großer Rektumpolyp, Analprolaps (radiäre Schleimhautfalten!).

Einteilung des Rektumprolaps

- Grad 1 Invagination nur beim Pressen
- Grad 2 Sichtbar mit spontaner Reposition
- Grad 3 Sichtbar, manuelle Reposition möglich
- Grad 4 Reposition nicht möglich

Therapie

Grad 1 und 2: ballaststoffreiche Kost, Stuhlregulierung.

Grad 3 und 4: chirurgische Therapie.

Kryptitis und Papillitis

Definition

Am Übergang zwischen Analkanalschleimhaut und Rektumschleimhaut (Linea dentata) finden sich als Reste der Analmembran Krypten und Papillen unterschiedlicher Tiefe und Größe, die sich entzünden können.

Ätiologie/Pathogenese

Durch Kotstauungen können entzündliche Veränderungen der Krypten und Papillen entstehen.

Symptome/Klinik

Schmerzen bei der Defäkation und dumpfer Dauerschmerz, Brennen und Nässen, Pruritus ani. Als Komplikationen können Analabszess, Fistelbildung, Fissurbildung, Analpolyppildung (hypertrophe Analpapillen) auftreten.

Diagnose

Rektale Untersuchung (tastbare Papillen, schmerzhaft Krypten).

Proktoskopie: hypertrophe Papillen, entzündete Krypten, Ödem, Blutungsneigung.

Therapie

Stuhlregulierung, Analhygiene, bei persistierenden oder rezidivierenden Beschwerden erfolgt die Spaltung der Krypten und Abtragung der hypertrophen Papillen. Hypertrophe Analpapillen sollten chirurgisch behandelt werden.

Perianalekzem

Definition

Das Perianalekzem ist eine der häufigsten proktologischen Erkrankungen und stellt eine Begleiterscheinung verschiedener Grunderkrankungen dar.

Während das akute Ekzem eher scharf begrenzt ist, zeigt das chronische Ekzem eine unscharfe Abgrenzung zur Umgebung.

Darm

Ätiologie/Pathogenese

Hämorrhoiden mit Störungen der Feinkontinenz; Kontaktekzem durch Seifen, Toilettenpapier, Waschmittel, Intimspray; Begleitsymptom bei anorektalen Erkrankungen.

Symptome/Klinik

Das klinische Bild ist geprägt von einer flächenhaft entzündlichen Reaktion der Oberhaut mit Rötung, Schwellung, Papeln, Bläschen, Kratzeffekten, aber niemals Schuppen.

Die Symptomatik wird bestimmt durch einen mehr oder minder ausgeprägten Pruritus ani, Brennen, Nässen und Wundsein.

Differentialdiagnose: Morbus Bowen, Morbus Paget, Psoriasis, Mykosen. Ausschluss einer parasitären Erkrankung (z. B. Oxyuriasis).

Therapie

Behandlung der Grundkrankheit, lokal kortisonhaltige Salbe (Ultralan®) und z. B. Procto-Kaban®-Supp. 1–3 × täglich oder Posterisan® Supp 1–3 × täglich für 2–3 Wochen. Sitzbäder mit Kamilloosan® oder Tannolact®. Analhygiene. Bei Anogenitalcandidose gegebenenfalls Canesten® Salbe.

Anorektalabszess

Definition

Es handelt sich hierbei um eine im perianalen Bereich lokalisierte Abszedierung (siehe Abb. 3.12.1).

Ätiologie/Pathogenese

Häufig ausgehend von einer Kryptitis und Proktitis; die Abszedierung erfolgt in unterschiedlicher Lokalisation.

Symptome/Klinik

Fieber und starke Schmerzen (Patient kann meist nicht sitzen), häufig schmerzhaft gerötete, fluktuierende Vorwölbung in der Anorektal- oder Glutaecalregion, Spannungsgefühl, allgemeines Krankheitsgefühl.

Diagnose

- Typische Klinik
- Labor: Leukozytose, CRP erhöht.
- Rektale Untersuchung: in der Regel schmerzhafte fluktuierende Resistenz, gelegentlich tastbare indurierte Fistelöffnung
- Proktoskopie/Rektoskopie: primäre und sekundäre Fistelöffnung, submuköser Abszess, Kryptitis. Die Untersuchung ist wegen der erheblichen Schmerzen meist nur in Sedierung/Narkose möglich.
- Perianale Sonographie.

Differentialdiagnose: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa.

Therapie

Dringliche interventionelle Entlastung.

- Bei äußerer Schwellung stets Entlastung in Spinalanästhesie oder Allgemeinnarkose vornehmen: perianale zirkuläre Inzision in Steinschnittlage und über dem Punctum maximum unter Beachtung des Musculus sphincter externus, stumpfe Erweiterung, Wundabstrich, Tamponade.
- Einige Tage später in Narkose Fistelsuche und Markierung; bei ausgedehntem Befund kann die zusätzliche Anlage eines protektiven Anus praeter angezeigt sein.
- Im sehr frühen Stadium kann Inzision der Schleimhaut und des Musculus sphincter internus vom Analkanal her ausreichen.

Postoperative Behandlung: tägliche Spülung, Sitzbäder, Drainage, antibiotische Therapie. Nach jedem Stuhlgang duschen, Stuhlregulierung.

Anorektalfistel

Definition

Die Fistel ist ein eitrig sezernierender, epithelialisierter Kanal, der vom Anus zur Hautoberfläche führt.

Ätiologie/Pathogenese

Meist ausgehend von einer Kryptitis. Fisteln können prinzipiell zwischen allen Organen und der Haut vorkommen. Sie können zu multiplen Komplikationen führen: Abszess, Urosepsis, Scheideninfekte, Inkontinenz.

Die Erkrankung tritt gehäuft bei Patienten mit Morbus Crohn auf oder verbleibt als Residuum eines periproktischen Abszesses. Eine Fistel kann aber auch Ursache eines periproktischen Abszesses sein.

Symptome/Klinik

Nässen und Brennen in der Analregion, Pruritus, eitrige Sekretion, Fieber. Intervallschmerz nach der Defäkation. Wäscheverschmutzung.

Komplikationen: Abszedierung, Sepsis.

Diagnose

Palpation: eventuell strangförmige Verhärtungen tastbar. Proktoskopie und Rektoskopie: Nachweis der Fistelöffnung. Fistelmarkierung durch einen Faden, der in den Fistelkanal eingezogen wird. Gegebenenfalls Darstellung des Fistelverlaufs mit wasserlöslichem Röntgenkontrastmittel (z. B. Solustrast) unter Durchleuchtung, sensitivste Methode ist die Magnetresonanztomographie.

Die Fisteln weisen einen unterschiedlichen anatomischen Verlauf auf. Man unterscheidet submuköse, transsphinkteräre, intersphinkteräre, suprasphinkteräre und extrasphinkteräre Fisteln, die teilweise fuchsbauartig verzweigt sein können (siehe Abb. 3.12.1).

Einteilung der Anorektalfisteln

- Innere inkomplette Fistel: Es ist nur eine Fistelöffnung in der Schleimhaut oder perianalen Haut sichtbar.
- Komplette Fistel: Es besteht ein durchgehender Fistelgang zwischen Schleimhaut und Haut.
- Äußere inkomplette Fistel: Es besteht eine Fistelöffnung ohne Anschluß an das Darm-lumen.

Therapie

Konservativ:

Fadeneinlage, gegebenenfalls Antibiose mit Metronidazol über 3–4 Wochen.

Operativ (Sanierung):

Spaltung der gesamten Fistel in einem erfahrenen Zentrum.

Zurückhaltung bei Morbus Crohn, die Fisteln können hier bei Therapie der Grunderkrankung spontan ausheilen.

Mögliche Komplikationen sind:

Inkontinenz bei zu großzügiger Spaltung der Sphinktermuskulatur, Rezidivfistel.

Postoperative Nachbehandlung: Wie nach Spaltung eines periproktischen Abszesses. Wundtaschen bis zur vollständigen Abheilung immer offen halten (spreizen).

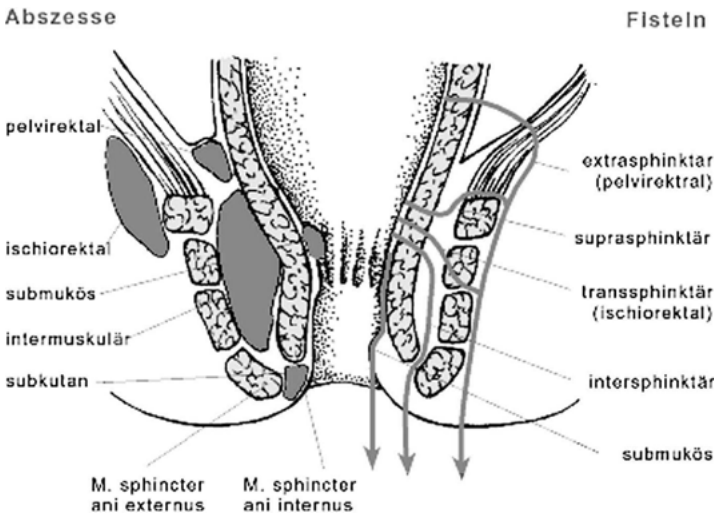


Abb. 3.12.1: Lokalisation von Fisteln und Abszessen im Anorektum.

Sinus pilonidalis

Definition

Angeborene Dermoidzyste mit Einbeziehung von Haut und Hautanhangsgebilden oder bedingt durch Mazeration der Haut im Sakralbereich („Jeep-disease“). Häufigste Lokalisation ist die Kreuz- und Steißbeinregion. Meist sind junge, stark behaarte Männer betroffen.

Ätiologie/Pathogenese

Ein Sinus pilonidalis resultiert aus Haareinsprießungen, die durch einen Drillbohrereffekt unter die Haut getrieben werden und oft als ganzes Büschel aus der Primäröffnung herausgezogen werden können. Subkutan induzieren sie einen Abszess, der sich neben der Rima ani darstellen läßt.

Symptome/Klinik

Rezidivierende Infektion mit Rötung, Schmerz, Schwellung, eitriger Sekretion, Fieber und Schüttelfrost.

Komplikationen

Abszedierung, Rezidive.

Diagnose

Typischer Lokalbefund, Fistelöffnung mit Sekretion. Differentialdiagnose: Analfistel, Steißbeinteratom.

Therapie

Nach Anspritzen der Fistelöffnung mit z. B. Methylenblau erfolgt die ausgedehnte Exzision bis zur Sakralfaszie und offene Wundbehandlung (sekundäre Wundheilung über mehrere Wochen!).

Analkarzinom

Siehe Kapitel 8.8.

Analkondylome

Definition

Condylomata acuminata (spitze Kondylome oder Feigwarzen) sind die häufigsten benignen Tumoren des äußeren Genitoanalbereiches. Es handelt sich um stecknadelkopfgroße, bis mehrere Zentimeter große Papeln rötlicher, grau-bräunlicher oder weißlicher Farbe. Condylomata acuminata treten meistens in Vielzahl auf, neigen zur Beetbildung und können gelegentlich riesenhafte Tumorkonglomerate ausbilden (Condylomata gigantea).

Ätiologie/Pathogenese

Außer durch Geschlechtsverkehr ist eine Übertragung durch Schmierinfektionen, durch gemeinsames Baden und möglicherweise auch durch kontaminierte Gegenstände möglich.

Kondylome sind virusinduziert; in der Regel enthalten sie HPV-6 oder HPV-11-DNA (HPV = humanes Papillomavirus), manchmal auch das onkogene HPV-16. Die Durchseuchung der sexuell aktiven Bevölkerung mit verschiedenen HPV-Typen im anogenitalen Bereich ist mit geschätzten 60 % HPV-Antikörper-Trägern hoch. Die Inzidenz der Kondylome in

Darm

der Bevölkerung beträgt ca. 0,1 %. Die aktuell ab einem Alter von 9 Jahren möglichst frühzeitig empfohlene HPV-Impfung (z. B. mit dem 9-valenten Impfstoff Gardasil) ist auch in der Prävention der Kondylome wirksam.

Symptome/Klinik

Die Kondylome verursachen keine Schmerzen, manchmal Juckreiz und geringe Blutungen, die nur als Spuren am Toilettenpapier registriert werden. Manchmal werden die Kondylome überhaupt nicht bemerkt, vor allem bei intraanaler oder auch intrarektaler Manifestation.

Diagnose

Blickdiagnose.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Erscheinungsform und kann konservativ oder auch operativ erfolgen. Zur Verfügung stehen hierbei:

Podophyllotoxin

Podophyllotoxin 0,5 % Lösung wird vom Patienten mittels eines Wattetupfers, Podophyllotoxin 0,15 % Creme mit dem Finger zweimal täglich über drei Tage auf die anogenitalen Warzen aufgetragen. Anschließend vier Tage Pause. Wiederholung bis zu maximal vier Zyklen. Maximal therapierbare Warzenfläche: 10 cm², maximale Tagesdosis: 0,5 ml. Insbesondere empfehlenswert bei noch nicht behandelten Kondylomen: Podophyllotoxin 0,15 % Creme ist zur Therapie externer genitaler Warzen bei Frauen und Männern zugelassen. Podophyllotoxin 0,5 % Lösung ist nur bei Männern zugelassen.

Imiquimod 5 % Creme

Lokaltherapie der Kondylomwarzen dreimal pro Woche nachts bis zu maximal 16 Wochen. Es wird empfohlen, das behandelte Areal 6 bis 10 Stunden später mit Wasser abzuwaschen. Empfehlenswert bei noch nicht behandelten Genitalwarzen der genitalen und perianalen Haut, besonders der Schleimhautareale bzw. des Haut-Schleimhautübergangs. Vorteil: Geringe Rezidivrate von weniger als 20 %. Nachteil: lange Behandlungsdauer, Preis.

Lokale adjuvante Interferon beta-Gel Therapie nach Abtragung genitoanaler Warzen

Die Lokaltherapie nach Abtragung externer analer Kondylome mit dem Elektrokauter oder CO₂-Laser besteht im fünfmaligen Auftragen von Interferon beta-Gel (0,1 Mio. I.E./g Gel) pro Tag über die Dauer von vier Wochen. Maximal therapierbare Warzenfläche ≤ 10 cm². Empfehlenswert bei rezidivierenden Kondylomen.

Kontraindikationen und Probleme der Selbsttherapie

Podophyllotoxin, Imiquimod und Interferon beta sind während der Schwangerschaft kontraindiziert und nicht für Schleimhäute zugelassen. Bei Behandlung multipler Warzen im Analbereich mit Podophyllotoxin oder Imiquimod kann es zu schmerzhaften Erosionen kommen. In diesem Fall ist eine Lokalbehandlung erforderlich.

Trichloressigsäure (bis zu 85 %)

Trichloressigsäure ist eine starke Säure, die zu Zellnekrosen führt. Trichloressigsäure wird mit einem Wattetupfer auf die Warzen aufgebracht. Sehr gute Resultate werden bei kleinen,

weichen Condylomata acuminata im Schleimhautbereich erzielt. Wiederholung der Therapie im wöchentlichen Abstand. Nachteil: Brennen und Schmerzen. Vorteil: Abheilung ohne Narbenbildung. Sichere Anwendung während der Schwangerschaft. Nur in kleinsten Mengen einsetzen. Bei übertriebenem Einsatz ist die Neutralisation mit Natriumbicarbonat nötig.

Kryotherapie

Kälteanwendung mit flüssigem Stickstoff im offenen Verfahren (Sprayverfahren bzw. Wattetupfer) oder über Kontaktkryotherapie (geschlossenes Verfahren Kryoprobe mit CO₂, N₂O, N₂). Wiederholung der Therapie wöchentlich bis zweiwöchentlich.

Vorteil: geringe Kosten, einfache Handhabung, kaum Langzeitkomplikationen.

Nachteil: Initial lokale Komplikationen, Rezidive sind häufig (bis zu 75 %).

Chirurgische Verfahren

Chirurgische Verfahren können als primäre Therapie angewendet werden.

Literatur

Kersting S, Berg E. *Situationsadaptierte Therapie des Hämorrhoidenleidens*. Zentralbl Chir 2015; 140: 651–659.

Amato A, Bottini C, De Nardi P et al. *Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: a consensus statement developed by the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR)*. Tech Coloproctol. 2015; 19: 595–606.

3.13 Obstipation

Definition

Für die Diagnose einer Obstipation müssen innerhalb der letzten 12 Monate in drei Monaten mindestens 2 oder mehr der folgenden Kriterien zutreffen (ROM-Kriterien, Kriterien 1–5 bei mindestens 25 % der Defäkationen):

- 1 Pressen zur Stuhlentleerung
- 2 Harter Stuhlgang
- 3 Gefühl der unvollständigen Entleerung
- 4 Gefühl der anorektalen Blockierung
- 5 Manuelle Unterstützung
- 6 Weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche

Ätiologie/Pathogenese

Die Prävalenz der Obstipation beträgt etwa 8 % für Männer und 20 % für Frauen.

Funktionelle (extrakolische) Obstipation

- Habituelle Obstipation (faserarme Ernährung, mangelnde Flüssigkeitszufuhr, mangelnde Bewegung)

Darm

- Neurologische und psychiatrische Ursachen (z. B. Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Depression)
- Endokrinologische und metabolische Ursachen (z. B. Diabetes mellitus, Gravidität, Hypothyreose, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Hypokaliämie, Hyperkaliämie)
- Medikamente (Analgetika, Antazida, Anticholinergika, Antikonvulsiva, Antidepressiva)

Slow-Transit Obstipation

- Erkrankungen des enterischen Nervensystems (z. B. autonome Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, Morbus Hirschsprung, Chagas-Krankheit)
- Megakolon/Megarektum
- Chronische intestinale Pseudoobstruktion
- Reizdarmsyndrom
- Mechanische Obstruktion (Tumoren, Divertikulitis, Hernie, Briden, Intussuszeption)

Outlet-Obstruktion = Entleerungsstörung

- Funktionell (Beckenbodendyssynergie, Spastik, psychogene Ursachen, gestörte autonome Innervation, paradoxes Pressen)
- Morphologisch-organisch (Myopathie des Musculus sphincter ani internus, dorsale Sphinkterdysplasie, anorektale Stenose, Analfissur, Morbus Hirschsprung, Enterozele, Rektozele, Rektumschleimhautprolaps, obstruierender Tumor)

Symptome/Klinik

Siehe ROM-Kriterien in der Definition.

Diagnose

Siehe Kapitel 4.13 (Funktionsdiagnostik).

Therapie

- Kausale Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung
- Ernährungstherapie: Ballaststoffreiche Ernährung, ausreichend Flüssigkeit
- Biofeedbacktraining: Therapie der funktionellen Outlet-Obstruktion
- Klysmen, gasbildende Zäpfchen: Konservative Therapie einer Rektozele, Intussuszeption oder des ventralen Rektummukosaprolaps
- Laxantien:
 - Quell- und Ballaststoffe: Leinsamen, OptiFibre®, Plantago ovata (Mucofalk® 2 × 1 Beutel täglich)
 - Osmotisch wirkende Laxantien: Polyethylenglykol (Movicol®, 1–3 Beutel täglich), Laktulose (Bifiteral®, 3 × 5–20 ml/Tag), Laktitol (Importal®, 2 × 1 Beutel täglich)
 - Diphenylmethanderivate: Bisacodyl (Dulcolax® 1–2 × 5 mg/Tag), Natriumpikosulfat (Laxoberal® 1–2 × 5 mg/Tag)

- **Operative Therapie:** Mechanische Obstruktion, konservativ nicht beherrschbare Rektozele oder Intussuszeption, Rektumschleimhautprolaps, Morbus Hirschsprung

Literatur

Andresen V, Enck P, Frieling T et al. *S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*. Z Gastroenterol 2013; 51: 651–672.

3.14 Anale Inkontinenz

Definition

Stuhlinkontinenz ist das Unvermögen, Fäzes willentlich zurückzuhalten.

Ätiologie/Pathogenese

Die Prävalenz beträgt etwa 1,5 %. Nach den zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen wird folgende Einteilung getroffen:

- **Veränderte Stuhlkonsistenz**
 - Irritables Kolon
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankung
 - Strahlenenteritis
 - Malabsorption
- **Gestörte Kapazität und Compliance des Rektums**
 - Verändertes Rektumreservoir (Zustand nach Operation, Ileumpouch)
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
 - Kollagenosen
 - Rektumtumoren
 - Strahlenproktitis
- **Störungen des Beckenbodens**
 - Beckenbodendeneration (Pudendusneuropathie, Beckenbodensenkung)
 - Kongenitale Schäden (Analatresie, Spina bifida, Myelomeningozele)
 - Rektumprolaps
- **Störung des Sphinkterapparates**
 - Sphinkterdefekt (Geburtstrauma, anorektale Chirurgie, Fisteln, Pfählungsverletzung)
 - Sphinkterdegeneration (Internusklerose, Hypotrophie)
 - Tumor (infiltrierendes Rektumkarzinom, Analkarzinom)
 - Lokale Entzündung (Morbus Crohn)
- **Gestörte Sensibilität**
 - Neurologische Ursachen (Rückenmarks- und Plexusschädigung, Neuropathie, Demenz)
 - Überlaufinkontinenz bei Koprostatose

Darm

Nach der Ausprägung der Symptomatik wird folgende Graduierung unterschieden:

Stuhlinkontinenz Grad I = Unfähigkeit, Winde zu kontrollieren

Stuhlinkontinenz Grad II = Unvermögen, flüssigen Stuhl zurückzuhalten

Stuhlinkontinenz Grad III = Normal geformter Stuhl kann nicht zurückgehalten werden

Diagnose

Siehe Kapitel 4.13 (Funktionsdiagnostik)

Therapie

- Kausale Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung
- Versuch mit Ballaststoffen: OptiFibre®, Plantago ovata (Mucofalk® 2 × 1 Beutel täglich) bei weicher Stuhlkonsistenz
- Gasbildende Zäpfchen (Lecicarbon®): Symptomatische Therapie bei verminderter Kapazität und Compliance des Rektums
- Biofeedbacktraining: Steigerung der Kontraktionskraft des Musculus sphincter ani externus und/oder der Aktivität des Musculus sphincter ani internus
- Operative Therapie: Bei Vorliegen eines Sphinkterdefekts (postpartum, posttraumatisch, postoperativ): Sphinkterrekonstruktion, gegebenenfalls Sphinkterersatz (Gracilisplastik, „artificial bowel sphincter“).
- Loperamid bei weicher/flüssiger Stuhlinkontinenz

Literatur

Alavi K. *Fecal Incontinence: Etiology, Diagnosis, and Management*. J Gastrointest Surg. 2015; 19: 1910–1921.

3.15 Reizdarmsyndrom

Definition

Die Diagnose eines Reizdarmsyndroms kann gestellt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- länger als 3 Monate anhaltende darmbezogene Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen), die in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen
- es besteht eine relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität
- es liegen keine anderen Krankheiten vor, die die Beschwerden erklären können

Diese, der Leitlinie der DGVS entsprechenden Kriterien unterscheiden sich von den älteren Rom III-Kriterien durch die Forderung einer relevanten Beeinträchtigung der Lebensqualität und Verzicht auf die Forderung nach obligatem Vorhandensein von Stuhlgangsveränderungen.

Ätiologie/Pathogenese

Letztlich sind Ätiologie und Pathogenese des Reizdarmsyndroms noch nicht eindeutig geklärt und sind wahrscheinlich nicht bei allen Patienten einheitlich. Störungen der in-

testinalen Barriere, Änderungen der Darmflora, Motilitäts- und Sekretionsstörungen sowie der viszeralen Sensibilität und des enteralen Immungleichgewichts wurden beschrieben. Die Auslösung einer Reizdarmsymptomatik durch einen gastrointestinalen Infekt ist möglich (postinfektiöses Reizdarmsyndrom) und die postinfektiösen Beschwerden können über viele Monate bestehen.

Symptome/Klinik

Chronische abdominelle Beschwerden unterschiedlicher Art, z. B. Meteorismus, Schmerzen, Diarrhoe oder Obstipation, gelegentlich auch im Wechsel, die in der Regel mit Stuhl-gangsveränderungen einhergehen und sich häufig nach der Defäkation bessern.

Diagnose

Eine mit dem Reizdarmsyndrom vereinbare Anamnese (Art und Ausmaß der Beschwerden) und der Ausschluss je nach Beschwerdebild in Frage kommender Differentialdiagnosen durch gezielte Untersuchungen erlauben die Diagnose eines Reizdarmsyndroms. In jedem Fall sind die körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen (Blutbild, BSG, CRP, Urinstatus, gegebenenfalls Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Leber- und Pankreasenzyme, TSH, Blutzucker, HbA1c, Stuhl-Mikrobiologie, Transglutaminase-AK, Calprotectin/Lactoferrin im Stuhl) und die Abdomensonographie inklusive eines gynäkologischen Ultraschalls angezeigt. Die weiteren Untersuchungen erfolgen je nach Art, Ausmaß und Dauer der Symptome sowie Alter und Situation des Patienten. Bei Erwachsenen sollte in der Regel eine Koloskopie durchgeführt werden. Insbesondere bei Vorliegen einer Diarrhoe ist eine umfassende Diagnostik mit ÖGD (glutensensitive Enteropathie?), Koloskopie, gegebenenfalls MR Sellink (chronisch entzündliche Darmerkrankung?) und Wasserstoff-Atemtests zum Ausschluss einer Kohlenhydratmalabsorption sowie einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms notwendig.

Haben Abklärungsuntersuchungen vollständig stattgefunden und zur Diagnose Reizdarmsyndrom geführt, müssen bei fehlendem Symptomwandel Wiederholungsuntersuchungen nicht durchgeführt werden.

Therapie

Grundlage ist die verständliche Erläuterung der Diagnose und ein auch für den Patienten nachvollziehbarer hinreichender Ausschluss der differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungen. Die medikamentöse Therapie erfolgt symptomorientiert und probatorisch, d. h. bei fehlendem Erfolg muss diese nach spätestens 3 Monaten umgestellt oder abgesetzt werden. Zur Auswahl der Medikamente erfolgt eine Einteilung des Reizdarmsyndroms in Subtypen je nach prädominantem Symptom.

- Symptomorientierte Therapie bei Schmerzen:
 - Spasmolytika (z. B. Butylscopolamin 3–5 × 10 mg/Tag, Mebeverin 3 × 135 mg/Tag)
 - Meiden peripherer Analgetika, keine Opiode
 - Trizyklische Antidepressiva, z. B. Amitriptylin 50 mg/Tag in einschleichender Dosierung, und selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, z. B. Paroxetin

20 mg/Tag, in einschleichender Dosierung, können bei Erwachsenen mit Reizdarmsyndrom zur Therapie von Schmerzen eingesetzt werden

- Probiotika können eingesetzt werden
- Antibiotika (z. B. Rifaximin), Pregabalin/Gabapentin und Aloe vera sollten zur Therapie von Schmerzen beim Reizdarmsyndrom eher nicht eingesetzt werden (fehlende Wirksamkeit oder fehlender Nachweis der Wirksamkeit bei potenziellen relevanten Nebenwirkungen)
- Symptomorientierte Therapie bei Diarrhoe:
 - Loperamid nach Bedarf, bis $5-8 \times 2$ mg/Tag.
 - lösliche Ballaststoffe/Quellmittel, z. B. Flohsamenschalenpräparate (u. a. in Mukofalk®, Metamucil®) und Pektine (u. a. in Aplona®)
 - Colestyramin bis 4×4 g pro Tag
 - Probiotika, z. B. Mutaflor® 1-2 Kapseln/Tag
 - eher nicht verwendet werden sollten Antibiotika, Aloe vera, traditionelle chinesische Medizin
- Symptomorientierte Therapie bei Obstipation:
 - lösliche Ballaststoffe, z. B. Flohsamenschalenpräparate (u. a. in Mukofalk®, Metamucil®)
 - osmotische Laxantien vom Macrogoltyp
 - Prucaloprid (z. B. Resolor®) 1×2 mg/Tag in therapieresistenten Fällen
 - Domperidon sollte wegen widersprüchlicher Studienergebnisse bei dieser Indikation nicht verwendet werden
 - Antibiotika sollten nicht eingesetzt werden
 - Probiotika können versucht werden
 - Spasmolytika (s.o.)
- Symptomorientierte Therapie bei Meteorismus:
 - Probiotika, z. B. Mutaflor® 1-2 Kapseln/Tag
 - Simeticon, z. B. Simethicon-Ratiopharm® Kautabletten $3-4 \times 85$ mg/Tag
 - Carmenthin® 2×1 Kapsel
 - Rifaximin $2-3 \times 200-400$ mg/Tag für 1-2 Wochen in therapieresistenten Fällen
 - Cholinergika/Parasympatikomimetika, Pankreasenzyme und Analgetika sollten nicht eingesetzt werden
 - Trizyklische Antidepressiva und Serotoninwiederaufnahmehemmer sollten nicht zur Therapie von (schmerzlosen) Blähungen eingesetzt werden

Literatur

Layer P, Andresen V, Pehl C et al. *S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*. Z Gastroenterol 2011; 49: 237-293.

3.16 Pneumatosis intestinalis

Definition

Lufteinschlüsse in der Darmwand werden als Pneumatosis intestinalis bezeichnet. Sie können primär (15 %) und sekundär zu anderen, meist schwer verlaufenden, Darmerkrankungen auftreten, z. B. bei Mesenterialischämie oder nekrotisierender Enterokolitis.

Ätiologie/Pathogenese

Die Entstehung der Pneumatosis intestinalis ist nicht vollständig geklärt. Eine Rolle spielen wahrscheinlich mukosale Defekte, insbesondere bei den sekundären Formen, die den Eintritt von Gas aus dem Darmlumen in die Darmwand ermöglichen. Die vermehrte intraluminal Gasproduktion, z. B. unter der Behandlung mit Acarbose, kann durch den resultierenden erhöhten intraluminalen Druck auch zum Übertritt von Darmgas durch die primär intakte Mukosa führen.

Symptomatik/Klinik

Patienten mit primärer Pneumatosis intestinalis sind meistens beschwerdefrei und die Lufteinschlüsse werden als Zufallsbefund endoskopisch oder radiologisch diagnostiziert. Mögliche Symptome bei ausgeprägtem Befund sind abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Diarrhoe, Obstipation und Hämatochezie. Komplizierend können in ca. 3 % der Fälle eine Obstruktion des Darmlumens, Volvulus, Invagination, ein Pneumoperitoneum und Blutungen auftreten.

Im Falle der sekundären Pneumatosis intestinalis dominieren die Symptome der Grunderkrankung.

Diagnose

Die Pneumatosis intestinalis ist grundsätzlich in allen bildgebenden Verfahren (Röntgenbild des Abdomens, Abdomensonogramm, Computertomographie, Magnetresonanztomographie) und endoskopisch (siehe Farbtafel 13.13) sichtbar. Bei Erstdiagnose der Pneumatosis intestinalis sollte eine CT- oder MRT-Untersuchung erfolgen, um Ausdehnung und mögliche Ursachen des Befundes zu erkennen.

Therapie

Asymptomatische Patienten mit primärer Pneumatosis intestinalis bedürfen keiner Therapie. Bei klinischer Symptomatik durch die Erkrankung kann eine antibiotische Therapie zur Reduktion der gasbildenden Darmflora versucht werden, z. B. mit Metronidazol 3 × 500 mg/Tag. Bei einzelnen größeren Luftinschlüssen kann auch die endoskopische Punktion der Luftkammern erwogen werden. Bei schweren Komplikationen der Pneumatosis wie Volvulus oder Invagination ist in der Regel eine chirurgische Therapie notwendig.

Bei Patienten mit sekundärer Pneumatosis intestinalis steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund.

Endoskopie und Funktionsdiagnostik

Endoskopie und Funktionsdiagnostik

4.1	Aufklärung vor endoskopischen Untersuchungen	129
4.2	Vorbereitung von endoskopischen Untersuchungen und Sedierung	133
4.3	Endoskopie bei Patienten mit Koagulopathie	140
4.4	Endoskopie bei Patienten mit implantiertem Schrittmacher oder implantierbarem Kardioverter-Defibrillator	145
4.5	Endoskopie bei Patienten mit Prionenerkrankungen	148
4.6	Perkutane endoskopische Gastrostomie und Jejunostomie	151
4.7	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie und perkutane transhepatische Cholangiographie	156
4.8	Bougierung, Dilatation, Stents und Endo-Sponge-Verfahren	159
4.9	Polypektomie, endoskopische Mukosaresektion und endoskopische Submukosadisektion	163
4.10	Chromoendoskopie	168
4.11	Gastrointestinale Blutung	171
4.12	Atemteste	178
4.13	Funktionsdiagnostik	186

4.1 Aufklärung vor endoskopischen Untersuchungen

Bedeutung

Der endoskopische Eingriff stellt strafrechtlich eine Körperverletzung sowie zivilrechtlich ein Delikt dar. Beide bleiben nur dann sanktionslos, wenn der Patient vorher sein Einverständnis erklärt hat (Rechtfertigungsgrund).

Für den gesamten Rechtfertigungsgrund trägt der Arzt in einem Zivilprozess die Beweislast. Er muss also die Wirksamkeit der Aufklärung und Einwilligung des Patienten sowohl in inhaltlicher als auch zeitlicher Hinsicht beweisen können.

Elemente der sogenannten Selbstbestimmungsaufklärung

Die Selbstbestimmungsaufklärung dient dazu, die sogenannte Patientenautonomie zu wahren. Sie gliedert sich in Diagnose-, Verlaufs- und Risikoaufklärung.

Im Rahmen der *Diagnoseaufklärung* ist es ärztliche Aufgabe, den Patienten über den Grund, die Dringlichkeit und Bedeutung des geplanten Eingriffs für die Behandlung aufzuklären (Indikation).

Die *Verlaufsaufklärung* erstreckt sich auf die Art, den Umfang und die Durchführung des endoskopischen Eingriffs, ohne dass technische Einzelheiten dargelegt werden müssen.

Dabei ist auch über eventuelle Schmerzen oder vom Patienten nicht zu erwartende Beschwerden während oder nach dem Eingriff aufzuklären. Auch gehören Informationen über Diagnostik- und Behandlungsalternativen zur Aufklärung. Dies ist allerdings nur dann der Fall, wenn eine gleichwertige Behandlungs- oder Diagnostikmöglichkeit zur Verfügung steht. Zur Verlaufsaufklärung gehört auch die Aufklärung über sichere Behandlungsfolgen, wie z. B. das Verbleiben von Fremdkörpern (Metallstents, Plastikprothesen). In diesem Fall ist bei entsprechenden Medizinprodukten darauf hinzuweisen, dass ein entsprechendes Dokument, das die Herkunft und Art des implantierten Fremdkörpers genau festhält, ausgehändigt wird (Implantatpass).

Mit der *Risikoauflklärung* sollen dem Patienten nicht sicher vermeidbare Gefahren des Eingriffs vor Augen geführt werden. Über typische Risiken des endoskopischen Eingriffs ist unabhängig von der Komplikationsrate aufzuklären. Bei jeder Untersuchung ist über das Risiko von

- Wandverletzung
- Perforation
- Blutung
- Infektion

aufzuklären. Bei jeder endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) muss über das Risiko einer Pankreatitis aufgeklärt werden.

Über atypische gravierende Risiken muss nur im Falle einer besonderen individuellen Gefährdung aufgeklärt werden. Dies sind z. B.:

- kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit
- Laryngospasmus bei vorbestrahlten Patienten.

Die sogenannte *Grundaufklärung* umfasst den Hinweis auf das schwerste in Betracht kommende Risiko, das einer spezifischen Untersuchung anhaftet. Das Oberlandesgericht Stuttgart vertritt die Auffassung, dass bei der Aufklärung zur Koloskopie „möglichst schonend und zurückhaltend“ darüber aufzuklären sei, dass der Patient an den Folgen einer Perforation versterben könne. Im Einzelfall gelten immer die individuellen Umstände als maßgebend, so dass die Dokumentation, aus der die Umstände der Aufklärung hervorgehen, besonders wichtig ist. Dies betrifft v. a. die Art der Aufklärung in Notfallsituationen und im Bereitschaftsdienst. Die Häufigkeitsangaben in den Aufklärungsbögen haben sich an den Definitionen des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* zu orientieren (MedDRA), die in Medikamenten-Beipackzetteln Verwendung finden. Eine hiervon deutlich abweichende Beschreibung kann, so ein rezenteres Gerichtsurteil (OLG Nürnberg, Az.: 5 U 2282/13), eine verharmlosende Risikoauflklärung darstellen:

- Sehr häufig: > 1 Behandler von 10 (> 10 %)
- Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100 (1–10 %)
- Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1000 (0,1–1 %)
- Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10 000 (0,01–0,1 %)
- Sehr selten: < 1 Behandler von 10 000 (< 0,01 %)
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Häufig liegen keine statistisch gesicherten Zahlen über Komplikationen vor. Im Aufklärungsgespräch nimmt der Arzt die Risikoeinschätzung für den individuellen Patienten vor. Im Zweifelsfall können keine Häufigkeitsangaben erfolgen, da es oft keine entsprechende Datengrundlage gibt.

Tab. 4.1.1: Anhaltspunkte für die Häufigkeit einer Perforation.

ÖGD	0,03–0,1 %
Pneumatische Dilatation des Ösophagus	> 1 %
Palliativmaßnahmen am Ösophagus	5 %
EMR Ösophagus	2–3 %
EMR Magen	bis 5 %
PEG	< 0,5 %
Koloskopie	0,2–0,4 %
Therapeutische Koloskopie	0,3–1,0 %
Größere Polypen im Kolon	1–3 %
Pneumatische Dilatation des Kolons	5 %
Endoskopische Papillotomie (EPT)	0,1–0,3 %

Umfang der Aufklärung

Bei einem riskanten und elektiven Eingriff muss die Aufklärung entsprechend umfangreich sein. Gleiches gilt für Eingriffe, die nicht zum medizinischen Standard gehören. Einen bereits voll informierten Patienten braucht der Arzt nicht erneut aufzuklären. Er muss sich allerdings vorher davon überzeugen, dass eine weitere Information des Patienten nicht erforderlich ist. Der Aufklärungsverzicht ist zu dokumentieren und vom Patienten zu unterzeichnen.

Durchführung der Aufklärung

Die Aufklärung kann nur durch das vertrauensvolle Gespräch zwischen Arzt und Patient erfolgen. Aufklärungsformulare können vorbereitende Hinweise enthalten, aber ein Gespräch nicht ersetzen. Das Aufklärungsgespräch ist vom Arzt patientenzentriert zu führen und zu dokumentieren.

Zeitpunkt der Aufklärung

Bei stationären Eingriffen ist eine Aufklärung am Vorabend der Untersuchung ausreichend. Bei ambulanten Eingriffen gelten grundsätzlich die gleichen Maßstäbe. Bei normalen ambulanten Eingriffen wie Gastroskopie oder Koloskopie reicht eine Aufklärung am gleichen Tag immer dann, wenn zeitlich und örtlich noch eine freie Entscheidung des Patienten gewährleistet ist. Der Patient sollte also nicht bereits im Untersuchungszimmer auf dem Bett liegend unterschreiben. Invasive, operative Eingriffe (ERCP, PEG-Anlage, Dilatation etc.) erfordern in der Regel eine Aufklärung am Vortag der Untersuchung.

Nachweis der Aufklärung

Es wird dringend angeraten, Aufklärungsformulare zu verwenden. Hierbei ist auf eine handschriftliche Individualisierung zu achten. Die genannten typischen Komplikationen

sollten explizit auf dem Bogen handschriftlich vermerkt werden. Neu ist, dass dem Patienten regelhaft eine Kopie der Aufklärung angeboten werden soll. Der Verzicht auf diese Kopie, welcher häufig gewünscht wird, muss in der Aufklärung dokumentiert und vom Patienten gegengezeichnet werden. Die Unterschrift des Patienten auf Formularen und Merkblättern ersetzt nicht das Aufklärungsgespräch. Solche Unterlagen beweisen zudem nicht, dass der Patient über ein nicht ausdrücklich erwähntes Risiko informiert worden ist (BGH, Az.: VI ZR 15/83).

Sicherungsaufklärung

Diese Form der Aufklärung betrifft die postinterventionelle Versorgung. Die Verletzung der sogenannten Sicherungsaufklärung impliziert einen Behandlungsfehler. Bei ambulanten endoskopischen Eingriffen ist über das richtige Verhalten nach dem Eingriff zu informieren. Hierzu gehören Hinweise auf das Auftreten von Blutungen oder Schmerzen nach endoskopischen Eingriffen. Wurden Sedativa gegeben, ist über folgendes zu informieren:

- Dauer der Wirkung der Medikamente
- Fahrverbot für 24 Stunden
- Verbot, Maschinen zu bedienen
- Hinweis auf Verbot, Dokumente zu unterzeichnen.

Droht einem Patienten im Falle einer Verweigerung einer endoskopischen Maßnahme ein Gesundheitsschaden, kann es im Einzelfall notwendig sein, ihm drohende Folgen dieser Entscheidung nochmals vor Augen zu führen und dies schriftlich zu dokumentieren.

Einwilligungsfähigkeit bei Minderjährigen und Bewusstlosen

Es ist erforderlich, dass der Patient die Bedeutung und Tragweite des Eingriffs zutreffend einschätzen kann. Unter diesen Voraussetzungen können auch Minderjährige einwilligungsfähig sein. Bei Bewusstlosen gilt: Hat der Patient einen Bevollmächtigten für Gesundheitsangelegenheiten ausgewählt, entscheidet dieser vorrangig. Die Bevollmächtigung gilt nur dann, wenn sie schriftlich erteilt wurde und ausdrücklich ärztliche Maßnahmen umfasst. Ist kein Bevollmächtigter bestellt, kann der Arzt die Bestellung eines Betreuers beim Vormundschaftsgericht anregen (§ 1904 BGB). Bei der Anlage einer PEG ist die Einwilligung des Betreuers notwendig und ausreichend. Die Einwilligung durch Angehörige, die nicht als Betreuer bestellt sind, ist nicht ausreichend.

Erscheint der endoskopische Eingriff (Notfalleingriff) unaufschiebbar, kommt die mutmaßliche Einwilligung des Patienten in Betracht. Liegt keine schriftliche Willensäußerung des Patienten vor und sind Vertraute des Patienten nicht greifbar, kommt es allein auf die medizinische Indikation/Notwendigkeit und das Wohl des Patienten an.

Sonderfälle

Der ansprechbare Patient muss auch in Notfällen in der gebotenen Kürze aufgeklärt werden. Der Inhalt des Gesprächs ist ebenfalls, in Ausnahmefällen auch erst nach dem Eingriff, gesondert zu dokumentieren. Angesichts der gegenwärtigen Rechtsprechung muss auf diesen Aspekt besonders eindringlich hingewiesen werden, da gerade im Bereitschaftsdienst

und in Notfallsituationen auftretende Komplikationen bei Endoskopien häufig Inhalt juristischer Beanstandungen sind.

Der den endoskopischen Eingriff durchführende Arzt und der aufklärende Arzt müssen nicht identisch sein. Es ist rechtlich unbedenklich, wenn es sich um Kollegen anderer Fachgebiete handelt, sofern die erforderliche Sachkunde vorhanden ist. Dennoch ist zu bedenken, dass der die Endoskopie durchführende Arzt das Risiko trägt und sich von einer korrekt durchgeführten Aufklärung zu überzeugen hat. Im Zweifelsfalle muss der Verzicht des Patienten auf eine Wiederholung der Aufklärung dokumentiert werden.

Der Arzt muss den zu endoskopierenden Patienten im Regelfall nicht über das Risiko einer Fremdblutexposition aufklären. Dies liegt anders, wenn das Blutungsrisiko im Einzelfall bei über 10 % liegt. In diesem Falle ist über die Gabe von Fremdblut aufzuklären.

4.2 Vorbereitung von endoskopischen Untersuchungen und Sedierung

Folgende Aspekte müssen bei der Vorbereitung endoskopischer Untersuchungen besonders beachtet werden:

- Aufklärung und Einwilligung des Patienten (siehe Kap. 4.1)
- Antibiotikaprophylaxe
- Besonderheiten bei erworbenen oder angeborenen Gerinnungsstörungen (siehe Kap. 4.3)
- Vorgehen bei schwierigem Atemweg
- Prämedikation und Sedierung
- Koloskopie-Vorbereitung

Antibiotikaprophylaxe

Zu unterscheiden ist die prophylaktische Gabe eines Antibiotikums zur Vermeidung einer Endokarditis, einer lokalen Wundinfektion (PEG) oder einer Cholangitis bzw. Infektion einer Pankreaspseudozyste (ERCP) im Rahmen der Intervention. Ob eine Endokarditisprophylaxe durchgeführt werden soll, hängt grundsätzlich von der Art des Eingriffs und vom besonderen Risiko des Patienten ab. Inzwischen wurden die Empfehlungen zur Prophylaxe sowohl von europäischen als auch von amerikanischen Fachgesellschaften deutlich gelockert. Eine Antibiotikaprophylaxe wird nun nur noch bei hohem Endokarditis-Risiko bei kardialer Vorerkrankung empfohlen und bei entsprechend hohem Bakteriämie-Risiko des endoskopischen Eingriffs. Ob tatsächlich mehr Endokarditiden bei Endoskopien ohne antibiotische Prophylaxe auftreten, ist noch nicht geklärt. Ob die Gabe eines Antibiotikums einen mehr als 50 %-igen Schutz bietet, ist ebenfalls offen. Wir vertreten daher die Auffassung, dass auch bei Herzkrankheiten mit mittlerem Endokarditis-Risiko und allen endoskopisch-therapeutischen Maßnahmen eine Prophylaxe angeboten werden sollte („Kann-Empfehlung“).

Das Bakteriämie-Risiko, die kardialen Erkrankungen, die mit einem höheren Endokarditis-Risiko verbunden sind, sowie die in Frage kommenden Medikamente, sind nachstehend aufgelistet.

Patientenspezifisches Endokarditis-Risiko

Hohes Risiko:

- Künstliche Herzklappen (mechanische und biologische)
- Vorausgegangene Endokarditis
- Angeborene Vitien mit Zyanose (insbesondere M. Fallot)
- Ventrikelseptumdefekt (VSD)
- Chirurgisch angelegte systemisch-pulmonale Shunts

Mittleres Risiko:

- Aortenklappenvitien
- Mitralklappenvitien
- Mitralklappenprolaps mit Regurgitation
- Trikuspidalklappenerkrankungen
- Rheumatische Vitien mit Klappendysfunktion
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)
- Bicuspide Aortenklappe oder kalzifizierte Aortenklappe
- Degenerative Klappenerkrankungen des älteren Patienten
- Offener Ductus arteriosus
- Coarctatio aortae
- Operierte intrakardiale Läsionen weniger als 6 Monate postoperativ oder mit residualen hämodynamischen Abnormalitäten
- Zustand nach Herztransplantation

Sehr geringes oder kein Risiko:

- Pulmonalklappenstenose
- Mitralklappenprolaps ohne Insuffizienz
- Trikuspidalinsuffizienz ohne strukturelle Klappenabnormalitäten
- Isolierter Vorhofseptumdefekt (ASD) vom Secundum-Typ
- Vorangegangenes rheumatisches Fieber ohne valvuläre Dysfunktion
- Herzschrittmacher und implantierte Defibrillatoren
- Zustand nach Bypass-Operation, intrakoronarer Stent-Implantation
- Zustand nach ASD-Operation, VSD-Operation, Operation eines Ductus arteriosus Botalli
- Operierte intrakardiale Läsionen mit minimaler oder ohne residuale hämodynamische Abnormalität, mehr als 6 Monate postoperativ

Bakteriämie-Risiko endoskopischer Eingriffe

Hohes Risiko:

- Ösophagusdilatation sowie -stentimplantation 35–55 %
- Therapie von Ösophagus- oder Fundusvarizenblutung 10–50 %
- Laser- oder APC-Therapie im oberen GI-Trakt ~35 %
- ERCP bei biliärer Obstruktion/Drainage v. Pankreaspseudozysten ~15 %

Niedriges Risiko:

- ÖGD mit Biopsie < 5 %
- Koloskopie + Polypektomie/Biopsie < 5 %
- Prophylaktisches Varizenbanding 6 %
- ERCP ohne Obstruktion 6 %

Antibiotikaphylaxe bei endoskopischen Eingriffen

Vor PEG-Anlage sollte eine einmalige Antibiose mit Ceftriaxon 2 g i.v. oder Clindamycin 600 mg i.v. erfolgen. Bei Eingriffen an gestauten Gallenwegen sowie Pankreaspseudozysten ist ebenfalls eine Antibiotikagabe indiziert. Ebenfalls sollte bei folgenden Indikationen eine Antibiotikaphylaxe erfolgen: Primär sklerosierende Cholangitis, GI-Blutung bei Leberzirrhose, therapeutische Eingriffe bei blutenden Ösophagus- oder Fundusvarizen.

Tab. 4.2.1: Indikation zur Endokarditisprophylaxe.

		Risiko der Maßnahme	
		Hoch	Niedrig
Patienten-Risiko	Hoch	Ja	Anbieten
	Mittel	Anbieten	Im Einzelfall
	Niedrig	Nein	Nein

Tab. 4.2.2: Antibiotikaphylaxe bei interventionellen Eingriffen.

Durchführung der Antibiotika-/Endokarditisprophylaxe bei interventionellen Eingriffen	
Standard	Amoxicillin , 2 g oral 1 Stunde vor dem Eingriff
bei Penicillinallergie	Clarithromycin , 0,5 g oral 1 Stunde vor dem Eingriff oder Clindamycin , 600 mg oral 1 Stunde vor dem Eingriff
<u>Orale Medikation nicht möglich</u>	
Standard	Ampicillin , 2 g i.m. oder i.v. 30 Minuten vor dem Eingriff
bei Penicillinallergie	Clindamycin , 600 mg i.v. 30 Minuten vor dem Eingriff
Eine zweite post-Prozedur Antibiotika-Gabe wird nicht mehr empfohlen	
Eine Kombination aus einem der oben genannten Antibiotika mit einem Aminoglykosid wird nicht mehr empfohlen	

Risikoeinschätzung vor Endoskopie

Mehr als die Hälfte aller endoskopieassoziierten Komplikationen sind Kreislaufkomplikationen. Aus diesem Grund muss eine individuelle Risikoeinschätzung des Patienten im Hinblick auf das prozedurale Risiko (siehe entsprechende Untersuchungen) sowie das Sedierungsrisiko vorgenommen werden. Das anästhesiologische Risikoprofil des Patienten ist im Vorfeld der Endoskopie zu evaluieren. Auf der Einwilligungserklärung zur Endo-

skopie ist die ASA-Klassifikation (ASA, *American Society of Anesthesiology*) zu vermerken. Ab ASA 3 sollte die Hinzuziehung eines Anästhesisten erwogen werden.

- ASA 1 Kein Risiko
- ASA 2 Leichte Erkrankung ohne Leistungseinschränkung
- ASA 3 Schwere Erkrankung mit Leistungseinschränkung
- ASA 4 Lebensbedrohliche Grunderkrankung
- ASA 5 Moribunder Patient, Tod innerhalb von 24 Stunden zu erwarten
- ASA 6 Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Erhöhtes Risiko besteht bei:

- ASA 3-5 (schwere Erkrankung mit Leistungseinschränkung, vital bedrohte und moribunde Patienten)
- dekompensierter Herzinsuffizienz NYHA III-IV
- koronarer Herzkrankheit
- Herzklappenfehlern
- Leber- und Niereninsuffizienz
- pulmonalen Erkrankungen
- Patienten mit komplexen Voroperationen und/oder mit Zustand nach Bestrahlungen im Oropharynxbereich (z. B. Neck Dissection, siehe unten)

Schwieriger Atemweg

Bei folgenden Situationen muss mit einem schwierigen Atemweg gerechnet werden:

- Makroglossie und andere pathologische Zungenveränderungen
- Bestrahlung oder Tumor im Bereich der Halsregion
- Eingreifende Voroperationen und obstruierende anatomische Veränderungen im Bereich von Gesicht, Lippe, Gaumen, Pharynx, Larynx und Trachea
- Manifestes Schlafapnoe-Syndrom
- Mallampati III/IV (eingeschränkte Sichtbarkeit der Uvula bei Mundöffnung, siehe Abb. 4.2.1)
- Deutlich eingeschränkte Protrusionsmobilität des Unterkiefers
- Body Mass Index $> 30 \text{ kg/m}^2$

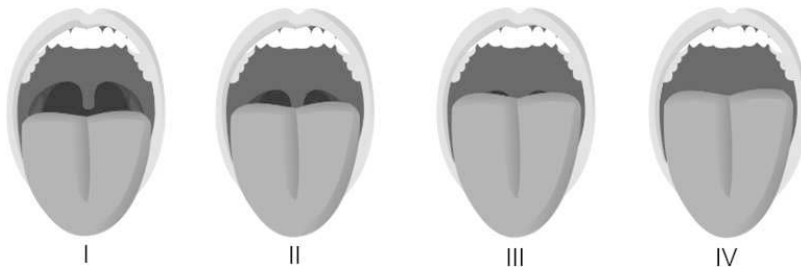


Abb. 4.2.1: Mallampati-Klassifikation. I: Volle Sichtbarkeit des weichen Gaumens, der Uvula und der seitlichen Gaumenbögen; II: Seitliche Gaumenbögen und Spitze der Uvula nicht mehr sichtbar; III: Weicher und harter Gaumen sichtbar; IV: Nur harter Gaumen sichtbar (Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Mallampati-Klassifikation>, 11.2.2018).

- Thyreomentaler Abstand (Spitze Mandibula bis Incisura superior des Schildknorpels) < 6 cm
- Unfähigkeit zur Einleitung des Schluckakts (proximale Dysphagie)

Das Vorliegen einer oder mehrerer der oben genannten Risikofaktoren ist zwingend zu dokumentieren. Patienten mit stattgehabten größeren Eingriffen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich, im Hypopharynx oder Larynx, wie auch Patienten mit Zustand nach Bestrahlung in den vorgenannten Bereichen, Patienten mit verminderter Mundöffnung, Patienten mit Kieferklemme oder Mallampati III bzw. IV sowie Patienten mit proximaler Dysphagie sollten daher vor geplanter Endoskopie anästhesiologisch vorgestellt werden. Diese Patienten werden vorzugsweise in Narkose oder mit anästhesiologischem Standby untersucht. Das Vorhandensein eines Anästhesieausweises ist zu erfragen.

Sedierung und Prämedikation in der Endoskopie

Ziele der Sedierung sind:

- „Conscious sedation“, was die prinzipielle Erweckbarkeit beinhaltet
- Analgosedierung
- Toleranz durch Anxiolyse
- Amnesie
- Erfolgreiches Arbeiten

Verwendete Substanzen sowie Antagonisten sind

- Midazolam Dormicum® 0,5–15 mg
- Propofol Disoprivan® 10–1000 mg (ca. 10–15 mg/kg Körpergewicht/Stunde)
- Flumazenil Anexate® 0,2–0,5 mg Bolus (Benzodiazepin-Antagonist)
- Naloxon Narcanti® 0,4–2 mg (Opioid-Antagonist)

Propofol besitzt große Vorteile gegenüber Midazolam. Es erreicht eine stärkere Sedierung und hat eine kürzere Halbwertszeit. Es ist mit Atemdepression, arterieller Hypotension und Bradykardien zu rechnen. Die therapeutische Breite ist geringer und der Einsatz von Propofol erfordert einen höheren Personal- und Überwachungsaufwand. Die Gegenwart eines Anästhesisten ist in Deutschland nicht zwingend, allerdings sollte der Propofol anwendende Arzt Intensivverfahren haben und mit der Anwendung des Medikaments sicher vertraut sein. Verlangt wird nach den neuen Leitlinien der Sedierung die Anwesenheit von 2 + 1 Personen, wobei in dieser Kombination 1 Arzt und 2 Mitarbeiter Endoskopie-Assistenzpersonal oder 2 Ärzte mit 1 Mitarbeiter Endoskopie-Assistenzpersonal möglich sind. Die Durchführung von Propofol-Sedierungen mit Arzt und 1 Mitarbeiter allein wird heute nicht mehr empfohlen. Das Endoskopie-Assistenzpersonal sollte eine standardisierte Schulung im Umgang mit Propofol bzw. zur Sedierung nachweisen können. Grundvoraussetzungen für eine erfolgreiche und komplikationsarme Sedierung sind ein permanenter intravenöser Zugang, qualifiziertes Assistenzpersonal sowie eine kontinuierliche klinische Überwachung inklusive Pulsoxymetrie, RR-Messung und in Einzelfällen EKG-Monitoring. Regelmäßig sind die Notfallausstattung der Endoskopie-Einrichtung zu überprüfen sowie Reanimationsübungen durchzuführen.

Die Sedierung wird in einem separaten Überwachungsprotokoll dokumentiert. Nach Abschluss der Endoskopie erfolgt der Transport des Patienten in spezielle Überwachungsräume. Ambulant untersuchte Patienten sollten 24 Stunden kein Fahrzeug führen und keinen

Alkohol trinken. Die Entlassung ist auf dem gesonderten Dokumentationsbogen zur Sediierung zu erfassen. Im Zweifelsfalle hat der Arzt Vorkehrungen zu treffen, dass sedierte Patienten nicht entgegen den Absprachen die Klinik in ihrem Kraftfahrzeug verlassen.

Koloskopie-Vorbereitung

- Ab 5 Tage vor der Untersuchung: Dauermedikamente können normal eingenommen werden. Ausnahme: Acetylsalicylsäure, z. B. ASS oder Aspirin, ist gegebenenfalls mindestens 5 Tage vor der Untersuchung abzusetzen. Bei Einnahme blutverdünnender Medikamente mit längerer Halbwertszeit (Marcumar[®], Plavix[®], Clopidogrel[®], Tykolid[®], Prasugrel[®] etc.) oder bei erhöhtem Blutungsrisiko erfolgt in jedem Fall eine ärztliche Festlegung des individuellen Vorgehens (siehe Kap. 4.3), in Abhängigkeit vom geplanten Eingriff. Medikamente mit kurzer Halbwertszeit können in der Regel am Tag der Untersuchung pausiert werden (z. B. Pradaxa[®], Eliquis[®], Xarelto[®], Lixiana[®] etc.)
- Ab 3 Tage vor der Untersuchung ist leichte Kost erlaubt: Nudeln, Kartoffeln, Quark, Ei, Fisch. Nicht erlaubt sind Körner, Müsli, kernhaltiges Obst, Gemüse, Rohkost oder Faserstoffe z. B. Spargel. Am Tag vor der Untersuchung kann der Patient wie gewohnt frühstücken (keine Körner, Müsli oder kernhaltiges Obst). Mittags wird ein Huhn- oder Fischgericht mit Kartoffeln oder Nudeln (kein Salat) empfohlen, dann darf nichts Festes mehr gegessen werden, klare Brühe ohne Kräuter ist möglich.
- Darmspüllösung z. B. Klean-Prep[®] oder EndoFalk[®] anrühren (4 Beutel plus je 1 Liter Wasser, kalt stellen).
- Gegen 18 Uhr wird die Einnahme von 4 Tabletten Bisacodyl 5 mg, einem Laxans, empfohlen. Dann sollen am Abend innerhalb von 1–2 Stunden 2 Liter Spüllösung in 200 ml-Portionen getrunken werden, die abführende Wirkung setzt zügig ein. Trinken ist in unbegrenzter Menge möglich (keine Milch, kein roter Fruchtsaft). Am Untersuchungstag sollen früh die restlichen 2 Liter Spüllösung getrunken werden, bis die Ausscheidung die Farbe von Kamillentee angenommen hat. Kein Frühstück, eine Tasse Tee kann getrunken werden, alle Medikamente können genommen werden. Bei wundem Analbereich durch das häufige Abführen hilft Bepanthen-Salbe. Nivea oder Vaseline sollten nicht angewendet werden.
- Die alleinige Vorbereitung mit 2 Litern höherdosiertem Macrogol unter Zusatz von Ascorbinsäure ohne Zuhilfenahme eines Laxans hat sich im klinischen Alltag nicht bewährt, selbst wenn der Patient ausreichend zusätzliche Flüssigkeit trinkt.

Single-/Doppelballonendoskopie

Prinzip

Die Ballonenteroskopie umfasst die Techniken der Doppelballonenteroskopie (DBE) sowie der Single-Ballonenteroskopie (SBE). Diese werden entweder oral oder transanal durchgeführt. Mit Hilfe dieser Technik können grundsätzlich das gesamte Jejunum und Ileum dargestellt werden. In der Praxis wird bei der zeitaufwendigen oralen Ballonenteroskopie, die in der Regel im Zusammenspiel von zwei Untersuchern und zwei Mitarbeitern des Pflegepersonals erfolgt, eine Strecke von ca. 150 cm ab pyloro erreicht. Die anale Ballo-

nenteroskopie ist technisch schwierig, da die Propulsion durch das Kolon und durch den schmalen Gerätedurchmesser erschwert ist und die Intubation des terminalen Ileums viel Übung erfordert. Hier kann in der Regel eine Strecke von 50–100 cm ab Ileocecal-Klappe eingesehen werden. Gegenüber der Kapselendoskopie besitzt die Ballonenteroskopie eine höhere diagnostische Genauigkeit sowie die Möglichkeit der diagnostischen oder therapeutischen Intervention.

Vorbereitung

Eine spezielle Vorbereitung ist nicht erforderlich, das Trinken von zwei Litern Macrogol-Lösung am Untersuchungstag ist für die orale Ballonenteroskopie in der Regel ausreichend. Bei der analen Ballonenteroskopie ist eine Koloskopie-Vorbereitung erforderlich.

Indikationen

- Okkulte gastrointestinale Blutungen bei unauffälliger ÖGD und Ileokoloskopie.
- Bei Polyposis-Syndromen können Polypen mit einem Durchmesser > 1 cm mittels der Ballonenteroskopie abgetragen und geborgen werden.
- Bei Vorliegen von entzündlichen Stenosen besitzt die Ballonenteroskopie den Vorteil, dass Gewebeproben genommen werden können. Darüber hinaus lassen sich das Ausmaß und die Dignität einer Stenose endoskopisch sorgfältiger einschätzen. Als therapeutische Option steht auch die Ballondilatation zur Verfügung.
- Gelegentlich kommt die Ballonenteroskopie auch zur Bergung von Fremdkörpern (z. B. Videokapseln bei Stenosen, dislozierte biliäre Endoprothese oder impakterter, verschluckter Zahnersatz) zum Einsatz.

Dünndarmkapselendoskopie

Vorbereitung der Dünndarmkapselendoskopie

Zur Vorbereitung einer Dünndarmkapselendoskopie reicht das Trinken von zwei Litern Macrogol-Lösung (z. B. KleanPrep oder Endofalk) am Morgen des Untersuchungstags aus.

Indikationen

- *Okkulte gastrointestinale Blutung:* Bei unauffälliger Gastro- bzw. Koloskopie kann durch Einsatz der Kapselendoskopie die Detektionsrate der Blutungsquelle gesteigert werden. Ihr Einsatz sollte möglichst früh nach Auftreten der Blutungsepisode erfolgen. Sollte in der Kapselendoskopie eine Blutungsquelle nachgewiesen werden, erfolgt eine Ballonenteroskopie, um die Läsion zu bestätigen und zu behandeln. Bei Persistenz einer Blutung und initial unauffälliger Dünndarmkapselendoskopie kann die Untersuchung wiederholt werden, eine Enteroskopie oder bei akuter Blutung eine CT-Angiographie durchgeführt werden.
- *Eisenmangelanämie:* Sollten die umfassende Anamnese, die ÖGD sowie die Ileokoloskopie keine eindeutigen Ergebnisse liefern, kann eine Kapselendoskopie durchgeführt werden. Insbesondere im Zusammenhang mit einer relevanten Aortenstenose (Heyde-Syndrom) kann sie zur Diagnostik beitragen.
- *Morbus Crohn:* Bei Verdacht auf Dünndarmstrikturen wird angeraten, die Durchgängigkeit des Dünndarms mit Hilfe einer selbstaflösenden PillCAM-Patency-Kapsel

zu prüfen und erst danach, bei nachgewiesener Durchgängigkeit, die Kapselendoskopie durchzuführen.

- **Dünndarmtumoren:** Bei Hinweisen auf einen Dünndarmtumor in der Kapselendoskopie wird zur Sicherung der Diagnose zu einer Ballonenteroskopie geraten. Zur Nachsorge von Dünndarmtumoren wird diese nicht grundsätzlich empfohlen.
- **Polyposis-Syndrome:** Bei FAP-Patienten (familiäre adenomatöse Polyposis) kann eine Dünndarmkapselendoskopie zusätzliche Informationen über die Anzahl und das Ausmaß der Polypen liefern. Beim Peutz-Jeghers-Syndrom finden sich oft multiple, zum Teil gestielt-hamartomatöse Dünndarmpolypen, deren Häufigkeit nach aboral abnimmt. Diese müssen entweder mittels Single-Ballonenteroskopie und Polypektomie oder in seltenen Fällen mittels intraoperativer Polypektomie (Auffädeln des Dünndarms auf das Endoskop durch den Chirurgen) abgetragen werden.

Zur Beurteilung einer Zöliakie ist die Dünndarmkapselendoskopie eher nicht geeignet.

4.3 Endoskopie bei Patienten mit Koagulopathie

Bei allen endoskopischen Maßnahmen besteht das Risiko einer iatrogenen Blutung.

Das Risiko einer Endoskopie-assoziierten Blutung beträgt bei:

- | | |
|--|-----------|
| ■ diagnostischer ÖGD | 0,03 % |
| ■ Koloskopie ohne Polypektomie | 0,1 % |
| ■ Koloskopie mit Polypektomie | 0,6–2,5 % |
| ■ Ösophagusvarizenligatur | 2,4–5,7 % |
| ■ PEG-Anlage | 1,0–2,5 % |
| ■ diagnostischer ERCP | 0,05 % |
| ■ ERCP mit endoskopischer Papillotomie | 2–5 % |

Bei Vorliegen von Gerinnungsstörungen und bei allen Patienten im Bridging bei Therapie mit Antikoagulanzen sollte bei Biopsien auf kleine Zangen, lokale Blutstillung, visuelle Abschlusskontrolle und Dokumentation geachtet werden.

Folgende Gerinnungsstörungen sind bei diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen zu beachten:

Vaskuläre Diathesen

- Marfan-Syndrom
- Morbus Osler
- Ehlers-Danlos-Syndrom

Spezifische therapeutische Maßnahmen sind bei diesen Erkrankungen derzeit nicht möglich, so dass die Indikation zur Biopsie oder endoskopischen Therapie sehr streng gestellt werden sollte.

Thrombozytäre hämorrhagische Diathesen

Thrombozytär bedingten hämorrhagischen Diathesen liegt eine heterogene Gruppe von angeborenen oder erworbenen Störungen der Thrombozytenfunktion und/oder der

Thrombozytenzahl zu Grunde. Es ist zu unterscheiden zwischen Maßnahmen zur Blutungsprophylaxe vor elektiven endoskopischen Eingriffen und der Behandlung von akuten gastrointestinalen Blutungen. Die elektive, rein diagnostische Endoskopie kann unabhängig vom Thrombozyten-Ausgangswert in jedem Falle durchgeführt werden. Vor Biopsien und geplanten therapeutischen Eingriffen sollte die Thrombozytenzahl in der Regel > 50 000/ μ l betragen. Bei Werten zwischen 20 000/ μ l und 50 000/ μ l sollte die Indikation zur Thrombozyten-Substitution nach Klinik gestellt werden. Eine periinterventionelle Thrombozytensubstitution ist notwendig, wenn eine Biopsie geplant ist und die Thrombozytenwerte 20 000/ μ l unterschreiten.

Treten bei Patienten mit thrombozytärer hämorrhagischer Diathese akute gastrointestinale Blutungen auf, die transfusionspflichtig sind, wird die Thrombozytensubstitution bereits ab einer Thrombozytenzahl von <100 000/ μ l empfohlen.

Bei akuten Blutungen können neben Thrombozytenkonzentraten auch Tranexamsäure (Cyklokapron®), Desmopressin (Minirin®) und rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven®) eingesetzt werden.

Bei einer Immuntrombozytopenie („Morbus Werlhof“) sollte man sich primär an der klinischen Blutungsneigung und nachrangig an der Thrombozytenzahl orientieren. Für die diagnostische Endoskopie ohne Biopsie können auch Ausgangswerte von < 20 000/ μ l akzeptiert werden, bei geplanter Biopsie sollten die Thrombozyten >20 000/ μ l betragen. Bei elektiven Eingriffen mit höherem Blutungsrisiko kann mit Kortikosteroiden meist innerhalb von 1–2 Wochen eine ausreichende Thrombozytenzahl >50 000/ μ l erreicht werden.

Die Einschränkung der thrombozytären Funktion kann durch Bestimmung der Blutungszeit objektiviert werden, gegebenenfalls müssen spezielle Thrombozytenfunktionstests durchgeführt werden.

Angeborene und erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen

Typische angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen sind der Faktor-VIII- und Faktor-IX-Mangel sowie das von Willebrand-Syndrom (vWS). Bei planbaren endoskopischen Eingriffen sollten die Maßnahmen zur Blutungsprophylaxe und Therapie in Absprache mit einem erfahrenen Gerinnungszentrum individuell festgelegt werden. Bei leichten Verlaufsformen der Hämophilie A und Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko oder vWS Typ 1 reicht oft die Gabe eines Vasopressinanalogs (Minirin®). Schwere Verlaufsformen der Hämophilie A, vWS Typ 2 und 3 oder Hämophilie B erfordern die Substitution von Faktorenkonzentraten (z. B. Haemate®). Bei gastrointestinalen Blutungen müssen ebenfalls Faktorenkonzentrate gegeben werden. Erworbene Koagulopathien im Rahmen einer Leberzirrhose können durch Gabe von Frischplasmen, PPSB oder gegebenenfalls individuell abgestimmter Substitution von Gerinnungsfaktoren korrigiert werden.

Periinterventionelles Management bei Patienten mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern

Aus Studien ist bekannt, dass die Hälfte aller Patienten, die in Folge endoskopischer Eingriffe nachbluten, gerinnungshemmende Medikamente eingenommen hatten. Bei Patienten, die auf Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer eingestellt sind,

ist ein gezieltes periinterventionelles Management daher besonders wichtig. Weder dürfen gerinnungshemmende Medikamente unkritisch abgesetzt noch leichtfertig belassen werden. Vielmehr ist ein individualisiertes Vorgehen notwendig, welches zwischen dem Blutungsrisiko der geplanten Intervention und dem kardiovaskulären Risiko bei Absetzen der Medikamente abwägt. Dazu ist es notwendig, die Blutungswahrscheinlichkeit des Eingriffes (siehe Tab. 4.3.1) wie auch das thromboembolische Risiko (siehe Tab. 4.3.2) des Patienten zu stratifizieren. Endoskopische Interventionen, bei denen in weniger als 1,5 % der Fälle Blutungen zu erwarten sind, werden in internationalen Leitlinien als „Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko“ klassifiziert. Entsprechend wird ein Blutungsrisiko von >1,5 % als hoch gewertet (siehe Tab. 4.3.1).

Tab. 4.3.1: Blutungsrisiko endoskopischer Prozeduren.

Endoskopie mit hohem Blutungsrisiko (≥ 1,5 %)	Endoskopie mit niedrigem Blutungsrisiko (≤ 1,5 %)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Polypektomie ■ ERCP mit Papillotomie ■ PEG-Anlage ■ Dilatation/Bougierung ■ Varizenligatur ■ Metallstentanlage im Gastrointestinaltrakt nach Aufdehnung ■ Endosonographie mit Punktion ■ Endoskopische Mukosaresektion (EMR), endoskopische Submukosadissektion (ESD) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ÖGD ± Biopsie ■ Koloskopie ± Biopsie ■ ERCP mit Stentwechsel (ohne Papillotomie) ■ Kapselendoskopie ■ Diagnostische Ballonenteroskopie ■ Metallstentanlage im Gastrointestinaltrakt ohne Aufdehnung ■ Endosonographie ohne Punktion ■ Argonplasmakoagulation

Thrombozytenaggregationshemmer: Bei rein diagnostischen Eingriffen, wie Gastroskopie, Koloskopie oder endoskopisch-retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) ohne Papillotomie, ist von einem geringen Risiko einer Blutung auszugehen. Für diese Eingriffe müssen Thrombozytenaggregationshemmer nicht abgesetzt werden. Ist dagegen ein endoskopischer Eingriff mit hohem Blutungsrisiko (Polypektomie, PEG-Anlage, endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) mit Papillotomie) geplant, sollte die Medikation von P2Y12-Inhibitoren (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) für 5–7 Tage pausiert werden, vorausgesetzt, dies ist aus kardiologischer Sicht vertretbar. Anstelle der P2Y12-Inhibitoren wird der Patient vorübergehend auf ASS umgestellt bzw. die duale Thrombozytenaggregationshemmung als ASS-Monotherapie fortgeführt. ASS kann in aller Regel selbst bei geplanten Hochrisikoeingriffen belassen werden, wie übereinstimmend alle internationalen Leitlinien empfehlen. Als Ausnahmen werden die Pankreaszystenpunktionen und der geplante Steindurchzug durch die Papille im Rahmen einer ERC diskutiert, hier sollte ASS für 3 (bis 5) Tage pausiert werden. Zwingt die kardiologische/neurologische Situation zur Fortsetzung der P2Y12-Inhibitorentherapie (Zustand nach kürzlicher Implantation von Drug-Eluting-Stents) muss das Vorgehen unter Beachtung des Nutzen-Risikoverhältnisses interdisziplinär abgestimmt und mit dem Patienten besprochen werden. Der Patient ist dann über das erhöhte Blutungsrisiko aufzuklären.

Tab. 4.3.2: Thromboembolie-Risiko bei kardiovaskulären Erkrankungen. Abkürzungen: VHF, Vorhofflimmern; TVT, tiefe Venenthrombose; LAE, Lungenarterienembolie; TIA, transitorische ischämische Attacke.

Hohes Thromboembolie-Risiko (≥ 10 %/Jahr)
<ul style="list-style-type: none"> ■ TVT oder LAE innerhalb der letzten drei Monate ■ VHF und Schlaganfall oder TIA innerhalb der letzten drei Monate ■ Bestimmte mechanische Herzklappen (künstliche Mitralklappe, einige ältere Modelle künstlicher Aortenklappen, Doppelklappenersatz, jede mechanische Herzklappe nach Thromboembolie) ■ VHF mit $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ von 6–9 Punkten, valvuläres VHF mit Thrombus im Vorhof ■ Schwere Thrombophilie (Faktor-V-Leiden Mutation homozygot, Antiphospholipid-Syndrom, hochgradiger Protein-C-/Protein-S-/Antithrombin-Mangel)
Mittleres Thromboembolierisiko (4–10 %/Jahr)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Idiopathische TVT oder LAE innerhalb des letzten Jahres, aber länger als drei Monate zurückliegend ■ VHF bei $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ von 4–5 Punkten ■ Herzklappen (Bioprothesen innerhalb der ersten drei Monate, die meisten künstlichen Aortenklappen)
Niedriges Thromboembolie-Risiko (< 4 %/Jahr)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sekundäre TVT oder LAE innerhalb des letzten Jahres, aber länger als drei Monate zurückliegend ■ VHF bei $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1\text{--}3$ ■ Bioprothesen nach drei Monaten

Orale Antikoagulanzen: Bei endoskopischen Interventionen mit hohem Blutungsrisiko ist ein Aussetzen der Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar®, Warfarin®) INR-kontrolliert über 3 bis 5 (maximal 8) Tage zu empfehlen. Ob in dieser Zeit ein Bridging mit Heparin notwendig ist oder nicht, hängt vom thromboembolischen Risiko des Patienten ab (siehe Tab. 4.3.2). Begonnen wird das Bridging, sobald die INR < 2 beträgt und endet 4–6 Stunden (unfraktioniertes Heparin) oder 12–24 Stunden (niedermolekulare Heparine) vor der Intervention. Ein Bridging wird empfohlen, wenn der Patient ein hohes Risiko einer Thromboembolie hat, bei z. B. Patienten mit in den letzten 3 Monaten stattgehabtem zerebrovaskulären Insult bei Vorhofflimmern, Patienten mit schwerer Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation, Antiphospholipidsyndrom) oder Vorhofflimmern mit $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score > 6 Punkte (siehe Tab. 4.3.3). Dagegen benötigen Patienten mit niedrigem Thromboembolie-Risiko (< 4 %) keine vorübergehende Heparintherapie. Das Bridging wird derzeit kontrovers diskutiert, nachdem die BRIDGE-Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern gezeigt hatte, dass ein Bridging die Blutungsrate interventioneller Eingriffe erhöht, ohne das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Bezüglich der Patientengruppe mit mittlerem Thromboembolie-Risiko besteht derzeit in der Literatur kein Konsens, wie periinterventionell vorzugehen ist.

Für eine rein diagnostische Gastroskopie oder Koloskopie ohne Biopsien sowie eine rein diagnostische ERCP (Endoskopie mit Blutungsrisiko $\leq 1,5$ %) kann die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten unverändert weitergeführt werden. Die INR sollte vor der Untersuchung im unteren Zielbereich ($< 2,5$) liegen.

Tab. 4.3.3: CHA₂DS₂-VASc Score.

	Merkmal	Punkte
C (congestive heart failure)	Herzinsuffizienz	1
H (hypertension)	Hypertension	1
A2 (age)	Alter ≥75 Jahre	2
D (diabetes)	Diabetes mellitus	1
S2 (stroke)	Früherer Schlaganfall, TIA oder Thromboembolie	2
V (vascular disease)	Vaskuläre Erkrankungen wie PAVK, Herzinfarkt	1
A (age)	Alter 65–74 Jahre	1
Sc (sex category)	Weibliches Geschlecht	1

Im Falle von NOAK (neue orale Antikoagulanzen: Rivaroxaban [Xarelto®], Apixaban [Eliquis®], Dabigatran [Pradaxa®]) und Edoxaban [Lixiana®]) reicht es aus, die Medikamente 1 Tag bzw. bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko, 2 Tage zu pausieren. Zu beachten ist, dass NOAK bei niereninsuffizienten Patienten kumulieren können. Dann sind in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance längere Medikamentenpausen notwendig. NOAK können 24 Stunden nach dem endoskopischen Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko und 48–72 Stunden nach Hochrisikoeingriffen wieder gegeben werden.

Literatur

- ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V et al. *The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy*. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 3–16.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S et al. *Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation*. *New Engl J Med* 2015; 373: 823–833.
- Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M et al. *Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment*. *Dig Endosc* 2014; 26: 1–14.
- Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH et al. *Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines*. *Gut* 2016; 65: 374–389.
- Lange CM, Fichtlscherer S, Miesbach W et al. *The Periprocedural Management of Anticoagulation and Platelet Aggregation Inhibitors in Endoscopic Interventions*. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 129–135.
- Leitlinie-Thrombozytopathien Therapie – AWMF*. AWMF-Register Nr. 086–004.
- Immunthrombozytopenie (ITP)*. *Oncopedia Leitlinien*, 2014.
- Wandt H, Schäfer-Eckart K, Greinacher A. *Platelet transfusion in hematology, oncology and surgery*. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 809–815.
- Leitlinie Gastrointestinale Endoskopie, Qualitätsanforderungen*. AWMF-Register Nr. 021–022.

4.4 Endoskopie bei Patienten mit implantiertem Schrittmacher oder implantierbarem Kardioverter-Defibrillator

Der Anteil von Patienten mit antibradykardem Herzschrittmacher, mit implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD) oder mit einem Schrittmacher zur sogenannten kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) nimmt zu. Durch die Anwendung von Hochfrequenzstrom während der Endoskopie können elektromagnetische Interferenzen (EMI) auftreten und diese Implantate stören bzw. deren Funktion beeinträchtigen. Die Störmöglichkeiten reichen vom Funktionsverlust des Implantats mit Asystolie, über die Auslösung ventrikulärer Tachykardien, der inadäquaten Schockabgabe bei ICDs bis hin zum Elektroden- und Aggregatdefekt. EMI können damit für den Patienten prinzipiell lebensbedrohlich werden.

Folgende endoskopische Interventionen können, da sie mit Hochfrequenzstrom arbeiten, EMI auslösen:

- Polypektomie mit der Schlinge im Magen oder Darm
- Endoskopische Mukosaresektion (EMR)
- Endoskopische Submukosadisektion (ESD, monopolare Anwendung)
- Endoskopische Papillotomie im Rahmen der ERCP (EPT, monopolare Anwendung)
- Argon-Plasma-Koagulation (APC)
- Elektrohydraulische Lithotripsie (EHL)

Bei der Radiofrequenzablation (RFA) im Gallengang wie auch bei der BarrX™-Radiofrequenzablation im Ösophagus sind keine EMI zu erwarten, da diese Stromanwendungen bipolar erfolgen. Allerdings empfehlen die Hersteller wegen der fehlenden Studienlage meist trotzdem entsprechende Sicherheitsvorkehrungen.

Bei guter Planung und entsprechender Vorbereitung sind endoskopische, elektrokaustische Eingriffe auch bei SM/ICD-Patienten sicher durchführbar.

Prozedere

Jeder Patient, bei dem eine Endoskopie geplant ist, muss bereits im Vorfeld z. B. während des Aufklärungsgespräches nach einem implantierten SM/ICD befragt werden. Der Schrittmacher/ICD-Ausweis sollte vorliegen.

Präinterventionell wird der Patient bei elektiven Eingriffen mit Stromanwendung vorbereitend in der Schrittmacher-Ambulanz vorgestellt. Dabei werden Typ, Lage und Funktionstüchtigkeit des Aggregates eruiert. Es wird geklärt, ob das Klinikum für diesen SM/ICD ein passendes Programmiergerät vorhält. Hersteller-übergreifende Programmiergeräte sind noch nicht verfügbar, bei mehr als 2000 auf dem Markt befindlichen SM-Modellen kann im Einzelfall ein Programmiergerät fehlen. Dann muss individuell entschieden werden, ob und wo der Patient endoskopiert werden kann. Entscheidend für die weitere Planung ist die Frage, ob der Patient schrittmacherabhängig ist. Eine allgemein anerkannte Definition dafür gibt es nicht.

Endoskopie und Funktionsdiagnostik

Ist während der Endoskopie der Einsatz eines sogenannten „Ringmagneten“ vorgesehen, muss die SM-Ambulanz klären, ob das kardiale Implantat überhaupt magnetfähig ist. Die meisten, aber nicht alle SM/ICD reagieren auf eine Magnet-Auflage. „Pacemaker“ schalten dann in einen starrfrequenten, asynchronen Rhythmus um. Der ICD reagiert auf die Magnet-Auflage mit einem Ausstellen der antitachykarden Funktion. Zu beachten ist, dass eine Prüfung der Magnetfähigkeit von ICDs im endoskopischen Untersuchungsraum nicht möglich ist, da bei den meisten Modellen nach Auflage des Magneten kein Signalton die erfolgreiche Deaktivierung des ICDs bestätigt. Bei Patienten mit nicht-magnetfähigen Aggregaten wird gegebenenfalls eine präinterventionelle Umprogrammierung notwendig. Wird das kardiale Implantat präinterventionell in der SM-Ambulanz umprogrammiert, ist es Pflicht, dass der Patient anschließend **arztbegleitet** unter EKG-Überwachung und mit der Möglichkeit zur externen Defibrillation zur Endoskopie-Einheit gebracht wird.

Dem Anwender des Magneten muss vor Beginn der Intervention die Lage des kardialen Devices bekannt sein. Zudem muss die Zugängigkeit des Implantates während der endoskopischen Intervention (*cave*: Bauchlage bei ERCP) gewährleistet sein.

Während endoskopischer Prozeduren, die Strom anwenden, werden bei Patienten mit Herzschrittmacher oder ICD die in der Tabelle 4.4.1 aufgeführten Maßnahmen empfohlen. Dazu sollten die Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt werden: Schrittmacher-abhängige Patienten und nicht-Schrittmacher-abhängige Patienten.

Sollte eine Umprogrammierung des Schrittmachers oder ICDs notwendig sein, erfolgt diese am Interventionstag unmittelbar vor dem endoskopischen Eingriff in der SM-Ambulanz.

Tab. 4.4.1: Perinterventionelles praktisches Vorgehen bei Patienten mit SM/ICD.

Herzschrittmacher/CRT-P	ICD/CRT-D
SM-abhängiger Patient	SM-abhängiger Patient mit ICD
Umstellung auf asynchrone Stimulation während des Schneidevorganges erreichbar durch: Magnetauflage während der elektrochirurgischen Prozedur alternativ: präinterventionelle Umprogrammierung	nur Umprogrammierung durch SM-Ambulanz möglich (Ausstellen der antitachykarden Funktion/und gegebenenfalls auch Umprogrammierung des SM auf asynchrone Stimulation)
Nicht-SM-abhängiger Patient	Nicht-SM-abhängiger Patient
Keine routinemäßige Umstellung! Magnet während elektrochirurgischen Prozedur nur in Bereitschaft (gegebenenfalls präinterventionelle Umprogrammierung falls Magnetfrequenz < Eigenfrequenz)	Deaktivierung der Tachykardieerkennung/ Schockabgabe erreichbar durch: Magnetauflage während der elektrochirurgischen Prozedur

Im Endoskopieraum sind während der Intervention folgende Voraussetzungen zu gewährleisten:

- Monitoring mit EKG (häufig durch Stromanwendung gestört)
- Kontinuierliche Patientenüberwachung mit Pulsoxymetrie und Blutdruckmessung
- Möglichkeit zur externen Defibrillation (Elektroden nicht über ICD kleben)
- Möglichkeit der passageren externen Stimulation (transkutane Stimulation)
- Notfall-Medikamente zur Therapie von Herzrhythmusstörungen müssen griffbereit sein

Die erforderliche Ausrüstung eines endoskopischen Arbeitsplatzes mit EKG, Pulsoxymetrie, automatischer Blutdruckmessung, Defibrillator und Notfallapotheke ist als Minimalanforderung für die Behandlung von Patienten mit kardiologischen Implantaten zu betrachten. Das Risiko von EMI kann der Endoskopiker durch Applikation von kurzen Bursts (1s), mit einer Pause von 5–10 s zwischen den Bursts, minimieren. Ein Mindestabstand von 15 cm zwischen Elektrogerät (Schlinge; Papillotom etc. / = Endoskopspitze) und SM-Gehäuse sollte eingehalten werden. Der Strompfad sollte immer vom SM-Aggregat weggeleitet werden, die Neutralelektrode möglichst weit vom SM-Aggregat entfernt aufgeklebt werden.

Postinterventionell sollte der Schrittmacher grundsätzlich in der Schrittmacherambulanz überprüft werden. Bei Patienten mit deaktiviertem ICD muss unmittelbar nach Beendigung des endoskopischen Eingriffs die antitachykarde Funktion des ICD wieder aktiviert werden. Für den Rücktransport in die SM-Ambulanz gelten die gleichen Anforderungen wie für den Weg in die Endoskopie.

Literatur

American Society of Anesthesiologists. *Practice advisory for the perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices: pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators*. *Anesthesiology* 2011; 114: 247–261.

Crossley GH, Poole JE, Rozner MA et al. *Expert Consensus Statement on the perioperative management of patients with implantable defibrillators, pacemakers and arrhythmia monitors: facilities and patient management this document was developed as a joint project with the American Society of Anesthesiologists (ASA), and in collaboration with the American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS)*. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1114–1154.

Nowak B, Israel CW, Willems S et al. *Empfehlungen zum Einsatz von Elektrokautern bei Patienten mit Herzschrittmachern und implantierten Defibrillatoren*. *Der Kardiologe* 2010; 4: 383–388.

Gombotz H, Anelli Monti M, Leitgeb N et al. *Perioperatives Management von Patienten mit implantiertem Schrittmacher oder Kardioverter/Defibrillator. Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin, der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie*. *Anaesthesist* 2009; 58: 485–498.

4.5 Endoskopie bei Patienten mit Prionenerkrankungen

Prionenerkrankungen sind zumeist innerhalb weniger Monate zum Tode führende, potenziell übertragbare neurodegenerative Erkrankungen mit einer sehr langen Inkubationszeit von mehreren Jahren bis Jahrzehnten. Klinisch fallen eine rasch fortschreitende Demenz sowie neurologische und psychiatrische Symptome auf. Ein typischer Berührungspunkt des Gastroenterologen mit Prionenerkrankungen ist die Anlage einer perkutanen endoskopischen Enterostomie (PEG) bei fortschreitender Dysphagie der Patienten oder die Rektumbiopsie zur Diagnoseunterstützung bei Verdachtsfällen der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD). Aufgrund der Fatalität der Erkrankung, potenzieller Infektiosität und physikochemischer Eigenschaften des Prionenproteins werden bei der Endoskopie besondere Anforderungen an Hygiene und Prophylaxe gestellt (siehe auch Kapitel 9.30).

Risikoeinschätzung bei Prionenerkrankungen und Verdachtsfällen

Das Risiko einer Infektion bei Endoskopien kann anhand der Morbidität des Patienten sowie der Art des vom Patienten stammenden biologischen Materials (Gewebe, Ausscheidungen) eingeschätzt werden. Zur Risikostratifizierung vor geplanter Endoskopie teilt man Patienten in drei Übertragungsrisikogruppen ein, je nachdem ob beim Patienten ein hohes, erhöhtes oder niedriges Risiko besteht, eine Prionenerkrankung zu haben oder zu entwickeln (siehe Tab. 4.5.1).

Organe, Gewebe sowie Sekrete und Ausscheidungen potenziell Erkrankter lassen sich ebenfalls in verschiedene Risikogruppen einteilen (siehe Tab. 4.5.2). Eine hohe Infektiosität besteht bei allen Prionenerkrankungen für Anteile des ZNS, bei der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung auch für periphere lymphatische Gewebe. Auch Blut und Blutprodukte gelten bei der vCJD als potenziell infektiös.

Prinzipien zur Sterilisation und Desinfektion von Instrumenten bei Prionenerkrankungen

Prionen sind sehr widerstandsfähig und werden durch konventionelle Desinfektions- und Sterilisationsverfahren nicht inaktiviert. Da Prionen keine Nukleinsäuren enthalten und resistent gegenüber Proteasen sind, versagen UV-Bestrahlung, Mikrowellen oder enzymatische Methoden. Prionen werden nicht durch Formalin inaktiviert. Kochen über 100°C zerstört Prionen nicht. Trockene Hitze zeigt ab 300° Wirkung, Autoklavieren oder Säurebehandlung wirken nur eingeschränkt. Eine Denaturierung bzw. Inaktivierung ist mit Guanidiniumthiozyanat oder NaOH-Lösung (Natronlauge) sowie durch Autoklavieren bei 132–136°C (Druck: 3 bar) möglich. Beide Methoden werden in der Regel kombiniert verwendet. Flexible, daher nicht-dampfsterilisierbare Endoskope werden bei Kontakt zu gering infektiösen Geweben nach Gebrauch mit Guanidiniumthiozyanat wiederaufbereitet.

Auswahl und Wiederaufbereitung von Endoskopen, Nutzung von Leihgeräten

Grundsätzlich sollte die Verwendung von Einmalendoskopen erfolgen, die Aufbereitung wird nach Kontakt zu hochinfektiösem Gewebe nicht empfohlen. Für den selektiven Ge-

Endoskopie bei Patienten mit Prionenerkrankungen

Tab. 4.5.1: Übertragungsrisikogruppen (modifiziert nach Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF: Prophylaxe der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung in Krankenhaus und Praxis, 2012). Abkürzungen: CJD, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; vCJD, neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.

Hohes Risiko
Patienten mit bestätigter CJD/vCJD, Patienten mit klinischem Verdacht auf CJD/vCJD (wahrscheinliche und mögliche CJD), Träger pathogener Mutationen im Prionen-Protein-Gen (<i>PRNP</i>)
Erhöhtes Risiko
Mitglieder einer Familie mit familiärer CJD oder anderen hereditären Prionenerkrankungen; Patienten mit ungeklärter, fortschreitender Erkrankung des ZNS mit und ohne Demenz, Empfänger von humanen Hypophysenhormonen, Empfänger von Dura mater- und Cornea-Transplantaten
Niedriges Risiko
Alle übrigen Personen

Tab. 4.5.2: Risikostatus humaner Gewebe, Sekrete und Ausscheidungen bei Prionenerkrankungen (modifiziert nach Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF: Prophylaxe der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung in Krankenhaus und Praxis, 2012), Abkürzungen: vCJD, Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; sCJD: sporadische Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; fCJD, familiäre Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.

Hohe Infektiosität
Gehirn, Rückenmark, Auge (alle Prionenerkrankungen); periphere lymphatische Gewebe (nur vCJD)
Geringe Infektiosität
Cerebrospinalflüssigkeit, Skelettmuskel, periphere Nerven, Nieren, Leber, Lunge, Plazenta, Gingiva, Pulpa, Nasenschleimhaut; lymphatisches Gewebe (sCJD, fCJD), Blut (vCJD)
Keine Infektiosität nachweisbar
Fettgewebe, Nebennieren, Herzmuskel, Darm (sCJD, fCJD), Prostata, Testes, Schilddrüse, Tränenflüssigkeit, Speichel, Schweiß, seröse Exsudate, Muttermilch, Samen, Urin, Fäzes, Blut (sCJD, fCJD)

brauch bei geringer Infektiosität können wiederaufbereitbare Leihgeräte eingesetzt werden. An spezialisierten Zentren kann die Wiederaufbereitung eigener Endoskope erfolgen. Zusatzinstrumente wie z. B. Zangen werden nur einmalig verwendet. Bei vCJD ist die Wiederaufbereitung von Endoskopen für den Routinegebrauch nicht erlaubt. In Verdachtsfällen können nicht-aufbereitbare Instrumente bis zur neuropathologischen Diagnose zur Quarantäne eingelagert werden. Die Wiederaufbereitung sowie der Bezug von Leihgeräten kann über das Institut für Neuropathologie der Universitätsmedizin Göttingen erfolgen (<http://www.cjd-aufbereitung.uni-goettingen.de>). In der Leitlinie zur Prophylaxe der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung in Krankenhaus und Praxis bzw. der KRINKO/BfArM-Empfehlung (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention/Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte) finden sich detaillierte Empfehlungen zur Auswahl und Wiederaufbereitung von medizinischem Instrumentarium bei Prionenerkrankungen und Verdachtsfällen.

Durchführung der Endoskopie

Die Indikation zur diagnostischen oder therapeutischen Endoskopie muss sorgfältig geprüft werden, die Intervention sollte durch einen erfahrenen Arzt und mit großzügigem Zeiträumen erfolgen. Aus infektionspräventiven Gründen sowie zur spezifischen Desinfektion der Oberflächen sollte die Untersuchung als letzter Programmpunkt des Tages durchgeführt werden. Die Gerätenummer des Endoskops muss wie üblich dokumentiert werden. Muss eine Endoskopie in Intubationsnarkose bzw. mit anästhesiologischem Stand-by erfolgen, dann ist bereits zur Prämedikationsvisite eine rechtzeitige Information über den Verdacht auf eine Prionenerkrankung notwendig. Besteht der Verdacht auf eine vCJD gelten auch Eingriffe am Gastrointestinaltrakt als Risikoeingriffe mit erhöhter Übertragungsgefahr. Neben der wasserabweisenden Schutzkleidung sollten während des Eingriffs Schutzbrille, Mund-Nasen-Schutz sowie doppelte OP-Handschuhe getragen werden. Entnommene Proben müssen als Verdachtsfall einer Prionenerkrankung gekennzeichnet werden (*cave*: Prionen werden durch Formalin nicht inaktiviert). Nach Gebrauch werden wiederaufbereitbare Instrumente mit Wasser durchgespült und mit einem Einwegtuch abgewischt, eine Vorreinigung mit Alkohol oder Aldehyden darf nicht erfolgen. Das Endoskop wird vollständig in eine Schutzfolie eingeschlagen und anschließend im Gerätekoffer verstaut, der Versand der Eigen-/Leihgeräte erfolgt nach den Bestimmungen der aufbereitenden Einrichtung. Wird die CJD-Verdachtsdiagnose erst nach der Intervention gestellt, kann es bei der Reinigung der Endoskope zur Kreuzkontamination mit Prionen kommen, wenn Reinigungsbürsten mehrfach ohne adäquate Reinigung eingesetzt werden bzw. mehrere Endoskope gemeinsam im manuellen Reinigungsbad aufbereitet werden.

Abfallentsorgung

Nach der Intervention werden Einweginstrumente und -materialien, persönliche Schutzkleidung sowie kontaminierte Materialien und nach Verarbeitung gegebenenfalls Proben und Formalin-Lösung als Abfall der Gruppe C verbrannt.

Literatur

S1-Leitlinie Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. *Prophylaxe in Krankenhaus und Praxis 2012*.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer Übertragung der CJK/vCJK durch Medizinprodukte*. Bundesgesundheitsblatt 2012; 55: 1277–1284.

Simon D, Pauli G. *Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Patienten und CJK-Verdachtsfällen*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 1998; 41: 279–285.

Zerr I. *S1-Leitlinie: Creutzfeldt-Jakob-Krankheit*. AWMF-Registernummer: 030–042; 2012.

Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H. *Prionen*. In: Molekulare Virologie, Springer Verlag, Heidelberg 2010.

<http://www.cjd-aufbereitung.uni-goettingen.de>

4.6 Perkutane endoskopische Gastrostomie und Jejunostomie

Hintergrund

Die enterale Ernährung via perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), PEG mit duodenalem Schenkel oder Jejunostomie (PEJ) ist der langfristigen nasogastralen oder nasojejunalen Sondenernährung bzw. der operativ angelegten Gastrostomie überlegen. Es treten weniger Komplikationen auf, die PEG ist für den Patienten besser verträglich und erfordert einen geringeren pflegerischen Aufwand.

Ziel

- Vermeidung einer katabolen Stoffwechsellage
- Enterale Flüssigkeitszufuhr bei Patienten, die nicht oder nicht ausreichend schlucken können
- Geregelter Zufuhr von Medikamenten
- Ablauf bei malignen Dünndarmstenosen und palliativer Indikation

Indikationen

- Maligne Grunderkrankungen, die den oberen Gastrointestinaltrakt betreffen (Tumoren des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, Ösophagustumoren, geplante Radiatio oder Chemotherapie, Tumorkachexie)
- Benigne Ösophaguserkrankungen (z. B. peptische Stenosen, die nicht operiert oder mit endoskopischen Verfahren nicht adäquat behandelt werden können)
- Neurologische Grunderkrankungen (z. B. zentrale Dysphagie bei Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma oder Apoplex, Hirntumoren, M. Parkinson, apallisches Syndrom, Demenz, Bulbärparalyse)
- Sonstige Erkrankungen (z. B. Wasting-Syndrom bei AIDS, Kurzdarmsyndrom, rekonstruktive Gesichtschirurgie, zystische Fibrose)
- Ableitung von Magensaft oder Dünndarmsekret in palliativen Situationen bei chronischem Ileus oder Magen-Darm-Stenosen

Bei Magen- oder Ösophaguskarzinomen, bei denen kurzfristig eine operative kurative Therapie angestrebt wird, sollte keine PEG/PEJ angelegt werden. Hier kommen zur Überbrückung eine Sondenernährung oder eine parenterale Ernährung in Frage.

Nasogastrale Sonde, PEG oder PEJ?

Muss kurzfristig enteral ernährt werden, reicht eine nasogastrale Sonde. Besteht Aspirationsgefahr, kann eine nasointestinale Sonde angelegt werden. Trelumina-Sonden bieten z. B. bei akuter Pankreatitis die Möglichkeit, gleichzeitig jejunale zu ernähren und gastral abzuleiten. Bei längerfristiger Ernährung sollte eine PEG angelegt werden. Besteht von vornherein Aspirationsgefahr, ist eine PEG mit jejunalem Schenkel oder eine PEJ die Methode der Wahl. Einer PEG kann jederzeit ein duodenaler Schenkel hinzugefügt werden. Die Anlage eines duodenalen Schenkels erfordert gelegentlich eine Untersuchung unter

Durchleuchtung, da auf diese Weise die korrekte Lage des distalen Endes des duodenalen Schenkels jenseits des Treitz' schen Bandes kontrolliert werden kann.

Kontraindikationen einer PEG

- Schwere Gerinnungsstörung
- Peritonitis
- Peritonealkarzinose
- Aszites
- Anorexia nervosa
- Psychose
- Peritonealdialyse
- Atrophie oder fehlende Bauchmuskulatur

Bei fehlender Diaphanoskopie ist grundsätzlich eine zweite Untersuchung in nahem zeitlichem Abstand anzustreben. Ist auch beim zweiten Versuch keine Diaphanoskopie zu erzielen, sollte ein operatives Verfahren gewählt werden. Die Peritonealdialyse ist keine absolute Kontraindikation. Vor PEG sollte eine ÖGD erfolgen, um schwerwiegende lokale Kontraindikationen auszuschließen. Ulcera sollten vorher zur Abheilung gebracht werden, sind aber keine ausdrückliche Kontraindikation.

Vorbereitung und Aufklärung

Eine rechtsgültige Einverständniserklärung muss vorliegen. Wenn bei einem nicht einwilligungsfähigen Patienten vorher keine Betreuung eingerichtet wurde, sollte die Zustimmung des Amtsgerichts eingeholt werden. Das alleinige Einverständnis der nächsten Angehörigen ist bei fehlender, zeitnaher Dokumentation des Patientenwillens nicht ausreichend. Allgemein wird heute die prophylaktische einmalige Gabe eines Antibiotikums vor PEG-Anlage befürwortet. Empfohlen werden entweder 2 g eines Cephalosporins (z. B. Ceftriaxon), alternativ können 600 mg Clindamycin i.v. gegeben werden. Besondere, über die Routine-ÖGD hinausgehende Vorbereitungsmaßnahmen umfassen:

- Beachtung der besonderen Aufklärungssituation
- Antibiotikaprophylaxe
- Bereithalten eines Absauggeräts
- Mundpflege mit Chlorhexidin-Lösung vor Anlage der PEG

Techniken

- Perkutane endoskopische Gastrostomie in Fadendurchzugstechnik
- Perkutane endoskopische Jejunostomie in Fadendurchzugstechnik
- Perkutane endoskopische Gastrostomie mittels Direktpunktion des Magens
- Anlage eines duodenalen Schenkels bei liegender PEG
- Button-Anlage als Ersatz einer bestehenden PEG
- Button-Anlage mit fixiertem jejunalen Schenkel

Eine Indikation zur Anlage einer PEG in Direktpunktionstechnik besteht dann, wenn der Ösophagus für das Gastroskop nicht, aber z. B. für ein Bronchoskop passierbar ist und

nicht bougiert werden kann oder wenn ein Durchzug der Halteplatte der PEG/PEJ durch die Mundhöhle oder den Ösophagus unbedingt vermieden werden soll.

Ein Button ist eine kurze Ernährungssonde, bei der statt einer Halteplatte die Ernährungs-sonde von innen mittels eines mit Wasser gefüllten Ballons an der Magenwand fixiert wird (siehe Abb 4.6.1 und 4.6.2). An der Außenseite findet sich ein kurzes Ansatzstück, mit dem die Ernährungsbeutel bzw. -pumpe verbunden werden. Dieses Verfahren kommt oft bei Kindern zum Einsatz, zunehmend auch bei Erwachsenen. Es gibt auch die Möglichkeit, einen Button mit fixiertem jejunalem Schenkel anzulegen („G-Jet“). Vor Anlage eines Buttons muss eine PEG mit mindestens 15 CH Stärke für ca. 3 Monate gelegen haben, damit sich ein stabiler gastrokutaner Kanal ausbilden kann, in den der Button unter Sicht eingeführt werden kann. Die Anlage eines Buttons sollte in der Regel unter endoskopischer Kontrolle und mit Drahtsicherung erfolgen. Schwierigkeiten kann gelegentlich die Umwandlung einer PEG in einen Button bei Kindern durch die sehr elastischen Bauchdecken bereiten, hier kann gegebenenfalls mittels Bougies eine ausreichende Vordehnung der Magenwand erreicht werden.

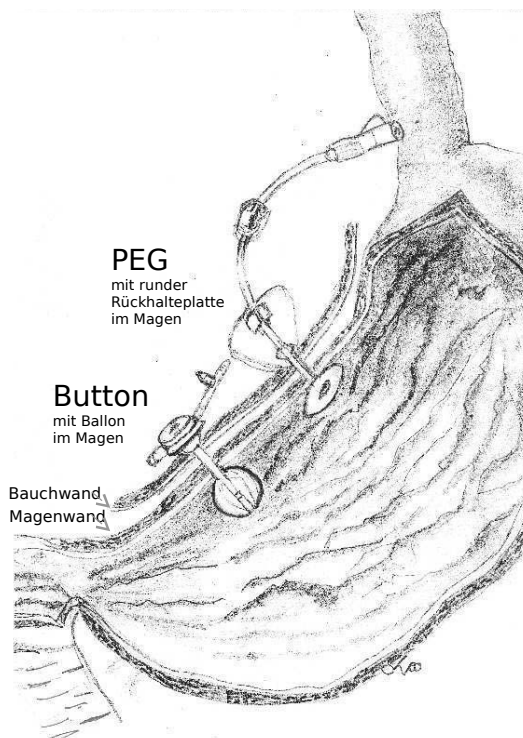


Abb. 4.6.1: PEG und Button. Unterschied: PEG kann primär in Fadendurchzugstechnik angelegt werden, Button kann nur nach vorheriger PEG-Anlage in präformierten Kanal eingelegt werden.

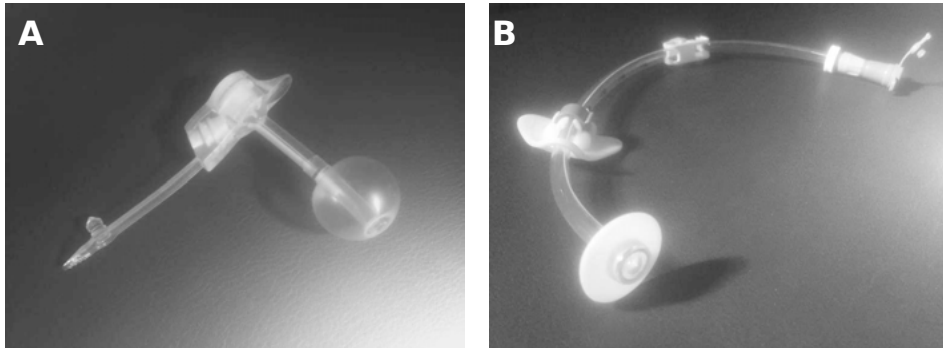


Abb. 4.6.2: A: Button mit aufgefülltem Ballon (Firma Fresenius Kabi, Homburg).
B: PEG (Firma Fresenius Kabi, Homburg).

Nachsorge

Die Halteplatte sollte in den ersten 3 Tagen nicht zu locker adaptiert werden und muss dann im weiteren Verlauf gelockert werden (Sondenspielraum ~5 mm). Das tägliche Drehen und Luxieren der Halteplatte einer stabilen PEG soll das Risiko eines Buried-Bumper-Syndroms (Einwachsen der inneren Halteplatte in die Magenwand) verringern. Die PEG kann nach 24 Stunden zur Ernährung genutzt werden. Täglich sind bis zur Granulation Verbandswechsel durchzuführen. Ein individueller Ernährungsplan sollte von entsprechend geschultem Personal entworfen werden. Eine Schulung des Patienten, der Angehörigen oder des damit betrauten Pflegepersonals ist notwendig. Nach jeder Gabe von Sondenkost sollte die PEG mit mindestens 40 ml Flüssigkeit (Tee, Wasser) gespült werden (siehe Kap. 11.2). Mit einer eingeheilten PEG kann ohne weiteres geduscht werden.

Komplikationen der PEG-Anlage treten in ca. 8–30 % der Fälle auf. Hierbei unterscheidet man schwere, leichtere und Langzeitkomplikationen.

Komplikationen

Schwere Komplikationen

In ca. 0,5 % der Fälle kommt es zu schweren Komplikationen:

- Intraabdominelle Blutung
- Perforation
- Peritonitis
- Nekrotisierende Faszitis

Diese Komplikationen erfordern in der Regel eine Operation.

Leichtere Komplikationen

Am häufigsten kommt es zur lokalen Wundinfektion (ca. 15 % der Fälle). Ein Pneumoperitoneum ist häufig und muss in der Regel nicht behandelt werden. Eine Wundinfektion mit peristomalen Schmerzen für einige Tage nach PEG-Anlage, auch mit Leukozytose oder

Fieber, ist nicht selten und heilt unter systemischer Antibiose mit lokaler antiseptischer Therapie wieder ab.

Langzeitkomplikationen

- Carnis luxurians (wildes Fleisch)
- Sondenokklusion
- Sondenleckage
- Buried-Bumper-Syndrom

Wildes Fleisch kann lokal mit AgNO_3 oder Argonplasmakoagulation behandelt werden. Sondenbrüche und -okklusionen sind stark von der Pflege der Sonde abhängig. Das Buried-Bumper-Syndrom kann durch relativ lockeren Zug an der Sonde sowie regelmäßiges Drehen und Schieben/Ziehen der Sonde beim Verbandswechsel vermieden werden. Liegt ein Buried-Bumper-Syndrom vor, kann dieses in der Regel lokal-endoskopisch behoben werden. Bei Notwendigkeit einer neuen PEG-Anlage sollte der alte Stichkanal nicht für eine neue PEG benutzt werden.

Entfernen einer PEG

Eine PEG kann problemlos endoskopisch entfernt werden. Anschließend kann der Patient normal essen. Der Stichkanal wird mit einer Kompresse abgedeckt und granuliert in kurzer Zeit zu. Sollte eine Halteplatte einmal abreißen und im Dünndarm verschwinden, ist eine operative Bergung meist nicht notwendig, da das Risiko eines Ileus durch eine abgerissene Halteplatte gering ist. Wird eine PEG akzidentell entfernt, sollte die gastrokutane Fistel möglichst mit einer Sonde offengehalten werden und eine frühzeitige Neu-Anlage erfolgen.

Literatur

- Lipp A, Lusardi G. *Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD005571.
- Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB. *Percutaneous endoscopic gastrostomy: An update on its indications, management, complications and care*. Rev Esp Enferm Dig 2014; 106: 529–539.
- Rahnemai-Azar AA, Rahnemai-Azar AA, Naghshizadian R et al. *Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management*. World J Gastroenterol 2014; 20: 7739–7751.

4.7 Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie und perkutane transhepatische Cholangiographie

ERCP (endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie)

Prinzip: In Bauchlage wird über ein Gerät mit Seitblickoptik (Duodenoskop) die Papilla major mit Hilfe eines Katheters sondiert. D. choledochus und/oder D. pancreaticus werden retrograd mittels Kontrastmittel dargestellt.

Diagnostische Indikationen zur ERCP

- Verdacht auf primär sklerosierende Cholangitis
- Verdacht auf sekundär sklerosierende Cholangitis
- Verdacht auf Cholangiokarzinom

Eine rein diagnostische ERCP kommt heute noch bei Verdacht auf PSC, zur bioptischen Sicherung eines Cholangiokarzinoms oder bei Spezialindikationen wie der z. B. nach Lebertransplantation auftretenden sekundär sklerosierenden Cholangitis in Frage. Domäne der ERCP sind therapeutische Interventionen an den Gallenwegen und am Pankreas. Grundsätzlich sollten vor ERCP bei unklarer klinischer Situation auch eine orale Endosonographie sowie gegebenenfalls eine MRCP erfolgen.

Die ERCP ist in Abwesenheit einer aussagefähigen MRCP, was häufig der Fall ist, ebenfalls diagnostischer Standard bei der Diagnostik von intraduktalen malignitätsverdächtigen Läsionen. Hier kommen neben der eigentlichen Darstellung der Gallengänge zusätzliche Techniken wie die modulare Cholangioskopie, der intraduktale Ultraschall, die gezielte Biopsieentnahme mittels Howell-Katheter, die transduktale Biopsie von Leberläsionen sowie die Bürstenzytologie zum Einsatz. Die diagnostische Treffsicherheit beim Cholangiokarzinom (CCC) sowie bei der PSC, die ja in 10–15 % der Fälle zum CCC führt, soll sich mit diesen zusätzlichen diagnostischen Methoden auf bis zu 50 % erhöhen.

Durch die Endosonographie und die MRCP verliert die rein diagnostische ERCP zunehmend an Bedeutung. Aufgrund des erhöhten interventionellen Risikos sollte die Indikationsstellung zur rein diagnostischen ERCP ohne vorangehende Abklärung mittels weniger komplikationsträchtigen Alternativverfahren wie MRCP und Endosonographie restriktiv gehalten werden und nur in gut begründeten Fällen erfolgen. Diese sollten dementsprechend gut in der Aufklärung dokumentiert werden.

Therapeutische Indikationen

Alle Krankheitsbilder, für die eine therapeutische Option (siehe unten) besteht. Wichtigste Indikationen sind die Choledocholithiasis, der maligne Verschlussikterus sowie die chronisch-obstruktive Pankreatitis.

Kontraindikationen

Kontraindikationen betreffen hauptsächlich therapeutische Maßnahmen. Eine endoskopische Papillotomie kann bei schlechter Gerinnung kontraindiziert sein. In diesem Fall ist bei einer Obstruktion des Gallengangs die Einlage einer Plastikprothese oder die Anlage einer

nasobiliären Sonde angezeigt. Bei respiratorisch oder kardial eingeschränkten Patienten kann es ebenfalls erforderlich sein, die Untersuchungszeit zu minimieren und eine Obstruktion vorübergehend mit einer Prothese oder nasobiliären Sonde zu versorgen. Nicht passierbare Stenosen des Ösophagus, des Magens oder des Duodenums machen eine ERCP manchmal technisch unmöglich. Das gleiche gilt für den operierten Magen. In der Regel ist bei einer Billroth-II-Situation die zuführende Schlinge mit der Papille nur selten auf endoskopischem Weg erreichbar. Alternative ist hierbei bei entsprechender Indikation die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC).

Therapeutische und diagnostische Optionen

Gallenwege

- Steinextraktion mittels Dormiakörbchen
- Einlage einer Plastikprothese oder eines Metallstents in die Gallenwege (siehe Kapitel 4.8)
- Mechanische Lithotripsie
- Elektrohydraulische Lithotripsie
- Lithotripsie von außen mittels elektrohydraulischer Stoßwellentherapie (ESWL)
- Lasergestützte Lithotripsie
- Endoskopische Papillotomie (blind, mittels Precut, mittels Nadelpapillotom, drahtgeführt)
- Entnahme von PEs, einer Bürstenzytologie sowie einer transbiliären Leberbiopsie via Howell-Katheter
- Einlage nasobiliärer Sonden
- Coiling zur Verklebung von Fisteln
- Verklebung von Fisteln mittels Gewebekleber
- Intraduktale Radiofrequenzablation (RFA) von Gallenwegstumoren

Pankreas

- Einlage einer Plastikprothese in den Pankreasgang
- Papillotomie (nur drahtgeführt)
- Coiling zur Verklebung von Fisteln
- Verklebung von Fisteln mittels Gewebekleber
- Steinextraktion mittels Dormiakörbchen
- Elektrohydraulische Lithotripsie
- Lithotripsie von außen mittels elektrohydraulischer Stoßwellentherapie (ESWL)
- Lasergestützte Lithotripsie

Komplikationen

- Pankreatitis (0,4–2 %), v. a. jüngere Patienten, bei Sphinkter-Oddi-Dysfunktion, rezidivierende Pankreatitiden in der Anamnese, Zustand nach Post-ERCP-Pankreatitis
- Kardiovaskuläre Komplikationen
- Blutung (1–4 %)
- Perforation (0,1–0,8 %)
- Cholangitis oder Sepsis (0,1–0,8 %)

Zur Post-ERCP-Prophylaxe gibt es trotz zahlreicher Studien noch keine allgemeine medikamentöse Empfehlung. Derzeit wird eine Prophylaxe mit 100 mg Diclofenac Supp. (vor der Untersuchung) empfohlen. Die Gefahr der Post-ERCP-Pankreatitis kann durch erfahrene Untersucher sowie das primäre Arbeiten mit dem Draht statt mit Kontrastmittel deutlich verringert werden. Die Anreicherung des Kontrastmittels mit Antibiotika bringt keinen Vorteil.

Nachsorge

Die klinische Untersuchung des Patienten nach ERCP ist obligat. Patienten sollten bis zum klinischen Ausschluss einer Pankreatitis nach der Untersuchung mindestens 4 Stunden nüchtern bleiben. Aus diesem Grund sollten ERCP-Untersuchungen bevorzugt stationär erfolgen. Bei Obstruktionen hat sich eine systemische antibiotische Therapie bewährt, vor allem, wenn eine PSC besteht.

Indikationen zur Notfall-ERCP (innerhalb von 24 Stunden)

Zu diesem Thema existieren eine Reihe von Publikationen, überwiegend Übersichten und einige Originalarbeiten sowie Stellungnahmen in Leitlinien der Fachgesellschaften. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei Steinobstruktion und/oder biliärer Pankreatitis eine ERCP innerhalb von 24 Stunden dann erfolgen sollte, wenn eine Cholangiosepsis droht, das Bilirubin im Verlauf (auf Werte über 5 mg/dl) ansteigt oder untraktable abdominelle Beschwerden bestehen. Bei einer eindeutig biliären Pankreatitis sollte so bald wie möglich, spätestens am nächsten Vormittag, eine Entlastung erfolgen. Eine funktionierende Infrastruktur ist eine Voraussetzung für eine erfolgversprechende Notfall-ERCP. Auch muss nach der Notfall-ERCP eine ausreichend lange Überwachung gewährleistet sein. Wegen des erhöhten Risikos des therapeutischen Eingriffs der Notfall-ERCP ist besonderer Wert auf eine angemessene Aufklärung zu legen.

Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC)

Die PTC ist das Verfahren der Wahl, wenn der Zugang zur Papille oder biliodigestiven Anastomose (nach Resektionen im oberen GI-Trakt) anatomisch oder technisch nicht möglich ist. Hierbei werden folgende Techniken unterschieden:

- PTC = perkutane transhepatische Cholangiographie
- PTCD = PTC + Drainage
- Prothesen-/Stenteinlage
- Orthograde modulare Cholangioskopie
- Photodynamische Therapie
- Radiofrequenzablation (RFA)

Technik: In Rückenlage des Patienten wird in Analgosedierung und lokaler Anästhesie transcostal (von rechts) oder subxiphoidal (von links) sonographisch gesteuert ein Gallenweg im rechten oder linken Leberlappen punktiert. Im Falle der PTC erfolgt lediglich die Darstellung der Gallenwege unter Durchleuchtung mittels Röntgenkontrastmittel. Im Falle einer zusätzlichen Drainageeinlage (PTCD) wird nach Sondierung der Gallengänge mit einem feinen Draht nach Möglichkeit der Zugang zum Dünndarm über den Ductus hepa-

tocholedochus geschaffen. Dann wird bougiert und eine Gallengangsdrainage (Münchener Drainage, Nimura-Prothese o. ä.) eingelegt. Je nach klinischem Ziel kann die Galle nach außen abgeleitet werden oder orthograd via Papille bzw. biliodigestiver Anastomose in den Dünndarm abfließen. Im Falle von nicht sondierbaren bzw. passierbaren Engstellen erfolgt die Einlage der Drainage lediglich bis in den Gallengang, hierfür sind die Nimura-Prothese oder alternative Drainagen ohne vorgegebene Lochungen geeignet.

Indikationen: Die Indikationen sind mit denen der ERCP identisch. Eine besondere zusätzliche Indikation ist die Versorgung von postoperativen Leckagen und Anastomosensuffizienzen. Durch den sicheren Abfluss der Galle nach außen wird hierbei der kaustische Einfluss derselben auf die Wundheilung unterbunden. Die Punktion nicht gestauter Gallenwege ist technisch sehr anspruchsvoll, aber in der Regel möglich.

4.8 Bougierung, Dilatation, Stents und Endo-Sponge-Verfahren

Definition und Allgemeines

Die Bougierung (bzw. Dilatation) kann sowohl im oberen wie auch im unteren GI-Trakt durchgeführt werden. Prinzipiell muss immer geklärt werden, ob es sich um eine maligne oder benigne Stenose handelt. Die Rationale hierfür ist, dass eine maligne Stenose weder einem potenziell kurativen Therapieansatz noch einer palliativen Behandlungsstrategie mit therapeutischem Gesamtkonzept vorenthalten werden darf. Die endoskopische Intervention stellt jeweils nur einen Teil dieses Gesamtkonzepts dar. Entsprechende Überlegungen gelten auch für das Überbrücken von Stenosen mit Hilfe von Stents.

Bougierung mittels Kunststoffbougies (nach Savary und Maloney) erfolgen im Ösophagus, Bougierungen von Analstenosen erfolgen mit Metallstiften nach Hegar, andere Stenosen werden mittels Ballondilatation geweitet. Eine Bougierung im unteren GI Trakt nach Savary/Maloney wird wegen der deutlich erhöhten Scherkräfte bei dieser Methode und der dadurch bedingten erhöhten Perforationsgefahr nicht durchgeführt. Bougierungen nach Eder-Püstow mit Metalloliven werden aufgrund der deutlich erhöhten Komplikationsrate ebenfalls nicht mehr durchgeführt.

Bougierung

Instrumente

Zur drahtgeführten sogenannten Savary-Bougierung stehen einzelne, konisch zulaufende Savary-Bougies mit zugehörigem, steifem, monofilen Savaryführungsdraht (0,035 in) oder Stufenbougies zur Verfügung. Die Bougie-Durchmesser werden in der Regel in French angegeben. Die Bougierung erfolgt in der Regel unter Durchleuchtungskontrolle. Hierfür sind in die Bougies entsprechende röntgendichte Markierungen eingearbeitet, die die Spitze und den Punkt, an dem der maximale Bougiedurchmesser erreicht wird, markieren. Bei für das Endoskop nicht überwindbaren Stenosen wird immer mit einer drahtgeführten Methode begonnen.

Eine weitere Dilatationsbehandlung kann dann bei vorgebahntem Weg durch die blinde, d. h. weder Draht- noch endoskopisch geführte Maloneybougierung erfolgen. Die hierfür verwendeten Bougies sind im Vergleich zu den Savary-Bougies aus weicherem Material und weisen kein Innenlumen für die Drahtführung auf. Diese Methode ist auch zur Selbstbougierung z. B. im Verlauf einer langjährigen Bougierungstherapie nach Laugenverätzung geeignet. Die Größe wird in Charrière (Ch) angegeben [1 Charrière entspricht 1/3 mm = 1 French (F), d. h. 30 F entsprechen 10 mm].

Durchführung der Savary-Bougierung

Endoskopische Einstellung der Stenose, vorsichtiges Vorführen des Führungsdrahtes unter Röntgendurchleuchtung über die Stenose hinweg. Dann erfolgt das Entfernen des Endoskops (*cave*: spitzes Ende des Führungsdrahtes birgt erhebliches Verletzungsrisiko für Personal und Patient). Unter Durchleuchtungskontrolle erfolgt dann ein schrittweises Bougieren über den Führungsdraht, dessen distales Ende so weit jenseits der Stenose liegen muss, dass der maximale Bougiedurchmesser das Stenoseende passieren kann. Es empfiehlt sich in Abhängigkeit vom Vorschubwiderstand, pro Sitzung um maximal 3 mm zu weiten. Häufig sind nicht zuletzt auch aufgrund der hohen Rezidivneigung, vor allem von narbigen Stenosen, mehrere Sitzungen bis zur Gerätepassage und gegebenenfalls Stentimplantation nötig. Nach der Bougierung wird die Stenose endoskopisch auf Blutungen oder Einrisse kontrolliert.

Tipps

Schwierig zu überwindende Stenosen sollten zuerst mit wasserlöslichem Kontrastmittel dargestellt und gegebenenfalls mit hydrophilen Führungsdrähten sondiert werden. Diese flexiblen Drähte werden dann über einen ERCP-Katheter gegen einen steiferen Draht (z. B. „black wire“) ausgetauscht.

Durchführung Maloney-Bougierung

Es erfolgt ein vorsichtiges Einführen des Maloneybougies – wie ein Gastroskop – und blindes Verschieben des Bougies über die Stenose hinweg. Widerstände gilt es durch nur sanften Druck zu überwinden.

Dilatation

Instrumente

Bei einer Vielzahl wechselnder Dilatationsballons erfolgt nur die Beschreibung des Prinzips. Unterschieden werden TTS-, „Through-The-Scope“- und OTW-, „Over-The-Wire“-Systeme. Die Namen legen die Applikationsform nahe. Dennoch ist zu beachten, dass manche TTS-Ballons (und auch manche kleine 10 mm OTW-Systeme) nur mit Endoskopen mit einem Arbeitskanal $\geq 3,5$ mm zu verwenden sind. Unbedingt ist daher vor Anwendung auf die jeweilige Produktbeschreibung zu achten.

Durchführung Ballondilatation

Enge Stenosen werden zunächst unter Durchleuchtung mit flexiblem Führungsdraht überwunden und dann mit kleinen (TTS-/OTW-) Ballons dilatiert.

Passierbare Stenosen werden mit dem Endoskop überwunden und dann im Rückzug mit dem aus dem Endoskop ausgefahrenen Ballon dilatiert. Die Herstellerangaben zur maximalen manometrisch gemessenen Druckapplikation im Ballon sind streng zu beachten.

Tipps

Gut geeignet für die Ballondilatation sind kurzstreckige Stenosen, bei der Dilatation sollte sich im Ballon eine Taille bilden, die in der Ballonmitte liegt. Zur besseren Sicht ist eine Kontrastmittel-Füllung des Ballons günstig. Ein Sonderfall ist die pneumatische Dilatation des unteren Ösophagusphinkters (UÖS) bei der Achalasie: Bei normalgewichtigen Erwachsenen startet man mit 3,0 cm oder 3,5 cm Ballons (hier wird der Rigiflex-Ballon verwendet), die jeweils für 2 Minuten auf die maximal angegebene psi-Zahl inflatiert werden. Hierunter sollte die radiographisch sichtbare Taille eindeutig verstreichen. Das Manöver wird ein weiteres Mal für 2 Minuten wiederholt, man bleibt bei dem initial gewählten Durchmesser. Nach Dilatation erfolgt die optische Kontrolle des unteren Ösophagusphinkters.

Nachsorge

Nach Dilatation oder Bougierung führt man entweder einen Schluckversuch mit Wasser oder bei erstmaliger Bougierung eine Kontrastmitteluntersuchung mit wasserlöslichem Kontrastmittel durch.

Stenting (Tubage) oberer GI Trakt

Indikationen

- Maligne Stenosen
- Maligne, postoperative sowie posttraumatische Fisteln
- Postoperative Anastomosendehiszenzen bzw. -leckagen
- Benigne Stenosen führen nach Stentimplantation häufig zur reaktiven Mukosahyperplasie
- Für Stenosen direkt unterhalb des oberen Ösophagusphinkters empfehlen sich Stents mit proximalem Freisetzungsmechanismus („proximal release“)

Durchführung

Bei Stenosen zunächst Bougierung bis 18 mm und Markierung der Tumorgrenzen bei Malignom unter Durchleuchtung.

Tubuseinlagen werden über das Endoskop mittels Pusher oder alternativ über liegenden Führungsdraht und Savarybougie und dann mit Hilfe des Pushers eingelegt. Tygotuben müssen zuvor mit Tulpe und Flaps am Distalende versehen werden. Die Durchleuchtung erleichtert das Vorgehen.

Selbstexpandierende Stents gibt es in zahlreichen Modifikationen und Applikationsmodi mit zudem schnell wechselnden Produkteigenschaften. Daher werden nur Prinzipien und Besonderheiten dargestellt: Unterschieden werden Stents mit Verkürzung in der Längsachse nach Freisetzung und ohne eine solche Verkürzung, weiterhin können Stents vom Dis-

talende oder vom Proximalende her freigesetzt werden. Zudem gibt es ummantelte oder nicht ummantelte Stents, sowie solche mit einem Draht oder Faden, der im Tulpenrand verläuft und beim Entfernen die Tulpe konisch zusammenzieht. Eine neue Entwicklung sind biodegradierbare Stents, die in der Regel nach 10–12 Wochen aufgelöst sind („BD-Stents“).

Stenting unterer GI Trakt

Es gelten die Aussagen zum oberen GI Trakt, eine komplette Darmreinigung wie zur Ileokoloskopie ist Voraussetzung der Untersuchung. Die Stenosenlänge ergibt sich aus einer zuvor durchgeführten Kontrastmitteldarstellung bzw. dem Ausmessen während der Endoskopie.

Tipp

Es sollten nur Endoskope mit Arbeitskanal $\geq 3,7$ mm verwendet werden; dann sind TTS-Methoden möglich.

Nachsorge

Nach Stenteinlage führt man eine Kontrastmitteluntersuchung mit wasserlöslichem Kontrastmittel durch.

Gallenwegstents

Prinzipien

In die Gallenwege können selbstexpandierende, teure Metallstents oder Plastikendoprothesen/Pigtailkatheter eingelegt werden. Die Angaben erfolgen in cm für die Länge und in French bzw. Inch für den Durchmesser.

Vor biliärer Stentimplantation erfolgt in der Regel die Papillotomie, kleine Stents können auch ohne Papillotomie gelegt werden. Implantierte Stents sollen so kurz und so weitlumig wie möglich sein. Die benigne Gallenwegsstenose kann auch durch Einlage mehrerer Stents (2, 3 oder mehr) therapiert werden, insbesondere wenn es sich um eine Stenose bei chronischer Pankreatitis handelt. Plastikprothesen sollten nach spätestens 12 Wochen gewechselt werden.

Zur Überwindung der Stenose können Standarddrähte oder bei schwierigen Situationen hydrophile Drähte von je 0,032 in Dicke (oder dünne Drähte von 0,025 in [1 in = 1 Inch $\hat{=}$ 1 Zoll $\hat{=}$ 2,54 cm]) verwendet werden. Die dünnen Drähte werden nach Überwinden der Stenose und Vorführen des Katheters gegen Drähte der Standarddicken von 0,032 in ausgetauscht. Bei Stents ab einem Durchmesser von 10 F sollten wegen der besseren axialen Führungsstabilität Platzierungskatheter (sogenannte Guiding-Katheter) verwendet werden. Bei Plastikprothesen ist ein Stentwechsel alle 3 bis 4 Monate erforderlich. Selbstexpandierende Metallstents sind bisher nur bei malignen Stenosen mit längerer Lebenserwartung des Patienten einzusetzen. Die Anlage von Gallenwegstents erfolgt analog zu der von Ösophagusstents.

Komplikationen selbstexpandierender Metallstents (SEMS, self-expanding metal stents)

- Nicht-Entfaltung
- Respiratorische Komplikationen durch Kompression der Trachea/ Dislokation
- Schmerzen
- Blutung
- Dislokation
- Einwachsen bei zu langer Liegedauer
- Entfernung aufwendig
- Vergrößerung bestehender Fisteln durch Druck

Die Entfernung von SEMS ist möglich, auch nach längerer Liegezeit und aus allen anatomischen Lokalisationen. Sie erfordert nicht selten ein großlumiges Endoskop und einen Overtube, eine Defragmentierung des Stents, sehr erfahrene Untersucher sowie eine Untersuchung in Intubationsnarkose.

Endo- bzw. Eso-Sponge-Verfahren

Das Endo- bzw. Eso-Sponge-Verfahren wird bei großen postoperativen Leckagen oder auch anderweitig bedingten Dehiszenzen (z. B. Boerhaave-Syndrom) im GI-Trakt eingesetzt, falls eine primäre Operation nicht sinnvoll ist: Ein ca. 4–6 cm langer Saugschwamm wird über einen entsprechenden Overtube in bzw. vor die Leckage platziert, der Saugschlauch transnasal, transstomal oder transrektal ausgeleitet und an eine Sogflasche angeschlossen. Nach spätestens 3–4 Tagen erfolgt der Wechsel, die Wundhöhle granuliert in der Regel zügig zu. Dieses Verfahren kann derzeit aufgrund der Länge der eingesetzten Overtubes v. a. im Rektum/Sigma bzw. in Ösophagus, Magen und Duodenum eingesetzt werden. Bei entsprechenden Dehiszenzen/Fisteln kann auch das OTSC-System (Over-The-Scope-Clip-System), eine kronenförmige, ca. 10 mm messende Metallklammer, zum Fistelverschluss eingesetzt werden. Dieses System kommt in gesonderten Fällen auch zur Therapie von Blutungen zur Anwendung (siehe Kap. 4.11).

4.9 Polypektomie, endoskopische Mukosaresektion und endoskopische Submukosadisektion

Die Polypektomie ist die wichtigste und häufigste therapeutische Maßnahme am unteren und oberen Gastrointestinaltrakt. Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und die endoskopische Submukosadisektion (ESD) stellen Weiterentwicklungen der klassischen Polypektomie dar und sind technisch anspruchsvoller. Sie kommen vor allem bei flachen oder nur leicht erhabenen polypoiden Schleimhautveränderungen oder Frühkarzinomen zum Einsatz und erfordern spezielle Erfahrungen sowie eine gehobene technische Ausstattung.

Prinzip

Bei der Polypektomie werden neoplastische Schleimhautveränderungen nach gegebenenfalls vorheriger Unterspritzung mit Suprareninlösung mit Hilfe einer Diathermieschlinge

mit HF-Strom (Mischstrom aus Schneide- und Koagulationsstrom) entfernt. Bei gestielten Läsionen kann der Polyp direkt am Stiel abgesetzt werden. Bei breitbasigen, flachen Läsionen kann eine EMR erforderlich werden. Nach Markierung (APC-Sonde, Nadelmesser) der Resektionsgrenzen und Infiltration der Mukosa mit einer Suprareninlösung wird das zu entfernende Areal in eine transparente Aufsatzkappe eingesaugt und dann innerhalb der Kappe mittels asymmetrischer Schlinge abgetrennt oder mittels Gummiring abgebunden und dann mit der Schlinge entfernt. Alternativ kann das Areal auch mit einer speziellen rutschfesten monofilen Schlinge gefasst und elektrisch abgetragen werden. Bei der Submukosadisektion wird die Auslösung der neoplastischen Veränderungen bis in die unterhalb der Mukosa liegende Submukosa angestrebt. Die endoskopische Submukosadisektion (ESD) hat sich für die En-bloc-Resektion von Frühkarzinomen oder Schleimhautrisikoläsionen über 2 cm Größe in den letzten Jahren zunehmend etablieren können. Aus onkologischer Sicht bietet die ESD deutliche Vorteile gegenüber der sogenannten Piece-Meal-Resektion oder Ablation. Hierzu sind z.T. neue Techniken und Instrumente nötig, wie z. B. die flüssigkeitsgestützte Resektion („FlushKnife“, „HybridKnife“), neue Resektions- und Dissektionsinstrumente, Unterspritzungssubstanzen oder Hilfsinstrumente (neue Distalkappen, Endolifter etc.).

Ziel

Die möglichst vollständige Entfernung und Bergung neoplastischer Schleimhaut im Gastrointestinaltrakt zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken.

Risiken

Das Risiko einer Blutung, wie auch einer Perforation nach Polypektomie wird wesentlich durch die Polypengröße bestimmt. Zudem sind beide Risiken im Zökum höher als im restlichen Kolon. Das Blutungsrisiko liegt insgesamt bei 0,6–2,5 % und steigt mit dem Lebensalter. Ältere Patienten müssen über diesen Zusammenhang aufgeklärt werden. Tritt eine Nachblutung auf, kann sie fast immer endoskopisch kontrolliert werden. Eine Blutungsprophylaxe bei Polypektomien gelingt durch die Unterspritzung des Polypen mit Suprareninlösung 1:50 000 bis 1:100 000 oder die Platzierung eines Endo-Loops bei gestielten Läsionen.

Das Risiko einer Perforation liegt bei Eingriffen im Magen bei < 5 %, bei Eingriffen im Kolon, abhängig von der Lokalisation, bei ca. 0,06–3 %. Eine Perforation erfordert ein chirurgisches Vorgehen. Gelegentlich können kleine Perforationen auch endoskopisch mit speziellen Clips (z. B. OTSC, Over-The-Scope-Clip) sofort verschlossen werden, so dass dem Patienten ein operatives Vorgehen erspart wird. Das Bakteriämie-Risiko bei Polypektomien ist mit 2–4 % relativ niedrig.

Polypen des Magens

Die häufigsten Formen von Magenpolypen sind

- Drüsenkörperzysten (ca. 75 % aller Magenpolypen)
- hyperplastische Polypen (ca. 20 % aller Magenpolypen)
- adenomatöse Polypen (10–20 % aller Magenpolypen)

Seltene Polypen des Magens sind

- hamartöse Polypen
- neuroendokrine polypöse Tumore
- als Polypen imponierende gastrointestinale Stromatumore (siehe Kap. 8.10).

Magenpolypen unterteilt man in neoplastische (adenomatöse) und nicht-neoplastische Polypen. Endoskopisch lassen sich diese Formen oft nicht unterscheiden. Nicht-neoplastische Polypen sind entweder hyperplastische oder hamartomatöse Polypen oder Drüsenkörperzysten. Wird durch eine Biopsie ein adenomatöser Polyp des Magens mit intraepithelialen Neoplasien nachgewiesen, ist die Entfernung indiziert, vor allem bei einem Durchmesser von > 5 mm. Auch bioptisch als hyperplastische Polypen eingeschätzte Polypen > 5 mm sollten unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses entfernt werden. Drüsenkörperzysten nehmen durch den Einsatz von PPI in den letzten Jahren zu, sie bedürfen keiner endoskopischen Therapie. Zu beachten ist, dass eine Assoziation von Drüsenkörperzysten und familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) bekannt ist. Werden in der Gastroskopie > 20 Drüsenkörperzysten gefunden kann dies auf eine FAP hinweisen. Im Magen stellt neben der einfachen Polypektomie die endoskopische Mukosaresektion (EMR) das Verfahren der Wahl dar.

Polypen des Dünndarms

Polypen des Duodenums werden im Rahmen einer ÖGD oder Enteroskopie diagnostiziert. Polypen in den distal des Duodenums gelegenen, mit dem Gastroskop nicht mehr erreichbaren Dünndarmabschnitten können durch Kapselendoskopie oder Ballonenteroskopie (Doppel- oder Single-Ballonenteroskopie) nachgewiesen werden. Sporadische Polypen des Dünndarmes sind selten. Bei den im Bulbus auftretenden Polypen handelt es sich histologisch meistens um Magenschleimhautheterotopien oder entzündliche Polypen. Sporadische Adenome des Dünndarmes sind möglich. Dünndarmpolypen können im Rahmen erblicher gastrointestinaler Polyposis-Syndrome, wie der FAP, dem Peutz-Jeghers-Syndrom, der familiären juvenilen Polyposis oder dem Cowden-Syndrom vorkommen. Patienten mit unbehandelter FAP entwickeln nahezu ausnahmslos ein kolorektales Karzinom. Die rechtzeitige Proktokolektomie ist zur Verhinderung des kolorektalen Karzinoms entscheidend, als Operationszeitpunkt wird in der Regel das 20. Lebensjahr empfohlen.

Bei Polyposis-Syndrom sollten Dünndarmpolypen ab einer Größe >10 mm oder bei makroskopischen Auffälligkeiten entfernt werden. Für die endoskopische Schlingenabtragung von Polypen des Jejunums oder des Ileums hat die Ballonenteroskopie einen festen Stellenwert.

Polypen des Kolons

Polypoide Läsionen des Kolons unterteilt man in

Epitheliale Polypen

- Tubuläre, villöse oder tubulovillöse Adenome
- Metaplastische (hyperplastische) Polypen

- Juvenile Polypen (hamartomatöse Polypen)
- Entzündliche Polypen (durch Kolitisschub bedingt)

Nicht-epitheliale Polypen

- Lipome
- Leiomyome
- Karzinoide
- Lymphangiome
- Endometrioseherde
- Pneumatois cystoides intestinalis und andere

70–80 % aller Kolonpolypen sind Adenome. Die konsequente Entfernung von Adenomen verringert das Risiko eines kolorektalen Karzinoms. Etwa 10 % aller Menschen entwickeln im Laufe ihres Lebens kolorektale Adenome. Die Prävalenz kolorektaler Adenome liegt im Erwachsenenalter bei bis zu 40 %.

Technik der Polypektomie

Polypen bis 5 mm Größe können vorzugsweise mit der Zange, alternativ mit der Kallschlinge entfernt werden. Polypen mit einer Basisgröße von 0,5–3 cm eignen sich für die elektrokaustische Polypektomie mit der Schlinge, gegebenenfalls nach Polypenanhebung durch Unterspritzung. Vor Polypektomie ist eine optimale Darmreinigung zwingend. Bei schlecht einsehbar Polypen kann eine Umlagerung des Patienten hilfreich sein. Können Polypen nicht bei der ersten Untersuchung entfernt werden, empfiehlt sich die Markierung der Polypen durch die Injektion von Tusche oder mittels eines Hämoclips.

Kontraindikationen

- Sehr großer Polyp
- Polyp weist endoskopische Malignitätskriterien auf (Ulzeration bei nicht-gestielten Polypen, stenosierendes Wachstum)
- Polypenmukosa lässt sich bei Unterspritzung nicht abheben („Lifting sign“ fehlt)
- Hämorrhagische Diathese
- Allgemeine internistische Kontraindikationen (z. B. floride CED, dekompensierte Herz-, Lungen-, Lebererkrankung)

Ambulante Polypektomie?

Prinzipiell ist nach Schlingenpolypektomie eines größeren Polypen eine stationäre Überwachung über Nacht zu empfehlen. Voraussetzungen für eine ambulante Polypektomie sind ein erfahrener Untersucher, eine unkomplizierte Ektomie, ein zuverlässiger Patient sowie die Möglichkeit einer umgehenden stationären Aufnahme im Falle des Auftretens von Komplikationen. Zur sogenannten Sicherungsaufklärung gehört der Hinweis auf mögliche Schmerzen oder rektale Blutabgänge nach solchen Eingriffen und die vom Patienten dann zu ergreifenden Maßnahmen. Die Unterlassung der Sicherungsaufklärung ist als Behandlungsfehler zu werten.

Komplikationen von Kolon-Polypektomien

Neben den bereits erwähnten Komplikationen Blutung und Perforation kann gelegentlich ein Postpolypektomie-Syndrom auftreten (lokale Schmerzen, Meteorismus, Fieber), ohne dass freie Luft nachgewiesen werden kann. Dies tritt besonders bei Eingriffen im rechten Kolon auf und kann konservativ behandelt werden. Bei unzureichender Vorbereitung kann es bei Schlingenpolypektomie zur Gasexplosion kommen.

Herzschrittmacher können störend beeinflusst werden (siehe Kap. 4.4). In diesem Fall muss eine kontinuierliche EKG-Kontrolle erfolgen und ein Defibrillator greifbar sein. Ein Magnet sollte verfügbar sein, der bei Auflegen eine starrfrequente Stimulation zur Folge hat. Der Schrittmacher muss anschließend kontrolliert werden.

Die Durchführung einer Koloskopie mit unauffälligem Ergebnis muss nicht bedeuten, dass keine Polypen vorhanden sind. Auch bei optimalen Bedingungen hat die diagnostische Koloskopie eine Treffsicherheit von allerhöchstens 85–90 %. Im Zweifelsfall kann die Durchführung einer virtuellen Koloskopie hilfreich sein. Bei entsprechender Risikokonstellation sollte nicht gezögert werden, die endoskopische Untersuchung umgehend zu wiederholen.

Kontrolluntersuchungen nach Polypektomie im Kolon

Unter der Voraussetzung eines Adenom-freien Kolons ist es bei Zustand nach kompletter Polypektomie nach Literaturangaben ausreichend, nach 3, später nach 5 Jahren erneut zu untersuchen. Aufgrund der o.g. diagnostischen Unsicherheit der einfachen Koloskopie von ca. 15 % kann die erste Nachuntersuchung bereits nach 1–2 Jahren empfohlen werden. Später können risikoadaptiert längere Intervalle gewählt werden, hierbei finden die familiäre Tumorbelastung und das individuelle KRK-Risikoprofil Berücksichtigung. Erfolgte eine Polypektomie eines adenomatösen Polypen mit einer Größe von > 1 cm nicht oder nicht sicher im Gesunden, sollte nach 3 Monaten erneut untersucht werden. Hierbei sollte eine Biopsie bzw. erneute Polypektomie/EMR erfolgen. Bei kleineren Polypen, die mittels Zangenbiopsie entfernt wurden, ist eine histologische Beurteilung der Vollständigkeit oft nicht möglich. Aus diesem Grund wird eine möglichst frühzeitige Nachuntersuchung empfohlen. Bei negativer Wiederholungsuntersuchung können wieder längere Intervalle gewählt werden.

Literatur

Pox C, Aretz S, Bischoff SC et al. *Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Deutschen Krebshilfe e. V. Z Gastroenterol* 2013; 51: 753–854.

4.10 Chromoendoskopie

Chromoendoskopie bezeichnet alle Verfahren, die durch Aufbringen von Farbstoffen geeignet sind, die Darstellbarkeit von Läsionen zu verbessern, ihre Differenzierung zu erleichtern und das Auffinden suspekter Areale zu ermöglichen. Folgende Verfahren sind von klinischer Bedeutung:

Lugol'sche Vitalfärbung des Ösophagus

Prinzip: Adsorptionsfärbung, Kalium-Jodid (KJ) reagiert mit dem Glykogen des nicht-verhornenden Plattenepithels zu einer bräunlichen Verbindung.

Indikation: Dysplastische/maligne Veränderungen des Plattenepithel-Ösophagus, die nicht hinreichend mittels anderer Methoden dargestellt werden können. Ausgesparte Areale weisen einen verminderten Glykogengehalt auf. Ursache kann neben einer Dysplasie oder Neoplasie auch eine Entzündung sein. Diese Areale müssen ausgiebig biopsiert werden.

Vorgehen: 1 ml einer 0,2 %-igen Lugol'schen Lösung/cm werden aufgetragen. Es sollte ein ausreichender Sicherheitsabstand zum oberen Ösophagussphinkter eingehalten werden. Es tritt ein sofortiger Ösophagusspasmus, verbunden mit retrosternalem Brennen auf. Der Patient sollte daher ausreichend sediert sein. Es kann eine allergische Reaktion auftreten. Eine Hyperthyreose kann ausgelöst werden. Auf Privatkleidung des Patienten achten!

Behandlung des Ösophagus mit Essigsäure

Prinzip: Hierzu werden 5–10 ml 2,5 %-ige Essigsäure benutzt. Die Essigsäure führt zur Denaturierung oberflächlicher Glykoproteine, so dass eine stärkere Kontrastierung resultiert. Es handelt sich, da keine Farbe aufgetragen wird, im engeren Sinne nicht um eine Chromoendoskopie.

Indikation: Dysplasien, Entzündung, Barrett-Ösophagus.

Vorgehen: Nach Auftragen der Essigsäure resultiert eine Weißfärbung und damit bessere Kontrastierung, so dass verdächtige Areale gezielter biopsiert werden können. Die Weißfärbung soll bei Neoplasien z.T. sehr schnell (< 20 s bei invasiven Karzinomen) nachlassen, während sie in gesunder Schleimhaut oft minutenlang anhält (> 120 s).

Chromoendoskopie des Ösophagus mit Methylenblau

Prinzip: Absorptionsfärbung. Methylenblau wird von absorbierenden Zellen (sogenanntes intestinalisiertes Epithel des Barrett-Ösophagus) aufgenommen.

Indikation: Barrett-Ösophagus.

Ziel: Mit Hilfe der Chromoendoskopie können dysplastische oder neoplastische Areale aufgespürt werden. Barrett-Epithel färbt sich blau, dysplastische oder tumoröse Areale färben sich nicht an. Die so identifizierten Areale müssen ausgiebig biopsiert werden. Bei bestehender Refluxösophagitis ist die Chromoendoskopie ohne Aussagekraft. Bei langjähriger C. ulcerosa kann die Chromoendoskopie mit Methylenblau zum Auffinden biopsiewürdiger dysplastischer Areale dienen.

Vorgehen:

- Sprühkatheter über Arbeitskanal einführen
- Mukolyse mit 10 %-igem Acetylcystein, 5 ml/cm, 2 Minuten Einwirkzeit
- Methylenblau-Färbung, 1 ml Farbstoff je cm, 3 Minuten Einwirkzeit
- Gründliche Spülung mit Wasser
- Patienten auf Blaufärbung von Stuhl und Urin für mehrere Tage hinweisen. Private Kleidung vorher gegen Klinikkleidung tauschen, da Verschmutzungen nicht mehr zu entfernen sind.

Die zeitaufwendige Chromoendoskopie des Ösophagus durch Absorptionsfärbung mit Methylenblau nach vorheriger Mukolyse mit N-Acetylcystein wird heute nur noch selten angewendet.

Bioptische Barrettüberwachung

Die Chromoendoskopie, die unten aufgeführten Verfahren (FICE, NBI, BLI) und die Zoom-Endoskopie der neueren Gerätegenerationen sollen die Überwachung des Barrett-Ösophagus verbessern. Bisher haben die vorliegenden Studien die Überlegenheit der optischen Methode gegenüber der unten geschilderten Quadranten-Biopsie nicht zeigen können. An folgenden Stellen müssen in jedem Fall Biopsien entnommen werden:

- 1 cm unterhalb des Beginns der gastralen Längsfalten bis 1 cm oberhalb der Barrett-Grenze
- 4-Quadrantenbiopsien alle 2 cm
- In getrennte Probengefäße, im entzündungsfreien Intervall
- Alle suspekten Läsionen

Prinzipiell muss mindestens einmal ein komplettes Mapping des Ösophagus nach o.g. Schema erfolgt sein. Die Biopsien müssen in Abhängigkeit vom histologischen Befund nach folgendem Schema wiederholt werden:

- Keine intraepithelialen Neoplasien: Jährlich, nach 2 Untersuchungen ohne Dysplasie alle 2 Jahre
- Geringgradige intraepithelialen Neoplasien: 6 und 12 Monate, dann jährlich; wenn geringgradige intraepitheliale Neoplasie (LG-IEN) bestätigt, kann RFA angeboten werden.
- Hochgradige intraepithelialen Neoplasien: Zweitmeinung eines Referenzpathologen, Rebiopsie innerhalb von 4 Wochen, bei Bestätigung: lokale oder chirurgische Therapie, gegebenenfalls Kontrolle nach 3, 6, 9 und 12 Monaten („hunt for cancer“). Zusätzlich RFA-Therapie des gesamten übrigen Barrett-Segments.

Kontrastfärbung mit Indigokarmin

Prinzip: Indigokarmin führt zu einer Kontrastierung des Schleimhautreliefs, vor allem im Kolon und Magen. Adenomatöse Veränderungen können besser dargestellt werden. Die Klassifikation nach Kudo („pit pattern“) kann mit dieser Färbung vorgenommen werden.

Indikation: Adenomverdächtige Veränderungen des Gastrointestinaltraktes, die mit anderen Mitteln nicht hinreichend dargestellt werden können. Vor Mukosektomie kann die Flächenausdehnung flacher Adenome mit oft erstaunlicher Präzision dargestellt werden.

Vorgehen: Pro cm Darm werden 5 ml einer 0,2–0,4 %-igen Lösung aufgetragen. Im Gegensatz zu absorptiven Färbungen wird anschließend lediglich über den Arbeitskanal abgesaugt. Es wird nicht gespült. Es gibt keine nennenswerten unerwünschten Wirkungen.

NBI, FICE, BLI, Konfokale Laserscanning-Endomikroskopie

Neuere Methoden der Schleimhautbeurteilung machen sich die physikalischen Eigenschaften des Lichtes (NBI, *narrow band imaging*) oder der Bildprozessierung (FICE, *Fujinon intelligent chromoendoscopy*) zu eigen, um eine verbesserte Beurteilung der mukosalen Gefäßversorgung zu ermöglichen. Bei der NBI-Technik wird ein Filter in den Strahlengang geschoben, so dass der Blauanteil des Spektrums und damit der kurzwelligere Anteil des Lichtes auf die Schleimhaut trifft. Hierdurch wird die Darstellung der oberflächlichen Gefäße verbessert. Die Darstellbarkeit prämaligener Läsionen wird verbessert und die Abgrenzung dysplastischer Barrett-Areale soll eine gezieltere Biopsie ermöglichen.

Das FICE-Verfahren verwendet Weißlicht, dessen von der Schleimhaut reflektierter Anteil in RGB- (Rot-Grün-Blau) Signale prozessiert wird, denen unterschiedliche Gewichtungen zugeordnet werden. Auch hier wird die Sichtbarkeit der oberflächlichen Gefäße verbessert. Die BLI-Technik (*blue-light-imaging*) stellt eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens mit verbesserter Ausleuchtung und besserer Auflösung dar.

Die konfokale Laserscanning-Endomikroskopie bildet mit Hilfe fluoreszierender Farbstoffe Kapillaren und Zellverbände einer definierten Schleimhauttiefe mikroskopisch ab. Dies erfolgt entweder über eigens in das Endoskop eingeführte Endomikroskopie-Sonden oder über eigens konstruierte Endomikroskope. Das mikroskopische Bild soll frühe Neoplasien v. a. im Ösophagus und Kolon identifizieren, entzündlich verändertes von metaplastischem Gewebe abgrenzen und die Ausbeute der Biopsien erhöhen. In der Praxis hat sich das Verfahren aufgrund des hohen Zeitaufwands, der hohen infrastrukturellen Voraussetzungen sowie der mangelnden Vergütung und fragilen wissenschaftlichen Grundlage bisher nicht durchsetzen können.

Literatur

Maes S, Sharma P, Bisschops R. *Surveillance of patients with Barrett oesophagus*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2016; 30: 901–912.

Kiesslich R, Neurath MF. *Advanced endoscopy imaging in inflammatory bowel diseases*. Gastrointest Endosc 2016; 85: 496–508.

Backes Y, Moss A, Reitsma JB et al. *Narrow Band Imaging, Magnifying Chromoendoscopy, and Gross Morphological Features for the Optical Diagnosis of T1 Colorectal Cancer and Deep Submucosal Invasion: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Am J Gastroenterol 2017; 112: 54–64.

Rameshshanker R, Wilson A. *Electronic Imaging in Colonoscopy: Clinical Applications and Future Prospects*. Curr Treat Options Gastroenterol 2016; 14: 140–151.

4.11 Gastrointestinale Blutung

Definition

Die gastrointestinale Blutung wird eingeteilt in eine obere und eine untere GI-Blutung. Die Grenze ist das Treitzsche Band. Damit werden Blutungen in Ösophagus, Magen und Duodenum als obere und eine Jejunum-, Ileum- oder kolorektale Blutung als untere GI-Blutung bezeichnet.

Ursachen und Häufigkeit

Die obere gastrointestinale Blutung ist mit einer Inzidenz von ca. 100/100 000 pro Jahr deutlich häufiger als eine untere gastrointestinale Blutung mit einer Inzidenz von ca. 20/100 000 pro Jahr. Die ganz überwiegende Zahl der oberen GI-Blutungen, ca. 75%, wird durch peptische Läsionen hervorgerufen.

Tab. 4.11.1: Ursachen der oberen GI-Blutung.

	Häufigkeit (%)
Ulcera duodeni/ventriculi	50
Gastroduodenale Erosionen	15
Refluxösophagitis	10
Varizen (Ösophagus/Magenfundus)	15
Mallory-Weiss-Syndrom (= Schleimhauteinrisse im Ösophagus-Kardiabereich nach heftigem Erbrechen)	5
Magenkarzinom	3
Seltene Ursachen:	3
<ul style="list-style-type: none"> ■ Angiodysplasien: Antrale Gefäßektasien (Wassermelonenmagen), besonders bei älteren Frauen (Endoskopiebefund: Isolierte Angiodysplasien oder streifenförmige Gefäßveränderungen) ■ Hämobilie = Blutungen aus dem Gallengang durch Traumen, Tumoren u. a. ■ Hämosuccus pancreaticus = Blutung aus dem Pankreasgang, z. B. durch Gefäßarrosion 	
Nicht identifizierbar	5

Bei den unteren GI-Blutungen sind Blutungen aus dem Dünndarm deutlich seltener anzutreffen als Blutungen aus dem Kolorektum. Bei den Dünndarmblutungen liegen z. B. vor: Dünndarmtumoren, M. Crohn, Meckel-Divertikel, Angiodysplasien.

Bei kolorektalen Blutungen findet man häufig Hämorrhoiden (bis zu 80 %), Divertikelblutungen, Proktitis, Karzinome, ischämische Kolitis oder iatrogene Ursachen, wie Nachblutungen nach Polypektomie, Biopsie, Hämorrhoidalsklerosierung oder -ligatur. Bei älteren Patienten finden sich oft Angiodysplasien. Diese sind bevorzugt im Ileozökalbereich und Colon ascendens lokalisiert.

Mit der Verdachtsdiagnose Hämorrhoiden sollte man sich nie zufrieden geben, denn diese sind so häufig, dass die Hälfte aller Patienten mit anderen Ursachen einer GI-Blutung Hämorrhoiden als Zweitbefund aufweist.

Symptome

Die Symptome der GI-Blutung entsprechen, neben nicht immer vorhandenen spezifischen Merkmalen, in Abhängigkeit von der Ausprägung und Dauer des Blutverlustes denen einer Blutungs- bzw. Eisenmangelanämie und bei akuter Blutung mit hohem Volumenverlust den Symptomen eines hypovolämischen Schocks. Im Falle einer akuten Blutung ist das erste Symptom einer ansonsten unbemerkten GI-Blutung eine Tachykardie. Erst sekundär kommt es dann zum Blutdruckabfall mit z. B. Blässe, Schwäche, Schwindel.

Das spezifische bzw. sichtbare Zeichen einer oberen GI-Blutung ist die Hämatemesis, d. h. das Erbrechen von rotem Blut. Differentialdiagnostisch muss dies vom Ausspucken von Nasenbluten (Epistaxis) bzw. von pulmonalen Ursachen (Hämoptysen bzw. Hämoptoe) abgegrenzt werden.

Durch ausreichend lange Einwirkung der Magensäure entsteht aus Blut kaffeesatzartiges Hämatin. Dann kann es zum Hämatinerbrechen kommen. Erbrechen von Blut und Koageln statt Hämatinerbrechen, trotz einer Lokalisation der Blutung im Magen, kommt bei massiven Blutungen vor, bei denen die Menge der Magensäure oder die Verweildauer im Magen nicht ausreicht, um Hämatin entstehen zu lassen, oder bei fehlender Magensäure, z. B. medikamentös bei PPI-Einnahme oder bei der atrophischen Gastritis (Hypochlorhydrie). Wenn salzsaures Hämatin auftritt, so muss die Blutung aber nicht zwangsläufig im Magen lokalisiert sein; das Blut muss lediglich Kontakt mit der Magensäure gehabt haben. Das Blut kann ebenso aus dem Nasen-Rachenraum, Ösophagus oder oberen Duodenum in den Magen gelangt sein.

Weitere Symptome sind Teerstuhl (Melaena) oder bei massiver oberer GI-Blutung auch eine rote Darmblutung (Hämatochezie). Bei der unteren GI-Blutung findet sich eine Hämatochezie oder bei langer Verweilzeit des Blutes im Darm auch Teerstuhl. Ursache der Schwarzfärbung ist ein bakterieller Abbau des Blutes.

Das Zeitintervall zwischen Blutungsbeginn und Auftreten von Teerstühlen beträgt im Durchschnitt 8 bis 10 Stunden. Andererseits können Teerstühle noch bis zu 5 Tagen nach Sistieren einer Blutung andauern.

Differentialdiagnose der Blutungsquelle

Bluterbrechen besteht bei einer oberen GI-Blutung und muss von Hämoptysen abgegrenzt werden. Bei Blutungen aus dem Kolon finden sich dunkelrote Blutspuren oder homogene dunkelrote Blutbeimischungen im Stuhl. Blutige Durchfälle findet man bei Kolitiden, einen zunehmend schwärzlichen Blutaspekt bei langer Stuhlpassagezeit. Streifen hellroten Blutes, das dem Stuhl aufgelagert ist, sprechen für eine Lokalisation im Rektum/Analkanal, z. B. Hämorrhoiden.

Schwarze Stuhlverfärbung findet sich auch nach dem Genuss von Heidelbeeren oder Lakritze oder bei der Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Eisen, Kohle, Wismut). Zur Differentialdiagnose kann ein Hämoccult-Test eingesetzt werden.

Bluthusten (Hämoptoe) spricht für eine Lokalisation in Bronchien bzw. Lungen und nicht im Gastrointestinaltrakt.

Wichtige anamnestische Details zur Eingrenzung der Blutungsursache sind:

- Arthralgien, Einnahme von Antiphlogistika bei NSAR-induziertem Ulcus
- Nüchternschmerz oder postprandialer Schmerz bei Ulcera/Gastritis
- Alkoholabusus und/oder bekannte Leberzirrhose sowie Leberhautzeichen bei Varizenblutung
- Sodbrennen bei erosiver Refluxösophagitis
- Heftiges Erbrechen bei Mallory-Weiss-Syndrom
- Bekannte Colitis ulcerosa/M. Crohn: Kolitisblutung
- Bekannte Divertikulose: Divertikelblutung

Diagnose

Die Diagnose einer GI-Blutung wird zunächst gestellt durch die Klinik (Hämatemesis, Melaena, Hämatochezie bzw. Anämie- oder Schocksymptomatik) oder den Blutnachweis im Rektum (Digitale Untersuchung + Hämooccult-Test). Außerdem folgt die Diagnose der akuten Blutungsanämie und der Hypovolämie mit einer Abschätzung des Blutverlustes und engmaschiger Kontrolle von:

- Klinik (Blässe, Schwäche, Schwindel, Durst u. a.)
- Kreislaufparameter (Puls, Blutdruck, ZVD u. a.)
- Labor (Hb, Hämatokrit, Gerinnungsanalyse u. a.)

Die rasche Endoskopie des Verdauungstraktes ist die Methode der Wahl bei allen GI-Blutungen. Sie ist nach einer möglicherweise zuerst erforderlichen Kreislaufstabilisierung von entscheidender diagnostischer und therapeutischer Bedeutung. Bei Hämatochezie, die nicht eindeutig aus dem Rektosigmoid stammt, muss auch der obere GI-Trakt endoskopiert werden, um eine deutlich häufigere obere GI-Blutung nicht zu übersehen.

Forrest-Klassifikation

Die am häufigsten verwendete Einteilung der Blutungsläsionen erfolgt nach Forrest:

- | | | |
|---|------|-------------------------------|
| F | I | Aktive Blutung |
| | Ia: | Spritzende arterielle Blutung |
| | Ib: | Sickernde Blutung |
| F | II | Inaktive Blutung |
| | IIa: | Läsion mit Gefäßstumpf |
| | IIb: | Koagelbedeckte Läsion |
| | IIc: | Hämatinbelegte Läsion |
| F | III | Läsion ohne Blutungszeichen |

Bei einem sichtbaren Gefäßstumpf ist das spontane Risiko einer Rezidivblutung sehr hoch (bis 80 %). Im Zweifel sollte eine Läsion wie ein Gefäßstumpf behandelt werden und wegen der geringeren Rezidivblutungsgefahr mit Hämoclip und nicht nur mit Unterspritzung therapiert werden.

Eine Sonderform des Magenulcus ist die Exulceratio simplex Dieulafoy. Dies ist eine arterielle Blutung (meist im Magenfundus) aus einer submukösen Arterie, welche die Schleimhaut arrodirt hat (bei Gefäßanomalie).

Ösophagus- und Fundusvarizen

Ösophagusvarizen werden endoskopisch in 4 Grade eingeteilt (nach Paquet):

- Grad 1: Nur sichtbar; verstreichen nach Luftinsufflation komplett im Schleimhautniveau
- Grad 2: Varizen lassen sich mit Luft nicht vollständig in die Wand eindrücken
- Grad 3: Varizen sind lumeneinengend
- Grad 4: Varizen sind lumenausfüllend

Endoskopische Kriterien für ein erhöhtes Blutungsrisiko (siehe auch Kap. 6.26) von Varizen sind:

- Große Varizen (> 5 mm)
- „Red colour sign“ (rötliche Streifen oder Flecken auf den Varizen), entspricht varikös veränderten Venen der Varizenwand („vasa vasorum“) und korreliert mit einem hohen intravarikösem Druck)
- Magenfundusvarizen

Weitere diagnostische Methoden

Wenn sich durch eine Endoskopie des oberen und unteren Verdauungstraktes die Blutungsquelle nicht lokalisieren lässt und die Blutung weiter besteht bzw. bedrohlich ist, kommen folgende Methoden zum Einsatz:

- Single- oder Doppelballon-Enteroskopie (in Zentren).
- Selektive Arteriografie:

Voraussetzung: Arterielle Blutung mit einem Blutverlust > 1 ml/Minute

Die Angiographie ermöglicht eine genaue Lokalisation (und eventuell sogar Therapie mit Embolisation) auch für eine eventuell nachfolgende resektive Operation.

Vor Durchführung einer Endoskopie oder Angiographie sollte eine Röntgenuntersuchung unterbleiben, da Kontrastmittelreste im GI-Trakt die endoskopische Sicht erschweren und eine angiographische Darstellung eventuell unmöglich machen.

- Nuklearmedizinische Verfahren: Auch hier muss eine aktive Blutung zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegen. Die Lokalisation einer Blutung ist mäßig genau möglich.
- Kapselendoskopie: Keine rasche Diagnostik, für elektive Fälle geeignet, teuer, keine exakte Lokalisation einer georteten Blutungsquelle möglich. Indikation: Blutungsverdacht bei unauffälliger Gastroskopie + Koloskopie.

Kann bei bedrohlicher unterer GI- oder Dünndarmblutung die Blutungsquelle durch die genannten Verfahren nicht lokalisiert werden, kommt als *ultima ratio* die operative Exploration in Betracht; dabei kann eine intraoperative Endoskopie hilfreich sein.

Therapie

Behandlung und gegebenenfalls Überwachung auf Intensivstation.

Primär erfolgt ein Volumenersatz mit Infusionslösungen, eine vorsorgliche Blutgruppenbestimmung zur Bereitstellung von Blutkonserven wird empfohlen; bei Bedarf Bluttransfusion.

Entscheidend ist eine in der Regel endoskopische Lokalisationsdiagnostik und die interventionelle, gezielte Blutstillung. Diese endoskopischen Maßnahmen sollen auch zur Prophylaxe eines Blutungsrezidivs dienen.

Sofortmaßnahmen

- Flachlagerung
- Volumensubstitution
- O₂-Zufuhr (3 l/min per Nasensonde)
- Blutkonserven kreuzen (mindestens 4 Konserven, bei stärkeren Blutungen mehr)
- Nulldiät
- Endoskopische Diagnostik und gegebenenfalls Volumen- und Bluts substitution
- Erythromycin-Gabe vor der Endoskopie (250 mg)

Bis zum Eintreffen des Blutes gibt man kristalloide Lösungen (isotone, isoionische Elektrolytlösungen; *cave*: Nur ca. 1/3 einer Kochsalzlösung bleibt intravasal und ist damit kreislaufwirksam). Bei Massentransfusion (> 4 Konserven) sollte auch Frischplasma (FFP) zum Einsatz kommen.

Dextrane, die durch Störung der Thrombozytenaggregation eine Blutungsneigung fördern können, sind nicht geeignet.

Eine Transfusionsindikation ergibt sich bei symptomatischer Anämie. Bei hohem Rezidivrisiko eher großzügige Indikation.

Endoskopische/medikamentöse Therapie

Bei der endoskopischen Blutstillung sind die gewählten Verfahren abhängig von der Lokalisation und Natur der jeweiligen Blutung.

Varizenblutung

Bei einer Blutung aus gastroösophagealen Varizen (ausführlich siehe Kap. 6.26 und Kap. 6.27) finden in Abhängigkeit von der Lokalisation endoskopische Methoden (Gummibandligatur, Histoacryl-Sklerosierung) Anwendung, in Kombination mit medikamentösen Therapiemaßnahmen zur Senkung des Pfortaderdrucks (z. B. Octreotid 25–50 µg als Bolus, dann 50 µg/Stunde mittels Perfusor i.v., alternativ Terlipressin 4 mg/24 Stunden i.v.). Obligat ist die Gabe von Antibiotika (z. B. Ceftriaxon 2 g i.v.) sowie einer Enzephalopathie-Prophylaxe. Lässt sich eine Ösophagusvarizenblutung nicht sicher kontrollieren, ist die kurzzeitige Anlage einer Sengstaken-Blakemore Sonde bzw. alternativ die Einlage eines temporären Ösophagusstents (z. B. Ella-Danis-Stent) angezeigt (Abb. 4.11.1). Ist eine Fundusvarizenblutung nicht zu kontrollieren, sollte eine Linton-Nachlas Sonde für ca. 8 Stunden gelegt werden (Abb. 4.11.2). Therapiealternative bzw. -eskalation ist sowohl bei Ösophagus- wie Fundusvarizen die Anlage eines TIPS-Shunts. Bei ausgeprägten Fundusvarizen sollte keine elektive Gummibandligatur des Ösophagus durchgeführt werden. Fundusvarizen werden mittels Histoacryl sklerosiert, die Verwendung von Ethoxysklerol ist kontraindiziert.

Endoskopie und Funktionsdiagnostik

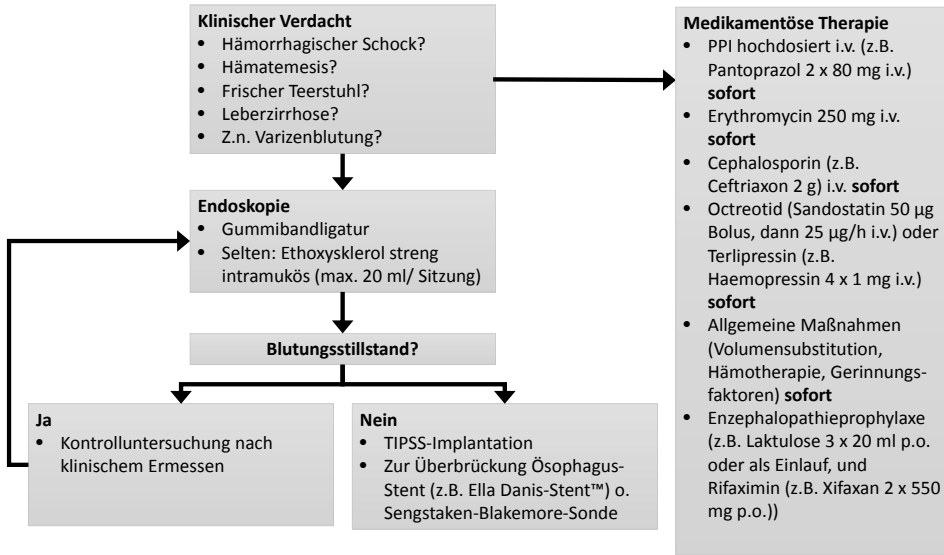


Abb. 4.11.1: Management der Ösophagusvarizenblutung.

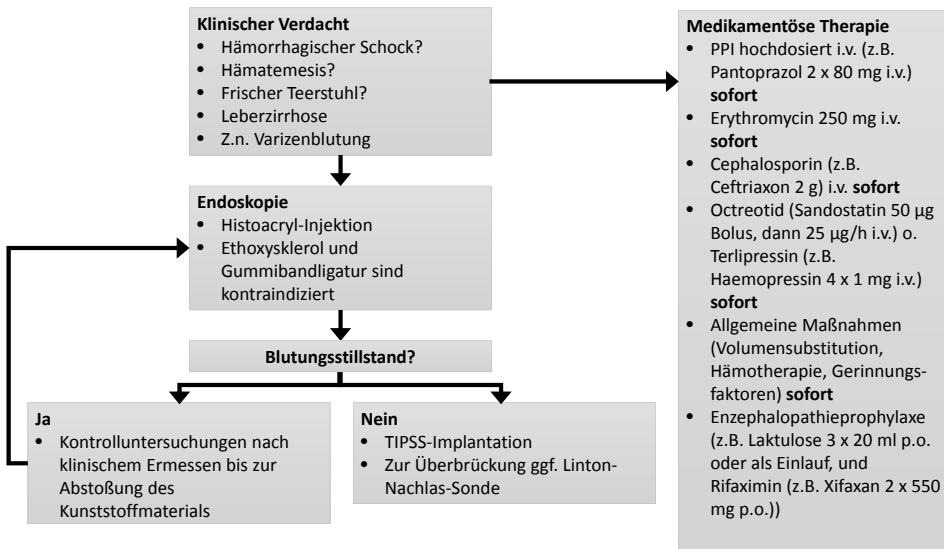


Abb. 4.11.2: Management der Fundusvarizenblutung.

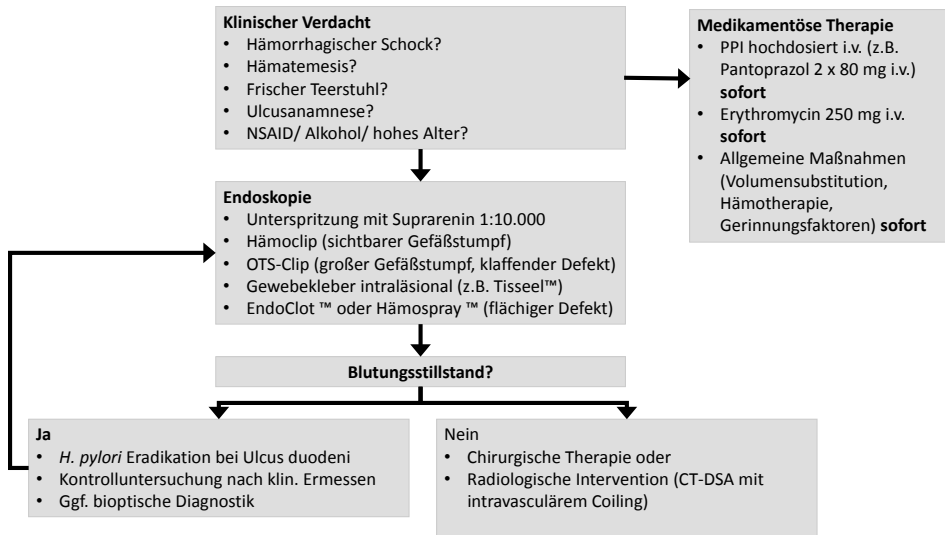


Abb. 4.11.3: Management der Ulcusblutung.

Ulcusblutung

Bei der Ulcusblutung kommen meist Injektionsmethoden zum Einsatz. Die Unterspritzung z. B. mit verdünnter Adrenalinlösung gilt als Standard. Der Haupteffekt liegt in einer ödematösen Aufschwemmung des blutenden Gewebes. Eine Injektion von Fibrinkleber ist nur bedingt von Vorteil. Der Verschluss eines sichtbaren Gefäßstumpfes sollte durch einen Hämoclip erfolgen, da es zu einer geringeren Blutungsrezidivrate kommt. Angiodysplasien oder Tumorarrosionsblutungen werden mittels Argonplasma-Koagulation behandelt. Eine neuere Methode bei flächigen Läsionen ist der Einsatz von Stärke bzw. Substanzen, die bei Kontakt mit Flüssigkeit einen abdichtenden Film bilden (EndoClot® bzw. HemoSpray®). Bei sehr großen Defekten mit Blutung kann auch das OTSC-Verfahren zum Einsatz kommen, eine kreisförmige, ca. 10 mm große Metallklammer, die die Läsion sicher großflächig verschließt. Voraussetzung hierfür ist, dass das Gewebe um die Läsion sicher lokalisiert und gefasst werden kann (Abb. 4.11.3).

Rezidivprophylaxe der Ulcusblutung

Große Bedeutung hat die Prophylaxe eines Blutungsrezidivs. Dies gelingt unter anderem durch die initial hochdosierte PPI-Therapie. Eine *Helicobacter pylori* Eradikation sollte bei Nachweis von *H. pylori* im Magen und generell (aufgrund des sehr häufigen Vorkommens) beim Ulcus duodeni erfolgen.

Chirurgische Therapie der Ulcusblutung

Eine starke arterielle Blutung (z. B. aus der A. gastroduodenalis) kann einen dramatischen Verlauf nehmen. Initial sollte der Kreislauf stabilisiert werden, der Versuch einer endoskopischen Blutstillung muss geprüft werden. Bei Erfolglosigkeit sollte zügig eine operative

Ulcusumstechung mit extraluminärer Gefäßligatur der A. gastroduodenalis oder, bei multitorbiden Patienten, eine radiologisch interventionelle Embolisation angestrebt werden.

Die Operationsletalität im Blutungsschock und bei Rezidivblutung ist hoch. Bei der unteren GI-Blutung aus dem Kolon sollten ebenfalls endoskopische Methoden der Blutstillung verwendet werden. Die Erfolgsaussichten bei Patienten ohne vorherige Darmreinigung sind allerdings eher niedrig. Hier kann dann häufig nur eine ungefähre Lokalisationsdiagnostik anhand der Verteilung des Blutes im Darm erfolgen, ohne dass endoskopisch therapeutisch interveniert werden kann. Gegebenenfalls ist auch hier eine gezielte Blutstillung im Rahmen einer selektiven Arteriografie (Embolisation) sinnvoll bzw. ist bei unkontrollierbarer bedrohlicher Blutung eine operative Intervention angezeigt.

Literatur

El Ouali S, Barkun AN, Wyse J et al. *Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis.* Gastrointest Endosc 2012; 76: 283–292.

Calvet X, Barkun A, Bardou M et al. *High-dose vs non-high-dose PPIs after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: current evidence is insufficient to claim equivalence.* Arch Intern Med 2010; 170: 1698–1699.

Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ et al. *International consensus upper gastrointestinal bleeding conference G. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding.* Ann Intern Med 2010; 152: 101–113.

Escorsell A, Pavel O, Cardenas A et al. *Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial.* Hepatology 2016; 63: 1957–1967.

4.12 Atemteste

Einleitung

Bei den in der Gastroenterologie zur Anwendung kommenden Atemtesten handelt es sich um nicht-invasive diagnostische Verfahren, deren Prinzip die Bestimmung der H₂- oder ¹³CO₂-Konzentration in der Exhalationsluft ist. Zuvor wird dem Probanden eine Substanz oral verabreicht, die dann, spezifisch metabolisiert, zu einem krankheitsspezifischen Prozentsatz als H₂ oder ¹³CO₂ exhaliert wird.

H₂-Atemteste sind klinisch etabliert zur Diagnostik einer Kohlenhydratmalabsorption und -unverträglichkeit (Laktose, Saccharose, Fruktose), einer bakteriellen Fehlbesiedlung (Glukose) und zur Messung der oroökalen Transitzeit (Laktulose).

Der ¹³C-Harnstoff-Atemtest ist ein Standard zur Diagnostik einer *Helicobacter pylori*-Infektion. Darüber hinaus gehören ¹³C-Atemteste zur Messung der Magenentleerung mittlerweile zu den klinisch etablierten Verfahren. Der ¹³C-Aminopyrin-Atemtest hilft bei der Einschätzung der Leberfunktion.

H₂-Atemteste

Voraussetzungen

Um falsch positive oder falsch negative Ergebnisse zu reduzieren und valide Testergebnisse zu erzielen, müssen vor allen H₂-Atemtesten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Nüchternphase für feste Nahrung von mindestens 15 Stunden, für Wasser von mindestens 8 Stunden vor der Untersuchung
- Ballaststoffarme Ernährung am Tag vor der Untersuchung (keine Vollkornprodukte, Müsli, Hülsenfrüchte, Kohl, Nüsse etc.)
- Die letzte Antibiotikaeinnahme sollte mindestens 4 Wochen zurückliegen
- Eine Koloskopie sollte 4 Wochen zurückliegen, andere Endoskopien haben keinen Einfluß
- 12 Stunden vor dem Test nicht mehr rauchen
- Antiseptische Mundspülung vor der Untersuchung (z. B. Chlorhexidin)
- Der Patient muss in der Lage sein, für die gesamte Testdauer, d. h. mindestens 2-3 Stunden aufrecht zu sitzen

Prinzip

Überwiegend im Kolon angesiedelte, meist anaerobe Bakterien bilden beim Abbau von Kohlenhydraten, einschließlich Monosacchariden, H₂-Gas, welches im Stoffwechsel des Menschen nicht gebildet wird. Der Wasserstoff (H₂) diffundiert wegen seiner geringen Löslichkeit im Blut entlang des Konzentrationsgradienten zur Atmosphäre und wird daher nicht nur via Flatus sondern auch zu 10–20%, mit nahezu vollständiger Clearance bei einmaliger Passage über die Lungen eliminiert (Nachweis in der Exhalationsluft nach etwa 4–8 Minuten). Bei Patienten mit einer Kohlenhydratmalabsorption gelangen Disaccharide ungespalten in das Kolon. Die spontane basale H₂-Produktion soll nach 15 Stunden Nüchternphase nicht mehr als 15 ppm betragen. Pathologisch ist ein Anstieg der H₂-Exhalationswerte mehr als 20 ppm über den individuell ermittelten Basalwert. Bei Patienten mit einer Kohlenhydratintoleranz ist der Anstieg der H₂-Exhalationswerte von Symptomen begleitet, in erster Linie Meteorismus, abdominellen Schmerzen und Diarrhoe.

Indikationen

- Angeborener oder erworbener Laktasemangel
- Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms
- Unspezifische (globale) Malabsorption
- Störung der oroökalen Transitzeit

Störfaktoren

- Nüchternheit von weniger als 15 Stunden
- Ballaststoffreiche Ernährung am Vortag
- Antibiotikaeinnahme bis zu 4 Wochen vor der Untersuchung
- Rauchen
- Massive abführende Maßnahmen in den letzten 3 Tagen vor der Untersuchung (z. B. Koloskopie-Vorbereitungen)

- Körperliche Aktivität (Hyperventilation verfälscht das Ergebnis)
- Non-Producement: Hierbei kommt es zu falsch negativen Testergebnissen. Ursache hierfür ist, dass es zu keinem signifikanten Wasserstoffanstieg kommt, da die vorhandenen Bakterien beim Stoffwechsel keinen Wasserstoff produzieren bzw. andere Bakterien den produzierten Wasserstoff weiterverarbeiten.
- Zustand nach Resektionen am Magen-Darm-Trakt
- Bakterien der Mundflora
- Motilitätsstörungen
- Dumping-Syndrom

Eingesetzte Zucker

Laktose

Testdosis: 1 g Laktose/kg Körpergewicht maximal 50 g in 300 ml Wasser gelöst, Reduktion der Dosis um 50% bei Zustand nach Resektionen im Magen-Darm-Trakt. Kinder erhalten 2 g in 10 ml Wasser/kg Körpergewicht.

Die regelrechte enzymatische Spaltung des Disaccharids durch Laktase erfolgt ebenso wie die Resorption der Monosaccharide Glukose und Galaktose im Dünndarm. Daher kommt es beim Gesunden nicht zu einem Kontakt der Zucker mit den H₂-produzierenden Kolonbakterien und auch zu keinem Anstieg der H₂-Exhalationswerte, aber zu einem Anstieg des Blutzuckers 1 und 2 Stunden nach Substratexposition um mehr als 20 mg/dl.

Laktosemalabsorption (LMA): Anstieg der H₂-Werte > 50 ppm über den Basalwert nach 50 Minuten, kein Anstieg des Blutzuckers nach 1 und 2 Stunden; treten Symptome (abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Diarrhoe) hinzu, so spricht man von Laktoseintoleranz.

Verdacht auf unspezifische Kohlenhydratmalabsorption: Anstieg der H₂-Exhalationswerte um weniger als 50 ppm über den Basalwert nach > 50 Minuten, kein Anstieg des Blutzuckers nach 1 und 2 Stunden; treten Symptome (abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Diarrhoe) hinzu, so spricht man von einem Verdacht auf unspezifische Kohlenhydratintoleranz.

Verdacht auf bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms: früher, meist symptomatischer Anstieg der H₂-Exhalationswerte > 20 ppm über den Basalwert, allenfalls moderater Anstieg des Blutzuckers nach 1 und 2 Stunden.

Saccharose

Testdosis: 1 g Saccharose/kg Körpergewicht maximal 50 g in 300 ml Wasser gelöst, Reduktion der Dosis um 50% bei Zustand nach Resektionen im Magen-Darm-Trakt.

Die regelrechte enzymatische Spaltung von Saccharose durch Disaccharidasen erfolgt wie die Resorption der Monosaccharide Glukose und Fruktose beim Gesunden im Dünndarm. Daher kommt es zu keinem Kontakt der Zucker mit den H₂-produzierenden Kolonbakterien und zu keinem Anstieg der H₂-Exhalationswerte, aber zu einem Anstieg des Blutzuckers 1 und 2 Stunden nach Zuckerexposition > 20 mg/dl.

Unspezifische Kohlenhydratmalabsorption: Anstieg der H₂-Exhalationswerte < 50 ppm über den Basalwert nach > 50 Minuten, kein Anstieg des Blutzuckers nach 1 und 2 Stunden; treten Symptome (abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Diarrhoe) hinzu, so spricht man von unspezifischer Kohlenhydratintoleranz.

Verdacht auf bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms: früher, meist symptomatischer Anstieg der H₂-Exhalationswerte über den Basalwert, allenfalls geringer Anstieg des Blutzuckers nach 1 und 2 Stunden.

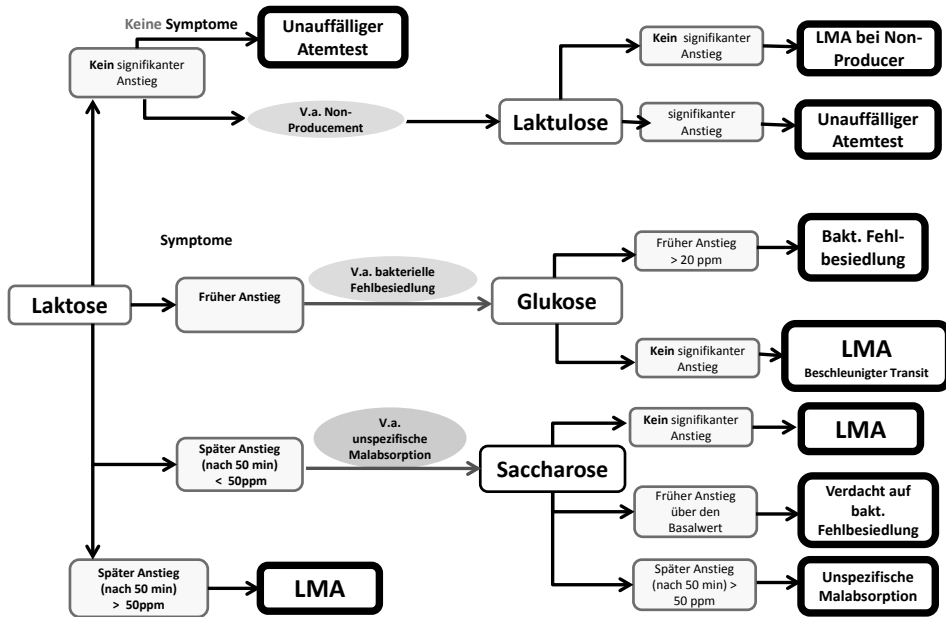


Abb. 4.12.1: Vorgehen bei Funktionsdiagnostik des Dünndarms.

Glukose

Testdosis: 50 g in 300 ml Wasser gelöst, Reduktion der Dosis um 50% bei Zustand nach Resektionen im Magen-Darm-Trakt. Bei Kindern 1 g in 10 ml Wasser/kg KG.

Die regelrechte Resorption des Monosaccharids Glukose findet beim Gesunden im Dünndarm statt, daher kommt es zu keinem Kontakt der Zucker mit den H₂-produzierenden Kolonbakterien und zu keinem Anstieg der H₂-Exhalationswerte, aber zu einem Anstieg des Blutzuckers 1 und 2 Stunden nach Substratexposition > 20 mg/dl.

Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms: früher (< 50 Minuten), meist symptomatischer Anstieg der H₂-Exhalationswerte > 20 ppm über den Basalwert, geringer Anstieg des Blutzuckers nach 1 und 2 Stunden.

Laktulose

Testdosis: 15 ml Laktulose in 100 ml Wasser.

Die regelrechte Metabolisierung des nicht resorbierbaren Disaccharids aus Beta-Galaktosidofruktose erfolgt im Kolon eines Gesunden unter H_2 -Bildung.

Orozökale Transitzeit: Anstieg der H_2 -Werte > 20 ppm über den Basalwert in drei aufeinander folgenden Messungen nach 100 ± 20 Minuten, dies entspricht einer normalen orozökalen Transitzeit.

Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms: früher Anstieg der H_2 -Werte > 20 ppm über den Basalwert.

Non-Producer: Allenfalls marginaler Anstieg der H_2 -Werte über den Basalwert.

Fruktose

Fruktose ($C_6H_{12}O_6$) ist ein Monosaccharid und wird anders als Laktose nicht durch ein spezifisches Enzym im intestinalen Bürstensaum gespalten, sondern es wird durch ein Transportprotein (GLUT-5) im Dünndarm aufgenommen. Eine geringere Menge des Transportproteins (GLUT-5), die zu geringe Leistung von GLUT-5 oder aber auch eine zu schnelle Passage des Speisebreis durch den Dünndarm kann zu einer Störung der Fruktoseaufnahme führen. Es sind sowohl angeborene als auch erworbene Ursachen bekannt. So können auch Veränderungen aufgrund einer Schädigung der Dünndarmschleimhaut durch Zöliakie, akute Magen-Darm-Entzündung, Morbus Crohn oder Medikamente ursächlich sein.

Aufgrund der zunehmenden Fruktosemenge in der industriell hergestellten Nahrung hat die Unverträglichkeit gegenüber Fruktose in den vergangenen Jahren deutlich an Bedeutung zugenommen.

Die Fruktosemalabsorption ist abzugrenzen von der Fruktoseintoleranz:

■ Fruktosemalabsorption

Hierbei liegt ebenfalls eine Störung der Fruktoseaufnahme und des Fruktosetransportes vom Darm in die Blutbahn vor, jedoch fehlen die klinischen Symptome.

■ Erworbene Fruktoseintoleranz

Hierbei handelt es sich um eine Störung der Fruktoseaufnahme und des Fruktosetransports vom Darm in die Blutbahn. Aufgrund der eingeschränkten Aufnahme von Fruktose im Dünndarm gelangt ein größerer Teil der Fruktose in den Dickdarm, welche dann im Dickdarm unangenehme Symptome wie Durchfall, Blähungen oder Schmerzen verursacht.

Aktuell sind neuere Präparate erhältlich, welche die Symptome der Fruktosemalabsorption bzw. Fruktoseintoleranz lindern sollen. Hierbei nimmt der Patient das Enzym Glukose-Isomerase (z. B. Fructaid®) zu sich, welches Fruktose bereits im Dünndarm in leicht resorbierbare Glukose umwandelt und so die klinische Beschwerdesymptomatik lindert

Davon abzugrenzen ist die genetisch bedingte hereditäre Fruktoseintoleranz, bei welcher ein angeborener Mangel des Enzyms Fruktose-1-Phosphat-Aldolase vorliegt. Es handelt sich um eine seltene erbliche Erkrankung, die zu schwerer Leberschädigung, Nierenschädigung und Hypoglykämie führen kann. Bei der hereditären Fruktoseintoleranz

toseintoleranz kann die Fruktose ohne Probleme über ein Transportsystem (GLUT-5) im Darm in den Körper aufgenommen, dann aber nicht richtig in der Leber abgebaut werden und kann hier zu akutem Leberversagen führen.

H₂-Atemtest mit Fruktose:

Testdosis: 25 g Fruktose in 300 ml Wasser gelöst

Wenn die Aufnahme und der Transport von Fruktose vom Dünndarm in die Blutbahn gestört sind, gelangt Fruktose vermehrt in den Dickdarm und kommt in Kontakt mit den H₂-produzierenden Kolonbakterien. Dies führt zu einem nachweisbaren Anstieg der H₂-Exhalationswerte. Ein Anstieg der Messwerte über 20 ppm oberhalb des Ausgangswertes, spricht für das Vorliegen einer Fruktosemalabsorption. Treten zusätzlich klinische Beschwerden auf, liegt eine erworbene Fruktoseintoleranz vor.

¹³C-Atemteste

Prinzip

Mit dem nicht radioaktiven Kohlenstoffisotop ¹³C markierte Testsubstanzen werden nach 15 Stunden Nüchternheit *per os* verabreicht. Nach Resorption der Substanzen werden diese spezifisch metabolisiert; dabei wird unter anderem ¹³C-markiertes CO₂ gebildet, welches dann abgeatmet, in speziellen Tüten asserviert und später in seiner Konzentration durch Isotopen-selektive Infrarot-Spektroskopie (IR-Messung) bestimmt wird. Für viele Tests ist eine Zweipunktmessung zwischen individuellem Basalwert und einem Meßpunkt ausreichend. Zur Beurteilung von Metabolisierungsverläufen sind hingegen mehrere Messungen notwendig.

Wichtig ist die Kenntnis des Delta P-Wertes und des DOB-Wertes (DOB, „delta over Baseline“), welche sich wie folgt erklären: Unter dem Delta P-Wert versteht man das Isotopenverhältnis ¹³C/¹²C in einer Probe (RS), bezogen auf ein festgelegtes Referenzisotopenverhältnis (RPDB). Der Delta P-Wert ist definiert als:

$$\delta = \left[\left(\frac{RS}{RPDB} \right) - 1 \right] * 1000 [‰]$$

Für die Atemgasanalyse ist nur die Änderung des Delta P-Wertes im Atemprobengas (δS) im Vergleich zum Delta P-Wert der Probe, welcher vor der Einnahme des ¹³C-markierten Substrates bestimmt wurde ($\delta 0$), entscheidend. Diese Änderung wird üblicherweise als „delta over baseline“ ausgedrückt und ist definiert als:

$$DOB = \delta S - \delta 0$$

Störfaktoren

Mögliche Störfaktoren für alle Teste sind eine zu kurze Nüchternperiode, Rauchen am Morgen vor der Untersuchung, sowie schwere Resorptions- oder Motilitätsstörungen.

¹³C-Harnstoff-Atemtest

Indikationen

Abdominelle Schmerzen im Kindesalter, Kontrolle nach *Helicobacter*-Eradikation, funktionelle Dyspepsie, positive Familienanamnese für Magenkarzinome, vor langfristiger Einnahme von NSAR (siehe Farbtafel 13.5).

Testdurchführung

Mit der Gabe von 75 mg ¹³C-markiertem Harnstoff wird die Ureaseaktivität von *Helicobacter pylori* nachgewiesen. Dazu wird zunächst der Nüchternwert für ¹³C-markiertes CO₂ bestimmt und 30 Minuten nach Aufnahme der Testsubstanz der Exhalationswert für ¹³C-markiertes CO₂ gemessen.

Störfaktoren

- Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren in den letzten 4 Wochen vor dem Test
- Einnahme von Antibiotika in den letzten vier Wochen vor dem Test

Auswertung

DOB < 2,5 ‰ = Negatives Testergebnis: Kein Nachweis von *Helicobacter pylori*.

DOB 2,5-3,5 ‰ = Indifferentes Ergebnis: Testwiederholung nach 4 Wochen empfohlen.

DOB > 3,5 ‰ = Positives Testergebnis: Nachweis von *Helicobacter pylori*.

¹³C-Aminopyrin-Atemtest

Indikationen

Verdacht auf Leberfunktionsstörungen.

Testdurchführung

Mit der Gabe von 100 mg ¹³C-markiertem Aminopyrin wird die Cytochrom-P450-Aktivität gemessen. Dazu werden zunächst der Nüchternwert für ¹³C-markiertes CO₂ bestimmt und 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Aufnahme der Testsubstanz die Exhalationswerte für ¹³C-markiertes CO₂ bestimmt.

Störfaktoren

Einnahme von Cytochrom-P450-beeinflussenden Medikamenten.

Auswertung

Es wird die maximale Exkretionsdosis (normal > 5,4% Dos./Stunde) sowie die kumulative Exkretionsdosis (normal > 8,1 kumulative % Dos.) bestimmt. Werte unterhalb der Norm sind hinweisend für eine Leberfunktionsstörung im Sinne einer unzureichenden Cytochrom-P450-Aktivität.

¹³C-Oktansäure-Atemtest

Indikationen

- Unklare Übelkeit oder Erbrechen
- Verdacht auf diabetische Gastroparese

- Verdacht auf Dumping-Syndrom
- Therapierefraktäre Refluxösophagitis
- Verdacht auf gastrointestinale Pseudoobstruktion
- Therapiekontrolle motilitätswirksamer Medikamente (insbes. des Motilinagonisten Erythromycin)

Testdurchführung

Mit der Gabe von 100 µl ¹³C-markierter Oktansäure in einer definierten Testmahlzeit (1 Scheibe Weißbrot, 1 Spiegelei, 20 g Margarine, 1 Glas Wasser) wird die Magenentleerung für feste Nahrung bestimmt. Dazu werden zunächst der Nüchternwert für ¹³C-markiertes CO₂ und in den folgenden 4 Stunden nach Aufnahme der Testsubstanz alle 20 Minuten die Exhalationswerte für ¹³C-markiertes CO₂ bestimmt.

Störfaktoren

- Übermäßige Bewegung während der Testdurchführung
- Leberfunktionsstörungen
- Schwere Malabsorptionssyndrome

Auswertung

Die Magenentleerung ist die entscheidende Determinante der CO₂-Exhalationsgeschwindigkeit nach ¹³C-Oktansäureapplikation. Die Berechnung der einzelnen Parameter erfolgt mittels nichtlinearer Regressionsanalyse; eine gute Korrelation zwischen gemessenen und berechneten ¹³C-Exhalationswerten ist die Voraussetzung für eine korrekte Auswertung. Die Halbwertszeit der Magenentleerung sollte 85-135 Minuten betragen. Ein weiterer wichtiger Parameter ist die lag-Periode (diese Zeit stellt die initiale Magenentleerungsphase mit hoher Entleerungsgeschwindigkeit und geringer Änderung des Magenvolumens dar). Der Normwert liegt bei 50-100 Minuten.

Literatur

- Keller J et al. *Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen*. Z Gastroenterol 2005; 43: 1071–1090.
- Rana SV, Malik A. *Breath tests and irritable bowel syndrome*. World J Gastroenterol 2014; 20: 7587–7601.
- Rome Consensus. *H₂-Breath Testing in GI Diseases*. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 1–49.
- Siddiqui I, Ahmed S, Abid S. *Update on diagnostic value of breath test in gastrointestinal and liver diseases*. World J Gastrointest Pathophysiol 2016; 7: 256–265.
- Braden B, Lembcke B, Caspary WF. *Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit ¹³C-Atemtests*. Dtsch Ärztebl 2003; 100: 3378–3381.

4.13 Funktionsdiagnostik

Methodik und Apparatur der intraluminalen Druck- und Motilitätsmessung (Manometrie)

Die frühere Standardmethode war die sogenannte flüssigkeitsperfundierte stationäre Manometrie. Hierbei werden aus 6–8 Kapillaren bestehende Kunststoffsonden (Polyethylen oder Polyvinylchlorid) über eine pneumohydraulische Pumpe mit destilliertem Wasser perfundiert. Die Anordnung der Kapillaröffnungen auf der Messsonde ist radiär, so dass auch Asymmetrien der untersuchten Hohlorgane erfasst werden können. Die Sonden für die Rektummanometrie weisen an ihrem Ende einen aufblasbaren Gummiballon zur Prüfung der sensorischen und reflektorischen Funktion des Rektums auf.

Aktuell gewinnt die hochauflösende Manometrie (High-Resolution-Manometrie) zunehmend an Bedeutung. Hierbei ist es möglich, simultane Messungen der Druckverhältnisse über eine große Fläche des Hohlorgans vorzunehmen, da bis zu 36 Druckabnehmer zur Verfügung stehen. Diese Untersuchungsmethode ermöglicht eine Beurteilung der Motilität simultan über einen großen Abschnitt des zu untersuchenden Organs.

Anorektale Funktionsdiagnostik

Indikationen

- Anale Inkontinenz (z. B. Sphinkterdefekte, Pudendusschäden)
- Chronische Obstipation (z. B. Outlet Obstruction, Slow Transit, Megakolon, Morbus Hirschsprung)
- Defäkationsstörungen (z. B. Schleimhautprolaps, Rektozele, Enterozele, Anismus)

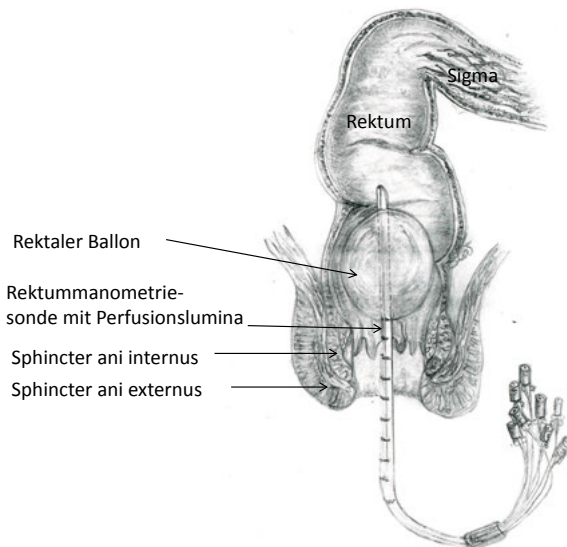


Abb. 4.13.1: Im Rektum einliegende Manometriesonde.

Diagnostisches Vorgehen

Das diagnostische Vorgehen bei Inkontinenz, chronischer Obstipation und Defäkationsstörungen ist in Abb. 4.13.2 dargestellt.

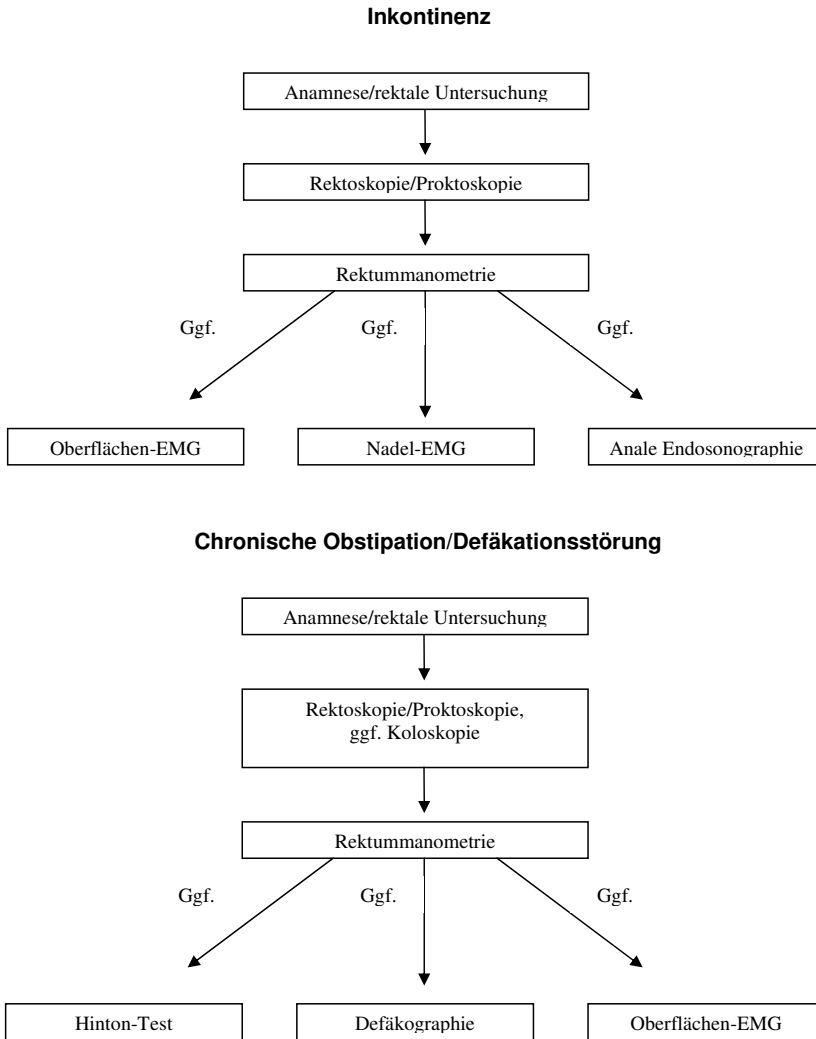


Abb. 4.13.2: Stufendiagnostik bei Inkontinenz, chronischer Obstipation und Defäkationsstörungen.

Rektummanometrie

Vorbereitung

Wegen des Einflusses auf den Sphinktertonus sollte 24 Stunden vor der Untersuchung keine endoskopische Untersuchung des unteren GI-Traktes durchgeführt werden. Zur Vorbereitung der anorektalen Manometrie sollte eine spontane Stuhlentleerung 2–3 Stunden

vor der Untersuchung stattgefunden haben. Sollte eine Stuhlentleerung dennoch notwendig sein, sollte ein nicht-salinisches Klistier (z. B. Klyisma Sorbit®) verwendet werden. Eine Sedierung während der Untersuchung darf nicht erfolgen.

Aufklärung

Vor Beginn der Untersuchung wird der Patient über den Untersuchungsablauf aufgeklärt und sein Einverständnis eingeholt. Die möglichen Komplikationen der Rektummanometrie umfassen Schleimhautblutungen und Verletzungen im Anorektalraum.

Durchführung

Der Patient wird zur Messung in die Linksseitenlage gebracht. Nach Einführen der Manometriesonde erfolgt nach einer Äquilibrationszeit von mindestens 2 Minuten die Messung. Als Gleitmittel sollte Lokalanästhetika-freies Gel, z. B. Ultraschallgel, verwendet werden. Es folgen mehrere Untersuchungsschritte, die im Folgenden einzeln aufgeführt werden:

■ **Analer Ruhedruck**

Es werden 3 Durchzüge aller radiär angeordneten Druckaufnehmer durch den Analkanal vorgenommen. Der Katheter wird dabei in Stufen von 0,5 bis 1 cm zurückgezogen. Das in jeder Ableitung entstehende Druckplateau entspricht dem Ruhedruck des Musculus sphincter ani internus. Normalwert für den analen Ruhedruck: 50–95 mmHg, alters- und geschlechtsabhängig.

■ **Analer Kneifdruck**

Es werden während 3-maliger Kontraktion des Musculus sphincter ani externus über jeweils 10 Sekunden in 3 verschiedenen Sondenpositionen Messungen durchgeführt. Dabei sollte möglichst gleichzeitig der Rektum-Druck aufgezeichnet werden, um das gezielte Anspannen des Schließmuskels ohne Betätigung der Bauchpresse erfassen zu können. Normalwert für den analen Kneifdruck: Maximale Kontraktionskraft > 100 mmHg, durchschnittliche Kontraktionskraft über 10 Sekunden 65–240 mmHg.

■ **Hustenreflex**

Beim Hustenversuch kommt es zum reflektorischen Anstieg des Druckes in der analen Hochdruckzone über den rektalen Druck. Unter Aufzeichnung des Rektumdrucks wird der Patient mehrmals aufgefordert, kräftig zu husten. Verglichen wird der intrarektale Spitzendruck im Vergleich zum Maximaldruck im Sphinkterbereich.

■ **Pressreflektorische Relaxation**

Beim Pressmanöver zur Defäkation kommt es zur Relaxation der analen Hochdruckzone. Dieser Test dient der Untersuchung des normalen Defäkationsverhaltens. Der Sphinkterruhedruck sollte dabei deutlich (> 50% des Ausgangswertes) abnehmen.

■ **Perzeption analer Dehnungsreize und rektoanaler Inhibitionsreflex**

Die Defäkation setzt die Perzeption der Rektumdehnung durch Stuhl voraus. Während der Rektummanometrie wird die Rektumdehnung durch Luftfüllung eines Ballons am Ende des Manometrikatheters simuliert. Dazu wird der Ballon im Rektum mindestens 3 cm (bei Kindern 2 cm) oberhalb des Analkanals positioniert. Es erfolgen dann phasische Dehnungen des Rektums durch schnelle Ballonfüllung mit zunehmenden Volumina. Die vom Patienten angegebene Perzeptionsschwelle (Normbereich 15–40 ml), die Defäkationsschwelle (Normbereich: 60–120 ml) und

die Schmerzschwelle (Normbereich: 150–175 ml) wird notiert. Über den sogenannten rektoanal Inhibitionsreflex führt die Rektumdehnung ferner zu einer Relaxation des Musculus sphincter ani internus. Ferner kommt es zu einer reflektorischen Kontraktion des Musculus sphincter ani externus. Unter rascher Rektumdehnung mit 12–33 ml sollte der Sphinkterruhedruck um mindestens 50 % des Ausgangswertes absinken.

■ **Rektale Compliance**

Die Reservoirfunktion des Rektums wird durch seine Dehnbarkeit gewährleistet. Ein Maß für die Dehnbarkeit ist die mittels des Rektumballons bestimmbare Compliance. Während der Füllung des Rektumballons wird der Ballondruck registriert und der Quotient aus Ballonvolumen und gemessenem Ballondruck bestimmt (ml/mmHg). Die Compliance bei Normalpersonen beträgt in dem hier verwendeten System 1–10 ml/mmHg.

Bei der High-Resolution-Manometrie erfolgt die Auswertung programmgesteuert. Es sollte in jedem Fall eine visuelle Kontrolle der erhobenen Befunde durch den geschulten Untersucher erfolgen.

Pathologische Befunde

Verminderter analer Ruhedruck: Klinisch besteht eine Stuhlinkontinenz, gegebenenfalls Stuhlschmierer. Differentialdiagnostisch sollten neurologische und myogene Ursachen untersucht werden (anale Endosonographie, gegebenenfalls neurologische Untersuchung).

Verminderter analer Kneifdruck: Klinisch besteht eine Urge- und Stressinkontinenz. Zur weiteren Diagnostik: anale Endosonographie, gegebenenfalls neurologische Untersuchung.

Pathologischer Hustenreflex: Liegt der Sphinkterdruck niedriger als der intrarektale Spitzendruck, ist eine Stressinkontinenz wahrscheinlich.

Paradoxes Pressen: Steigt der Sphinkterdruck bei Pressversuch an, besteht zunächst der Verdacht auf eine paradoxe Sphinkterkontraktion. Der Test sollte in diesem Fall mit einem gefüllten Rektumballon (bis Stuhldrang-Empfinden) wiederholt werden. Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer paradoxen Sphinkterkontraktion (Anismus) sollte ein weiteres diagnostisches Verfahren, z. B. ein Oberflächen-EMG oder eine Defäkographie, durchgeführt werden.

Reduzierte Perzeption analer Dehnungsreize/reduzierter rektoanaler Inhibitionsreflex: Eine verminderte Perzeption der Rektumdehnung kann durch die Auslösung des rektoanal Inhibitionsreflexes ohne begleitende Kontraktion des Musculus sphincter ani externus zu einer Überlaufinkontinenz führen. Der rektoanale Inhibitionsreflex fehlt bei M. Hirschsprung.

Pathologische rektale Compliance: Eine reduzierte Compliance wird nach Rektumresektion, bei Proktitis, nach Anlage eines Ileumpouches, nach Radiatio, bei Stenosen und narbigen Veränderungen des Rektums gefunden. Die damit verbundene Einschränkung der

Reservoirfunktion kann ein wichtiger Faktor für die Ausbildung einer Inkontinenz sein. Bei deutlich erhöhter Compliance und gleichzeitiger Veränderung der Perzeptionsvolumina und des Distensionsvolumens zur Sphinkterrelaxation besteht der Verdacht auf ein Megarektum.

Defäkographie

Indikation

Mit der Defäkographie können dynamische Veränderungen des Anorektums und des Beckenbodens bei der Defäkation dargestellt werden. Die Methode ist indiziert, wenn bei einem Patienten mit „Outlet Obstipation“ oder Defäkationsstörung im Sinne einer unvollständigen Entleerung die Rektummanometrie keine ausreichende Klärung der Ursache erlaubt.

Vorbereitung

Vor der Untersuchung sollte eine Darmentleerung, gegebenenfalls auch mit Hilfe eines nicht-salinischen Klistiers (z. B. Klysma Sorbit®) stattfinden.

Durchführung

Der Patient wird für die Untersuchungen auf einem Kipptisch in die Linksseitenlage gebracht. Es werden 300 ml eines hochviskösen Kontrastmittels über ein Darmrohr instilliert. Im Folgenden setzt sich der Patient auf die am unteren Ende des aufgerichteten Kipptisches befindliche röntgendurchlässige Plastiktoilette. Es werden zunächst Röntgenaufnahmen in Ruhe und unter Kontraktion des Beckenbodens angefertigt. Bei der anschließenden Defäkation wird mit einer Frequenz von 3 Bildern/Sekunde die Stuhlentleerung im seitlichen Strahlengang aufgezeichnet.

Auswertung

Folgende Parameter werden zur Auswertung herangezogen:

- Anorektaler Winkel in Ruhe (65-135°), beim Kneifen (Heben des Beckenbodens) und beim Defäkationsversuch (Vergrößerung des Winkels auf 105-165°)
- Länge des Analkanals in Ruhe, Öffnung des Analkanals bei der Defäkation
- Position des anorektalen Übergangs in Ruhe (pubokokzygeale Linie) und beim Defäkationsversuch (Tiefertreten um 2–6 cm)
- Konturen des Anorektums und der angrenzenden Strukturen in Ruhe, beim Kneifen und beim Pressen

Pathologische Befunde

Rektozele: Ausbuchtung der Rektumwand > 1 cm während der Defäkation. Nach der Lokalisation werden eine vordere und eine hintere Rektozele unterschieden. Eine Rektozele braucht nur dann therapiert zu werden, wenn sie Symptome, z. B. ein Gefühl der unvollständigen Entleerung oder Stuhlschmierer verursacht (siehe Farbtabelle 13.30).

Enterozele: Prolaps von Darmanteilen in den Douglas-Raum bei intraabdomineller Drucksteigerung während der Defäkation. Prolabierte Darmanteile können zu einer Defäkationsstörung führen.

Innerer Rektumprolaps (Intussuszeption): Bildung einer Schleimhautfalte mit einer Länge von > 1 cm während der Defäkation, die zu einer Passagebehinderung im Rektum und somit zu einer Defäkationsstörung führen kann (siehe Farbtafeln 13.29 und 13.30).

Rektumprolaps: Prolaps von Rektumanteilen über den Analkanalunterrand hinaus. Bildung einer Schleimhautfalte mit einer Länge von > 1 cm während der Defäkation, die zu einer Passagebehinderung im Rektum und somit zu einer Defäkationsstörung führen kann (siehe Farbtafel 13.29).

Anismus (paradoxes Pressen): Kontraktion des Beckenbodens und des Musculus sphincter ani externus während der Defäkation. Die Diagnose kann nur in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik und dem manometrischen Untersuchungsbefund als gesichert gelten.

Ösophagusmanometrie

Indikationen

- Dysphagie ohne endoskopisches Korrelat
- Nicht-kardialer Thoraxschmerz
- Mitbeteiligung des Ösophagus bei Systemerkrankungen
- Vor Anti-Reflux-Operation oder anderen interventionellen Eingriffen
- Pseudoobstruktion
- Verdacht auf Achalasie
- Globusgefühl

Vorbereitung des Patienten

Der Patient sollte 4–8 Stunden nüchtern sein. Alle Medikamente, die die Ösophagusmotilität beeinflussen können, sollten, wenn möglich, 2–3 Tage vor der Untersuchung abgesetzt werden. Dazu zählen Prokinetika (Domperidon, Erythromycin), Antiemetika (Metoclopramid), Nitrate, Molsidomin, Calciumantagonisten, Spasmolytika, Theophyllin.

Aufklärung

Vor Beginn der Untersuchung wird der Patient über den Untersuchungsablauf aufgeklärt und sein Einverständnis eingeholt. Mögliche Komplikationen umfassen Nasenbluten, Verletzungen im Nasen-Rachenraum, Brechreiz, Erbrechen, Herzrhythmusstörungen, Synkope, Blutdruckabfall.

Durchführung

Ein 8-lumiger Katheter mit 4 distalen zirkumferentiellen Manometrieöffnungen und weiteren 4 Öffnungen mit jeweils 5 cm Abstand wird eingeführt. Die Untersuchung erfolgt als stationäre Durchzugsmanometrie. Der Manometriekatheter wird in der Regel nach Anästhesie der Nasenschleimhaut, z. B. mit Xylocain-Gel, transnasal eingeführt. Der Katheter wird zunächst bis in den Magen vorgeschoben (ca. 70 cm), dann schrittweise in Abständen von 5 mm zurückgezogen, bis die am proximalsten gelegene Ableitung den oberen Ösophagussphinkter passiert hat. Während des Rückzugs wird dem Patienten in regelmäßigen Abständen 5 ml Leitungswasser peroral mit einer Spritze zum Schlucken appliziert

(Nassschluck, zwischen den Schluckakten Pause von mindestens 20 Sekunden). In jeder Sondenposition werden ein bis zwei Nassschlucke aufgezeichnet.

Auswertung

Bei der Messung werden folgende Parameter beurteilt:

- **Oberer ösophagealer Sphinkter (OÖS)**
Der Ruhedruck und die Relaxation des oberen Sphinkters können nur qualitativ beurteilt werden.
- **Tubulärer Ösophagus**
Die Auswertung des Peristaltikmusters erfolgt qualitativ (simultan *versus* peristaltisch-propulsiv) und quantitativ (Höhe der Kontraktionsamplitude im proximalen Ösophagus 20–60 mmHg, im mittleren Ösophagus 30–90 mmHg, im distalen Ösophagus 40–160 mmHg; Kontraktionsdauer < 6 Sekunden, Fortleitungsgeschwindigkeit 3–5 cm/Sekunde).
- **Unterer ösophagealer Sphinkter (UÖS)**
Der untere Ösophagussphinkter weist einen Ruhedruck von 10–30 mmHg (endexpiratorisch gegen den Magendruck gemessen) auf. Der Unterrand wird beim Sondenrückzug markiert durch die erstmalige konstante Druckerhöhung > 2 mmHg über den Fundusdruck, der Oberrand durch den konstanten Druckabfall unter den Sphinkterdruck. Ausgehend von diesen Messwerten kann die Länge (2–5 cm) und die Lage (cm ab Naseneingang) beschrieben werden. Der im Thorax liegende Anteil des UÖS wird durch den respiratorischen Inversionspunkt (erstmalige Negativitätsbewegung und Atemabhängigkeit der Druckkurve) festgelegt. Während eines Nassschlucks sollte der Ruhedruck um > 60 % abfallen. Die Relaxation sollte 3–10 Sekunden betragen.

Pathologische Befunde

Man unterscheidet primäre und sekundäre Motilitätsstörungen

Primäre Motilitätsstörung

- Gastroösophageale Refluxkrankheit
 - Erniedrigter UÖS-Druck
 - Gegebenenfalls Hypomotilität im distalen Ösophagus
- Der Nussknacker-Ösophagus = Hypertensiver Ösophagus:
 - Erhöhte Kontraktionsamplituden im distalen tubulären Ösophagus (> 160 mmHg Median von mindestens 5 Nass-Schlucken).
- Idiopathisch-diffuser Ösophagusspasmus
 - Reduzierte Peristaltik des tubulären Ösophagus (> 10 % simultane Kontraktionen) und verlängerte Zeitdauer der Kontraktionen (> 6 Sekunden)
 - Häufig zwei- bzw. dreigipflige Kontraktionen.
- Achalasie:
 - Unzureichend Relaxation des UÖS (< 60 %) sowie gegebenenfalls verspätete Relaxation (> 4 Sekunden nach dem Schluckakt)
 - Fakultativ erhöhter Ruhetonus des UÖS (> 35 mmHg, 33–50 % der Patienten),

- Reduzierte Peristaltik des tubulären Ösophagus (> 10 % simultane Kontraktionen) sowie fakultativ reduzierte Kontraktionsamplituden im distalen Ösophagus (< 30 mmHg).

Sekundäre Motilitätsstörungen

Die sekundären Motilitätsstörungen sind meist Folge von extraösophagealen, generalisierten Erkrankungen, welche sich pathologisch auf die Speiseröhrenmotilität auswirken. So entsteht bei metabolischen und endokrinen Erkrankungen, wie z. B. beim Diabetes mellitus, in Folge eines Befalls des gastrointestinalen autonomen Nervensystems ein gastroösophagealer Reflux als Folge eines insuffizienten UÖS sowie einer verlangsamten Peristaltik.

Zu den Krankheitsbildern der sekundären Motilitätsstörungen des Ösophagus zählen:

- Progressiv-systemische Sklerodermie/Kollagenosen
 - Reduktion der distalen Kontraktionsamplituden (< 40 mmHg)
 - Abnahme der distalen Propagationsgeschwindigkeit (< 2 cm/Sekunde)
 - gegebenenfalls Zunahme des Anteils simultaner Kontraktionen
 - zunehmende Hypotonie des UÖS
- Dermatomyositis:
 - Erniedrigung des Ruhedrucks des oberen Ösophagusphinkters
 - Abflachung des postrelaxativen Druckerhöhung
- Endokrine und metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus), neuromuskuläre Störungen, Malignome, Chagas-Krankheit, Amyloidose, und die idiopathische Obstruktion
 - meist unspezifische, nicht-klassifizierbare Motilitätsstörungen

Dünndarmmanometrie

Indikationen

- Dünndarmmotilitätsstörungen
- Verdacht auf intestinale Pseudoobstruktion
- Chronische slow-transit-constipation

Vorbereitung des Patienten

Der Patient sollte 15 Stunden nüchtern sein (bei ausgeprägter Passagestörung entsprechend länger). Motilitätsbeeinflussende Medikamente und Aufklärung: siehe S. 191.

Durchführung

Die Messung erfolgt mit einem 8-lumigen Katheter, der im antroduodenalen Übergang platziert liegt. Ein weiter distal liegender Anteil ist mit 10 cm Abstand im Duodenum platziert, der distalste Anteil liegt mit weiteren 10 cm Abstand im proximalen Jejunum. Jeder Anteil enthält 4 Öffnungen/Ableitungen. Die Untersuchung erfolgt als stationäre Durchzugsmanometrie. Der Manometriekatheter wird in der Regel nach Anästhesie der Nasenschleimhaut (z. B. mit Xylocain-Gel) transnasal eingeführt und so weit wie möglich vorgeschoben. Die Position wird dann unter Durchleuchtung korrigiert. Zunächst wird über etwa 4 Stunden die Nüchternaktivität des Dünndarms aufgezeichnet. Nach einer Testmahlzeit von 800 kcal wird für 2 Stunden die postprandiale Phase aufgezeichnet.

Auswertung

Bei der Messung werden folgende Parameter beurteilt:

Nüchternphase: Interdigestive migrierende Motorkomplexe (MMC)

- Phase I: Motorische Ruhe, Dauer: 20% der Wachphase
- Phase II: Unkoordinierte motorische Aktivität, Frequenz: 0,3–10/Minute; nur 50% peristaltisch-propulsiv fortgeleitet, Dauer: 80% der Wachphase
- Phase III: Aktivitätsfront, Frequenz: 12/Minute (oberer Dünndarm), 9/Minuten (unterer Dünndarm), Fortleitungsgeschwindigkeit: > 2 cm/Minute, Dauer: 3–15 Minuten, Kontraktionsamplituden: 20–60 mmHg, mindestens 1 Episode in 6 Stunden Nüchternphase

Postprandiale Motorik:

Postprandial findet sich eine abrupt und entlang des gesamten Darmes einsetzende, gleichförmige, peristaltisch propulsiv fortgeleitete Kontraktionstätigkeit. Die Dauer beträgt > 120 Minuten. Zur Quantifizierung kann der antrale (AMI) und duodenale Motilitätsindex (DMI) bestimmt werden. Bezüglich der detaillierten Auswertung wird auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen. Als pathologisch gewertet werden Kontraktionen mit einer Amplitude von < 20 mmHg und hoher Frequenz (> 10/Minute), die nicht propagativ fortgeleitet sind und für > 3 Minuten anhalten (sogenannte Bursts).

Pathologische Befunde

Chronisch-idiopathische intestinale Pseudoobstruktion, Myopathie-Typ: Verminderung der Kontraktionsamplituden in den betroffenen Darmsegmenten, Erhalt der interdigestiven Motilität (Phase I-III).

Chronisch-idiopathische intestinale Pseudoobstruktion, Neuropathie-Typ: Erhöhung des Basissdrucks während der Phase III. Bursts nüchtern und postprandial.

Postoperative Folgezustände nach Magenresektion: Aufhebung der zyklischen Motoraktivität im Nüchternzustand (Phase I-III), gegebenenfalls simultane Kontraktionen, postprandiales Auftreten von Bursts.

Gastroparese: Verminderung des postprandialen AMI < 13,0, ansonsten unauffällige interdigestive und postprandiale Motoraktivität.

Impedanz-pH-Metrie des Ösophagus

Technisches Prinzip

Seit einigen Jahren erfolgt eine kombinierte Untersuchung mittels pH-Metrie und Impedanzmessung in der Speiseröhre. Die Impedanzmessung wird zur Beurteilung der Funktion des Ösophagus und des gastroösophagealen Reflux benutzt. Mit der alleinigen pH-Metrie konnte nur saurer Reflux selbst identifiziert werden. Da bei etwa 45 % der Patienten aber ein nicht-saurer Reflux (z. B. durch Rückfluss von Galle) Ursache der Beschwerden ist, hilft die Impedanzmessung, dies besser zu differenzieren.

Die Methode der Impedanzmessung beruht auf der Widerstandsänderung zwischen zwei Messelektroden, die sich im Falle eines Refluxes von distal nach proximal, also retrograd,

oder während der orthograden Passage eines Bolus im Ösophaguslumen in diesem Abschnitt aufbaut.

Mit dem Legen der pH-Metrie-Sonden werden weitere Elektroden platziert, welche die Impedanz messen. Dabei sind die Impedanz-Elektroden paarig angeordnet und jeweils durch einen Isolator getrennt. Die zwischen den Elektroden bestehende hohe Widerstandsdifferenz wird mittels Impedanzbestimmung quantifiziert, dabei hat jedes Hohlorgan seine spezifische Impedanz. Bei der Passage eines Bolus wird zwischen den benachbarten Impedanzelektroden eine Widerstandsänderung erzeugt.

Die Impedanz ist abhängig von der Geschwindigkeit der intraluminalen Bewegung und von der elektrischen Leitfähigkeit des Bolus. Die elektrische Leitfähigkeit von Luft ist schlecht, so dass der Widerstand gegenüber dem Ausgangswert signifikant ansteigt. Flüssigkeiten weisen eine hohe elektrische Leitfähigkeit auf, was dazu führt, dass der endoluminale Widerstand zwischen zwei Elektroden sinkt.

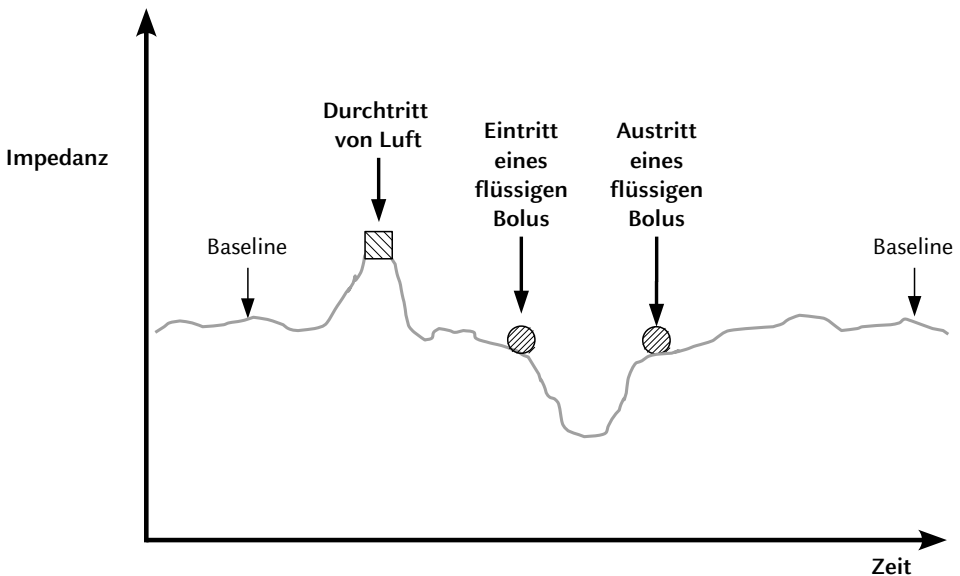


Abb. 4.13.3: Das Schema zeigt, wie sich die Impedanz verändert, wenn Luft oder ein Bolus die Speiseröhre passiert. Die Impedanz ist dabei von der Geschwindigkeit der intraluminalen Bewegung und von der elektrischen Leitfähigkeit des Bolus abhängig. Da bei Luft die elektrische Leitfähigkeit niedrig ist, erhöht sich die Impedanz bei Durchtritt von Luft durch die Speiseröhre entsprechend gegenüber dem Basalwert. Flüssigkeiten weisen eine hohe elektrische Leitfähigkeit auf, was dazu führt, dass die Impedanz entsprechend sinkt. Hat der Katheter nach dem Bolusdurchtritt wieder Kontakt zur Mukosa, ist der Basalwert der Impedanz wieder erreicht.

Wenn ein Bolus (fest, flüssig oder gasförmig) an den jeweiligen Elektroden vorbei befördert wird und der Katheter wieder Kontakt zur Mukosa hat, ist der Ausgangswert der Impedanz wieder erreicht (siehe Abb. 4.13.3).

Aufgrund der Anordnung der Impedanzelektroden auf dem Katheter kann sowohl die zeitliche Abfolge der Impedanzänderungen als auch die Höhe und Richtung (prograd, retrograd) der Bewegungen dokumentiert werden.

Der wichtigste Messwert der pH-Metrie ist der prozentuale Anteil der Refluxzeit ($\text{pH} < 4$) an der Gesamtmesszeit. Des Weiteren existiert der DeMeester-Score. Dieser wird aus dem prozentualen Anteil der Zeit mit einem $\text{pH} < 4$ für die gesamte Messdauer (aufrechte und liegende Position), aus der Zahl der Refluxepisoden, welche länger als 5 Minuten andauern, der Dauer der längsten Refluxepisode und der Gesamtzahl aller Refluxepisoden errechnet.

Bei der Detektion der Beschwerdeursachen von Patienten mit Refluxerkrankung weist die alleinige pH-Metrie Grenzen auf. Mit Hilfe der pH-Metrie werden nur die pH-Werte gemessen, das Refluat selbst wird nicht erkannt, so dass mit Hilfe der alleinigen pH-Metrie nicht alle gastroösophagealen Refluxereignisse (z. B. nicht- oder schwach-saurer Reflux) nachgewiesen werden können. Die totale Anzahl von Refluxepisoden ist jedoch ein wichtiger Parameter, da oftmals auch nicht-saurer Reflux zu Beschwerden führen kann. Die Bestimmung aller Refluxepisoden – unabhängig von pH und Konsistenz – ist deshalb von großer Relevanz.

Indikationen

- Diagnose einer Refluxerkrankung: Patienten mit endoskopisch unauffälligem Ösophagus und
 - Sodbrennen oder retrosternalen Schmerzen („nicht-kardial bedingter Thoraxschmerz“)
 - laryngopharyngealen Symptomen, deren Genese refluxbedingt sein könnte
 - chronischem Husten
 - epigastrischen Schmerzen und anderen dyspeptischen Beschwerden (nicht-ulzeröse Dyspepsie)
 - Asthma bronchiale
 - Überprüfung der Indikation zu einer Fundoplikatio/Anti-Reflux-Operation und Überprüfung des Operationsergebnisses
 - Nachweis eines Refluxrezidivs
- Persistieren der Symptomatik einer Refluxerkrankung unter Protonenpumpenhemmertherapie

Mögliche Komplikationen

- Reizungen, Verletzungen und Schmerzen im Nasen-Rachen-Raum, Nasenbluten
- Brechreiz, Erbrechen mit Aspirationsgefahr, vor allem bei nicht nüchternen Patienten
- Herzrhythmusstörungen, Synkope, Blutdruckabfall
- allergische Reaktionen, vor allem bei Verwendung von Lokalanästhetika
- tracheale Lage der Sonde
- Gefahr einer relevanten Verletzung des Ösophagus oder des Magens

Aufklärung und Vorbereitung des Patienten

Nach Anamneseerhebung wird der Patient über den Untersuchungsablauf (Vorgehen beim Legen der Sonde, Bedienung der Symboltasten bzw. Führen eines Tagebuchs) sowie mögli-

che Komplikationen informiert und sein Einverständnis eingeholt. Für die Untersuchung sollte der Patient nüchtern sein. Säurehemmende und motilitätswirksame Pharmaka sollten rechtzeitig abgesetzt worden sein (mindestens 5 Tage vorher: Protonenpumpeninhibitoren, 2 Tage vorher: Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten, Pirenzepin, Calciumantagonisten, Nitrate, Benzodiazepine, Opiate, Prokinetika), sofern es sich nicht um eine notwendige Dauermedikation handelt oder die Untersuchung zur Kontrolle des Therapieerfolges geplant ist.

Platzierung der Sonde

Vor der Untersuchung wird der pH-Sensor in einer pH 1- und einer pH 7-Lösung kalibriert. Nach Lokalanästhesie der Nasenschleimhaut (z. B. Xylocaingel) wird die Sonde nasal eingeführt und bis in den Rachen vorgeschoben. Anschließend wird der Patient aufgefordert die Sonde zu schlucken. Simultan wird die Sonde in den ösophagogastralen Übergang vorgeschoben. Die Sondenspitze wird 5 cm oberhalb des vorher mittels Ösophagusmanometrie bestimmten Oberrandes des unteren Ösophagussphinkters platziert. Falls eine Ösophagusmanometrie vor der pH-Metrie nicht möglich ist, kann die pH-Elektrode unter Nutzung der unterschiedlichen pH-Werte in Magen und Ösophagus positioniert werden. Dabei wird die Sondenspitze in den Magen vorgeschoben und unter pH-Kontrolle langsam in den Ösophagus zurückgezogen. Die Positionierung erfolgt 5 cm proximal der Stelle im distalen Ösophagus, die einen pH > 4 aufweist.

Der Patient wird nun gebeten, seine Essenszeiten, Positionswechsel seiner Körperhaltung (Liegen, Sitzen, Stehen) sowie Symptome per Knopfdruck zu dokumentieren. Dies wird später in der Auswertung berücksichtigt.

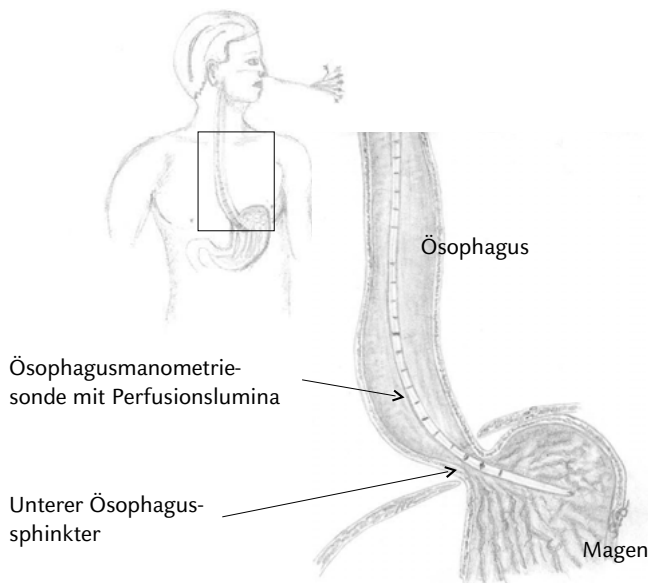


Abb. 4.13.4: Im Ösophagus einliegende Manometriesonde.

Diät und Aktivitäten während der Untersuchung

Da die pH-Metrie einen für die Aktivitäten und die Ernährungsweise typischen Tagesablauf abbilden soll, sollten die Patienten aufgefordert werden, sich wie gewohnt zu verhalten und zu ernähren. Sie sollten aber nur zu den Mahlzeiten trinken und auf extrem saure Nahrungsmittel zu verzichten. Flaches Liegen erhöht die Refluxhäufigkeit bei Patienten mit Refluxösophagitis. Die Aufforderung an die Patienten, möglichst flach zu schlafen, soll vermeiden, dass eine bestehende Refluxneigung durch eine halbaufrechte Position beim Schlafen verdeckt wird.

Trotz zumeist übersichtlicher Symbole auf dem Display der pH-Metrie-Geräte kommt ein wesentlicher Teil der Patienten nicht mit der selbstständigen Eingabe relevanter Ereignisse zurecht. Deshalb sollten die Patienten zusätzlich ein vorgefertigtes Tagebuchblatt ausfüllen, auf dem Beschwerden, Mahlzeiten, Medikamenteneinnahme und Liegephasen erfasst werden.

Auswertung

Die Auswertung der pH-Metrie und Impedanzmessung erfolgt Software-unterstützt. Allerdings sollte die aufgezeichnete pH-Kurve immer auch visuell beurteilt werden.

Zur Differenzierung zwischen physiologischem und pathologischem Reflux ist die Quantifizierung des Refluxes notwendig. Hierzu sind die prozentuale Zeit mit $\text{pH} < 4$ (= Definition einer Refluxepisode), die getrennt für die aufrechte Körperposition (Tagesperiode) und für die liegende Körperposition (Nachtperiode) angegeben wird, sowie der „DeMeester Score“ geeignet. Dieser dient als Maß der Refluxaktivität.

Normalwerte

1. Prozentualer Anteil mit $\text{pH} < 4$ in 24 Stunden:
 - insgesamt $\leq 5,8\%$
 - in aufrechter Position $\leq 8,2\%$
 - in liegender Position $\leq 3,5\%$
2. Gesamtzahl der Refluxepisoden ($\text{pH} < 4$) in 24 Stunden ≤ 46
3. Zahl der Refluxepisoden > 5 min in 24 Stunden ≤ 4
4. Zeitdauer der längsten Refluxepisode ≤ 19 min
5. Korrelation von Reflux und Symptomatik

Die Patienten dokumentieren während der Messungen ihre Hauptsymptome, so dass durch Software-gesteuerte Auswertung ein **Symptomindex** (SSI) erstellt werden kann. Dieser gibt den Prozentsatz der Reflux-korrelierten Symptome bezogen auf die Gesamtzahl der aufgetretenen Symptome an. Wenn mehr als 50 % der Symptome mit dem Reflux assoziiert sind (= Beschwerden treten innerhalb von 5 Minuten nach einer Refluxepisode auf), so spricht dies dafür, dass die Symptome refluxbedingt sind, und der Symptomindex ist als positiv zu werten. Bei der Berechnung des Symptomenindex wird die Gesamtzahl der Refluxereignisse nicht berücksichtigt. Daher besteht bei Vorliegen vieler Refluxereignisse oder vieler symptomatischer Episoden während eines Messintervalls die Möglichkeit eines zufälligen Zusammentreffens von Reflux und Symptom, so dass ein „falsch-positiver“ Symptomindex (SSI) generiert werden kann.

Mit Hilfe der kombinierten pH-Metrie/Impedanzmessung kann der Symptomindex sowohl für saure als auch für nicht-saure Ereignisse bestimmt werden. Sollte ein negativer saurer Symptomindex vorliegen, kann mit Hilfe der Impedanzmessung differenziert werden, ob die Beschwerden durch einen nicht-sauren Reflux verursacht werden oder die Symptome nicht mit einer Refluxepisode korrelieren.

Pathologische Befunde

Die Impedanzmessung ist als pathologisch zu werten, wenn:

- ≥ 73 flüssige und/oder gemischte Refluxepisoden innerhalb der 22–24 Stunden an der 5 cm-Marke registriert werden
- der prozentuale Anteil der Messzeit von $\text{pH} < 4$ bei über 4 % liegt

24-Stunden-pH-Metrie des Magens

Eine Magen-pH-Metrie wird von einigen Autoren bei persistierenden Refluxbeschwerden trotz säuresuppressiver Therapie durchgeführt, um die (nicht) ausreichende Reduktion der Magensäuresekretion aufzuzeigen. Die Sonde wird dazu unter Durchleuchtung mit der Spitze in den Magenfundus platziert. Sind die pH-Werte trotz der Einnahme von Säureblockern < 4 , ist die Säuresuppression unzureichend.

Literatur

- van Rhijn BD, Kessing BF, Smout AJ et al. *Oesophageal baseline impedance values are decreased in patients with eosinophilic oesophagitis*. United European Gastroenterol J 2013; 1: 242–248.
- Chen JH. *Ineffective esophageal motility and the vagus: current challenges and future prospects*. Clin Exp Gastroenterol. 2016; 9: 291–299.
- DeVault K, McMahon BP, Celebi A et al. *Defining esophageal landmarks, gastroesophageal reflux disease, and Barrett's esophagus*. Ann N Y Acad Sci 2013; 1300: 278–295.
- Jell A, Wilhelm D, Ostler D et al. *Long-term HR-Manometry of the Esophagus: first findings in clinical use*. Z Gastroenterol 2016; 54: 1069–1075.
- Markland AD, Jelovsek JE, Whitehead WE et al. *Improving biofeedback for the treatment of fecal incontinence in women: implementation of a standardized multi-site manometric biofeedback protocol*. Neurogastroenterol Motil 2017; 29: 12960.
- Pehl C, Keller J, Merio R et al. *Esophageal 24 hour-pH metry. Recommendations of the German Society of Neurogastroenterology and Motility and the Study Group for Gastrointestinal Functional Disorders and Function Diagnostics of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology*. Z Gastroenterol 2003; 41: 545–556.
- Savarino E, Ottonello A, Tolone S et al. *Novel insights into esophageal diagnostic procedures*. Ann N Y Acad Sci 2016; 1380: 162–177.
- Shay SS, Bomeli S, Richter J. *Multichannel intraluminal impedance accurately detects fasting, recumbent reflux events and their clearing*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 283: G376–383.
- Zerbib F, Omari T. *Oesophageal dysphagia: manifestations and diagnosis*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 322–331.

Pankreas

Pankreas

5.1	Akute Pankreatitis	203
5.2	Chronische Pankreatitis	214
5.3	Autoimmunpankreatitis	218
5.4	Zystische Raumforderungen des Pankreas	221

5.1 Akute Pankreatitis

Definition

Die akute Pankreatitis ist die lokalisierte oder generalisierte, primär von den Azinuszellen ausgehende, enzymatische Autodigestion des Pankreas.

Diese führt zum Gewebeödem und kann im nekrotischen Gewebsuntergang enden. Die Unterscheidung ödematöse und nekrotisierende Pankreatitis wird zunehmend von der Einteilung in eine milde und eine schwere Verlaufsform abgelöst.

Ätiologie/Pathogenese

Die eigentliche molekulare Ursache der akuten Pankreatitis ist noch nicht verstanden, jedoch spielen intrazelluläre Calciumsignalgebung, Druckerhöhung in den Pankreasgängen und eine daraus folgende Enzymaktivierung eine wichtige Rolle.

Dies spiegelt sich wiederum in den verschiedenen Faktoren wider, die eine akute Pankreatitis bedingen können:

- Obstruktive Gallenwegserkrankungen, v. a. die Choledocholithiasis mit konsekutiver biliärer Pankreatitis (45 %), Tumoren (insbesondere intraduktale Tumoren (IPMN))
- Ganganomalien (z. B. Pancreas divisum)
- Alkoholabusus (35 %)
- Traumata (post ERCP-Pankreatitis, große Bauchoperationen, Unfälle)
- Infektionen (Mumps, Hepatitis, HIV, Scharlach, Typhus etc.)
- Medikamente (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Chlorothiazid, Östrogene, Furosemid, Sulfonamide, Tetrazyklin, 5-Aminosalizylsäure, Didanosin, Pentamidin, Interferon- α)
- Stoffwechselstörungen (Hyperlipidämie, Hyperkalziämie)
- Autoimmunreaktionen (auch im Rahmen anderer Syndrome z. B. Sjögren Syndrom)
- sehr selten parasitär durch Leberegel oder Ascariden

Zu unterscheiden sind weiterhin die **idiopathische akute Pankreatitis**, für die zumindest in einem Teil der Fälle eine Mikrolithiasis als ursächlich angenommen wird, von der **hereditären Pankreatitis**.

Pankreas

Hierbei spielen Mutationen im kationischen Trypsinogen-Gen, auch bezeichnet als Serinprotease 1 (PRSSI), und des Serin-Protease-Inhibitor-Kazal-Typ-1-Gens (SPINK1) eine Rolle.

Pathophysiologisch, aber auch therapeutisch, ist von Bedeutung, dass durch die Entzündung und Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Endothelin, NO und des plättchenaktivierenden Faktors (PAF) große Mengen (2–6 Liter) extrazellulärer Flüssigkeit in die retroperitoneale Pankreasregion, das Mesenterium und den Darm sequestriert werden können.

Symptome/Klinik

Leitsymptom ist der gürtelförmige, stumpfe bis bohrende Oberbauchschmerz mit Ausstrahlung in den Rücken, der akut einsetzt. Palpatorisch kann sich durch die meteoristische Auftreibung und die peritoneale Reizung ein prall-elastisches Abdomen zeigen („Gummi-bauch“). Vegetative Symptome wie Nausea und Erbrechen, Meteorismus (Subileus) können hinzutreten. Bei mikro- und makrozirkulatorischen Störungen können sich das Vollbild eines Volumenmangelschocks sowie ein akute respiratorische Insuffizienz (ARDS), Nierenversagen und Gerinnungsstörungen ausbilden.

Symptome	Häufigkeit (%)
Oberbauchschmerzen	90
Übelkeit, Erbrechen	85
Meteorismus, Darm paresen	80
Aszites	75
Fieber	60
Hypotonie, Schockzeichen	50
EKG-Veränderungen (ST-Strecke)	30
Pleuraerguss links (rechts)	25
Ikterus	20

Diagnose

Klinik und Laborwerte sowie eine im weiteren Verlauf durchgeführte Bildgebung führen zur Diagnose. Prognostisch bedeutsam ist die Unterscheidung zwischen milder (ödema-töser) und schwerer (nekrotisierender) Verlaufsform.

Als Laborwert werden die Serumlipase und die Serumamylase bestimmt. Die Höhe des Lipase-Wertes zeigt jedoch nicht die Schwere der Pankreatitis an und hat prognostisch keine Bedeutung.

Zur Abschätzung weiterer Organbeteiligungen und der Schwere werden bestimmt:

- Arterielle Blutgasanalyse
- Blutzucker
- Transaminasen, γ GT, Bilirubin und/oder AP (Beteiligung des Gallenwegssystems)
- Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte (inklusive Calcium)
- Fibrinogen und Fibrinogen-Spaltprodukte
- Blutbild
- CRP
- bei Fieber > 39° C: Blutkulturen

Bildgebung

Kennzeichen in der Oberbauchsonographie ist das vergrößerte, echoarme Pankreas mit unscharfer Begrenzung. Peripankreatische echofreie Räume deuten auf Exsudate hin; retroperitoneale, echoinhomogene Straßen längs des M. psoas können Ausdruck von Nekrosestraßen sein. Erweiterte Gallengänge können auf eine biliäre Pankreatitis hinweisen auch wenn kein intraduktales Konkrement nachweisbar ist. Indirekter Hinweis kann eine Cholezystolithiasis sein. Bei Verdacht auf eine biliäre Pankreatitis kann eine orale Endosonographie erfolgen, da mit dieser Methode intraduktales Konkrement mit hoher Sicherheit diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden können.

Das Computertomogramm/Spiral-CT mit Kontrastmittel (i.v.) ist Goldstandard zur Unterscheidung zwischen ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis (Balthazar-Score zur Prognoseabschätzung mittels Kontrastmittel-verstärkter Abdomen-CT, siehe Tabelle 5.1.1). Die Schnittbildgebung dient zusammen mit der Bestimmung von Procalcitonin

Tab. 5.1.1: Einteilung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis im KM-CT nach dem Balthazar-Score und dem Ausmaß der Nekrosen. Modifiziert nach: Balthazar EJ *et al.* Radiology 1990; 174: 331–336.

Stadium der Pankreatitis:		
Punktebewertung	Definition	
0	Normales Pankreas.	
1	Nicht die Organgrenzen überschreitende Pankreatitis. Segmentäre/diffuse Pankreasvergrößerung mit Kontur-Unregelmäßigkeiten, inhomogener Parenchymstruktur, Gangerweiterung, kleinen intrapancreatischen Flüssigkeitsansammlungen.	
2	Die Organgrenzen überschreitende Pankreatitis, wie Stadium B, plus Beteiligung des peripankreatischen Fettgewebes.	
3	Wie Stadium B und C, zusätzlich unscharf eine begrenzte Flüssigkeitsansammlung.	
4	Wie Stadium B und C, zusätzlich zwei unscharf begrenzte Flüssigkeitsansammlungen und/oder intra-/peripankreatischer Luftnachweis.	
Ausmaß der Nekrosen:		
Punktebewertung	Definition	
0	Keine Nekrosen.	
2	Bis zu einem Drittel der Drüse nekrotisch.	
4	Ein Drittel bis die Hälfte der Drüse nekrotisch.	
6	Mehr als die Hälfte der Drüse nekrotisch.	
Maximale Gesamtpunktzahl: 10		
Beurteilung:		
Gesamtpunktzahl	Mortalität	Komplikationen
0-1	0 %	0 %
2-3	3 %	8 %
4-6	6 %	35 %
7-10	17 %	92 %

Pankreas

Leitsymptom: Oberbauchschmerz, gürtelförmig in den Rücken ausstrahlend

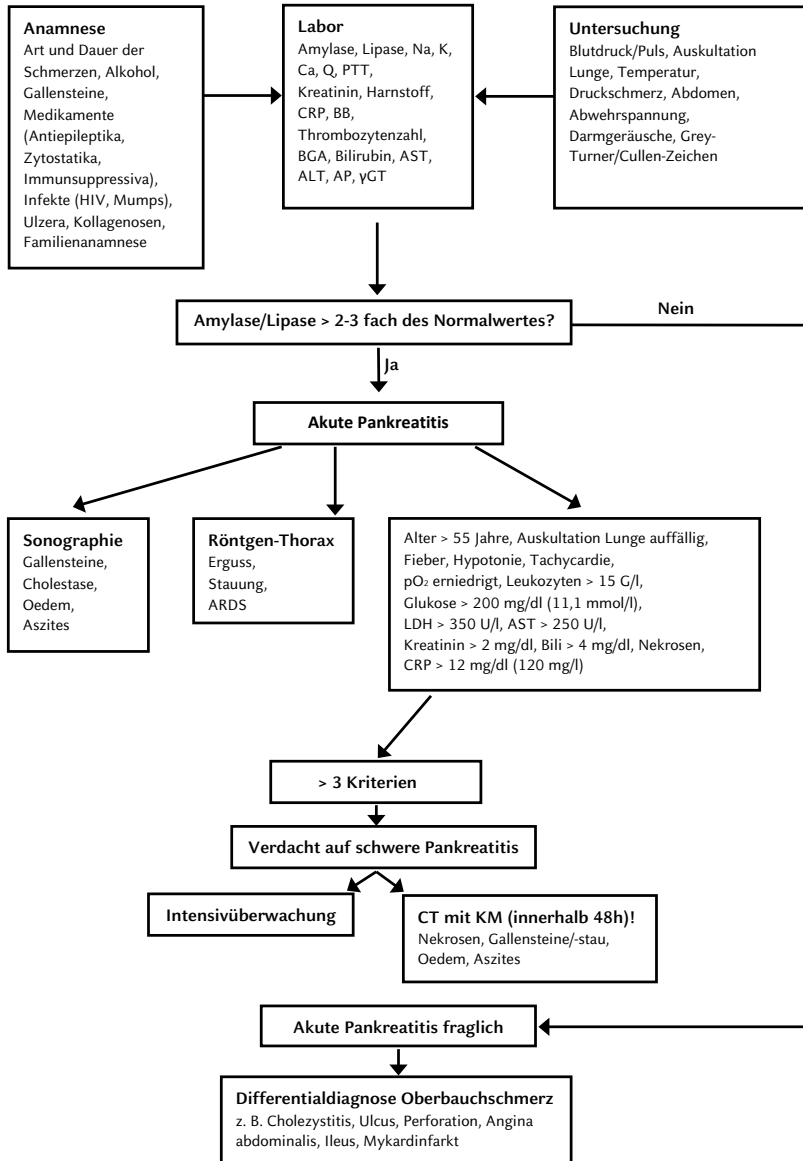


Abb. 5.1.1: Diagnostischer Algorithmus der akuten Pankreatitis. Abkürzungen: Q, Quick-Wert; PTT, partielle Thromboplastinzeit; CRP, C-reaktives Protein; BB, Blutbild; BGA, Blutgasanalyse; AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase; AP, alkalische Phosphatase; γGT, Gamma-Glutamyltransferase; ARDS, akutes Atemnotsyndrom; LDH, Laktatdehydrogenase; CT, Computertomographie; KM, Kontrastmittel; Crea, Kreatinin.

(> 1,8 ng/ml) und CRP (> 30 mg/dl) auch der Detektion infizierter Nekrosen (Gaseinschlüsse). Die MRT besitzt in der Akutdiagnostik einen geringen Stellenwert.

Die Diagnose einer akuten Pankreatitis kann gestellt werden, wenn mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

- Akuter, schwerer epigastrischer Schmerz, häufig in den Rücken ausstrahlend
- Amylase oder Lipase mindestens dreifach über dem oberen Normwert
- Charakteristische Befunde in der Bildgebung (CT, MRT oder Abdomen-Sonographie)

Schweregradabschätzung

Relevant ist die Unterscheidung zwischen milder (ödematöser) Pankreatitis und schwerer (nekrotisierender) Pankreatitis. Bei schwerer Pankreatitis kommt es zur Ausbildung einer überschießenden, systemisch entzündlichen Reaktion (SIRS). Damit einhergehen kann ein Multiorganversagen (Leber, Lunge, Niere). Daher sollten bei schwerer Pankreatitis mindestens alle 24 Stunden die relevanten Laborparameter kontrolliert und eine großzügige Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung gestellt werden. Die Sonographie kann zur täglichen bildmorphologischen Verlaufskontrolle verwendet werden. Mit der Kontrastmittel-Sonographie können dabei Pankreasnekrosen sicher detektiert werden.

Entsprechend den überarbeiteten Atlanta-Kriterien von 2012 werden drei Schweregrade unterschieden:

- Leicht: Weder Organversagen noch lokale oder systemische Komplikationen
- Mittelschwer: Vorübergehendes Organversagen (< 48 Stunden) und/oder lokale oder systemische Komplikationen
- Schwer: Persistierendes Versagen eines oder multipler Organe (> 48 Stunden)

Zum Abschätzen von Prognose und Schweregrad der Pankreatitis dienen auch verschiedene Scores z. B. der Balthazar-Score (siehe Tab. 5.1.1) oder die Ranson-Kriterien (siehe Tab. 5.1.2). Die Ranson-Kriterien werden sofort und nach 48 Stunden bestimmt. Bei mehr als 4 Punkten wird ein deutlicher Anstieg der Mortalität beobachtet:

Tab. 5.1.2: Ranson Score.

Bei Aufnahme:		innerhalb von 48 Stunden:	
Alter > 55 Jahre	1 Punkt	Hämatokrit-Abfall > 10%	1 Punkt
Leukozyten > 16 000/mm ³	1 Punkt	Harnstoff-Anstieg > 1,8 mmol/l (> 5 mg/dl)	1 Punkt
LDH > 350 U/l	1 Punkt	Calcium < 2 mmol/l	1 Punkt
AST > 250 U/l	1 Punkt	PaO ₂ < 8 kPa (< 60 mm Hg)	1 Punkt
Glukose > 10 mmol/l (> 200 mg/dl)	1 Punkt	Basendefizit > 4 mEq/l	1 Punkt
		Flüssigkeitsbilanz > 6 l/48 h	1 Punkt

Differenzialdiagnosen sind u. a. Gallenkolik, Mesenterialinfarkt, Ulcusperforation, intestinale Obstruktion, Extrateringravidität.

Therapie

Zu Beginn jeglicher Therapie ist zu prüfen, ob eine schwere und damit intensivmedizinpflichtige Pankreatitis und ob eine biliäre Pankreatitis vorliegt.

Beim Verdacht auf eine biliäre Genese muss eine endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) frühzeitig durchgeführt werden (> 12 Stunden nach Beschwerdebeginn bei mildem Verlauf und rückläufiger Symptomatik, < 12 Stunden nach Beschwerdebeginn bei schwerem Verlauf mit persistierender Gallengangsobstruktion).

Volumengabe und Analgesie sind die Säulen der Akuttherapie.

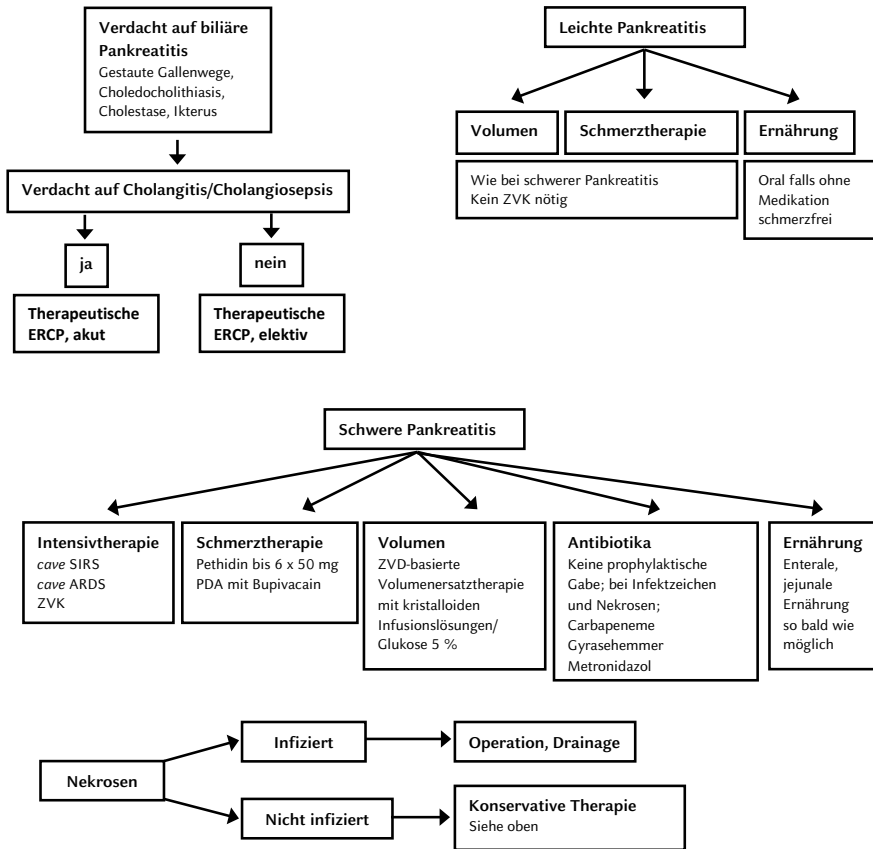


Abb. 5.1.2: Therapiealgorithmus für die akute Pankreatitis. Abkürzungen: ZVK, zentraler Venenkatheter; ERCP, endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie; SIRS, systemisch entzündliche Reaktion; ARDS, akutes Atemnotsyndrom; PDA, Periduralanästhesie; ZVD, zentraler Venendruck; CRP, C-reaktives Protein.

Volumensubstitution

Bei der milden Pankreatitis werden mindestens 3–4 Liter Flüssigkeit/Tag i.v. mit entsprechenden klinischen und Laborkontrollen alle 6–8 Stunden infundiert.

Tab. 5.1.3: APACHE-II-Score, zur Beurteilung von Schweregrad und Prognose. Auswertung: Minimum 0 Punkte, Maximum 71 Punkte. Ein erhöhter Wert geht mit einem erhöhten Risiko einher, im Krankenhaus zu versterben. 0–4 Punkte: ca. 4 % Mortalität; 5–9 Punkte: ca. 8 % Mortalität; 10–15 Punkte: ca. 15 % Mortalität; 15–19 Punkte: ca. 25 % Mortalität; 20–24 Punkte: ca. 40 % Mortalität; 25–29 Punkte: ca. 55 % Mortalität; 30–34 Punkte: ca. 75 % Mortalität; > 34 Punkte: ca. 85 % Mortalität.

Parameter	4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Temperatur rektal (°C)	≥ 41	39–40,9	–	38,5–38,9	36–38,4
	< 29,9	30–31,9	32–33,9	34–35,9	–
Art. Mitteldruck (mmHg)	≥ 160	130–159	110–129	–	70–109
	< 49	–	50–69	–	–
Herzfrequenz (pro Minute)	≥ 180	140–179	110–139	–	70–109
	≤ 39	40–54	55–69	–	–
Atemfrequenz (pro Minute)	≥ 50	35–49	6–9	25–34	12–24
	≤ 5	–	–	10–11	–
Oxygenierung Wenn FiO ₂ > 0,5 AaDO ₂ Wenn FiO ₂ < 0,5 PaO ₂	≥ 500	350–499	200–349	–	< 200
	< 55	55–60	–	61–70	> 70
Arterieller pH oder HCO ₃ ⁻ (wenn keine arterielle BGA) (mmol/l)	≥ 7,7	7,6–7,69	7,25–7,32	7,5–7,59	7,33–7,49
	< 7,15	7,15–7,24	–	–	–
Serum-Natrium (mmol/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149
	≤ 110	111–119	120–129	–	–
Serum-Kalium (mmol/l)	≥ 7	6–6,9	2,5–2,9	5,5–5,9	3,5–5,4
	< 2,5	–	–	3–3,4	–
Serum-Kreatinin (mg/dl) Doppelter Punktwert bei ANV	≥ 3,5	2,0–3,4	1,5–1,9	–	0,6–1,4
	–	–	< 0,6	–	–
Hämatokrit (%)	≥ 60	–	50–59,9	46–49,9	30–45,9
	< 20	–	20–29,9	–	–
Leukozyten (× 10 ³ /μl)	≥ 40	---	20–39,9	15–19,9	3–14,9
	< 1	–	1–2,9	–	–
Glasgow Coma Scale siehe Tab. 5.1.4	Punkte = 15 - aktueller Glasgow-Coma-Score				
Alterspunkte 0–6	65–74 Jahre: 5 Punkte > 75 Jahre: 6 Punkte	55–64 Jahre	45–54 Jahre	–	≤ 44 Jahre

Pankreas

Tab. 5.1.4: Glasgow Coma Scale (GCS), Bewertungsschema zur Einschätzung einer Bewusstseinsstörung. Die Gesamtpunktzahl liegt bei 3 bis 15 Punkten. Beurteilung: 3–8 Punkte, schwere Bewusstseinsstörung, komatös. 9–11 Punkte, mittelschwere Bewusstseinsstörung. 12–13 Punkte leichte Bewusstseinsstörung. 14–15 Punkte, keine Bewusstseinsstörung. Nach: Teasdale G, Jennett B. Lancet 1974.

	Punkte
Öffnen der Augen	
spontan	4
bei Ansprache	3
bei Schmerzreiz	2
keine Reaktion	1
Beste verbale Antwort	
konversationsfähig, orientiert	5
konversationsfähig, desorientiert	4
Einzelworte	3
sinnlose Laute	2
keine Antwort	1
Beste motorische Reaktion	
bei Aufforderung	6
gezielte Bewegung bei Schmerzreiz	5
ungezielte Bewegung bei Schmerzreiz	4
Beugesynergismen	3
Strecksynergismen	2
keine Reaktion	1

Bei schwerer (nekrotisierender) Pankreatitis ist die starke Hypovolämie sofort und ausreichend durch Volumensubstitution zur Verhütung eines Kreislaufschocks und/oder akuten Nierenversagens auszugleichen.

Initial sollten 500–1000 ml Volumen durch kristalloide Infusionsmittel gegeben werden, wobei Ringer-Laktat-Lösungen der Kochsalzlösung (0,9 %) vorgezogen werden sollten. Dann folgt eine Fortführung der Flüssigkeitsgabe in Abhängigkeit vom zentralen Venendruck und der Kreislaufsituation. Oft sind bei schwerer Pankreatitis Volumina von 10 Litern oder mehr erforderlich. Der Ersatz entsprechender Elektrolyte (Kalium, Calcium etc.) ergibt sich aus der jeweiligen Bilanz. Hämodynamischer Zielwert sollte ein mittlerer arterieller Druck von 65 mmHg mit einer Herzfrequenz von < 120/Minute sein.

Der Akutvolumentherapie folgt die parenterale Erhaltungstherapie und Ernährung nach Ermittlung des jeweiligen Korrekturbedarfs (siehe Kap. 11.3). Bei der Infusionstherapie sollten Glukose (2–4 g/kg Körpergewicht/Tag), Elektrolyte und Aminosäuren (1,2–1,5 g/kg

Körpergewicht/Tag) sowie, unter Kontrolle des Triglyceridspiegels, Lipide (0,8–1,5 g/kg Körpergewicht/Tag) verabreicht werden, ebenso fett- und wasserlösliche Vitamine sowie Spurenelementzusätze. Bei Normalgewichtigen genügen 1500–2000 Kalorien/Tag.

Analgesie

Bei Schmerzen haben sich Pethidin (Dolantin® (50 mg i.v. oder als Perfusor mit 200 mg ad 50 ml NaCl 0,9 % 2–4 ml/h i.v.) und Piritramid (Dipidolor®, Einzeldosis 7,5–22,5 mg alle 6–8 Stunden) bewährt. Alternativ kann bei Bedarf Buprenorphin, (Temgesic® i.v. oder s.l.) verwendet werden. Zusätzlich kann Metamizol (bis 4 g/Tag i.v.) gegeben werden. Eine ergänzende Periduralanalgesie ist bei schweren Schmerzzuständen möglich.

Ernährung

- Bei milden bis moderaten Verlaufsformen der akuten Pankreatitis kann eine vorübergehende orale Nahrungskarenz zu Beginn der Erkrankung eine Symptomlinderung bewirken. Auf den klinischen Verlauf oder die Prognose der akuten Pankreatitis selbst hat die Nahrungskarenz nach neueren Studien keinen positiven Einfluss. Nach einer möglichen Nahrungskarenz soll möglichst frühzeitig mit dem Kostaufbau begonnen werden, zunächst mit einer fettreduzierten Kost (leichte Vollkost). Studienergebnisse belegen, dass der Wunsch des Patienten nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung ein wichtiger Indikator für den Beginn des Kostaufbaus ist und dies unabhängig vom Verlauf der Serumlipase erfolgen kann. Auch das weitere Vorgehen sollte sich vor allem am klinischen Verlauf des Patienten orientieren. Von einem Kostaufbau nach starrem Stufenschema wird im klinischen Alltag zunehmend Abstand genommen. Bei guter Verträglichkeit erfolgt der Kostaufbau von leichter Vollkost bis hin zur Vollkost.
- Bei Patienten mit schwerer nekrotisierender Pankreatitis soll frühzeitig eine enterale Ernährungsstrategie begonnen werden. In prospektiven klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine innerhalb von 24–48 Stunden begonnene enterale Ernährungstherapie mit hochmolekularer Sondennahrung signifikant die Infektionsrate und die Mortalität dieser Patientengruppe senkt. Bei schwerer Verlaufsform sollte vorzugsweise eine enterale Ernährung über eine gastrale oder jejunale Ernährungssonde erfolgen. Eine Überlegenheit einer jejunalen Sondenernährung konnte nicht belegt werden. Das Vorliegen einer Ileussympptomatik im Rahmen einer akuten Pankreatitis ist *per se* keine Kontraindikation für die Durchführung einer minimalen enteralen Ernährung. Wenn im weiteren Verlauf die enterale Ernährung nicht bedarfsdeckend ist, sollte nach aktueller Empfehlung eine Kombination aus enteraler und parenteraler Ernährung nach drei Tagen erwogen und spätestens nach einer Woche begonnen werden. Eine totale parenterale Ernährung sollte nur als Ausnahmefall bei einer klinisch nicht durchführbaren minimalen enteralen Ernährung erfolgen. In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf kann bei guter Verträglichkeit der enteralen Ernährung und fehlender Kontraindikation auf eine leichte Vollkost umgestellt werden. Belege für die klinische Notwendigkeit eines spezifischen Kostaufbaus im Übergang zur oralen Ernährung liegen nicht vor. Ein Absaugen von Magensekret über eine

nasogastrale Sonde ist nur in Ausnahmefällen wie Ileus, Erbrechen und schwerster Verlaufsform indiziert.

Weitere Maßnahmen

- Low-dose-Heparinisierung, z. B. 3×5000 IE Liquemin®/Tag s.c. (Ausnahme: Blutung/Gerinnungsstörung)
- Protonenpumpenhemmer z. B. Pantoprazol (Pantozol®) oder Omeprazol (Antra®) 2×40 mg i.v.

Antibiotika sollten nicht generell verabreicht werden. Bei Verdacht auf infizierte Nekrosen (s. u.) sind sie jedoch obligat, bei schweren Verlaufsformen können sie ebenso eingesetzt werden, wenn folgende Konstellationen vorliegen:

- Auftreten eines SIRS oder einer Sepsis
- Versagen von zwei oder mehr Organsystemen
- Biologisch oder kulturell nachgewiesene Infektion pankreatischer oder extrapancreatischer Nekrosen mit CRP-Anstieg (bzw. Procalcitoninanstieg).

Mögliche Antibiotika-Regime:

Ciprofloxacin (Ciprobay®) 3×400 mg i.v./Tag, jeweils kombiniert mit Metronidazol (Clont® 3×500 mg/Tag i.v.) oder Imipenem (Zienam® $3 \times 0,5$ – $1,0$ g/Tag i.v.) oder Meropenem (Meronem® $3 \times 1,0$ g/Tag i.v.).

Therapie von Komplikationen

- **Hyperglykämie:** Therapie erst ab Werten > 250 mg/dl durch die Gabe von Normalinsulin (5–15 E s.c.) und häufige Blutzuckerkontrollen (alle 4–6 Stunden).
- **Hypokalziämie:** Behandlung durch die langsame Gabe von 10 ml Calciumgluconat 10 % i.v. (abhängig von der aktuellen Serum-Calciumkonzentration wiederholen)
- **Komplikationen im Rahmen des Multiorganversagens** wie die akute respiratorische Insuffizienz (ARDS), die akute Niereninsuffizienz und die disseminierte intravasale Gerinnung werden nach intensivmedizinischen Regeln behandelt.
- **Pankreaspseudozysten:** Abgekapselte, manchmal gekammerte Ansammlungen von Flüssigkeit mit hohem Gehalt an Pankreasenzymen (Amylase > 1000 U/l) ohne echte Zystenwand. Akute Zysten bilden sich in mehr als der Hälfte der Fälle spontan zurück, die restlichen können bei persistierenden Beschwerden interventionell therapiert werden. Direkte Zystenpunktion (sonographisch oder computertomographisch gesteuert, endoskopisch gesteuerte, transgastrische Einlage von drainierenden Pig-tail-Kathetern, perkutane Katheterdrainage) oder eine operative Drainage (Y-Anastomose mit Jejunalschlinge, so genannte Marsupialisation) sind die Optionen. Diese sollten allerdings erst nach Konsolidierung der Zystenwand (meist nach 6–8 Wochen) durchgeführt werden.
- **Pankreas(nekrosen-)abszess:** Klinische Hinweise sind hohes Fieber mit Schüttelfrost, zunehmende Bauchschmerzen und Leukozytose $> 15000/\mu\text{l}$. Dieser Verdacht muss durch eine Feinnadelpunktion mit Gramfärbung und kultureller Anzüchtung unter sonographischer oder computertomographischer Steuerung (nicht durch Darm!) geklärt werden. Therapie: Operation, Drainage, Antibiotika wie Ciprofloxacin

cin (Ciprobay®) 3 × 400 mg i.v./Tag, jeweils kombiniert mit Metronidazol (Clont® 3 × 500 mg/Tag i.v.) oder Imipenem (Zienam® 3 × 0,5–1,0 g/Tag i.v.) oder Meropenem (Meronem® 3 × 1,0 g/Tag i.v.) geben. Eventuell Spülung der Abszesshöhle mit 100 ml Taurolidin (Taurolin® 2 %).

Differentialdiagnostik bei erhöhter Amylase

Zum sicheren Ausschluss einer Pankreaserkrankung sollte eine Bildgebung des Pankreas erfolgen, bei Patienten über 50 Jahre, insbesondere auch zum Ausschluss eines Pankreaskarzinoms. Bei guter Darstellbarkeit des Pankreas mittels Abdomensonographie, alternativ mit einer hochauflösenden Endosonographie oder einer MR-Untersuchung des Pankreas.

Wichtig ist der Ausschluss extrapankreatischer Ursachen, die mit einer Erhöhung der Pankreasenzyme einhergehen können:

- akute Cholezystitis
- Ulcus duodeni
- entzündliche Darmerkrankungen
- Mesenterialinfarkt
- Niereninsuffizienz
- Tumoren des Gastrointestinaltraktes, der Lunge, der Prostata und des Ovars
- Mumps (erhöhte Amylase, bei Mumps-Pankreatitis auch erhöhte Lipase)
- Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa (erhöhte Amylase in bis zu einem Drittel der Fälle)
- Makroamylasämie (siehe unten)

Nach Ausschluss einer Makroamylasämie sollte auch an das Vorliegen einer familiären idiopathischen Hyperamylasämie gedacht werden. Dies ist eine gutartige, vermutlich autosomal-dominant vererbte Anomalie, bei der sich die Amylase Werte bis zum 7-fachen des oberen Normbereiches nachweisen lassen. Klinisch sind die Patienten vollkommen asymptomatisch.

Makroamylase

Bei der Makroamylase handelt es sich um Amylase-Moleküle, die an Makroglobuline der IgG- oder IgA-Gruppe gebunden sind und dadurch nicht von den Nieren ausgeschieden werden können und entsprechend länger im Blut zirkulieren. Chemisch zeigen sich erhöhte Amylase-Werte ohne klinische Zeichen einer Entzündung von Pankreas oder Speicheldrüsen. Dieser Befund findet sich etwa bei 0,4 % der Bevölkerung. Er ist harmlos, wird aber gelegentlich als Pankreasaffektion fehlgedeutet. Ähnliche diagnostische Probleme finden sich auch bei der Makro-CK.

Diagnostik

Zur Abklärung kann die Ausscheidung von Amylase im Urin erfolgen. Bei einer Pankreatitis ist die Amylase auch im Urin erhöht. Bei einer Makroamylasämie ist die Enzymaktivität im Urin hingegen normal oder sogar erniedrigt, und die Serumlipase liegt im Normbereich.

Literatur

- DiMagno MJ. *Clinical update on fluid therapy and nutritional support in acute pancreatitis*. *Pancreatology* 2015; 15: 583-588.
- Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtke R. *Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis*. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-242.
- Lankisch PG, Apte M, Banks PA. *Acute pancreatitis*. *Lancet* 2015; 386: 85-96.
- Teich N, Orth M, Keim V et al. *Diagnostik von Pankreaserkrankungen*. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99: 2717-2719.

5.2 Chronische Pankreatitis

Definition

Die chronische Pankreatitis ist eine irreversible, fibrosierende Entzündung mit fortschreitendem Parenchym-Untergang und bindegewebigem Ersatz. Als Komplikationen können Strikturen, Pseudozysten und Verkalkungen im Gangsystem auftreten. Die chronische Pankreatitis kann zwei Verlaufsformen aufweisen: Verlauf in akuten Schüben („chronisch rezidivierende Pankreatitis“) oder kontinuierlich und progredient („primär chronische Pankreatitis“). Die chronische Pankreatitis ist als fakultative Präkanzerose zu werten. Das Risiko einer malignen Entartung beträgt etwa 4 % innerhalb von 20 Jahren.

Ätiologie/Pathogenese

Risikofaktoren sind bei 75–80 % chronischer Alkoholkonsum (kalzifizierende Form, besonders bei jüngeren Männern), seltener eine Choledocholithiasis oder anatomische Organvarianten (Pankreas divisum).

Sehr selten lassen sich metabolische (Hyperkalziämie, Hyperlipidämie) oder immunologische Faktoren nachweisen (Autoimmunpankreatitis).

In 3–4 % findet sich eine familiär gehäufte (chronische, idiopathische) Pankreatitis und bei ca. 1 % eine autosomal dominant vererbte Form (hereditäre chronische Pankreatitis).

Wichtig sind hierbei genetische Veränderungen wie z. B. Mutationen im kationischen Trypsinogen-Gen (PRSS1) oder im Trypsininhibitor-Gen (SPINK-1).

Der genetische Hintergrund scheint eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsentstehung zu spielen und wird durch verhaltensbedingte Kofaktoren wie Alkohol- und Nikotinabusus moduliert.

Die Ablagerungen von Proteinplaques sowie eine Drucksteigerung in den Pankreasgängen scheinen pathogenetisch eine Rolle zu spielen. Maldigestion und Diabetes mellitus treten erst nach Ausfall von mehr als 80 % des Pankreas auf.

Symptome/Klinik

Rezidivierende, selten ständige, teils heftige, häufig gürtelförmige Oberbauchschmerzen von einigen Stunden bis mehreren Tagen Dauer mit Ausstrahlung. Bemerkenswerterweise haben bis zu 10 % der Patienten keine Schmerzen. Zusätzlich Gewichtsverlust und Steator-

rhoe. Selten zeigt sich ein palpabler Tumor im Oberbauch (Differenzialdiagnose Pankreas-kopfkarcinom) mit Verlegung des Gallen- und Pankreasgangs, Verschlussikterus und Courvoisier-Zeichen. Wiederholte akute Pankreatitisschübe weisen auf eine chronische Pankreatitis hin.

Diagnostik

Die Diagnostik fußt auf morphologischen, funktionellen und chemischen Verfahren. In fortgeschrittenen Stadien erkennen alle Verfahren zuverlässig die Erkrankung. Ein Problem stellen die Initialphasen der manchmal symptomarmen chronischen Pankreatitis dar. Hier können einzelne Untersuchungsmethoden in ihrem Ergebnis stark voneinander abweichen, d. h. Funktion und Morphe korrelieren nicht.

Labordiagnostik

Sie ist von untergeordneter Bedeutung. Man erkennt den akuten Schub (siehe Kap. 5.1) durch die erhöhte Serumlipase. Oft besteht eine Leukozytose. Normale Lipasewerte im Blut schließen jedoch eine chronische Pankreatitis nicht aus.

Bildgebung

Die Sonographie mit der höchsten Ortsauflösung aller Verfahren besitzt eine Schlüsselrolle (Sensitivität bis 80 %). Sonographische Zeichen sind ein vergrößertes Pankreas mit Gangkaliberschwankungen, teils erweitertem Gang, unregelmäßigem Reflexmuster, Fibrosechos, Pankreasverkalkungen und Pseudozysten.

Zeichen weiterer Komplikationen sind erweiterte Gallenwege, Retentionsmagen, obstruierende Konkremente.

MRT- und CT-Untersuchungen können Zeichen der chronischen Pankreatitis detektieren, vor allem deren Komplikationen (Gangdilatationen, Konkremente, Pseudozysten).

Die MRCP (Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatikographie) steht als nicht-invasives Untersuchungsverfahren vor der ERCP; diese ist jedoch gerechtfertigt bei gleichzeitiger Therapie (Papillotomie z. B. Papillotomie der Minor-Papille bei Pankreas divisum; Stein-entfernung, Stenteinlage, Zystendrainage etc.).

Die endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) ist das sensitivste Verfahren und bietet eine Reihe von sonomorphologischen Kriterien zur Diagnostik der chronischen Pankreatitis wie unregelmäßige Organkontur, Pankreasgangveränderungen, Veränderung der Gangechogenität, Dilatation der Haupt- und Seitenäste und eine verstärkte Lobulierung mit honigwarbenartigem Parenchymmuster.

Funktionstests

Die Elastasebestimmung im Stuhl ist die einfachste Methode und damit erste Wahl dieser Diagnostik. Allerdings ist sie erst bei schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz erniedrigt. Leichte und mittelgradige Insuffizienzen können noch normale Elastase-Werte im Stuhl aufweisen. Der aufwendigere Pankreolauryl®-Test, der die Lipaseaktivität misst, ist zur Diagnose der chronischen Pankreatitis ebenso geeignet, hat aber aufgrund von hohem Zeit- und Personalaufwand nur noch geringe Bedeutung. Auch der Sekretin-Pankreozymin-Test ist sehr teuer, kompliziert und zeitaufwendig. Er bringt nur in speziellen Fällen wichtige Zusatzinformationen, z. B. dissoziierte Enzymstörung und Partialinsuffizienz. In

Pankreas

fortgeschrittenen Stadien findet sich eine Steatorrhoe (Stuhlfett > 7 g/Tag, bei oraler Aufnahme von 100 g Fett/Tag, Stuhlgewicht > 200 g/Tag).

Da die quantitative Stuhlfettbestimmung von den meisten Labors nicht mehr durchgeführt wird, kann die Bestimmung von Betacarotin im Serum als alternativer Indikator für eine Steatorrhoe verwendet werden. Bei Serumwerten < 470 µg/l (Norm: 1000–4100 µg/l) ist eine Steatorrhoe sehr wahrscheinlich und eine normale Stuhlfettausscheidung praktisch ausgeschlossen.

Therapie

Die Diagnose chronische Pankreatitis bedingt nicht zwingend eine Therapie. Die genaue Definition des Krankheitsstadiums, d. h. die Beurteilung von Schmerzzuständen, exokriner und endokriner Insuffizienz, Pankreaspseudozysten und von Gangveränderungen lenkt das Therapieregime. Es stehen medikamentöse, endoskopisch-interventionelle und chirurgische Behandlungsmaßnahmen zur Verfügung. Ein akuter Schub wird wie die akute Pankreatitis behandelt (siehe Kap. 5.1).

Allgemeinmaßnahmen

Grundlagen der Therapie sind eine absolute und lebenslange Alkohol- und Nikotinkarenz, die Vermeidung potenziell pankreastoxischer Medikamente und eine Diät mit bedarfsdeckendem Kohlenhydrat- und Eiweißgehalt. Eine fettarme Ernährung wird nicht generell empfohlen (siehe Kap. 11.3). Nur wenn es trotz adäquater oraler Enzymsubstitution bei weiterem Fortschreiten der exokrinen Pankreasinsuffizienz klinisch zu subjektiv belastenden Zeichen einer Fettmaldigestion kommt, kann die oral zugeführte Fettmenge, je nach Verträglichkeit, reduziert werden.

Analgesie

Zunächst muss die Schmerzursache geklärt und dann gegebenenfalls therapiert werden. Es kommen differentialdiagnostisch in Frage:

- Akuter Schub der chronischen Pankreatitis
- Pseudozysten
- Gallengangstenose
- Ulcera duodeni sive ventriculi
- Duodenalstenosen
- Pankreasgangstenose
- Pankreasgangsteine

Sind diese ausgeschlossen, liegt am ehesten ein Schmerzsyndrom vor, das nach dem Stufenschema der WHO behandelt wird (siehe Kap. 8.11). Bewährt haben sich bei leichten Schmerzen Metamizol oder Paracetamol und bei starken Schmerzen Tilidin/Naloxon oder Pethidin. Therapieversager können interventionell (z. B. endoskopisch gesteuerte Coeliacusblockade) oder aber operativ (z. B. Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple) behandelt werden.

Exokrine Insuffizienz

Die Enzymsubstitution ist indiziert bei Steatorrhoe > 7 g/Tag und Gewichtsverlust. Ein Therapieversuch kann bei Schmerzen, Diarrhoe, Meteorismus und dyspeptischen Be-

schwerden begonnen werden. Dazu werden Pankreasenzyme kurz vor oder während der Mahlzeiten in einer Dosierung von ca. 20 000 bis 80 000 Einheiten pro Mahlzeit eingenommen. Pro Gramm mit der Nahrung aufgenommenen Fettes werden etwa 2000 bis 4000 Einheiten Lipase benötigt. Die benötigte Tagesdosis hängt vom Schweregrad der exokrinen Insuffizienz ab und kann 100 000 bis 200 000 Einheiten Lipase/Tag betragen, in Einzelfällen sogar deutlich mehr.

Bei Unwirksamkeit kann die Enzymwirkung durch Hemmung der Magensäuresekretion verbessert werden: Protonenpumpenhemmer, z. B. Pantoprazol 40 mg/Tag morgens.

Ziel ist Gewichtskonstanz oder -zunahme. Die Enzymsubstitution kann gelegentlich auch bei Fehlen einer Maldigestion zur Schmerzlinderung führen.

Nach Pankreas- oder Magenoperation kann eine pankreatikocibale Asynchronie auftreten. Dabei liegt ein zu rascher Chymusübertritt in den Dünndarm vor, so dass keine adäquate Enzymsekretion pro Zeiteinheit und keine adäquate Durchmischung stattfindet. Hier ist eine großzügige Enzymersatztherapie zu empfehlen.

Endokrine Insuffizienz

Es liegt ein pankreopriver Diabetes mellitus (Typ 3 c nach der Klassifikation der Amerikanischen Diabetes Vereinigung von 2004) vor, bei dem auch die Glukagonsekretion eingeschränkt ist. Daher besteht bei Insulintherapie ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie. Vorsichtige Insulintherapie mit etwa 40 IE eines kurzwirkenden Kombinationsinsulins, aufgeteilt in 2 Tagesdosen oder eine intensiviertere Insulintherapie bei Patienten mit guter Compliance sind möglich.

Pankreasgangveränderungen

Isolierte papillennahe Stenosen können durch Papillotomie (erhöhter Basaltonus des Pankreas sphinkters) und Stenteinlage behandelt werden, wobei die Stents alle 3 Monate elektiv gewechselt werden müssen.

Pankreasgangsteine

Es sollten nur symptomatische Steine therapiert werden, was häufig bei Konkrementen vor einer Stenose der Fall ist. Papillotomie, Steinextraktion und Stenteinlage sowie eine eventuelle vorherige Zerkleinerung durch intraduktale Lithotripsie (elektromechanisch oder per Laser) oder extrakorporale Stoßwellenlithotripsie sind Therapieoptionen, wobei Letztere nur in wenigen Zentren durchgeführt wird.

Pankreaspseudozysten

Symptomatische Pseudozysten ab ca. 60 mm und einem Zystenalter von 6–8 (–12) Wochen mit konsolidierter Zystenwand können endoskopisch-interventionell oder chirurgisch therapiert werden. Präinterventionell müssen durch eine ERCP ein Ganganschluss, Gangstenosen oder Verdrängungserscheinungen geklärt werden. Eine Endosonographie klärt die Punktionswege, die Zystenwanddicke und Gefäßstrukturen im Punktionsbereich ab. Interventionelle Zugänge sind dann fallabhängig transduktal, transgastrisch oder transduodenal zu suchen. Endoluminale Drainagen sind der perkutanen Drainage vorzuziehen.

Operation

Pankreatikojejunostomie, Pankreaslinksresektion, Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion oder die konventionelle oder pyloruserhaltende Whipple-Operation sind chirurgische Verfahren.

Supplementation von Vitaminen und Spurenelementen

Es werden gehäuft Mangelzustände für die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K sowie für Calcium, Magnesium, Zink, Thiamin und Folsäure nachgewiesen. Häufig besteht auch eine verminderte Zufuhr von Riboflavin, Cholin, Kupfer, Mangan und Schwefel, seltener von Vitamin C und Selen. Bereits bei mäßiger exokriner Insuffizienz besteht nach aktueller Studienlage ein deutlich erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko. Es sollte daher eine gezielte Substitution mit Vitamin D und Calcium erfolgen.

Literatur

Hoffmeister A et al. *S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis*. Z Gastroenterol 2012; 50: 1176–1224.

Mayerle J. *Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik und Therapie*. Deutsches Ärzteblatt 2013; 110: 387–393.

5.3 Autoimmunpankreatitis

Definition

Die Autoimmunpankreatitis ist eine eigenständige Form einer Pankreatitis. Klinisch ist sie typischerweise gekennzeichnet durch eine extrahepatische Cholestase mit Nachweis einer fokalen oder diffusen Schwellung des Pankreas, welche als Raumforderung imponieren kann. Histologisch zeigen sich lymphoplasmazelluläre Infiltrate sowie eine Fibrose. Therapeutisch zeigt sich eine rasche Remission unter einer Therapie mit Steroiden.

Einteilung

Es existieren zwei verschiedene Typen der Autoimmunpankreatitis, die sich durch klinische und histologische Kriterien unterscheiden lassen:

- Die Typ 1-Autoimmunpankreatitis entspricht dem klassischen Typ, welcher zunächst in Japan beschrieben wurde und dort häufiger auftritt. Er ist charakterisiert durch eine lymphoplasmazytäre sklerosierende Pankreatitis mit massiver Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen. Es zeigen sich insbesondere IgG4-positive Plasmazellen. Weitere charakteristische Merkmale sind eine storiforme (Bastmatten-artige) Fibrose und eine obliterierende Phlebitis. Dieser Typ gilt als Manifestation einer Systemerkrankung im Pankreas, welche als IgG4-assoziierte Erkrankung bezeichnet wird.
- Die Typ 2-Autoimmunpankreatitis wird häufiger in Europa und in den USA beobachtet. Er zeichnet sich durch ein früheres Auftreten (4. Dekade versus 6. Dekade beim Typ 1) und histologisch durch neutrophile Infiltrate im Pankreas mit partieller oder kompletter Gangdestruktion aus. Insbesondere muss beachtet werden, dass bei diesem Typ das IgG4 im Serum in der Regel nicht erhöht ist.

Klinik

Häufig präsentiert sich die Autoimmunpankreatitis nur mit unspezifischen Oberbauchbeschwerden und Unwohlsein. Die Diagnose wird oft im Rahmen der Abklärung von erhöhten Cholestaseparametern, eines Diabetes mellitus oder eines Ikterus gestellt. Die Autoimmunpankreatitis vom Typ 1 kann gemeinsam mit anderen Erkrankungen aus dem Formenkreis der IgG4-assoziierten Erkrankungen auftreten. Hierbei sind insbesondere die jeweils IgG4-assoziierte Cholangitis, Hepatitis, tubulointerstitielle Nephritis, interstitielle Pneumonie, Thyreoiditis, Sialadenitis, Lymphadenopathie und retroperitoneale Fibrose zu nennen. Die Autoimmunpankreatitis vom Typ 2 zeigt eine Assoziation zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Labor

Die klassischen Pankreatitismarker Lipase und Amylase sind meist nur leicht erhöht. Typisch ist bei der Autoimmunpankreatitis vom Typ 1 eine Hypergammaglobulinämie mit einer Erhöhung des Subtyps IgG4. Beachtet werden muss aber, dass auch bei malignen

Tab. 5.3.1: Unterscheidungsmerkmale zwischen den beiden Typen der Autoimmunpankreatitis.

	Typ 1 Autoimmunpankreatitis	Typ 2 Autoimmunpankreatitis
Bezeichnung	Lymphoplasmazelluläre sklerosierende Pankreatitis	Idiopathische gangzerstörende („duct-destructive“) Pankreatitis (IDDP)
Geschlechterverhältnis	M > F (3:1)	M = F
Durchschnittsalter	65 Jahre	40 Jahre
Histologie	Lymphoplasmazytäre Infiltrate mit IgG4-positiven Plasmazellen, storiforme (Bastmatten-artige) Fibrose, obliterierende Phlebitis	Granulozytäre Gangepithelinfiltrate mit partieller oder kompletter Gangdestruktion
Assoziation mit anderen Erkrankungen	IgG4-assoziierte Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ■ IgG4-assoziierte Cholangitis ■ IgG4-assoziierte Hepatitis ■ IgG4-assoziierte tubulointerstitielle Nephritis ■ IgG4-positiv Thyreoiditis ■ Chronische sklerosierende Sialadenitis ■ Retroperitoneale Fibrose ■ Interstitielle Pneumonie oder Pleuritis ■ Lymphadenopathie 	Entzündliche Darmerkrankungen
Laborchemische Merkmale	IgG4 im Serum erhöht	IgG4 im Serum normwertig
Ansprechen auf Steroide	Ja	Ja
Verlauf	Häufige Rezidive (Cholangitis)	Selten Rezidive

Erkrankungen des Pankreas und der Gallenwege das IgG4 erhöht sein kann, dies also keinen spezifischen Marker für die Autoimmunpankreatitis darstellt. Auch weitere rheumatologische Marker wie ANA und Rheumafaktor können erhöht sein. Für die Autoimmunpankreatitis vom Typ 2 existieren keine Biomarker, daher kann die Diagnose einer Typ 2-Autoimmunpankreatitis nur histologisch gestellt werden.

Bildgebung

In der Sonographie und in der Schnittbildgebung zeigt sich eine fokale oder diffuse Vergrößerung des Pankreas. Bei fokaler Beteiligung kann die Abgrenzung von malignen Raumforderungen in der Bildgebung schwierig sein. Bei diffuser Vergrößerung kann durch die Auftreibung das Bild eines wurstartigen Pankreas vorliegen („sausage shaped pancreas“).

Im Unterschied zu dem in der Regel stromareichen und gefäßarmen Pankreaskarzinom zeigt sich bei einer Organauftreibung im Rahmen einer Autoimmunpankreatitis eine starke Perfusion. Dies kann zum Beispiel in der KM-Sonographie (CEUS) bzw. der KM-Endosonographie (CE-EUS) dargestellt werden. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass bei fortgeschrittener Autoimmunpankreatitis zunehmend sklerosierte Areale vorliegen, die ebenfalls hypoperfundiert sind.

In der EUS, der MRCP und der ERCP können segmentale oder diffuse Pankreasgangstenosen, in der Regel aber ohne dahinter geschaltete Gangerweiterungen nachgewiesen werden. Typisch sind entzündliche (in der Endosonographie echoarme) Wandverdickungen des Pankreasganges als Ausdruck der Ductitis. Extra- und intrahepatische Gallenwege können beteiligt sein und in der Endosonographie ebenfalls eine echoarme Wandverdickung zeigen. Im Gegensatz zur klassischen chronischen Pankreatitis liegen bei der Autoimmunpankreatitis in der Regel keine Verkalkungen im Parenchym vor.

Therapie

Die Therapie der Autoimmunpankreatitis erfolgt mit Prednisolon 40–60 mg/Tag über 4–8 Wochen mit dann wöchentlicher Reduktion um 5 mg. Nach Erreichen einer Dosis von 5–10 mg wird diese als Erhaltungstherapie über ein Jahr weitergegeben. Es kann zum Auftreten von Rezidiven kommen, die eine erneute Therapie bzw. eine Dosissteigerung erforderlich machen. Sollte eine Beteiligung der Gallengänge vorliegen, sollte zusätzlich Ursodesoxycholsäure in einer Dosierung von 20–25 mg/kg Körpergewicht verordnet werden.

Literatur

Kleger A, Seufferlein T, Wagner M et al. IgG4-assoziierte Autoimmunerkrankungen. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 128–135.

Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al. *Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis.* *J Gastroenterol* 2014; 49: 567–588.

Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. *International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology.* *Pancreas* 2011; 40: 352–358.

5.4 Zystische Raumforderungen des Pankreas

Zystische Raumforderungen des Pankreas lassen sich in nicht-neoplastische und neoplastische Zysten unterteilen. Die meisten Pankreaszysten sind nicht-neoplastisch. Dabei handelt es sich vor allem um Pseudozysten (ca. 85–90 %). Deutlich seltener sind kongenitale Pankreaszysten, die nur etwa 2–3 % ausmachen. Die zystischen Neoplasien lassen sich unterscheiden in das seröse und das muzinöse Zystadenom, die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) und die solide pseudopapilläre Neoplasie. Die Differenzierung zwischen diesen Läsionen stellt für den Kliniker eine diagnostische Herausforderung dar und erfordert häufig den Einsatz verschiedener Bildgebungsverfahren sowie invasiver Diagnostik mit Zystenpunktion. Da auch unter Einbeziehung aller diagnostischen Möglichkeiten eine sichere Differenzierung nicht immer möglich ist, sollte in unklaren Fällen eine operative Resektion angestrebt werden.

Seröses Zystadenom

Das seröse Zystadenom (SCA) ist ein zystischer epithialer Tumor und zählt zu den gutartigen Pankreasneoplasien. Diese finden sich häufiger bei Frauen ab dem 6. Lebensjahrzent. Mit etwa 30 % ist es einer der häufigsten zystischen Tumoren des Pankreas. Die häufigste Variante ist das mikrozystische SCA. Es besteht aus multiplen kleinen, in der Bildgebung darstellbaren Zysten, die wiederum zumindest teilweise in mikroskopisch kleine Zysten unterteilt sind und von einem kubischen Epithel ausgekleidet werden, welches ein dünnflüssiges Sekret bildet. Makroskopisch zeigt sich ein scharf begrenzter zystischer grauweißer Tumor mit honigwablen-/schwammartiger Struktur. Häufig findet sich eine zentrale Narbe. Seltener finden sich oligo- und makrozystische SCAs. Oligozystische SCAs (auch bezeichnet als seröse oligozystische Adenome, SOIA), bestehen aus mehreren etwa 0,5–1,5 cm großen Zysten. Makrozystische SCAs bestehen nur aus einer oder wenigen großen Zysten. Im Unterschied zu der häufigeren mikrozystischen Form fehlt diesen beiden selteneren Formen die zentrale Narbe. Seröse Zystadenome werden oft nur zufällig im Ultraschall oder CT entdeckt. Im Punktat der Zystenflüssigkeit ist der Nachweis eines flachen, glykogenreichen, kuboiden Epithels mit klarem Zytoplasma charakteristisch. Die Werte für Muzin, Amylase und CA 19-9 sind nicht erhöht. Eine Resektion ist nur dann erforderlich, wenn eine sichere Differenzierung von einem muzinösen Zystadenom (MCA) oder einer IPMN nicht möglich ist, wenn großenbedingte Symptome auftreten (Schmerzen, obstruktive Cholestase, raumfordernde Effekte auf die Umgebung) oder wenn der Befund großenprogredient ist.

Muzinöses Zystadenom

Ein muzinöses Zystadenom (MCA) wird in etwa der Hälfte der zystischen Neoplasien des Pankreas diagnostiziert. Es ist definiert als eine muzinproduzierende, septierte und zystenbildende epitheliale Neoplasie mit einem Ovar-typischen Stroma. Charakteristisch ist das muzinöse, zähflüssige und fadenziehende Sekret. Es kommt zu über 90 % bei Frauen in der 4. bis 6. Dekade vor und ist meist im Pankreaskorpus oder Pankreasschwanz lokalisiert. Im Gegensatz zu einer IPMN (s. u.) findet sich kein Anschluss an den Pankreasgang. Muzinöse Zystadenome stellen immer eine Operationsindikation dar, da sie ein hohes Ma-

lignitätspotenzial von bis zu 40 % haben. Bei Nachweis eines invasiven Karzinoms ist ein onkologisches Vorgehen erforderlich. MCAs zeichnen sich durch einen hohen CEA-Gehalt im Zystenpunktat aus, wobei für den CEA-Wert der Cutoff bei 192 ng/ml zur Unterscheidung von nicht-muzinösen Neoplasien liegt. Ab einem CEA von 400 ng/ml besteht der Verdacht auf Malignität (Spezifität 95–100 %, Sensitivität 45–50 %).

Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie

Bei der intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN) handelt es sich um einen primär in den Pankreasgängen (intraduktal) wachsenden Tumor epithelialen Ursprungs mit typischer Hypersekretion eines zähglasigen Schleims, dem Muzin. Dadurch erweitern sich die beteiligten Gänge stark, so dass Zysten mit einem Durchmesser bis zu mehreren Zentimeter Größe entstehen. Endoskopisch kann sich im Duodenum eine dilatierte Papillenöffnung mit sich vorwölbendem Muzin zeigen, mit dem Aspekt einer „Fischmaul-Papille“.

Meistens zeigen IPMN ein unifokales Wachstum, es können aber auch diffuse Formen vorkommen, die das gesamte Pankreasgangsystem betreffen. IPMN können im Pankreashauptgang („main duct“, MD-IPMN) oder in einem der Pankreasseitengänge („branch duct“, BD-IPMN) wachsen. Diese Unterscheidung ist klinisch relevant, da die beiden Entitäten eine unterschiedliche Prognose haben und entsprechend eine differenzierte Therapie erforderlich ist.

MD-IPMN sind charakterisiert durch eine Erweiterung des Hauptgangs auf mindestens 5 mm, ohne dass andere Gründe dafür vorliegen. MD-IPMN zeigen eine hohe Wahrscheinlichkeit, in invasive Pankreaskarzinome überzugehen. Sie stellen aufgrund ihres malignen Potentials daher immer eine Indikation für eine operative Resektion dar. Seitenast-(BD-)IPMN haben hingegen ein deutlich geringeres Malignitäts-Potential und zeigen nur selten ein aggressives Verhalten mit invasivem Wachstum. Die Therapieindikation bei Vorliegen einer BD-IPMN ist von klinischen, morphologischen und bildgebenden Kriterien abhängig. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Malignoms liegt bei einer Symptome-verursachenden BD-IPMN deutlich höher als bei einer asymptomatischen BD-IPMN (30 % *versus* 5 %).

Die Diagnostik erfolgt Hilfe der Computertomographie (CT), des transabdominellen und des endoskopischen Ultraschalls (EUS) und der Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP). Mit diesen Verfahren lassen sich Dilatationen des Pankreasganges oder der Nebengänge gut darstellen. Insbesondere mittels MRCP und EUS können Zugehörigkeit und Verbindungen zum Haupt- bzw. zu den Nebengängen dargestellt werden. Mit der EUS des Pankreas kann eine hochauflösende Untersuchung der Wandarchitektur erfolgen. Insbesondere muss untersucht werden, ob Knoten in den Zystenwänden nachweisbar sind und ob verdickte Zystenwände vorliegen. Durch die Verwendung von Ultraschallkontrastmittel kann während einer endosonographischen Untersuchung die Perfusion von Wandknoten nachgewiesen werden, die als Hochrisikozeichen für das Vorliegen eines Malignoms gilt (s. u.). In ausgewählten Fällen ist eine Feinnadelpunktion mit Aspiration von Zystensekret und nach Möglichkeit eine Biopsie von Wandanteilen erforderlich. Sie erfolgt in der Regel EUS-gesteuert.

Nach den „International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCA of the pancreas“ (sogenannte „Fukuoka-Kriterien“) unterscheidet man „besorgniserregende Merkmale“ („worrisome features“), die eine stratifizierte Überwachung erforderlich machen, und „Hochrisiko-Stigmata“ („high-risk stigmata“). Bei Vorliegen von „high-risk stigmata“ wird in den internationalen Leitlinien eine operative Resektion empfohlen. Bei asymptomatischen Patienten mit Zysten ≤ 3 cm ohne „besorgniserregende Merkmale“ kann eine klinische Überwachung (Sono/EUS/MR) erfolgen, bei Zysten von 2–3 cm alle 3–6 Monate, bei Zysten von 1–2 cm alle 12 Monate und bei Zysten < 1 cm mindestens alle 2–3 Jahre. Insbesondere bei jüngeren Patienten sollte bei Zysten ≥ 2 –3 cm aber eine frühzeitige operative Resektion erwogen werden.

Besorgniserregende Merkmale („worrisome features“) in der Bildgebung sind:

- Zysten > 3 cm
- verdickte, KM-anreichernde Zystenwände
- Dilatation des Pankreashauptganges auf 5–9 mm
- nicht-KM-anreichernde Wandknoten
- abrupte Kalibersprünge im Pankreasgang mit distaler Pankreasatrophie
- Lymphadenopathie

Hochrisiko-Stigmata („high-risk stigmata“) sind:

- obstruktive Cholestase bei einem Patienten mit einer zystischen Raumforderung des Pankreaskopfes
- KM-anreichernde Wandknoten oder solide Anteile
- Dilatation des Pankreashauptganges ≥ 10 mm

Ferner gelten eine positive Zytologie sowie der Nachweis von CEA > 200 ng/ml im Zysteninhalte als hinweisend auf ein Malignom.

Solide pseudopapilläre Neoplasie

Solide pseudopapilläre Neoplasien (SPN, Frantz-Tumor) sind mit etwa 5 % aller zystischen Pankreasläsionen eine seltene Entität. Die meisten Patienten (80–85 %) sind junge Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von etwa 30 Jahren. SPNs können zwischen 1–30 cm groß sein und in jedem Abschnitt des Pankreas auftreten. Die Tumoren sind meistens benigne, doch in etwa 10–15 % liegt ein Malignom vor. Da es keine klaren bildmorphologischen oder histologischen Kriterien gibt, um ein Malignom klinisch sicher auszuschließen, sollten alle SPNs prinzipiell reseziert werden.

Pankreaspseudozyste

Pankreaspseudozysten zählen zu den nicht-neoplastischen Zysten des Pankreas und stellen nicht-epithelisierte, flüssigkeitsgefüllte Höhlen mit einer fibrösen Pseudokapsel aus Kollagen und Granulationsgewebe dar. Sie entstehen am häufigsten aufgrund einer autodigestiven Fettnekrose oder als Folge austretenden Pankreassaftes aus dem Leck eines Pankreasganges oder einer postentzündlichen Fistel der Pankreasoberfläche im Verlauf einer Pankreatitis. Ferner können sie sich durch Retention von Pankreassekret entwickeln, wenn Seitenäste des Ductus pancreaticus durch Stenosen oder Steine aufgestaut sind. Bei akuter

Pankreas

Pankreatitis entstehen sie in 6–18 %, bei chronischer Pankreatitis in 20–60 % und bei alkoholischer chronischer Pankreatitis in bis zu etwa 80 % der Fälle. Im Regelfall entwickeln sie sich innerhalb der Bursa omentalis, sie können sich aber bis ins kleine Becken und ins Mediastinum ausdehnen. Ihre Größe reicht von kleinen (wenige mm bis cm großen) bis zu Basketball-großen Raumforderungen, die allein durch ihre Größe und Kompression umgebender Organe Symptome verursachen. Etwa 50 % der Pankreaspseudozysten bilden sich spontan zurück und bedürfen keiner Behandlung. Eine Behandlungsindikation besteht bei komplizierten oder symptomatischen Pseudozysten sowie bei großen Pankreaspseudozysten, die keine Rückbildungstendenz zeigen. Endoskopische und laparoskopische Verfahren haben vergleichbare Ergebnisse. Die Endoskopie mit endoskopischer Drainage sollte das initiales Verfahren der Wahl darstellen, sofern kein spezifischer Aspekt dagegen spricht. Endoskopische Verfahren haben eine gute Erfolgsrate, sind wenig invasiv, kostengünstiger und mit einem kürzeren Klinikaufenthalt verbunden. Laparoskopische bzw. offene Operations-Verfahren können bei Therapieversagen angewendet werden. Ein operatives Verfahren sollte primär bei multiplen Zysten, endoskopisch nicht therapierbaren Stenosen des Ductus pancreaticus oder Ductus choledochus, reichlich nekrotischem Material in der Zyste sowie bei Tumorverdacht bevorzugt werden.

Eine komplizierte Pseudozyste liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Kompression großer abdomineller Gefäße
- Stenose des DHC mit Ikterus durch Kompression
- Klinisch relevante Magenausgangs- oder Duodenalstenose
- Infizierte Pankreaspseudozyste
- Ausbildung eines Pseudoaneurysmas (in 10 %), eingeblutete Pankreaspseudozyste (Gefahr der Rezidivblutung)
- Pankreatiko-pleurale Fistel (Gefahr der Pneumonie, ARDS)

Behandlungsindikationen bei Pankreaspseudozysten:

- Komplizierte oder symptomatische Pseudozysten (Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, obere GI-Blutung)
- Asymptomatische Pankreaspseudozyste über 5 cm Größe ohne Rückbildungstendenz für 6 Wochen
- Chronische Pankreatitis mit fortgeschrittenen Gangveränderungen/ Pankreatikolithiasis: Nur maximal 26 % bilden sich noch spontan zurück, ohne Rückbildung steigende Komplikationsrate, persistierender Entzündungsreiz
- V. a. zystischen Pankreastumor: Nach früher Resektion durchschnittlich 63 % 5-Jahres-Überlebensrate

Voraussetzungen für die endoskopische Therapie:

- Entfernung zwischen der Pseudozyste und der Magen- bzw. Duodenalwand < 1 cm
- Zystengröße > 5 cm, Impression der Magen/Duodenalwand, singuläre Zyste, reife Zyste

- Zystenwand > 5 mm = reife Zyste = hohe Erfolgsrate für endoskopische oder laparoskopische Drainage
- Primäre endoskopische Darstellung des Pankreasgangsystems (unter Antibiotikaprophylaxe) zum Ausschluss einer Verbindung mit der Pseudozyste (22–57 %) und einer Pankreasgangruptur (8 % nach akuter nekrotisierender Pankreatitis)
- Ausschluss eines Malignoms oder Pseudoaneurysmas

Literatur

Grützmann R, Post S, Saeger HD et al. *Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas: Aktueller Stand von Diagnostik, Therapie und Prognose*. Dtsch Ärztebl Int 2011; 108: 788–794.

Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V et al. *International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas*. Pancreatology 2012; 12: 183–197.

Messmann H (Hrsg.). *Kapitel 8.5.2: Zystische Tumoren des Pankreas*. Aus: *Klinische Gastroenterologie*. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart; 2011.

Dietrich CF (Hrsg.). *Kursbuch Endosonografie*. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart; 2008.

Leber und Gallenwege

Leber und Gallenwege

6.1	Vorgehen bei erhöhten Leberwerten	230
6.2	Biopsische Diagnostik	234
6.3	Hepatitis A	238
6.4	Hepatitis B	240
6.5	Hepatitis C	255
6.6	Hepatitis D	268
6.7	Hepatitis E	270
6.8	Nichtalkoholische Fettleberkrankheit	272
6.9	Alkoholische Lebererkrankung	278
6.10	Medikamentös-toxische Leberschädigung	283
6.11	Leberschäden durch gewerbliche und in der Natur vorkommende Gifte	289
6.12	Pilz-Vergiftungen (Amanitin, Phalloidin)	292
6.13	Morbus Wilson	294
6.14	Hereditäre Hämochromatose	298
6.15	α_1 -Antitrypsin-Mangel	303
6.16	Granulomatöse Lebererkrankungen	307
6.17	Peliosis hepatis	311
6.18	Stauffer-Syndrom	313
6.19	Leber und Sichelzellanämie	314
6.20	Lebererkrankungen in der Schwangerschaft	318
6.21	Budd-Chiari Syndrom	325
6.22	Pfortaderthrombose und Pfortaderobstruktion	332
6.23	Veno-occlusive Disease	337
6.24	Kongestive Hepatopathie	341
6.25	Leberzirrhose	344
6.26	Komplikationen der Leberzirrhose	348
6.27	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent Shunt	384
6.28	Acute on chronic Leberversagen	388
6.29	Akutes Leberversagen	391
6.30	Lebertransplantation	398
6.31	Primär biliäre Cholangitis (ehemals primär biliäre Zirrhose)	416
6.32	Primär sklerosierende Cholangitis	421
6.33	Autoimmunhepatitis	425
6.34	Overlap-Syndrome	430
6.35	Radiofrequenzablation	432
6.36	Vorgehen bei Leberraumforderungen	436
6.37	Zystische Läsionen der Leber und der Gallenwege	445

6.38	Leberzelladenome	451
6.39	Fokal noduläre Hyperplasie	455
6.40	Gallensteinleiden, Cholezystitis und Cholangitis	457
6.41	Genetisch bedingte cholestatische Lebererkrankungen	464
6.42	Gilbert-Meulengracht-Syndrom	473

6.1 Vorgehen bei erhöhten Leberwerten

Definition

Eine Erhöhung der Transaminasen (AST, ALT bzw. GOT, GPT) findet sich bei der akuten und chronischen Hepatitis. Eine Erhöhung der Transaminasen, die länger als 6 Monate andauert und mit charakteristischen histopathologischen Veränderungen einhergeht, bezeichnet man als chronische Hepatitis. Beim hepatitischen Schädigungsmuster sind vorwiegend die Transaminasen erhöht. Cholestatische Lebererkrankungen (z. B. PBC, PSC) zeichnen sich in erster Linie durch eine Erhöhung der Cholestaseparameter (γ GT, AP) aus. Bei der gemischten Form sind sowohl Transaminasen als auch Cholestaseparameter auf mehr als das Zweifache der jeweiligen oberen Normgrenze erhöht. Zu beachten ist, dass chronische Lebererkrankungen mit fluktuierenden Leberwerterhöhungen einhergehen können, bzw. dass trotz normaler Leberwerte eine chronische Leberparenchymschädigung vorliegen kann.

- Transaminasenerhöhung (hepatitische Verlaufsform) vorwiegend bei:
Virusinfektionen (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, EBV, CMV, Röteln), Medikamente (z. B. Paracetamol, Isoniazid, Ketoconazol, Lisinopril, Valproat), vaskuläre Lebererkrankungen, Stauungshepatitis, Intoxikationen (z. B. Kokain, Ecstasy, Chloroform, Amatoxine), Autoimmunhepatitis, Stoffwechselerkrankungen (hereditäre Hämochromatose, Morbus Wilson, nichtalkoholische Fettlebererkrankung/NAFLD, alkoholische Steatohepatitis/ASH, α_1 -Antitypsin-Mangel), Porphyrien und einheimische Sprue (Zöliakie).
- Cholestaseenzymerrhöhung (cholestatische Verlaufsform) überwiegend bei:
Primär biliäre Cholangitis (PBC, auch nichteitrig-destruierende Cholangitis), primär sklerosierende Cholangitis (PSC), IgG4-assoziierte Cholangio- und Hepatopathie, Medikamente (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure, Clopidogrel, Östrogene, trizyklische Antidepressiva), genetisch bedingte Störungen hepatobiliärer Transportsysteme.
- Gemischte Verlaufsformen:
Die Overlap-Syndrome (z. B. Autoimmunhepatitis + PBC oder + PSC), auch Medikamente (z. B. Captopril, Ibuprofen, Sulfonamide) können ein gemischtes Schädigungsbild verursachen. Darüber hinaus können unterschiedliche Lebererkrankungen gleichzeitig vorliegen (z. B. PBC und NAFLD) und ein gemischtes Schädigungsbild hervorrufen.

Auch benigne oder maligne Leberraumforderungen können zu Leberwerterhöhungen führen, ebenso wie Begleithepatitis bei infektiösen (z. B. Lues, Leptospirose, unspezifische virale Infektionen) und nichtinfektiösen Erkrankungen (z. B. Sarkoidose).

Neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung ist die **Anamnese** oftmals wegweisend; neben der Erfassung von Begleiterkrankungen (z. B. Autoimmunerkrankungen) sollte besonderes Augenmerk auf die Medikamenten- (auch naturheilkundliche, Bedarfs- und Selbstmedikationen, zum Zeitpunkt der Anamnese bereits abgesetzte Medikamente) und Alkohol-/Noxenanamnese sowie familiäre Häufung von Lebererkrankungen gerichtet werden.

Basisdiagnostik

Labordiagnostik

Als Basislabor zur Abklärung von Hepatopathien werden neben den Transaminasen (ALT, AST) und Cholestaseparametern (AP, γ GT, Bilirubin gesamt und direkt) die Lebersyntheseparameter (Albumin, Cholinesterase, Quick-Wert/INR, gegebenenfalls Fibrinogen) bestimmt sowie eine Serumelektrophorese durchgeführt. Bei schweren Leberschäden ist die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) deutlich erhöht.

Weitere Labortests dienen der differenzialdiagnostischen Abgrenzung unterschiedlicher Ursachen erhöhter Leberwerte:

- Suchtests für virusbedingte Hepatitiden:
 - Anti-HAV-IgM Antikörper (Hepatitis A) bei akuter Hepatitis A, bzw. Direktnachweis der RNA im Stuhl
 - HBs-Ag, Anti-HBc-IgG/IgM (Hepatitis B), zur weiteren Differentialdiagnostik der verschiedenen Verlaufsformen der Hepatitis B siehe Kapitel 6.4
 - Anti-HDV-Antikörper (nur bei Nachweis von HBs-Ag)
 - Anti-HCV-Antikörper (Hepatitis C)
 - Anti-HEV-IgG und Anti-HEV-IgM (Hepatitis E) bzw. bei immunsupprimierten Patienten Direktnachweis des Erregers im Blut oder Stuhl mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechniken
- Weitere labordiagnostische Suchtests zur differenzialdiagnostischen Abklärung erhöhter Leberwerte bzw. bei Verdacht auf chronische Leberparenchymschädigung:
 - Ferritin und Transferrinsättigung (Hämochromatose)
 - α_1 -Antitrypsin
 - Coeruloplasmin, Serumkupfer (Morbus Wilson)
 - ANA, ASMA, anti-LKM-Antikörper, anti-SLA-Antikörper, IgG (Autoimmunhepatitis)
 - Anti-AMA-M2-Antikörper, IgM (PBC), gegebenenfalls pg210- und sp100-Antikörper bei Verdacht auf AMA-negative primär biliäre Cholangitis
 - p-ANCA (PSC)
 - MCV, CDT (*carbohydrate-deficient transferrin*), IgA (Alkoholschaden)
 - Gewebs-Transglutaminase-Antikörper (tTG, bei Zöliakie; IgA-Antikörper sind hochspezifisch, bei IgA-Mangel können IgG-Antikörper und Gliadin-Antikörper herangezogen werden)
 - Bei gebärfähigen Frauen sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden

■ Iso- und Makroenzyme

Eine isolierte AST-Erhöhung ist meist auf extrahepatische Ursachen zurückzuführen (z. B. Muskelerkrankungen), eine weitere Abklärung durch Bestimmung von Muskelenzymen (CK gesamt und Isoenzyme) oder auf Vorliegen einer Makro-AST (siehe unten) ist hier meist wegweisend. Bei der alkalischen Phosphatase (AP) erlaubt die Differenzierung der organspezifischen Isoenzymformen (Leber-, Knochen-, Dünndarm-, Plazenta-AP) den Ausschluss extrahepatischer Ursachen einer Enzym-erhöhung.

Bei der Abklärung erhöhter Leberwerte können falsch-positive Befunde durch Makroenzyme verursacht werden. Hierbei handelt es sich um hochmolekulare Formen von Serumenzymen, beispielsweise durch Komplexbildung des betreffenden Enzyms mit Immunglobulinen, Bindung an andere Enzyme oder Multimerisation von Untereinheiten. Die Makroenzyme werden langsamer als die niedermolekularen Serumenzyme aus der Blutbahn eliminiert, so dass erhöhte Serumaktivitäten des betreffenden Enzyms ohne Krankheitswert gemessen werden. Das am häufigsten nachgewiesene Makroenzym ist die Makroamylase, auch Makro-AP und Makro-CK sind relativ häufig. Der Nachweis durch Ausschluss-Chromatographie trägt zur Abgrenzung von abklärungsbedürftigen Lebererkrankungen bei (Makro-AST, Makro- γ GT, Makro-AP, Makro-ALT).

Erweiterte Diagnostik

- Oberbauch-Sonographie (Kapitel 7.1) inklusive Farbdopplersonographie mit Leber-venen- und Pfortaderdarstellung (zur Bestimmung von Lebergröße, Echogenität und Homogenität des Leberparenchyms, Ausschluss vaskulärer Lebererkrankungen, Darstellung von Leberraumforderungen, gegebenenfalls durch kontrastmittelverstärkte Sonographie (Kapitel 7.2), intra- oder extrahepatische Gallenwegserweiterungen, Gallensteine, Milzgröße, Aszites).
- Weitere nichtinvasive Verfahren sind
 - Elastometrie (transiente Elastographie/Fibroscan®, ARFI) zur nichtinvasiven Abschätzung des Fibroestadiums (Kapitel 7.3)
 - Controlled Attenuation Parameter-Messung zur nichtinvasiven Abschätzung des Steatosegrades der Leber (Kapitel 7.4)
- bei Verdacht auf obstruktive Cholestase orale Endosonographie, Magnetresonanzt-Cholangiopankreatikographie (MRCP) bei Verdacht auf PSC (bei Verdacht auf *small duct*-PSC Leberbiopsie mit Leberhistologie zur Diagnosestellung erforderlich)
- Kontrastmittelverstärktes CT oder MRT zur Differenzialdiagnostik von Leberraumforderungen
- Genetische Analysen: HFE-Mutationen bei Hämochromatose, I148M-PNPLA3/E167K-TM6SF2- und MBOAT7-Polymorphismen bei NAFLD, V444A-Polymorphismus der Gallensalzexportpumpe BSEP bei Schwangerschafts- oder medikamentötoxischer Cholestase, α_1 -Antitrypsin; gegebenenfalls Sequenzierung von MDR3 (ABC4), BSEP (ABCB11) und FIC1 (ATP8B1)
- Gerinnungsdiagnostik bei vaskulären Erkrankungen inklusive V617F-JAK2-Mutationsanalyse bei Budd-Chiari Syndrom.

Tab. 6.1.1: Häufige Genvarianten (Polymorphismen), die die Entstehung und Progression einer Lebererkrankung beeinflussen können. Die aufgeführten häufigen Polymorphismen in den Genen PNPLA3, TM6SF2 und MBOAT7 prädisponieren für die Entstehung einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), aber auch einer alkoholischen Lebererkrankung (ALD). Außerdem stellen diese Polymorphismen Progressionsfaktoren dar, welche die Ausbildung einer Leberfibrose, einer Leberzirrhose sowie eines hepatozellulären (HCC) und cholangiozellulären (CCC) Karzinoms begünstigen. Mit zunehmender Anzahl der vorhandenen Risikoallele in PNPLA3, TM6SF2 und MBOAT7 (maximal 6 Risikoallele) steigt das Risiko für eine signifikante Erhöhung des hepatischen Triglyceridgehalts und der Leberwerte. Mutationen im HFE Gen und im Serpin A1 Gen, die in homozygoter Form einer Hämochromatose bzw. einem α_1 -Antitrypsin (A1AT)-Mangel zugrunde liegen können, begünstigen in heterozygoter Form ebenfalls das Risiko für die Progression einer Lebererkrankung zu Zirrhose und Malignomentwicklung. Quellen: Cacciottolo *et al.* 2014; Bartlett *et al.* 2009; Erhardt *et al.* 2003; Mihalche *et al.* 2011; Liu *et al.* 2014; Stickel *et al.* 2011; Buch *et al.* 2015; Krawczyk *et al.* 2017; Milano *et al.* 2015; Mancina *et al.* 2016; Thabet K *et al.* 2016. Angaben zur MAF (*minor allele frequency*) entstammen der Genome Aggregation Database (gnomAD).

	Risikoerhöhung für:			MAF, <i>minor allele frequency</i>
	Fettleber	Fibrose/ Zirrhose	HCC/ CCC	
PNPLA3 p.I148M rs738409	~ 3-fach	~ 3-fach (NAFLD) ~ 2-fach (ALD)	~ 5-fach	27,1 % (G-Allel)
TM6SF2 p.E167K rs58542926	~ 1,7- bis 2-fach	~ 3-fach (NAFLD) ~ 1,5-fach (ALD)	Trend zu erhöhtem Risiko	6,5 % (T-Allel)
MBOAT7 rs641738	~ 1,4-fach	~ 2-fach (NAFLD) ~ 1,4-fach (ALD)	Bisher keine Daten verfügbar	40,0 % (T-Allel)
HFE p.C282Y rs1800562	Risiko erhöht	~ 3-6-fach	~ 11-fach (für YY)	3,4 % (A-Allel)
A1AT, PIMZ (p.E342K/ p.E366K) rs28929474	Risiko erhöht	~ 5-fach	~ 2,5-fach (PIMZ für CCC)	1,1 % (A-Allel)

Bei begründetem Verdacht auf spezifische Erkrankungen sind weiterführende diagnostische Maßnahmen zur Sicherung der Verdachtsdiagnose erforderlich, die in den einzelnen Kapiteln näher erläutert werden. Einen besonderen Stellenwert bei der Diagnostik diffuser oder umschriebener Leberveränderungen hat die Leberbiopsie (Kapitel 6.2 und Kapitel 7.5), weil sie als einziges Verfahren die Bestimmung des Entzündungsgrades des Lebergewebes erlaubt, zur prognostisch wichtigen Bestimmung des Fibroestadiums herangezogen werden kann und bei unklaren Befundkonstellationen u.U. wichtige Hinweise auf die Ätiologie der Lebererkrankung gibt.

Literatur

- Bahr MJ. *Abklärung erhöhter Leberwerte*. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 131–148.
- Berzigotti A & Castera L. *Update on ultrasound imaging of liver fibrosis*. J Hepatol 2013; 59: 180–182.
- Craxi A & Almasio P. *Diagnostic approach to liver enzyme elevation*. J Hepatol 1996; 25 Suppl 1: 47–51.

Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R et al. *Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis*. World J Gastroenterol 2015; 21: 11567–11583.

Mavis AM & Alonso EM. *Liver disease in the adolescent*. Clin Liver Dis 2015; 19:171–185.

Stickel F, Seitz HK, Hahn EG et al. *Hepatotoxizität von Arzneimitteln pflanzlichen Ursprungs*. Z Gastroenterol 2001; 39: 225–237.

Thomas L. *Labor und Diagnose*. TH-Books, 8. Auflage, Frankfurt am Main 2012.

6.2 Bioptische Diagnostik

Die Leberbiopsie ist eine der aussagekräftigsten Methoden zur Beurteilung unklarer diffuser und umschriebener Lebererkrankungen. Als invasives Verfahren mit einer geringen Komplikationsrate unter 1 %, zu denen aber schwere Komplikationen wie Blutung, Peritonitis, Sepsis oder Biliom gehören, muss das mögliche Risiko gegen die Indikation und daraus folgende mögliche diagnostische, prognostische oder therapeutische Konsequenzen unter Beachtung der Kontraindikationen sorgfältig abgewogen werden. So kann heute zur alleinigen Bestimmung des Fibrosegrades (Staging) in der Regel auf eine Biopsie verzichtet werden, weil nicht-invasive Verfahren der Leberelastometrie zur Verfügung stehen. Auch die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms bei vorbestehender Leberzirrhose kann in vielen Fällen allein mithilfe nicht-invasiver kontrastmittelverstärkter bildgebender Verfahren gestellt werden.

Biopsieindikationen

- Diagnose einer Hepatitis und deren Chronizität
 - Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading) und des Fibroseausmaßes (Staging)
- Aussagen zur Ätiologie, z. B.
 - Bestimmung des Eisen- oder Kupfergehaltes im Lebertrockengewebe
 - Speicherkrankheiten der Leber
 - toxische Leberschäden
 - Verdacht auf AMA-M2-negative primär biliäre Cholangitis (PBC)
 - *small duct-PSC*
- Verlaufskontrolle unter Langzeittherapie
 - u. a. Nachweis einer histologischen Remission vor etwaigem Auslassversuch einer immunsuppressiven Therapie bei Autoimmunhepatitis
- Abklärung granulomatöser Lebererkrankungen
- Abklärung unklarer Leberaumentforderungen
- Abklärung unklarer Lebervergrößerungen nach Ausschluss viraler, toxischer und genetischer Ursachen
- Staging bei hämatologischen Erkrankungen, z. B. Lymphom, *Graft-versus-Host Disease* (GvHD)

Entnahme und Bearbeitung des Biopsiegewebes

Für eine adäquate histopathologische Beurteilung sind Mindestanforderungen an die Größe und Weiterverarbeitung des entnommenen Gewebezylinders zu stellen.

- Mindestlänge des Biopsiezylinders: 1,5–2 cm bei einem Nadeldurchmesser von 1,2–1,8 mm (Menghini-Nadel)
- Mehr als 10 beurteilbare Portalfelder
- Unmittelbar anschließende adäquate Fixierung (neutralgepufferte 2,5 bis 4 %-ige Formaldehydlösung; Verhältnis Biopsat zu Formalin mindestens 1:20)
- Anfertigung von mindestens acht Schnittstufen
Standardfärbungen der Gewebeprobe:
 - Hämatoxylin-Eosin
 - Elastica-van Gieson
 - Trichrom-, Versilberungs- (Gomori) sowie Berlinerblau-Färbung
 - PAS (*periodic acid Schiff*)-Reaktion, in Kombination mit enzymatischer Diastasevorbereitung (Alpha-Amylase) als PAS-D Färbung
- Je nach Fragestellung verschiedenartige immunhistochemische Zusatzfärbungen, beispielsweise:
 - Anfärbung mit Antikörpern gegen Keratin 7 oder 19 zur Darstellung von Gallengangläsionen
 - immunhistochemischer Nachweis von Viruskomponenten wie HBsAg
 - molekularpathologische Nachweismethoden, z. B. viraler Nukleinsäuren
 - Bestimmung des Eisen- oder Kupfergehaltes im Lebertrockengewebe.

Histomorphologische Evaluation

Im Rahmen der histomorphologischen Evaluation sind Stellungnahmen erforderlich zu

- Chronizität
- Entzündungsgrad (Grading)
- Fibroestadium (Staging) und
- Ätiologie

Kriterien der Chronizität:

- Portale Prädominanz der vorwiegend rundzelligen entzündungszelligen Infiltration
- Fakultativ eine Grenzzonenhepatitis („Interface-Hepatitis“)
- Portale Faservermehrung

Grading

Zur Beurteilung des Ausmaßes des nekroinflammatorischen Gewebeschadens (Grading) wird im deutschsprachigen Raum für die Routinediagnostik überwiegend der deskriptive und gut reproduzierbare Score nach *Desmet & Scheuer* verwendet (Tab. 6.2.1), der 4 Entzündungsgrade unterscheidet:

- minimal
- mild
- mäßig
- schwer

Leber und Gallenwege

Tab. 6.2.1: Grading nach *Desmet & Scheuer* (1994). Siehe auch Farbtafel 13.14.

Grad	Verbal	Histologische Merkmale
1	Minimal	Geringgradige portale Entzündungsinfiltration, keine oder minimale azinäre Parenchymzelluntergänge oder Entzündungsinfiltrate, keine Grenzzonenhepatitis
2	Mild/geringgradig	Gering- oder mittelgradige portale Entzündungsinfiltration, geringe fokale Grenzzonenhepatitis, einzelne parenchymatöse Einzelzellnekrosen, keine Gruppennekrosen
3	Mäßig/mittelgradig	Erhebliche (mäßige bis schwere) portale Entzündungsinfiltration, erhebliche Grenzzonenhepatitis, zahlreiche azinäre Einzelzellnekrosen, evtl. einzelne Gruppennekrosen, keine Brücken- oder panlobuläre Nekrosen
4	Schwer/hochgradig	Schwere portale Entzündungsinfiltration und Grenzzonenhepatitis, schwere azinäre Entzündung mit Gruppennekrosen und evtl. Brücken- und panlobulären Nekrosen

Weitere Scoring-Systeme sind der modifizierte Hepatitis-Aktivitätsindex (mHAI), der nur für die Hepatitis C evaluierte METAVIR-Score sowie der im deutschsprachigen Raum wenig gebräuchliche Score nach Batts und Ludwig. Eine standardmäßige Anwendung des

Tab. 6.2.2: Grading mit Hilfe des *Ishak-Scores* (mHAI: modifizierter Hepatitis-Aktivitätsindex).
*diffuse lymphozytäre Infiltrate in den Sinusoiden gehen nicht in den Score ein.

Gruppe	Histologische Merkmale	Score
A	Periportale oder periseptale Grenzzonenhepatitis (sog. Mottenfraßnekrosen)	
	keine	0
	fokal, wenige Portalfelder	1
	fokal, Mehrzahl der Portalfelder	2
	kontinuierlich um weniger als 50 % der Portalfelder	3
	kontinuierlich um mehr als 50 % der Portalfelder	4
B	Konfluente Nekrosen	
	keine	0
	fokal	1
	Zone-3-Nekrosen, wenige	2
	Zone-3-Nekrosen, zahlreiche	3
	Zone-3- und einzelne porto-zentrale Brückennekrosen	4
	Zone-3- und multiple porto-zentrale Brückennekrosen	5
	panazinäre und multiazinäre Nekrosen	6
C	Fokale kleinherdige lytische Nekrosen, Apoptosen und fokale Entzündungsherde*	
	keine	0
	bis 1 Herd pro Gesichtsfeld (10x Objektiv)	1
	2 bis 4 Herde pro Gesichtsfeld (10x Objektiv)	2
	5 bis 10 Herde pro Gesichtsfeld (10x Objektiv)	3
	mehr als 10 Herde pro Gesichtsfeld (10x Objektiv)	4
D	Portale Entzündung	
	keine	0
	gering, wenige oder alle Portalfelder	1
	mäßig, wenige oder alle Portalfelder	2
	mäßig/ausgeprägt, alle Portalfelder	3
	ausgeprägt, alle Portalfelder	4
maximaler Score*		18

mHAI, der auch *Ishak-Score* genannt wird und eine Weiterentwicklung des sogenannten Knodell-Scores darstellt (siehe Tab. 6.2.2), ist aufgrund einer Spanne von 0–18 Scorepunkten in der Routinediagnostik weniger praktikabel.

Staging

Zur Beurteilung des Fibroseausmaßes bzw. der Architekturstörung der Leber (Staging) wird ebenfalls standardmäßig das Scoringssystem nach *Desmet & Scheuer* verwendet (Tab. 6.2.3). Zur Beurteilung einer gestörten Feinarchitektur wird neben der Elastika van Gieson (EvG)-Bindegewebsfärbung eine zusätzliche Versilberung (z. B. nach Gömöri) benötigt.

Tab. 6.2.3: Staging nach Desmet & Scheuer.

* unabhängig von Zahl und Breite der Septen.

** z. B. porto-zentrale Septen, Verschiebung der portalen/azinären Architektur (portal-zentral-venöser Abstand).

*** z. B. ohne definitiven Nachweis vollständig bindegewebig separierter Pseudolobuli, aber aufgrund indirekter Zeichen (z. B. fragmentierte, „herausgebrochenen“ Pseudolobuli) anzunehmen (siehe Farbtafel 13.15).

Score	Verbal	Histologische Merkmale
0	Keine Fibrose	Keine Faservermehrung
1	Milde/geringgradige Fibrose	Portale Faservermehrung, keine Septen
2	Mäßige/mittelgradige Fibrose	Inkomplette oder komplette porto-portale Fasersepten*, erhaltene Architektur
3	Schwere/hochgradige Fibrose	Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung**, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
4	Zirrhose	Wahrscheinlicher*** oder definitiver zirrhotischer Umbau

Auf einen erheblichen Stichprobenfehler (sampling error, bis 40 %) aufgrund inhomogener Veränderung des Leberparenchyms mit möglicher Unterschätzung des Entzündungsgrades und Fibrorestadiums sowie den sogenannten Interobserver-Error (10–20 %) sollte bei der Aufklärung des Patienten hingewiesen werden.

Ätiologie

Eine Aussage zur Ätiologie einer Hepatitis ist rein aufgrund der morphologischen Kriterien in der Regel nicht möglich; die Bewertung erfolgt durch den Kliniker interdisziplinär in der Zusammenschau aller Befunde.

Für die histopathologische Diagnostik der nichtalkoholischen und alkoholischen Fettleber sind Diagnosekriterien erarbeitet worden. Eine Leberverfettung (Steatose) liegt bei einer Beteiligung von mehr als 5 % der Hepatozyten vor, bei > 50 % spricht man von einer Fettleber. Eine Steatohepatitis, die ein signifikantes Risiko der Progression zur Fibrose oder Zirrhose birgt, besteht, wenn in einer verfetteten Leber gemischtzellige (neutrophil granulozytär, lymphozytär) entzündliche Infiltrate in den Leberläppchen nachweisbar sind und zusätzlich ballonierte Hepatozyten als Korrelat einer Zellschädigung vorliegen. Das Ausmaß der Leberverfettung, entzündliche Veränderungen und hepatozelluläre Schädigungszeichen sollten vom Pathologen bei entsprechender Fragestellung mittels NAFLD activity score (NAS) semiquantitativ erfasst werden (s. Tabelle 6.2.4; siehe auch Kapitel 7.4).

Tab. 6.2.4: NAFLD activity score (NAS).

Bewertung: 0–2 keine Steatohepatitis, 3 und 4 fragliche, ≥ 5 definitive Steatohepatitis.

Steatose (score)	Hepatozytenballonierung (score)	lobuläre Inflammation (score)
0–5 % (0)	keine (0)	keine (0)
5–33 % (1)	wenig (1)	1–2 Foci pro 20-x Gesichtsfeld (1)
34–66 % (2)	zahlreich (2)	2–4 Foci pro 20-x Gesichtsfeld (2)
> 66 % (3)		> 4 Foci pro 20-x Gesichtsfeld (3)

Literatur

- Batts KP, Ludwig J. *Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting.* Am J Surg Pathol 1995; 19: 1409–1417.
- Bedossa P, Poynard T. *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.* Hepatology 1996; 24: 289–293.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH et al. *Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging.* Hepatology 1994; 19: 1513–1520.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. *Histological grading and staging of chronic hepatitis.* J Hepatol 1995; 22: 696–699.
- Scheuer PJ. *Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment.* J Hepatol 1991; 13: 372–374.
- Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A et al. *Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis.* Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). Pathologe 2004; 25: 337–348.
- Tannapfel A, Denk H, Dienes HP et al. *Histopathologische Diagnose der nicht-alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung.* Pathologe 2010; 31: 225–237.
- Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW. *Indikationen zur Leberbiopsie.* Dtsch Ärztebl Int 2012; 109: 477–83.

6.3 Hepatitis A

Definition

Die Hepatitis A ist eine Leberentzündung, die durch das Hepatitis A-Virus (HAV) verursacht wird. Das Hepatitis A-Virus ist ein RNA-Enterovirus aus der Familie der Picornaviren.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt fäkal-oral. Die Inkubationszeit beträgt 15 bis 50 Tage. Infektiosität besteht bis zum Auftreten des Ikterus. In der Regel besteht nach durchgemachter Infektion eine lebenslange Immunität.

Symptome/Klinik

Die Erkrankung verläuft oft asymptomatisch, mit zunehmendem Alter sind symptomatische und schwere Verläufe häufiger. Die entsprechenden Symptome umfassen Übelkeit, Erbrechen, Bauch- und Gliederschmerzen, Fieber, Durchfall oder Abgeschlagenheit (prodromale Serumkrankheit mit Arthralgien, Myalgien, Erythem, makulopapulösem Exanthem). Ein ikterischer Verlauf findet sich bei älteren Kindern und Erwachsenen in bis über 70 % der Fälle. Eine Chronifizierung findet jedoch nicht statt. In seltenen Fällen (0,1 %) kann ein fulminanter Verlauf mit akutem Leberversagen auftreten, sehr selten kommt es zu einer Panzytopenie (postinfektiöse aplastische Anämie), Mononeuritis oder einem Guillain-Barré-Syndrom.

Diagnose

Der Nachweis von HAV-IgM-Antikörpern sichert die akute Infektion. HAV-Gesamt-Antikörper oder HAV-IgG zeigen sowohl eine durchgemachte als auch eine frische Infektion an. Im Stuhl oder Blut kann der Erreger direkt mittels PCR nachgewiesen werden und beweist eine frische Infektion, dies ist in den meisten Fällen für die Diagnosesicherung jedoch nicht erforderlich. Namentlich **meldepflichtig** gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 IfSG sind der Krankheitsverdacht, die Erkrankung und der Tod an akuter Virushepatitis, sowie gemäß § 7 Abs. 1 IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von Hepatitis-A-Virus, soweit er auf eine akute Infektion hinweist.

Therapie und Prävention

Eine spezifische Therapie existiert nicht. Auf ausreichende Protein- und Nährstoffversorgung sowie Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanzierung sollte geachtet werden. Potenziell lebertoxische Substanzen (Alkohol, Medikamente) müssen gemieden werden. Bei den seltenen fulminanten Verläufen muss unter Umständen eine Lebertransplantation (siehe Kap. 6.30) erwogen werden. Zur Prophylaxe stehen neben präventiven hygienischen Maßnahmen (Händehygiene, Handschuhe, Händedesinfektion, Wischdesinfektion, getrennte Toiletten) eine aktive und eine passive Impfung zur Verfügung.

Impfung

Die passive Immunisierung (einmalig 0,02 ml/kg Körpergewicht Immunglobulin) kann bei rechtzeitiger Verabreichung (innerhalb von 10, spätestens 14 Tagen nach Exposition) in über 80 % eine Infektion bei entsprechender Indikation (multimorbide Patienten, chronische Lebererkrankung) verhindern.

Aktive Immunisierung: Es steht eine sehr gut verträgliche und wirksame Impfung zur Verfügung (z. B. Havrix®, HAVpur®). Die Grundimmunisierung erfolgt durch zwei Injektionen im Abstand von 6–12 Monaten. 95 % der Geimpften erfahren dabei bereits nach der ersten Impfung einen Impfschutz (Serokonversionsrate bereits nach 2–3 Wochen > 70 %), der bei 2 Injektionen 10–25 Jahre anhält (danach Auffrischimpfung empfohlen). Kombinationsimpfstoffe gegen HAV und HBV (Twinrix®, für HBV sind drei Immunisierungen zu den Zeitpunkten 0, 1 und 6 Monate erforderlich) bzw. gegen HAV und Typhus sind erhältlich.

Bei Personen über 60 Jahre ist eine vorherige Testung auf Anti-HAV empfehlenswert, bei Vorliegen entsprechender Antikörper ist die Impfung unnötig. Bei infektionsgefährdeten Personen kann eine sogenannte Riegelungsimpfung bei Ausbrüchen eine Weiterverbreitung der Infektion eindämmen. Da die postexpositionelle Impfung den Ausbruch der Erkrankung nicht in allen Fällen verhindert, müssen Betroffene mindestens 2 Wochen nach der Impfung besondere hygienische Maßnahmen einhalten.

Indikationsimpfung:

- 1 Homosexuell aktive Männer
- 2 Personen mit substituionspflichtiger Hämophilie
- 3 Personen in psychiatrischen oder vergleichbaren Einrichtungen
- 4 Personen, die an einer chronischen Leberkrankheit einschließlich chronischer Krankheiten mit Leberbeteiligung leiden und keine HAV-Antikörper besitzen

Impfungen aufgrund eines erhöhten beruflichen Risikos sowie aus hygienischer Indikation für Beschäftigte:

- 1 im Gesundheitsdienst, z. B. in der Pädiatrie und Infektionsmedizin
- 2 in Laboratorien (z. B. Stuhluntersuchungen)
- 3 in Kindertagesstätten, Kinderheimen u. ä.
- 4 in psychiatrischen oder vergleichbaren Einrichtungen
- 5 Kanalisations- und Klärwerksarbeiter mit direktem Kontakt zu Abwasser

Literatur

Koff RS. *Hepatitis A*. Lancet 1998; 351, 1643–1649.

Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P et al. *Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention*. J Hepatol 2017; doi:10.1016/j.jhep.2017.08.034.

<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/>

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisA.html

6.4 Hepatitis B

Definition

Die Hepatitis B ist eine Infektionskrankheit der Leber, die durch das Hepatitis B-Virus verursacht wird und eine akute oder chronische Leberentzündung hervorruft. Das Hepatitis B-Virus ist ein partiell doppelsträngiges DNA-Virus mit einer Größe von 42 nm, das zur Familie der Hepadnaviridae gehört.

Übertragung und Prävalenz

Die Übertragung des Hepatitis B-Virus erfolgt überwiegend parenteral sowie durch Sexualkontakt. Nach einer Inkubationszeit von einem bis zu sechs Monaten kommt es bei ca. einem Drittel der Neuinfizierten zu einem symptomatischen Verlauf. Etwa 7 % der deutschen

Bevölkerung weisen Antikörper gegen das Hepatitis B *core* (HBc)-Antigen als Marker der durchlaufenen oder aktuellen Hepatitis B auf, während 0,6 % positiv für das Hepatitis B *surface*-Antigen (HBsAg) als Indikator für eine aktuelle Infektion sind. In bestimmten Risikogruppen oder Personen aus Regionen mit hoher HBV-Prävalenz ist die Seroprävalenz z. T. erheblich höher. Es wird geschätzt, dass etwa 5 % der Weltbevölkerung chronisch mit Hepatitis B infiziert sind.

Symptome/Klinik

Etwa 2/3 aller frischen Infektionen verlaufen klinisch inapparent. Bei etwa 1/3 der Infizierten treten Symptome auf (Gliederschmerzen, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abgeschlagenheit bis zum Ikterus). Fulminante Verläufe finden sich in ca. 1 % der Fälle.

Die akute Hepatitis B heilt bei Erwachsenen zu etwa 90–95 % aus. Bei perinataler Infektion findet sich fast immer ein chronischer Verlauf. Bei der chronischen Hepatitis B-Infektion, bei der das HBsAg länger als 6 Monate nachweisbar ist, kommt es zu unterschiedlichen Verlaufsformen, die nachfolgend aufgeführt sind.

Verlaufsformen der chronischen Hepatitis B

Die im Folgenden genannten Stadien der chronischen Hepatitis B (CHB) sind Orientierungshilfen; einige Patienten fallen möglicherweise in Zwischenkategorien. Regelmäßige Bestimmungen der Transaminasen und der serologischen Parameter einschließlich Viruslast sind erforderlich, um das Stadium der CHB-Infektion und somit die Behandlungsindikation zu charakterisieren.

- In dem früher als „immuntolerant“ bezeichneten hochvirämischen Stadium (HBeAg-positive chronische Infektion; e steht für „exkretorisch“) findet sich eine hochreplikative (meist > 1 Mio IU/ml) chronische HBV-Infektion ohne nennenswerte Zeichen der Leberzellschädigung und meist normale Transaminasen, häufig nach vertikaler Übertragung oder Infektion im Kleinkindesalter. Die spontane HBeAg-Serokonversionsrate ist gering, die Patienten sind hochkontagiös, was unter Umständen eine Therapieindikation darstellen kann. Patienten > 30 Jahre sollten in diesem Stadium ebenfalls einer antiviralen Therapie zugeführt werden.
- Mit zunehmendem Alter oder bei Infektionen im Erwachsenenalter nimmt die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in die (früher als „immunreaktives“ Stadium bezeichnete) HBe-Antigen (HBeAg)-positive chronische Hepatitis B-Infektion zu, bei der typischerweise mäßig erhöhte HBV-Titer und histologisch deutliche Zeichen der Leberentzündung oder Fibrose und erhöhte Transaminasen nachgewiesen werden können. Viele Patienten erreichen eine HBeAg-Serokonversion und gehen in das Stadium der HBeAg-negativen chronischen Infektion oder Hepatitis über.
- Das niedrigvirämische (früher als „inaktiv“ bezeichnete) Stadium der chronischen HBV-Infektion ist durch niedrige HBV-DNA (meist < 2000 IU/ml), den Nachweis von anti-HBe-Antikörpern, fehlende oder minimale Zeichen der Leberzellschädigung und in der Regel normwertige Transaminasen gekennzeichnet. Das Risiko einer Fibroseprogression in diesem Stadium ist gering, und 1–3 % der Patienten pro Jahr

verlieren HBsAg, z. T. mit Serokonversion zu anti-HBs. Diese Patienten haben meist niedrige HBsAg-Titer (< 1000 U/ml). Allerdings kann es auch zur Reaktivierung der Hepatitis im Spontanverlauf oder unter immunmodulierender Therapie mit histologischen und biochemischen Anzeichen der Krankheitsaktivität kommen.

- Die HBeAg-negative chronische Hepatitis ist durch moderate bis hohe Serum-HBV-Konzentrationen (> 2000 IU/ml) bei fluktuierender oder persistierender Transaminasenerhöhung charakterisiert. Histologisch findet sich eine deutliche Nekroinflammation sowie fortschreitende Zirrhose, es besteht eine klare Indikation zur antiviralen Therapie.
- Bei einer „ausgeheilten“ Hepatitis B erfolgt eine Serokonversion zu anti-HBs und HBsAg ist serologisch nicht mehr nachweisbar. Da die Persistenzform des HB-Virus, die cccDNA (*covalently closed circular DNA*) in den Hepatozyten nachweisbar bleibt, kann es jedoch unter Umständen nach Jahren zu einer Reaktivierung kommen (z. B. unter Immunsuppression oder Chemotherapie, siehe unten).
- Einen Sonderfall stellt der „anti-HBc-only“-Status dar, bei dem niedrigtitrig HBV-DNA nachgewiesen werden kann, obwohl im Serum kein HBsAg und auch klinisch keine Zeichen einer Hepatitis nachweisbar sind. Hierzu zählt auch die okkulte Hepatitis B (OBI), bei der gelegentlich trotz geringer Menge an zirkulierender HBV-DNA (in der Regel < 1000 Kopien/ml) anti-HBs nachweisbar sein kann (gehäuft bei Koinfektion mit HIV, Leberzirrhose oder Leberzellkarzinom), während aufgrund der geringen Menge HBsAg nicht nachweisbar ist. Wenn aufgrund von Escape-Mutationen des HBsAg die im Test verwendeten Antikörper trotz hoher Virämie nicht reaktiv sind, spricht man von einer „unechten“ OBI. Die persistierende OBI verläuft meist ohne Transaminasenerhöhung. Unter Immundefizienz oder Immunsuppression besteht die Gefahr einer Reaktivierung sowie eine potenzielle Infektiosität von Blut- und Leberspenden.

Das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose beträgt abhängig vom HBe-Status zwischen 2–10 % pro Jahr. Bei HBV-assoziiierter Leberzirrhose beträgt das jährliche Risiko, ein primäres Leberzellkarzinom (HCC) zu entwickeln, bis 7 % (relatives Risiko 100-fach gegenüber der Normalbevölkerung), so dass das Hepatitis B-Virus als Kanzerogen anzusehen ist.

Extrahepatische Manifestationen

Klinisch und serologisch finden sich extrahepatische Manifestationen bei ca. 15 % der Patienten mit chronischer HBV-Infektion. Hierzu zählen die membranöse Glomerulonephritis, seltener die membranoproliferative und mesangioproliferative Glomerulonephritis, die Panarteriitis nodosa, Myalgien und das Sicca-Syndrom. Das Auftreten dieser Erkrankungen sollte an das Vorliegen einer chronischen Hepatitis B denken lassen. Neben der antiviralen Therapie mit Interferon oder Nukleos(t)id-Analoga ist gegebenenfalls eine immunsuppressive Therapie erforderlich.

Diagnose

HBsAg im Serum zeigt eine Viruspersistenz an. Patienten mit positivem HBsAg sind potenziell infektiös (d. h. Personen im gleichen Haushalt und Sexualpartner sollten geimpft

werden). HBeAg und besonders HBV-DNA stellen Marker der Virusreplikation dar und sind zum Abschätzen des Grades der Infektiosität, des immunologischen Status und für die Therapieindikation wichtig. Die Verlaufsformen der Hepatitis B ergeben sich aus der Immunantwort der Infizierten, aus der entzündlichen Aktivität und der Viruslast. Die chronische Hepatitis B kann HBeAg-positiv oder HBeAg-negativ sein (s. o.). Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B sind im Mittel älter, haben eine niedrigere HBV-DNA, einen längeren Krankheitsverlauf und einen weiter fortgeschrittenen Leberschaden als HBeAg-positive Patienten. Eine Viruslast von über 2000 IU/ml (entsprechend 10 000 Kopien/ml) scheint dabei ein entscheidender und unabhängiger Risikofaktor für die Erkrankungsprogression, die Entwicklung einer Leberzirrhose und die Entstehung des hepatozellulären Karzinoms zu sein.

Vor Therapie sollte bei jedem Patienten der HBV-Genotyp bestimmt und vor Einleitung einer Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga eine Resistenzbestimmung durchgeführt werden.

Das diagnostische Vorgehen ist in den Tabellen 6.4.1 und 6.4.2 erläutert. Außerdem sollte bei nachgewiesener HBV-Infektion ein Test auf HCV- und HIV-Infektion sowie eine Lues-Serologie angeboten werden. Familienangehörige und Sexualpartner müssen ebenfalls getestet werden. Es besteht eine namentliche Meldepflicht für den Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie den Tod an akuter Virushepatitis. Die Meldung soll unverzüglich erfolgen und spätestens innerhalb von 24 Stunden nach erlangter Kenntnis dem für den Aufenthalt des Betroffenen zuständigen Gesundheitsamt vorliegen.

Therapie

Zugelassen für die Therapie der Hepatitis B sind α -Interferone, Nukleosid- und Nukleotid-Analoga (NAs) (siehe Tab. 6.4.3). Ziele der Therapie sind:

- eine Senkung der Morbidität und Mortalität der CHB, insbesondere der Progression zur Leberzirrhose
- das Verhindern hepatischer Dekompensationen bei bestehender Leberzirrhose sowie
- das Vermeiden von hepatozellulärem Karzinom und einer Lebertransplantation.

Als Surrogatparameter für diese Langzeiteffekte dienen ein Abfall der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze, eine Normalisierung der Transaminasen, sowie eine Regression der Fibrose. Langfristiges Ziel ist bei HBeAg-positiven Patienten der HBe-Verlust mit Serokonversion zu anti-HBe, sowie idealerweise ein HBsAg-Verlust mit Ausbildung von anti-HBs-Antikörpern. Insgesamt wird das Ziel eines HBsAg-Verlustes im Langzeitverlauf nach Interferontherapie häufiger erreicht als nach Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga (11 % bei HBeAg-Positivität und 4 % bei HBeAg-Negativen, 3 Jahre nach Beendigung der Interferontherapie *versus* 8 % bei HBeAg-Positiven nach 3 Jahren Dauertherapie mit Nukleotid-Analoga und 0 % bei HBeAg-Negativen nach 1 Jahr Tenofovir-Therapie). Die Kombination von Interferon mit NAs erzielt keine besseren Ergebnisse als die Monotherapie und wird deshalb nicht empfohlen.

Prädiktoren für ein günstiges Ansprechen auf die Interferon-Therapie sind auf das zweibis fünffache der oberen Norm erhöhte Transaminasen, eine Viruslast $< 10^8$ IU/ml sowie der Genotyp A oder B.

Leber und Gallenwege

Tab. 6.4.1: Serologische und apparative Diagnostik bei HBV-Infektion.

Zweck	Parameter und Untersuchungen
Ausschluss/Screening auf HBV-Infektion	HBsAg, anti-HBc
Verdacht auf akute HBV-Infektion	HBsAg, anti-HBc, anti-HBc-IgM, HBV-DNA, anti-HDV, ALT, AST, AP, γ GT
Verdacht auf chronische HBV-Infektion	HBsAg, anti-HBc, HBV-DNA, HBeAg, anti-HBe, zusätzlich anti-HDV, ALT, AST, AP, γ GT
Diagnostik vor antiviraler Therapie	HBsAg, anti-HBc, ALT, HBV-DNA, HBeAg, anti-HBe, anti-HDV, HBV-Genotyp, Ausschluss anderer Lebererkrankungen, transiente Elastometrie, gegebenenfalls Leberpunktion, gegebenenfalls Screening auf Primärresistenzen
Verdacht auf Leberzirrhose bei gesicherter CHB	Transaminasen, Serumelektrophorese, Bilirubin, INR, Thrombozyten/BB, HBV-DNA, AFP, ÖGD, CA 19-9, Ultraschall (gegebenenfalls CT, MRT), transiente Elastometrie
Bestätigte Leberzirrhose bei gesicherter CHB	Bilirubin, INR, BB, HBV-DNA, AFP, Ultraschall alle 3 Monate, ÖGD 1 \times jährlich, bei höhergradigen Varizen gegebenenfalls häufiger (siehe Kap. 6.25)

Tab. 6.4.2: Serologische Muster verschiedener Verlaufsformen der Hepatitis B.

	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	anti-HBc IgM	HBeAg	anti-HBe	DNA	ALT
Ausgeheilte HBV	-	(+)	+	-	-	+	-	\leftrightarrow
Z.n. Impfung	-	+	-	-	-	-	-	\leftrightarrow
Akute HBV	+	-	+	+	+	-	+	$\uparrow\uparrow$
HBsAg-Träger	+	-	+	-	-	+	(+)	\leftrightarrow
Immuntolerante, replikative Phase	+	-	+	-	+	-	++	\leftrightarrow
Immunktive Phase	+	-	+	-	+ / -	- / +	+	\uparrow
Okkulte Infektion	-	-	+	-	-	(+)	(+)	\leftrightarrow

Nebenwirkungen der Interferontherapie

Nachteilhaft sind die ausgeprägten Nebenwirkungen der Interferone. Regelmäßig finden sich:

- grippeähnliche Symptome mit Fieberanstieg, die symptomatisch mit Paracetamol therapiert werden können.
- Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust treten ebenfalls relativ häufig auf.

Seltener:

- Haarausfall
- Übelkeit und Erbrechen
- Leuko- und Thrombozytopenie
- Auto-Antikörperbildung

Tab. 6.4.3: Für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassene Medikamente. Bei Niereninsuffizienz: Dosisanpassung erforderlich! Abkürzung: GFR, glomeruläre Filtrationsrate. Fettgedruckt sind die Medikamente der Wahl.

Alfa-Interferone	
Pegyliertes Interferon alfa-2a (Pegasys®)	180 µg 1 × pro Woche für 48 Wochen
Interferon alfa-2b (Roferon®)	2,5–5 Mio. IU pro m ² Körperoberfläche 3–4 × pro Woche für 4–6 Monate
Interferon alfa-2a (Intron A®)	5–10 Mio. IU jeden 2. Tag s.c. für 4–6 Monate
Nukleosid-Analoga	
Lamivudin (Zeffix®)	100 mg einmal täglich
Entecavir (Baraclude®)	0,5 mg einmal täglich; 1,0 mg bei Patienten mit Lamivudin-Resistenz
Telbivudin (Sebivo®)	600 mg einmal täglich
Nukleotid-Analoga	
[Adefovir dipivoxil (Hepsera®)]	10 mg einmal täglich]
Tenofovir disoproxil (TDF, Viread®)	245 mg einmal täglich (bei GFR > 50 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich)
Tenofovir-Alafenamid (TAF, Vemlidy®)	25 mg einmal täglich (bei GFR > 15 ml/min oder Hämodialyse keine Dosisanpassung erforderlich, nicht empfohlen für GFR < 15 ml/min)

- Depressionen
- manifeste Autoimmunerkrankungen (z. B. Autoimmunthyreoiditis)
- periphere Neuropathie, Optikusneuropathie

Absolute Kontraindikationen gegen Interferon sind Schwangerschaft oder Stillzeit sowie fortgeschrittene oder dekompensierte Leberzirrhose. Weitere Kontraindikationen sind Autoimmunerkrankungen, psychische Erkrankungen und schwere Herzerkrankungen. Eine sichere Verhütungsmethode muß, auch bei Männern unter Interferontherapie, erfolgen. Details siehe Fachinformation.

Die Therapie mit PEG-IFN α beträgt 48 Wochen. Bei HBeAg-positiven Patienten der Genotypen B bis D soll die Therapie beendet werden, wenn nach 12 oder 24 Wochen der HBsAg-Titer > 20 000 U/ml beträgt, weil dann die Wahrscheinlichkeit eines HBeAg-Verlustes verschwindend gering ist. Bei HBeAg-positiver CHB des Genotyps A soll die Therapie bei fehlendem HBsAg-Abfall nach 12 Wochen oder einem Titer > 20 000 IU/ml nach 24 Wochen abgebrochen werden. Die Stopp-Regeln bei HBeAg-negativer CHB sind weniger eindeutig: Hier wird für Patienten mit dem Genotyp D ein Therapieabbruch empfohlen, wenn bei fehlendem Abfall des HBsAg-Titers 12 Wochen nach Therapiebeginn auch die HBV-DNA um weniger als 2 log-Stufen abgefallen ist. Für die übrigen Genotypen, die ein besseres Ansprechen auf PEG-IFN-Therapie aufweisen, existieren keine Stopp-Regeln.

Nebenwirkungen der Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga

Die Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga ist in der Regel nebenwirkungsarm.

- Lamivudin: selten Pankreatitis

- Adefovir: gastrointestinale Nebenwirkungen und Nierenschäden
- Tenofovir: Nierenschäden, Osteopenie; selten sekundäres Fanconi-Syndrom

Bei allen NAs kann es in seltenen Fällen zur Laktatazidose kommen. Vor und während der Therapie mit Tenofovir (TDF) ist ein regelmäßiges Monitoring der GFR/Nierenfunktion und des Serum-Phosphat notwendig. Bei einer GFR < 50 ml/min ist bei allen NAs (bis auf TAF) eine Dosisanpassung erforderlich. Tenofovir-Alafenamid (TAF) als Pro-Pharmakon von Tenofovir hat einen geringeren negativen Einfluss auf die Nierenfunktion und Knochendichte als Tenofovir disoproxil (TDF). Eine Dosisanpassung von TAF bei Patienten mit einer GFR > 15 ml/min oder bei Hämodialysepatienten ist nicht erforderlich.

Tab. 6.4.4: Vorgehen bei Resistenzentwicklung unter Nukleos(t)idtherapie.

Resistenzentwicklung unter	Maßnahme
Lamivudin	Wechsel auf Tenofovir
Adefovir	Wechsel auf Entecavir oder Tenofovir
Entecavir	Wechsel auf Tenofovir
Telbivudin	Wechsel auf Tenofovir

Resistenzen bei Nukleos(t)id-Analoga

Alle Nukleos(t)id-Analoga können zur Selektion von HBV-Mutanten im Bereich des Polymerasegens und damit zum Wiederanstieg der HBV-DNA führen. Die antivirale Potenz und Resistenzprofile der einzelnen NAs sind unterschiedlich.

- Von einer primären Resistenz ist auszugehen, wenn nach 3-monatiger Therapie mit einem Nukleos(t)id-Analagon keine mehr als 90 %-ige Senkung der Viruslast bzw. nach 6 Monaten keine Reduktion der Viruslast unter 10^3 Kopien/ml erzielt wurde.
- Eine sekundäre Resistenz liegt vor, wenn bei initial gutem Therapieansprechen ein Wiederanstieg der Viruslast um mindestens 1 log-Stufe über den Nadir erfolgt. In diesen Fällen muss nach Ausschluss fehlender Therapietreue eine Therapieanpassung unter Berücksichtigung von Kreuzresistenzen erfolgen.

Kombinationstherapien sind bislang wenig untersucht. Sie bieten wahrscheinlich keine Vorteile hinsichtlich der antiviralen Potenz, scheinen aber die Resistenzentwicklung zu vermindern. Aufgrund ihrer hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit stellen heute Entecavir und Tenofovir die NAs der Wahl bei Therapieeinleitung dar; Adefovir wird als Primärtherapie nicht mehr empfohlen.

Therapieindikation

Eine Indikation zur Behandlung der *akuten* Hepatitis B besteht aufgrund der hohen Spontanheilungsrate nur bei fulminantem Verlauf. Bei drohendem Leberversagen mit Abfall der Syntheseparameter (Quick-Wert < 50 %, relevante Hypoalbuminämie, Zeichen der hepatischen Enzephalopathie mit Anstieg des Ammoniakspiegels) ist eine sofortige antivirale Therapie mit HBV-DNA-Polymerasehemmstoffen indiziert. Eine fulminant verlaufende akute Hepatitis B-Infektion sollte daher mit einem hochwirksamen Nukleos(t)id-Analo-

gon (bevorzugt Entecavir oder Tenofovir) behandelt und frühzeitig in einem Lebertransplantationszentrum betreut werden.

Eine Indikation zur Behandlung der *chronischen* Hepatitis (siehe Abb. 6.4.1) besteht bei einem HBsAg-positiven oder -negativen „immunaktiven“ Verlauf, der durch Transaminasenerhöhung und nachweisbare Viruslast (> 2000 IU/ml) gekennzeichnet ist.

- Bei normalen oder gering erhöhten Transaminasen kann in Abhängigkeit der entzündlichen Aktivität und des Fibrosestadiums (Histologie oder Fibroscan®) eine Therapieindikation bestehen.
- Patienten mit Leberzirrhose sollen unabhängig von der Höhe der Transaminasen und unabhängig von der Höhe der Viruslast therapiert werden, sofern HBV-DNA nachweisbar ist.
- Patienten mit sehr hoher Viruslast und histologisch nachweisbarer entzündlicher Aktivität oder Fibrose sollten unabhängig von einer Transaminasenerhöhung für eine antivirale Therapie in Betracht gezogen werden.
- Patienten mit einer HBV-DNA > 2000 IU/ml und Erhöhung der ALT auf mehr als das Doppelte der oberen Normgrenze sollten unabhängig vom Ausmaß des Fibrosegrades antiviral behandelt werden.
- Bei positiver Familienanamnese für ein hepatozelluläres Karzinom und/oder Leberzirrhose kann für Patienten mit chronischer HBV-Infektion ebenfalls eine antivirale Therapie erwogen werden.
- Auch extrahepatische Manifestationen der CHB (s. o.) können eine Indikation zur Therapie unabhängig von der Lebermanifestation darstellen.

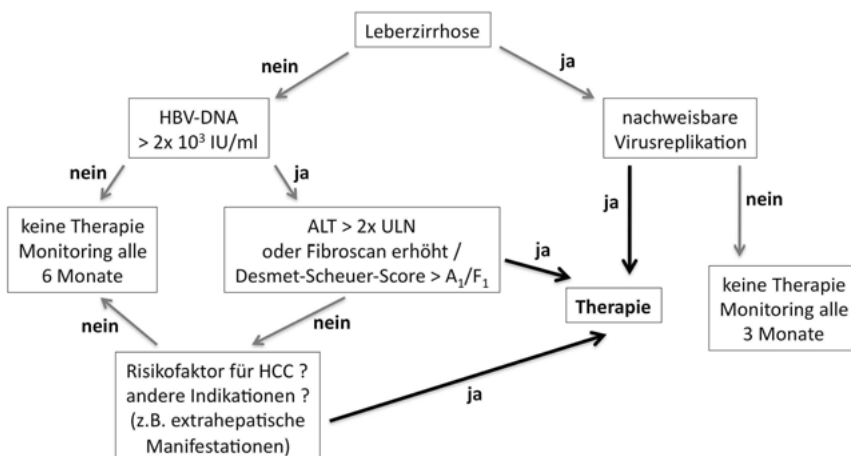


Abb. 6.4.1: Behandlungsindikationen der chronischen Hepatitis B-Infektion.

- Erfolgt keine Therapie der CHB, sollten die Transaminasen alle 3–6 Monate und die Viruslast alle 6 Monate kontrolliert werden, um gegebenenfalls beim Übergang in die immunaktive Phase eine Therapie einzuleiten.
- Unter NA-Therapie sollen Kontrollen der Viruslast alle 3 Monate bis zur HBV-Negativierung und anschließend alle 3–6 Monate zur Erkennung von Durchbrüchen bei Resistenzentwicklung oder Virämien bei unzureichender Therapietreue erfolgen. Geringgradige und temporäre Erhöhungen der Viruslast über die Nachweisgrenze („blips“) sind hiervon zu unterscheiden.

Prognostisch günstige Faktoren für ein Ansprechen auf eine Interferonbehandlung sind eine kurze Verlaufsduer der chronischen Hepatitis (< 2 Jahre), weibliches Geschlecht, hohe Transaminasen, niedrige HBV-DNA im Serum, Erwerb der Infektion im Erwachsenenalter sowie das Fehlen einer HDV-Koinfektion. Neuere Untersuchungen zeigen, dass der in Deutschland vorherrschende HBV-Genotyp A deutlich besser auf Interferon anspricht als der in den Mittelmeerländern häufig anzutreffende Genotyp D. Bei Nukleos(t)id-Analoga ist bisher für die Genotypen kein relevanter Unterschied bezüglich des Therapieansprechens nachgewiesen worden. Das Vorgehen unter laufender Therapie ist in Abbildung 6.4.2 zusammengefasst.

- Nukleos(t)id-Analoga sollten bei HBeAg-positiver Hepatitis mindestens 12 Monate über die HBeAg-Serokonversion und Negativierung der HBV-DNA hinaus verabreicht werden. Bei bestehender Leberzirrhose sollte die antivirale Therapie auch nach Serokonversion zu anti-HBe fortgesetzt werden.
- Bei der HBeAg-negativen Hepatitis kann im Falle einer mindestens zweijährigen HBV-DNA-Negativierung ein Absetzversuch unternommen werden. Um flares oder Dekompensationen rechtzeitig zu erkennen, sind im ersten Jahr nach Absetzen engmaschige, mindestens vierteljährliche Kontrollen der Transaminasen und der Viruslast erforderlich. Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um Patienten besser zu identifizieren, bei denen ein Absetzversuch erfolgreich verläuft.
- Nach HBV-DNA-Negativierung mit HBsAg-Serokonversion können Nukleos(t)id-Analoga abgesetzt werden.

Therapie bei speziellen Indikationsstellungen

Schwangerschaft

Bei Schwangeren und Patientinnen mit Kinderwunsch sollte die Indikation zur HBV-Therapie besonders sorgfältig geprüft werden und entsprechend den oben genannten Richtlinien erfolgen.

- Zu beachten ist die absolute Kontraindikation von Interferonen während der Schwangerschaft und Stillzeit. Bevorzugt sollten NAs der FDA-Schwangerschaftskategorie B (siehe Tab. 6.4.5) (Tenofovir, Telbivudin) verabreicht werden; auch Lamivudin (FDA-Kategorie C), für das ebenso wie für Tenofovir umfangreiche Erfahrungen aus der HIV-Therapie schwangerer und stillender Frauen vorliegen, gilt für Mutter und Kind als sicher. Gegebenenfalls muss die Umstellung einer bereits bestehenden Therapie mit NAs auf Tenofovir erfolgen.

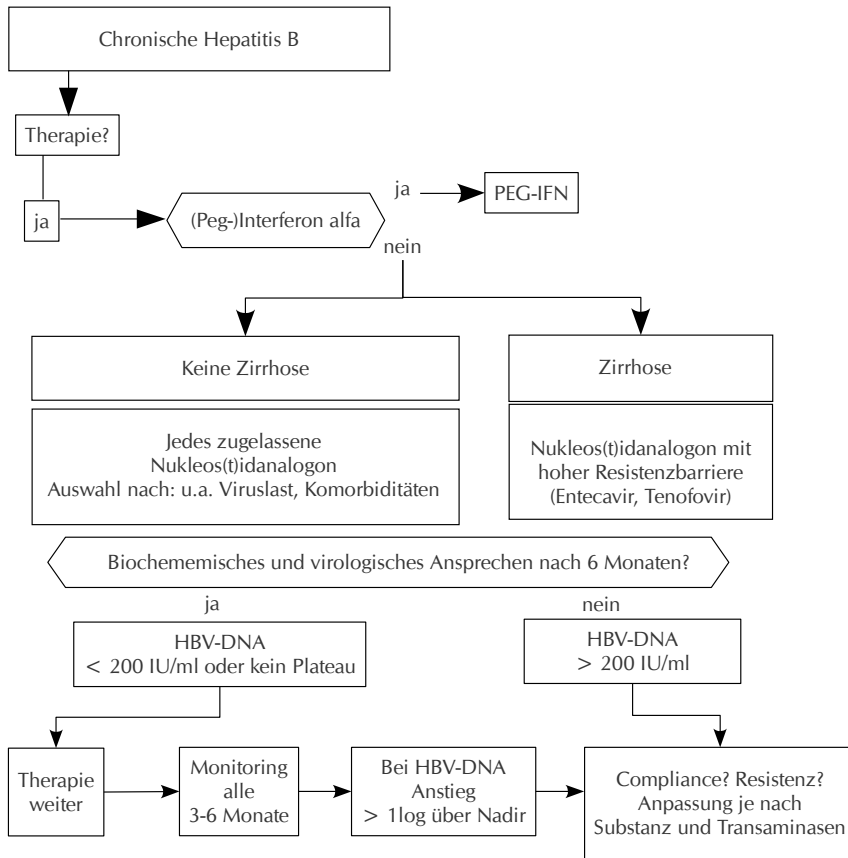


Abb. 6.4.2: Vorgehen unter Therapie.

- Zur Prophylaxe der vertikalen (materno-fetalen) Transmission, die weltweit für einen Großteil der HBV-Infektionen verantwortlich ist und bei hoher Viruslast eine Rate von etwa 90 % aufweist, ist in Deutschland ein Schwangerschaftsscreening auf HBs-Ag im letzten Trimenon gesetzlich vorgeschrieben.
- Neben der aktiven und passiven perinatalen Immunisierung des Neugeborenen wird eine antivirale Prophylaxe im letzten Trimenon empfohlen, wenn die Viruslast mehr als 1 Million Kopien/ml (200 000 IU/ml) beträgt, vorzugsweise mit einem hochwirksamen NA der Kategorie B (Tenofovir). Die Therapie sollte, wenn nach der Schwangerschaft keine Indikation zur Fortsetzung besteht, jedoch mindestens 6 Monate nach der Entbindung fortgesetzt werden.
- Schwangere, die keine antivirale Therapie erhalten, müssen engmaschig während und nach der Schwangerschaft überwacht werden.
- Eine Indikation zum Kaiserschnitt zur Verminderung der perinatalen Transmission besteht nicht, wenn die empfohlene aktive/passive Immunisierung des Neugeborenen

innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt durchgeführt wird. Eine Kontraindikation gegen das Stillen besteht ebenfalls nicht.

- Aufgrund der minimalen Exkretion der NAs in die Muttermilch ist von keiner Gefährdung des zu stillenden Kindes unter der antiviralen Therapie auszugehen. Zu beachten ist jedoch, dass die Fachinformationen von der Anwendung in der Stillzeit abraten und es sich dann formal um einen *off label*-Gebrauch handelt, über den die Patientin entsprechend aufzuklären ist.

Tab. 6.4.5: FDA-Risikoklassifizierung von Arzneimitteln für Schwangere.

Kategorie A	Kein Risiko, gut belegt durch kontrollierte Studien beim Menschen (RCT, <i>randomized controlled trial</i>).
Kategorie B	Kein Risiko im Tierversuch, jedoch keine kontrollierten Studien beim Menschen vorliegend. Oder: im Tierversuch beobachtete Schäden konnten in kontrollierten Studien am Menschen nicht bestätigt werden.
Kategorie C	Hinweis auf fetale Schäden im Tierversuch, jedoch keine kontrollierten Studien beim Menschen vorliegend. Oder: weder Daten aus Tierversuchen noch aus RCT am Menschen liegen vor.
Kategorie D	Hinweise für fetales Risiko aufgrund von Berichten, Meldungen o.ä. beim Menschen; Anwendung in der Schwangerschaft kann bei zwingender Indikation u. U. dennoch gerechtfertigt sein.
Kategorie X	Eindeutiger Hinweis auf Risiko, sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen. Risiko überwiegt klar potenziellen Nutzen.

Koinfektion mit anderen viralen Hepatitiden oder HIV

Bei Koinfektion mit Hepatitis D (siehe Kap. 6.6) ist einzig die Therapie mit PEG-Interferon gegen beide Viren effektiv. Bei Koinfektion mit HIV muss aufgrund der anti-HIV-Wirksamkeit von Telbivudin, Lamivudin, Tenofovir und Entecavir und der daraus resultierenden Gefahr der Resistenzentwicklung bei NA-Monotherapie die HBV- mit der HIV-Therapie koordiniert werden. Auch vor Beginn der Therapie einer chronischen Hepatitis C (siehe Kap. 6.5) wird die Testung des HBV-Status mit HBV-Therapieeinleitung bei HBsAg-positiven Patienten oder Nachweis einer okkulten HBV-Infektion empfohlen. Bei durchlaufener HBV-Infektion wird eine engmaschige Kontrolle der Leberwerte unter der HCV-Therapie empfohlen.

Immunsupprimierte Patienten

Eine Indikation zur antiviralen Behandlung mit Nukleos(t)id-Analoga besteht bei HBsAg-positiven Patienten vor und nach Organtransplantation oder Chemotherapie/Immunsuppression, inklusive transarterieller Chemoembolisation bei hepatozellärem Karzinom (siehe Tab. 6.4.6). Bei Knochenmark- oder Stammzelltherapie mit myeloablativer Chemotherapie wird auch bei anti-HBc/ anti-HBs-positiven Patienten eine antivirale Therapie mit NA mindestens ein Jahr über das Ende der Chemotherapie hinaus empfohlen. Auch unter Therapie mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Glivec®) sind Fälle von HBV-Reaktivierung beschrieben worden. Bei HBV-negativen Patienten (HBsAg und anti-HBc negativ) besteht eine Indikation zur Grundimmunisierung (siehe unten).

Tab. 6.4.6: Vorgehen bei immunsupprimierten Patienten.

Maßnahme	HBV-Status	Vorgehen
Hochdosierte Immunsuppression oder Chemotherapie, lokalablativ Therapie bei HCC	HBsAg positiv oder okkulte HBV-Infektion	NA-Therapie spätestens mit Beginn der Therapie, mind. für 6–12 Monate nach Therapieende fortsetzen
	HBsAg negativ, anti-HBc positiv	Engmaschige Überwachung. Bei HBsAg-Nachweis oder HBV-DNA sofortige Therapieeinleitung, bei HCC-TACE gegebenenfalls präemptive NA-Therapie
KM- und Stammzelltransplantation, Therapie mit CD20-Antikörpern	Anti-HBs- oder anti-HBc positiv, HBsAg negativ	NA-Therapie spätestens mit Beginn der Therapie, mind. für 6–12 Monate nach Therapieende fortsetzen, gegebenenfalls präemptive Therapie
Organtransplantation (außer Leber)	HBsAg positiv oder okkulte HBV-Infektion	NA-Langzeittherapie
	Anti-HBs oder anti-HBc positiv, HBsAg negativ; anti-HBc positiver Spender	Überwachung

Lebertransplantation

Die Hepatitis B-assoziierte Leberzirrhose (in seltenen Fällen auch eine fulminant verlaufende HBV-Infektion oder eine HDV-Superinfektion bei CHB) ist weltweit eine der häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation. Einer Reinfektion des Transplantats nach Lebertransplantation bei HBV-assoziiierter Lebererkrankung wird initial mit einer kombinierten Gabe von Hepatitis B-Immunglobulin (HBIG) mit einem potenten NA vorgebeugt.

- In der anhepatischen Phase der Transplantation werden initial 10 000 IE HBIG verabreicht, gefolgt von 2000 IE an den Folgetagen bis zur HBsAg-Negativierung.
- Anschließend wird der anti-HBs Titer durch regelmäßige Gaben von 1000–2000 IE HBIG etwa alle 4 Wochen > 100 mIU/ml gehalten. Die kombinierte Prophylaxe mit HBIG und NA wird zeitlich unbegrenzt fortgeführt.
- Im Langzeitverlauf kann möglicherweise bei fortgesetzter HBsAg-Negativität auf eine Monoprophylaxe mit einem potenten NA umgestellt werden, insbesondere wenn bereits vor der Transplantation keine HBV-DNA nachweisbar war.
- Eine aktive HBV-Grundimmunisierung kann versucht werden, führt jedoch nur in Einzelfällen zu einem dauerhaft ausreichenden anti-HBs-Titer.
- Empfänger von anti-HBc-positiven Organspendern sollten eine NA-Monotherapie erhalten, sofern sie nicht durch einen ausreichenden anti-HBs-Titer geschützt sind.
- Eine HBV-Grundimmunisierung ist bei allen HBV-seronegativen Patienten vor einer geplanten Organtransplantation indiziert (siehe unten).

HBV-Impfung

Ein Impfschutz gegen das Hepatitis-B-Virus verhindert auch die Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus. Entsprechend den überarbeiteten Empfehlungen der Ständigen Impfkom-

mission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) sollten – neben der Grundimmunisierung im Säuglings- und Kleinkindalter bzw. dem Nachholen der Grundimmunisierung bis dahin noch ungeimpfter Kinder und Jugendlicher möglichst vor der Pubertät, spätestens aber bis zum 18. Lebensjahr – folgende Personen gegen Hepatitis B geimpft werden:

- Wenn wegen einer vorbestehenden oder zu erwartenden Immundefizienz bzw. Immunsuppression oder wegen einer vorbestehenden Erkrankung ein schwerer Verlauf einer Hepatitis-B-Erkrankung zu erwarten wäre (*Indikationsimpfung: Kategorie I*), beispielsweise:
 - HIV- und HCV-Positive
 - Dialysepatienten
 - Patienten auf einer Transplantationswarteliste oder vor einer Chemotherapie
- Personen mit einem erhöhten nichtberuflichen Expositions-, Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko sowie zum Schutz Dritter (ebenfalls Indikationsimpfung: *Kategorie I*), beispielsweise:
 - Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft
 - Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko
 - i.v. Drogenkonsumenten
 - Gefängnisinsassen, gegebenenfalls Patienten in psychiatrischen Einrichtungen
- Personen mit einem erhöhten beruflichen Expositionsrisiko (*Kategorie B*), z. B.:
 - expositionsgefährdetes Personal in medizinischen Einrichtungen (einschließlich Auszubildender, Labor- und Reinigungspersonal)
 - Ersthelfer
 - Polizisten
 - Personal von Einrichtungen mit erhöhter Prävalenz von Hepatitis-B-Infizierten (z. B. Gefängnisse, Asylbewerberheime, Behinderteneinrichtungen).
- Außerdem wird eine individuell zu prüfende Reiseindikation aufgeführt (*Kategorie R*).

In all diesen Fällen wird ein routinemäßiger Ausschluss einer evtl. vorbestehenden HBV-Infektion vor Impfung nicht empfohlen, es sollte allerdings eine Kontrolle des Impferfolgs 4–8 Wochen nach der letzten Impfung der Grundimmunisierung durch Bestimmung des anti-HBs-Titers erfolgen. Einzig bei der Impfung im Säuglings- und Kindesalter ist die routinemäßige Kontrolle des Impferfolgs und Auffrischimpfung nicht generell vorgesehen, wenn keine besonderen Risikofaktoren für eine HBV-Infektion bestehen.

Bei nicht ausreichendem Ansprechen (low-responder: anti-HBs 10–99 mIU/ml) sollen bis zu 3 weitere Impfungen mit nachfolgender Titerkontrolle oder ein Impfstoff-Präparatewechsel erfolgen. Das Vorgehen bei non-respondern (anti-HBs < 10 mIU/ml) sieht zunächst den Ausschluss einer CHB vor, ansonsten entspricht das Vorgehen dem bei low-respondern.

Nach Erreichen eines ausreichenden Impfschutzes (anti-HBs > 100 mIU/ml) wird nun keine weitere Auffrischimpfung mehr empfohlen (Ausnahme: bei humoraler Immundefizienz jährliche Kontrollen, bei besonders hohem Expositionsrisiko inklusive beruflicher Art nach 10 Jahren, Auffrischung jeweils wenn anti-HBs < 100 mIU/ml).

Kontraindikationen (KI) gegen die Impfung bestehen bei Personen mit hochfieberhaften und/oder behandlungsbedürftigen akuten Erkrankungen (relative KI), sowie bei Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit einem Hepatitis-B-Impfstoff Zeichen einer Überempfindlichkeit oder andere unerwünschte Wirkungen gezeigt haben (absolute KI).

Die Impfung umfasst 3 i.m. Injektionen (zum Zeitpunkt 0, sowie nach 1 und 6 Monaten), bei Immunsupprimierten oder Dialysepatienten gegebenenfalls in doppelter Dosierung). Zur Impfung stehen verschiedene Präparate zur Verfügung (Liste der zugelassenen Impfstoffe unter <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/hepatitis-b/hepatitis-b-node.html>); unter Anderem:

- Kombinationsimpfstoffe zur Simultanimpfung mit Hepatitis A (Twinrix®)
- Engerix® (formalinfrei)
- Ein 6-fach Kombinationsimpfstoff (Hexacima®: Adsorbat-Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, rDNA-Poliomyelitis und Haemophilus influenzae Typ b).

Die Art der Postexpositionsprophylaxe hängt vom HBsAg-Status des Indexpatienten und Impfstatus des Exponierten ab und ist in Tabelle 6.4.7 und Abbildung 6.4.3 zusammengefasst. Eine Meldung als Arbeitsunfall ist bei Exposition im Rahmen der beruflichen Tätigkeit erforderlich.

Tab. 6.4.7: HBV-Postexpositionsprophylaxe in Abhängigkeit vom HBV-Status des Indexpatienten und dem Impfstatus des Exponierten.

1	Indexpatient HBV-DNA negativ	Keine weiteren Maßnahmen, gegebenenfalls Komplettierung der Grundimmunisierung des Exponierten empfohlen
2	Indexpatient HBsAg-positiv	Vorgehen vom Impfstatus des Exponierten abhängig (s. u.)
3	HBsAg-Status unbekannt	Falls Testung nicht möglich: Vorgehen wie bei 2.

Personen, die im medizinischen Bereich tätig sind oder Tätigkeiten im nichtmedizinischen Bereich mit hohem Übertragungsrisiko durchführen, müssen auf ihren HBV-Status überprüft werden. Bei einer Virämie < 200 IE/ml sind in der Regel keine beruflichen Einschränkungen indiziert, jedoch engmaschige Kontrollen erforderlich. In Zweifelsfällen sollte eine lokale, interdisziplinäre Kommission über die vertretbar durchführbaren Tätigkeiten entscheiden.

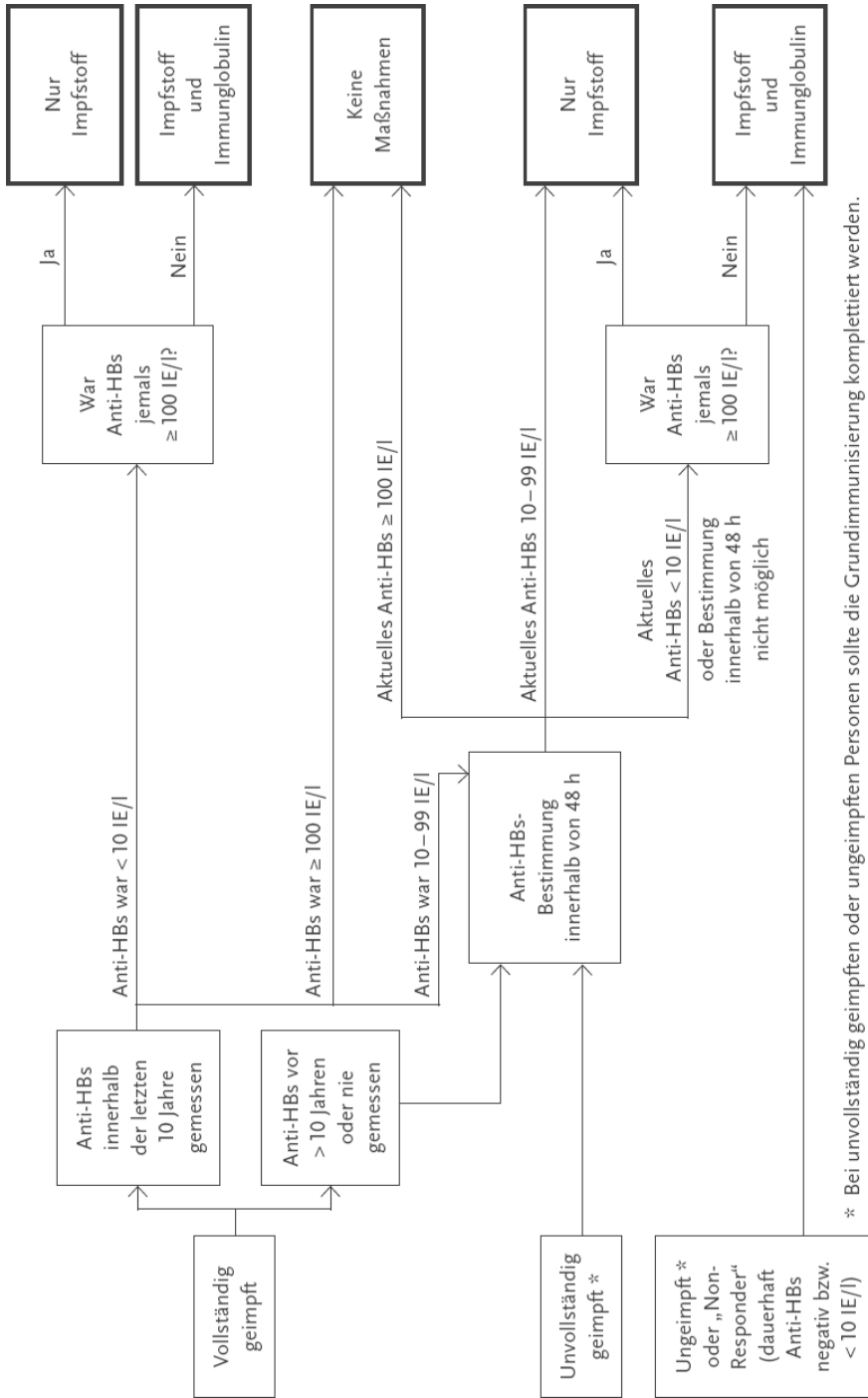


Abb. 6.4.3: Vorgehen zur Postexpositionsprophylaxe bei positivem Indexpatienten in Abhängigkeit vom Impfstatus des Exponierten (Quelle: RKI).

Literatur

- Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS et al. *Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis B Viral Infection During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Hepatology* 2016; 63: 319–333.
- Cornberg M, Protzer U, Petersen J et al. *Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis B-Virusinfektion*. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 871–930.
- European Association for the Study of the Liver. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. *J Hepatol* 2017; 67: 370–398.
- Häussinger D. *Leber, Gallenwege und Pankreas*. In: Wolff TR, Wehrauch HP (Hrsg.): *Internistische Therapie: 2018/2019*; S. 629–689. 22. Auflage, Elsevier Verlag, Amsterdam 2018.
- Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS Jr et al. *Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B Viral Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Hepatology* 2016; 63: 284–306.
- RKI. *Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Hepatitis B*. *Epidem Bull* 2013; Nr. 36/37: 371–381.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM et al. *AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B*. *Hepatology* 2016; 63: 261–283.

6.5 Hepatitis C

Definition

Die Hepatitis C ist eine durch das Hepatitis C-Virus verursachte Infektionserkrankung. Das Hepatitis C-Virus ist ein 45 nm großes, umhülltes Plusstrang-RNA-Virus und gehört zur Gattung Hepacivirus der Familie der Flaviviridae. Es werden 7 Genotypen (siehe Abb. 6.5.1) mit regional unterschiedlicher Verbreitung (in Europa, Nord- und Südamerika sowie Ostasien überwiegend Genotyp 1; Genotyp 3 überwiegend in Südasien; in Afrika v. a. Genotyp 2 und 4) sowie zahlreiche Subtypen (in Kleinbuchstaben, wichtig v. a. die Unterscheidung von Genotyp 1a und 1b) unterschieden (siehe Abb. 6.5.2). Die Kenntnis des Genotyps ist für die Wahl der Therapie von entscheidender Bedeutung.

Übertragung und Epidemiologie

Die Übertragung des Hepatitis C-Virus erfolgt parenteral (Drogenabusus, Tätowierungen, Bluttransfusionen vor 1992 als sogenannte Non-A-Non-B-Hepatitis), allerdings ist bei 20–40 % der Erkrankungen der Infektionsweg nicht eindeutig nachzuvollziehen. Auch intranasaler Drogenkonsum geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Nach einer Inkubationszeit von 2–26 (meist 7–8) Wochen kommt es in 10–15 % der Fälle zu einem symptomatischen Verlauf. Die Chronifizierungsrate ist hoch (über 70 %).

Leber und Gallenwege



Abb. 6.5.1: Regional unterschiedliche Verteilung der Genotypen weltweit. Die Genotypen 1 bis 6 sind schon lange bekannt. Genotyp 7 wurde 2014 bei Patienten aus Zentralafrika beschrieben, es sind bisher nur wenige Fälle bekannt.

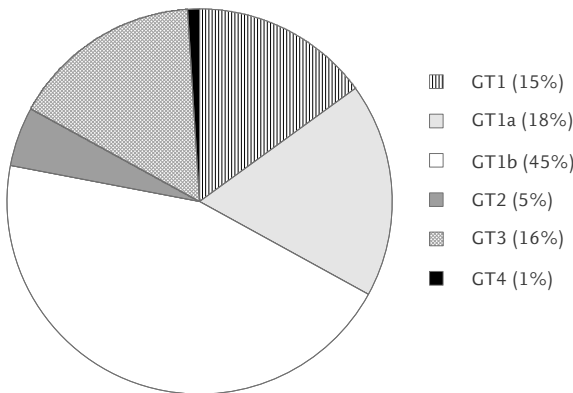


Abb. 6.5.2: HCV-Genotypverteilung der Düsseldorfer Hepatitisambulanz (Stand 2015, n = 550).

Die Prävalenz der Hepatitis C beträgt weltweit 2–3 %. In Deutschland wird sie auf etwa 0,5 % geschätzt, ist aber in Risikopopulationen (z. B. Drogenabhängige mit i.v. Drogenabusus (IVDA), homosexuelle Männer (MSM), Dialysepatienten, Personen mit Migrationshintergrund) zum Teil deutlich höher (siehe Abb. 6.5.3).

Aufgrund einer hohen Dunkelziffer ist es wichtig, Risikopersonen auf Hepatitis C zu testen (siehe Tab. 6.5.1). Als Screening-Test zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis C sollte eine serologische Untersuchung auf anti-HCV-Antikörper durchgeführt werden; bei akuter HCV-Infektion ist das serologische Fenster von etwa 8 Wochen bis zur Serokonversion zu beachten. Falls anti-HCV-Antikörper nachweisbar sind, sollte eine Untersuchung

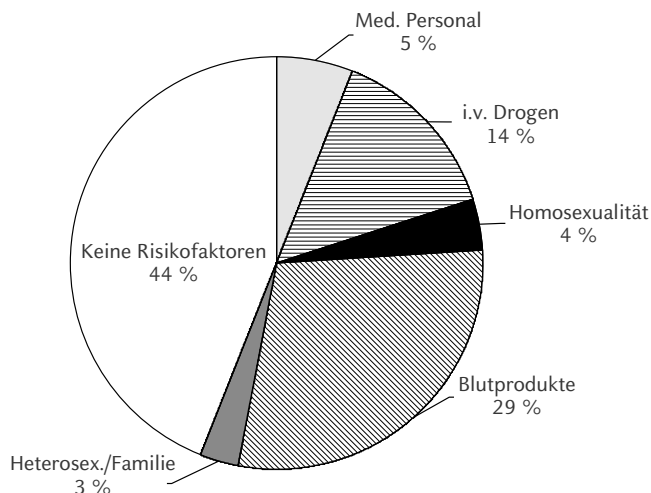


Abb. 6.5.3: Mögliche Infektionsquellen bei HCV-Patienten (Hepatitisambulanz der Medizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf).

auf HCV-RNA mit Hilfe einer Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (PCR) durchgeführt werden. Der Nachweis von HCV-RNA bestätigt eine replikative Infektion, bei fehlendem Nachweis kann zunächst von einer ausgeheilten HCV-Infektion ausgegangen werden.

Eine durchgemachte Hepatitis C-Infektion verleiht keinen Schutz vor einer Reinfektion. Aus diesem Grund ist es wichtig, Personen mit ausgeheilter Hepatitis C, die Risikogruppen weiter angehören (z. B. IVDA, MSM), in regelmäßigen Abständen (jährlich) erneut zu testen, um Reinfektionen zu erkennen. Da in diesen Fällen anti-HCV positiv ist, muss zum Erkennen einer Reinfektion ein direkter Virusnachweis (Nachweis von HCV-RNA oder HCV core Antigen) erfolgen.

Weltweit gehört die Hepatitis C neben der Hepatitis B und dem chronischen Alkoholabusus zu den häufigsten Ursachen für Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom und Lebertransplantation.

Symptome/Klinik

Eine akute HCV-Infektion nimmt bei ungefähr 70 % der Infizierten einen chronischen Verlauf (HCV-RNA nach > 6 Monaten weiterhin nachweisbar). Bei einer symptomatischen akuten Hepatitis C heilt die Infektion in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 6 Monaten aus, während eine asymptomatische akute Infektion meist chronisch wird.

Nach 20–30 Jahren der chronischen Infektion kommt es bei 20–30 % der Patienten zu einer Leberzirrhose (siehe Abb. 6.5.4). Je ausgeprägter die entzündliche Aktivität ist, umso häufiger und schneller kommt es zur Entwicklung einer Zirrhose. Bei bereits eingetretener Zirrhose muss jährlich bei etwa 5 % mit einer Dekompensation und bei etwa 3 % mit der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) gerechnet werden, so dass re-

Tab. 6.5.1: Indikation zum HCV-Screening.

Eine HCV-Diagnostik sollte erfolgen bei	
1	Personen mit erhöhten Transaminasen <ul style="list-style-type: none">■ und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis■ bzw. chronischer Lebererkrankung unklarer Genese
2	Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992)
3	Transplantatempfängern
4	Hämodialyse-Patienten
5	aktiven und ehemaligen i.v. Drogenkonsumierenden
6	Insassen von Justizvollzugsanstalten
7	HIV- und/oder HBV-Infizierten
8	Haushaltsangehörigen bzw. Sexualpartnern HCV-Infizierter
9	Kindern HCV-positiver Mütter
10	Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate
11	Personen mit Hochrisiko-Sexualpraktiken und Geschlechtskrankheiten (STD)
12	medizinischem Personal bzw. Personen mit beruflich bedingtem Expositionsrisiko
13	Blut-, Organ- und Gewebespendern

Darüber hinaus sollte eine HCV-Diagnostik mit adäquater Beratung jedem gewährt werden, der eine entsprechende Untersuchung wünscht.

regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen (HCC-Screening, Varizenscreening) obligatorisch sind (siehe Kap. 6.25 und 6.26); dies gilt auch bei Patienten mit Leberzirrhose bei ausgeheilter Hepatitis C.

Extrahepatische Manifestationen

Die Hepatitis C ist relativ häufig mit extrahepatischen Manifestationen assoziiert. Entsprechende klinische Symptome finden sich bei bis zu 40 % der Patienten, serologische Hinweise auf eine extrahepatische Manifestation bei über 70 % der Patienten.

Zu den extrahepatischen Manifestationen zählen unter anderem:

- die gemischte Kryoglobulinämie (siehe Farbtafel 13.16), Vaskulitis
- Porphyria cutanea tarda
- Glomerulonephritis (meist membranoproliferativ, selten membranös)
- B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome
- Diabetes mellitus
- Hashimoto-Thyreoiditis/Hypothyreose
- Arthralgien, Parästhesien
- idiopathische Thrombozytopenie
- Sjögren-Syndrom, Sicca-Syndrom sowie

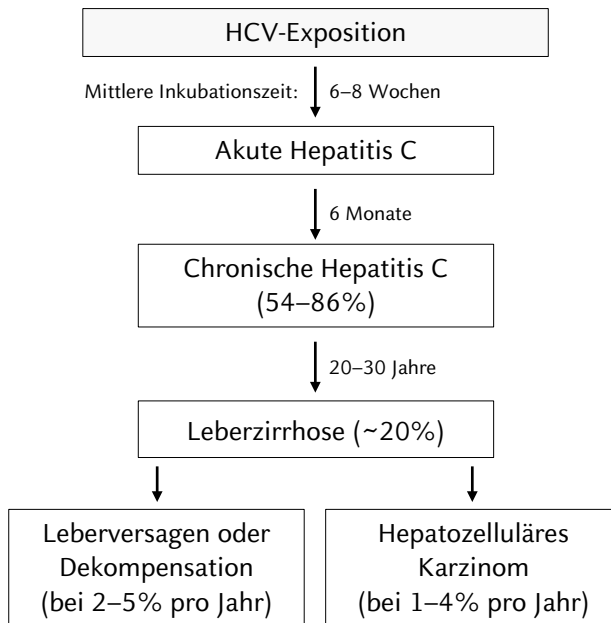


Abb. 6.5.4: Natürlicher Verlauf der Hepatitis C-Infektion.

- Fatigue (Erschöpfungssyndrom mit anhaltender Schwäche und Abgeschlagenheit trotz ausreichender Ruhephasen)

Einige der genannten extrahepatischen Manifestationen sind so häufig mit einer chronischen HCV-Infektion assoziiert, dass bei ihrem Auftreten eine HCV-Infektion gezielt ausgeschlossen werden sollte.

Diagnose

Anti-HCV-Antikörper können sowohl bei ausgeheilten als auch bestehender Infektion positiv sein. Anti-HCV-IgM-Antikörper sind bei nahezu 80 % der chronisch HCV-Infizierten nachweisbar, können also nicht zur Differenzierung zwischen frischer und chronischer Infektion herangezogen werden. Der Nachweis von HCV-RNA im Blut zeigt eine aktive Infektion an. Bei Immunkompromittierten können anti-HCV-Antikörper fehlen, hier sollte bei begründetem Verdacht also parallel immer eine HCV-RNA-Bestimmung erfolgen. Die quantitative Bestimmung der HCV-RNA und des HCV-Genotyps (siehe Abb. 6.5.2) sind vor einer Therapie erforderlich. Bei erstmaliger Diagnose einer (ausgeheilten oder chronischen) HCV-Infektion sollte auf weitere Infektionen wie Hepatitis B, HIV und Lues getestet werden, auch Angehörigen (siehe Tab. 6.5.1) sollte eine HCV-Diagnostik angeboten werden. Die Regelungen der gesetzlichen Meldepflicht sind zu beachten:

- Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an akuter Virushepatitis gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 IfSG

- gemäß § 7 Abs. 1 IfSG alle Nachweise von Hepatitis-C-Virus, soweit nicht bekannt ist, dass eine chronische Infektion vorliegt
- erstmalig diagnostizierte Nachweise von Hepatitis-C-Virus, unabhängig davon, ob sie auf eine akute Infektion hinweisen

HCV-Erregernachweise sind nicht meldepflichtig, wenn das Labor diesen Befund zum gleichen Patienten bereits früher erhoben (und gemeldet) hat oder wenn der einsendende Arzt eine Kontrolluntersuchung einer bekannten Infektion angefordert hat. Die Existenz okkulten Verlaufsformen einer chronischen HCV-Infektion, die durch die Persistenz von HCV-RNA in der Leber oder zirkulierenden mononukleären Zellen bei Patienten mit negativem HCV-RNA-Direktnachweis im Blut (bei entweder positivem oder negativem HCV-Antikörpernachweis) gekennzeichnet sein soll, wird kontrovers diskutiert.

Therapie

Die Einführung spezifischer, gegen Nicht-Struktur-(NS)-Proteine des Hepatitis C-Virus (siehe Abb. 6.5.5) gerichtete pharmakologische Inhibitoren, sogenannter *directly acting antiviral agents* (DAAs, siehe Tab. 6.5.2), hat seit 2011 die Therapie der chronischen Hepatitis C revolutioniert. Die Kombination mehrerer DAAs ermöglicht mittlerweile auch für schwierig zu behandelnde Patientengruppen, wie Therapieversager einer früheren Interferon-basierten Therapie oder Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose hochwirksame, Interferon-freie und nebenwirkungsarme Kombinationstherapien mit deutlich verkürzter Therapiedauer. In den Empfehlungen der relevanten Fachgesellschaften (DGVS, EASL, AASLD) sind deshalb seit 2015 Interferon-basierte Therapien nicht mehr als Standardtherapie vorgesehen. Die nachfolgend skizzierten Optionen geben einen orientierenden Überblick über die Therapiemöglichkeiten der chronischen HCV-Infektion mit Kombinationen aus DAAs zum aktuellen Zeitpunkt. Aufgrund der Zulassung weiterer DAAs und neuer Studiendaten ist mit kurzfristigen Änderungen zu rechnen. Ihre Anwendbarkeit ist in jedem Einzelfall unter Berücksichtigung der aktuell geltenden Fachinformationen, Leitlinien und etwaiger neuer Informationen über Nebenwirkungen oder Arzneimittelinteraktionen individuell zu prüfen. Hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit sind die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Nutzenbewertung in der jeweiligen Indikationsstellung zu beachten: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

Therapie der akuten Hepatitis C

Zunächst Spontanverlauf abwarten mit regelmäßigen Bestimmungen der HCV-RNA sowie der Leberwerte alle 4 Wochen.

In den alten Leitlinien vor Zulassung der direkt wirkenden antiviralen Substanzen (DAA, *directly acting antivirals*) wurde eine Monotherapie mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon alpha über in der Regel 24 Wochen mit hohen virologischen Ansprechraten empfohlen, wobei ein früher Beginn der Therapie zu Woche 8 oder 12 in einem besseren dauerhaften Ansprechen als ein Beginn zu Woche 20 resultierte.

Aufgrund der guten Verträglichkeit der neuen DAAs kann, wenn nicht eine Spontanheilung oder der Übergang in eine dann zu behandelnde chronische HCV-Infektion abgewartet wird, eine Therapie gemäß den Richtlinien für die chronische Infektion (siehe unten)

Tab. 6.5.2: Zur HCV-Therapie zugelassene DAAs und ihre viralen Zielstrukturen.

Wirkstoffklasse/Zielstruktur	Substanzen
NS3-Proteasehemmer (Endung -previr)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Grazoprevir (GZR, als Fixkombination mit Elbasvir als Zepatier® zugelassen) ■ Glecaprevir (GLE, als Fixkombination mit Pibrentasvir als Maviret® zugelassen) ■ Voxilaprevir (VOX, als Fixkombination mit Sofosbuvir und Velpatasvir als Vosevi® zugelassen)
	<p>Weitere Substanzen (Vertrieb eingestellt oder nicht in Deutschland zugelassen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Asunaprevir (als Sunvepra® in Japan zugelassen) ■ Paritaprevir (PTV, Ritonavir [RTV]-geboostert, als fixes Kombinationspräparat mit Ombitasvir als Viekirax®, Vertrieb Ende 2017 in Deutschland eingestellt) ■ Telaprevir (TVR, Incivo®), Boceprevir (BOC, Victrelis®) ■ Simeprevir (SMV, Olysio®)
NS5B-Polymeraseinhibitoren (Endung -buvir)	<p>Nukleosidisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Sofosbuvir (SOF, Sovaldi®), als fixes Kombinationspräparat mit Ledipasvir als Harvoni® bzw. mit Velpatasvir seit Juli 2016 - als erste pangentypisch wirksame Fixkombination - als Eplusa® bzw. als Fixkombination mit Velpatasvir und Voxilaprevir als Vosevi® zugelassen
	<p>Nicht-nukleosidisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dasabuvir (DSV, Exviera®, Vertrieb Ende 2017 in Deutschland eingestellt)
NS5A-Inhibitoren (Endung -asvir)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ledipasvir (LDV, nur in fixer Kombination mit SOF als Harvoni®) ■ Velpatasvir (VEL, nur als Fixkombination mit SOF als Eplusa® bzw. mit SOF und VOX als Vosevi®) ■ Elbasvir (EBR, nur als Fixkombination mit GZR als Zepatier®) ■ Pibrentasvir (PIB, nur als Fixkombination mit GLE als Maviret®) ■ Daclatasvir (DCV, Daklinza®) ■ Ombitasvir (OBV, nur als fixes Kombinationspräparat: Viekirax® mit RTV-geboostertem PTV, Vertrieb Ende 2017 in Deutschland eingestellt)
Weitere zur Behandlung der Hepatitis C zugelassene Medikamente	
Pegyliertes Interferon alpha-2a/2b (führt durch unspezifische Stimulation der T-Lymphozyten zu einer verstärkten Immunreaktion des Körpers)	PEG-IFN (Pegasys®/PegIntron®)
Ribavirin (RBV) (Nukleosid-Analogon, hemmt sowohl virale DNA- als auch RNA-Polymerasen)	Copegus® oder Rebetol®

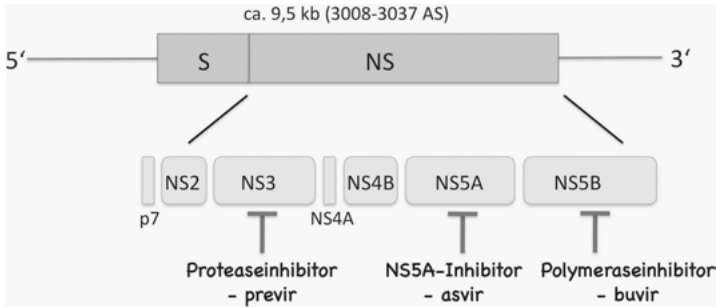


Abb. 6.5.5: Organisation des Hepatitis C-Virus: Struktur- und Nichtstrukturproteine als Angriffspunkte direkt wirkender antiviraler Substanzen (DAAs). Das HCV-Polyprotein besteht aus Struktur (S)- und Nichtstruktur (NS)-Proteinen und wird durch zelluläre und virale Proteasen prozessiert. Die NS-Proteine sind für die Virusreplikation essentiell und stellen Angriffspunkte der DAAs dar: NS3-Serinprotease (Inhibitoren enden auf -previr) mit dem für die Membranassoziation benötigten Kofaktor NS4A, das NS5A-Phosphoprotein (Inhibitoren enden auf -asvir) sowie die RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B (Inhibitoren enden auf -buvir).

erfolgen. Vorläufige Daten zeigen, dass möglicherweise eine auf 6–8 Wochen verkürzte Therapie mit DAAs in nahezu 100 % zur Ausheilung führen kann. Eine Prä- oder Postexpositionsprophylaxe z. B. bei Hochrisikoverhalten (IVDA, MSM) wird derzeit nicht empfohlen.

Therapie der chronischen Hepatitis C

Allgemeine Aspekte:

- Die neuen DAA-Kombinationstherapien ermöglichen mittlerweile bei jedem Genotyp Ausheilungsraten deutlich über 90 % (SVR 12), die durch *Real-World*-Daten in der täglichen Praxis bestätigt werden konnten. Grundsätzlich besteht bei jeder chronischen HCV-Infektion eine Therapieindikation. Vorrangige Therapieindikationen bestehen bei:
 - Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Leberzirrhose
 - Auch die dekompensierte Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B oder C ist mit den neuen DAAs prinzipiell einer Therapie zugänglich, wobei Proteaseinhibitor-basierte Therapien bei dieser Patientengruppe kontraindiziert sind
 - entzündlicher Aktivität der Hepatitis C, die im chronischen Stadium nicht exakt mit der Höhe der Transaminasen korreliert
 - HIV- oder HBV-Koinfektion
 - klinisch signifikante **extrahepatische Manifestationen**, insbesondere
 - Kryoglobulinämie, Vaskulitis
 - HCV-assoziiertes Non-Hodgkin-Lymphom
 - ausgeprägte HCV-assoziierte Fatigue
 - Patienten, die ein hohes Transmissionsrisiko aufweisen.
- Die DAAs beeinflussen durch Interaktion mit Transportproteinen oder Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Pharmakokinetik einer Reihe von Medikamenten bzw. werden in ihrer Plasmakonzentration durch andere Medikamente beeinflusst. Teilweise lebensgefährliche Medikamenteninteraktionen, z. B. von Sofosbu-

vir mit Amiodaron, wurden beschrieben. Eine Ko-Medikation von Ledipasvir oder Velpatasvir mit Protonenpumpeninhibitoren sollte möglichst vermieden werden. Eine sorgfältige Medikamentenanamnese, inklusive naturheilkundlicher Präparate und Selbstmedikation, ist daher vor Therapiebeginn essentiell. Bereits bekannte Medikamenteninteraktionen für alle DAAs können online unter <http://www.hep-druginteractions.org> abgerufen werden.

- Eine Schwangerschaft sollte vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Falls eine Kombinationstherapie mit Ribavirin erfolgt, ist wegen der möglichen Teratogenität von Ribavirin bei Männern und Frauen im zeugungs-/ gebärfähigen Alter auf strenge Kontrazeption bis 6 Monate nach Therapieende zu achten. Ribavirin wird körpergewichtsadaptiert dosiert (üblicherweise 1200 bzw. 1000 mg p.o. bei einem Körpergewicht über bzw. unter 75 kg, verteilt auf eine Morgen- und eine Abenddosis).
- Während der Therapie sind regelmäßige klinische und labor diagnostische Verlaufskontrollen indiziert, insbesondere bei dekompensierter Leberzirrhose und Komorbiditäten. Das Therapiemonitoring sollte neben dem Überwachen bekannter Nebenwirkungen (insbesondere Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hautausschläge, bei Ribavirin v. a. Blutbildveränderungen) das Erfragen möglicher bisher unbekannter Nebenwirkungen (Pharmakovigilanz) sowie die Überwachung der Therapieadhärenz beinhalten.
- Die Ausheilung der HCV-Infektion ist als fehlender Nachweis von HCV-RNA mittels eines hochsensitiven Assays 12 und 24 Wochen nach Therapieende (sog. SVR [*sustained virological response*] 12 bzw. 24) definiert. Bei nachweisbarer HCV-RNA 4 Wochen nach Therapiebeginn (SVR 4) und Anstieg der Viruslast nach Woche 6 kann ein Therapieabbruch erwogen werden.
- Eine Eradikation des Virus verleiht keine proktective Immunität. Risikogruppen müssen regelmäßig auf eine Neuinfektion getestet werden (Direktnachweis des Erregers erforderlich, da anti-HCV-Antikörper auch nach Viruseradikation nachweisbar bleiben!).
- Bei Patienten mit Leberzirrhose sind die üblichen Kontrolluntersuchungen (HCC- und Varizenscreening, siehe Kap. 6.25 und Kap. 6.26) auch nach Ausheilung der HCV-Infektion weiterhin zwingend erforderlich, insbesondere bei Patienten mit behandeltem HCC, die möglicherweise initial ein erhöhtes Rezidivrisiko nach DAA-Therapie aufweisen.

Sonderfälle:

- *Koinfektion mit HIV:* Es gilt grundsätzlich die gleiche Vorgehensweise wie bei monoinfizierten Patienten, es muss jedoch bei der Auswahl des geeigneten Therapieregimes auf Medikamenteninteraktionen besonders geachtet werden: So soll Maviret® (GLE/PIB) nicht mit Atazanavir, Efavirenz, Etravirin oder Ritonavir-geboosterten antiretroviralen Kombinationen gegeben werden.
- *HBV/HCV-Koinfektion:* Die Elimination des HCV kann zu einer HBV-Reaktivierung führen, so dass bei HCV/HBV-Koinfizierten der HBV-Replikationsstatus überwacht und gegebenenfalls eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B eingeleitet werden muss (siehe Kap. 6.4).

- *Organtransplantierte Patienten:* Besonders zu beachten sind Interaktionen mit immunsuppressiven Medikamenten.
- *Dekompensierte Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium B/C):* Die Therapie von Patienten mit dekompensierter HCV-assoziiierter Leberzirrhose kann zu einer Verbesserung der Leberfunktion mit niedrigerem MELD-Score führen und somit die Dringlichkeit einer Lebertransplantation reduzieren, kann aber auch zu schweren Nebenwirkungen führen. Proteaseinhibitor-basierte Therapien sind bei dekompensierter Leberzirrhose bzw. Dekompensation in der Vorgeschichte kontraindiziert.
- *Niereninsuffiziente Patienten:* Mit der Zulassung von Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) stand 2016 erstmals für die Genotypen 1 und 4 eine Therapieoption für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/Minute und Hämodialysepatienten zur Verfügung. Seit September 2017 können auch niereninsuffiziente Patienten der Genotypen 2, 3 und 5/6 mit Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) ohne Einschränkung therapiert werden. Eine Dosisanpassung ist für beide Kombinationstherapien nicht erforderlich. Für Sofosbuvir-haltige Kombinationen (Sovaldi®, Harvoni®, Eplclusa® und Vosevi®) besteht weiterhin keine Zulassung bei einer GFR < 30/Minute.
- *Kinder und Jugendliche:* Die derzeit einzige seit Juli 2017 für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassene Kombination ist Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Eine Dosisanpassung ist nicht vorgesehen. Die Zulassung erstreckt sich auf die Genotypen 1, 4, 5 und 6 (12 Wochen, bei kompensierter Zirrhose 24 Wochen oder 12 Wochen mit körperrgewichtsadaptiertem Ribavirin (< 47 kg: 15 mg/kg pro Tag, 47–49 kg: 600 mg, 50–65 kg: 800 mg, 66–74 kg: 1000 mg, ab 75 kg: 1200 mg/Tag; verteilt auf 2 Tagesdosen zusammen mit einer Mahlzeit), sowie Genotyp 3 bei kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer Vortherapie (24 Wochen mit körperrgewichtsadaptiertem Ribavirin). Gleichzeitig erfolgte die Zulassungserweiterung für Sofosbuvir (Sovaldi®) in Kombination mit körperrgewichtsadaptiertem Ribavirin für die Genotypen 2 und 3. Weitere Studien für Kinder < 12 Jahren laufen, für die ansonsten bis heute die einzig zugelassene Option in der Kombination von PEG-Interferon-alfa mit Ribavirin besteht (PegIntron® für Kinder ab 3 Jahren, Pegasys® ab 5 Jahren; häufige Nebenwirkung: Gewichtsverlust, Wachstumsverzögerung).
- *Resistenz-assoziierte Varianten:* Mit der Verfügbarkeit neuer DAA mit hoher Resistenzbarriere wird die Testung auf sogenannte Resistenz-assoziierte Aminosäuresubstitutionen (RAS) auch bei therapieerfahrenen Patienten nicht allgemein empfohlen. Bei PEG-IFN-erfahrenen Patienten des Genotyps 3 empfiehlt sich der Ausschluss der Y93H-RAS, bei deren Nachweis eine Therapie mit Vosevi® erfolgen sollte. Bei therapie-naiven Patienten mit Zirrhose und Genotyp 3 sollte bei Nachweis der Y93H-RAS eine Therapie mit Eplclusa® um Ribavirin ergänzt werden.

Therapie nach Genotypen

Abkürzungen (siehe auch Tab. 6.5.2): BOC (Boceprevir), EBR (Elbasvir), GLE (Glecaprevir), GZR (Grazoprevir), LDV (Ledipasvir), PEG-IFN (pegyliertes Interferon), PIB (Pibrentasvir), SOF (Sofosbuvir), TVR (Telaprevir), VEL (Velpatasvir), VOX (Voxilaprevir), RBV (Ribavirin).

Medikamentennamen:

Epclusa® (SOF/VEL) 100 mg/400 mg, 1 Tablette 1 × täglich

Harvoni® (LDV/SOF) 90 mg/400 mg, 1 Tablette 1 × täglich

Maviret® (GLE/PIB) 100 mg/40 mg, 3 Tabletten 1 × täglich

Vosevi® (SOF/VEL/VOX) 400 mg/100 mg/100 mg, 1 Tablette 1 × täglich

Zepatier® (EBR/GZR) 50 mg/100 mg, 1 Tablette 1 × täglich

Mit den verfügbaren DAAs (siehe Tab. 6.5.2) liegen die Ausheilungsraten (SVR) bei therapie-naiven Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, unabhängig vom Genotyp, bei deutlich über 90 %. Auch bei therapieerfahrenen Patienten werden ähnliche Ausheilungsraten erreicht. Eine Ausnahme bildet der Genotyp 3, wo nach Vorbehandlung oder bei Vorliegen einer Zirrhose etwas niedrigere Ausheilungsraten erreicht werden.

Aufgrund der anhaltenden Entwicklungen in der HCV-Therapie müssen vor jeder Therapieeinleitung die aktuellen Zulassungsdaten, Leitlinien, individuellen Voraussetzungen des Patienten (z. B. Medikamenteninteraktionen) und wirtschaftliche Aspekte (Rabattverträge) individuell berücksichtigt werden. Noch zugelassene, aber mittlerweile unwirtschaftliche oder weniger effektive Therapien, wie SOF + Daclatasvir oder SOF + RBV bei Genotyp 2 oder 3, sind hier nicht aufgeführt (Stand: Ende 2017).

Genotyp 1

Für die pangenotypisch wirksamen Kombinationen SOF/VEL und GLE/PIB hat die Unterscheidung der Subtypen 1a und 1b keine Bedeutung mehr.

Für therapie-naive Patienten ohne Zirrhose beträgt die Therapiedauer 8 Wochen für GLE/PIB, 12 Wochen bei SOF/VEL und ebenfalls 12 Wochen bei GZR/EBR (beim Genotyp 1a wird für GZR/EBR der Ausschluss viraler Resistenzen des NS5A-Gens an den Aminosäurepositionen 28, 30, 31, 58 und 93 empfohlen, bei deren Vorliegen eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen und die zusätzliche Gabe von Ribavirin erforderlich ist). Bei nicht vorbehandelten Frauen und therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit einer niedrigen Ausgangsviruslast < 6 Mio IU/ml, die nicht mit HIV koinfiziert sind, kann auch SOF/LDV für 8 Wochen erwogen werden. SOF/VEL/VOX hat für therapie-naive Patienten ohne Zirrhose die pangenotypische Zulassung für 8 Wochen, ist aber nicht wirtschaftlich und sollte in dieser Indikation daher nicht verordnet werden.

Bei mit PEG-Interferon + RBV vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose ist eine Therapie mit GLE/PIB für 8 Wochen (bei kompensierter Zirrhose für 12 Wochen), SOF/VEL für 12 Wochen oder GZR/EBR für 12 Wochen (Ausnahme: bei Genotyp 1a mit viralen NS5A-RAS 16 Wochen, siehe oben) möglich. Die Therapie mit SOF/LDV für 12 Wochen ist aufgrund der geltenden Rabattverträge gegenüber den oben ausgeführten Alternativen in der Regel nicht wirtschaftlich. Bei Vortherapie mit den Proteaseinhibitoren BOC/TVR kann SOF/VEL für 12 Wochen verordnet werden. GLE/PIB ist für die Behandlung von mit Protease- oder NS5A-Inhibitoren vorbehandelten Patienten nicht zugelassen, bei GZR/EBR sollte die zusätzliche Gabe von Ribavirin erwogen werden. Patienten, die eine SOF-haltige Therapie erhielten, können mit GLE/PIB für 8 Wochen (bei kompensierter Zirrhose: 12 Wochen) behandelt werden, ansonsten empfiehlt sich bei mit DAA vorbehandelten Pati-

enten mit oder ohne kompensierte Zirrhose eine Therapie mit VOX/VEL/SOF für 12 Wochen.

Genotyp 2

Die Standardtherapie bei therapienaiven oder mit PEG-IFN + RBV ± SOF vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose besteht aus GLE/PIB für 8 Wochen (mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen) oder SOF/VEL für 12 Wochen. Bei SOF/VEL Therapieversagern käme als einzige Option SOF/VEL/VOX für eine Retherapie infrage. Die Therapie mit SOF + RBV für 12 Wochen ist zwar weiterhin zugelassen, besitzt aufgrund der geringeren Effektivität und des höheren Preises aber keinen Stellenwert mehr.

Genotyp 3

Für diesen nach wie vor mit DAA am schwierigsten zu behandelnden Genotyp, insbesondere bei Vorliegen einer Zirrhose oder der Y93H-RAS, kann bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose GLE/PIB für 8 Wochen, bei kompensierter Zirrhose für 12 Wochen, eingesetzt werden. Bei mit PEG-IFN + RBV ± SOF vorbehandelten Patienten mit oder ohne kompensierte Zirrhose beträgt die zulassungskonforme Therapiedauer für diese Kombination 16 Wochen, was in der Regel gegenüber der Alternative SOF/VEL nicht wirtschaftlich ist. SOF/VEL wird bei therapienaiven oder mit PEG-IFN + RBV vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose für 12 Wochen verabreicht. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und Vorliegen der Y93H-RAS wird die zusätzliche Gabe von RBV empfohlen. Bei DAA-Therapieversagern mit oder ohne kompensierte Zirrhose sollte SOF/VEL/VOX für 12 Wochen verabreicht werden, im Falle einer Vortherapie mit NS5A-Inhibitoren ergänzt um RBV.

Genotyp 4

Für therapienaive oder -erfahrene (keine Vorbehandlung mit Protease- oder NS5A-Inhibitoren) Patienten ohne Zirrhose kann GLE/PIB für 8 Wochen verabreicht werden, bei kompensierter Zirrhose verlängert sich die Therapiedauer auf 12 Wochen. Die Therapiedauer für SOF/VEL beträgt unabhängig vom Fibrosegrad und der Vorbehandlung (keine DAA) 12 Wochen. Auch GZR/EBR für 12 Wochen stellt für therapienaive Patienten eine Option dar. Diese Kombination sollte bei negativen Prädiktoren wie einer Ausgangsviruslast > 800 000 IU/ml, Versagen einer Vortherapie und/oder einer kompensierten Leberzirrhose auf 16 Wochen verlängert werden, weshalb in diesen Fällen die oben aufgeführten Therapieoptionen in der Regel vorzuziehen sind. Bei DAA-Therapieversagen besteht die Indikation zur Therapie mit SOF/VEL/VOX.

Genotyp 5 und 6

Diese in Deutschland seltenen Genotypen werden mit GLE/PIB über 8 Wochen (keine Zirrhose) oder 12 Wochen (kompensierte Zirrhose) behandelt, auch nach Vortherapie mit PEG-IFN + RBV ± SOF. Alternativ kann SOF/VEL (oder SOF/LDV) über 12 Wochen verabreicht werden. Bei DAA-erfahrenen Patienten mit oder ohne kompensierte Zirrhose wird SOF/VEL/VOX über 12 Wochen empfohlen.

Der **Genotyp 7** wurde bisher nur bei wenigen Patienten aus Zentralafrika beschrieben, daher keine validierte Therapieempfehlung.

Dekompensierte Leberzirrhose

Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh-Stadium B oder C) sind Proteaseinhibitor-basierte Kombinationen (GLE/PIB, GZR/EBR, SOF/VEL/VOX) kontraindiziert. Die Indikation zur Lebertransplantation muss in jedem Fall überprüft und die Patienten gegebenenfalls zur Transplantation gelistet werden. Es muss dann abgewogen werden, ob die Therapie der HCV-Infektion unter Umständen besser erst nach der Transplantation erfolgen soll. Neuere Daten zeigen, dass bei Patienten mit einem MELD-Score über 18 vermehrt schwere Nebenwirkungen auftreten. Bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in der Vorgeschichte ist das HCC-Rezidivrisiko nach DAA-Therapie möglicherweise erhöht. Bei diesen Patienten ist eine besonders sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung essentiell und die Therapie an einem langfristigen Konzept auszurichten. Ein lebenslanges HCC- und Varizenscreening ist bei allen Patienten mit Leberzirrhose auch nach erfolgreicher HCV-Therapie erforderlich.

Patienten mit den Genotypen 1 oder 4–6 können mit SOF/VEL oder SOF/LDV mit RBV (bei Child-Pugh C mit niedriger RBV-Dosis von 600 mg/Tag beginnen) über 12 Wochen behandelt werden, bei RBV-Unverträglichkeit über 24 Wochen. Bei Genotyp 3 kann auch die Kombination aus SOF plus Daclatasvir erwogen werden. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, die mit einer DAA-haltigen Kombination vorbehandelt wurden, müssen mit SOF/VEL + RBV über 24 Wochen behandelt werden.

Perspektive

Vorrangige Ziele der HCV-Diagnostik und Therapie sind:

- mehr Neudiagnosen bisher unerkannter HCV-Infektionen
- eine weitere Verkürzung der Therapiedauer bei gleichzeitigem Verzicht auf Ribavirin auch bei schwierig zu behandelnden Patientengruppen
- Wichtig sind ferner die Verhinderung bzw. Re-Therapie von Neu- und Reinfektionen (bei Risikogruppen bis 50 % in 10 Jahren) durch Aufklärung und jährliche HCV-Tests (Direktnachweis des Erregers!) bei erfolgreich behandelten Patienten aus Risikogruppen, sowie das fortgesetzte Screening auf Komplikationen der Leberzirrhose auch bei „geheilten“ HCV-Patienten.

Literatur

AASLD. *HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C* (<http://www.hcvguidelines.org/>).

Asselah T, Boyer N, Saadoun D et al. *Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives*. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 47–57.

Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A et al. *Early Occurrence and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in HCV-related Cirrhosis Treated with Direct Acting Antivirals*. *J Hepatol* 2016; 65: 727–733.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153–194.

Häussinger D. *Erkrankungen der Leber: Hepatitis C*. In: Wolff TR, Wehrauch HP (Hrsg.): *Internistische Therapie: 2018/2019*. 22. Auflage, Elsevier Verlag, Amsterdam 2018.

- Majumdar A, Kitson MT, Roberts SK. *Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis*. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1276–1292.
- Pawlotsky JM. *Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens*. *Gastroenterology* 2016; 151: 70–86.
- Sarrazin C, Zeuzem S (Hrsg.). *Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C*. Dezember 2016 (Vorabpublikation): <http://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C et al. *Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource*. *Hepatology* 2014; 59: 318–327.
- Zeuzem S. *Therapieoptionen bei Hepatitis C*. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 11–21. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html

6.6 Hepatitis D

Definition

Die Hepatitis D ist eine Infektionskrankheit, die nur als Ko- oder Superinfektion einer Hepatitis B-Infektion vorkommen kann. Erreger ist das Hepatitis D-Virus, ein Virusoid mit einem Genom von knapp 1700 Nukleotiden aus zirkulärer ssRNA mit negativer Polarität als einzigem Vertreter der Gattung Deltavirus, das für Zelleintritt und Assemblierung neuer Viruspartikel das HBs-Antigen benötigt. Die HBV/ HDV-Koinfektion ist die am schwersten verlaufende Virushepatitis und geht einem besonders hohen Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms einher.

Übertragung

Die Übertragung des Virus erfolgt parenteral. Für die Prognose des Patienten ist von Bedeutung, ob die Infektion mit dem Hepatitis D-Virus gleichzeitig mit dem Hepatitis B-Virus (Simultan-oder Koinfektion) oder nachträglich (Superinfektion) erfolgt. Die HDV-Superinfektion verläuft in etwa 5 % der Fälle fulminant und wird fast immer chronisch (häufig mit rascher Zirrhoseentwicklung). Die HBV-HDV Simultaninfektion heilt dagegen in 90–95 % der Fälle aus, weist aber im Vergleich zur Hepatitis B-Monoinfektion einen aggressiveren Verlauf auf und verläuft in zwei Schüben, wobei der erste durch HBV, der zweite durch HDV bedingt ist. Die Symptome/ Klinik gleichen ansonsten denen der Hepatitis B-Infektion (siehe Kap. 6.4).

Diagnose

Bei HBsAg-positiven Patienten muss bei Erstdiagnose eine HDV-Infektion durch Bestimmung von HDV-Antikörpern ausgeschlossen werden. Falls HDV-AK nachweisbar sind, muss die HDV-RNA mittels RT-PCR bestimmt werden. Die gesetzliche Meldepflicht ist zu beachten.

Therapie

Die Therapie mit pegyliertem Interferon (Pegasys® 180 µg/Woche oder PegIntron® 1,5 µg/kg Körpergewicht) über mindestens 12 Monate führt bei bis zu 1/3 der Patienten zu einer dauerhaften Viruseliminationsrate. Ansonsten erfolgt die Therapieindikation bei HBV/HDV-Koinfizierten nach den gleichen Kriterien wie bei HBV-Monoinfizierten (siehe Kap. 6.4). In mehr als der Hälfte der HBs-Ag-positiven Patienten, bei denen 6 Monate nach Interferontherapie kein Hepatitis D-Virus mehr nachweisbar war, konnte im Verlauf mindestens einmal virale RNA nachgewiesen werden, weshalb das Konzept eines anhaltenden viralen Ansprechens 6 Monate nach Therapieende (SVR 24, in Analogie zur HCV) bei der HDV-Infektion ein unzuverlässiger Prädiktor für eine Viruseradikation ist. Das verlässlichste Kriterium hierfür ist die Clearance des HBs-Antigens. Im Falle einer HBV-Reaktivierung nach Interferontherapie sollte daher eine orale antivirale HBV-Therapie fortgeführt werden. Auch eine Verlängerung der Therapiedauer mit pegyliertem Interferon von 48 auf 96 Wochen in Kombination mit Tenofovir führte zu keiner verbesserten Heilungsrate. Die Entwicklungsmöglichkeiten neuer Therapieoptionen sind durch die Besonderheiten des Hepatitis D-Virus mit nur wenigen Angriffspunkten für antivirale Strategien beschränkt. Studien mit Prenylierungs- bzw. HBV-Entry-Inhibitoren (Lonafarnib, Myrcludex) an geringen Fallzahlen lassen keine Durchbrüche erhoffen, so dass die Primärprophylaxe durch eine Impfung gegen Hepatitis B bis auf weiteres am sichersten vor einer HDV-Koinfektion schützt. Gegen eine Superinfektion mit HDV bei vorbestehender chronischer HBV-Infektion kann lediglich die Elimination des HBs-Antigens schützen. Ein HBs-Antigen-Carrierstatus ohne HBV-Virämie stellt bei HDV-Koinfektion keine Indikation zur Therapie mit einem Nukleos(t)id-Analogon dar. Eine Impfung gegen das Hepatitis D-Virus existiert nicht.

Die Lebertransplantation muss wie bei anderen chronischen Hepatitiden bei fortgeschrittener Leberzirrhose und/oder hepatozellulärem Karzinom als Therapieoption erwogen werden, Abstoßungs- und Reinfektionsrate sind niedriger als bei der HBV-Monoinfektion.

Literatur

- Erhardt A, Gerlich W, Starke C et al. *Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b*. Liver Int 2006; 26: 805–810.
- Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G et al. *Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta*. Hepatology 2014; 60: 87–97.
- Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. *Hepatitis delta virus*. Lancet 2011; 378: 73–85.
- Rizzetto M. *The adventure of delta*. Liver Int 2016; 36: 135–140.
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN et al. *Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta*. N Engl J Med 2011; 364: 322–331.

6.7 Hepatitis E

Definition

Die Hepatitis E ist eine virale Infektionserkrankung des Menschen, die durch das Hepatitis E-Virus verursacht wird. Beim Hepatitis E-Virus handelt es sich um ein 32–34 nm großes Plusstrang-RNA-Virus aus der Familie der Hepeviridae, das erst 1983 beschrieben wurde.

Übertragung

Die Erkrankung hat eine Inkubationszeit von 3 bis 10 Wochen, die Übertragung erfolgt je nach Genotyp typischerweise fäkal-oral oder über die Nahrung. Eine Übertragung durch Blutprodukte wurde ebenfalls dokumentiert. Nach durchgemachter Infektion besteht nur ein vorübergehender Schutz vor Neuinfektionen, mehrfache Infektionen sind möglich. Die Erkrankung ist endemisch in Südostasien und Indien (Genotyp 1) sowie Mittelamerika (Genotyp 2).

Die autochthone Form in Europa (Genotyp 3) wird insbesondere zoonotisch übertragen, vorwiegend über unzureichend gegartes Wild- und Schweinefleisch (Anamnese!). Genotyp 4 ist in Ostasien (China, Japan, Vietnam) häufig, in Afrika finden sich v.a. die Genotypen 1 und 2, die strikt human-pathogen sind und meist über fäkal kontaminiertes Trinkwasser und Nahrung übertragen werden. Die Antikörperprävalenz unter Erwachsenen in Deutschland beträgt 16,8 %, mit geschätzt etwa 300 000 Infektionen pro Jahr. Höhere Seroprävalenzen finden sich bei Landwirten (bis 50 %) und i.v.-Drogenabhängigen (60 %).

Symptome/Klinik

Klinisch ist die Hepatitis E nicht von einer Hepatitis A zu unterscheiden, es finden sich jedoch etwas häufiger fulminante Verläufe (0,5 bis 4 % der Fälle) und eine fehlende lebenslange Immunität. Ein asymptomatischer Verlauf ist häufig („stille Feiung“). Vor allem bei schwangeren Patientinnen und insbesondere im 3. Trimenon können beim Genotyp 1 jedoch in bis zu 30 % der Fälle fulminante Verläufe auftreten. Ein Einfluss einer Schwangerschaft auf den Verlauf der Infektion bei dem hierzulande häufigen Genotyp 3 wurde bisher nicht beschrieben. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 42 (19–75) Tage. Initial kommt es zu grippeartigen Symptomen, Übelkeit und Diarrhoen, gefolgt von Hepatitis-assoziierten Symptomen mit Ikterus, Stuhlfärbung und Dunkelfärbung des Urins über etwa 4 Wochen. Der Leberwertanstieg entspricht dem hepatitisartigen Muster mit führender ALT-Erhöhung und Hyperbilirubinämie. Nach etwa 6 Wochen normalisieren sich die Laborwerte wieder. Auch atypische Verlaufsformen insbesondere mit neurologischen Manifestationen (Guillain-Barré-Syndrom, Meningitis, Neuralgien) wurden beschrieben.

Bis vor einiger Zeit ging man davon aus, dass eine Chronifizierung nicht stattfindet. Bei Immunsupprimierten wurden jedoch zahlreiche Fälle einer chronischen HEV-assoziierten Hepatitis mit Verläufen bis zur Entwicklung einer Zirrhose oder eines protrahierten Leberversagens beschrieben.

Diagnose

An eine Hepatitis E sollte bei einer typischen Reiseanamnese (Indien, Südostasien, Mittel- und Südamerika, Afrika, Mittelmeerregion) gedacht werden (überwiegend Genotyp 1 und

2). Fälle von autochthonen Übertragungen (Genotyp 3, seltener 4) sind wahrscheinlich viel häufiger als bislang angenommen und sollten insbesondere bei immunsupprimierten Patienten differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Der wichtigste Risikofaktor für eine Hepatitis E in Deutschland ist der Verzehr von unzureichend gegartem Fleisch, insbesondere vom Schwein und Wild.

Bei Erkrankung sind HEV-Antikörper nachweisbar. IgM-Antikörper zeigen die Akutinfektion an, IgG-Antikörper können nach Ausheilung über mehrere Jahre persistieren. Bei entsprechendem Verdacht muss aufgrund der relativ geringen Sensitivität des Antikörpernachweises der Direktnachweis des Erregers mithilfe von Nukleinsäure-Amplifikationstechniken erfolgen, insbesondere bei Immunsupprimierten, bei denen der Antikörpertest falsch negativ ausfallen kann. Der Erregernachweis im Stuhl gelingt nur während der akuten Phase (etwa 1 Woche vor bis 4 Wochen nach Beginn des Ikterus), in dieser Zeit besteht Kontagiosität.

Therapie und Prophylaxe

Die Therapie ist symptomatisch. Bei immunsupprimierten Patienten kann eine Reduktion der Immunsuppression mit Tacrolimus in einigen Fällen die Ausheilung begünstigen, Mycophenolatmofetil scheint die Virusreplikation hingegen eher zu hemmen. Eine Therapie mit PEG-Interferon-alpha über mehrere Monate kann zur Ausheilung führen, ist aber aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen bei Organtransplantierten problematisch. Eine hohe und anhaltende Ausheilungsrate, allerdings bei kleinen Fallzahlen, wurde mit Ribavirin in einer Dosis von 600 bis 1000 mg täglich über 3 bis 5 Monate erreicht. Ein Therapieversagen unter Ribavirin-Monotherapie kann jedoch durch eine mutagene Wirkung des Ribavirin auf das Hepatitis E-Virus ausgelöst werden, die die Replikationsrate des Virus beschleunigt und zu tödlichen Komplikationen bei Fortsetzung der Ribavirin-Therapie führen kann. Bei Anstieg der Viruslast unter Ribavirin sollte die Therapie deshalb abgesetzt werden.

In China wird seit 2012 ein Impfstoff (Hecolin®) angeboten (3 Impfungen innerhalb eines halben Jahres), der allerdings nur gegen den Genotyp 1 wirksam ist und einen Impfschutz von über 80 % bietet, der mehrere Jahre anhält.

Ein Screening von Blutprodukten gegen HEV wird diskutiert, aber bisher nicht flächendeckend durchgeführt. Ansonsten bietet, wie bei Hepatitis A, eine konsequente Expositionsprophylaxe, insbesondere bei Schwangeren, einen Schutz gegen eine Hepatitis E-Infektion. Die gesetzliche Meldepflicht (analog zu HAV) spätestens 24 Stunden nach erlangter Kenntnis muss beachtet werden.

Literatur

Debing Y, Moradpour D, Neyts J et al. *Update on Hepatitis E Virology: Implications for Clinical Practice*. J Hepatol 2016; 65: 200–212.

Hewett PE, Ijaz S, Brailsford SR et al. *Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England*. Lancet 2014; 384: 1766–73.

Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. *Hepatitis E*. N Engl J Med 2012; 367: 1237–1244.

Kamar N, Izopet J, Tripon S et al. *Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients*. N Engl J Med 2014; 370: 1111–1120.

Pischke S, Hardtke S, Bode U et al. *Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience*. Liver Int 2013; 33: 722–726.

Pischke S, Behrendt P, Bock CT et al. *Hepatitis E in Germany – an under-reported infectious disease*. Dtsch Ärztebl Int 2014; 111: 577–583.

Pische S, Hartl J, Pas SD et al. *Hepatitis E virus: Infection beyond the liver?* J Hepatol 2017; 66: 1082–1085.

Todt D, Gisa A, Radonic A et al. *In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome*. Gut 2016; 65: 1733–43.

Zhang J, Zhang XF, Huang SJ et al. *Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine*. N Engl J Med 2015; 372: 914–922.

<http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HepatitisE/HepatitisE.html>

6.8 Nichtalkoholische Fettleberkrankheit

Definition

Die nichtalkoholische Fettleberkrankheit (NAFLD) ist eine klinisch-histopathologische Entität von Erkrankungen, deren histologisches Bild einer Fettleber entspricht, für die Alkohol oder andere Ursachen einer sekundären Steatose als pathogenetischer Faktor jedoch ausgeschlossen werden können. Auf der Grundlage des klinischen und histologischen Bilds werden folgende Entitäten voneinander abgegrenzt:

- Fettleber mit und ohne erhöhte Transaminasen
- Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)
- NASH-Zirrhose.

Charakteristisch ist hierbei das Vorliegen einer überwiegend makrovesikulären Lipidakkumulation der Hepatozyten. Die NASH grenzt sich von der reinen Fettleber durch den histologischen Nachweis gemischtzelliger entzündlicher Infiltrate in den Leberläppchen ab. Außerdem finden sich ballonierte Hepatozyten als morphologisches Kriterium einer Leberzellschädigung.

Ätiologie/Pathogenese

Bei der Pathogenese der NAFLD spielen Insulinresistenz und Übergewicht mit Bewegungsmangel und erhöhter Kalorienzufuhr eine zentrale Rolle. Zu beachten ist, dass in der Mehrzahl früher publizierter Studien zur Häufigkeit der NAFLD ein moderater Alkoholkonsum (20–30 g/Tag) nicht als Ausschlusskriterium galt, jedoch bereits ein Alkoholkonsum von 25 g/Tag das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose um einen Faktor 2 bis 3 erhöht.

Als Ursache für die Fetteinlagerung wird der Entwicklung einer Insulinresistenz eine wesentliche Bedeutung beigemessen. Die Lipidakkumulation sensibilisiert den Hepatozyten für eine Schädigung durch Noxen (oxidativer Stress, proinflammatorische Zytokine). Dies führt zur Entwicklung einer progredienten Leberschädigung mit Entstehung entzündlicher Infiltrate (NASH), die wiederum die Fibrogenese mit Übergang zur Zirrhose bedingen. Insbesondere das Rauchen ist bei NAFLD mit einer Progression der Fibrose assoziiert, während moderater Kaffeeconsum einen protektiven Effekt aufweist. Auch eine relevante genetische Prädisposition besteht (insbesondere Polymorphismen des *PNPLA3*-Gens (rs738409, p.I148M), des *TM6SF2*-Gens (rs58542926, p.E167M), des *MBOAT7*-Gens (rs641738)). Mit zunehmender Anzahl an Risikoallelen in den drei NAFLD-assoziierten Genen *PNPLA3*, *TM6SF2* und *MBOAT7* steigt das Risiko für eine signifikante Erhöhung des hepatischen Triglyceridgehaltes sowie für einen Anstieg der Transaminasen. Die NASH wird bei homozygotem Vorliegen des *PNPLA3*-Polymorphismus von manchen Autoren auch als „PASH“ bezeichnet.

Den Überlegungen zur Pathogenese entsprechend, steigt die Prävalenz der Fettleber bzw. NASH mit zunehmendem Körpergewicht an. So findet sich bei 10–15 % der Normgewichtigen eine Fettleber und bei 3 % eine NASH, während bei Übergewichtigen 70–80 % eine Fettleber und 15–20 % eine NASH aufweisen. Die Prävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung liegt weltweit bei etwa 20–30 %, wobei Männer insgesamt eine höhere Prävalenz aufweisen.

Neben dem Übergewicht gelten weitere Komponenten des metabolischen Syndroms wie Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertriglyceridämie als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer NAFLD. Die NAFLD wird als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms gesehen, kann jedoch auch unabhängig davon auftreten. Auch ein Einfluss des Stuhl-Mikrobioms auf die Entwicklung einer Fettleber wurde beschrieben. Darüber hinaus stellt die NAFLD einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar.

Die Entwicklung einer sekundären Steatosis hepatis kann mit folgenden Störungen assoziiert sein:

- Rascher Gewichtsverlust (Mangelernährung) oder -anstieg
- Längerfristige total-parenterale Ernährung
- Abdominalchirurgische Eingriffe mit ausgedehnter Dünndarm-Resektion, Anlage eines jejunalen Bypass oder Gastroplastie bei extremer Adipositas
- Medikamente oder Toxine, hierbei insbesondere Amiodaron, Methotrexat, Tamoxifen oder Glukokortikoide
- Weitere Ursachen wie Lipodystrophie, A- oder Hypobetalipoproteinämie, bakterielle Fehlbesiedlung z. B. bei intestinalen Divertikeln

Symptome/Klinik

Die klinische Symptomatik ist abgesehen von den Stadien der fortgeschrittenen NASH-bedingten Leberschädigung meistens asymptomatisch oder unspezifisch:

- Abgeschlagenheit und Müdigkeit
- gelegentlich schwer zu beschreibende Schmerzen im oberen rechten Quadranten des Abdomens, gegebenenfalls Symptome des metabolischen Syndroms

- Pruritus, Anorexie, Übelkeit sowie Ikterus als Anzeichen einer fortgeschrittenen Leberschädigung
- bei der fortgeschrittenen NASH-Zirrhose: Aszites, Anasarka, Varizenblutungen bzw. Zeichen der hepatischen Enzephalopathie (als Zeichen der dekompensierten Leberzirrhose).

Diagnose

Die Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen einer Fettlebererkrankung folgt im Wesentlichen dem in Kapitel 6.1 geschilderten Algorithmus zum Vorgehen bei erhöhten Leberwerten. Neben dem Ausschluss anderweitiger Ursachen, insbesondere Alkohol, zielt das Vorgehen auf das Erkennen von Risikofaktoren für eine Progression der Erkrankung sowie das Erkennen fortgeschrittener Stadien ab. Ein systematisches Screening bei Angehörigen von Patienten wird bislang nicht empfohlen. Bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms oder sonographischem Nachweis einer Leberverfettung sollte hingegen eine weiterführende NAFLD-Diagnostik erfolgen, umgekehrt ebenfalls bei persistierend erhöhten Leberwerten.

1. Anamnese und körperliche Untersuchung

- Kein oder allenfalls geringer Alkoholkonsum (< 40 g/Woche)
- Adipositas (bei 30 bis 100 % der Patienten)
- Hepatomegalie (50 %)
- Zeichen der chronischen Lebererkrankung
- Bei fortgeschrittener Zirrhose (siehe Kap. 6.25 und Kap. 6.26): Ikterus, Ödeme bis hin zu Anasarka, Zeichen der portalen Hypertension.

2. Labor

- Transaminasenerhöhung (50–90 %) um das Ein- bis Vierfache der oberen Normgrenze, meist mit führender ALT
- Erhöhung der γ GT (seltener der AP)
- Bei Zirrhose: Erniedrigung des Serum-Albumins und erhöhter INR (Quick-Wert erniedrigt), Bilirubinanstieg in der Regel erst spät im Verlauf
- Bei 30–50 % der Patienten mit NAFLD Diabetes mellitus oder eine pathologische Glukosetoleranz
- Häufig ist eine Hypertriglyceridämie (im Nüchternblut!, bei 20–80 %) als Merkmal des metabolischen Syndroms
- Niedrigtitrig positive ANA bei 10–25 % der Patienten
- Gentestung auf Polymorphismen (rs738409: *PNPLA3*-p.I148M, gegebenenfalls rs58542926: *TM6SF2*-p.E167K, rs641738: *MBOAT7*)

3. Sonographie

- Sensitivität für das Vorliegen einer NAFLD untersucherabhängig bis zu 83 % und Spezifität bis zu 100 %
- Echoreiche Leberparenchymtextur (Leberparenchym im Vergleich zum Nierenparenchym deutlich echogener)
- Distale Schallauslöschung sowie unscharfe, verschwommene Gefäßzeichnung

- Gegebenenfalls sonographische Zeichen der Zirrhose
- Zur Herdabklärung bei beispielsweise inhomogener Leberverfettung gegebenenfalls eine kontrastmittelgestützte (KM) Sonographie oder eine komplementäre Schichtbildung mittels KM-CT oder KM-MRT indiziert
- Eine exakte Quantifizierung des Fettgehaltes mittels MR-Spektroskopie ist möglich, jedoch in der Routinediagnostik bislang nicht etabliert

4. Elastographie

- Transiente Elastographie: nichtinvasive Messung des Leberfibrosestadiums mit einer diagnostischen Genauigkeit > 80 % für eine signifikante Fibrose und > 90 % für eine bestehende Zirrhose
- Falsch-positive Ergebnisse bei Adipositas sind möglich (Reduktion durch Verwendung von XL-Sonden bei der Fibroscan®-Messung)
- Unterscheidung zwischen blander Fettleber und NASH mittels nichtinvasiver elastometrischer Verfahren (siehe Kap. 7.3) ist nicht möglich
- Ultraschallbasierte Controlled Attenuation Parameter-Messung (siehe Kap. 7.4) erlaubt eine zumindest semiquantitative nichtinvasive Bestimmung des Steatosegrades.

5. Leberbiopsie

- Führendes histologisches Merkmal der NAFLD: Makrovesikuläre Fetteinlagerungen in Hepatozyten mit Verlagerung des Zellkerns nach peripher
- Bei der NASH (ausschließlich histologisch feststellbar) zusätzlich:
 - ballonierende Degeneration von Hepatozyten
 - lobuläre gemischtzellige Infiltrate
 - gegebenenfalls Mallory-Bodies und eine perisinusoidale Fibrose

Eine Leberbiopsie kann also insbesondere zur Abgrenzung konkurrierender Ätiologien, sowie zur Unterscheidung einer NASH von einer prognostisch günstigen einfachen Fettleber erwogen werden. Aufgrund der zu erwartenden Zulassung medikamentöser Therapien der NAFLD spielen solche Erwägungen in Zukunft möglicherweise eine größere Rolle.

6. Komorbiditäten

- Bei nachgewiesener NAFLD sollen Begleiterkrankungen ausgeschlossen und gegebenenfalls einer weiteren Evaluation zugeführt werden (insbesondere kardiovaskuläre Risiken)
- Bei NASH-Zirrhose: Früherkennungsuntersuchungen, insbesondere ein HCC- und Ösophagusvarizenscreening
- Bei NAFLD und fortgeschrittener Fibrose bzw. NASH soll je nach Vorliegen weiterer Risikofaktoren (z. B. des PNPLA3-I148M-Polymorphismus) gemäß aktueller S3-Leitlinie ebenfalls alle 6 Monate ein HCC-Screening angeboten werden.

Therapie

1. Nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen

Grundlage der Therapie der NAFLD ist nach wie vor eine Lebensstil-Modifikation. Diese Ansätze zielen auf eine Reduktion der Insulinresistenz und des kardiovaskulären Risikos ab:

- Eine dem Ernährungsbedarf angepasste Kalorienzufuhr, ausgewogene Ernährung
- Regelmäßige Bewegung (empfohlen: Ausdauersport von mindestens 200 Minuten/Woche; bei kardiovaskulärer Begleiterkrankung gegebenenfalls zuvor sportmedizinische Beratung)
- Gewichtsreduktion von 7–10 % (max. 0,5–1 kg pro Woche)
- Eine zu rasche Gewichtsabnahme muss vermieden werden, da hierdurch ein gegenläufiger Effekt mit vorübergehender Verschlechterung einer NASH provoziert werden kann.
- Verzicht auf Rauchen, Alkohol (insbesondere bei NASH-Zirrhose)
- Bei Adipositas II° (BMI > 35 kg/m²) kann bei Versagen einer konservativen Therapie, die eine Ernährungsberatung beinhalten muss, eine bariatrische Maßnahme zur Gewichtsreduktion diskutiert werden
- Leitliniengerechte Behandlung der Komorbiditäten des metabolischen Syndroms (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Erhöhtes Risiko für medikamentös induzierte Hepatotoxizität, insbesondere von Paracetamol, bei Patienten mit Fettleber beachten

Primärprophylaktische Maßnahmen:

- Impfung gegen Hepatitis A und B
- bei Patienten mit Leberzirrhose sind die gemäß STIKO empfohlenen Impfungen, insbesondere gegen Influenza und Pneumokokken, durchzuführen

2. Pharmakotherapie

Bislang existieren keine Medikamente, die speziell für die Behandlung der NAFLD zugelassen sind.

- Ursodesoxycholsäure (UDCA), Vitamin E, Betain oder Silymarin können aufgrund der existierenden Datenlage zur Therapie der NAFLD nicht allgemein empfohlen werden. Für Betain (2 × 2,5–5 g/Tag) legen zwei Studien einen positiven Effekt auf Transaminasen und Histologie nahe, die im Einzelfall bei unzureichendem Ansprechen auf nichtmedikamentöse Maßnahmen einen Therapieversuch rechtfertigen können.
- Bei signifikanter Gewichtsabnahme durch diätetische oder bariatrische Maßnahmen: Gallensteinprophylaxe mit UDCA (1 × 250–500 mg/Tag) empfohlen.
- Statine können auch bei erhöhten Leberwerten unter Beachtung der Kontraindikationen im Rahmen der lipidsenkenden Therapie eingesetzt werden.
- Für Metformin konnte eine signifikante Verbesserung der Transaminasen belegt werden sowie ein nicht-signifikanter Vorteil hinsichtlich Inflammation und Fibrose. Ein präventiver Effekt im Hinblick auf die Entwicklung von hepatozellulären Karzinomen wird diskutiert. Sein Einsatz ist daher unter Beachtung der Kontraindikationen bei adipösen Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus indiziert; auch bei Patienten mit kompensierter Zirrhose im Stadium Child-Pugh A ist der Einsatz gerechtfertigt.
- Thiazolidindione sind PPAR γ -Agonisten und verbessern die Insulinsensitivität. Für Pioglitazon (30 mg/Tag) oder Rosiglitazon (2 × 4 mg/Tag) konnte in kleinen kontrol-

lierten Studien neben einer signifikanten Verbesserung der Transaminasen im Falle von Pioglitazon auch eine Besserung der Histologie demonstriert werden. Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils (Gewichtszunahme, Hepatotoxizität) bestehen jedoch Vorbehalte gegen einen Einsatz dieser Substanzklasse allein zur Therapie der NAFLD.

- Kürzlich konnte erstmals in einer multizentrischen doppelblinden randomisierten Studie (FLINT) eine Verbesserung des Fibrosestadiums durch den FXR-Agonisten Obeticholsäure gezeigt werden. Allerdings fand sich auch eine Verschlechterung des Lipidprofils (Anstieg des LDL- und Abfall des HDL-Cholesterins) sowie Pruritus als häufige unerwünschte Nebenwirkung, so dass das Ergebnis der aktuell laufenden REGENERATE-Phase III-Studie abgewartet werden muss, bevor eine abschließende Bewertung dieser Substanz für die Behandlung der NASH erfolgen kann.
- Weitere pharmakologische Substanzen werden derzeit in Phase II- und Phase III-Studien getestet (z. B. der FXR-Agonist Obeticholsäure, der GLP1-Agonist Liraglutid, der PPARα/δ-Agonist Elafibranor, der CCR2/CCR5-Inhibitor Cenicriviroc).

Aufgrund des variablen und langfristigen Verlaufs der Erkrankung besteht die Herausforderung darin, klinisch relevante Endpunkte oder Surrogatparameter für pharmakologische Therapien zu definieren, die sicherstellen, dass die Mehrzahl der medikamentös behandelten Patienten von der Therapie profitiert.

Literatur

- Castera L, Vilgrain V, Angulo P. *Noninvasive evaluation of NAFLD*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10: 666–675.
- Dröge C, Häussinger D, Keitel V. *Genetic variants in adult liver diseases*. Z Gastroenterol 2015; 53: 1436–1446.
- EASL-EASD-EASO. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Obes Facts 2016; 9: 65–90.
- Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F et al. *Perspectives on treatment for nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology 2016; 150: 1835–1848.
- Malek NP, Schmidt S, Huber P et al. *Clinical practice guideline: The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 101–106.
- Musso G, Cassader M, Gambino R. *Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies*. Nat Rev Drug Discov 2016; 15: 249–274.
- Neuschwander-Tetri BA et al. & NASH Clinical Research Network. *Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet 2015; 385: 956–965.
- Roeb E, Steffen HM, Bantel H et al. & DGVS-Leitlinienkomitee. *S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen*. Z Gastroenterol 2015; 53: 668–723.
- Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE et al. *Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology 2011; 54: 344–353.

6.9 Alkoholische Lebererkrankung

Definition

Durch den Konsum von Alkohol bedingte Lebererkrankung. Basierend auf klinischen und histologischen Kriterien werden drei Formen der alkoholbedingten Lebererkrankungen unterschieden, wobei Kombinationen häufig sind:

- Fettleber mit und ohne erhöhte Transaminasen
- Alkoholische Hepatitis (ASH)
- Alkoholbedingte Fibrose bzw. Zirrhose.

Überlappungen zur nichtalkoholischen Fettleberkrankheit (siehe Kap. 6.8) sind häufig.

Ätiologie/Pathogenese

Alkoholabbau und alkoholbedingte Veränderungen des Metabolismus

- Ethanol wird über die Alkoholdehydrogenase (ADH) zu Acetaldehyd und in einem weiteren Schritt über die in den Mitochondrien lokalisierte Acetaldehyd-Dehydrogenase (ALDH) zu Acetat abgebaut.
- Eine Akkumulation von Acetaldehyd infolge eines Polymorphismus des *ALDH2*-Gens ist bei Asiaten für die dort häufige Flush-Symptomatik bereits nach geringem Alkoholkonsum verantwortlich.
- Neben der Leber verfügt auch der Magen über ADH-Aktivität, über die knapp 10 % des konsumierten Alkohols metabolisiert werden. Die gastrale ADH-Aktivität ist bei Frauen niedriger als bei Männern. Bei Frauen erreichen daher bei gleicher Ethanolbelastung höhere Ethanolmengen die Leber über die Portalvene.
- Ethanol wird teilweise über das mikrosomale enzymatische alkoholabbauende Enzymsystem (MEOS = *microsomal ethanol oxidizing system*) abgebaut. Die Metabolisierung von Alkohol über diesen alternativen Weg führt zur Bildung von Sauerstoffradikalen, denen unter anderem eine pathogenetische Bedeutung für die Entstehung der alkoholinduzierten Leberschädigung zugesprochen wird. Chronischer Alkoholkonsum induziert den Abbauweg über das MEOS.
- Eine spezifische Komponente des MEOS, die durch Alkohol induziert wird, ist die Cytochrom P450 2E1-Monooxygenase (CYP2E1). Polymorphismen der CYP2E1 korrelieren einerseits mit Differenzen in der individuellen Empfindlichkeit für die Entwicklung einer alkoholischen Lebererkrankung. Andererseits verstärkt CYP2E1 die Metabolisierung von Paracetamol (siehe Kap. 6.10) in hochtoxische Metabolite. Letzteres könnte das unter Einfluss von Alkohol dramatisch erhöhte Risiko der Entwicklung eines akuten Leberversagens erklären, das gelegentlich auch schon unter therapeutischen Paracetamoldosen auftreten kann.
- Darüber hinaus bewirkt Ethanol eine Beeinflussung des Leberstoffwechsels, u. a. Hemmung der Glukoneogenese, Fettsäureoxidation und Proteolyse. Die erhöhte Wasser-, Fett- und Proteineinlagerung in die Zelle führt zur Hepatomegalie und Steatose.

Histopathologisches Kennzeichen der alkoholinduzierten Lebererkrankung ist die Prädominanz perizentraler Veränderungen. Dieses zentrizonale Schädigungsmuster divergiert von anderen Formen der Leberschädigung, insbesondere durch hepatotrope Viren, die bevorzugt zu periportalen Schädigungsmustern führen.

Folgende Aspekte zur *Pathogenese alkoholinduzierter Lebererkrankungen* werden diskutiert:

- Zentrilobuläre Hypoxie: Entwicklung einer relativen Hypoxie in einer die Zentralvene umgebenden Zone aufgrund des vergleichsweise hohen Sauerstoffverbrauchs während des Alkoholabbaus.
- Infiltration und Aktivierung neutrophiler Granulozyten infolge der Freisetzung chemotaktischer Mediatoren wie IL-8 und Metaboliten der Arachidonsäure.
- Alkoholinduzierte Erhöhung der Darmpermeabilität für Bakterienbestandteile mit konsekutiver Aktivierung von Makrophagen.
- Aktivierung und Proliferation leberständiger Makrophagen mit Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen und Thromboxan.
- Bildung von Addukten durch kovalente Bindung von Acetaldehyd und Hydroxyethyl-Radikalen an Proteine, die hierdurch als Neoantigene wirksam werden.

Während eine Leberverfettung bei längerfristigem Alkoholkonsum obligat auftritt, kommt es nur bei 30–40 % aller Alkoholiker zu schwereren Formen der Leberschädigung, wie zur alkoholinduzierten Hepatitis (ASH) mit Fortschreiten zur Zirrhose (in etwa 10–15 % der Fälle; siehe auch Kap. 6.25).

Hier sind neben der Alkoholmenge auch genetische Faktoren von relevanter Bedeutung, z. B.:

- weibliches Geschlecht
- Polymorphismen im TNF α -Promoter
- bestimmte HLA-Genotypen wie HLA-B8, HLA-B15 bzw. HLA-DR4 oder
- auch der für die nichtalkoholische Fettleber relevante I148M-Polymorphismus des *PNPLA3*-Gens (siehe Kap. 6.8) hat neueren Studien zufolge einen erheblichen Einfluss auf die Progression einer alkoholischen Lebererkrankung zur Leberzirrhose.
- Varianten in den Genen *TM6SF2* und *MBOAT7* sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko der Progression zur Zirrhose verbunden.

Darüber hinaus geht eine parallel bestehende chronische HCV-Infektion oder eine Adipositas mit einer ungünstigeren Prognose alkoholbedingter Lebererkrankungen einher.

Symptome/Klinik

Die alkoholische Fettleber bleibt, abgesehen von einer Hepatomegalie, in der Regel asymptomatisch. Die alkoholische Fettleberhepatitis ohne und mit Fibrose umfasst ein breites Spektrum von asymptomatischen bis hin zu schweren ikterischen Verläufen und akutem Leberversagen (siehe Kap. 6.29) mit potenziell letalem Ausgang. Das Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden einer alkoholinduzierten

Leberzirrhose ist hoch, insbesondere bei Homozygotie des I148M-PNPLA3-Polymorphismus.

Diagnose

■ Anamnese und körperliche Untersuchung

- Sorgfältige Alkoholanamnese (kritische tägliche Alkoholmenge: Männer > 20 g/Tag; Frauen > 10 g/Tag).
 - Dies entspricht einem 1/4 bzw. 1/8 Liter Wein.
 - Täglicher Konsum geht mit einem erhöhten Risiko für alkoholbedingte Leberschädigungen einher.
 - Die individuell verträgliche Alkoholmenge ist bei Vorbestehen anderer Lebererkrankungen (z. B. chronische Virushepatitis, hereditäre Hämochromatose, NASH) deutlich reduziert!
- Hepatomegalie
- Bei schweren Verlaufsformen: Ikterus, Dunkelfärbung des Urins.
- Hautzeichen der chronischen Lebererkrankung wie Spider naevi oder Palmarerythem.
- Bei fortgeschrittener Zirrhose oder schwerer alkoholischer Fettleberhepatitis: Generalisierte Ödeme bis hin zur Anasarka, Zeichen der portalen Hypertension, hepatische Enzephalopathie.

■ Pathologische Laborwerte

- Alkoholkonzentration im Blut nur wenige Stunden erhöht.
- Erhöhung der Serumaktivitäten von ALT, AST und γ GT, bei alkoholischer Steatohepatitis zusätzlich oft Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP); de Ritis-Quotient (AST/ALT) meist > 1.
- Eine isolierte Erhöhung der γ GT kann Hinweis auf einen chronischen Alkoholkonsum sein.
- Isolierte Erhöhung der Immunglobulin A-Fraktion.
- *Carbohydrate-deficient transferrin* (CDT) erhöht (als Marker für Alkoholmissbrauch mit einer Sensitivität über 80 % und Spezifität von über 95 % bei einem deutlich erhöhten Alkoholkonsum, jedoch nicht zum Nachweis geringer Mengen konsumierten Alkohols geeignet).
- Ethylglucuronid (EtG) im Urin: als direktes Stoffwechselprodukt bereits beim Konsum geringer Mengen Alkohol in der Leber gebildet und im Urin bis zu 72 Stunden nach Ende des Alkoholkonsums nachweisbar, z. B. bei Patienten auf der Transplantationsliste.
- Bei Zirrhose: Erniedrigung der Syntheseparameter Serum-Albumin und des Quick-Wertes, Bilirubin-Anstieg in der Regel erst spät im Verlauf.
- Leukozytose (korreliert mit der Schwere des Leberschadens).
- Blutbildveränderungen: Hyperchrome Makrozytose (durch direkte toxische Wirkung und Folsäuremangel), Thrombozytopenie.
- Zieve-Syndrom (akute und schwer verlaufende ASH) mit Hypertriglyceridämie, hämolytischer Anämie und Ikterus.

■ *Sonographie*

Es können auftreten:

- Echoreiche Leberparenchymtextur und distale Schallauslöschung als Zeichen der Steatose.
- unscharfe unregelmäßig konturierte Gefäßzeichnung.
- gegebenenfalls Zeichen der Zirrhose und des Pfortaderhochdrucks.
- erhöhte Elastometriewerte.

Zur Herdabklärung ist gegebenenfalls eine weitere kontrastmittelverstärkte Bildgebung mit KM-Sonographie, CT bzw. MRT erforderlich.

■ *Leberbiopsie*

Die Histologie erlaubt gegebenenfalls den Ausschluss anderer Ursachen der Leberschädigung. Die Biopsie (siehe Kap. 6.2) ermöglicht als einzige Methode eine vergleichsweise genaue Abschätzung des Schweregrades sowie des Ausmaßes des Entzündungsprozesses (Grading) bzw. des fibrotischen/zirrhatischen Umbaus (Staging), wobei falsch-negative Befunde bei klinisch gesicherter Zirrhose vorkommen (negativer sampling error), die durch die Kombination mit einer Minilaparoskopie reduziert werden können.

Histologische Merkmale einer ASH sind:

- Perizentrales Schädigungsmuster
- Leberzellnekrosen
- Mallory-Denk-Körperchen (zytoplasmatische Einschlüsse, „alkoholisches Hyalin“), ballonierte Hepatozyten
- Infiltration mit neutrophilen Granulozyten
- Fibrose (initial „Maschendrahtfibrose“)

Eine sichere Abgrenzung gegenüber der nichtalkoholischen Fettleberhepatitis ist allerdings allein aufgrund histomorphologischer Kriterien kaum zu treffen.

Therapie

Wichtigste therapeutische Maßnahme ist die Einhaltung einer absoluten Alkoholkarenz. Zur Gewährleistung einer langfristigen Alkoholkarenz ist nach erfolgter Entgiftung eine Entwöhnungstherapie erforderlich.

- Bei gesicherter (Ausschluss Virushepatitis, fulminant verlaufender Morbus Wilson oder Autoimmunhepatitis) schwer verlaufender akuter Alkoholhepatitis mit Ikterus, Abfall der Lebersyntheseleistung und/oder Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie, die sich auch unter Alkoholkarenz nicht nachhaltig bessert, kann ein Einsatz von Glukokortikoiden in einer Dosierung von 40 mg Prednisolon/Tag über 4 Wochen mit anschließender schrittweiser Dosisreduktion erwogen werden, die in Metaanalysen die Kurzzeitmortalität reduziert. Wenn es nach einer Woche zu keiner Besserung kommt, ist die Therapie zu beenden. Der frühzeitige Abfall von Bilirubin unter Glukokortikoiden ist ein sensitiver Indikator für das Ansprechen auf eine Glukokortikoidtherapie. Bei Patienten, bei denen es innerhalb von 7 Tagen nicht zu einem relevanten Abfall des Bilirubins im Serum gekommen ist, soll aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos die Therapie beendet werden. Da Prednison die hepatische Meta-

bolisierung zu Prednisolon erfordert, sollte Prednisolon der Vorzug gegeben werden. Zur Identifizierung von Patienten mit einem schweren Verlauf kann der Maddrey-Score herangezogen werden (Werte ≥ 32):

$$4,6 * \text{Prothrombinzeit[s]} - \text{Kontrollzeit[s]} + \text{Bilirubin} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right]$$

- Zusätzlich (oder alternativ) kann bei schwerem Verlauf Pentoxifyllin in einer Dosierung von $3 \times 400 \text{ mg/Tag}$, oder N-Acetylcystein ($100 \text{ mg/kg Körpergewicht/Tag}$ i.v. über 5 Tage) gegeben werden. Weder Prednisolon noch Pentoxifyllin, allein oder in Kombination, hatten in einer großen prospektiven randomisierten, doppelblinden multizentrischen Studie jedoch einen Einfluss auf die 3-Monats- oder 1-Jahres-Mortalität (STOPAH-Studie).
- Im Rahmen der symptomatischen Therapie ist die Stabilisierung der Gerinnungssituation durch Gabe von Vitamin K und gegebenenfalls von Frischplasma (FFP; bei Quick-Wert $< 30 \%$ und Blutungskomplikationen) bedeutsam.
- Infektionsdiagnostik und frühzeitige Einleitung einer gezielten Antibiose.
- Bei Progress in ein Leberversagen erfolgt eine intensivmedizinische Überwachung und frühzeitige Prüfung der Indikation zur Lebertransplantation (siehe Kap. 6.25, Kap. 6.26), was bei Nichteinhaltung einer sechsmonatigen Alkoholkarenz problematisch ist.
- Therapie der hepatischen Enzephalopathie siehe Kapitel 6.26.
- Beachtung einer adäquaten, ausgewogenen Ernährung mit ausreichender Kalorienzufuhr und Supplementation essentieller Komponenten (Vitaminmangelzustände! insbesondere Thiamin/Vitamin B-Komplex, Vitamin K, Vitamin D und Zink), da Alkoholiker hier häufig ausgeprägte Defizite aufweisen.
- Für viele weitere Medikamente hat sich in größeren kontrollierten Studien kein eindeutig günstiger Effekt auf die alkoholbedingte Leberschädigung belegen lassen; TNF α -Antagonisten wie Infliximab bzw. Etanercept führten zu einer höheren infektbedingten Mortalität und sind daher kontraindiziert.
- Weitere Substanzen wie der FXR-Agonist Obeticholsäure, G-CSF beim akut-auf-chronischen Leberversagen oder Probiotika werden derzeit in klinischen Studien getestet.

Wie bei allen chronischen Hepatopathien besteht bei fehlender Immunität die Indikation zur Schutzimpfung gegen Hepatitis B und A mit Überprüfung des Impferfolgs nach erfolgter Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung. Auch die übrigen gemäß STIKO empfohlenen Impfungen, inklusive Influenza und Pneumokokken, sollten überprüft und gegebenenfalls aufgefrischt werden.

Literatur

Buch S, Stickel F, Trépo E et al. *A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis.* Nat Genetics 2015; 47: 1443–1448.

Louvet A, Mathurin P. *Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 231–242.

- Mathurin P, Moreno C, Samuel D et al. *Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis*. N Engl J Med 2011; 365: 1790–1800.
- Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA et al. *Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis*. N Engl J Med 2011; 365: 1781–1789.
- Singh S, Murad MH, Chandar AK et al. *Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. Gastroenterology 2015; 149: 958–970.
- Singal AK, Shah VH. *Therapeutic Strategies for the Treatment of Alcoholic Hepatitis*. Semin Liver Dis 2016; 36: 56–68.
- Thursz MR, Richardson P, Allison M et al. *Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis*. N Engl J Med 2015; 372: 1619–1628.
- http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen_node.html

6.10 Medikamentös-toxische Leberschädigung

Definition

Medikamentös-toxische Leberschädigungen (DILI = *drug-induced liver injury*) sind akut oder chronisch verlaufende Lebererkrankungen als Folge einer Medikamenteneinwirkung.

- Eine medikamentös-toxische Leberschädigung ist nach entsprechender Exposition bei mehr als dreifacher Erhöhung der ALT, einer mehr als doppelten Erhöhung der alkalischen Phosphatase oder einer mehr als zweifachen Erhöhung des Gesamt-Bilirubins bei assoziierter Erhöhung der ALT oder AP anzunehmen.
- Es wird zwischen einem dosisabhängigen, obligat leberschädigenden, „intrinsischen“ und einem fakultativen, nicht streng dosisabhängigen „idiosynkratischen“ Typ unterschieden. Der intrinsische Leberschädigungstyp (Beispiel: Paracetamol) tritt seltener auf als der häufigere multifaktorielle, nicht vorhersagbare idiosynkratische Typ.
- Neben der Restitution *ad integrum* nach Absetzen des schädigenden Agens kann es zu fulminanten Verläufen mit akutem Leberversagen sowie in etwa 15–20 % zu chronischen Verlaufsformen (z. B. Nitrofurantoin, Methotrexat) kommen. Die Inzidenz der DILI wird auf etwa 15/100 000 geschätzt.

Ätiologie/Pathogenese

Die Leberschädigung wird nach vorherrschend erhöhtem Leberenzymmuster in eine hepatozelluläre, eine gemischte und eine cholestatische Verlaufsform eingeteilt.

- Beim *intrinsischen* (obligaten) Schädigungstyp wirkt das Arzneimittel direkt oder indirekt durch entstehende reaktive Metabolite hepatotoxisch. Die Reaktion ist daher dosisabhängig, vorhersagbar und reproduzierbar.
- Der fakultative, *idiosynkratische* Schädigungstyp erfolgt über einen Hypersensitivitätsmechanismus, so dass die Wirkung nicht vorhersagbar und nicht streng dosisabhängig eintritt.

Leber und Gallenwege

Tab. 6.10.1: Schädigungsmuster bei medikamentös-toxischen Leberschäden.

Hepatozelluläres Schädigungsmuster (ALT erhöht)	Gemischtes Schädigungsmuster (ALT, γ GT und AP erhöht)	Cholestatisches Schädigungsmuster (AP, γ GT und Gesamtbilirubin erhöht)
z. B.: Allopurinol, Omeprazol, NSAID, Isoniazid, Paracetamol, Catechine (in grünem Tee)	z. B.: Azathioprin, Captopril, Phenytoin, Sulfonamide	z. B.: Amoxicillin/Clavulansäure, Clopidogrel, Androgene, Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva

- Es wird davon ausgegangen, dass etwa 2 % aller im Krankenhaus auftretenden Ikterusfälle und bis zu 25 % der fulminant verlaufenden Hepatitiden medikamentösen Ursprungs sind.
- Verursacht werden die Leberschäden durch Überdosierung von Medikamenten (z. B. bei fehlender Dosisanpassung renal eliminierten Medikamente bei Niereninsuffizienz), durch toxisch-metabolische und allergisch-immunologische Mechanismen.
- Auch pflanzliche Präparate und Gewerbetoxine können hepatotoxisch sein und müssen differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden (Anamnese!).

Die Prädisposition zur idiosynkratischen Leberschädigung wird durch verschiedene genetische, umwelt- und substanzspezifische Faktoren beeinflusst. So spielt das Patientenalter bei bestimmten Medikamenten eine Rolle (bekanntestes Beispiel: Reye-Syndrom bei der Einnahme von Acetylsalicylsäure durch Kinder und Jugendliche bei fieberhaften Infekten), auch das weibliche Geschlecht geht mit einem erhöhten Risiko für arzneimittelinduzierte Hepatopathien einher. Der sehr häufige Polymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP geht ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für medikamentenassoziierte Leberschädigungen einher.

Bei der metabolischen Idiosynkrasie führen Veränderungen der Biotransformation, für die die Leber eine Schlüsselstellung einnimmt, zu hepatotoxischen Effekten.

- Bei der Biotransformation werden Fremdstoffe (Xenobiotika) durch das Cytochrom P450-Monooxygenasesystem im endoplasmatischen Retikulum des Hepatozyten oxidiert. Die entstehenden Stoffwechselmetabolite werden dann in einem zweiten Schritt mit aktivierter Glucuronsäure, Azetat, Sulfat, Aminosäuren oder Glutathion konjugiert.
- Das CYP450-System kann durch zahlreiche Substanzen stimuliert (Enzyminduktion z. B. durch Alkohol) oder gehemmt werden. Wenn die Oxidationsprozesse nicht vollständig ablaufen, werden reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und Arzneimittelradikale gebildet. Der resultierende oxidative Stress ist für die Entstehung der toxischen Leberschädigung bedeutsam.
- Unzureichende Konjugationsprozesse können zur Akkumulation toxischer Zwischenprodukte führen.
- Genetische Polymorphismen des CYP450-Monooxygenasesystems, der Konjugation (z. B. Langsam-Acetylierer) oder Komedikationen beeinflussen die Biotransformation und stellen somit Risikofaktoren dar. So kann beispielsweise Johanniskraut (*Hype-*

ricum perforatum) durch Induktion von CYP450-Isoenzymen und Transporterproteinen die Plasmaspiegel gleichzeitig verabreichter Medikamente in einen toxischen Bereich heben.

Bei der immunologischen Idiosynkrasie geht man von einer allergisch vermittelten Hypersensibilitätsreaktion aus, bei der das Medikament oder ein reaktiver Metabolit als Hapten an ein Protein bindet und als Neoantigen eine immunologische Antwort hervorruft. Die durch das Neoantigen hervorgerufene Entzündungsreaktion kann sowohl durch Auto-Antikörper als auch durch T-Lymphozyten eine Leberzellnekrose oder Apoptose auslösen. Genetische Risikofaktoren für diesen Schädigungsmechanismus sind Polymorphismen des HLA-Systems und von Zytokinen.

Unabhängige Faktoren mit Einfluss auf den hepatischen Arzneimittelmetabolismus sind z. B.:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Genetische Faktoren (siehe oben)
- Körpergewicht
- Ernährung, Alkoholkonsum
- Arzneimittelinteraktionen
- Nierenfunktion

Im Gegensatz zu einer weitverbreiteten Annahme besteht bei Patienten mit vorbestehender chronischer Lebererkrankung im Vergleich zu lebergesunden Personen prinzipiell keine erhöhte Suszeptibilität für medikamentös induzierte Hepatopathien, allerdings muss in diesen Fällen bei Eintritt einer medikamentös-toxischen Leberschädigung mit einem komplizierteren und prognostisch ungünstigeren Verlauf gerechnet werden. Eine besonders engmaschige klinische und labordiagnostische Überwachung bei der Verordnung potenziell hepatotoxischer Medikamente ist deshalb obligat.

Symptome/Klinik

Die klinische Symptomatik medikamentös-toxischer Lebererkrankungen ist meist uncharakteristisch. In unterschiedlicher Ausprägung finden sich:

- Abgeschlagenheit,
- Inappetenz,
- Müdigkeit,
- Muskelschmerzen,
- Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen,
- Fieber,
- Oberbauchschmerzen
- bis hin zu den klinischen Stigmata der fortschreitenden Leberinsuffizienz mit der Entwicklung von Ikterus, Pruritus, Urin- und Stuhlverfärbung, einer hepatischen Enzephalopathie
- sowie, insbesondere bei immunologisch-allergisch vermittelten Reaktionen, Hautveränderungen.

Diagnose

Essentiell für die Diagnostik der medikamentös-toxischen Lebererkrankung ist die genaue Medikamentenanamnese unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Latenz zwischen Medikamenteneinnahme und ersten Symptomen zwischen wenigen Tagen und einigen Wochen betragen kann. Somit ist es wesentlich, nicht nur die aktuelle Medikation, evtl. unter Vorlage der Medikamentenverpackungen durch den Patienten, zu erfragen, sondern auch zurückliegende Medikationen, inklusive vorangegangener Krankenhausaufenthalte. Besonders wichtig ist das gezielte Erfragen von naturheilkundlichen oder homöopathischen, aus Sicht des Patienten häufig als unbedenklich wahrgenommenen Selbstmedikationen.

- Nach Weglassen der vermeintlichen Noxe sollte eine Besserung des Erkrankungszustandes und Rückläufigkeit der erhöhten Leberwerte eintreten, wobei bis zur Normalisierung Wochen bis Monate vergehen können.
- Fallende Transaminasen, insbesondere bei gleichzeitiger Verschlechterung der Lebersyntheseparameter, können auch Ausdruck eines zunehmenden Leberversagens sein.
- Reexpositionen führen insbesondere bei immunologisch vermittelter Leberschädigung zu einer schnelleren und stärkeren Reaktion und müssen deshalb unbedingt unterbleiben.
- Die medikamentös-toxische Schädigung ist eine Ausschlussdiagnose. Dementsprechend schwierig ist es in der Praxis deshalb oftmals, insbesondere bei vorbestehender Lebergrunderkrankung, eine Kausalbeziehung zu einer vermeintlichen Lebernoxe nachzuweisen (z. B. Azathioprin-induzierte Leberschädigung bei Autoimmunhepatitis *versus* Schub der Grunderkrankung bei unzureichender Immunsuppression).
- Neben der akribisch zu erhebenden Medikamentenanamnese fußt die weitere Diagnostik im Wesentlichen auf dem Ausschluss anderer (insbesondere infektiöser) Lebererkrankungen (v. a. Hepatitis A–E), der Klinik sowie der Besserung des Erkrankungsverlaufes nach Absetzen des schädigenden Agens und orientiert sich hauptsächlich an dem Algorithmus zur Abklärung erhöhter Leberwerte (siehe Kap. 6.1).
- Bei der Labordiagnostik sollte beachtet werden, dass Auto-Antikörper nicht immer einen Hinweis auf eine Autoimmunhepatitis darstellen, sondern auch unter dem schädigenden Einfluss von Medikamenten gefunden werden (z. B. ANA bei Fenofibrat oder α -Methyldopa). Bei der Differentialdiagnose zu Virushepatitiden kann es erforderlich sein, einen Direktnachweis des Erregers durch PCR anzustreben.
- Untersuchung auf Vorliegen des V444A-Polymorphismus der Gallensalzexportpumpe BSEP in heterozygoter oder homozygoter Ausprägung (Aufklärung und Einwilligung des Patienten erforderlich!).
- Die bildgebende Diagnostik dient dem Ausschluss cholestatisch-obstruktiver Lebererkrankungen, hepatischer Raumforderungen oder eines Budd-Chiari Syndroms.
- Sind die labordiagnostischen Zeichen einer Leberschädigung nach Absetzen eines Arzneimittels rasch rückläufig, kann auf eine Leberpunktion im Allgemeinen verzichtet werden. Bei protrahierten Verläufen oder unklarer Diagnose kann eine Histologie wertvolle Hinweise geben, insbesondere in der Abgrenzung zur Autoimmunhe-

patitis, deren Manifestation in manchen Fällen durch eine toxische Leberschädigung getriggert werden kann.

Die nachstehend aufgeführten histologischen Bilder kommen auch bei arzneimittelunabhängigen Erkrankungen vor und sind deshalb nicht beweisend für ein bestimmtes Medikament, können aber im Kontext der Noxen-Anamnese einen wichtigen Hinweis auf mögliche Schädigungsauslöser geben:

Akute Hepatitis:

Inhalationsanästhetika, Antikonvulsiva (Phenytoin), Antihypertensiva (Captopril), Tuberkulostatika (Isoniazid, Rifampicin), Diuretika (Chlorthiazid), Antidepressiva (Imipramin), Antiphlogistika (Ibuprofen), Antimykotika (Fluconazol), Virostatika, Calciumantagonisten, Antiandrogene, Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung (Phenprocoumon, Marcumar®; Rivaroxaban, Xarelto®).

Fulminante Hepatitis mit zonalen Nekrosen:

Halothan, Paracetamol, Diclofenac, Tetrachlorkohlenstoff, Pilze.

Cholestase:

Antibiotika (Erythromycin), anabole Steroide, orale Kontrazeptiva, orale Antidiabetika, Neuroleptika, Zytostatika, Immunsuppressiva, Antikonvulsiva, Calciumantagonisten.

Hepatitischolestatiche Mischform:

Immunsuppressiva (Azathioprin), Lipidsenker, Sulfonamide.

Leberzellverfettung:

Antibiotika (Tetrazykline), Antikonvulsiva, Antiarrhythmika, Virustatika, Zytostatika, totale parenterale Ernährung, organische Lösungsmittel.

Granulomatöse Entzündungsreaktion:

Antiphlogistika, Antibiotika, Antiarrhythmika, Antikonvulsiva.

Leberfibrose:

Methotrexat.

Portale Hypertension:

Vitamin A-Überdosierung, Arsen, Vinylchlorid.

Tumorentstehung:

Angiosarkome (Arsen, Vinylchlorid, anabole Steroide), Adenome (orale Kontrazeptiva, anabole Steroide), hepatozelluläres Karzinom (Aflatoxin), fokale noduläre Hyperplasie (Assoziation mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva wird vermutet, ein Absetzen der Hormontherapie kann zur Regression führen; Clofibrat, Nitrofurantoin).

Budd-Chiari Syndrom (siehe Kap. 6.21):

Orale Kontrazeptiva, Alkylantien (Carmustin, Chlorambucil), 6-Mercaptopurin.

Veno-occlusive Disease (VOD) (siehe Kap. 6.23)/*sinusoidal obstruction syndrome (SOS)*:

6-Mercaptopurin, orale Kontrazeptiva, Cyclophosphamid, Tetrazykline, Vincaalkaloide (Vinblastin, Vincristin).

Peliosis hepatis (siehe Kap. 6.17; multiple kleine blutgefüllte Zysten im Leberparenchym): Kortikosteroide, Tamoxifen, Azathioprin, orale Kontrazeptiva, Vitamin A, Hydroxyharnstoff.

Eine Übersicht über potenziell hepatotoxische Substanzen findet sich auf der Website LiverTox: <http://www.livertox.nih.gov/>.

Therapie

- Die wichtigste therapeutische Maßnahme besteht im Absetzen potenziell schädigender Medikamente. Eine spezifische medikamentöse Therapie existiert im Allgemeinen nicht.
- Bei allergisch bedingten Arzneimittelschädigungen, insbesondere mit extrahepatischen Symptomen (Exanthem, Fieber, Eosinophilie), kann im Einzelfall eine passagere Behandlung mit Glukokortikoiden sinnvoll sein.
- Bei protrahiert cholestatischen Verläufen mit Pruritus wurden positive Effekte von Ursodesoxycholsäure (nach Ausschluss einer obstruktiven Genese durch Ultraschall; insbesondere bei Nachweis des V444A-Polymorphismus der Gallensalzexportpumpe BESEP) und Colestyramin beschrieben, auf eine zusätzliche Substitution von fettlöslichen Vitaminen sollte in diesen Fällen geachtet werden.

Leichte arzneimittelbedingte Leberschäden heilen nach Absetzen der Medikation meist folgenlos aus. Bei schweren Schäden ist der arzneimittelbedingte Ikterus nicht oder nur prolongiert rückläufig. Bei fulminantem Verlauf mit akutem Leberversagen ist unter Umständen die Lebertransplantation (siehe Kap. 6.30) die einzige verbleibende Therapiemöglichkeit. Prognostisch ungünstige Faktoren sind ein Leberversagen vom idiosynkratischen Typ, eine cholestatische Verlaufsform, sowie eine AST-Erhöhung auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze als Indikator für eine schwere Leberzellschädigung bei hepatozellulärer Verlaufsform.

- Bei einer Überdosierung von **Paracetamol** (Acetaminophen) sollte neben der Absorption durch Aktivkohle bei oraler Ingestion die Gabe von N-Acetylcystein erfolgen, welche durch die Bildung von Glutathion in der Leber zur Entgiftung von toxischen Paracetamol-Metaboliten beiträgt.
- N-Acetylcystein wird möglichst innerhalb der ersten acht Stunden nach Intoxikation verabreicht:
 - intravenös 150 mg/kg (in 200 ml 5 % Glukoselösung) über 15 Minuten
 - anschließend 50 mg/kg (in 500 ml 5 % Glukoselösung) über 4 Stunden
 - abschließend 100 mg/kg N-Acetylcystein (in 1000 ml 5 % Glukoselösung) über 16 Stunden.
- Eine orale Applikation von N-Acetylcystein ist ebenfalls wirksam, wird aufgrund der in der Regel gleichzeitig durchgeführten Verabreichung von Aktivkohle und des Übelkeit verursachenden bitteren Geschmacks üblicherweise jedoch zugunsten der intravenösen Gabe nicht durchgeführt.
- Bei Kindern sind unter Umständen andere Dosierungen erforderlich. Vergiftungszentrale kontaktieren! (<http://www.kindersicherheit.de/pdf/Vergiftungszentralen.pdf>) z. B. Berlin 030-19240, Bonn 0228-19240).

Literatur

- Chalasanani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. *ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury*. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950–966.
- Dröge C, Häussinger D, Keitel V. *Genetic variants in adult liver diseases*. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1436–1446.
- Giordano C, Rivas J, Zervos X. *An Update on Treatment of Drug-Induced Liver Injury*. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 74–79.
- Grant LM, Rockey DC. *Drug-induced liver injury*. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 198–202.
- Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ et al. *Drug induced cholestasis*. *Hepatology* 2011; 53: 1377–1387.
- Häussinger D. *Erkrankungen der Leber*. In: Wolff TR, Wehrauch HP (Hrsg.): *Internistische Therapie: 2018/2019*. 22. Auflage, Elsevier Verlag, Amsterdam 2018.
- Teschke R. *Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen*. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 305–326. <http://www.livertox.nih.gov/>

6.11 Leberschäden durch gewerbliche und in der Natur vorkommende Gifte

Definition

Zahlreiche Umwelt- und Naturgifte, die nicht in heilender Absicht, also als Medikament, verabreicht werden, besitzen eine potenziell hepatotoxische Wirkung.

Ätiologie/Pathogenese

In Industrie und Haushalt finden zahlreiche anorganische und organische Chemikalien Verwendung, wie z. B. Dioxine, Vinylchlorid aus der PVC-Herstellung, halogenierte Kohlenwasserstoffe in Lösungs- und Kühlmitteln, Cadmium aus der Metall- und Zinkverarbeitung und Dimethylnitrosamine (siehe Tab. 6.11.1).

In der Natur finden sich zahlreiche potenziell hepatotoxische Substanzen. Von besonderer klinischer Bedeutung sind Aflatoxine (insbesondere Aflatoxin B1) als Produkte bestimmter Schimmelpilze, zahlreiche Drogen wie Kokain, Khat oder Vergiftungen durch Knollenblätterpilze (siehe Tab. 6.11.2).

Die Pathogenese der gewerbetoxischen Leberschädigungen beruht auf der dosisabhängigen, vorhersehbaren und formal reproduzierbaren direkten toxischen Wirkung der Substanzen (oder entstehender Metabolite) auf Hepatozyten, Sinusendothelzellen, Kupfferzellen und Lebersternzellen. Bei den Naturtoxinen sind aufgrund der Vielfalt lebertoxischer Substanzen unterschiedliche pathogenetische Mechanismen zu diskutieren. Neben der direkt toxischen Wirkung auf die Leber spielen in Analogie zur idiosynkratischen Leberschä-

Leber und Gallenwege

Tab. 6.11.1: Beispiele für Leberschäden durch Gewerbetoxine.

Gewerbetoxin	Toxische Lebererkrankung
Halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe	Toxische Hepatitis, Nekrosen, Zirrhose
Hexachlorbenzol	Chronische hepatische Porphyrie
Dioxine	Fettleber, toxische Hepatitis, Leberfibrose, hepatozelluläres Karzinom
Dimethylnitrosamin	Leberzirrhose
Gelber Phosphor	Toxische Hepatitis
Vinylchlorid	Leberfibrose, Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Angiosarkom der Leber
Arsen	Leberfibrose, Leberzirrhose, Angiosarkom

Tab. 6.11.2: Beispiele für Leberschäden durch Naturtoxine.

Naturprodukt	Toxin	Toxische Lebererkrankung
<i>Bacillus cereus</i>	Cereulid	Leberzellnekrose
Schimmelpilze (<i>Aspergillus</i>)	Aflatoxin	Leberzellnekrose, Steatose, Cholestase, biliäre Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom
Knollenblätterpilz (<i>Amanita phalloides</i>)	α -Amanitin	Leberzellnekrose
<i>Erythroxylum coca</i>	Kokain	Leberzellnekrose
Vitamine (Überdosierung)	Vitamin A Niacin	Fibrose, Zirrhose, Peliosis hepatis Toxische Hepatitis
Blütenpflanzen	Pyrrrolizidin-Alkaloide	Nekrosen, toxische Hepatitis, Budd-Chiari Syndrom

digung durch Medikamente (siehe Kap. 6.10) die Enzyminduktionen mit der Produktion von toxischen und reaktiven Abbauprodukten (z. B. oxidativer Stress durch Bildung reaktiver Sauerstoffspezies) und immunologische Faktoren eine wichtige Rolle.

Symptome/Klinik

Es finden sich in wechselndem Ausmaß Inappetenz, Müdigkeit, Muskelschmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Oberbauchschmerzen bis hin zu Zeichen der fortschreitenden Leberinsuffizienz. Bei akuten Vergiftungen durch Lösungsmittel können Verwirrheitszustände, Erregtheit, Schwindel, Seh- und Gleichgewichtsstörungen, Arrhythmien und im Verlauf mehrerer Stunden Spätsymptome in Form einer Schocksymptomatik und Blutungsneigung bei Versagen des Gerinnungssystems auftreten. Hinzu kommen Störungen weiterer Organsysteme (akutes Nierenversagen, toxische Knochenmarkschädigung).

Bei der Knollenblätterpilzvergiftung (siehe Kap. 6.12) kommt es etwa 4–48 Stunden nach dem Pilzverzehr zu einem Gastroenteritis-artigen Krankheitsbild mit wässrigen Durchfällen und konsekutiver Exsikkose mit Volumenmangelschock. Daran anschließend folgt ein symptomfreies Intervall von 12–24 Stunden. Erst 2–4 Tage nach dem Pilzverzehr beginnt die hepatorenale Phase mit Ikterus, Leberversagen, Verbrauchskoagulopathie und Nierenversagen.

Diagnose

Die Diagnostik beruht auf der akribisch zu erhebenden Anamnese möglicher beruflicher, häuslicher oder im Rahmen der Freizeit erfolgter Exposition gegenüber schädigenden Noxen. Die labor- und bildgebende Basisdiagnostik entspricht dem in Kapitel 6.1 beschriebenen Vorgehen. Die Diagnostik von Vergiftungen mit aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffen umfasst eine chemische Bestimmung der vermuteten Substanz im Blut, in der Ausatemluft und in sichergestellten Giftresten (Asservierung, Einsendung in Speziallaboratorien).

Bei protrahierten Verläufen oder unklarer Diagnose kann eine Histologie differentialdiagnostische Hinweise zur Ätiologie geben. In Abhängigkeit vom Toxin und der Dauer der Exposition findet sich das histologische Bild einer akuten oder chronischen Hepatitis, eine Steatose mit oder ohne Leberzellnekrosen, eine Leberfibrose oder -zirrhose. Die Differentialdiagnose der toxischen Leberschädigung durch Gewerbe- und Naturtoxine umfasst, wie bei der medikamentös-toxischen Leberschädigung, alle akuten und chronischen Lebererkrankungen.

Therapie

Bei chronischen Lebererkrankungen durch Gewerbetoxine gibt es keine spezifischen Therapieoptionen. Das auslösende Agens muss vollständig gemieden werden (gegebenenfalls arbeitsmedizinische Beratung). Die Therapie ist daher symptomatisch und kann bis zur Lebertransplantation bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz reichen. Eine akute Vergiftung bedarf der intensivmedizinischen Behandlung. Die früher praktizierte Magenspülung zur primären Giftelimination wurde zugunsten der Gabe einer wässrigen Suspension von Aktivkohle (empfohlen werden 0,5–1 g/kg Körpergewicht) weitgehend verlassen und sollte nur bei lebensbedrohlicher Vergiftung innerhalb von 60 Minuten nach Ingestion erwogen werden. Eine absolute Kontraindikation für eine Magenspülung besteht bei Verätzungen mit Säuren und Laugen, flüssigen Kohlenwasserstoffen sowie nach Verlust der Schutzreflexe. Auch das induzierte Erbrechen bei Kindern wird nicht mehr routinemäßig angewendet. Vor einer Entgiftungsmaßnahme empfiehlt sich die Rücksprache mit einer der Giftnotrufzentralen (http://www.bvl.bund.de/DE/01_Lebensmittel/03_Verbraucher/09_InfektionenIntoxikationen/02_Giftnotrufzentralen/lm_LMVergiftung_giftnotrufzentralen_node.html), z. B. Giftnotrufzentrale Bonn: 0228/ 19 240 (Stand 12/2017, alle Angaben ohne Gewähr).

Zur beschleunigten Giftelimination kann bei dialysierbaren Substanzen eine Hämodialyse eingesetzt werden.

Spezifische Therapiemöglichkeiten bestehen bei Substanzen, für die Antidota verfügbar sind, sowie bei Intoxikationen mit leicht flüchtigen aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffen. Hier wird durch forcierte Ventilation die pulmonale Abatmung gesteigert und ihre hepatotoxische Wirkung vermindert. Hierzu werden 2–3 l/Minute reines CO₂ über eine abgedichtete Nasensonde der Einatemluft zugemischt, um eine Hyperventilation des Patienten zu induzieren. Bei insuffizienter Spontanatmung erfolgt eine Intubation und maschinelle Beatmung mit einer Atemminutenvolumen-Einstellung von 25–30 l/Minute. Auch in dieser Situation wird zur Vermeidung einer respiratorischen Alkalose reines CO₂ (2–

3l/Minute) der Atemluft beigemischt. Unter der forcierten Ventilation lässt sich die pulmonale Elimination der Halogenkohlenwasserstoffe durch die Zunahme des Atemminutenvolumens erheblich steigern. Supportive Maßnahmen bestehen in der Gabe von Antithrombin-III-Konzentrat (1500–2000 E/24 Stunden) und Frischplasmen. Bei drohendem Leberversagen muss frühzeitig ein Kontakt mit einem Lebertransplantationszentrum hergestellt werden.

Literatur

Müller D, Desel H. *Ursachen, Diagnostik und Therapie häufiger Vergiftungen*. Dtsch Ärztebl Int 2013; 110: 690–700.

6.12 Pilz-Vergiftungen (Amanitin, Phalloidin)

Definition

Amanitine, auch Amatoxine genannt, sind zyklische Octapeptide und verantwortlich für die potenziell letale Leberschädigung nach erfolgter Intoxikation durch Verzehr von Knollenblätterpilzen. Phalloidin als Hauptvertreter der Phallotoxine ist ein Cyclopeptid mit Amanitin-ähnlicher Struktur, das ebenfalls im grünen Knollenblätterpilz vorkommt, im Darm jedoch nicht resorbiert wird.

Ätiologie/Pathogenese

Insgesamt sind acht verschiedene Amanitine bekannt. Sie sind resistent gegen Kochen und Trocknen und werden aufgrund ihrer Struktur auch nicht durch die Proteasen des Magensaftes inaktiviert. Die tödliche Dosis liegt bei 5–7 mg und ist in etwa 20–40 g Knollenblätterpilz enthalten. Bereits der Verzehr eines Pilzes kann die tödliche Dosis des Gifts enthalten. Phallotoxine sind die giftigen Inhaltsstoffe des grünen (*Amanita phalloides*) und des weißen Knollenblätterpilzes (*Amanita virosa* und *Amanita verna*) und werden in der Regel bei oraler Aufnahme im Magen-Darm-Trakt inaktiviert, verursachen aber dort die bekannten gastrointestinalen Symptome. Während Amanitin durch Blockade der RNA-Polymerase II die Transkription und damit die Proteinbiosynthese hemmt, bindet Phalloidin irreversibel an die F-Actinfilamente des Zytoskeletts und hemmt dadurch die Depolymerisation, was die Zellmotilität und weitere Funktionen des Zytoskeletts beeinträchtigt. Der gelbe Knollenblätterpilz (*Amanita citrina*) enthält Bufotenin, ein halluzinogenes Tryptaminalkaloid, das dem Neurotransmitter Serotonin verwandt ist.

Symptome/Klinik

Die ersten Anzeichen einer Vergiftung treten nach acht bis zwölf Stunden auf und äußern sich durch gastrointestinale Symptome (Durchfall, Übelkeit und Erbrechen; gastrointestinale Phase). Oftmals werden die Patienten im Verlauf für einige Stunden wieder beschwerdefrei, bevor schließlich schwere Leberfunktionsstörungen (massiv erhöhte Transaminasen, Abfall der Syntheseparameter, hepatische Enzephalopathie) bis hin zum fulminanten Leberversagen auftreten. Da Amanitin zum Teil über die Nieren ausgeschieden wird, kann auch ein progredientes Nierenversagen auftreten (hepatorenale Phase).

Diagnose

Die genaue (Fremd-)Anamnese zusammen mit den vorliegenden Symptomen führen zur Wahrscheinlichkeitsdiagnose. Unter Umständen kann der ursächliche Pilz beziehungsweise das Pilzgericht asserviert werden, ein Toxinnachweis aus den Pilz-Speiseresten bzw. im Urin ist möglich und sollte angestrebt werden.

Therapie

Zunächst kommt eine enterale Detoxifikation durch die orale Gabe von Aktivkohle zur Hemmung der Giftaufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt in Frage. Amanitin wird über die gleichen Transportsysteme wie Gallensäuren in die Leberzellen aufgenommen und unterliegt daher zu ca. 60 % einer enterohepatischen Zirkulation, so dass die Gabe von Aktivkohle auch Stunden nach erfolgter Ingestion noch zur Detoxifikation beitragen kann.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Intoxikation kann darüber hinaus die Hämofiltration mittels Dialyse zur Giftelimination nach bereits erfolgter Resorption erfolgen, da Amanitin nur schwach an Bluteiweiße gebunden ist. Die hochdosierte intravenöse Gabe von Benzylpenicillin (z. B. 4×5 Mio. IE Penicillin G) wird nur noch empfohlen, wenn Silibinin nicht verfügbar ist. Die intravenöse Therapie mit Silibinin (Legalon®), die die Letalität der Amanitinvergiftung auf ca. 10–15 % reduziert, soll solange fortgeführt werden, bis die Vergiftungserscheinungen vollständig abgeklungen sind. Wegen des drohenden Leberversagens soll frühzeitig Rücksprache mit einem Transplantationszentrum gehalten und der Patient zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt werden.

Praktisches Vorgehen nach erfolgter Amanitin-Intoxikation:

- a) Giftelimination
 - binnen 30 Minuten: gegebenenfalls Ipecacuanha-Sirup zur Provokation von Erbrechen
 - binnen weniger Stunden: gegebenenfalls Magenspülung; medizinische Kohle (z. B. Kohle Compretten®) initial 0,5 bis 1,0 g/kg Körpergewicht, dann 0,25 g/kg Körpergewicht über 2–4 Stunden; 30 bis 60 Minuten später Gabe von 1 Esslöffel Natriumsulfat (Glaubersalz) auf ein Glas Wasser als salinisches Abführmittel zur rascheren Darmpassage, oder 60–100 ml Laktulose
 - binnen 24 Stunden: Hämodialyse oder Hämofiltration
- b) Spezifische Therapie
 - 20–50 mg/kg Körpergewicht Silibinin (Mariendistel, Legalon®) verteilt auf vier i.v.-Infusionen von je zwei Stunden Dauer pro Tag, bis die Vergiftungserscheinungen vollständig abgeklungen sind
- c) Überwachung auf der Intensivstation, frühzeitige Rücksprache mit einem Lebertransplantationszentrum bei drohendem Leberversagen

Die Prognose ist abhängig von der Menge an verzehrten Pilzen, aber bereits der Verzehr eines Pilzes kann tödlich sein. Als tödliche Amanitin-Dosis wird 0,1 mg/kg Körpergewicht angesehen. Ein langes Intervall zwischen Verzehr und ersten Vergiftungserscheinungen gilt als prognostisch ungünstig. Die Letalität der Amanitin-Intoxikation liegt auch heute noch zwischen 10 und 20 %.

Literatur

Letschert K, Faulstich H, Keller D et al. *Molecular characterization and inhibition of amantadine uptake into human hepatocytes*. Toxicol Sci 2006; 91: 140–149.

Mengs U, Pohl RT, Mitchell T. *Legalon® SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning*. Curr Pharm Biotechnol 2012; 13: 1964–1970.

6.13 Morbus Wilson

Definition

Beim Morbus Wilson handelt es sich um eine autosomal-rezessive Erbkrankheit, bei der Mutationen des die kupfertransportierende ATPase ATPB7 (Wilson-Protein) kodierenden Gens vorliegen. Die Prävalenz des Morbus Wilson wird auf 1:30 000 geschätzt bei einer Rate heterozygoter Mutationsträger von 1:90, neuere Daten lassen sogar eine deutlich höhere Prävalenz vermuten.

Ätiologie/Pathogenese

Der Gendefekt liegt meist im *ATPB7*-Gen auf Chromosom 13, das für ein Kupfertransportprotein in der Leber kodiert. Die häufigste Mutation mit einer Frequenz von 40–60 % ist eine Punktmutation, die einen H1069Q-Austausch verursacht. Es sind jedoch eine Vielzahl weiterer Mutationen (> 500, davon knapp 400 pathophysiologisch relevant) beschrieben worden, so dass kein einfacher Gentest möglich und eine Sequenzierung des kompletten Gens zur Diagnosesicherung erforderlich ist, die im positiven Fall das Vorliegen eines Morbus Wilson beweist. Meist liegen Compound-Heterozygotien vor. Der Gendefekt verursacht einen hepatobiliären Exkretionsdefekt, der zur Kupferakkumulation führt. Das Kupfer lagert sich vorwiegend in der Leber und im Gehirn ab („hepatolentikuläre Degeneration“). Bei jeder Leberwerterhöhung, insbesondere bei Vorliegen einer Zirrhose, im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter muss an einen Morbus Wilson gedacht werden. Eine Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr ist sehr selten.

Symptome/Klinik

Es gibt hepatische (40 %), neurologische (35 %) und gemischte Verlaufsformen, die sich klinisch variabel präsentieren können. Neurologisch stehen extrapyramidale Symptome und psychiatrische Auffälligkeiten im Vordergrund, die bei Jugendlichen als Leistungsabfall oder Verhaltensauffälligkeiten im Rahmen der Pubertät fehlgedeutet werden können. Nahezu pathognomonisch, aber nicht obligatorisch (insbesondere nicht bei isolierter hepatischer Verlaufsform, jedoch bei über 90 % der Patienten mit neurologischen Symptomen), ist ein Kayser-Fleischer Ring durch Kupferablagerungen in der Cornea, der durch eine Spaltlampenuntersuchung nachgewiesen wird (s. Farbtafel 13.17) und bei Therapieansprechen rückläufig ist. Eine Leberbeteiligung macht sich häufig durch eine Steatose sowie oftmals nur milde Transaminasenerhöhungen bemerkbar, jedoch sind auch cholestatische Verlaufsformen möglich.

Beim *fulminanten* Verlauf (akuter Morbus Wilson, in 5–10 % der Fälle, häufiger bei jungen Frauen) verläuft das klinische Bild wie ein akutes Leberversagen mit Einbruch der Le-

bersyntheseleistung und rascher Progredienz, die eine notfallmäßige Lebertransplantation erforderlich machen kann (mit Zuerkennung der Dringlichkeitsstufe High Urgency nach Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organtransplantation gem. §16 TPG). Oft liegt eine erniedrigte Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum bei gleichzeitiger deutlicher Hyperbilirubinämie (indirektes Bilirubin) sowie eine Coombs-negative Hämolyse vor.

Diagnose

Nur selten erlauben die klinischen und laborchemischen Befunde eine rasche und zweifelsfreie Diagnose.

- Coeruloplasmin ist im Serum in über 90 % der Fälle erniedrigt (bei Leberinsuffizienz aus anderer Ursache ebenfalls erniedrigt) und das freie Kupfer im Serum erhöht (> 25 µg/dl, normal: < 10 µg/dl).
- Pro mg Coeruloplasmin werden 3,15 µg Kupfer gebunden, der Rest entspricht dem freien Serumkupfer, das freie Kupfer lässt sich somit folgendermaßen berechnen:

$$\text{Freies Kupfer} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{dl}} \right] = \text{Serumkupfer} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{dl}} \right] - \left(\text{Serum Coeruloplasmin} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] * 3.15 \right)$$

Besondere Bedeutung erlangt dieser Wert beim Therapiemonitoring.

- Wegweisend für die Diagnose ist oftmals die erhöhte Kupferausscheidung im Urin (meist größer 100 µg/24 Stunden, normal kleiner 40 µg/24 Stunden, *cave*: Bei Cholestase kann die Kupferausscheidung im Urin auch erhöht sein), die bei Ansprechen auf die Therapie rückläufig und somit zum Therapiemonitoring geeignet ist.
- Beim Penicillamintest führt D-Penicillamin bei Patienten mit Morbus Wilson zu einem stärkeren Anstieg der Kupferausscheidung, dieser Test ist aber nur für Kinder gut validiert. Durchführung: Bestimmung der Kupfer-Basalausscheidung, Verabreichung von 4 × 250 mg D-Penicillamin, erneute Messung der Kupfer-Ausscheidung im 24 Stunden-Sammelurin. Für einen Morbus Wilson spricht ein Anstieg auf mehr als das 16-fache.
- Die *ATPB7*-Mutationsanalyse erlaubt bei einem Nachweis pathophysiologisch relevanter Mutationen eine sichere Diagnose.
- In Zweifelsfällen kann eine Leberbiopsie erforderlich sein. Der Leberkupfergehalt ist erhöht (meist > 250 µg Kupfer pro g Lebertrockengewicht, normal < 50 µg Kupfer pro g Lebertrockengewicht). Eine Erhöhung des Kupfergehalts der Leber findet sich oftmals auch bei cholestatischen Lebererkrankungen.
- Zur Erleichterung der Diagnostik in unklaren Fällen wurde der diagnostische Leipzig-Score, (Tab. 6.13.1) entwickelt, der die verschiedenen Diagnosekriterien wichtet.

Zu beachten ist die prädiiktive humangenetische Beratung und Familienscreening erstgradiger Angehöriger des Indexpatienten. Eine kraniale Bildgebung kann typische neuroradiologische Veränderungen, z. B. eine Atrophie der Basalganglien, zeigen, die aber nicht streng mit dem Ausmaß der neurologischen Symptome korrelieren müssen. Diskret erniedrigte Kupfer- und Coeruloplasminspiegel ohne Krankheitsmanifestation können Hinweis auf einen heterozygoten Carrierstatus sein.

Leber und Gallenwege

Tab. 6.13.1: Diagnostischer Leipzig-Score
(<http://www.eurowilson.org/professional/diagnosis/index.phtml>).

Kayser-Fleischer-Cornealring	
Vorhanden	2 Punkte
Fehlend	0 Punkte
Neurologische Symptome oder cMRT-Befund	
Schwer/eindeutig	2 Punkte
Mild/vereinbar	1 Punkt
Fehlend	0 Punkte
Coeruloplasmin im Serum	
Normal	0 Punkte
0,1–0,2 g/l	1 Punkt
< 0,1 g/l	2 Punkte
Coombs-negative hämolytische Anämie	
Vorhanden	2 Punkte
Fehlend	0 Punkte
Kupfer im Lebertrockengewebe	
> 250 ng/mg	2 Punkte
> 50 und < 250 ng/mg	1 Punkt
Normwertig	1 Punkt
Rhodamin-positive Granula (wenn nur Histologie und keine quantitative Bestimmung vorliegt)	1 Punkt
Kupfer im 24 Stunden-Sammelurin	
Normal (< 40 µg/Tag)	1 Punkt
Normal, aber Anstieg > 5-fach nach D-Penicillamin-Stimulation	2 Punkte
100–200 µg/Tag	1 Punkt
> 200 µg/Tag	2 Punkte
ATPB7-Mutationsanalyse	
Mutation auf beiden Allelen	4 Punkte
Mutation auf einem Allel	1 Punkt
Keine Mutation	0 Punkte
Beurteilung > 3 Punkte: Diagnose wahrscheinlich 3 Punkte: Diagnose möglich < 3 Punkte: Diagnose unwahrscheinlich	

Therapie

Generell ist nach Diagnosestellung eine lebenslange Therapie erforderlich, bei Therapieunterbrechungen kommt es zur erneuten Kupferakkumulation mit symptomatischer Verschlechterung. Verschiedene Therapieoptionen stehen zur Verfügung: Chelatbildner wie D-Penicillamin oder Trientine fördern die Ausscheidung durch Bildung eines renal eliminierbaren Kupfer-Chelatkomplexes und sind effektiver als Zinksalze, die in erster Linie die enterale Kupferresorption hemmen. Unterstützend sollte eine kupferarme Ernährung angestrebt werden. Antioxidantien wie Vitamin E (200 bis 400 IE/Tag) können adjuvant verabreicht werden.

- *D-Penicillamin* (z. B. Metalcaptase®) initial 250–500 mg/Tag (einschleichend dosieren, ansonsten initiale Verschlechterung nach Therapiebeginn möglich), steigern bis auf 750–1500 mg/Tag auf 3–4 Tagesdosen verteilt (in 150–300 mg Schritten alle 5–7 Tage, initiale Zieldosis von 20 mg/kg Körpergewicht). Einnahme mindestens 20 Minuten vor den Mahlzeiten. Nach Jahren der Kupferentspeicherung kann eine Dosisreduktion erfolgen.
- Zusätzlich wird immer noch empfohlen, begleitend Pyridoxin (Vitamin B₆) in einer Dosierung von 25 mg/Tag zu geben.
- Mögliche Nebenwirkungen (Hämolyse, Lupus-ähnliches Syndrom, interstitielle Nephritis, allergische Reaktionen) können ein Absetzen erforderlich machen.
- Der Gebrauch von D-Penicillamin in der Schwangerschaft ist formal kontraindiziert. Die Rate an Fehlbildungen unter D-Penicillamin-Therapie liegt jedoch nicht signifikant über der natürlichen Fehlbildungsrate und ist wohl vor allem einem Kupfermangel im letzten Schwangerschaftsdrittel zuzuschreiben. Die Umstellung von D-Penicillamin auf ein Zinkpräparat (s. u.) vor einer geplanten Schwangerschaft soll nach erfolgter Kupferentspeicherung und vor Eintritt einer Schwangerschaft erfolgen. Keinesfalls darf jedoch die kupferentspeichernde Therapie während der Schwangerschaft unterbrochen werden. Bei Fortführung einer D-Penicillamin-Therapie während einer Schwangerschaft muss über den *off-label*-Gebrauch aufgeklärt werden und die D-Penicillamin-Dosis sollte im letzten Trimenon auf 2/3 reduziert werden. Wegen des Übertritts in die Muttermilch ist vom Stillen unter D-Penicillamin-Therapie abzuraten.
- *Trientine* (Syprine®) hat bei vergleichbarer Effizienz ein deutlich günstigeres Nebenwirkungspotential und wäre daher das Medikament erster Wahl, welches in einer Dosis von 1200–1800 mg/Tag verteilt auf drei Einzeldosen eingenommen wird (ebenfalls einschleichend aufdosieren). Es besteht jedoch keine Zulassung in Deutschland, und die Krankenkassen übernehmen oftmals die Therapiekosten nicht.
- *Zink-Präparate* (z. B. Wilzin, Zinkacetat-Dihydrat) werden in einer Dosis, die 150 mg/Tag elementarem Zink entsprechen (3 × 50 mg/Tag), verabreicht und sind eine Option nach eingetretener Entleerung der Kupferspeicher als Erhaltungstherapie. Auch bei präsymptomatischen Patienten ist ein Einsatz denkbar, zur Initialtherapie wird Zink nicht empfohlen.
- **Therapiemonitoring:** Ziel der Therapie mit Chelatbildnern ist eine Kupferausscheidung initial von 2000 µg/24 Stunden. Nach erfolgreicher Entspeicherung und normalen freien Serumkupferpiegeln sollte die Ausscheidung im Urin 200–500 µg/24

Stunden betragen. Bei effektiver Therapie sollte die freie Kupferkonzentration im Serum weniger als 10 µg/dl betragen. Bei Therapie mit D-Penicillamin ist regelmäßig auf Nebenwirkungen zu untersuchen (klinisch; Differentialblutbild, Proteinurie, Nierenfunktion).

Literatur

Ferenci P. *European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease.* J Hepatol 2012; 56: 671–685.

Herrmann W et al. *M. Wilson S1-Leitlinie der DGN 2012.* AWMF-Registernummer: 030/91.

Roberts EA, Schilsky ML. *American Association for Study of Liver Diseases (AASLD): Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update.* Hepatology 2008; 47: 2089–2111.

Coffey AJ, Durkie M, Hague S et al. *A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom.* Brain 2013; 136: 1476–1487.

Weiss KH, Stremmel W. *Diagnose und Therapie des M. Wilson.* Hepatitis & More 2014; 2: 18–25.

Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation vom 11.12.2015. Deutsches Ärzteblatt; DOI: 10.3238/arztebl.2016.rili_baek_OrgaWIOvLeberTx2016022: A1–A22.

<http://www.wilsonsdisease.med.ualberta.ca/database.asp>

6.14 Hereditäre Hämochromatose

Definition

Die hereditäre Hämochromatose ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der es durch eine erblich bedingte Eisenüberladung des Organismus zu einer Eisenakkumulation in verschiedenen Geweben kommt, die langfristig zu spezifischen Organschäden führt. Die mit Defekten im *HFE*-Gen assoziierte Form der Hämochromatose wird autosomal-rezessiv vererbt und ist mit einer Prävalenz von bis zu 0,5 % eine der häufigsten monogenetischen Erbkrankheiten in Europa; knapp 10 % der Bevölkerung sind heterozygote Genträger.

Ätiologie/Pathogenese

- Bei der erblichen Hämochromatose kommt es aufgrund einer genetisch bedingten Dysregulation der Eisenresorption zu einer unkontrollierten Aufnahme von Eisen.
- Da der Körper über keine Mechanismen zur Eisenausscheidung verfügt, erfolgt die Regulation der Eisenhomöostase ausschließlich über die Aufnahme.
- Genetische Defekte der Eisenaufnahme führen zu einer Überladung des Organismus mit Eisen, das sich nach Erschöpfung der Transportkapazitäten im Serum in verschiedenen Organen (vor allem in der Leber, im Herzmuskel, in den Betazellen des Pankreas, in den Gelenken und in der Hypophyse) ablagert.
- Hieraus resultieren die klinischen Manifestationen der symptomatischen Hämochromatose als Multiorganerkrankung.

Das HFE-Genprodukt bildet mit dem Transferrin-Rezeptor 2 einen Komplex an der Zelloberfläche, der das Eisentransportprotein Transferrin bindet und dadurch die Endozytosevermittelte Aufnahme von Eisen in die Zelle ermöglicht. Mutationen im *HFE*-Gen verursachen die bei weitem häufigste Form der hereditären Hämochromatose (> 80–90 %) und gehen mit verminderten Hepcidinspiegeln einher. Auch die anderen, sogenannten Non-HFE-Mutationen führen alle letztlich zu einer verminderten Hepcidin-Aktivität, einem in der Leber sezernierten Peptid, das die enterale Eisenaufnahme hemmt und seinerseits durch hohe Eisenspiegel heraufreguliert wird. Neben den erblichen Formen gibt es sekundäre Formen der Eisenüberladung, die differentialdiagnostisch abgegrenzt werden müssen (Tab. 6.14.1).

Tab. 6.14.1: Klassifikation genetischer (primärer) Hämochromatosen.

Typ	Erbgang	Gen	Chromosomale Lokalisation	Genprodukt
1	autosomal-rezessiv	HFE	6p21	HFE
2A	autosomal rezessiv	HJV	1q21	Hämojuvelin
2B	autosomal rezessiv	HAMP	19q13	Hepcidin
3	autosomal rezessiv	TfR2	7q22	Transferrin-Rezeptor 2
4	autosomal dominant	SLC11A3	2q32	Ferroportin-1
Acoeruloplasminämie:	autosomal-dominant	CP	13q14	Coeruloplasmin

Abgegrenzt werden müssen sekundäre Hämochromatoseformen, bei denen eine Aderlass-Therapie in der Regel nicht indiziert ist, z. B.:

- Ineffektive Erythropoese (Thalassämia major, sideroblastische, chronische hämolytische Anämie)
- Parenterale Eisenüberladung durch Erythrozytentransfusionen, z. B. bei Thalassämie
- Hepatitis C-Infektion
- ASH, NASH
- Porphyria cutanea tarda

Symptome/Klinik

Durch die chronische Überladung mit zytotoxischem Eisen kommt es in den betroffenen Organen zur Gewebeschädigung, die zu den charakteristischen Endorganschäden führen kann, wie z. B.:

- Leberfibrose bis zur Zirrhose
- Herzrhythmusstörungen und Kardiomyopathien
- Diabetes mellitus
- Hyperpigmentierung („Bronzediabetes“)
- Arthralgien insbesondere der Fingergrund-, -mittel- und Handgelenke (gelegentlich das einzige oder initiale Symptom)
- Endokrine Störungen/Impotenz

Diagnose

Als indirekte serologische Parameter einer Eisenüberladung dienen die Ferritinkonzentration im Serum sowie die Transferrinsättigung (Quotient aus Serumeisenkonzentration und Gesamteisenbindungskapazität).

- Eine Transferrinsättigung größer 45 % (Nüchternblutabnahme!) hat die größte Sensitivität als Screeningparameter. Eine Transferrinsättigung kleiner als 45 % schließt dagegen eine klinisch manifeste hereditäre Hämochromatose weitgehend aus.
- Der Serumferritinwert ist ein Maß für die im Körper gespeicherte Eisenmenge, zu beachten ist aber, dass Ferritin als Akutphaseprotein bei Entzündungen ebenfalls erhöht ist (CRP mitbestimmen).
- Serumeisen ist als Parameter dagegen zu störanfällig und daher zur Diagnostik nicht geeignet.
- Die Blutabnahme muss nüchtern und sollte morgens erfolgen. Hämolyse führt zu falsch-hohen Werten.
- Bei begründetem Verdacht (Transferrinsättigung wiederholt > 45 %, Ferritin erhöht) sollte ein *HFE*-Gentest (schriftliche Patienteneinwilligung!) durchgeführt werden.
 - in 80–90 % der Fälle liegt die Mutation C282Y homozygot vor
 - bei etwa 5 % findet man eine C282Y/H63D Compound-Heterozygotie
 - Die Penetranz der C282Y Homozygotie wird mit 50–70 % angegeben, die der Compound-Heterozygotie ist erheblich niedriger.
 - Eine Homozygotie der H63D-Mutation hat allenfalls eine sehr geringe Penetranz und sollte bei Eisenüberladung nur nach Ausschluss sekundärer Ursachen als Bestätigung einer hereditären Hämochromatose erwogen werden, die dann nur mit einer geringen Eisenakkumulation einhergeht.
 - Die Heterozygotie der C282Y-Mutation (Allelfrequenz in Deutschland immerhin ca. 4 %) ist nicht mit einem erhöhten Eisenüberladungsrisiko assoziiert.
 - Die S65C-Mutation hat nach heutigem Kenntnisstand keine relevante pathophysiologische Bedeutung.

Im Zweifelsfall oder bei hochgradigem klinischem Verdacht kann eine Histologie trotz negativem Gentest sinnvoll sein, da in Deutschland 10–15 % der Patienten mit Hämochromatose eine Non-*HFE*-Genmutation aufweisen.

- Bei der Leberbiopsie, die auch Auskunft über das Ausmaß des Leberschadens (Grading und Staging, siehe Kap. 6.2) gibt, ist die quantitative Eisenbestimmung im Lebertrockengewebe ein wichtiger diagnostischer Parameter (normal sind < 36 µmol Eisen pro Gramm Lebertrockengewebe).
- Der Lebereisenindex (hepatischer Eisenindex, HEI) berechnet sich aus dem Eisengehalt im Lebergewebe dividiert durch das Lebensalter des Patienten:

$$\text{Eisenindex} = \frac{\text{Eisengehalt im Lebergewebe } [\mu\text{mol}] \text{ pro kg Lebergewebe}}{\text{Lebensalter } [\text{Jahre}]}$$

Werte > 1,9 µmol/kg/Jahr legen eine Hämochromatose nahe.

- Nichtinvasive Bestimmung der Eisenüberladung mittels MRT der Leber (z. B. FerriScan®): hohe Sensitivität und Spezifität, jedoch nicht flächendeckend verfügbar und die Kosten werden derzeit nicht von allen Krankenkassen übernommen.

- Geht es nur um die Abschätzung der Leberparenchymschädigung (insbesondere bei Ferritinwerten > 1000 ng/ml), kann in der Regel auf eine Leberpunktion verzichtet und auf nichtinvasive elastometrische Verfahren zurückgegriffen werden.

Die weitere obligatorische Diagnostik umfasst:

- Ultraschall, Elastographie
- Echokardiographie und Langzeit-EKG (kardiale Manifestation)
- HbA1c
- Prädiktive humangenetische Beratung der Angehörigen ersten Grades (Verwandten-screening).

Differentialdiagnostisch müssen bei Ferritinerhöhungen andere Lebererkrankungen in Betracht gezogen werden.

- Dazu zählen insbesondere chronische Virushepatitis C oder B, Porphyria cutanea tarda, NASH/ASH sowie Leberzirrhose und Eisenüberladung bei chronischem Alkoholkonsum.
- Ferritinerhöhungen mit normaler Transferrinsättigung erfordern gegebenenfalls ebenfalls eine weitere Abklärung. Hier muss an entzündliche Ursachen gedacht werden (rheumatologische oder hämatologische Erkrankungen, Tumore). Das Hämophagozytosesyndrom geht mit z.T. deutlich erhöhten Ferritinwerten einher.
- Eine seltene und harmlose Differentialdiagnose ist das Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom, das autosomal-dominant vererbt wird und mit einer unregulierten Synthese der leichten Kette des Ferritins einhergeht. Dies führt zu einer familiären Häufung von Katarakten in jungen Jahren, geht aber nicht mit einer Eisenüberladung einher, so dass die Transferrinsättigung normal oder sogar erniedrigt ist. Eine molekulargenetische Diagnostik sichert die Diagnose und verhindert Fehltherapien durch nicht indizierte Aderlässe.

Therapie

Aderlässe sind bei gesicherter Hämochromatose die Behandlung der Wahl:

- Initial werden Aderlässe von 400–500 ml wöchentlich durchgeführt mit dem Ziel, die Eisenspeicher zu entleeren. Ein Aderlass von 500 ml entspricht dem Entzug von etwa 250 mg Eisen. Eine isovolämische intravenöse Flüssigkeitssubstitution kann erfolgen. Bei relevanter Eisenüberladung werden wöchentliche Aderlässe über Monate gut toleriert.
- Angestrebt wird initial ein Ferritinspiegel von < 30 ng/ml zur Entleerung der Eisenspeicher und von 50–100 ng/ml als Ziel der nachfolgenden lebenslangen Erhaltungstherapie.
- Bei einem Hb < 11 (–12) g/dl sind Aderlässe relativ kontraindiziert.
- Nach Eisenentspeicherung müssen die Aderlässe lebenslang weiter durchgeführt werden. Meist sind 2–4 Aderlässe pro Jahr ausreichend.
- Bei fehlenden sonstigen Kontraindikationen ist die hereditäre Hämochromatose aus hepatologischer Sicht keine Kontraindikation gegen eine Durchführung der Erhaltungs-Aderlässe als Blutspende.

- Bei C282Y-Homozygoten mit normalem Ferritin/Transferrinsättigung sind Verlaufskontrollen der Eisenstoffwechselfparameter indiziert. Nur bei Hinweisen auf Eisenüberladung sollte eine präemptive Aderlass-Therapie eingeleitet werden.
- Chelatbildner (z. B. Deferoxamin (Desferal®) 40 mg/kg KG s.c. oder i.v. oder Deferasirox (Exjade®) 20 mg/kg KG p.o.), deren Haupteinsatzgebiet Transfusionshämochromatosen bei Thalassämien und chronischen Anämien sind, sind bei der primären Hämochromatose nur in Ausnahmefällen indiziert, z. B. bei Kontraindikationen gegen Aderlässe aufgrund einer schweren Anämie oder Herzerkrankung. Desferal ist für diese besondere Indikation zugelassen. Deferasirox kann zwar oral verabreicht werden, hat aber für die hereditäre Hämochromatose keine Zulassung.

Bei einer Leberzirrhose auf dem Boden einer Hämochromatose besteht ein hohes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom, daher wird ein HCC-Screening mittels Ultraschall und AFP-Bestimmung alle 3 Monate empfohlen. Alkohol ist streng kontraindiziert.

Literatur

- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV et al. *Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology 2011; 54: 328–343.
- Gabriel H, Stuhmann-Spangenberg M. *Leitlinie zur molekulargenetischen Diagnostik der hereditären Hämochromatose*. Med Gen 2006; 18: 273–277.
- Pauwels NS, De Buck E, Compennolle V et al. *Worldwide policies on haemochromatosis and blood donation: a survey among blood services*. Vox Sang 2013; 105: 121–128.
- Pietrangelo A, Deugnier Y, Dooley J et al. *EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis*. J Hepatol 2010; 53: 3–22.
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W et al. *Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance*. Blood 2005; 105: 855–861.
- Erhardt A & Häussinger D (Hrsg.). *Hämochromatosen – Hämosiderosen*. Uni-Med Verlag Bremen, 2006.

6.15 α_1 -Antitrypsin-Mangel

Definition

Der Serinproteaseinhibitor α_1 -Antitrypsin (AAT, α_1 -Proteaseinhibitor) wird von Hepatozyten sezerniert und ist in allen Körpergeweben nachweisbar. Er hemmt in den Alveolen der Lunge den Abbau von Elastin durch die Leukozytenelastase, aber auch durch weitere Serinproteasen wie Trypsin oder Chymotrypsin. Das α_1 -Antitrypsin-kodierende Gen liegt auf Chromosom 14. Der α_1 -Antitrypsinmangel ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Die Prävalenz des homozygoten α_1 -Antitrypsinmangels wird in Deutschland auf etwa 1:2000 bis 1:5000 geschätzt. Aufgrund einer verminderten α_1 -Antitrypsin-Konzentration ist die antiproteolytische Aktivität herabgesetzt, was einen langsam progredienten Verlust an Struktur- und Funktionsproteinen zur Folge hat und bei einem dauerhaften Abfall der Serumkonzentration auf unter 35 % der Norm (etwa 80 mg/dl) schwere Lungenschäden (Lungenemphysem, COPD = *chronic obstructive pulmonary disease*) zur Folge hat. In der Leber kann die Akkumulation von abnorm synthetisiertem α_1 -Antitrypsin zur Hepatozytenschädigung mit chronischer Hepatitis und Ausbildung einer Leberzirrhose führen.

Ätiologie/Pathogenese

Das α_1 -Antitrypsin-kodierende *SERPINA1*-Gen wird in drei Allel-Typen unterteilt: normal (M), Defizienz (Z oder S) und Null (0, kein Protein im Serum nachweisbar). Verwendet wird die Kurzform PI* (alternativ auch Pi gebräuchlich) gefolgt von den zwei Großbuchstaben für die entsprechenden Allele, die homozygot (PI*MM, PI*SS, PI*ZZ oder PI*00) oder heterozygot (z. B. PI*MZ) vorliegen können. Neben den genannten Häufigsten existiert eine große Anzahl weiterer Allele, von denen viele normofunktionelle Proteine kodieren. Die Phänotypisierung der von den mutanten Allelen kodierten Proteine erfolgt nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit während der isoelektrischen Fokussierung. Eine Genotypisierung kann gegebenenfalls angeschlossen werden. Beim Z-Allel liegt an der Position 342 des α_1 -Antitrypsins ein Polymorphismus mit einer Frequenz von 1–5 % in Europa vor (E342K), beim S-Allel (2–4 %) an der Position 264 (E264V). In Deutschland haben 0,041 % der Bevölkerung den Genotyp PI*SZ, 0,044 % den Genotyp PI*SS und 0,01 % den Genotyp PI*ZZ.

Nur einige Allelkombinationen führen zu Leber- und/oder Lungenkrankheiten:

- PI*MM (PiMM) ist mit über 90 % am häufigsten und geht mit normalen Konzentrationen von AAT (150–300 mg/dl) einher.
- Die Genotypen PI*ZZ und PI*SZ führen zu stark erniedrigten AAT-Serumspiegeln, die sich bereits in der Serumelektrophorese an einer stark erniedrigten α_1 -Fraktion ablesen lassen (siehe Abb. 6.15.1). Die AAT-Konzentration beträgt nur 10–15 % (PI*ZZ) bzw. 30–35 % (PI*SZ) der Norm.
- PI*SS Homozygote haben 40–60 % der Plasmaspiegel im Vergleich zum Wildtyp.
- Während das Lungenemphysemrisiko bei PI*SS-Homozygoten erhöht ist, findet sich ein erhöhtes Zirrhoserisiko in erster Linie bei hetero- und homozygoten Trägern des

Z-Allels. Bei der Pathogenese der Leberzellschädigung ist nicht, wie in der Lunge, die Verschiebung des Proteasen/Antiproteasen-Gleichgewichts relevant, sondern die verminderte Sekretion aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER) aufgrund einer Konformationsänderung des α_1 -Antitrypsin-Proteins. Die Retention des mutierten und fehlgefalteten Proteins resultiert in einer sogenannten ER-Overload-Response, die zur mitochondrialen Schädigung und hepatozellulären Apoptose führt.

- Aus diesem Grund geht der PI*00-Genotyp, bei dem kein α_1 -Antitrypsin synthetisiert wird, zwar mit einem hundertprozentigen Risiko für die Entwicklung eines Lungenemphysems einher, entwickelt aber aufgrund fehlender α_1 -Antitrypsin-Proteinakkumulation im ER keine Hepatitis und Leberzirrhose.

Symptome/Klinik

Der klinische Verlauf bei α_1 -Antitrypsinmangel ist sehr variabel.

- Bei 80 % der homozygoten PI*ZZ-Träger bildet sich ein Lungenemphysem aus, hingegen zeigen nur 20–25 % Leberfunktionsstörungen.
- Die Neugeborenenhepatitis mit cholestatischem Ikterus ist die früheste Manifestation eines AAT-Mangels bei PI*ZZ-Homozygotie, wovon wiederum 25 % eine Leberzirrhose vor dem 17. Lebensjahr entwickeln. Bei den übrigen Kindern kann eine leichte Hepatomegalie oder leichte Erhöhung der Leberenzyme persistieren.
- Etwa 15 % der über 50-jährigen männlichen Patienten mit dem PI*ZZ-Phänotyp bilden eine Leberzirrhose aus, und die Inzidenz eines primären Leberzellkarzinoms ist bei AAT-Mangel-assoziiierter Leberzirrhose deutlich erhöht.
- Das ohnehin hohe Risiko für die Entwicklung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung steigt bei zusätzlicher Belastung durch Rauchen nochmals deutlich an. Auch für das Fortschreiten einer Leberzirrhose stellt das Rauchen einen zusätzlichen, vermeidbaren Risikofaktor dar.

Diagnose

- α_1 -Antitrypsin im Serum erniedrigt (normal: 150–300 mg/dl), in der Eiweißelektrophorese Verminderung des α_1 -Globulins (siehe Abb. 6.15.1)
- Phänotypisierung durch isoelektrische Fokussierung oder Genotypisierung (siehe oben)
- Gegebenenfalls Leberbiopsie mit Nachweis von α_1 -Antitrypsin-Polymeren in den Hepatozyten mittels PAS-Färbung
- Pulmologische Diagnostik: Lungenfunktionsprüfung, Röntgen-Thorax, Echokardiographie (Rechtsherzbelastung)

Therapie

Für die **hepatische Verlaufsform** existiert keine spezifische Therapie.

- Im Vordergrund stehen das Vermeiden leberschädigender Einflüsse durch Alkohol- und Nikotinkarenz, sowie die Impfung gegen Hepatitis B (und A). Symptomatische Therapie und Vorsorge bei Leberzirrhose (siehe Kap. 6.25 und Kap. 6.26).

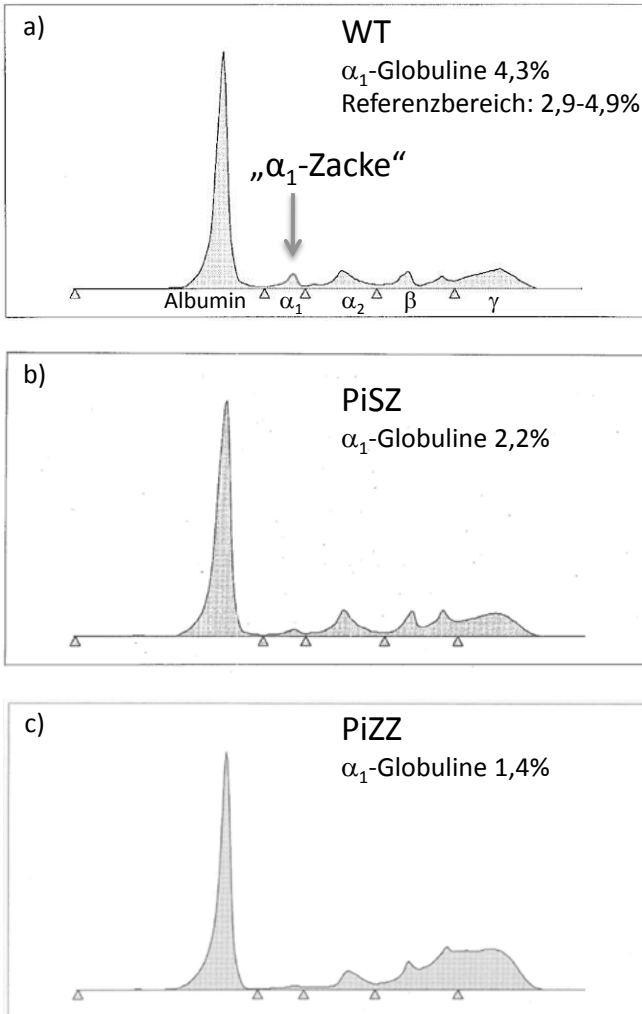


Abb. 6.15.1: Eiweißelektrophoresen von Patienten mit Normalbefund (a), Genotyp Pi*SZ (b) und Pi*ZZ (c).

- Die Substitution von α_1 -Antitrypsin (Prolastin®) ist wirkungslos, da der Leberschaden durch Retention und Akkumulation des fehlgefalteten α_1 -Antitrypsins bedingt wird. Ein möglicher Therapieansatz wäre die Stabilisierung der nativen AAT-Konformation durch Chaperone (gegebenenfalls Therapieversuch mit Betain).
- *Ultima ratio* ist bei entsprechender Indikation die Lebertransplantation, die bei entsprechendem Spendergenotyp zur Normalisierung der α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum führt. Bereits bestehende Lungenschädigungen sind hierdurch jedoch nicht reversibel.

Bei der **pulmonalen Verlaufsform** ist die Vermeidung von Kofaktoren, die zur Entstehung einer COPD beitragen oder diese verschlechtern (z. B. Rauchen, Infekte), obligat.

- Eine Impfung gegen Influenza und Pneumokokken ist daher indiziert.
- Die Behandlung der COPD erfolgt symptomatisch. Eine Substitutionstherapie mit aus humanem Spenderblut gewonnenem gereinigtem oder rekombinantem α_1 -Antitrypsin erfolgt bei AAT-Spiegeln unter 80 mg/dl – bei Patienten, die eine mittelgradig eingeschränkte Lungenfunktion haben und nicht rauchen. Auch hier gilt, dass bei fortgeschrittenem Emphysem die therapeutische Erhöhung der AAT-Serumspiegel keinen Einfluss auf die pulmonale Verlaufsform mehr hat.
- Eine Lungentransplantation muss gegebenenfalls erwogen werden.

Für beide Verlaufsformen (hepatisch bzw. pulmonal) gilt, dass eine prädiktive human-genetische Beratung erstgradiger Angehöriger erfolgen soll. Eine Vorstellung und Beratung nach Diagnosestellung in einem Alpha-1-Center (<http://www.alpha-1-center.de/>) empfiehlt sich.

Literatur

Biedermann A, Köhnlein T. *Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – eine versteckte Ursache der COPD*. Dt Ärztebl 2006; 103: A 1828–1832.

Carrell RW, Lomas DA. *α_1 -Antitrypsin deficiency – a model for conformational diseases*. N Engl J Med 2002; 346: 45–53.

Köhnlein T, Welte T. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment*. J Am Med 2008; 121: 3–9.

Maurice N, Perlmutter DH. *Novel Treatment Strategies for Liver Disease Due to α_1 -Antitrypsin Deficiency*. Clin Transl Sci 2012; 5: 289–294.

Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF et al. *Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: A meeting review*. Hepatology 2007; 45: 1313–1323.

Silverman EK, Sandhaus RA. *α_1 -antitrypsin deficiency*. N Engl J Med 2009; 360: 2749–2757.

Stoller JK, Aboussouan LS. *α_1 -antitrypsin deficiency*. Lancet 2005; 365: 2225–2236.

6.16 Granulomatöse Lebererkrankungen

Definition

Granulomatöse Lebererkrankungen sind entzündliche Veränderungen der Leber, die mit Bildung von Granulomen einhergehen.

Ätiologie/Pathogenese

Knötchenförmige Ansammlungen transformierter Makrophagen (Epitheloidzellen), Fibroblasten, Plasmazellen, Lymphozyten und mehrkerniger Riesenzellen vom Langerhans- oder Fremdkörpertyp werden als Granulome bezeichnet. Sie stellen eine Reaktion des Körpers auf verschiedene Medikamente, chemische und infektiöse Agenzien dar und werden bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen sowie bei malignen Erkrankungen beobachtet.

Lebergranulome werden oft als Zufallsbefund bei einer Leberbiopsie mit einer Häufigkeit von 2–13 % gefunden. Bei 10–35 % kann keine Ursache für die Granulome gefunden werden (idiopathische Granulome).

Der Begriff „granulomatöse Hepatitis“ bezeichnet ein Syndrom mit Lebergranulomen, Fieber, Myalgien, Hepatosplenomegalie, Arthralgien und labordiagnostischen Entzündungszeichen.

Symptome/Klinik

Viele Patienten mit Lebergranulomen sind asymptomatisch. Bei Vorliegen von Symptomen kann das klinische Erscheinungsbild je nach zugrundeliegender Erkrankung sehr vielgestaltig sein. An uncharakteristischen Beschwerden können Abgeschlagenheit, Oberbauchbeschwerden, Fieber und gegebenenfalls Gewichtsverlust vorliegen.

Diagnose

Die diagnostische Abklärung erfolgt in der Regel nach Vorliegen der Leberbiopsie, da sich Granulome nur in seltenen Fällen in der Sonographie oder im CT darstellen lassen.

Eine ausführliche klinische Untersuchung sollte insbesondere den Lymphknotenstatus und eine rheumatologische Untersuchung einschließen. Neben dem Routinelabor sollte eine spezielle immunologische (Leberautoantikörper, Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE), löslicher Transferrinrezeptor, ANA, ds-DNA-AK, c-ANCA) und mikrobiologische Diagnostik (Quantiferontest mit Differentialblutbild (Eosinophilie!), Untersuchung von Sputum, Magensaft, Urin und Stuhl auf säurefeste Stäbchen, serologische Untersuchungen zu den in Frage kommenden Erregern, molekularbiologische Diagnostik mittels PCR) angestrebt werden. Die Transaminasen liegen oft im Normbereich, die Cholestaseparameter (alkalische Phosphatase und Gamma-Glutamyltransferase, seltener Bilirubin) sind meist leicht erhöht. Neben der bildgebenden Diagnostik der Leber sollte eine Röntgenaufnahme des Thorax zum Ausschluss bzw. Nachweis einer Tuberkulose oder einer Sarkoidose angefertigt werden.

Histologie

Histologisch wird zwischen Fremdkörper- und Immungranulomen unterschieden. Fremdkörpergranulome werden durch Materialien wie Talk, Stärke, Silikon oder Fett verursacht. Sie treten auf, wenn schwer lösliche Materialien in die Blutbahn eingebracht werden, z. B. bei i.v. Drogenabusus. Immunologische und entzündliche Reaktionen auf schwer lösliche Antigene können Immungranulome verursachen. Je nach Antigenstimulation erfolgt eine unterschiedliche Differenzierung in epitheloidzellige oder lymphohistiozytäre Granulome. Epitheloidzellen sind aus antigenhaltigen Makrophagen transformierte Zellen und die Zytokine sezernieren und so in das Zentrum epitheloidzelliger Granulome CD4⁺-Zellen, in die Peripherie CD8⁺-Zellen rekrutieren. Mehrkernige Riesenzellen entstehen ebenfalls aus antigenhaltigen Makrophagen durch T-Zell-vermittelte Zytokinstimulation mit Interferon- γ und TNF- α . Die Morphologie der Granulome und ihre Lokalisation (siehe Tabelle 6.16.1) in der Leber können Rückschlüsse auf die Ätiologie der Erkrankung geben. Verkäsende Granulome sind durch einen zentralen amorphen Detritus charakterisiert. Ihnen liegt in der Regel eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* zugrunde. PAS-positive Makrophagen finden sich bei einer Infektion mit *Mycobacterium avium intracellulare*. In Fremdkörpergranulomen wird häufig doppelbrechendes Fremdmaterial gefunden. Eosinophile Granulome weisen auf eine parasitäre Erkrankung oder eine medikamentöse Ursache hin. Als Lipogranulome bezeichnete Ansammlungen von mononukleären Zellen um einen großtropfig verfetteten Hepatozyten werden bei Leberverfettung, insbesondere bei alkoholischer Leberzellverfettung beobachtet. Sogenannte Fibrinringgranulome bezeichnen eine Formation mit einem zentralen leeren Raum, vermutlich einer Fettansammlung entsprechend, umgeben von Histiozyten, Lymphozyten, Granulozyten und peripher von einem Fibrinring umfasst. Diese Granulome werden bei Lymphomen, Infektionen mit CMV, EBV, Leishmanien, Hepatitis A, Toxoplasmose und Rickettsiosen (Q-Fieber) sowie nach Gabe von Allopurinol beobachtet. Im Verlauf der Erkrankung können Granulome persistieren, sich zurückbilden oder vernarben. In einem Leberpunktionsszylinder werden gegebenenfalls Granulome in verschiedenen Entwicklungsstadien gefunden.

Tab. 6.16.1: Lokalisation hepatischer Granulome (nach Denk et al. 1994).

Lokalisation	Beispiele
Subkapsulär	Naht- oder Talkgranulom, ausgeheilte Miliartuberkulose, Histoplasmose
Diffus	
Portal und intraacinär	Sarkoidose, infektiöse Granulome, medikamentös induzierte Granulome
Portal und perivenulär	Mineralölgranulome
Portal und periduktal	Primär biliäre Cholangitis
Portal, duktal	Tuberkulöse Cholangitis
Portal arteriell	Granulomatöse Arteriitis, z. B. Polyarteriitis nodosa, M. Wegener, Phenytoin-induzierte Sarkoidose, idiopathisch
Leberhilus (± intrahepatisch)	Lymphadenopathie bei Tuberkulose und Sarkoidose

Als Ursache für die Bildung von Lebergranulomen kommen in Betracht:

- Medikamente
- Systemische Infektionen

- Chemische Stoffe und Fremdkörper
- Autoimmunerkrankungen
- Maligne Erkrankungen (insbesondere Hodgkin-Lymphome)
- Idiopathische Lebergranulome

Folgende Medikamente wurden mit der Bildung von Lebergranulomen assoziiert:

- Allopurinol
- Amoxicillin/Clavulansäure
- Carbamazepin
- Chinidin
- Chlorpromazin
- Clofibrat
- Diazepam
- Diltiazem
- Diphenylhydantoin
- Gold
- Halothan
- Hydralazin
- Hydrochlorothiazid
- α-Interferon
- Isoniazid
- Kontrazeptiva
- Mebendazol
- Methyl dopa
- Nitrofurantoin
- p-Aminosalizylsäure
- Phenylbutazon
- Phenytoin
- Procainamid
- Sulfonamide
- Sulfonylharnstoffe
- Tolbutamid

Für eine detaillierte Aufstellung weiterer Ursachen siehe Tabelle 6.16.2.

Tab. 6.16.2: Ursachen hepatischer Granulome (nach Dancygier 2003).

Ätiologie	Beispiele
Infektionen	
Bakterien	Mycobakterien, Brucellen, Yersinien, <i>Burkholderia pseudomallei</i> , Treponemen, Listerien, Bartonellen, <i>Salmonella typhi</i> , <i>Tropheryma whipplei</i>
Pilze	<i>Candida sp.</i> , Blastomyzeten, <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , Nocardien
Protozoen	<i>Leishmania donovani</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
Würmer	<i>Fasciola hepatica</i> , Schistosomen, <i>Toxocara canis</i>
Rickettsien	<i>R. burnetii</i> (Q-Fieber), <i>R. conorii</i> (Fievre boutonneuse)
Viren	EBV, CMV, Hepatitis A, B, C
Chemische Stoffe, und Fremdschubstanzen	Beryllium, Kupfer, Talk, Mineralöl, Silikon, Stärke, Fett
Autoimmunerkrankungen	Sarkoidose, M. Crohn, C. ulcerosa, Primär biliäre Cholangitis, Autoimmunhepatitis, Lupus erythematodes, M. Wegener, Polymyalgia rheumatica
Neoplasien	M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Nierenzellkarzinom

In Deutschland ist der überwiegende Anteil der Granulome (50–75 %) durch die Sarkoidose (Granulome in 50–100 % der Leberbiopsien), Tuberkulose (hepatische Granulome bei 20 % der Fälle mit pulmonaler Tuberkulose, 75 % der Fälle bei extrapulmonaler Tuberkulose und 90 % der Fälle bei Miliartuberkulose), primär biliäre Cholangitis (PBC, Granulome in 18–64 % der Leberbiopsien) und Medikamente verursacht. Bei Vorliegen einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* liegt meist gleichzeitig eine pulmonale und/oder gastrointestinale Manifestation vor. Durch *Mycobacterium avium intracellulare* verursach-

te Granulome finden sich in der Regel bei Patienten mit HIV-Infektion mit weniger als 100 CD4⁺-Lymphozyten/ μ l. In 10–35 % der Fälle kann die Ursache von Lebergranulomen nicht aufgeklärt werden. Der histopathologische Befund kann nur in einem kleinen Teil der Fälle ätiologische Hinweise liefern, so dass die Vorgeschichte der Patienten, das klinische Erscheinungsbild, die klinisch-chemische, serologische und mikrobiologische Diagnostik entscheidend für die Stellung der Diagnose ist.

Therapie

Therapie und Prognose werden von der zugrundeliegenden Erkrankung bestimmt. In der Regel besteht durch die Granulome keine Beeinträchtigung der Leberfunktion. In seltenen Fällen können Granulome eine Cholestase oder portale Hypertension verursachen. Bei Identifikation des verursachenden Medikamentes oder der zugrundeliegenden Erkrankung und entsprechender Therapie kommt es oft zu einer kompletten Abheilung. Nach Sarkoidosegranulomen kann es zu einer konzentrischen Narbenbildung kommen.

Literatur

- Bacon BR, O'Grady JG, Di Bisceglie AM et al (Hrsg.). *Clinical Hepatology*. Elsevier Mosby, Philadelphia 2006.
- Denk H, Scheuer PJ, Baptista A et al. *Guidelines for the diagnosis and interpretation of hepatic granulomas*. *Histopathology* 1994; 25: 209–218.
- Dancygier H. *Klinische Hepatologie*. Springer, Heidelberg 2003.
- Gaya DR, Thorburn D, Oien KA et al. *Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience*. *J Clin Pathol* 2003; 56: 850–853.
- Mert A, Tabak F, Ozaras R et al. *Typhoid fever as a rare cause of hepatic, splenic, and bone marrow granulomas*. *Intern Med* 2004; 43: 436–439.
- Wainwright H. *Hepatic granulomas*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 93–95.
- Lamps LW. *Hepatic granulomas*. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139:867–875.
- Flamm SL. *Granulomatous Liver Disease*. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 387–396.

6.17 Peliosis hepatis

Definition

Als Peliosis bezeichnet man einen seltenen makroskopischen oder mikroskopischen Befund, der das Erscheinen multipler zystenartiger, blutgefüllter Hohlräume in parenchymatösen Organen beschreibt. Diese Herde können eine Größe von 1 mm bis hin zu mehreren Zentimetern haben.

Eine Peliosis kann nach der klassischen Ansicht in den Organen des mononukleären Phagozytose-Systems (Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten) auftreten, laut neueren Studien aber auch in der Lunge, dem Magen-Darm-Trakt, den Nieren, den Nebennieren und den Nebenschilddrüsen. Tritt diese Veränderung in der Leber auf, so bezeichnet man sie als Peliosis hepatis.

Zwei verschiedene Typen von Peliosis können histologisch unterschieden werden. Bei der parenchymalen Peliosis treten unregelmäßige Hohlräume auf, die weder von sinusoidalen Zellen noch von fibrösem Gewebe abgegrenzt sind. Bei der phlebektatischen Peliosis handelt es sich um eher reguläre, rundliche Hohlräume, die durch Endothel und/oder Fibrose abgegrenzt sind. Benachbarte Hepatozyten können unauffällig oder atrophisch bis nekrotisch sein.

Eine wichtige histologische Differentialdiagnose der Peliosis hepatis ist die Congestio hepatis bei der veno-okklusiven Erkrankung (VOD), dem Budd-Chiari Syndrom oder der Rechtsherzinsuffizienz.

Ätiologie/Pathogenese

Es werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert. Außerdem ist unklar, ob die Hohlräume durch Erweiterung der Sinusoide oder des Disse'schen Raumes entstehen.

- Eine Hypothese geht davon aus, dass es zu einer Schädigung der Sinusendothelzellen und einer Akkumulation von Blut im Disse'schen Raum kommt, welcher sich ausdehnt. Dementsprechend sind die blutgefüllten Hohlräume von Sinusendothelzellen umgeben. Die häufigsten Ursachen einer Peliosis sind Therapien mit Androgenen, anabolen Steroiden, Tamoxifen oder oralen Kontrazeptiva. Außerdem kann eine erworbene Schädigung der hepatischen Mikrozirkulation, welche durch Toxine ausgelöst wird, zur Ausbildung einer Peliosis hepatis führen. Noxen wie z. B. Oxaliplatin, Azathioprin, Methotrexat, Cadmium, Arsen etc. haben einen direkten toxischen Effekt auf Sinusendothelzellen. Durch Ablösung der geschädigten Sinusendothelzellen kommt es zur embolischen Blockade von Lebersinusoiden mit Ausbildung erhöhter intrasinusoidaler Drücke entsprechend dem sinusoidalen Obstruktionssyndrom. Konsekutiv kommt es zur Ausbildung dilatierter Sinusoide. Die Toxizität von Azathioprin scheint insbesondere in Kombination mit Alkohol erhöht zu sein, so dass den Patienten, die dieses Medikament einnehmen von stärkerem Alkoholkonsum abgeraten werden sollte.
- Eine weitere Theorie beschreibt angeborene vaskuläre Gefäßmalformationen, die zu veränderten lokalen intravaskulären Druckverhältnissen führen, mit konsekutiver Ausbildung der peliotischen Veränderungen.

- Ein weiterer Pathomechanismus ist die aktive Proliferation von Endothelzellen, analog gutartiger neoplastischer vaskulärer Läsionen. Dabei spielt die vermehrte Bildung von VEGF durch infektiöse Erreger oder paraneoplastisch eine Rolle. *Bartonella henselae* und *Bartonella quintana* können bei immunsupprimierten Patienten (z. B. bei Tuberkulose, bei HIV oder AIDS Patienten mit CD4-Zahl < 100/μl, bei Immunsupprimierten nach Transplantation, bei i.v. Drogenabusus, bei chronischem Alkoholabusus etc.) eine Peliosis hepatis verursachen. Die Bartonellen können in Erythrozyten und Endothelzellen eindringen und sich dort vermehren. Durch erhöhte VEGF-Produktion in Endothelzellen können sie eine Endothelzellproliferation und -migration bis hin zu vasoproliferativem Tumorwachstum induzieren (pathologische Angiogenese). Atypisch proliferierende Endothelzellen sind charakteristisch für Läsionen bei der bazillären Angiomatose und der bazillären Peliosis hepatis. In den zystischen Hohlräumen bei Peliosis hepatis lassen sich die Bartonellen nachweisen (durch Warthin-Färbung, elektronenmikroskopisch) analog zu den kutanen Läsionen. Durch antibiotische Therapie kann eine vollständige Rückbildung der Läsionen erreicht werden.
- Eine Peliosis hepatis kann als Komplikation bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen auftreten, u. a. bei Leukämien, Lymphomen, dem multiplen Myelom und myeloproliferativen Erkrankungen. Ein paraneoplastisches Auftreten wurde außerdem beim malignen Melanom beschrieben.

In 20–50 % der Fälle kann keine Komorbidität als Auslöser für die Peliosis hepatis gefunden werden.

Symptome/Klinik

Häufig ist eine Peliosis hepatis ein klinisch asymptomatischer Befund, der erst im Rahmen von bildgebenden Untersuchungen oder einer Leberpunktion auffällig wird. Labordiagnostisch kann sich eine milde Leberwerterhöhung insbesondere im Sinne einer cholestatischen Verlaufsform zeigen. Bildmorphologisch kann manchmal die Abgrenzung größerer Läsionen zu malignen Tumoren und zu Abszessen Probleme bereiten. Dies ist insbesondere wichtig, da die Punktion einer als Abszess fehlgedeuteten Peliosis-Läsion mit einer hohen Blutungsgefahr einhergeht. Des Weiteren sind auch peliotische Läsionen im Randbereich von hepatozellulären Karzinomen beschrieben, was die Differentialdiagnose erschweren kann.

Selten kann es zu teils letalen intraabdominellen Blutungen bei Spontanperforation großer Peliosis-Zysten in die Bauchhöhle kommen. Des Weiteren können große Zysten insbesondere bei Kindern eine raumfordernde Wirkung mit Kompression angrenzender Strukturen wie z. B. der V. cava haben. Im Verlauf der Erkrankung kann es durch den erhöhten sinusoidalen Flusswiderstand zur Ausbildung eines erhöhten portalen Druckes kommen, mit allen Zeichen und Folgen einer portalen Hypertension wie der Ausbildung von Ösophagusvarizen und einer Splenomegalie mit Hypersplenismus. Dies stellt damit eine mögliche Ursache der nichtzirrhotischen portalen Hypertension dar (NCPH, *non-cirrhotic portal hypertension*).

Therapie

Sollte eine behandelbare Grundkrankheit vorliegen (Bartonellose), ist diese zu behandeln.

Literatur

Goodman ZD. *Hepatic Histopathology in Schiff's Diseases of the Liver*. 11th edition, John Wiley & Sons Ltd., 2012.

Crocetti D, Palmieri A, Pedullà G et al. *Peliosis hepatis: Personal experience and literature review*. World J Gastroenterol 2015; 21: 13188–13194.

Tsokos M, Erbersdobler A. *Pathology of peliosis*. Forensic Sci Int 2005; 149: 25–33.

6.18 Stauffer-Syndrom

Definition

Das Stauffer-Syndrom ist eine paraneoplastisch, nicht metastatisch bedingte reversible Leberfunktionsstörung auf dem Boden einer tumorassoziierten Interleukin-6-Erhöhung beim Nierenzellkarzinom. Die Erstbeschreibung erfolgte 1961 durch Maurice H. Stauffer.

Ätiologie/Pathogenese

Die Pathogenese des Syndroms ist bisher nicht verstanden, jedoch scheint eine durch den Primärtumor bedingte Interleukin-6 Erhöhung eine wesentliche Rolle zu spielen.

Klinik/Symptome

Fieber und Gewichtsverlust sind die führenden Symptome. Bei über 60 % der Patienten kommt eine Hepatomegalie hinzu.

Diagnose und Differentialdiagnosen

Es liegt eine Leberfunktionsstörung mit erhöhten Cholestaseparametern (alkalische Phosphatase und Gamma-Glutamyltransferase (γ GT)) und mild erhöhten Leberenzymen ohne Nachweis von Lebermetastasen vor. Charakteristisch sind:

- Erhöhung der alkalischen Phosphatase (ca. 90 % der Fälle) und γ GT
- Erhöhung der α_2 -Globuline
- Hypoalbuminämie
- Abfall des Quick-Wertes als Folge einer latenten disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung
- Milde Erhöhung der Transaminasen (bei ca. 20 % der Fälle)
- Erhöhung des Bilirubins (bei ca. 15 % der Fälle, Mehrzahl der Fälle ist anikterisch)

Letztendlich führen diese Laborveränderungen zusammen mit einer Bildgebung der Niere (Sonographie, CT oder MRT des Abdomens) und dem Nachweis des Nierenzellkarzinoms zur Diagnose. In Leberbiopsien findet man eine generalisierte Hepatitis mit lymphozytärer Infiltration und hepatozellulärer Degeneration ohne Vorliegen einer Gallengangsobstruktion.

Leber und Gallenwege

Eine paraneoplastische Cholestase, ähnlich dem Stauffer-Syndrom, wurde auch bei Patienten mit Prostatakarzinom, Blasenkarzinom, Leimyosarkom, Angiosarkom sowie Bronchialkarzinom beschrieben.

Therapie

Eine Besserung der laborchemischen Veränderungen tritt meist zwei Wochen bis zwei Monate nach der Entfernung des Nierenzellkarzinoms ein und ist somit auch ein weiterer Mosaikstein für die endgültige Diagnose des Stauffer-Syndroms.

Literatur

- Stauffer M. *Nephrogenous hepatosplenomegaly*. Gastroenterology 1961; 40: 694.
- Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J et al. *Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma*. Int J Cancer 1997; 72: 424–430.
- Morla D, Alazemi S, Lichtstein D. *Stauffer's syndrome variant with cholestatic jaundice*. J Gen Intern Med 2006; 21: C11–C13.
- Jangouk P, Hashash JG. *An unusual cause of painless jaundice*. Gastroenterology 2014; 146: 913.
- Moreno-Palacios J, Wingartz-Plata H, Pardo-Belasteguigoitia P et al. *Stauffer syndrome in transitional cell carcinoma of the bladder*. Arch Esp Urol 2011; 64: 911–913.

6.19 Leber und Sichelzellanämie

Definition

Die Sichelzellanämie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit Bildung von Sichelzell-Hämoglobin (HbS). Ausgeprägte klinische Symptome manifestieren sich bei der homozygoten Form, während bei heterozygoten Trägern in der Regel ein benigner Krankheitsverlauf mit leichten Symptomen beobachtet wird.

Ätiologie/Pathogenese

HbS entsteht durch Substitution der Aminosäure Glutaminsäure durch Valin an Position 6 der β -Kette des Häm-Moleküls (p.E6V). Im desoxygenierten Zustand ist HbS schlecht löslich und Häm-Moleküle können durch Polymerisierung aggregieren. In der Folge bilden sich irreversibel deformierte Erythrozyten mit einer Sichelzellform (siehe Farbtafel 13.26). Diese Sichelzellen weisen eine erhöhte Adhärenz an das vaskuläre Endothel auf. Sowohl die Sichelzellform als auch die erhöhte Adhärenz tragen zur Entstehung vaso-okklusiver Phänomene bei. Aus der Sequestrierung von Sichelzellen in der Milz kann eine funktionelle Asplenie resultieren und für die Patienten besteht in der Folge eine erhöhte Infektionsgefahr durch *Haemophilus influenzae B*, Pneumokokken und Meningokokken. Fast alle Patienten weisen eine Beteiligung der Milz auf. Diese tritt typischerweise zwischen dem 18. und 36. Lebensmonat auf, dem Zeitpunkt wo das fetale Hämoglobin (HbF) durch HbS ersetzt wird. In Gebieten mit Malaria ist das Sichelzellenallel relativ häufig, da heterozy-

gote Träger einen gewissen Schutz gegenüber Malaria besitzen. Der pathophysiologische Mechanismus dieser Resistenz ist bislang unbekannt.

Symptome/Klinik

Die wichtigsten klinischen Manifestationsformen sind vaso-okklusive Phänomene und Hämolyse. Bei homozygoten Trägern manifestiert sich die Erkrankung bereits in der frühen Kindheit (oftmals im Säuglingsalter wenn HbF durch das HbS ersetzt wird). Vaso-okklusive Phänomene können prinzipiell jedes Organ betreffen und äußern sich in Form von schmerzhaften, mehrtägigen, anfallsartigen Episoden (früher als Sichelzellkrise bezeichnet), welche schließlich lebensbedrohliche Organkomplikationen hervorrufen können. Es wird eine Häufung schmerzhafter Episoden im jungen Erwachsenenalter beobachtet. Diese werden durch verschiedene Faktoren ausgelöst bzw. verstärkt, wie Dehydratation, Stress, Infektionen, Alkoholgenuss oder Menstruation. In etwa der Hälfte der Fälle treten weitere Symptome wie Fieber, Ödeme, Tachypnoe, Hypertension, Übelkeit und Erbrechen auf. Häufige klinische Manifestationsformen sind zerebrovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkte, Osteonekrosen mit Osteomyelitis, Ulcera cruris, hepatische Ischämie, intrahepatische Cholestase, Schwangerschaftskomplikationen, restriktive und obstruktive Lungenveränderungen, Nephropathien und Retinopathien. Im Rahmen eines vaso-okklusiven Ereignisses können abdominale Schmerzen auftreten, oft hervorgerufen durch Milzinfarkte, Pankreatitis, ischämische Kolitis, Cholelithiasis durch Pigmentsteine und genitourethrale Komplikationen.

Heterozygote Träger des Sichelzellgens weisen in der Regel einen benignen Krankheitsverlauf auf. Unter Extrembedingungen, z. B. in großen Höhen und unter starker körperlicher Anstrengung wurden Milzinfarkte und plötzliche Todesfälle beobachtet. Weiterhin tritt eine erhöhte Rate venöser Thrombembolien und Hämaturie auf.

Eine andere genetisch variante Krankheitsform ist die Heterozygotie für HbS und HbC. Beim HbC wird die Glutaminsäure an Position 6 der β -Kette des Häm-Moleküls durch Lysin ersetzt (p.E6K). Im Vergleich zu homozygoten HbS-Trägern treten bei diesen Patienten vaso-okklusive Phänomene seltener und in geringerer Ausprägung auf, jedoch finden sich gehäuft Retinopathien und ischämische Knochennekrosen.

Hepatische Manifestationen

In der Leber finden sich akute und chronische Manifestationsformen der Sichelzellanämie.

Akute Prozesse in der Leber:

Bei einer akuten vaso-okklusiven Krise ist die Leber in ca. 39 % der Fälle beteiligt. Die Patienten berichten über Schmerzen im rechten oberen Quadranten. Sonographisch findet sich eine Hepatomegalie. Labordiagnostisch findet sich meist eine cholestatische oder gemischt cholestatisch-hepatozelluläre Schädigung bei normaler Lebersyntheseleistung (normaler Quick-Wert, unauffälliges Albumin und Cholinesterase).

Eine akute hepatische Krise findet sich bei 10 % der Patienten, die aufgrund von Schmerzen stationär aufgenommen werden. Die Patienten berichten, ähnlich wie bei einer Cholezy-

titis, über Schmerzen im rechten oberen Quadranten und über Fieber. Labordiagnostisch findet sich neben einer Leukozytose eine Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase auf das ca. 1–3-fache der Norm. Die Leber ist vergrößert und druckschmerzhaft.

Eine seltene, aber potenziell tödliche Komplikation stellt die Sichelzellanämie-assoziierte intrahepatische Cholestase dar. Hierbei kommt es zu einer vaso-okklusiven Veränderung innerhalb der Lebersinusoide und damit zur Ischämie der Hepatozyten und einer Erweiterung der Gallekanalikululi und damit zur Cholestase. Labordiagnostisch findet sich eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) sowie des Bilirubins, wobei das konjugierte Bilirubin mehr als 50 % des Gesamtbilirubins ausmacht. Die Transaminasen und die alkalische Phosphatase können moderat bis stark erhöht sein. Oftmals findet sich ein Anstieg des Serumharnstoffs, Serumkreatinins sowie des Serumammoniaks.

Chronische Prozesse in der Leber:

Die chronischen Verlaufsformen der Leberbeteiligung bei Sichelzellanämie resultieren einerseits aus dem rezidivierenden Auftreten vaso-okklusiver Episoden, die zur Ausbildung einer Leberfibrose und Leberzirrhose führen und zum anderen aus der Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen, die ebenfalls in der Ausbildung einer Leberzirrhose enden können.

Gallensteine finden sich bei ca. 58 % der Patienten mit Sichelzellanämie und eine Cholelithiasis wurde bei ca. 18 % der Patienten, die eine Cholezystektomie erhielten, beobachtet.

Diagnose

Die Diagnostik umfasst die mikroskopische Analyse des peripheren Blutausrichs mit Darstellung der charakteristischen Sichelzellen. Zusätzlich wird mittels Hb-Elektrophorese der Genotyp des Trägers bestimmt (siehe Farbtafel 13.26).

Eine chronische Hämolyse führt zu Anämie, Retikulozytose, Polychromasie, indirekter Hyperbilirubinämie, LDH-Erhöhung und Haptoglobin-Erniedrigung im Serum.

Therapie

Hydroxyurea verhindert eine Polymerisierung des HbS und bewirkt eine Erhöhung der Produktion von fetalem Hämoglobin. Durch Hydroxyurea wird eine Reduktion der akuten schmerzhaften Episoden und ein längeres Überleben der Patienten erreicht.

Supportive Maßnahmen bei akuten Schmerzereignissen umfassen eine adäquate Oxygenierung, Analgesie, Hydrierung, Antikoagulation und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Folsäure wird dauerhaft in einer Dosierung von 1 mg/Tag substituiert. Homozygote Träger des Sichelzellgens sollten bereits in den ersten Lebensjahren gegen *Haemophilus influenzae B*, Pneumokokken, Meningokokken, Hepatitis B-Virus und Influenzavirus geimpft werden. Bis zum 5. Lebensjahr wird zusätzlich eine medikamentöse Prophylaxe mit Penicillin

V empfohlen, da vermehrt schwerwiegende Pneumokokken-Infektionen trotz Impfungen im frühen Kindesalter beobachtet wurden (Penicillin V 2×125 mg/Tag bis zum 3. Lebensjahr, 2×250 mg/Tag im 4. und 5. Lebensjahr).

Das mediane Alter bei Versterben homozygoter Träger des Sichelzellgens liegt für Männer zwischen 42 und 53 Jahren und für Frauen zwischen 48 und 58 Jahren. Infektionen stellen mit Abstand die häufigste Todesursache bei Patienten mit einer Sichelzellanämie dar. Durch eine Therapie mit Hydroxyurea konnte die Mortalität um 40 % gesenkt werden.

Literatur

- Banerjee S, Owen C, Chopra S. *Sickle cell hepatopathy*. Hepatology 2001; 33: 1021–1028.
- Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. *Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease*. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 483–489.
- Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ et al. *Pain in sickle cell disease: Rates and risk factors*. N Engl J Med 1991; 325: 11–16.
- Baumgartner F, Klein S. *The presentation and management of the acute abdomen in the patient with sickle-cell anemia*. Am Surg 1989; 55: 660–664.
- Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. *Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study*. Lancet 2001; 357: 680–683.
- Manci EA, Culbertson DE, Yang YM et al. *Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study*. Br J Haematol 2003; 123: 359–365.
- Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J et al. *Circumstances of death in adult sickle cell disease patients*. Am J Hematol 2006; 81: 858–863.
- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF et al. *Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death*. N Engl J Med 1994; 330: 1639–1644.
- Steinberg MH, Barton F, Castro O et al. *Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment*. JAMA 2003; 289: 1645–1651.

6.20 Lebererkrankungen in der Schwangerschaft

Definition

Erstmals auftretende Lebererkrankungen in der Schwangerschaft fallen unter die Definition „Lebererkrankungen in der Schwangerschaft“.

Ätiologie/Pathogenese

Typische Veränderungen in der Schwangerschaft sind ein Anstieg der Aktivität der alkalischen Phosphatase (durch die Plazenta produziert) auf das 2–4 fache, ein Anstieg des Fibrinogens, des Cholesterins und der Triglyceride im Serum. Außerdem kommt es zu einem Abfall des Albumins und der Gammaglobuline. Die Werte für Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Bilirubin und die Prothrombinzeit bleiben normalerweise unauffällig. Leberwertveränderungen (AST-, ALT- und γ -Glutamyltransferase-Erhöhungen) kommen in bis zu 3 % aller Schwangerschaften vor, während sich eine Erhöhung des Bilirubins bei 0,1 % aller Schwangerschaften findet. Neben Schwangerschaftsspezifischen Lebererkrankungen müssen differentialdiagnostisch prinzipiell alle bekannten Lebererkrankungen in Erwägung gezogen werden.

- Schwangerschafts-spezifische Lebererkrankungen treten nur während einer Schwangerschaft auf und sind nach der Entbindung reversibel.
- Bei einigen Schwangerschafts-unabhängigen Lebererkrankungen kann die Schwangerschaft als ein möglicher Auslöser wirken: z. B. bei Verschlussikterus bei Cholelithiasis oder dem Budd-Chiari Syndrom.
- Bei einigen Schwangerschafts-unabhängigen Lebererkrankungen wirkt die Schwangerschaft aggravierend auf den Verlauf (z. B. Hepatitis E mit einer bis zu 20 %-igen Mortalität, aber auch Budd-Chiari Syndrom, polyzystische Lebererkrankungen und Leberadenome).

Tab. 6.20.1: Lebererkrankungen in der Schwangerschaft. HG: Hyperemesis gravidarum; HELLP: *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*; AFLP: *acute fatty liver disease of pregnancy*; ICP: *intrahepatic cholestasis of pregnancy*.

Schwangerschafts-spezifische Lebererkrankungen	Schwangerschafts-unabhängige Lebererkrankungen
Hyperemesis gravidarum (HG)	Virushepatitis (HAV, HBV, HEV, EBV, CMF, HSV etc.)
Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom	Verschlussikterus bei Cholelithiasis
Akute Schwangerschafts-Fettleber (AFLP)	Medikamentös-toxische Schäden
Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP)	Budd-Chiari Syndrom
	Alle anderen Lebererkrankungen

- Virushepatitiden und Verschlussikterus können zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft auftreten.
- Die Hyperemesis gravidarum tritt vor allem im ersten, selten im zweiten Trimenon auf. Sie kann bis zur Entbindung persistieren.

- Das HELLP-Syndrom tritt am Ende des zweiten und während des dritten Trimenons und bei ca. 30 % (!) der Fälle erst nach der Entbindung auf.
- Die akute Schwangerschafts-Fettleber (AFLP) tritt fast nur im dritten Trimenon auf.
- Die Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP) tritt selten im ersten (10 %) und zweiten (25 %) und häufig im dritten (65 %) Trimenon auf.

Symptome/Klinik

- Lebererkrankungen manifestieren sich meist unspezifisch mit Übelkeit und Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Juckreiz, Ikterus
- Ursachen eines **Ikterus** in der Schwangerschaft sind eine Virushepatitis (42 %), eine ICP (21 %), ein Verschlussikterus (6 %), ein HELLP-Syndrom (5 %) und eine Hyperemesis gravidarum (5 %)
- Häufigkeit eines Ikterus bei Schwangerschafts-spezifischen Lebererkrankungen: HELLP-Syndrom (5 %), AFLP (85 %), ICP (25 %)

I. Hyperemesis gravidarum

Definition

Die Hyperemesis gravidarum kann als persistierende starke Übelkeit mit Erbrechen, verbunden mit einem Gewichtsverlust von 5 % des Körpergewichts (vor Schwangerschaft) und einer Ketonurie definiert werden. Der Übergang zur „morgendlichen Übelkeit“ ist fließend.

Ätiologie/Pathogenese

Inzidenz: ca. 0,3–2 % aller Schwangerschaften, Auftreten vor allem im 1. Trimenon. Die Hyperemesis gravidarum korreliert am ehesten mit der Höhe des Serumspiegels des humanen Choriongonadotropins (hCG). Möglicherweise besteht eine Assoziation mit Gestagenen, Leptin sowie mit psychischen Faktoren.

Diagnose

Mögliche Veränderungen betreffen Elektrolytentgleisungen mit Hypokaliämie und Alkalose; im Urin finden sich Ketone; bei der Hälfte der Patientinnen kommt es zu Transaminasenerhöhungen (ALT > AST; bis 250 U/l, selten bis 1000 U/l) und in 10 % zu einem Ikterus (meist < 4 mg/dl); es kann zu Erhöhungen der Amylase (ohne Lipase-Erhöhung) als Ausdruck einer Speicheldrüsenaffektion kommen.

Bei 60 % der Patientinnen findet sich außerdem eine transiente, nicht behandlungsbedürftige Hyperthyreose, die am ehesten auf die Schilddrüsenfunktions-stimulierende Wirkung von hCG zurückzuführen ist.

Therapie

In erster Linie kommen supportive Maßnahmen zum Einsatz: Flüssigkeitszufuhr, Vitamin- und Spurenelementgabe (vor allem Thiamin, Pyridoxin und Zink). Auslösende Ursachen (z. B. Hitze, „leerer Magen“, Gerüche) sollten gemieden werden. Als Medikamente kommen in Frage: Promethazin, Dimenhydrinat, Metoclopramid oder Ondansetron (strenge

Indikationsstellung, Hinweise zum Einsatz von Medikamenten in der Schwangerschaft siehe <https://www.embryotox.de>).

Das Rezidivrisiko bei einer erneuten Schwangerschaft liegt bei bis zu 15 %.

II. EPH-Gestose

Definition

Die EPH-Gestose (*edema-proteinuria-hypertension gestosis*)/Präeklampsie ist definiert als das Auftreten einer arteriellen Hypertonie und einer Proteinurie nach der 20. Schwangerschaftswoche bei zuvor normotensiven Patientinnen. Bei der Eklampsie kommt es zusätzlich zu *Grand mal*-Anfällen.

Ätiologie/Pathogenese

Bei der EPH-Gestose/(Prä-)Eklampsie kommt es durch eine gestörte Implantation des Trophoblasten zu einer Störung der uteroplazentaren Durchblutung aufgrund einer Fehlentwicklung der Arterien der Plazenta. Umwelt-, immunologische und genetische Faktoren tragen zur Entwicklung einer (Prä-)Eklampsie bei. Wahrscheinlich spielt u. a. ein veränderter Prostaglandinstoffwechsel eine Rolle. Risikofaktoren sind ein Vitamin D Mangel, ein Diabetes mellitus, eine Adipositas und ein arterieller Hypertonus.

Von der erkrankten Plazenta werden Stoffe freigesetzt, die zu einer generalisierten Endothelitis beitragen. Zu diesen Stoffen gehören die lösliche fms-like Tyrosin Kinase (sFlt-1) und das lösliche Endoglin. Die Ablagerung von Fibrin in der Leber spielt für die Leberschädigung eine Rolle.

Die Inzidenz der (Prä-)Eklampsie liegt bei Erstgebärenden bei 5 % und bei Mehrgebärenden bei 0,5 %. In 10–20 % findet sich eine Leberbeteiligung. Die Eklampsie tritt in 0,1–0,2 % aller Schwangerschaften auf. Hierbei kommt es in 70–90 % zu einer Leberbeteiligung; das HELLP-Syndrom betrifft 4–12 % der (Prä-)Eklampsiefälle.

Das Rezidivrisiko beträgt 3–5 %.

Symptome/Klinik

Symptome der Mutter: Hypertonie und Proteinurie (> 300 mg/Tag); zerebrale Krampfanfälle (bei Eklampsie), Kopfschmerzen, Sehstörungen, epigastrische Schmerzen, Ödeme.

Risiko für den Fetus: Wachstumsverzögerung durch chronische Plazentainsuffizienz; intrauterine Asphyxie; Mortalität bei (Prä-)Eklampsie 7–12 %.

Diagnose

Laborveränderungen: Laktatdehydrogenase (LDH) Erhöhung, Transaminasen-Erhöhung mit AST > ALT (deRitis-Quotient > 1), Hämolyse-Zeichen, Thrombopenie, Kreatinin Erhöhung.

Therapie

Geburtseinleitung (Indikation nach der 34. Schwangerschaftswoche oder bei fetalem Stress oder schwerer mütterlicher Erkrankung, wie z. B. Multiorganversagen (MOV), dissemi-

nierte intravasale Gerinnung (DIC), Leberinfarkt oder Leberblutung, akutes Nierenversagen, Abruption placenta).

Liegt keine Indikation zur Geburtseinleitung vor (leichte bis milde Verläufe):

- Induktion der Lungenreifung beim Fetus durch Glukokortikoide; Entbindung 24 Stunden später
- Magnesiumsulfat (zur Vermeidung von Krampfanfällen; übliche Dosen sind: initial 4–6 g i.v. über 20 min, dann 2 g/Stunde als kontinuierliche Infusion; Voraussetzung ist eine Urinproduktion von mindestens 100 ml/4 Stunden, eine Atemfrequenz > 12/min und das Vorhandensein der tiefen Muskeleigenreflexe, z. B. Patellarsehnenreflex)
- Antihypertensiva:
 - z. B. Hydralazin: 5 mg i.v., Wiederholung alle 20 min bis zur Gesamtdosis von 20 mg oder bis zur gewünschten Blutdruck-Absenkung.
 - Labetalol: 20 mg i.v., gefolgt von 40 mg, dann 80 mg, maximale Gesamtdosis 220 mg.
 - Nifedipin: 10 mg s.l., gegebenenfalls Wiederholung nach 30 Minuten.

III. HELLP-Syndrom

Definition

HELLP ist ein Akronym für hämolytische Anämie (hemolytic anemia), erhöhte Leberwerte (elevated liver tests) und Thrombozytopenie (low platelets).

Ätiologie/Pathogenese

Die Prävalenz des HELLP-Syndroms liegt bei 0,2–0,8 % aller Schwangeren. Es tritt bei 4–12 % der Schwangeren mit schwerer (Prä-)Eklampsie auf. Die Ätiologie des HELLP-Syndroms ist bisher nicht vollständig geklärt.

Das HELLP-Syndrom tritt typischerweise im 3. Trimenon auf, kann aber in bis zu einem Drittel der Fälle erst *postpartum* auftreten (meist innerhalb von 2 Tagen nach Entbindung).

Symptome/Klinik

Symptome der Mutter: arterielle Hypertonie, epigastrische Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, seltener Sehstörungen, Ödeme und Gewichtszunahme.

Komplikationen (beim HELLP-Syndrom):

- Gerinnungsaktivierung (mit periportal Fibrinablagerung) bis zum Leberinfarkt
- Leberhämatom (1–2 %; Schmerzen über der Leber und Fieber)
- Leberruptur (1–2 %)
- Lungenödem (ca. 10 %)
- Disseminierte intravasale Gerinnung, DIC (ca. 10 %)
- Niereninsuffizienz (5 %)

Risiko für den Fetus: Wachstumsverzögerung durch chronische Plazentainsuffizienz; intrauterine Asphyxie; Mortalität bei HELLP 10–35 %.

Diagnose

Laborveränderungen: Hämolyse-Zeichen (Anämie, erniedrigtes Haptoglobin, LDH Erhöhung), erhöhte AST (> 2-fach), Erhöhung des Bilirubins (> 1,2 mg/dl), Thrombozytopenie (< 100 000/ μ l), Zeichen der Verbrauchskoagulopathie (ca. 10 %), D-Dimer Erhöhung

Therapie

Therapie des Hypertonus wie unter EPH-Gestose beschrieben. Die Geburtseinleitung stellt die einzige kurative Therapieoption dar. Sie ist indiziert, wenn folgendes zutrifft: > 34. Schwangerschaftswoche oder fetaler Stress oder schwere mütterliche Erkrankung, wie z. B. Multiorganversagen (MOV), disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Leberinfarkt oder Leberblutung, akutes Nierenversagen, Abruptio placentae.

Prognose

Die Laborwerte verschlechtern sich gegebenenfalls während der Entbindung, sollten sich aber 4–5 Tage nach Entbindung kontinuierlich verbessern. Die Symptome der Mutter sollten ebenfalls 48 Stunden nach Entbindung rückläufig sein. Das Rezidivrisiko für ein HELLP-Syndrom liegt bei 7 %. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Prä-Eklampsie (bis 18 %) bei einer erneuten Schwangerschaft.

IV. Akute Schwangerschaftsfettleber

Definition

Die akute Schwangerschaftsfettleber (AFLP) ist ein schweres Krankheitsbild, welches durch eine mikrovesikuläre Verfettung der Hepatozyten gekennzeichnet ist und einem akuten Leberversagen entspricht.

Ätiologie/Pathogenese

Die Ätiologie der akuten Schwangerschaftsfettleber ist ebenfalls nicht vollständig geklärt. Pathogenetisch steht eine gestörte β -Oxidation von Fettsäuren in den Mitochondrien im Mittelpunkt. Durch die Erhöhung der freien Fettsäuren während der Schwangerschaft wird diese Störung verstärkt. In etwa 20 % liegt ein Enzymdefekt der Langketten-3-hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD) vor, wobei der Defekt bei der Mutter heterozygot und beim Fetus homozygot vorliegt (siehe auch Kap. 10.14, Tab. 10.14.1). Tetrazykline können aufgrund der Hemmung der mitochondrialen β -Oxidation die Störung verstärken.

- Inzidenz selten (1:16 000 bis 1:7000 aller Schwangerschaften)
- Mortalität für die Mutter: 5 %.
- Risikofaktoren: Tetrazykline; in 50 % liegt bei der AFLP eine Präeklampsie vor.
- Risiko für Fetus: Mortalität 8 %

Symptome/Klinik

Abgeschlagenheit, Müdigkeit, im Verlauf hepatische Enzephalopathie (56 %), häufig Ikterus (85 %).

Diagnose

Laborveränderungen: Transaminasenerhöhung AST < ALT (zwischen 350–500 U/l), Bilirubin 5-15 mg/dl, Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure; Blutbild: Leuko-

zytose (9000-25 000/ μ l), Thrombopenie, Fragmentozyten. Hypoglykämie (mit schlechter Prognose assoziiert).

Schwierige Unterscheidung zum HELLP-Syndrom.

Therapie (immer Intensivstation)

- Protonenpumpeninhibitoren (Gefahr einer schweren Refluxösophagitis)
- Glukoseinfusion (vermehrt Hypoglykämien)
- Geburtseinleitung

V. Intrahepatische Schwangerschaftscholestase

Definition

Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP) ist charakterisiert durch erhöhte Konzentration der Gallensalze im Nüchternserum. Die ICP tritt vor allem (> 65 % der Fälle) im dritten Trimenon auf, findet sich aber bei bis zu 35 % der Patientinnen bereits im ersten oder zweiten Trimenon.

Ätiologie/Pathogenese

Eine intrahepatische Schwangerschaftscholestase wird wahrscheinlich durch die cholestatistische Wirkung weiblicher Sexualhormone (Östrogene und Progesterone) mitbedingt. Eine vorangegangene *in vitro* Fertilisation ist mit einem erhöhten ICP Risiko verbunden. Es besteht eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer ICP und genetischen Defekten. Häufig finden sich Mutationen der Phospholipidfloppase MDR3 (*ABCB4*; z. B. R144X, C959T, A546D) und verschiedene heterozygot vorliegende PFIC3-assoziierte Mutationen). Bei ca. 5 % der Patientinnen lassen sich heterozygote Mutationen im Gen der Gallensalz-exportpumpe BSEP (*ABCB11*) nachweisen. Der häufige BSEP-Polymorphismus V444A ist mit einem erhöhten ICP Risiko assoziiert. Aber auch Mutationen im *ATP8B1* Gen (*FIC1*) sowie dem Gen für den nukleären Rezeptor FXR (*NRIH4*) können die Entstehung einer ICP begünstigen. Weitere Risikofaktoren sind eine HCV-Infektion, ein Selen-Mangel, sowie das genetische Gallensteinleiden LPAC-Syndrom (*low phospholipid associated cholelithiasis*, siehe Kap. 6.40 und Kap. 6.41).

Die Inzidenz der ICP liegt in Deutschland bei ca. 0,1–1,5 % aller Schwangerschaften. Das Rezidivrisiko in einer Folgeschwangerschaft beträgt 45–70 %.

Symptome/Klinik

Symptome der Mutter: Pruritus (Leitsymptom, betrifft vor allem Hand- und Fußsohlen, nachts stärker), Ikterus (10–20 %), Fettabsorptionsstörungen (*cave*: Vitamin K Mangel). Die Symptome sistieren nach der Entbindung in der Regel innerhalb weniger Tage bis zwei Wochen. Bei einigen Patientinnen tritt bereits bei Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums ein Pruritus auf.

Die Risiken einer ICP bestehen in erhöhten Raten für eine Frühgeburt (12 %), für intrauterinen Stress (25 %) sowie für den intrauterinen Fruchttod (1–7 %). Das Risiko für den Fetus steigt bei einer mütterlichen Serumgallensäure-Konzentration von > 40 μ mol/l linear an (betrifft ca. 20 % der ICP Patientinnen).

Diagnose

Laborveränderungen: Serumgallensäuren immer erhöht, ALT meist unter 500 U/l; alkalische Phosphatase (AP) meist unter dem 3-fachen der Norm (stammt zum Teil auch aus der Plazenta); γ GT meist nicht erhöht (außer bei MDR3-Defekten).

Therapie

- Ursodesoxycholsäure (UDCA) 10 bis 15 mg/kg KG pro Tag p.o. (ca. 1 g/Tag, keine ausreichenden Daten zur Sicherheit von UDCA im 1. Trimenon, ab dem 2. Trimenon ohne erhöhte Rate an fetalen Komplikationen einsetzbar): Verbesserung des Pruritus, der Transaminasen und der Frühgeburtlichkeit.
- Dexamethason, 4–12 mg/Tag für 7 Tage, dann Ausschleichen über 3 Tage (fördert auch die Lungenreife beim Fetus).
- Vitamin K (bei erniedrigtem Quick-Wert/erhöhtem INR-Wert (International Normalized Ratio), Dosierung nach Wirkung, z. B. 5–20 mg/Tag p.o.).
- Bei intrauterinem Stress: Geburtseinleitung.

Die ICP ist mit einem erhöhten Risiko für den Fetus verbunden, insbesondere bei mütterlichen Serumgallensäurekonzentrationen über 40 μ mol/l. Für die Mutter ist die ICP akut mit einer guten Prognose assoziiert. Allerdings haben Frauen, die eine ICP hatten, ein erhöhtes Risiko eine Erkrankung des hepatobiliären Systems wie ein Gallensteinleiden, eine Cholezystitis, eine Cholangitis, aber auch eine Leberfibrose oder ein Lebermalignom zu entwickeln. Außerdem finden sich bei ICP Patientinnen gehäuft Autoimmunerkrankungen (z. B. der Schilddrüse) oder kardiovaskuläre Krankheiten.

6–8 Wochen *postpartum* sollten die Leberwerte und Serumgallensäuren der Mutter kontrolliert werden. Sollte zu diesem Zeitpunkt keine Besserung/Normalisierung der Werte eingetreten sein, sollte eine weiterführende Abklärung auf andere Lebererkrankungen erfolgen (siehe Kap. 6.1).

Literatur

- Sandhu BS, Sanyal AJ. *Pregnancy and liver disease*. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32: 407–436.
- Maroo S et al. *The liver in pregnancy*. In: Friedman LS, Keeffe EB (Hrsg.): Handbook of liver disease. Philadelphia, Toronto: Churchill and Livingstone, 2004.
- Trauner M, Fickert P, Pertl B. *Schwangerschafts-spezifische Lebererkrankungen*. Dtsch Arztebl 2004; 101: A3416–A3425.
- Keitel V, Vogt C, Häussinger D et al. *Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Gastroenterology 2006; 131: 624–629.
- Williamson C, Geenes V. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Obstet Gynecol 2014; 124: 120–133.
- Than NN, Neuberger J. *Liver abnormalities in pregnancy*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; 27: 565–575.
- Bacq Y. *Liver diseases unique to pregnancy: A 2010 update*. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011; 35: 182–193.

Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates*. Hepatology 2004; 40: 467–474.

Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF et al. *Intrahepatic Cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study*. Hepatology 2013; 58: 1385–1391.

Sibai BM. *HELLP syndrome*. In: UpToDate, Post TW (Hrsg.), UpToDate, Waltham, MA. (Stand 09/2016).

6.21 Budd-Chiari Syndrom

Definition

Unter dem Begriff Budd-Chiari Syndrom werden allgemein pathophysiologische Prozesse zusammengefasst, die zu einer Unterbrechung oder Behinderung des normalen Blutabflusses aus der Leber auf Ebene der Lebervenen und/oder der intrahepatischen bzw. suprahepatischen Vena cava inferior führen. Die Abflussbehinderung ist hierbei zumeist durch eine Thrombose bedingt, kann jedoch auch durch eine Kompression von außen oder durch einen invasiv in das Gefäß einwachsenden Prozess bedingt sein. Die Inzidenz des Budd-Chiari Syndroms liegt bei etwa 1:100 000. Es betrifft in der überwiegenden Zahl der Fälle Frauen und tritt meist in der dritten und vierten Lebensdekade auf. In etwa 60 % der Fälle kommt es zu einer isolierten Obliteration der Lebervenen, während ein alleiniger Verschluss der Vena cava inferior in weniger als 10 % und in ca. 30 % der Fälle ein kombinierter Verschluss von Lebervenen und Vena cava inferior zu beobachten ist. Das Budd-Chiari Syndrom wird von zwei weiteren Krankheitsbildern abgegrenzt, die ebenfalls mit dem venösem Blutabfluss aus der Leber interferieren:

- Veno-occlusive Disease (VOD) der Leber (siehe Kap. 6.23)
- Rechtsherzversagen mit Stauungshepatopathie (siehe Kap. 6.24)

Ätiologie/Pathogenese

Die dem Budd-Chiari Syndrom zugrundeliegende Erkrankung kann in 80 % der Fälle identifiziert werden. Im Vordergrund stehen hierbei Erkrankungen, die mit einer Hyperkoagulopathie einhergehen:

- In etwa 23 % der Fälle entsteht das Budd-Chiari Syndrom auf dem Boden eines manifesten myeloproliferativen Syndroms (z. B. Polycythaemia vera, essentielle Thrombozytämie) und der hierdurch bedingten Hyperkoagulopathie. Bei 40–60 % der Patienten mit Budd-Chiari Syndrom wird eine Mutation der Jak2 Tyrosinkinase (V617F) beobachtet, die bei nahezu allen Patienten mit Polycythaemia vera und etwa 50 % der Patienten mit essentieller Thrombozytämie nachgewiesen werden kann. Die Komplikationen der Hyperkoagulopathie können hierbei einer klinisch manifesten myeloproliferativen Erkrankung weit vorausgehen, ein Aspekt, der bei der Abklärung von Patienten mit Budd-Chiari Syndrom berücksichtigt werden sollte.
- In etwa 10 % der Fälle werden andere maligne Grunderkrankungen (insbesondere das hepatozelluläre Karzinom aber auch Nieren- oder Nebennierenkarzinome, Kar-

zinome des Magens, des Pankreas oder der Lunge, sowie selten Sarkome des rechten Vorhofs oder der Vena cava) für die Pathogenese eines Budd-Chiari Syndroms verantwortlich gemacht. Diese führen entweder durch direkte Kompression, durch Einwachsen in Gefäße oder durch die mit Tumorerkrankungen oft vergesellschaftete Hyperkoagulopathie zu einer Thrombose oder Obstruktion entsprechender Gefäße.

- Neben malignen Grunderkrankungen können in weiteren 10 % der Fälle auch benigne oder infektbedingte raumfordernde Prozesse der Leber wie Abszesse, syphilitische Gumma, invasive Aspergillose, Leberzysten, Leberadenome oder Leberzystadenome durch Kompression und/oder Thrombose einem Budd-Chiari Syndrom zugrunde liegen.
- Eine Reihe von angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen, die mit einer Hyperkoagulopathie einhergehen, sind häufig Ursache für die Entwicklung eines Budd-Chiari Syndroms. Hierzu gehören:
 - Mutationen im Faktor V (Leiden) Gen (G1691A), die zu Resistenzen gegenüber aktiviertem Protein C führen (Nachweis bei 20–25 % der Patienten mit Budd-Chiari Syndrom *versus* 7,5 % in Kontrollpopulationen, Odds Ratio (OR) 12).
 - Mutationen im Prothrombin (Faktor II) Gen (G20210A) (Nachweis bei etwa 6 % der Patienten mit Budd-Chiari Syndrom *versus* 2,5 % in der normalen Bevölkerung, OR 2).
 - Mutationen im Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) Gen (C677T) mit Homocysteinämie scheinen in der Pathogenese des Budd-Chiari Syndroms von untergeordneter Bedeutung zu sein (12,5 % *versus* 5–10 %).
 - Antithrombin (AT III) Mangel (angeboren bei verminderter Synthese [Typ I] oder beeinträchtigter Funktion [Typ II]; erworben bei erhöhtem Verlust im Rahmen eines nephrotischen Syndroms, bei vermehrtem Verbrauch auf dem Boden einer disseminierten intravasalen Gerinnung oder reduzierter Synthese bei Lebererkrankungen).
 - Protein C Mangel (angeboren bei verminderter Synthese [Typ I] oder beeinträchtigter Funktion bei normalen Plasmakonzentrationen [Typ II]; erworben bei vermehrtem Verbrauch auf dem Boden einer disseminierten intravasalen Gerinnung, schweren Infektionen, Sepsis sowie durch vermehrten Verlust bei Dialyse oder reduzierter Synthese bei Lebererkrankungen; medikamentös induziert durch orale Kontrazeptiva, Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil und L-Asparaginase).
 - Protein S Mangel (angeboren bei verminderter Synthese [Typ I] oder beeinträchtigter Funktion bei normalen Plasmakonzentrationen von freiem bzw. Gesamt-Protein S [Typ II] sowie bei reduzierter Konzentration an freiem Protein S und reduzierter Aktivität aber normalen Plasmakonzentrationen von Gesamt-Protein S [Typ III]; erworben im Rahmen von Schwangerschaft, disseminierter intravasaler Gerinnung, HIV-Infektion sowie erhöhtem Verlust an freiem Protein S bei nephrotischem Syndrom [bei gleichzeitig erhöhter Konzentration an Gesamt-Protein S]; medikamentös induziert durch orale Kontrazeptiva und L-Asparaginase).

- Antiphospholipid Syndrom (Nachweis von Antiphospholipid-AK bei 10–30 % der Patienten mit Budd-Chiari Syndrom).
 - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.
- Weitere, eher seltenere Ursachen für die Entwicklung eines Budd-Chiari Syndroms sind:
- Membranöse Obstruktion der Vena cava (MOVC) und/oder der Lebervenen
 - Morbus Behçet
 - Systemerkrankungen wie der Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom, Sarkoidose, Hypereosinophiles Syndrom
 - Neurofibromatose
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
 - α_1 -Antitrypsin Mangel
 - Trauma oder Torsion der Leber
 - Enteropathie mit Proteinverlust
- Das Risiko für die Entwicklung eines Budd-Chiari Syndroms ist unter Verwendung oraler Kontrazeptiva (Odds Ratio ca. 2,4) und während der Schwangerschaft bzw. *postpartum* erhöht, insbesondere bei Vorliegen einer zusätzlichen Erkrankung, die mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergeht. Eine Schwangerschaft kann ein bereits bestehendes Budd-Chiari Syndrom zusätzlich aggravieren.

Symptome/Klinik

Das Budd-Chiari Syndrom verläuft in ca. 20 % der Fälle als akutes Krankheitsbild mit heftigen Schmerzen im rechten Oberbauch, Hepatomegalie und rasch auftretender Beeinträchtigung der Leberfunktion mit der Entwicklung von Ikterus, Aszites und hepatischer Enzephalopathie, bis hin zum fulminanten Verlauf mit akutem Leberversagen, der in etwa 5 % der Fälle beobachtet wird. Etwa 60 % der Patienten weisen einen subakuten (Symptome < 6 Monate) bzw. chronischen Verlauf (Symptome > 6 Monaten) bis hin zur Entwicklung einer Leberzirrhose auf. Bei diesen Patienten stehen die durch die portale Hypertension bedingten Symptome (Aszites, seltener: Blutung aus Ösophagus- bzw. Fundusvarizen), bei oft noch vergleichsweise guter Leberfunktion und nur geringer Schmerzsymptomatik, im Vordergrund. Im Gegensatz zur akuten Verlaufsform ist die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit subakuter bzw. chronischer Verlaufsform eher selten. In etwa 50 % der Fälle von Patienten mit akutem Verlauf bestehen allerdings histologisch Hinweise auf ein chronisches Krankheitsgeschehen, so dass es sich hierbei eher um Patienten mit subakutem bzw. chronischem Krankheitsverlauf handelt, die akut durch z. B. einen Progress des venösen Verschlusses exazerbieren.

Diagnose

Pathologische Laborwerte:

- Insbesondere beim akuten Verlauf des Budd-Chiari Syndroms Erhöhung von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) auf das 4–20-fache der Norm.
- Gamma-Glutamyltransferase und alkalische Phosphatase (AP) sind beim akuten Verlauf zumeist ebenfalls um das 2–4-fache der Norm erhöht.

- Insbesondere im akuten Verlauf des Budd-Chiari Syndroms kann es zu einer raschen Abnahme der Lebersyntheseparameter (Quick-Wert, Cholinesterase und Serumalbumin) und einem progredienten Anstieg des Bilirubins kommen. Beim subakuten bzw. chronischen Verlauf finden sich diese Veränderungen, wenn überhaupt, erst spät im Verlauf der Erkrankung.
- Thrombophiliediagnostik: Faktor V (Leiden) Mutation (G1691A; 25 %), Mutation (G20210A) im Prothrombin-Gen (ca. 6 %), Mangel oder Funktionsverlust von AT III, Protein C bzw. Protein S.
- Serologie auf Antiphospholipid-Antikörper (Lupusantikoagulans, anti-Cardiolipin- und anti- β_2 -Glykoprotein-Antikörper), Antinukleäre Antikörper; bei Verdacht auf Lupus erythematoses, Sharp- oder Sjögren-Syndrom: Anti-dsDNA Antikörper, Anti-Ro Antikörper, Anti-La Antikörper.

Sonographie und farbkodierte Doppler-Sonographie:

- Unspezifische sonographische Befunde: Hepato- und Splenomegalie (55–88 %), Hypertrophie des Lobus caudatus (50–75 % der Fälle, besitzt eine eigene, direkt in die V. cava inferior drainierende Vene und kann daher kompensatorisch hypertrophieren), Aszites (31–95 % der Fälle), Kompression der Vena cava inferior.
- Spezifischere Befunde, die auf das Vorliegen eines Budd-Chiari Syndroms hinweisen:
 - Lebervenenstern und/oder Lebervenen können trotz guter Beurteilbarkeit der Leber nicht dargestellt werden (> 70 % der Fälle).
 - Wandverdickung, Stenose oder Dilatation der Lebervenen.
 - Nachweis intrahepatischer Kollateralen im Sinne veno-venöser Shunts (> 70 % der Fälle).
 - In der farbkodierten Doppler-Sonographie untypischer oder fehlender Fluss in den großen Lebervenen oder der Vena cava inferior.
 - Inhomogene (landkartenartige) Darstellung des Leberparenchyms (> 70 % der Fälle).
- Kontrastmittel-Sonographie:
 - Verzögerte oder fehlende Kontrastierung der drei großen Lebervenen bzw. der V. cava inferior.
 - Auffällige, flickenteppichartig inhomogene Kontrastierung des Leberparenchyms.

Computertomographie der Leber mit Kontrastmittel:

- Unspezifische Befunde wie bei der Sonographie
- Spezifischere Befunde, die auf das Vorliegen eines Budd-Chiari Syndroms hinweisen:
 - Verzögerte oder fehlende Kontrastierung der drei großen Lebervenen (normalerweise Kontrastierung innerhalb von 40–60 Sekunden) bzw. der V. cava inferior.
 - Auffällige, flickenteppichartig lobulierte, inhomogene Kontrastierung des Leberparenchyms.
 - Nachweis von Regeneratknoten.
 - Im Vergleich zum restlichen Leberparenchym rascher KM-Abfluss aus dem Lobus caudatus.

Magnet-Resonanz Tomographie:

- Unspezifische Befunde wie bei der Sonographie
- Spezifischere Befunde, die auf das Vorliegen eines Budd-Chiari Syndroms hinweisen:
 - Regionale Störungen der Perfusion stellen sich analog zu den Befunden im KM-gestützten CT dar.
 - Regeneratknoten kommen in der T1 gewichteten Bildgebung hyperintens zur Darstellung, während sie in der T2 gewichteten Bildgebung iso- oder hypodens sind.
 - Fehlende oder reduzierte Darstellung der Lebervenen. Typische Darstellung kommaartig deformierter, intrahepatischer Kollateralen.
 - Strukturelle Abnormalitäten inklusive dem Nachweis von membranösen Obstruktionen in der Vena cava inferior (MOVC) und/oder den Lebervenen können durch die dreidimensionale KM-gestützte Magnet-Resonanz-Venographie gut dargestellt werden.
 - Darstellung der reduzierten peripheren Anreicherung in der frühen wie späten Gadolinium-verstärkten MR Bildgebung bei Patienten mit akutem Budd-Chiari Syndrom. Bei subakuten Verläufen, Darstellung einer sehr heterogenen KM Anreicherung in der Peripherie. Bei chronischen Verlaufsformen sind die Differenzen in der KM-Anreicherung oft minimal.

Venographie:

- Bei unklaren Befunden in den nicht-invasiven Untersuchungen ist die angiographische Darstellung der Lebervenen der Goldstandard der Diagnostik. Sie erlaubt neben der angiographischen Darstellung der Lebervenen und der V. cava inferior die genaue Lokalisation des Abflusshindernisses, die Beurteilung des venösen Abflusses und die Druckmessung in den verschiedenen Abschnitten.

Arteriographie:

- Eine angiographische Darstellung der arteriellen Versorgung der Leber ist unter Umständen zur Planung chirurgischer Eingriffe erforderlich und liefert indirekte Aussagen zur Durchgängigkeit der Lebervenen.

Leberbiopsie:

- Insbesondere bei akutem und subakutem Verlauf des Budd-Chiari Syndroms kann die Leberbiopsie zur Diagnostik beitragen. Vorher sollte eine Überprüfung und gegebenenfalls Optimierung der Gerinnung erfolgen (z. B. mit Prothrombinkomplex Konzentrat, siehe Kapitel 7.5). Gegebenenfalls kann bei stark erhöhtem Blutungsrisiko eine transjuguläre Probenentnahme erfolgen. Die Leberhistologie ist insbesondere für die Diagnose der seltenen Budd-Chiari Syndrom Unterform geeignet, die vorrangig die kleinen Lebervenen betrifft und die großen Lebervenen ausspart. Allerdings ist eine Abgrenzung dieser Unterform des Budd-Chiari Syndroms von der Venocclusive Disease (VOD) nicht immer möglich. Darüber hinaus liefert die Leberbiopsie unter Umständen wichtige Beiträge zur Therapieentscheidung. So würden beispielsweise Patienten, die bereits eine Leberzirrhose entwickelt haben, weniger von

einer Revaskularisierung profitieren, als solche die vorrangig durch die Kongestion der Leber beeinträchtigt sind.

- Histologische Merkmale sind:
 - Zentrilobuläre Kongestion, Nekrosen und Hämorrhagien
 - Große Regeneratknoten
 - Obstruktive portale Venopathie
 - Bei der chronischen Verlaufsform: Zeichen der Zirrhose

Therapie

Die Therapie des Budd-Chiari Syndroms besteht aus medikamentösen Maßnahmen (inklusive supportiven Maßnahmen, Antikoagulation oder Thrombolyse), radiologischen Prozeduren (z. B. Angioplastie, Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent Shunt (TIPSS) und Stenteinlagen) und chirurgischen Interventionen. Bei fulminantem Verlauf mit Leberversagen muß rasch eine Lebertransplantation angestrebt und der Patient in ein Transplantationszentrum verlegt werden. Die Wahl und Kombinationen der verschiedenen therapeutischen Strategien hängt von den klinischen und anatomischen Besonderheiten ab. Außerdem sollte bei Budd-Chiari-Syndrom eine umfassende Thrombophilie-Diagnostik sowie die Abklärung des Vorliegens einer myeloproliferativen Erkrankung erfolgen und gegebenenfalls eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Die Ziele der Therapie sind:

- Verhinderung eines weiteren Progresses des Abflusshindernisses
- Dekompression der kongestierten Leber
- Behandlung bzw. Vorbeugung von Komplikationen wie Flüssigkeitsretention, Malnutrition und Entwicklung einer portalen Hypertension und Leberzirrhose

Medikamentöse/konservative Therapie

- Antikoagulation mit Cumarinderivaten: In der Regel führt eine Antikoagulation alleine nicht zu einer Rekanalisation obliterierter Gefäße oder zu einem ausreichenden Blutabfluss über intra- oder extrahepatische Kollateralen. Kleine Studien legen jedoch nahe, dass bei einem umschriebenen Patientenkollektiv mit subakutem oder chronischem Verlauf und vergleichsweise milder Symptomatik, bei guter Leberfunktion und Fehlen von therapierefraktärem Aszites, eine alleinige medikamentöse Therapie ausreichend ist. Vor Einleitung einer Antikoagulation sind entsprechende Kontraindikationen zu bedenken.
- Eine Thrombolyse kann bei Patienten mit akutem und subakutem Verlauf des Budd-Chiari Syndroms erwogen werden, bei denen gut charakterisierte thrombotische Gefäßverschlüsse vorliegen, die nicht älter als drei Wochen sind und bei denen keine Kontraindikationen bestehen.
- Diuretische Therapie, Flüssigkeits- und Kochsalzrestriktion bei Flüssigkeitsretention und Aszites.
- Sicherstellung einer ausreichenden Ernährung, insbesondere bei Gewichtsverlust und Hinweisen auf eine Malnutrition.
- Therapie der Folgeerscheinungen der portalen Hypertension (Varizen, Aszites etc.) sowie der Leberzirrhose inklusive Screeninguntersuchung für hepatozelluläre Karzi-

nome (HCC). Letzteres ist beim Budd-Chiari Syndrom erschwert, da hier multiple große Regeneratknoten entstehen, die oftmals schwierig von einer fokal nodulären Hyperplasie (FNH) oder einem hepatozellulären Karzinom zu unterscheiden sind.

Radiologische Verfahren

Die aktuelle Literatur zum Einsatz radiologischer Verfahren zur Rekanalisierung sowie zur Druckentlastung über die Anlage eines TIPSS ist auf Fallberichte und kleine Serien limitiert. Entsprechende Studien legen jedoch nahe, dass bei ausgewählten Patienten der Einsatz radiologischer Verfahren zur Rekanalisierung und/oder zur Dekompression zu 5-Jahre Transplantat-freien Überlebensraten von 75–100 % führt.

- Angioplastie: Eine Ballon-Angioplastie kommt bei Patienten infrage, bei denen ein umschriebenes Abflusshindernis im Bereich großer Lebervenen oder der V. cava inferior besteht oder auch bei längerstreckigen Stenosen nach erfolgreicher lokaler Thrombolyse. Gegebenenfalls ist zur Prävention eines erneuten Verschlusses die Einlage eines selbstexpandierenden Stents in das revaskularisierte Gefäß erforderlich. Die Einlage von Stents in Gefäßbereiche, die im Falle einer Transplantation für die Anlage von Anastomosen essentiell sind, sollten vermieden werden.
- Die Anlage eines TIPSS zur Entlastung der kongestierten Leber kommt insbesondere bei den Patienten in Betracht, bei denen eine rekanalisierende Maßnahme nicht möglich ist und eine alleinige medikamentöse Therapie nicht ausreicht. Bei Patienten mit fulminant verlaufendem Budd-Chiari Syndrom kann die Anlage eines TIPSS als überbrückende Maßnahme bis zur Transplantation erforderlich werden. Voraussetzung für die erfolgreiche Anlage eines TIPSS ist, dass noch ausreichend sondierbare Lebervenen vorhanden sind, und dass keine begleitende Thrombose der Pfortader besteht.

Chirurgische Dekompression

Eine chirurgische Dekompression kommt für die Patienten in Betracht, bei denen eine medikamentöse Behandlung und/oder radiologische Intervention nicht ausreichend erfolgreich oder nicht möglich ist. Im Vordergrund stehen hierbei chirurgische Shunt-Anlagen zwischen Portalvene, Vena lienalis oder Mesenterialvene und der V. cava inferior oder einer anderen systemischen Vene.

Lebertransplantation

Das akute Budd-Chiari Syndrom mit fulminantem Verlauf bzw. beginnendem Leberversagen ist eine Indikation zur raschen Transplantation. Darüber hinaus ist die Transplantation die einzige Option für Patienten, bei denen eine radiologische oder chirurgische Dekompression bzw. Rekanalisationsmaßnahme nicht möglich oder erfolgreich ist, sowie für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose.

Literatur

Martens P, Nevens F. *Budd-Chiari syndrome*. United European Gastroenterol J 2015; 3: 489–500.

Plessier A, Rautou PE, Valla DC. *Management of hepatic vascular diseases*. J Hepatol 2012; 56: 25–38.

Boozari B, Bahr MJ, Kubicka S et al. *Ultrasonography in patients with Budd-Chiari syndrome: diagnostic signs and prognostic implications*. J Hepatol 2008; 49: 572–580.

Harvey CJ et al. *Vascular disorders of the liver*. In: Clinical Ultrasound 3rd edition. Elsevier Limited, 2011.

Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E et al. *Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel*. J Hepatol 2003; 38: 364–371.

DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. *AASLD Practice Guidelines: Vascular Disorders of the Liver*. Hepatology 2009; 49: 1729–1764.

6.22 Pfortaderthrombose und Pfortaderobstruktion

Definition

Extra- oder intrahepatischer Verschluss bzw. Stenose der V. porta durch thrombotisches Material oder durch Kompression bzw. Tumorinvasion. Hierdurch bedingt, Entstehung einer prähepatischen bzw. präsinusoidalen portalen Hypertension (hepatisch-venöser Druckgradient > 5 mmHg). Bei 8–11 % der Patienten mit portaler Hypertension ist eine Obstruktion der V. portae führende Ursache. Die Differentialdiagnosen der portalen Hypertension sind in Tabelle 6.22.1 zusammengefasst.

Ätiologie/Pathogenese

Die der Portalvenenthrombose/-obstruktion zugrundeliegenden Ursachen können in lokale und systemische Faktoren unterteilt werden. Lokale Risikofaktoren können bei ca. 30 % der Patienten und systemische Risikofaktoren bei ca. 70 % der Patienten identifiziert werden.

- Lokale Risikofaktoren: Pathologische Prozesse in angrenzenden Strukturen:
 - Entzündliche Prozesse: Pankreatitis, Divertikulitis, Cholezystitis, pathologische Prozesse der Gefäßwand wie Phlebitis bzw. Pylephlebitis oder im Säuglingsalter eine Omphalitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, CMV Hepatitis etc.
 - Tumoren: sämtliche abdominelle Tumoren, insbesondere hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder Pankreaskarzinom
 - Leberzirrhose (ca. 25 % der Fälle)
 - Abdominelle Traumen, abdominelle Chirurgie
- Systemische Risikofaktoren:
 - Angeborene oder erworbene Hyperkoagulopathien, wie Mutationen im Faktor V (Leiden) Gen (G1691A; 13 % versus 7,5 % in Kontrollpopulationen), im Gen der Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR; C677T; 44 % versus 5–10 %) oder dem Prothrombin Gen (G20210A; 14–35 % versus 2,5 %), AT III, Protein C und S Mangel, myeloproliferatives Syndrom (30–40 % der Fälle), nephrotisches Syndrom, Eiweißverlustenteropathie, Antiphospholipid-Syndrom etc. (detailliertere Ausführung siehe Kap. 6.21).

Merke: Bei jedem Patienten mit Leberzirrhose ist beim Auftreten einer Pfortaderthrombose immer nach einem HCC zu fahnden.

Tab. 6.22.1: Differentialdiagnose der nicht durch eine Leberzirrhose bedingten portalen Hypertension.

Prähepatisch	Intrahepatisch	Posthepatisch
<ul style="list-style-type: none"> ■ Pfortaderthrombose ■ Milzvenenthrombose ■ Arteriovenöse Fisteln im Splanchnikusgebiet ■ Splenomegalie (beispielsweise bei Lymphom, Morbus Gaucher) ■ Pfortaderstriktur 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Peliosis hepatis ■ Myeloproliferative Erkrankung ■ Morbus Wilson ■ Malignome der Leber <p>Primär präsinusoidal</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Nichtzirrhotische portale Fibrose ■ Schistosomiasis ■ Sarkoidose ■ Primär biliäre Cholangitis (PBC) ■ Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ■ Kongenitale hepatische Fibrose ■ Hepatische arteriportale Fisteln ■ Adulte polyzystische Lebererkrankung <p>Primär sinusoidal</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Alkoholische Hepatitis ■ Medikamentös/toxisch: <ul style="list-style-type: none"> • Vitamin A • Arsen • 6-Mercaptopurin • Vinylchlorid ■ Sekundäre Syphilis ■ Nodulär regenerative Hyperplasie ■ Fulminantes Leberversagen ■ Amyloidablagerung im Disse'schen Raum <p>Primär postsinusoidal</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Veno-occlusive Disease (VOD) ■ Budd-Chiari Syndrom (BCS) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Herz-/Lungenerkrankung: <ul style="list-style-type: none"> • Perikarditis constrictiva • Pulmonale Hypertonie • Konstriktive Kardiomyopathie • Klappenvitien ■ Obstruktion V. cava inferior

Symptome/Klinik

Die akute Thrombose der V. porta kann klinisch inapparent verlaufen und wird oft als Zufallsdiagnose z. B. im Rahmen eines CT bei Verdacht auf Pankreatitis festgestellt, oder äußert sich durch unspezifische Beschwerden wie neu aufgetretene Schmerzen im Oberbauch. Bei einer Phlebitis und Pylephlebitis tritt oftmals hohes Fieber und Schüttelfrost auf (hier kann es auch zum Auftreten septischer Leberabszesse kommen). In den meisten Fällen ist im Verlauf von einer spontanen Rekanalisation auszugehen. Eine spezifischere klinische Symptomatik tritt häufig erst bei Entwicklung einer persistierenden Portalven-

enthrombose auf und ist führend durch Folgeerkrankungen der portalen Hypertension charakterisiert. Hierbei steht die Entwicklung von Varizen (Ösophagusvarizen 85–90 %; gastrale Varizen 30–40 %) sowie einer Splenomegalie (50 %) im Vordergrund. Aszites wird, im Gegensatz zu Patienten mit Zirrhose bzw. intra- oder posthepatischer portaler Hypertension, nur in etwa 10 % der Patienten und hier in der Regel wenig ausgeprägt gefunden. Bei 50–70 % der Patienten kommt es dementsprechend im Verlauf der Erkrankung zu einer Varizenblutung und bei etwa 30 % zu Rezidivblutungen. Ikterus tritt in etwa 5 % der Fälle auf und ist in der Regel durch hepatobiliäre Begleiterkrankungen bedingt.

Diagnose

Laborwerte:

- Transaminasen, Cholestaseparameter und Lebersyntheseparameter sind in der Regel unauffällig.
- Thrombozytopenie kann in Folge eines Hypersplenismus auftreten.
- Thrombophiliediagnostik: Faktor V (Leiden) Mutation (G1691A; 25 %), Mutation (G20210A) im Prothrombin-Gen (ca. 6 %), Mangel oder Funktionsverlust von AT III, Protein C bzw. S.
- Serologie auf Antiphospholipid-Antikörper (Lupusantikoagulans, anti-Cardiolipin- und anti- β_2 -Glykoprotein-Antikörper), Antinukleäre Antikörper; bei Verdacht auf Lupus erythematodes, Sharp- oder Sjögren-Syndrom: Anti-dsDNA Antikörper, Anti-Ro Antikörper, Anti-La Antikörper.
- CA 19-9, Amylase, Lipase bei Pankreasprozess.
- α_1 -Fetoprotein (AFP) bei Patienten mit Zirrhose (HCC-Screening).

Bildgebung:

Sonographie und farbkodierte Doppler-Sonographie (FKDS):

- Splenomegalie (50 %), Aszites (< 10 %)
- Doppler-sonographische Darstellung und Lokalisation der Thrombose
- Kavernöse Transformation der V. porta
- Gegebenenfalls Nachweis von Kollateralen (z. B. spontaner splenorener Shunt)
- Darstellung von Tumoren in Leber und/oder Pankreas

In der venösen Phase ist eine weitere Bildgebung, wie CT- bzw. MRT-Angiographie, bei unklaren sonographischen Befunden zur genaueren Abschätzung der Ausdehnung des Befundes bzw. zur besseren Darstellung von Kollateralen weiterführend.

Endoskopie:

Endoskopischer Nachweis von Varizen und Beurteilung der Varizen hinsichtlich Ausdehnung, Schweregrad und Blutungszeichen.

Leberbiopsie:

Eine Leberbiopsie ist nur indiziert, um bei entsprechendem Hinweis aus der Bildgebung bzw. chemischen Befunden eventuell begleitende Lebererkrankungen weiter abzuklären. Bei alleiniger Thrombose der V. porta, ohne weiteren Anhalt für eine Lebererkrankung, ist eine Leberbiopsie nicht indiziert.

Therapie

Ziel der Therapie ist es, einerseits eine Rekanalisierung der Pfortader zu erreichen bzw. einen weiteren Progress des Verschlusses zu verhindern und andererseits die Folgen der portalen Hypertension zu behandeln. Der Versuch einer Rekanalisierung ist bei organisierten Thrombosen der V. porta nicht mehr sinnvoll, sollte jedoch bei erst kürzlich entstandenen Thrombosen in Betracht gezogen werden. Hinweis auf eine frische Thrombose kann das Fehlen von Zeichen der portalen Hypertension, das Fehlen von portoportalen Kollateralen und eine Anamnese mit neu aufgetretenen abdominellen Schmerzen sein.

Therapie der akuten Pfortaderthrombose

■ Antikoagulation bei frisch aufgetretener Thrombose der V. porta:

In einer retrospektiven Analyse von 31 Patienten, bei denen aufgrund oben genannter klinischer Kriterien von einer neu aufgetretenen Thrombose der V. porta auszugehen war, konnte unter einer für mindestens vier Monate durchgeführten Antikoagulation in 81 % der Fälle zumindest eine partielle, und in 32 % der Fälle eine vollständige Rekanalisation erreicht werden. Bei einigen Patienten trat die Rekanalisation erst nach 6 Monaten auf. Die Antikoagulation soll initial mit niedermolekularem Heparin (beispielsweise Enoxaparin bei 80 kg Patient 80 mg s.c. 1-0-1; *cave* bei Niereninsuffizienz) eingeleitet werden. Alternativ kann Heparin (beispielsweise 400 IE unfraktioniertes Heparin pro kg Körpergewicht über 24 Stunden, regelmäßige Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) mit Zielbereich 50–70 Sekunden) eingesetzt werden. *Cave*: Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), regelmäßige Kontrolle Thrombozyten, gegebenenfalls HIT-Diagnostik notwendig. Anschließend soll auf eine orale Antikoagulation umgestellt werden. Die Therapie sollte mindestens 3–6 Monate gegeben werden. Bei fehlenden Kontraindikationen sowie einer Ausdehnung der Thrombose in die Mesenterialvenen, sollte eine Langzeitantikoagulation erwogen werden. Bei Patienten mit bekanntem Thrombophilierisiko (s. o.) ist, sofern keine Kontraindikationen bestehen, ebenfalls eine Langzeitantikoagulation zu empfehlen.

■ Lokale Lysetherapie bei akuter Thrombose der V. porta:

Eine erfolgreiche Rekanalisierung von portalvenösen Thromben durch lokale Lyse mit Streptokinase oder rekombinantem Plasminogenaktivator (rtPA), die über transjugulär bzw. perkutan transhepatisch eingebrachte Katheter appliziert wurden, ist in einzelnen Fallberichten dokumentiert. Der Nutzen eines solchen Vorgehens ist jedoch nicht gesichert, da in den meisten Fällen Alter und Genese des Thrombus unbekannt sind. Die lokale Lyse einer akuten Thrombose sollte daher nur in gut definierten Fällen mit bekanntem Alter des Thrombus und bestehender Hyperkoagulopathie erwogen werden, da bei diesen Patienten eine spontane Lyse des Thrombus wenig wahrscheinlich ist.

Therapie der chronischen Pfortaderthrombose und ihrer Folgeerscheinungen

- Bei Patienten mit länger bestehender Portalvenenthrombose und Nachweis einer kavernenösen Transformation der Pfortader oder Zeichen einer portalen Hypertension ist eine Antikoagulation nur dann indiziert, wenn ein erhöhtes Thromboserisiko durch z. B. eine Hyperkoagulopathie, das gleichzeitig erhöhte Blutungsrisiko rechtfertigt. Auf jeden Fall sollte vor Einleitung einer Antikoagulation bei diesen Patienten eine

Abklärung und gegebenenfalls Behandlung bestehender Ösophagus- und Fundusvarizen erfolgen. Eine Langzeitantikoagulation sollte bei Patienten ohne Leberzirrhose und bekanntem Thrombophilierisiko erwogen werden.

- Bei Patienten mit persistierender Thrombose und Ösophagus- bzw. gastralen Varizen sollte, soweit vom Nebenwirkungsprofil vertretbar, eine Therapie mit unselektivem β -Blocker (z. B. Propranolol; 2–3 \times 40–80 mg oder Carvediol 2 \times 3,125–6,25 mg; Zieldosis: Absenkung der Herzfrequenz um 20 %; *cave* bei Patienten mit fortgeschrittener, dekompensierter Leberzirrhose) begonnen werden.
- Varizenblutungen werden, wie bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension, endoskopisch mittels Ligatur und/oder Sklerosierung sowie medikamentöser Drucksenkung mit Somatostatin (250–500 μ g i.v. danach als Dauerinfusion 250–500 μ g/Stunde) bzw. Analoga (Octreotid; 50 μ g als Bolus, danach 25–50 μ g/Stunde als Dauerinfusion) oder Terlipressin (1–2 mg als Bolus i.v. alle 4–6 Stunden; *cave* KHK, gegebenenfalls Kombination mit Nitraten wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen) versorgt (siehe auch Kap. 4.11 und Kap. 6.26).
- Bei Patienten mit wiederholten Blutungen muss, wenn möglich, eine definitive Therapie der portalen Hypertension angestrebt werden. Dies kann entweder durch chirurgische Intervention bzw. Shunt-Anlagen erfolgen oder auch durch eine TIPSS-Anlage. Letzteres setzt voraus, dass keine kavernöse Transformation der Pfortader besteht und die Bildgebung die Möglichkeit nahelegt, dass der thrombosierte Venenabschnitt angiographisch erreichbar und rekanalisierbar ist.

Literatur

Plessier A, Rautou PE, Valla DC. *Management of hepatic vascular diseases*. J Hepatol 2012; 56: 25–38.

Harvey CJ et al. *Vascular disorders of the liver*. In: Clinical Ultrasound 3rd edition. Elsevier Limited, 2011.

DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. *AASLD Practice Guidelines: Vascular Disorders of the Liver*. Hepatology 2009; 49: 1729–1764.

Nery F, Chevret S, Condat B et al. *Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study*. Hepatology 2015; 61: 660–667.

Rössle M, Bausch B, Klingler C. *Therapy Algorithm for Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: The Internist's Point of View*. Viszeralmedizin 2014; 30: 401–408.

6.23 Veno-occlusive Disease

Definition

Die Veno-occlusive Disease der Leber (VOD; auch als sinusoidales Obstruktions-Syndrom bezeichnet) ähnelt klinisch dem Budd-Chiari Syndrom, basiert jedoch auf einem Verschluss der terminalen hepatischen Venolen und Sinusoide und nicht wie bei den häufigsten Formen des Budd-Chiari Syndroms auf einem Verschluss der großen Lebervenen bzw. der V. cava inferior.

Ätiologie/Pathogenese

Die Erstbeschreibung der VOD erfolgte 1954 durch Bras *et al.* an jamaikanischen Kindern, die unter Intoxikation mit (in sogenannten „Busch-Tees“ enthaltenen) Senecio-Alkaloiden (= Pyrrolizidinalkaloide) eine Obstruktion der hepatischen Venolen entwickelten, mit nachfolgender zentrilobulärer Fibrose. Derzeit häufigste Ursache für die Entwicklung einer VOD ist, abhängig vom verwendeten Konditionierungsprotokoll, die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, welche mit einer Häufigkeit von 5–50 % durch die Entwicklung einer VOD kompliziert wird. Insbesondere Konditionierungsprotokolle, bei denen Cyclophosphamid in Kombination mit Busulfan, Carmustin oder Gesamtkörperbestrahlung appliziert wird, gehen mit einem bis zu dreifach erhöhten Risiko, d.h. einer Inzidenz von ca. 20–40 % für die Entwicklung einer VOD der Leber einher. Es wird angenommen, dass die toxische Wirkung hierbei wesentlich auf Acrolein, dem toxischen Metaboliten von Cyclophosphamid beruht, der normalerweise durch Konjugation mit Glutathion detoxifiziert wird. Die begleitende Therapie mit Busulfan, Carmustin oder Gesamtkörperbestrahlung führt ihrerseits zu einer verstärkten Depletion der Glutathionreserve der Leber und damit zu einer verminderten Entgiftung von Acrolein. Aufgrund ihres vergleichsweise niedrigen Glutathiongehalts sind insbesondere die sinusoidalen Endothelzellen von der toxischen Wirkung des Acroleins betroffen, deren nachhaltige Schädigung zur Obstruktion der Sinusoide führt. Diese Überlegungen zur Pathogenese der VOD werden durch die Beobachtung gestützt, dass Polymorphismen der Glutathion S-Transferase bei Patienten mit Thalassämie mit einem erhöhten Risiko (GSTM1-null Genotyp) für die Entwicklung einer VOD nach Stammzelltransplantation verbunden waren. Im Tiermodell konnte ferner nachgewiesen werden, dass Infusion von Glutathion in die Pfortader die Entwicklung einer Monocrotalin-induzierten VOD verhindert.

Darüber hinaus scheint die Inzidenz einer VOD der Leber nach allogener Stammzelltransplantation höher zu sein als nach autologer Stammzelltransplantation, was nahelegt, dass eine immunologische Komponente ebenfalls von Bedeutung ist.

Das Auftreten einer VOD wird selten auch unter Chemotherapien beobachtet, die nicht im Rahmen einer Konditionierungstherapie zur Transplantation erfolgen, beispielsweise nach Applikation von Oxaliplatin oder auch durch eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. Weitere Ursachen für das Auftreten einer VOD sind Ingestion von Pyrrolizidin-Alkaloiden (Senecio-Alkaloide; enthalten in z. B. Huflattich, Pestwurz oder Fuchskreuzkraut), Durchführung einer hochdosierten abdominalen Radiotherapie oder einer Lebertransplantation.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer VOD nach Stammzelltransplantation bzw. Chemotherapie:

- Vorbestehende Lebererkrankung
- Kombination der Chemotherapeutika (s.o.)
- Vorgehende Bestrahlung des Abdomens
- Träger des Hämatochromatose Allels C282Y (Relatives Risiko von 1,7 für Heterozygote und von 8,6 für Homozygote)
- Weibliches Geschlecht
- Anormale Lungendiffusionskapazität
- Therapie mit Aciclovir vor Transplantation bzw. mit Vancomycin während der Induktionsphase

Symptome/Klinik

Die meisten Patienten entwickeln zwei bis drei Wochen nach Stammzelltransplantation eine klinische Symptomatik, die durch plötzliche Gewichtszunahme und Schmerzen im rechten Oberbauch geprägt ist (89–92 % der Fälle). Eine Hepatomegalie besteht in etwa 83 % der Fälle, während die Entwicklung von Aszites in 20–39 % der Fälle beobachtet wird. Bei Patienten mit schwerer VOD kommt es neben massiver Gewichtszunahme früh im Verlauf zum Auftreten von Ikterus und Ödemen bzw. Aszites. Bei schweren Verlaufsformen kommt es darüber hinaus zur Entwicklung von Verwirrheitszuständen (80 %), transfusionspflichtigen Blutungskomplikationen (ca. 40 %), Nieren- (80 %) und Herzversagen (60 %). Bei schwer verlaufender VOD beträgt die Mortalitätsrate etwa 98 %, während sie bei milder VOD bei 9 % und bei mäßiggradiger VOD bei etwa 23 % liegt.

Diagnose

Die Gewinnung einer Leberhistologie zur Diagnostik der VOD ist oft aufgrund der kompromittierten Gerinnung nicht möglich. Die Diagnose einer VOD basiert daher zumeist auf den in den Seattle bzw. Baltimore Kriterien zusammengefassten klinischen Zeichen.

Seattle Kriterien:

- Entwicklung von mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien vor Tag 20 nach Transplantation (Zeitraum nach Stammzelltransplantation kann auch länger sein, insbesondere wenn auf Cyclophosphamid verzichtet wurde)
 - 1 Ikterus (Bilirubin > 2 mg/dl)
 - 2 Hepatomegalie oder Schmerz im rechten Oberbauch
 - 3 Aszites und/ oder ungeklärte Gewichtszunahme von > 2 % durch Flüssigkeitsretention

Baltimore Kriterien:

- Anstieg des Serumbilirubins auf mindestens 2 mg/dl innerhalb von drei Wochen nach Transplantation und zumindest 2 der folgenden Kriterien:
 - 1 Hepatomegalie mit Schmerz im rechten Oberbauch
 - 2 Gewichtszunahme > 5 % des Ausgangsgewichtes
 - 3 Aszites

Pathologische Laborwerte

- Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), gamma-Glutamyltransferase (γ GT) und alkalischer Phosphatase (AP)
- Anstieg des konjugierten Serumbilirubins
- Insbesondere bei der schwer verlaufenden VOD kann es zu einer raschen Abnahme der Lebersyntheseparameter (Quick-Wert, Cholinesterase und Serumalbumin) kommen.
- N-terminales Propeptid von Typ III Kollagen (Anstieg > 100 mg/dl früh im Verlauf einer VOD)
- Erhöhte Konzentration von Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI)-1 im Plasma (> 100 mg/dl)
- Abfall der Serumkonzentration von Protein C und Antithrombin III

Bildgebung

Die Bildgebung ist bei der VOD oft nicht wegweisend. Abdomensonographisch können eine Hepatomegalie sowie Aszites auffallen. Eine Verdickung der Gallenblasenwand kann ebenfalls häufig nachgewiesen werden (ca. 75 % der Fälle). Darüber hinaus kann dopplersonographisch eine Flussumkehr in der Portalvene sowie ein Resistance Index von $> 0,75$ in der A. hepatica nachweisbar sein.

Leberbiopsie

Sie findet aufgrund der oft kompromittierten Gerinnung nur selten Anwendung (Blutungskomplikationen bei etwa 18 %; prozedurbezogene Todesfälle in 5–7 %) und sollte, wenn erforderlich, auf transjugulärem Wege erfolgen. Darüber hinaus sind insbesondere in der Anfangsphase der VOD histologische Leberbefunde oft inkonsistent, so dass ein hohes Risiko für falsch negative Befunde besteht.

Therapie

Leichte Verlaufsformen der VOD bedürfen in der Regel keiner Therapie. Moderate Verlaufsformen lassen sich durch Diuretika und Flüssigkeits- sowie Elektrolytbilanzierung erfolgreich therapieren. Eine schwere VOD ist dadurch gekennzeichnet, dass die Symptome trotz Therapie nach Tag 100 weiterhin bestehen oder die VOD zum Tod des Patienten geführt hat.

Für mittlere und schwere VOD Verlaufsformen sind neben diuretischer Therapie, Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung sowie Sicherstellung einer ausreichenden Ernährung folgende spezifischere Therapien im Rahmen kleiner Studien und Fallberichte untersucht worden:

- Alteplase (rtPA): Aufgrund hoher Blutungskomplikationen (23–30 %) bei eher geringer Erfolgsquote (28–50 %) ist insbesondere bei schweren Verlaufsformen von einem Einsatz abzusehen.
- Defibrotide (5–60 mg/kg KG): In einigen kleinen, zum Teil retrospektiven Studien wurden komplette Remissionen und ein 100-Tage-Überleben von 36–76 % der Patienten mit VOD beobachtet. Junges Alter, Zustand nach autologer (*versus* allogener) Stammzelltransplantation und ein Abfall der Serumkonzentrationen von Kreatinin bzw. Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1) im Verlauf der ersten 10 Behand-

lungstage waren positive Prädiktoren, während Busulfan-haltige Konditionierungsprotokolle und Enzephalopathie mit einem schlechteren Überleben assoziiert waren.

- Bei Patienten mit Antithrombin Mangel wurde in einem Fallbericht und einer kleinen Studie an 10 Patienten mit VOD eine Verbesserung der VOD unter Antithrombin Substitution beobachtet.
- Bei drei Kindern mit VOD wurde eine vollständige Remission unter kontinuierlicher Infusion von Prostaglandin E₁ und niedrig dosiertem Heparin beobachtet. In weiteren Fallberichten an zwei Patienten mit VOD führte die Behandlung mit intravenöser Applikation von Glutamin zusammen mit Vitamin E zu einer Remission. Der Nutzen dieser Therapien muss in prospektiven Studien überprüft werden.
- In Einzelfallberichten konnte eine Verbesserung von Leber- und Nierenfunktion durch Anlage eines TIPSS erreicht werden. Allerdings konnte durch Anlage eines TIPSS das Gesamtüberleben der Patienten nicht verbessert werden, so dass ein TIPSS nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommt.
- In wenigen Fällen ist eine Kontrolle des Krankheitsgeschehens auch durch eine orthotope Lebertransplantation berichtet worden. Da die meisten Patienten jedoch nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht nur durch die VOD kompromittiert sind und die Prognose der Grunderkrankung oft nicht absehbar ist, bleibt ein solch belastendes operatives Verfahren nur sehr wenigen Patienten vorbehalten.

Prävention

Da Maßnahmen zur Behandlung der VOD nur sehr begrenzt wirksam sind, wurde nach Möglichkeiten einer wenig toxischen präventiven Therapie gesucht. Hierbei hat sich insbesondere der Einsatz von Ursodesoxycholsäure bzw. von Heparin als vielversprechender Ansatz erwiesen:

- Sowohl in einer Pilotstudie als auch in einer prospektiven randomisierten Studie war die VOD-Inzidenz bei allogener Stammzelltransplantation mit einem Cyclophosphamid- und Busulfan-haltigen Induktionsprotokoll unter prophylaktischer Therapie mit Ursodesoxycholsäure (300 mg, 2 × pro Tag oder 300 mg morgens und 600 mg abends) signifikant reduziert (15 versus 40 %).
- In einer prospektiv randomisierten Studie konnte auch durch eine der Chemotherapie vorangehende kontinuierliche Infusion von niedrig dosiertem Heparin (100 U/kg KG pro Tag) die Inzidenz einer VOD unter Stammzelltransplantation signifikant reduziert werden (2,5 % versus 13 %).

Literatur

- Plessier A, Rautou PE, Valla DC. *Management of hepatic vascular diseases*. J Hepatol 2012; 56: 25–38.
- Harvey CJ et al. *Vascular disorders of the liver*. In: Clinical Ultrasound 3rd edition. Elsevier Limited, 2011.
- DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. *AASLD Practice Guidelines: Vascular Disorders of the Liver*. Hepatology 2009; 49: 1729–1764.
- Nicolau C, Brú C, Carreras E et al. *Sonographic diagnosis and hemodynamic correlation in veno-occlusive disease of the liver*. J Ultrasound Med 1993; 12: 437–440.

6.24 Kongestive Hepatopathie

Definition

Der Begriff kongestive Hepatopathie bezieht sich auf Leberschädigungen, die durch einen Blutrückstau in die Leber bedingt sind, wie sie bei Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz auftreten. Hiervon abzugrenzen sind andere, in der Leber selbst lokalisierte Ursachen der kongestiven Leberschädigung wie das Budd-Chiari Syndrom oder die Veno-occlusive Disease (VOD) der Leber. Da eine Rechtsherzinsuffizienz zumeist mit einer reduzierten kardialen Auswurfleistung einhergeht, sind durch Kongestion entstehende Leberschäden zumeist gleichzeitig mit ischämisch bedingten Leberschäden verbunden.

Ätiologie/Pathogenese

Ursächlich für eine kongestive Hepatopathie sind Erkrankungen, die zu einem Rückwärtsversagen des rechten Herzens führen. Hierzu gehören die folgenden Krankheitsbilder, so wie die ihnen jeweils zugrundeliegenden Erkrankungen:

- Pulmonale Hypertonie, u. a. bedingt durch
 - Erkrankungen, die durch ein erhöhtes systemisch-pulmonales Shuntvolumen (wie z. B. durch Vorhofseptum- oder Ventrikelseptumdefekt) zu einem vermehrten Blutfluss durch die Lungengefäße führen.
 - Erkrankungen, die zu einer Reduktion des pulmonalen Gefäßbettes (wie z. B. Lungenembolie, interstitielle Lungenerkrankungen, VOD der Lunge, Kollagenosen bzw. Vaskulitiden) oder zu einer hypoxämischen Vasokonstriktion (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) führen.
 - Primär kardiale Erkrankungen wie Erkrankungen der Mitralklappe, Perikarditis constrictiva, systolische oder diastolische linksventrikuläre Funktionsstörungen.
- Perikarditis constrictiva. Die kardiale Beeinträchtigung kann hierbei je nach auslösender Erkrankung führend auf einer Perikardtamponade bei hämorrhagischer oder exsudativer Ergussbildung beruhen oder auf einer durch narbigen Umbau bedingten restriktiven Perikarditis im engeren Sinne. Folgende Ursachen können einer restriktiven Perikarditis zugrunde liegen:
 - Idiopathisch oder viral bedingt (42–49 %)
 - Nach herzchirurgischen Eingriffen (11–31 %)
 - Nach Radiatio (9–31 %; zumeist bei Morbus Hodgkin oder Mammakarzinom)
 - Postinfektiös (z. B. Tuberkulose oder purulente Perikarditis (3–6 %))
 - Kollagenosen (3–7 %)
 - Perikardbeteiligung bei malignen Erkrankungen (Perikardkarzinose), urämische Perikarditis, Asbestose, Sarkoidose, Trauma oder medikamentös-toxisch bedingte Perikarditis
- Kardiomyopathie (dilativ, hypertroph, restriktiv):
 - Infektiös (bakteriell, viral, mykotisch, parastiär)
 - Medikamentös-toxisch (z. B. durch Alkohol, Adriamycin, Amphetamine, Cocain, Katecholamine, Lithium etc.)

- Endokrine Ursachen (z. B. Akromegalie, Hypothyreose, Thyreotoxikose)
 - Mangelernährung (z. B. Beriberi, Kwashiorkor)
 - Familiäre Speichererkrankungen (z. B. Hämochromatose, Morbus Gaucher)
 - Andere Ursachen, wie hämatologisch/onkologische Erkrankungen, Amyloidose, hereditäre neuromuskuläre Erkrankungen, Endokardfibrose oder eosinophile Endokarditis
- Mitralklappenstenose
 - Rheumatische Herzerkrankung
 - Kongenitale Mitralklappenerkrankung
 - Kalzifikation des Mitralklappenrings bei terminaler Niereninsuffizienz
 - Pulmonalklappeninsuffizienz
 - Endokarditis (z. B. im Rahmen von intravenösem Drogenabusus)
 - Pulmonale Hypertonie
 - Rheumatische Herzerkrankung
 - Myokardinfarkt

Symptome/Klinik

Klinik oft durch die Rechtsherzinsuffizienz (periphere Zyanose, periphere Ödeme, Anasarca, Aszites, Pleuraergüsse und jugulärer Venenpuls bei Lagerung $> 45^\circ$), die eventuell reduzierte kardiale Auswurfleistung (Belastungsdyspnoe, Schwindel, Abgeschlagenheit und Müdigkeit), sowie die zugrundeliegende Erkrankung geprägt. Die kongestive Hepatopathie selbst bleibt zumeist asymptomatisch bzw. äußert sich nur durch unspezifische Symptome wie Druckgefühl bzw. Schmerzen im rechtsseitigen Oberbauch.

- Bei ausgeprägter Kongestion Auftreten von Aszites, Ikterus, Hepatomegalie (mitunter ausgeprägt) bis hin zu einem Bild, welches einer akuten Hepatitis ähnelt.
- Hepatojugulärer Reflux nahezu immer nachweisbar.
- Bei Patienten mit ausgeprägter Trikuspidalinsuffizienz: palpable präsysstolische Pulsationen der Leber.
- Aszites, Hepatomegalie, palpable Pulsationen der Leber sind insbesondere bei der Perikarditis constrictiva ausgeprägt, während im Gegensatz zu anderen Ursachen der kongestiven Hepatopathie eine Hyperbilirubinämie eher untypisch ist.
- Selten, und zumeist im Kontext eines Schockgeschehens auftretend, fulminanter Verlauf mit Leberversagen.

Diagnose

Eine kongestive Hepatopathie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die führend das klinische Bild einer Rechtsherzinsuffizienz bieten und gleichzeitig klinische/chemische Hinweise auf eine Leberschädigung aufweisen.

Pathologische Laborwerte:

- Leicht erhöhtes ($< 3 \text{ mg/dl}$), zumeist unkonjugiertes Bilirubin (bei 13–70 % der Fälle). Bei akutem, schwerem Rechtsherzversagen ausgeprägte Hyperbilirubinämie möglich.

- Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) in ca. 30 % erhöht (zumeist < 3-fach der Norm). Selten Erhöhung auf > 3-fach der Norm, dann zumeist bei Patienten mit ausgeprägter Hypotonie und akut auftretender Rechts-herzinsuffizienz.
- Alkalische Phosphatase (AP) auch bei Vorliegen einer Hyperbilirubinämie nur selten erhöht.
- Hypalbuminämie in 30–50 % der Patienten (selten jedoch < 2,5 g/dl).
- Quick-Wert meist nur geringfügig erniedrigt.
- Weitere Labortests, die insbesondere unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten sinnvoll sind: Virusserologie (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV), Ferritin, Transferrinsättigung, Auto-Antikörper (ANA, AMA, ASMA, LKM1), TSH, α_1 -Antitrypsin und bei jungen Patienten Coeruloplasmin, Kupfer im Serum sowie Kupferausscheidung im 24 Stunden Sammelurin.

Sonographische Untersuchungen:

- Unspezifische sonographische Befunde: Hepatomegalie, selten Splenomegalie, Aszites
- Spezifischere Befunde:
 - V. cava inferior, Lebervenenstern und Lebervenen erweitert.
 - Fehlender inspiratorischer Kollaps der V. cava inferior.
- Besser im Herzecho nachweisbar, jedoch teilweise bereits beim Ultraschall des Abdomens auffällig:
 - Perikard- und gegebenenfalls Pleuraerguss
 - Dilatation und eingeschränkte Pumpfunktion des rechten Ventrikels
 - Im Herzecho ferner gegebenenfalls Nachweis einer Trikuspidalinsuffizienz (inklusive Bestimmung der Regurgitationsfraktion) bzw. einer Mitralklappenstenose (sowie Bestimmung von Druckgradient).
- Lebersteifigkeit im Fibroscan® häufig erhöht, gelegentlich finden sich zirrhosetypische Werte (Messwerte oberhalb von 13 kPa)

EKG:

Zeichen der Rechtsherzbelastung sowie gegebenenfalls durch chronische Rechtsherzbelastung bedingte Veränderungen, wie eine R/S Ratio > 1 in Ableitung VI, inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock und hohes P (P pulmonale) in Ableitung II. Abhängig von der Grunderkrankung gegebenenfalls weitere Veränderungen.

Röntgenthorax:

Vergößerter rechter Ventrikel (Reduktion des retrosternalen Raums im Seitbild) bzw. vergrößerter rechter Vorhof (prominente rechte Herzsilhouette). Kalkspange bei kalzifizierender Perikarditis. Prominenter Hilus bei rarefzierter peripherer Gefäßzeichnung (Kalibersprung) bei pulmonaler Hypertonie. Bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung gegebenenfalls zusätzlich Emphysemaspekt bzw. interstitielle Zeichnungsvermehrung bei z. B. Lungenfibrose.

Therapie

Die Therapie der kongestiven Hepatopathie besteht vorrangig aus der Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz sowie der ihr zugrundeliegenden Erkrankung (je nach Ursache medikamentöse Intervention oder interventionelles Vorgehen wie z. B. Dekompression bei Perikardtamponade, Perikardfensterung oder Klappenrekonstruktion/-ersatz). Die durch die kongestive Hepatopathie bedingte klinische Symptomatik spricht in der Regel gut auf Diuretika an. Ein exzessiver Einsatz von Diuretika sollte in diesem Zusammenhang jedoch vermieden werden, um eine adäquate Perfusion der Leber aufrecht zu erhalten.

Literatur

- Ford RM, Book W, Spivey JR. *Liver disease related to the heart*. *Transplant Rev* 2015; 29: 33–37.
- Samsky MD, Patel CB, DeWald TA et al. *Cardiohepatic Interactions in Heart Failure: An Overview and Clinical Implications*. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2397–2405.
- Harvey CJ et al. *Vascular disorders of the liver*. In: *Clinical Ultrasound 3rd edition*. Elsevier Limited, 2011.
- Allen LA, Felker GM, Pocock S et al. *Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program*. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 170–177.

6.25 Leberzirrhose

Definition

Zerstörung der Läppchen- und Gefäßarchitektur der Leber mit Ausbildung bindegewebiger Septen und Regeneratknoten im Sinne von Narbenbildung in Folge chronisch entzündlicher Erkrankungen der Leber. In fortgeschrittenen Stadien führt die Leberzirrhose zur Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Störungen der Gerinnung, Ausscheidungsfunktion und Entgiftung sowie des Stoffwechsels. Darüber hinaus kommt es aufgrund hä-

Tab. 6.25.1: Klassifizierung der Leberzirrhose.

I. Latente Zirrhose
Keine Beschwerden oder Symptome, die auf das Vorliegen einer Zirrhose schließen lassen. Normale Laborwerte schließen eine Zirrhose nicht aus!
II. Manifeste Zirrhose
Vorliegen von Symptomen, die auf Störungen der Leberhämodynamik, der metabolischen Funktion oder Rückwirkung auf andere Organsysteme zurückzuführen sind. Unterschieden werden: <ul style="list-style-type: none">■ Aktiv/inaktiv (floride/nicht floride) hinsichtlich entzündlicher Aktivität (Transaminasenerhöhung)■ Kompensiert/dekompensiert Dekomensation bei Vorliegen von Ikterus, Aszites oder HE

modynamischer Störungen zur Ausbildung einer portalen Hypertension und deren Folgen. Auch bei der Leberfibrose kommt es zur vermehrten Bindegewebeinlagerung in die Leber, jedoch bleibt die Leberarchitektur erhalten.

Ätiologie/Pathogenese

Pathogenetisch stellt die Leberzirrhose die Endstrecke chronisch entzündlicher Erkrankungen der Leber dar (siehe auch Kap. 6.1). Die zugrunde liegenden Ursachen sind heterogen und umfassen sowohl infektiöse als auch metabolisch oder toxisch bedingte Erkrankungen der Leber sowie Autoimmunprozesse (siehe Abb. 6.25.1). Die häufigsten Ursachen sind Alkoholkonsum und chronische Virushepatitiden sowie, vor allem in den westlichen Industrienationen, in zunehmendem Maße die nichtalkoholische Steatohepatitis. Weitere Ursachen sind cholestatische Erkrankungen wie die primär biliäre Cholangitis (PBC) oder die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sowie angeborene Stoffwechselerkrankungen wie Hämochromatose, α_1 -Antitrypsinmangel, Morbus Wilson und Mukoviszidose.

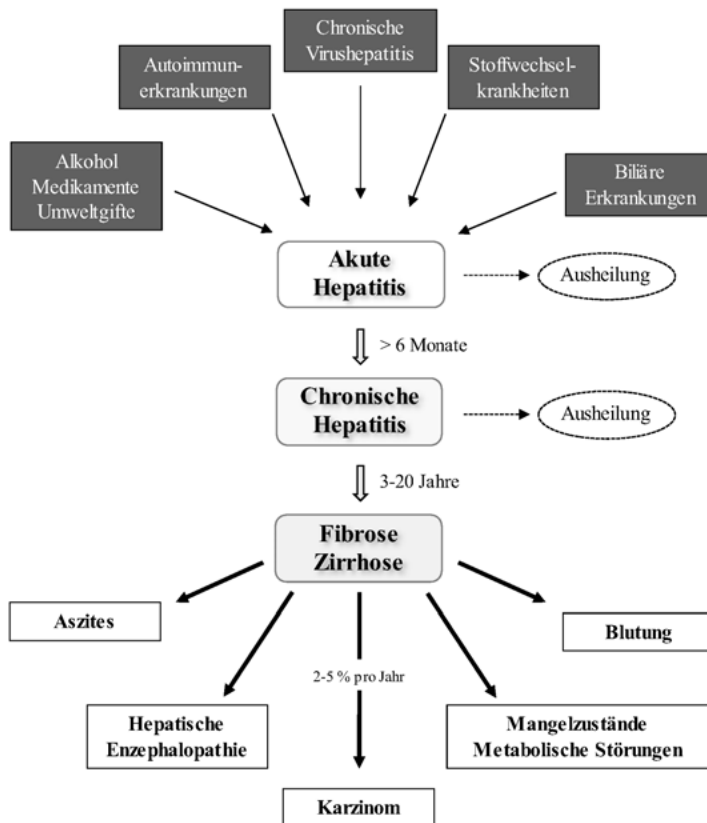


Abb. 6.25.1: Entstehung und Komplikationen der Leberzirrhose.

Darüber hinaus stellen sekundäre Eisenüberladungen, unter anderem in Folge chronischer Transfusionsbedürftigkeit bei z. B. myelodysplastischem Syndrom oder Thalassämie sowie die chronische Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz oder Perikarditis constrictiva, weitere Ursachen für eine Leberzirrhose dar.

Symptome/Klinik

- Unspezifische Allgemeinsymptome (Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Druck- und Völlegefühl im Oberbauch, Übelkeit).
- Leberhautzeichen (Ikterus, Spider naevi, Palmar- und Plantarerythem, Weißnägel, Lackzunge, Prurigo simplex, Papierhaut, Juckreiz, Umgehungskreisläufe auf der Bauchhaut).
- Gynäkomastie, Bauchglätze, Potenzstörungen infolge eines gestörten Hormonstoffwechsels.
- Verhärtet palpable Leber, Splenomegalie, Ödeme, Anasarka, Aszites.
- Neuropsychiatrische Störungen im Sinne der hepatischen Enzephalopathie (Verlangsamung, Gereiztheit, Somnolenz, Flapping Tremor, Mini-Asterixis, Desorientiertheit, Somnolenz, Sopor, Koma).
- Blutungsneigung.
- Dunkeladaptationsstörung.
- Hepatogener Diabetes.

Diagnose

Der Verdacht auf eine Leberzirrhose ergibt sich zumeist klinisch. Die weitere Diagnostik erfolgt über eine Kombination aus chemischen, bildgebenden, endoskopischen Befunden sowie der Lebersteifigkeitsmessung (Fibroscan®, ARFI). Eine Biopsie ist meist verzichtbar und nur selten zur ätiologischen Klärung erforderlich.

- Labor: Normale Laborparameter schließen eine Zirrhose nicht aus. Thrombozytopenie aufgrund von Splenomegalie und reduzierter hepatischer Thrombopoetinsynthese korreliert zumeist mit dem Grad der Zirrhose. Polyklonale Hypergammaglobulinämie (80 %) und, als Ausdruck der reduzierten Syntheseleistung, Anstieg des INR Wertes, verminderter Quick-Wert, erniedrigte Cholinesterase, erhöhtes Bilirubin und Hypalbuminämie.
- Sonographie: Inhomogene Parenchymstruktur mit unregelmäßiger, gebuckelter Oberfläche und verminderter Verformbarkeit sowie rarefizierten Lebervenen. Als Zeichen der portalen Hypertension besteht oft eine Splenomegalie (75 %), Aszites und Pfortadererweiterung auf > 12 mm.
- Dopplersonographie: Hepatopetaler Pfortaderfluss < 15 cm/s bzw. eine Flussumkehr in der Pfortader sowie ein monophasisches Flussprofil in den Lebervenen.
- Erhöhte Messwerte im Fibroscan® (Messwerte > 13 kPa: Sensitivität 90 %, Spezifität 85 %) sowie im ARFI (Messwerte > 1,7 m/s: Sensitivität 90 %, Spezifität 88 %) als Hinweis auf eine erhöhte Lebersteifigkeit.
- Ösophagogastroduodenoskopie zur Abklärung von Zeichen der portalen Hypertension (Ösophagus- oder Fundusvarizen, hypertensive Gastropathie).
- Hinzu kommt die ätiologische Diagnostik hinsichtlich der Grunderkrankung (s. o.).

Tab. 6.25.2: Stadieneinteilung der Leberzirrhose. Im klinischen Alltag hat sich die Stadieneinteilung nach Child-Pugh bewährt. In der ursprünglichen Version von Child und Turcotte ging der Ernährungszustand in den Score ein, nach der Modifikation von Pugh der Quick-Wert. Umrechnung Bilirubin: 1 mg/dl = 17 µmol/l. Child-Pugh Klasse: *Child A*: 5–6 Punkte; *Child B*: 7–9 Punkte; *Child C*: 10–15 Punkte.

Befund	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2–3	> 3
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Quick-Wert (%) bzw. INR	> 70 < 1,7	40–70 1,7–2,2	< 40 > 2,2
Aszites	fehlt	leicht	schwer
HE Grad	fehlt	gering	manifest

Therapie

Grundsätzlich sollten therapeutische Maßnahmen ergriffen werden, um den entzündlichen Prozess in der Leber zu beenden und die der Zirrhose zugrunde liegende Krankheit zu behandeln. Darüber hinaus gilt es, die Komplikationen der Leberzirrhose zu behandeln (siehe Kap. 6.26). Weiterhin sind Allgemeinmaßnahmen zu ergreifen, wie:

- Strikte Alkoholkarenz
- Meidung potenziell hepatotoxischer Medikamente
- Ausreichende Kalorien- und Eiweißzufuhr (mindestens 1,0 g/kg Körpergewicht pro Tag, angestrebter Richtwert: 1,2–1,5 g/kg Körpergewicht pro Tag)
- Substitution von Vitamin B₁, B₆ und Folsäure bei Patienten mit Alkoholmissbrauch
- Substitution von fettlöslichen Vitaminen und Spurenelementen

6.26 Komplikationen der Leberzirrhose

Die Prognose der Leberzirrhose wird durch ihre Komplikationen bestimmt. Bei einer latenten Leberzirrhose (ohne klinische Symptome) ist die Lebenserwartung nicht wesentlich eingeschränkt. Die Prognose wird schlechter beim Auftreten von klinischen Symptomen und Komplikationen der Zirrhose (manifeste Zirrhose). Insbesondere das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie geht mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung einher (siehe Abb. 6.26.1). Entsprechend liegt die transplantationsfreie 1-Jahres-Überlebensrate bei einer Child A-Zirrhose bei fast 100 %, bei einer Child B-Zirrhose bei 85 % und bei einer Child C-Zirrhose nur noch bei 35 %.

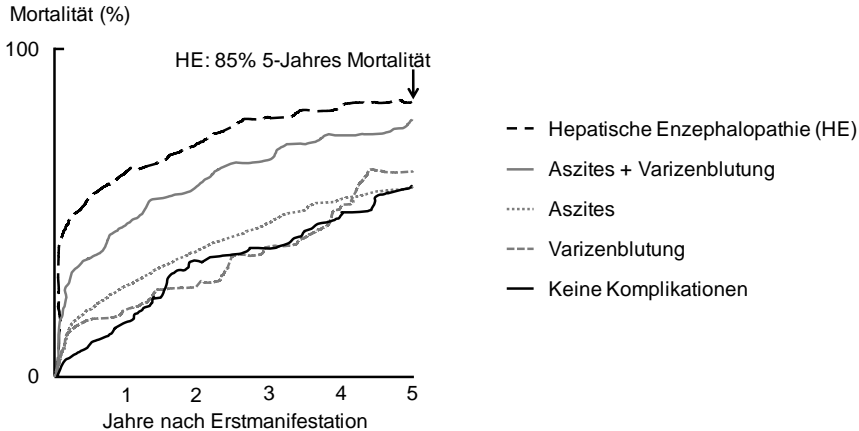


Abb. 6.26.1: Prognostische Relevanz von Zirrhosekomplikationen. (modifiziert nach Jepsen et al. *Clinical Course of Alcoholic Liver Cirrhosis: A Danish Population-Based Cohort Study*. *Hepatology* 2010; 51: 1675–1682).

Folgende Komplikationen sind bei Leberzirrhose klinisch relevant:

- Aszites
- Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)
- Hepatorenales Syndrom (HRS)
- Varizenblutung
- Portalhypertensive pulmonale Hypertonie
- Hepatopulmonales Syndrom (HPS)
- Gerinnungsstörungen
- Hepatische Enzephalopathie (HE)
- Malnutrition
- Störungen des Säure-Basen-Haushalts
- Hepatozelluläres Karzinom (siehe Kap. 8.4)
- Infektneigung

Manche dieser Komplikationen sind Folge einer portalen Hypertension. Unter portaler Hypertension versteht man einen Anstieg des portalvenösen Drucks über 6 mmHg. Bei

einem Druckanstieg > 10 mmHg ist mit Kollateralenbildung zu rechnen, bei einem Druck oberhalb von 12 mmHg besteht Rupturgefahr von Varizen. Der Druckanstieg im portalvenösen Gefäßbett entsteht erkrankungsabhängig durch prähepatische, intrahepatische oder posthepatische Behinderungen des Blutabflusses (siehe Tab. 6.26.1) sowie durch einen erhöhten splanchnischen Blutfluss.

Tab. 6.26.1: Ursachen der portalen Hypertension.

Prähepatisch	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pfortaderthrombose ■ Milzvenenthrombose ■ Arteriovenöse Shunts oder Fisteln im Splanchnikusgebiet
Intrahepatisch	<ul style="list-style-type: none"> ■ Präsinusoidal: Schistosomiasis ■ Sinusoidal: Leberzirrhose, Morbus Gaucher, polyzystische Lebererkrankung
Posthepatisch	<ul style="list-style-type: none"> ■ Leberventhrombose ■ Budd-Chiari Syndrom ■ Venocclusive Disease (VOD) ■ Pericarditis constrictiva ■ Rechtsherzinsuffizienz

Symptome/Klinik

Direkte und indirekte Folgen bzw. Symptome der portalen Hypertension sind:

- Aszites
- Hepatorenales Syndrom
- Spontan bakterielle Peritonitis
- Ausbildung von Kollateralen mit Entstehung ösophagealer, gastraler, und/oder rektaler Varizen und Blutung aus selbigen
- Portalhypertensive pulmonale Hypertonie
- Hepatopulmonales Syndrom
- Hepatische Enzephalopathie
- Portal hypertensive Gastropathie/Enteropathie

1. Aszites

Definition

Der Begriff bezeichnet die Ansammlung seröser Flüssigkeit in der freien Peritonealhöhle. Der portalhypertensive Aszites bei Leberzirrhose ist ein Transsudat (siehe Tab. 6.26.2) und steht im Vordergrund dieses Abschnitts.

Ätiologie/Pathogenese

- Sinusoidale Hypertension mit Hypervolämie und Vasodilatation im Splanchnikusgebiet.
- Aktivierung endogener vasokonstriktiver Systeme (Renin-Angiotensin-Aldosteron System, Sympathikus).
- Gesteigerte Rückresorption von Natrium im proximalen Tubulus und Retention von Wasser mit konsekutiver Expansion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens.

Leber und Gallenwege

- Eingeschränkte Albuminsynthese und hierdurch verminderter kolloidosmotischer Druck.
- Aktivierung eines hepatorenen Reflexes

Vom portal-hypertensiven Aszites in Folge von Leberzirrhose, Budd-Chiari Syndrom oder Rechtsherzinsuffizienz sind andere Ursachen des Aszites abzugrenzen:

- Pankreatogener Aszites (z. B. bei akuter Pankreatitis)
- Maligner Aszites (bei Peritonealkarzinose, intraabdominellen Tumoren, Metastasenleber, Ovarialkarzinom)
- Entzündlicher Aszites (z. B. bei Tuberkulose, Peritonitis)
- Seltene Ursachen (z. B. bei nephrotischem Syndrom, Peritonealdialyse, Hypothyreose, Hypoalbuminämie)

Beachte: das Auftreten von Aszites bei portaler Hypertension setzt eine intrasinusoidale Druckerhöhung voraus. Daher führt eine isolierte Pfortaderthrombose zwar zu Varizen, jedoch nur selten zur Ausbildung von Aszites.

Symptome/Klinik

- Zunahme des Bauchumfangs und des Körpergewichts mit vorgewölbtem Abdomen und im Liegen ausladenden Flanken
- Zeichen der Malnutrition an Thorax und Extremitäten, die im Missverhältnis zum ausladenden Bauch steht
- verstrichener Nabel oder eine Nabelhernie
- Dyspnoe durch Zwerchfellhochstand und/oder begleitendem, zumeist rechtsseitigem Pleuraerguss
- Unterschenkelödeme

Diagnose

- Nachweis eines Aszites durch klinische Untersuchung (Ballotement, Flankendämpfung und Wechsel der Flankendämpfung bei Lagewechsel)
- Abdomensonographie.
- Aszitespunktion mit labordiagnostischer, mikrobiologischer und zytologischer Untersuchung des Punktates.
- Differentialdiagnostisch wichtig ist der Ausschluss anderer Aszitesursachen.

Differentialdiagnose des Aszites:

- **Kongestiver Aszites** infolge portaler Hypertension bei Leberzirrhose, Budd-Chiari Syndrom, Rechtsherzinsuffizienz, Perikarditis constrictiva („Aszites praecox“ häufig noch vor peripheren Ödemen auftretend).
 - In der Regel Transsudat (Eiweiß < 2,5 g/dl)
 - Niedriger Eiweißgehalt des Aszites ist Risikofaktor für spontan bakterielle Peritonitis
- **Maligner Aszites** bei Peritonealkarzinose
 - In der Regel Exsudat (Eiweiß > 2,5 g/dl)
 - LDH > 150 U/l, Cholesterin > 45 mg/dl, Fibronectin > 7,5 mg/dl

- Evtl. Nachweis von Tumormarkern (z. B. CEA, CA19-9, CA125)
- Zytologischer Nachweis maligner Zellen im Aszites
- Lymphozytärer Aszites bei Lymphomen (Differentialdiagnose tuberkulöser Aszites)
- **Entzündlicher Aszites** z. B. infolge (spontan) bakterieller Peritonitis, atypischer bzw. typischer Mykobakteriose aber auch infolge steriler Entzündung bei z. B. Lupus erythematodes.
 - Exsudat (Eiweiß > 2,5 g/dl)
 - Cholesterin > 45 mg/dl
 - Neutrophile Granulozyten > 250/µl oder Leukozyten > 500/µl
 - Lymphozytärer Aszites bei Tuberkulose
- **Pankreatogener Aszites** infolge einer akuten Pankreatitis (Nachweis stark erhöhter Amylase und Lipase im Aszites).

Tab. 6.26.2: Labordiagnostische Differenzierung von Transsudat und Exsudat.

Differenzierungskriterium	Transsudat	Exsudat
Eiweißgehalt	< 2,5 g/dl	> 2,5 g/dl
Serum/Aszites-Albumingradient	> 1,1	< 1,1
Spezifisches Gewicht	< 1,016 g/ml	> 1,016 g/ml

Therapie des portal-hypertensiven Aszites bei Leberzirrhose

- Die Notwendigkeit einer Therapie besteht nur bei symptomatischem Aszites.
- Als primäre Therapiemaßnahmen werden traditionell Flüssigkeitsrestriktion (1,5 l/Tag), salzarme Kost und Bettruhe empfohlen. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen ist nicht eindeutig belegt. Intensive Kochsalzzufuhr sollte vermieden werden. Salzarme Kost schmeckt oft nicht und verstärkt dadurch die Malnutrition der Leberzirrhotiker.
- Die Hyponatriämie bei Leberzirrhose ist meist eine Verdünnungshyponatriämie (Serum-Osmolalität < 280 mOsm/kg, Urin-Osmolalität > 100 mOsm/kg) und Folge einer gesteigerten ADH-Sekretion. Sie erfüllt wahrscheinlich kompensatorische Funktionen und sollte in der Regel nicht durch Kochsalzgabe ausgeglichen werden, da hierdurch das Ausschwemmen des Aszites erheblich erschwert wird. Ausnahme: Hyponatriämie bei hepatischer Enzephalopathie.
- Patienten mit Aszites sollten sich täglich wiegen und das Gewicht dokumentieren. Dies ist insbesondere in der Ausschwemmungsphase praktikabler und zuverlässiger als das Erstellen einer Flüssigkeitsbilanz oder die Bauchumfangsmessung.
- Medikamentöse Therapie:
 - Spironolacton 100 mg/Tag oral (steigerbar bis 400 mg/Tag). Bei Ausbildung einer schmerzhaften Gynäkomastie stattdessen Eplerenon (Inspra®) 25 mg/Tag oder gegebenenfalls Brustdrüsenbestrahlung.
 - Xipamid (Aquaphor®) 10 mg/Tag oral (steigerbar bis 40 mg/Tag).
 - Alternativ zu Xipamid: Furosemid beginnend mit 40 mg/Tag.

- Bei Anstieg der Retentionswerte Diuretika pausieren. Nach weitgehender Ausschwemmung muss die Diuretikadosis meist reduziert werden, um Exsikkose, Elektrolytstörungen und die Entwicklung einer Niereninsuffizienz zu vermeiden. Schleifendiuretika können eine HE auslösen bzw. verstärken.
- Parazentese: Bei ausgeprägtem Aszites ist die therapeutische Punktion sinnvoll. Bei der therapeutischen Parazentese von Volumina über 3 Liter muss Albumin i.v. gegeben werden (10 g/l Aszites = 50 ml 20 %-ige Lösung).
- Bei therapierefraktärem Aszites, Ausschluss einer spontan bakteriellen Peritonitis (Bachte: eine SBP kann einen „therapierefraktären“ Zustand simulieren) und Prüfung der Indikation zur TIPSS-Anlage sowie zur Lebertransplantation.
- Die TIPSS Anlage führt bei therapierefraktärem Aszites nicht nur zu einer signifikanten Reduktion des Aszites sondern auch zu einer signifikanten Verbesserung des transplantatfreien Überlebens.
- Therapie der spontan bakteriellen Peritonitis.

2. Hepatorenales Syndrom

Definition

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine schwerwiegende Komplikation akuter und chronischer Lebererkrankungen und tritt im Rahmen einer progredienten Leberinsuffizienz mit Aszites auf. Es handelt sich um ein funktionelles und potenziell reversibles Nierenversagen.

Ätiologie/Pathogenese

Im Vordergrund steht eine hochgradige Vasokonstriktion in den Nieren durch ein gestörtes Gleichgewicht intrarenaler Vasopressor- und Dilatationsmechanismen. Mitverantwortlich hierfür sind unter anderem die Pathomechanismen, die in der Aszitesentstehung von Bedeutung sind, mit Reduktion des arteriellen Blutdrucks (prärenales Nierenversagen) durch Hypovolämie und Vasodilatation im Splanchnikusgebiet sowie Aktivierung endogener vasokonstriktorischer Systeme (Renin-Angiotensin-Aldosteron System, Sympathikus) und des hepatorenalen Reflexes. Insbesondere die prärenale Komponente des Nierenversagens wird hierbei durch eine Hypovolämie in Folge einer Diuretikatherapie, wie auch Parazentese begünstigt. Auch nichtsteroidale Antirheumatika können ein HRS auslösen.

Formen des hepatorenalen Syndroms:

- HRS Typ 1 (rasch progrediente Form mit schlechter Prognose):
 - Verdopplung des Serumkreatinins auf $> 2,5 \text{ mg/dl}$ ($> 226 \text{ mmol/l}$) innerhalb 2 Wochen
 - In der Regel in Folge eines auslösenden Ereignisses wie SBP, gastrointestinale Blutung, großvolumige Parazentese oder NSAID Medikation
 - Unbehandelt: 90-Tages-Überleben $< 10 \%$
- HRS Typ 2 (stabiler oder langsam fortschreitender Verlauf):
 - Langsamer Anstieg des Serumkreatinins $> 1,5 \text{ mg/dl}$ ($> 133 \text{ mmol/l}$)
 - Zumeist assoziiert mit Diuretika-refraktärem Aszites
 - Unbehandelt medianes Überleben 6 bis 9 Monate

Diagnostik

- Das hepatorenale Syndrom ist eine Ausschlussdiagnose bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension und ist von strukturellen Nierenerkrankungen (z. B. Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie etc.) abzugrenzen. So müssen ein Schockgeschehen, Harnwegsinfekte oder ein Nierenversagen durch nephrotoxische Medikamente, Harnstau oder Volumenmangel ausgeschlossen sein.
- Keine Besserung nach Absetzen der Diuretika sowie ZVD-kontrollierter Volumengabe oder Gabe von 1,5 Liter NaCl 0,9 %.
- Kein Anhalt für einen strukturellen Nierenparenchymschaden (Proteinurie < 0,5 g/Tag, keine Hämaturie und normaler sonographischer Nierenbefund).
- Urinvolumen unter 500 ml/Tag
- Urinnatrium unter 10 mmol/l bzw. unter 20 mmol/24 Stunden (evtl. verfälscht unter Diuretikagabe)
- Urinosmolarität höher als Plasmaosmolarität
- Weniger als 50 Erythrozyten pro Gesichtsfeld
- Serumnatrียม unter 130 mmol/l

Prophylaxe des hepatorenenalen Syndroms

Durch prospektive randomisierte Studien gesichert:

- Gabe von 10 g Humanalbumin/l abpunktierten Aszites bzw. 1 g/kg Körpergewicht nach therapeutischer Parazentese.
- Bei Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis: Humanalbumin (1,5 g/kg Körpergewicht am Tag der Diagnosestellung und 1 g/kg Körpergewicht an Tag 3) zusätzlich zur Antibiotikatherapie mit einem Cephalosporin der dritten Generation (z. B. Ceftriaxon 2 g/Tag).
- Bei alkoholischer Steatohepatitis gegebenenfalls Pentoxifyllin (z. B. Trental®; TNF α -Antagonist) 2 \times 400 mg/Tag (siehe auch Seite 282).
- Keine nichtsteroidalen Antirheumatika!
- Keine Überdosierung von Diuretika!
- Keine forcierte Diurese oder Parazentese ohne Albuminsubstitution!

Therapeutische Strategien bei gesichertem hepatorenalen Syndrom

- Diuretika absetzen.
- Hämodialyse wird in der Regel von Patienten mit hepatorenalem Syndrom hämodynamisch schlecht toleriert. Empfohlen wird eine kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration (CAVH).
- Die medikamentöse Therapie besteht in der Gabe von Albumin und der Induktion einer Vasokonstriktion im Splanchnikusstromgebiet. Bei medikamentöser Therapie ist ein Ansprechen meist erst nach 1–2 Wochen zu erwarten.
- Terlipressin + Albumin (1. Wahl): 0,5–2,0 mg, Terlipressin alle 4–12 Stunden i.v. als Bolus, durchschnittlich 3–4 mg/Tag + Albumin 1 g/kg Körpergewicht i.v./Tag.
- Octreotid (100–200 μ g s.c. alle 8 Stunden oder 50 μ g/Stunde als Dauerinfusion) + Midodrin (z. B. Gutron® 3 \times 7,5–12,5 mg p.o./Tag) + Humanalbumin (1 g/kg Körpergewicht i.v./Tag).

- Bei Therapieversagen:
 - Evaluation zur Lebertransplantation (siehe Kap. 6.30).
 - Gegebenenfalls Bridging zur Lebertransplantation mit Prometheus-System oder MARS-System.
 - TIPSS (siehe Kap. 6.27).

3. Spontan bakterielle Peritonitis

Definition

Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine potenziell lebensbedrohliche (Letalität unbehandelt zwischen 16 % und 52 %) Komplikation, die bei 3–4 % der ambulanten und 12 % der hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose und Aszites auftritt.

Ätiologie/Pathogenese

Die genaue Pathogenese der SBP ist unklar. Eine Hypothese zur Pathogenese der SBP ist, dass es infolge der intestinalen Kongestion zu einer vermehrten Translokation von Darmbakterien kommt. Diese gelangen über den Ductus thoracicus ins Blut und infizieren sekundär den Aszites.

Die Entstehung einer SBP wird dadurch begünstigt, dass die Leberzirrhose mit einer Kompromittierung des Immunsystems einhergeht. Die Tatsache, dass auch Keime, die nicht typischerweise zur Darmflora gehören, eine SBP verursachen können, legt nahe, dass neben der vermehrten bakteriellen Translokation von Darmbakterien auch andere Ursachen für die Entwicklung einer SBP von Bedeutung sind.

Symptome/Klinik

Klinische Symptomatik und labordiagnostische Veränderungen sind bei SBP meist nur gering ausgeprägt. Fieber und Abdominalschmerzen sind die Ausnahme. Meist ist das Neuaufreten oder die Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie das Leitsymptom für eine SBP. Daher sollte bei Neuaufreten oder Verschlechterung einer HE die Indikation zur Aszitespunktion großzügig gestellt werden. Gleiches gilt für das Neuaufreten oder die Zunahme von Aszites.

Diagnose

Die Diagnose einer SBP wird durch den Nachweis von > 250 neutrophilen Granulozyten/ml oder > 500 Leukozyten/ml Aszites gestellt.

Der Nachweis von Bakterien im Aszites gelingt in weniger als 20 % der Fälle. Für die bakterielle Diagnostik sollten die (idealerweise vorgewärmten) Kulturflaschen direkt am Patientenbett mit 10 ml Aszites befüllt werden. Aufgrund der geringen Zahl positiver Befunde ist die bakteriologischen Diagnostik nicht entscheidend für die Indikationsstellung zur Therapie und sollte die Therapieeinleitung nicht verzögern.

Therapie

- Bei ambulant erworbener SBP: Antibiotische Therapie mit Chinolonen der 2. und 3. Generation (z. B. Norfloxacin, Ciprofloxacin). In allen anderen Fällen einer SBP

ist eine kalkulierte Therapie mit Cephalosporinen der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon 2 g/Tag) angezeigt.

- Die antibiotische Therapie sollte unmittelbar nach Diagnosestellung begonnen werden.
- Substitution von Albumin (1,5 g/kg Körpergewicht i.v. an Tag 1, gefolgt von 1 g/kg Körpergewicht an Tag 3) zur Prävention eines hepatorenalen Syndroms/Nierenversagens. Dies gilt vor allem für Patienten mit Bilirubin > 4 mg/dl, Kreatinin > 1 mg/dl und Harnstoff > 30 mg/dl.
- Absetzen nicht-steroidaler Antirheumatika.
- Aufgrund des erhöhten Risikos, eine SBP zu entwickeln, sollten Protonenpumpenhemmer (PPI) nur bei klarer Indikation weitergegeben werden.
- Kontrolle des Therapieerfolges durch erneute Aszitespunktion mit Bestimmung der Leukozytenzahl bzw. der Zahl neutrophiler Granulozyten im Aszites 48 Stunden nach Therapiebeginn.
- Frühzeitige Umstellung der Therapie auf Imipenem/Cilastatin (3 × 1 g/Tag, abhängig von der Nierenfunktion) bei Nichtansprechen.
- Bei Umstellung der Therapie ist zu berücksichtigen, dass grampositive Kokken wie Staphylokokken und Enterokokken (Beachte: Enterokokken sind meist resistent gegen Cephalosporine) zunehmend häufig Erreger einer SBP sind und hier vermehrt auch multiresistente Stämme vorliegen.
- Aufgrund der mit etwa 80 % hohen Rezidivrate sollte bei rezidivierender SBP eine Sekundärprophylaxe durchgeführt werden. Ferner sollte bei Patienten mit Zirrhose bei gastrointestinaler Blutung eine antibiotische Primärprophylaxe der SBP erfolgen. Die entsprechenden Studien sind größtenteils mit Norfloxacin (400 mg/Tag) durchgeführt worden, Ciprofloxacin (250 mg/Tag) dürfte jedoch ebenso geeignet sein.

4. Varizenblutung

Bei etwa 30–40 % der Patienten mit Varizen kommt es zu einer Varizenblutung, wobei nur 30–60 % aller Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit Zirrhose und Varizen tatsächlich aus Varizen stammen. Das Blutungsrisiko steigt mit dem Portaldruck, welcher invers mit der Lebenserwartung korreliert.

Bei Ösophagus-/Fundusvarizen handelt es sich um pathologische Erweiterungen venöser Gefäße im Ösophagus und Magen im Sinne von Kollateralen in Folge der portalen Hypertension. Diese entwickeln sich zumeist aus dem proximalen Pfortaderhauptstamm, dem Konfluens und der Vena lienalis.

Ätiologie/Pathogenese

Die Entstehung von Varizen erfolgt in Abhängigkeit vom Portaldruck, der normalerweise zwischen 3–6 mmHg liegt. Ab einem Druck von 10 mmHg ist die Ausbildung von Kollateralen sehr wahrscheinlich. Bei Messwerten im Fibroscan® unter 19 kPa sind höhergradige Varizen in Folge einer portalen Hypertension bei Leberzirrhose unwahrscheinlich.

Diagnostik

- Das Vorliegen einer Venenzeichnung der Bauchhaut bzw. einer Splenomegalie kann auf Varizen hinweisen.
- Der Nachweis von Varizen erfolgt in der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD). Bei Erstdiagnose einer Leberzirrhose sollte eine ÖGD erfolgen.
- Das Varizenausmaß wird in 4 Grade eingeteilt:
 - Grad I: Submuköse Varizen, die nach Luftinsufflation verstreichen
 - Grad II: Einzelne Varizen, die nach Luftinsufflation bestehen bleiben
 - Grad III: Einengung des Ösophaguslumens durch Varizenstränge (*red color signs* als Zeichen der Epithelschädigung)
 - Grad IV: Varizenstränge verlegen das Ösophaguslumen

Akute Varizenblutung

Das Risiko, eine Varizenblutung zu entwickeln, steigt mit dem portalvenösen Druck (Normal: 3–6 mmHg). Ab einem Druck von > 12 mmHg besteht eine erhöhte Ruptur- und damit Blutungsgefahr aus Varizen.

- 20 % der Erstblutungen sind lebensbedrohlich
- Rezidivblutungsrate innerhalb von 3 Tagen: 30–40 %
- Rezidivblutungsrate innerhalb von 2 Wochen: 60 %

Folgende Faktoren gehen mit einem erhöhten Risiko für eine Varizenblutung einher:

- Varizen 3. bis 4. Grades bzw. Varizendurchmesser > 5 mm
- „Red color signs“ (entspricht „Cherry Spots“), welche durch varikös erweiterte Vasa vasorum bedingt sind und mit einem hohen intravarikösen Druck korrelieren.
- Fundusvarizen
- Child B-Zirrhose mit (stattgehabter) Varizenblutung
- Child C-Zirrhose
- Fortgesetzter Alkoholkonsum
- Vorangegangene Varizenblutung
- Infektionen

Medikamentöse Therapie der akuten Varizenblutung

Neben der Volumentherapie, dem Ausgleich von Blutverlust und der Optimierung der Gerinnung gehört der sofortige Beginn einer Therapie mit vasoaktiven Substanzen zum Standard. Durch die Vasokonstriktion wird der arterielle Zufluss in das Splanchnikusgebiet gesenkt und damit auch der portalvenöse Druck. Die medikamentöse Therapie sollte schon bei Verdacht auf eine akute Varizenblutung unverzüglich, d. h. vor der Notfallendoskopie begonnen werden.

Die nachfolgend aufgeführten Therapieregime sind hinsichtlich Überlebensvorteil und Blutungskontrolle gleich effektiv, wobei in Deutschland für die Indikation der Varizenblutung lediglich Terlipressin zugelassen ist.

- Terlipressin (Glycylpressin®, Haemopressin®) als Bolus (1 mg i.v. bei Gewicht < 50 kg, 1,5 mg bei 50–70 kg, 2 mg bei über 70 kg Körpergewicht). Alle 4 Stunden wieder-

holen bis 48 Stunden. Nebenwirkungen: Myokardiale und intestinale Ischämien sind möglich! Größte Vorsicht bei koronarer Herzerkrankung!

- Somatostatin (250 bis 500 µg Bolus, dann Dauerinfusion mit 250 µg/Stunde i.v. für 2–3 Tage). Bei aktiver Blutung während der Endoskopie profitieren die Patienten von einer höheren Somatostatin-Dosis (500 µg/Stunde i.v.).
- Octreotid (50 µg Bolus i.v., dann 25–50 µg/Stunde).

Endoskopische Blutstillung

Eine Notfallendoskopie sollte innerhalb der ersten 2–3 Stunden nach Beginn der Symptome erfolgen. Die zum Einsatz kommende endoskopische Therapie hängt von der Varizenlokalisation ab:

- Bei Blutung aus Ösophagusvarizen ist die Gummibandligatur die Therapie der ersten Wahl. Alternativ steht die Sklerotherapie mit Äthoxysklerol zur Verfügung.
- Bei Blutung aus ösophagogastralen Varizen vom Typ I nach Sarin (von der kleinen Krümmung in den Ösophagus ziehend) oder II (von der großen Krümmung/Fundus in den Ösophagus ziehend) bzw. aus isolierten Magenfundusvarizen ist die streng intravaskulär zu applizierende Histoacrylinjektion die Therapie der ersten Wahl, da gastrale Varizen durch Ligatur nicht ausreichend sicher therapierbar sind.

In etwa 10 % der Fälle kann trotz Ausschöpfung aller medikamentösen und endoskopischen Optionen kein Blutungsstillstand erreicht werden.

Den revidierten Baveno (Baveno IV) Kriterien zur Folge, besteht ein Versagen der Notfalltherapie der Varizenblutung, wenn es innerhalb von 5 Tagen zu einem der folgenden Ereignisse kommt:

- innerhalb von ≥ 2 Stunden nach Beginn der medikamentösen und/oder endoskopischen Therapie erneutes Auftreten von Hämatemesis oder Aspiration von ≥ 100 ml Blut bei Patienten mit einliegender Magensonde.
- Abfall des Hb (ohne Transfusion) um ≥ 3 g
- ABR (*adjusted blood requirement*) Index $\geq 0,75$

$$\text{ABR Index (ABRI)} = \frac{\text{Anzahl transfundierte Blutkonserven}}{(\text{finaler Hämatokrit} - \text{initialer Hämatokrit}) + 0,01}$$

Im Falle eines Versagens der Erstlinientherapie stehen bis zur Einleitung einer alternativen Therapie folgende Überbrückungsmaßnahmen zur Verfügung:

- Bei Blutung aus Ösophagusvarizen: Die Anlage eines selbstexpandierenden vollständig gecoverten Stents (z. B. Ella-Danis Stent) oder die Anlage einer Sengstaken-Blakemore Sonde. Die Stentanlage (Ella-Danis Stent) scheint hierbei effektiver zu sein, als die Anlage einer Sengstaken-Blakemore Sonde. Zur Prophylaxe von Aspiration sollten diese Maßnahmen erst nach Intubation und nur unter entsprechender Intensivüberwachung angelegt werden.

Vorgehen bei Anlage der Sengstaken-Blakemore Sonde:

- Nach Überprüfung der Dichtigkeit von Ösophagus- und Kardiaballon wird die Sonde durch die Nase vorsichtig bis in den Magen vorgebracht (etwa 50 cm weit).
 - Prüfung der gastralen Lage der Sonde und anschließende Insufflation des Magenballons mit etwa 200 ml Luft.
 - Vorsichtiger Rückzug der Sonde bis ein federnder atemsynchroner Widerstand auftritt, welcher die korrekte Lage des Kardiaballons in der Kardial anzeigt.
 - Fixierung der Sonde unter leichtem Zug (etwa 250 g).
 - Insufflation des Ösophagusballons mittels Manometer auf einen Druck von 40 mmHg.
 - Der Ösophagusballon muss aufgrund der drohenden Drucknekrose spätestens nach 24 Stunden entblockt werden.
 - Spülung des Magens mit physiologischer Kochsalzlösung bis der Rückfluss klar ist.
 - Sitzwache und Bereitlegen einer Schere um bei Hochrutschen der Sonde und Verlegung der Atemwege eine rasche Dekompression zu ermöglichen.
- Bei Blutung aus Fundusvarizen: Anlage einer Linton-Nachlas Sonde. Die Anlage erfolgt hierbei ähnlich wie die der Sengstaken-Blakemore Sonde, mit dem Unterschied, dass die Linton-Nachlas Sonde lediglich mit einem birnenförmigen Ballon versehen ist, welcher nach Vorbringen in den Magen zunächst mit etwa 400 ml Luft befüllt wird. Nach korrekter Positionierung in der Kardial werden weitere 100 ml hinzugegeben. Der gefüllte Ballon wird über ein Zugseil mit einem konstanten Zug von 0,5–1 kg belastet. Entlastung und Entblockung des Ballons nach längstens 36 Stunden Zugzeit. Führende Komplikation ist neben der Induktion von Drucknekrosen die Kardiaruptur.

Bei Patienten mit Versagen der Primärtherapie stehen folgende alternative Optionen zur Verfügung:

- Anlage eines transjugulären portosystemischen Stent Shunts (TIPSS). Dies ermöglicht neben der portalen Druckentlastung auch einen direkten Verschluss blutender Varizen.
- Chirurgische Sperroperation und/oder Shuntanlage bei Patienten bei denen keine TIPSS Anlage möglich ist (z. B. bei Pfortader- bzw Milzvenenthrombose).

Antibiotikaphylaxe

Frühe Rezidivblutungen wurden bei 43 % der Patienten mit Zirrhose und GI-Blutung mit Infektion beobachtet, aber nur bei 10 % der Patienten ohne Infektion. Die Mortalität innerhalb von 4 Wochen lag bei den Patienten mit Infektion bei 48 %, ohne Infektion bei 15 %. Eine Antibiotikaphylaxe senkt die Infektionsrate und verbessert das Überleben von Patienten mit Varizenblutung. Die prophylaktische Antibiose über 7 Tage gehört zum Standard bei der Therapie von Patienten mit gastrointestinaler Blutung und portaler Hypertension (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg i.v. oder 2 × 250 mg p.o./Tag).

Prophylaxe der hepatischen Enzephalopathie

Frühzeitige Gabe von Laktulose oral und als Einlauf, sowie des nicht resorbierbaren Antibiotikums Rifaximin in einer Dosierung von 2×550 mg/Tag.

Primärblutungsprophylaxe

Bei Erstdiagnose einer Leberzirrhose ist die Durchführung einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes obligat. Beim Vorliegen von Varizen ergibt sich die Indikation zur Primärblutungsprophylaxe aus der Risikoabschätzung. Eine Notwendigkeit besteht nur bei Vorliegen von Risikofaktoren, die auf eine erhöhte Blutungsgefahr hinweisen (siehe oben), da nur etwa 30–40 % aller Träger ösophagealer bzw. gastraler Varizen aus diesen bluten werden. Hierbei ist das Risiko zu bluten jedoch abhängig vom Zirrhose-Stadium, der Lokalisation, der Größe der Varizen und dem Vorhandensein von *red wale signs*. Insbesondere Patienten mit einer höhergradigen Leberzirrhose und isolierten Fundusvarizen oder drittgradigen Ösophagusvarizen mit ausgeprägten *red color signs* haben ein Blutungsrisiko von 60–80 %.

Folgende Optionen stehen zur Primärprophylaxe einer Varizenblutung zur Verfügung:

- Medikamentöse Therapie mit nicht-selektiven β -Blockern (NSBB: Propranolol, Timolol, Carvedilol). Die Therapie erfolgt einschleichend beginnend mit 2×20 mg Propranolol/Tag oder mit 6,25 mg Carvedilol/Tag und sukzessiver Steigerung in Abhängigkeit von der Verträglichkeit (Carvedilol bis maximal 25 mg/Tag und Propranolol bis max. 300 mg/Tag), bis eine Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe um 20–25 % erreicht ist, wobei die Frequenz nicht unter 60/Minute gesenkt werden sollte.
- Die Ergebnisse neuerer Studien legen nahe, dass Carvedilol (6,25 mg/Tag) in der Prophylaxe von Varizenblutungen effektiver ist als andere NSBB, wie z. B. Propranolol.
- Endoskopische Ligatur bzw. Sklerosierungstherapie insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (bei Ösophagusvarizen 3. bis 4. Grades mit über 5 mm Durchmesser ist die primäre Ligaturtherapie in Kombination mit einer medikamentösen Prophylaxe der alleinigen β -Blocker Medikation überlegen).
- Gabe von Nitraten, z. B. Isosorbitdinitrat (ISDN) oder Isosorbitmononitrat (ISMN), gegebenenfalls in Kombination mit NSBB, oder bei Unverträglichkeit letzterer als Monotherapie.
- Die TIPSS Anlage stellt nur nach sorgfältiger Indikationsprüfung in Einzelfällen (z. B. bei Patienten mit ausgeprägten Fundusvarizen) eine Option für die Primärprophylaxe dar.

Rezidivblutungsprophylaxe

Ohne weitere therapeutische Intervention beträgt das Risiko für eine Rezidivblutung 70–80 % innerhalb eines Jahres. Dabei treten Rezidivblutungen meist innerhalb von 2 Wochen nach stattgehabter Blutung auf. Als Rezidivblutungsprophylaxe kommen in Frage:

- Konsequente Durchführung weiterer Ligaturtherapien bis zur Eradikation der Varizen (meist 3–5 Sitzungen erforderlich). Bei Fundusvarizen intravasale Sklerosierungstherapie mit Histoacryl. Bei ösophagogastralen Varizen zuerst Sklerosierungstherapie der Fundusvarizen mit Histoacrylapplikation, gefolgt von Ligaturbehandlung der Ösophagusvarizen.

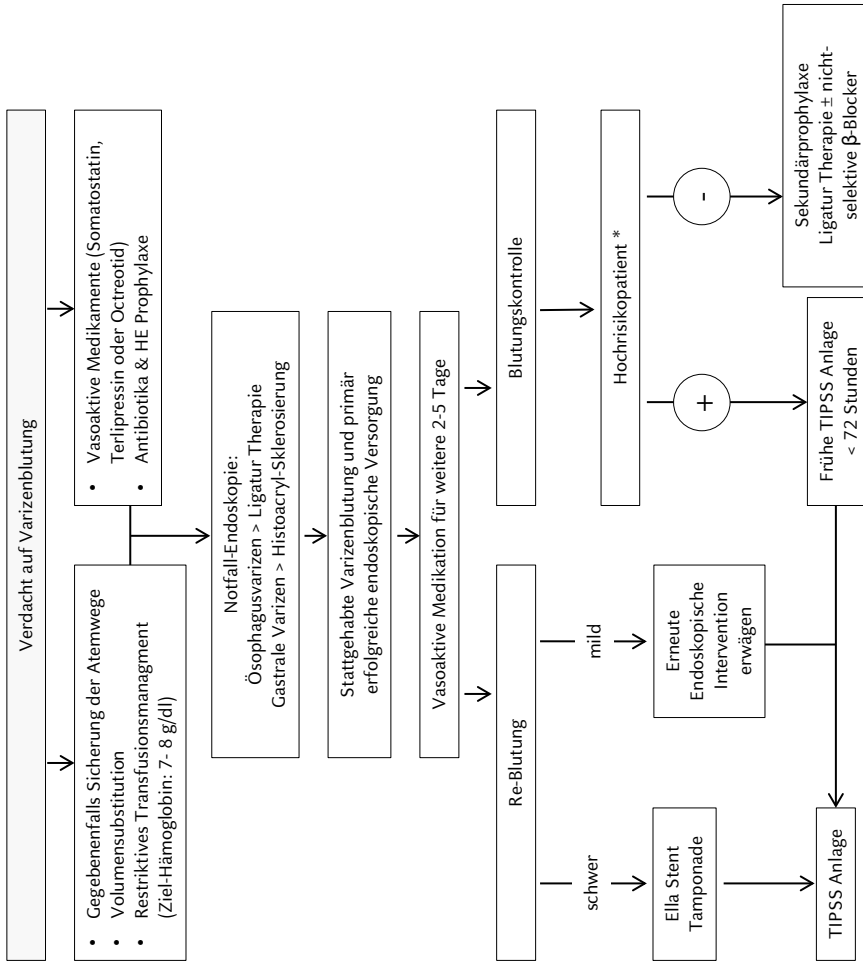


Abb. 6.26.2: Algorithmus bei Varizenblutung. Abkürzungen: HE, hepatische Enzephalopathie; TIPSS, transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent Shunt. * Hochrisikopatienten sind Patienten mit einer Child C-Zirrhose, Fundusvarizen, Ösophagusvarizen Grad III und red color signs.

- Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (Child C-Zirrhose, Fundusvarizen, Varizen > 3. bis 4. Grades, Vorliegen von „red color signs“) frühzeitige TIPSS Anlage (innerhalb 72 Stunden nach Blutungsereignis), die hochsignifikant das Risiko einer Rezi-divblutung senkt und das transplantatfreie Überleben steigert.
- Sollte die Anlage eines TIPSS nicht möglich sein, stehen als alternative Optionen chirurgische Shuntanlagen (z. B. portocavale oder splenorenale Shunts) zur Verfügung.

Sonderfälle

Akute diffuse Blutung bei hypertensiver Gastropathie:

- Medikamentöse Therapie mit Propranolol (einschleichend beginnen, Dosierung bis maximal 300 mg/Tag. *Cave:* Puls nicht < 60/Minute)
- Säuresuppression mittels Protonenpumpenhemmer (z. B. Pantoprazol 20–40 mg/Tag)
- Evtl. Gabe von Terlipressin (alternativ Somatostatin)

Chronische Blutung bei hypertensiver Gastropathie:

- Medikamentöse Therapie mit Propranolol
- Eisensubstitution
- Bei Vorliegen einer *Helicobacter pylori* Infektion gegebenenfalls Eradikation
- Säuresuppression mittels Protonenpumpenhemmer
- Bei therapierefraktärer Blutung: Prüfung der Indikation zur TIPSS Anlage
- GAVE-Syndrom (*gastric antral vascular ectasia*, Wassermelonenmagen): Argon-Plas-makoagulation

Portale Hypertension bei Pfortader- und Mesenterialvenenthrombose (siehe Kap. 6.22).

5. Portalhypertensive pulmonale Hypertonie

Definition

Die portalhypertensive pulmonale Hypertonie (PPHT) ist abzugrenzen vom hepatopul-monalen Syndrom (siehe nachfolgend: Abschnitt II). Die PPHT ist durch das Vorliegen einer portalen Hypertonie in Assoziation mit einer pulmonalen Hypertension definiert:

- Pumonalarterieller Druck (mPAP) > 25 mmHg.
- Pulmonalvaskulärer Widerstand > 240 dyn × Sekunde × cm⁻⁵
(Normwert: 45–120 dyn × Sekunde × cm⁻⁵).
- Pulmonalkapillärer Wedgedruck < 15 mmHg.

Obgleich das PPHT am häufigsten bei Patienten mit Lebererkrankungen auftritt (5–6 % der Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung) kann es auch bei Patienten auftreten, bei denen die portale Hypertension durch andere Erkrankungen verursacht wird.

Ätiologie/Pathogenese

Nicht zuletzt aufgrund fehlender Tiermodelle ist die Pathogenese des PPHT unbekannt. Bisherige Konzepte leiten sich hier im Wesentlichen von den Erkenntnissen zur Patho-genese der pulmonalarteriellen Hypertonie ab. Histologisch ist die PPHT, wie die pul-monalarterielle Hypertonie, durch eine Obstruktion des pulmonalarteriellen Blutflusses charakterisiert, die durch Intima-Proliferation, Mediahypertrophie und *in situ* Thrombose

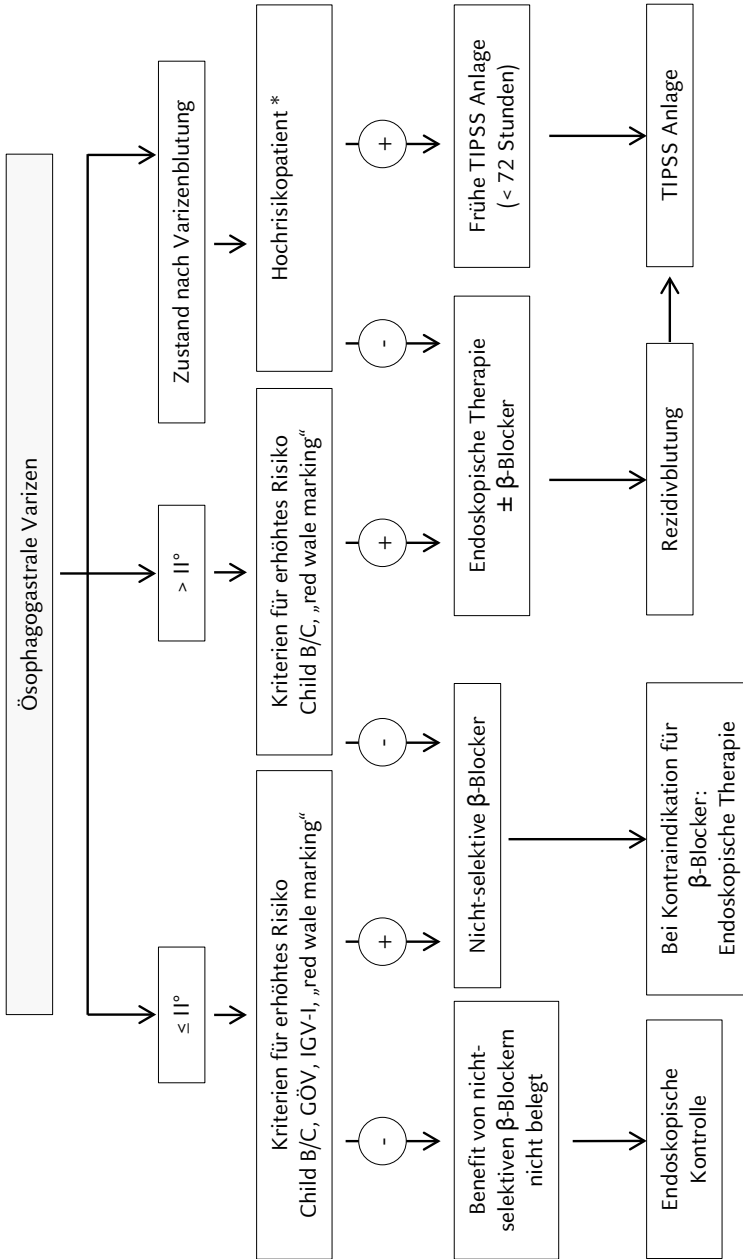


Abb. 6.26.3: Algorithmus zur Primär- und Sekundärprophylaxe der Varizenblutung. Die Therapie mit β -Blocker (Propranolol oder Carvedilol) sollte bis zur maximal tolerierten Dosis titriert werden bzw. bis Herzfrequenz < 60 /Minute. Abkürzungen: CÖV, gastroösophageale Varizen; IGV, isolierte gastrale Varizen; TIPSS, transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent Shunt.

verursacht wird. Die resultierende Wandverdickung und Gefäßokklusion führt zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstands. Führend wird hierfür eine Aktivierung des neurohumoralen Systems verantwortlich gemacht, welche in Folge von vermehrter Produktion und reduziertem hepatischem Abbau zu einem vermehrten Aufkommen vasokonstriktiver und proliferativer Faktoren in der pulmonalarteriellen Strombahn führt. Hierzu werden unter anderem Faktoren wie Endothelin (ET)-1A, Tromboxan A2, Interleukin-1, Interleukin-6, Angiotensin-1, Glukagon und Serotonin gezählt. So konnte bei Patienten mit Leberzirrhose und pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu Zirrhotikern ohne PPHT eine erhöhte Konzentration von ET-1A nachgewiesen werden. Ferner wurde eine vermehrte pulmonale Expression von ET-1A Rezeptoren bei Patienten mit PPHT beschrieben.

Symptome/Klinik

- Patienten mit PPHT sind oft über lange Zeit asymptomatisch oder weisen nur geringe, zumeist unspezifische Symptome auf:
 - Müdigkeit
 - Abfall der Leistungsfähigkeit
 - Belastungsdyspnoe
- Die Symptomatik im fortgeschrittenen Stadien entspricht im Wesentlichen der der pulmonalen Hypertonie mit reduzierter pulmonaler Perfusion und Rechtsherzbelastung (Cor pulmonale):
 - Orthopnoe
 - Ruhedyspnoe
 - Thorakale Schmerzen
 - Sinustachykardie und evtl. Rhythmusstörung
 - Diskrete Zyanose
 - Schwindel und evtl. Synkope unter körperlicher Anstrengung oder Husten
 - Gegebenenfalls Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Halsvenenstauung, Pleuraerguss rechts > links, Ödeme, Stauungsleber)

Diagnose

- Vorhandensein von Halsvenenstauung und positivem hepatojugulärem Reflux
- Auskultation mit lautem 2. Herzton über Pulmonalklappe und Systolikum mit p.m. über 4. ICR rechts parasternal (relative Trikuspidalinsuffizienz) sowie evtl. diastolisches Graham-Steell-Geräusch mit p.m. über der Pulmonalklappe.
- Transthorakale Echokardiographie mit Nachweis von:
 - rechtsventrikulärer Hypertrophie
 - Dilatation des rechten Vorhofs
 - Trikuspidalinsuffizienz
 - erhöhtem systolischem pulmonal-arteriellem Druck (Spezifität von 59 % bzw. 82 % und Sensitivität von jeweils 100 % bei einem *cut off* von 30 mmHg bzw. 38 mmHg).
 - Erweiterung der Vena cava inferior (VCI) mit reduziertem inspiratorischen Kollaps.

- EKG:
 - Sinustachykardie und evtl. Rhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern)
 - P pulmonale ($P_{II} > 0.25$ mV)
 - Drehung der Herzachse zum Steil- bis Rechtstyp, zusätzliche Sagittalstellung der Herzachse (S_I/Q_{III} - oder $S_I/S_{II}/S_{III}$ -Typ)
 - Rechtsventrikuläre Hypertrophiezeichen (V_1 : $R_{V1} > 0,7$ mV, $R/S_{V1} > 1$; $V_{5/6}$: $S_{V5/6} > 0,7$ mV; positiver Sokolow Index: $R_{V2} + S_{V5} > 1,05$ mV; Rechtsventrikuläre Repolarisationsstörungen: ST-Senkung und T-Negativierung in V_{1-3})
 - Rechtsschenkelblock (QRS $> 0,12$ Sek., breiter Kammerkomplex in III und aVF, häufig RSR' Komplex in V_1)
- Röntgen Thorax:
 - Rechtsherzvergrößerung (Ausfüllung des Retrosternalraumes im Seitbild)
 - Prominenter Pulmonalisbogen
 - Erweiterte zentrale Lungenarterien
 - Kalibersprung zu den engen peripheren Lungenarterien (Hilusamputation mit peripher „heller Lunge“)
- Rechtsherzkatheter (Goldstandard) mit Nachweis der pulmonalen Hypertonie (mPAP > 25 mmHg), des erhöhten pulmonalvaskulären Widerstands (> 240 dyn \times Sekunde \times cm⁻⁵), des erniedrigten pulmonalkapillären Verschlussdrucks (< 15 mmHg) und Zeichen der Rechtsherzbelastung, sowie zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Therapie.
- HR-CT und Angio-CT bzw. Pulmonalisangiographie zum Ausschluss interstitieller Lungenerkrankungen sowie von Lungenembolien.

Merke:

- Das Auftreten einer PPHT ist mit einer Verschlechterung der Prognose (insbesondere auch hinsichtlich der Option einer Lebertransplantation) assoziiert.
- Der Schweregrad einer evtl. zugrundeliegenden Lebererkrankung (bestimmt durch Child-Pugh bzw. MELD-Score) korreliert nicht mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer PPHT.

Therapie

Die Lebertransplantation ist die einzige kurative Option wobei insbesondere eine schwere PPHT (mPAP > 45 mmHg) auch eine Kontraindikation für die Lebertransplantation darstellt:

- Mortalität im Rahmen einer Lebertransplantation bei Nachweis einer
 - leichtgradigen PPHT (mPAP < 35 mmHg): nicht erhöht
 - mittelgradigen PPHT (mPAP: 35–45 mmHg): ca. 50 %
 - schwergradigen PPHT (mPAP > 45 mmHg): 100 %

Entsprechend ist der Nachweis einer leicht- bis mittelgradigen PPHT als „Exceptional MELD“ definiert, wobei für Patienten mit mittelgradiger PPHT im Vorfeld zur Lebertransplantation die Therapie mit Vasodilatoren empfohlen wird.

Mangels qualitativ hochwertiger Studien zur medikamentösen Therapie der PPHT orientiert sich die Behandlung an Studien, die bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie durchgeführt wurden. Unter Beachtung von Kontraindikationen sowie Berücksichtigung von Herzkreislaufsituation, Leberfunktion und Leistungsfähigkeit des Patienten, werden vorzugsweise Endothelin Rezeptorantagonisten oder Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5) Inhibitoren oder Kombinationen beider Substanzklassen in der Behandlung der PPHT eingesetzt:

- Endothelin Rezeptorantagonisten führen zu einer Reduktion der PVR und führen zu einer Verbesserung der pulmonalen und kardialen Hämodynamik sowie der Symptomatik bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie oder PPHT:
 - Bosentan (Tracleer®) ist ein Endothelin-Rezeptorantagonist. Dosierung: initial für 4 Wochen $2 \times 62,5$ mg/Tag dann weiter mit 2×125 mg/Tag. *Cave:* Bei Absetzen ebenfalls stufenweise Dosisreduktion. Nicht empfohlen im Stadium Child-Pugh B und C.
 - Ambrisentan ist ein selektiver ET-1A Rezeptor-Antagonist mit nur geringen hepatotoxischen Nebenwirkungen. Dosierung: 5 mg/Tag bei guter Verträglichkeit Dosiserhöhung auf 10 mg/Tag.
- Phosphodiesterase (PDE) Typ 5 Inhibitoren führen zu einer Vasodilatation durch verzögerten Abbau von Guanosinmonophosphat (GMP). Sie hemmen das Wachstum von glatten Muskelzellen im pulmonalarteriellen Gefäßbett und führen zu einer Reduktion von mPAP (*mean pulmonary arterial pressure*) und PVR (*pulmonary vascular resistance*). Beim Einsatz von PDE-5 Inhibitoren muss berücksichtigt werden, dass sie durch eine Vasodilatation im splanchnisch-arteriellen Gefäßbett auch zu einer Verstärkung der portalen Hypertension und hierdurch zu Komplikationen führen können. Verfügbar sind:
 - Sildenafil (z. B. Revatio®): 3×20 mg/Tag; keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium A und B, nicht empfohlen im Stadium Child-Pugh C.
 - Tadalafil (z. B. Adcirca®): 1×40 mg/Tag; bei Patienten mit Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium A und B Dosisanpassung auf 20 mg/Tag; nicht empfohlen bei Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C.
- Prostacycline führen zu einer Vasodilatation und vermitteln antiproliferative Effekte sowie eine Hemmung der Plättchen-Aggregation. Dies bedingt bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie eine Verbesserung der Belastungstoleranz, wobei aufgrund des Nebenwirkungsprofils v. a. der intravenös applizierten Prostacyclin-Derivate wie Epoprostenol diese Option als Erstlinientherapie von untergeordneter Bedeutung ist. Alternativ sollten inhalativ applizierbare Derivate wie Iloprost (6–9 Einzelinhalationsdosen à 2,5–5 µg pro Tag) versucht werden.
- Im Gegensatz zum HPS, stellt die TIPSS Anlage aufgrund der Rechtsherzbelastung keine Option zur Behandlung der PPHT dar. Ebenso sollten β -Blocker vermieden werden, da sie ungünstige Effekte auf die Hämodynamik und Belastbarkeit des Patienten haben.

6. Hepatopulmonales Syndrom

Definition

Das hepatopulmonale Syndrom (HPS) ist definiert durch das gleichzeitige Vorliegen der Trias

- Lebererkrankung,
- arterieller Oxygenierungsdefekt ($pO_2 < 80$ mmHg),
- intrapulmonale Vasodilatation.

Das hepatopulmonale Syndrom ist unabhängig von der Art der Lebererkrankung und nicht auf Patienten mit Leberzirrhose beschränkt. Dementsprechend kann es auch bei Patienten mit extrahepatischer portaler Hypertension auftreten. Unterschieden werden zwei Formen:

- HPS Typ I, mit diffuser Vasodilatation und, zumindest in der Initialphase, gutem Ansprechen auf die Inhalation von 100 % Sauerstoff
- HPS Typ II welches durch das Auftreten arteriovenöser Shunts oder Malformationen charakterisiert ist

Vom hepatopulmonalen Syndrom abzugrenzen ist die portalhypertensive pulmonale Hypertonie.

Ätiologie/Pathogenese

Die Pathogenese des hepatopulmonalen Syndroms ist weitgehend ungeklärt. Unverstanden sind hierbei insbesondere die Mechanismen, über die es zur Entwicklung der beiden verschiedenen Typen des HPS (Typ I & II) kommt. Neben funktionellen intrapulmonalen Shunts scheint Typ-unabhängig ein Ventilations-Perfusions-Ungleichgewicht und eine eingeschränkte Sauerstoffdiffusion zu einer arteriellen Hypoxie zu führen. Der erhöhten pulmonalen Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) kommt in der Pathogenese der pulmonalen Vasodilatation, insbesondere durch verstärkte Aktivität der endothelialen und der induzierbaren NO Synthase (eNOS und iNOS), eine Schlüsselrolle zu. Für die verstärkte Expression der iNOS wird vor allem eine vermehrte Rekrutierung von Makrophagen in die pulmonalarterielle Strombahn verantwortlich gemacht. Diese wird auf die Verstärkung der Endotoxämie in Folge der vermehrten Translokation intestinaler Bakterien sowie die reduzierte hepatische Endotoxin-Clearance zurückgeführt. Tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, dass die verstärkte Freisetzung von VEGF (*vascular endothelial growth factor*) A sowie die VEGF Rezeptor (VEGFR)-2 vermittelte Angiogeneese pathogenetisch bedeutsam sind.

Symptome/Klinik

Führendes Symptom des hepatopulmonalen Syndroms ist die Luftnot. Darüber hinaus können folgende Symptome bestehen:

- Zyanose
- Orthodeoxie (Sauerstoffentsättigung beim Aufsetzen oder Stehen)
- Platypnoe (Besserung der Dyspnoe im Liegen).

Patienten mit hepatopulmonalem Syndrom haben häufiger Trommelschlegelfinger, Spider naevi und eine hyperdynamische Zirkulation als Zirrhotiker ohne hepatopulmonales Syndrom.

Diagnose

Diagnoseweisend ist:

- Pulsoximetrie (oder arterielle Blutgasanalyse) mit Nachweis einer Sauerstoffentsättigung beim Aufstehen (Orthodeoxie) und Besserung im Liegen.
- Nachweis intrapulmonaler Shunts mittels Kontrastmittel-Echokardiographie. Besser quantifizierbar ist die Lungenzintigraphie mit Technetium-markierten Makroaggregaten, die bei Vorliegen intrapulmonaler Shunts zu einem höheren Anteil die Lungenstrombahn passieren.
- Die Pulmonalisangiographie kann dilatierte Gefäße und Shunts zeigen und sollte dann durchgeführt werden, wenn eine Embolisation geplant ist.
- Nachweis von Shunts im CT Thorax mit KM.

Therapie

- Derzeit bestehen keine generell zu empfehlenden Optionen für eine medikamentöse Therapie:
 - Obwohl gut belegt ist, dass die NO und CO vermittelte Vasodilatation und Neoangiogenese zur Pathogenese des HPS beitragen, sind die Ergebnisse von Studien die hier ansetzen, enttäuschend. In Fallberichten und kleinen unkontrollierten Studien wurden verschiedene Ansätze wie Methylenblau (Guanylatcyclyase Inhibitor), NO-Hemmung durch inhalative Applikation von NG-Nitro-L-Arginin Methylester (L-NAME), Mycophenolat Mofetil (Angiogenese- und NO-Inhibitor), Pentoxifyllin, Norfloxazin, Somatostatin, Indomethacin, Aspirin oder Knoblauch mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen getestet und ergaben keinen eindeutigen Hinweis auf eine signifikant günstige Beeinflussung von Symptomatik und Verlauf des HPS.
- Fallberichte und retrospektive Datenanalysen legen nahe, dass die TIPSS Anlage eine Option im Management des HPS darstellen könnte (Reduktion der portalen Hypertension und der resultierenden intestinalen Kongestion und Endotoxin-Translokation).
- In Abhängigkeit von den PaO₂ Werten (> 60 mmHg) sollte eine Sauerstoffgabe zur Milderung der für das hepatopulmonale Syndrom charakteristischen Hypoxämie erfolgen.
- Eine Embolisation intrapulmonaler Shunts kommt bei Patienten in Betracht, die in der Pulmonalisangiographie lokalisierbare Shunts aufweisen (HPS Typ II), im Gegensatz zu der eher diffusen Vasodilatation bei HPS Typ I (meist stärkere Hypoxämie und Orthodeoxie, besseres Ansprechen auf Inhalation von 100 % Sauerstoff).
- Bei 80–90 % der Patienten bessert sich das HPS nach Lebertransplantation, die derzeit die einzige etablierte kausale Therapie darstellt. Einschränkend kann ein schweres hepatopulmonales Syndrom auch eine Kontraindikation zur Lebertransplantation darstellen.

7. Gerinnungsstörungen

Definition

Die Leberzirrhose kann im Verlauf mit zunehmenden Störungen der Hämostase einhergehen, welche durch verminderte Thrombozytenzahl und -funktion sowie durch herabgesetzte Synthese und gesteigerten Umsatz von Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren und Plättchen gekennzeichnet sind.

Ätiologie/Pathogenese

Die Leber ist der Syntheseort nahezu aller plasmatischer Hämostasekomponenten. Dies betrifft Gerinnungs- wie auch Fibrinolysefaktoren sowie Aktivatoren und Inhibitoren der beiden Systeme. Lediglich der von-Willebrand-Faktor, Plasminogenaktivatoren vom Gewebe- (t-PA) und Urokinasetyp (u-PA) sowie Gewebsthrombokinase („tissue factor“) werden in relevanten Mengen auch extrahepatisch gebildet. Der Hämostasedefekt der Leberzirrhose ist bedingt durch:

- Synthesestörung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) und der Inhibitoren Protein C und S.
- Vitamin-K-Mangel infolge einer Malabsorption bei portal hypertensiver Enteropathie und verminderter Gallensäuresekretion.
- Bei fortgeschrittener Leberzirrhose ist auch die Synthese Vitamin-K-unabhängiger Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, V, VIII, XI, XII, XIII, Plasminogen) sowie der Inhibitoren (Antithrombin, Protein C, D1 Esterase-Inhibitor, „histidin-rich-glycoprotein“, α_2 -Makroglobulin und des Plasminogenaktivator-Inhibitors 1) beeinträchtigt.
- Thrombozytopenie durch reduzierte Thrombopoetinsynthese (die Leber ist neben Niere und Knochenmark ein wichtiger Syntheseort für das Thrombopoetin) und Hypersplenismus.

Der Verlust an funktionsfähigem Parenchym und der Ersatz desselben durch Narbengewebe kompromittiert das Gerinnungssystem, primär durch Synthesedefekte, sekundär durch Umsatzstörungen, die zur Verbrauchskoagulopathie (DIC = disseminierte intravasale Gerinnung) führen können. Dies wird durch eine reduzierte Clearance aktivierter Gerinnungsfaktoren im RES bei Patienten mit Leberzirrhose gefördert. Entsprechend kommt es zusätzlich zum Defekt der plasmatischen und zellulären Gerinnung zur Dysbalance zwischen pro- und anti-thrombotischen Komponenten des Gerinnungssystems. Dieses Ungleichgewicht sowie die geringen Reserven bedingen, dass es bei Belastung des Systems, beispielsweise im Rahmen einer Septikämie, sehr rasch zu schwerwiegenden, klinisch relevanten Gerinnungsstörungen kommen kann, die auch durch Substitution entsprechender Faktoren nur begrenzt beeinflussbar sind.

Symptome/Klinik

Patienten mit Leberzirrhose haben infolge des Synthesedefekts ein erniedrigtes (primär nicht behandlungsbedürftiges!) Blutstillungspotential. Entsprechend können Bagatellverletzungen zu Blutungskomplikationen führen, wobei die oben ausgeführten Störungen der Hämostase bei Patienten mit Leberzirrhose häufiger mit Blutungskomplikationen einher-

gehen und seltener zu (venösen) Thrombosen führen. Komplikationen der gestörten Hämostase bei Leberzirrhose sind:

- Sugillationen nach Bagatell-Traumata
- ausgeprägte Einblutung nach Trauma
- Epistaxis
- gastrointestinale Blutungen
- Hämaturie
- komplizierte (Nach-)Blutungen aus Biopsie- und Punktionsstellen (*cave*: arterielle Punktionen) sowie postoperative Blutungen
- disseminierte intravasale Gerinnung mit „Thrombohämorrhagie“ bei initial überschießender Aktivierung, Verbrauch und Zusammenbruch des Hämostasesystems
- Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie, die insbesondere infolge gastrointestinaler Blutungen auftreten kann.

Diagnose

Bei hepatischer Koagulopathie ist die Messung von Prothrombinzeit (Quick-Wert) und INR (*International Normalized Ratio*) alleine zur Abschätzung des Blutungsrisikos unzureichend. Neuere Studien legen nahe, dass die Thromboelastographie (TEG) oder die Rotationsthromboelastographie (ROTEM) zur Abschätzung der Koagulopathie bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung wahrscheinlich geeigneter sind. Darüber hinaus können insbesondere bei geplanter Substitutionstherapie differenzierte Bestimmungen einzelner Faktoren erforderlich sein.

- Abfall der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Faktor VII reagiert am empfindlichsten (kürzeste Halbwertszeit).
- Bestimmung der Faktor V-Aktivität zur Differentialdiagnose zwischen Vitamin-K-Mangel (Faktor V normal) und Synthesedefekt (Faktor V erniedrigt).
- Reduzierte Aktivität der Vitamin-K-abhängigen Inhibitoren Protein C und S.
- Die Bestimmung von Antithrombin (AT) erlaubt, als Vitamin-K-unabhängiger Inhibitor, eine Differenzierung zwischen Mangel (AT normal) und Synthesedefekt (AT erniedrigt).
- Thrombozytopenie infolge reduzierter hepatischer Synthese von Thrombopoetin und Splenomegalie.
- Zirrhose-bedingte Störung der Thrombozytenfunktion.

Therapie

Eine Therapie von Gerinnungsstörungen bei Leberzirrhose sollte nur bei klinisch relevanter Blutung oder vor invasiven Eingriffen bedarfsbezogen (zur Anhebung des Hämostasepotentials) erfolgen. Reine „Laborkosmetik“ ist nicht indiziert.

Gezielte Maßnahmen bestehen in der Substitution von Vitamin K: Gabe von z. B. Kanavit®, 10–20 mg/Tag. Die Initialgabe sollte zunächst intravenös (*cave* Anaphylaxie!) erfolgen, dann bedarfsabhängig oral.

Therapie bei Blutungen

- Neben der Transfusion von Erythrozyten und der mittelfristig wirksamen Substitution von Vitamin K, Gabe von Fresh-Frozen-Plasma (FFP): Faustregel: 10 ml FFP/kg

Körpergewicht erhöhen die Spiegel der Gerinnungsfaktoren um 15–20 %. Zu beachten sind die damit verbundene Volumenbelastung von ca. 600–1200 ml und die biologische Halbwertszeit von F VII von ca. 6 Stunden.

- PPSB-Präparate (Prothrombin/Prokonvertin/Stuart-Power-Faktor/antihämophiles Globulin B; z. B.: Beriplex® HS) mit den Faktoren II, VII, IX, und X.
- AT-Defizit vorherbestimmen und durch Gabe eines Antithrombin-Konzentrats vor Verabreichung von PPSB ausgleichen (s. unten). PPSB-Präparate alleine können ansonsten zu einer Dysbalance der Gerinnung zugunsten prokoagulatorisch wirkender Faktoren führen (Gefahr der induzierten DIC!).
- Bei schwersten Blutungen kann rekombinanter Faktor VII angewandt werden (Novo Seven®, Dosis 40 µg/kg Körpergewicht im Abstand von 2 Stunden). Aktuell werden Dosierungen von 90–110 µg/kg Körpergewicht in Kombination mit Tranexamsäure (Cyklokapron® 2–3 × 1000 mg/Tag) empfohlen. Dosisreduktion von Cyklokapron bei Niereninsuffizienz erforderlich!
- Thrombozytenkonzentrate sollten bei schweren Blutungen mit Verlust und/oder niedrigen Ausgangsthrombozytenzahlen (kleiner 30 000/l), vor allem bei Verdacht auf Plättchenfunktionsdefekte verabreicht werden.

Therapie der Verbrauchskoagulopathie

Die Diagnose der DIC bei Leberzirrhose ist schwierig und nur im Verlauf zu stellen. Hier sind Laboruntersuchungen in kurzen Intervallen (6 Stunden) angezeigt, um die Dynamik (Zunahme der aPTT-Verlängerung, weiterer Abfall der Prothrombinzeit und der Thrombozytenwerte, progredienter Abfall von Fibrinogen und Antithrombin, Nachweis von Fibrinspaltprodukten, D-Dimeren) zu erfassen.

- Zur Prophylaxe und Therapie wird bei Verbrauchskoagulopathie die Antithrombin-Gabe empfohlen (z. B. 500 E Kyberin® HS 1000). Ziel ist das Anheben der Antithrombin-Aktivität auf 70 % des Normalwertes. Bei Fibrinogenwerten kleiner 100 mg/dl oder Quick-Wert kleiner 30 % kann man zusätzlich FFP zuführen.
- Im Gegensatz zur Verbrauchskoagulopathie bei Patienten ohne Zirrhose ist die alleinige Gabe von Heparin weder beim akuten Leberversagen noch bei Leberzirrhose aufgrund des stark erhöhten Blutungsrisikos sinnvoll. Allenfalls kann gegebenenfalls zusätzlich zu Antithrombin Heparin in kleinsten Dosen (etwa 125 E/Stunden) verabreicht werden.

8. Hepatische Enzephalopathie

Definition

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist ein prinzipiell reversibles neuropsychiatrisches Krankheitsbild metabolischer Ursache, das im Gefolge akuter oder chronischer Leberkrankheiten auftreten kann.

Ätiologie/Pathogenese

Der hepatischen Enzephalopathie liegt ein gering-gradiges chronisches Gliedem mit oxidativ-nitrosativer Stressantwort und konsekutiver Störung der Astrozytenfunktion sowie

der glioneuronalen Kommunikation zugrunde. Die Folgen sind Änderungen der synaptischen Plastizität und Störungen oszillatorischer Netzwerke im Gehirn, die letztendlich die HE Symptome verursachen. Zu den Auslösern, die eine Gliaschwellung und oxidativ-nitrosative Stressantwort im Gehirn hervorrufen, gehören Ammoniak, inflammatorische Zytokine, Benzodiazepine oder eine Hyponatriämie. Das resultierende Gliödem führt bei chronischen Lebererkrankungen in der Regel zu keinen klinisch apparenten Hirndruckerhöhungen, während letztere eine häufige Komplikation der HE bei akutem Leberversagen darstellen. 97 % aller HE-Episoden treten bei Leberzirrhotikern auf, während weniger als 3 % der HE Fälle auf einem akuten Leberversagen beruhen. Das Auftreten einer HE bei Patienten mit Leberzirrhose ist mit einer ungünstigen Prognose und einer beeinträchtigten Lebensqualität vergesellschaftet. Häufig wird die HE bei chronischen Lebererkrankungen durch bestimmte Umstände ausgelöst bzw. verschlechtert, die mit einem vermehrten Aufkommen von HE-relevanten Faktoren (z. B. Ammoniak, inflammatorische Zytokine, Benzodiazepine) einhergehen, die neben der Gliaschwellung eine oxidativ/nitrosative Stressantwort triggern.

Solche auslösende Faktoren sind:

- Gastrointestinale Blutungen oder Weichteilblutungen
- Spontane und operative Traumen
- Infektionen, Sepsis
- Diuretika-Überdosierung (insbesondere Schleifendiuretika)
- Elektrolytentgleisungen (Hyponatriämie)
- Sedativa
- Metabolische Azidose
- Nierenfunktionseinschränkungen
- Obstipation
- Spontan bakterielle Peritonitis
- Übermäßige orale Proteinzufuhr
- Darüberhinaus wurden eine Reihe von genetischen Polymorphismen (z. B. im Glutaminase-Gen) identifiziert, welche die Entstehung der HE zu begünstigen scheinen. In gleicher Weise steigern Protonenpumpenhemmer und Diabetes das HE-Risiko.

Merke: bei Neuauftreten oder Verschlechterung einer HE ist nach auslösenden Faktoren zu suchen. Diese liegen oft zu mehreren vor und sind konsequent zu behandeln (wichtigste Maßnahme bei der HE-Therapie). Bei HE im Rahmen eines akuten Leberversagens liegen solche auslösenden Faktoren nicht immer vor; hier ist offensichtlich das Versagen der Leberfunktion ausreichend, um das neuropsychiatrische Krankheitsbild auszulösen.

Symptome/Klinik

Klinik und Symptome der HE sind abhängig von deren Schweregrad. Die Einteilung ist im Abschnitt Diagnose aufgeführt.

Diagnose

Die Diagnose der manifesten HE erfolgt anhand des klinischen Bildes. Bildgebende Verfahren oder Laboruntersuchungen sind lediglich aus differentialdiagnostischen Gründen (z. B. CT zum Ausschluss intrazerebraler Blutung bei unklarem Koma, andere Koma-

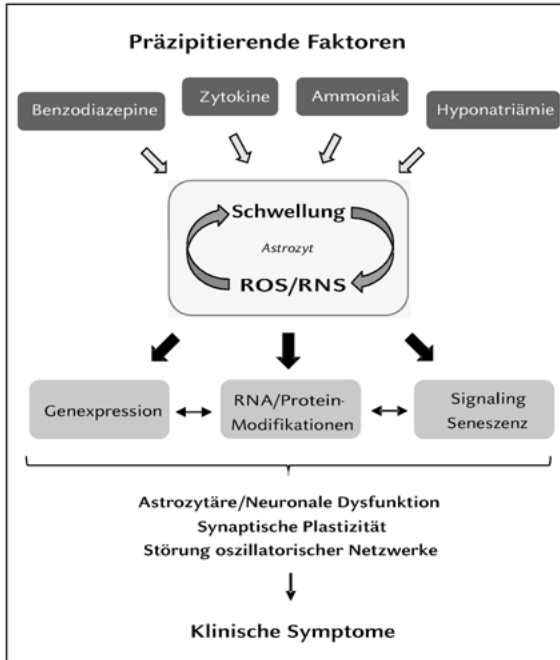


Abb. 6.26.4: Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie. Alle auslösende Faktoren (siehe oben) induzieren eine Astrozytenschwellung als gemeinsame Endstrecke, die dann einen *Circulus vitiosus* zwischen Schwellung und oxidativ-nitrosativer Stressantwort einleitet. Folgen sind oxidative RNA- und Proteinmodifikationen, welche zur astrozytär-neuronalen Dysfunktion mit Störung oszillatorischer Netzwerke im Gehirn führen, die letztendlich die klinischen HE Symptome bedingen. Die RNA-Oxidation betrifft auch RNA-Spezies, die an der für Gedächtnisfunktionen wichtigen postsynaptischen Proteinsynthese beteiligt sind. Dies vermag zu erklären, weshalb bei HE multiple Dysregulationen von Neurotransmitter-Rezeptorsystemen vorliegen. Die auslösenden Faktoren bewirken beim Zirrhotiker, nicht aber beim Lebergesunden, eine Gliaschwellung, da nur bei Zirrhose eine Erschöpfung volumenregulatorischer Mechanismen vorliegt. Die Induktion von Astrozyten-Seneszenz kann erklären, weshalb kognitive Defizite nach HE Episoden nicht vollständig reversibel sind. Nach: Häussinger & Schliess, Gut 2008; Häussinger & Sies, Arch Biochem Biophys 2013.

Tab. 6.26.3: Hepatische Enzephalopathie bei akuter *versus* chronischer Lebererkrankung.

	Hepatische Enzephalopathie	
	bei akutem Leberversagen	bei Leberzirrhose
Hirndruckzeichen	häufig	sehr selten
Therapieansprechen	schlecht	gut
Agitation/Krämpfe	20–30 %	sehr selten
Auslösende Faktoren	selten	häufig
Kurzzeitprognose	schlecht	gut

ursachen, z. B. Hypoglykämie, Hyperkalzämie) oder zur Aufdeckung auslösender Faktoren erforderlich. Ist eine Ammoniakbestimmung erforderlich, muss das Blut ungestaut abgenommen, auf Eis gelagert und innerhalb von 30 Minuten analysiert werden.

Einteilung der HE

Die HE kann nach Ursache, Verlauf und Schwere eingeteilt werden.

- Einteilung nach Ursache:
 - HE Typ A: bei akutem Leberversagen
 - HE Typ B: bei Vorliegen großer portosystemischer Bypässe
 - HE Typ C: bei chronischen Lebererkrankungen (Zirrhose)
- Einteilung nach Verlauf:
 - Episodische HE (durch Auslöser bedingt)
 - Chronische HE
- Einteilung nach dem Schweregrad, wobei eine latente (minimale) von einer manifesten HE unterschieden wird:
 - Latente (minimale) HE (mHE): Keine augenfälligen Symptome; Diagnosestellung nur anhand neurophysiologischer [kritische Flimmerfrequenzanalyse

Tab. 6.26.4: Einteilung der hepatischen Enzephalopathie (HE) nach den West-Haven-Kriterien (WHC) bzw. den Kriterien der *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHEN) sowie ihre klinische Beschreibung.

WHC einschließlich MHE	ISHEN 2005	Klinische Beschreibung
Unbeeinträchtigt		Kein Anhalt für eine HE, keine HE in der Vorgeschichte
Minimal HE (mHE)	low grade HE	Klinisch unauffällig, pathologische Ergebnisse in psychometrischen und neuropsychologischer Tests
HE I°		
HE II°		
HE III°		
HE IV°	high grade HE	Somnolenz oder stuporös Reaktion auf Reize Verwirrtheit Desorientiertheit Bizarres Verhalten Koma

(CFF), evozierte Potentiale] oder neuropsychometrischer Testverfahren (Computerpsychometrie). Neuere Untersuchungen belegen, dass auch Ataxie-Scores und Tremoranalysen eine minimale HE erkennen lassen. Früher verwendete Paper-Pencil-Tests (z. B. Zahlenverbindungstests) sind zu unsensitiv und artefaktanfällig (alters- und trainingsabhängige Testresultate). Nachweisbar bei 30–70 % aller Zirrhotiker. Die mHE geht oft mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einher.

- Manifeste HE mit offensichtlicher klinischer Symptomatik. Bislang üblich ist die Einteilung der manifesten HE in 4 Schweregrade unter Berücksichtigung der sogenannten West-Haven-Kriterien:
 - Stadium 0: Auffälligkeiten sind weder klinisch noch mit Hilfe computerpsychometrischer Tests nachweisbar.
 - Stadium I: Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Depressivität), Schlafstörungen, Merkstörungen, verwaschene Sprache.
 - Stadium II: Zunehmende Schläfrigkeit, Interessenlosigkeit, Apathie, Koordinationsstörungen (Schreibprobe), Flapping Tremor.
 - Stadium III: Patient schläft fast dauernd, ist aber erweckbar, zeitliche und örtliche Desorientiertheit.
 - Stadium IV: Koma mit (Stadium IVa) oder ohne (Stadium IVb) erhaltener Reaktion auf Schmerzreize.

Alle Schwerestadien sind prinzipiell reversibel. Allerdings weisen die Ergebnisse neuerer Untersuchungen darauf hin, dass es nach durchlebten HE-Episoden zu einer Persistenz kognitiver Dysfunktionen kommen kann. Dieser liegt möglicherweise eine verstärkte Seneszenz von Astrozyten infolge des oxidativen Stresses zugrunde.

Die Unterscheidung zwischen minimaler HE und HE Stadium I, sowie zwischen HE Stadium I und II ist schwierig und hängt stark von der subjektiven Einschätzung des Arztes, aber auch von inhärenten Persönlichkeitsmerkmalen und sozialen bzw. ethnischen Verhaltensmustern der Patienten ab. So legen Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten Studie nahe, dass niedrige HE-Schweregrade vom Arzt in bis zu 50 % der Fälle falsch eingeschätzt wurden. Daher wurde im Jahr 2005 eine neue Schweregradeinteilung der HE vorgeschlagen, die nur noch eine „low grade“ von einer „high grade“ HE unterscheidet:

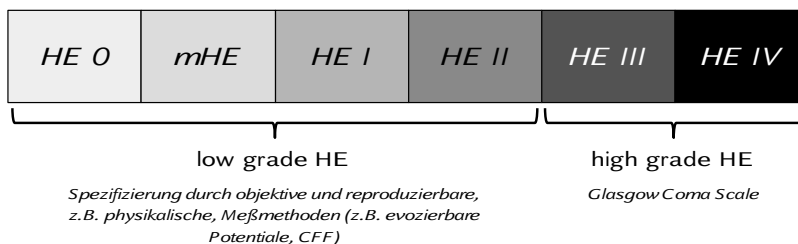


Abb. 6.26.5: Ablösung des herkömmlichen starren Graduierungssystems der HE durch die low grade/high grade HE Einteilung mit Einführung eines objektiven und reproduzierbaren Parameters zur näheren Spezifikation der low grade HE Schwere.

- Low grade HE: Umfasst die bisherigen Stadien 0-II einschließlich mHE; eine weitere Charakterisierung erfolgt mithilfe objektiver Messparameter (z. B. Flimmerfrequenz). Der Patient ist bei diesen Testungen kooperationsfähig.
- High grade HE: Umfasst die bisherigen Stadien III und IV. Patient ist nicht mehr kooperationsfähig (CFF nicht möglich). Hospitalisierung erforderlich.

Die später von anderen Autoren vorgeschlagene Einteilung der HE in *covert* (HE0–HE1) und *overt* (HE2–HE4) wird nicht als zielführend erachtet, da der Unschärfe bei der Abgrenzung der HE Grad I von HE Grad II nicht Rechnung getragen wird.

Während die fortgeschrittene HE anhand des klinischen Bildes diagnostizierbar ist, eignet sich bei latenter und geringgradig manifester HE die Flimmerfrequenzanalyse (HEPAtonorm-Analyzer) zur objektiven Diagnostik und Verlaufsbeobachtung. Beachtet werden muss, dass die Flimmerfrequenzanalyse immer unter standardisierten Bedingungen durchzuführen ist. Bei Patienten mit Augenerkrankungen und solchen, die unfähig sind, den dargebotenen Lichtpunkt zu fixieren, ist sie nicht anwendbar. Die diagnostische Wertigkeit der sogenannten Papier-Bleistifttests ist aus oben bereits ausgeführten Gründen limitiert und wird ebenso wie der sogenannte PHES-Test in unserer Klinikroutine nicht mehr durchgeführt. Neuere Untersuchungen belegen, dass die Flimmerfrequenzanalyse

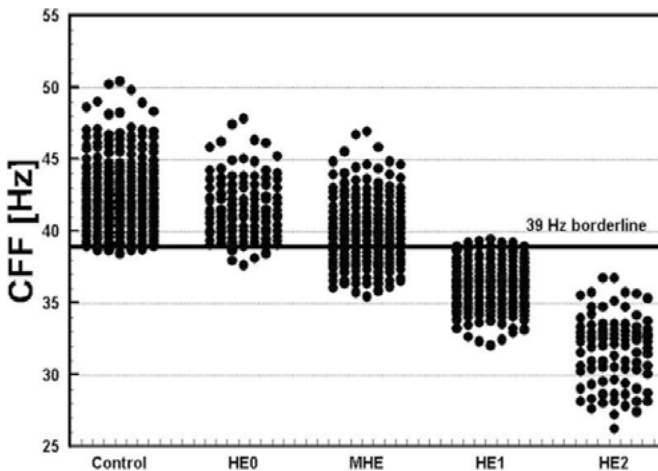


Abb. 6.26.6: Flimmerfrequenz (CFF) und HE Schwere. CFF Analyse von 261 altersgewichteten Kontrollpersonen und 559 Patienten mit Leberzirrhose entsprechend des Schweregrades der HE. Ausgehend von einer Borderline von 39 Hz unterscheidet die CFF zwischen Patienten mit manifester HE 1 und HE 0 in der gesamten Studienpopulation von 820 Patienten mit einer Sensitivität von 98 % und einer Spezifität von 94 %. Bei der Unterscheidung zwischen HE 0 und mHE konnte für die CFF lediglich eine Sensitivität von 37 % und eine Spezifität von 94 % ermittelt werden. Die fehlende Möglichkeit, Patienten mit mHE mit hoher Sensitivität zu diagnostizieren und diese Patienten von Patienten mit HE 0 bzw. manifester HE zu unterscheiden, reflektiert die Tatsache, dass die mHE einen Zustand in der Grauzone zwischen Normalität und Pathologie beschreibt. (Kircheis *et al.* Hepatology 2002; Kircheis *et al.* Gastroenterology 2014).

(CFF) bei einem *cut off* von 39 Hz die Abgrenzung einer manifesten HE von einer HE 0 mit einer Sensitivität von 98 % und einer Spezifität von 94 % erlaubt. Darüber hinaus hat die CFF prognostische Aussagekraft im Hinblick auf das Überleben nach TIPSS Anlage und kann als Prädiktor für das Auftreten manifester HE-Episoden Verwendung finden. Ferner nimmt mit steigendem MELD-Score die Bedeutung einer Verringerung der CFF unter 39 Hz als prädiktiver Parameter für das Überleben zu.

Therapie

Manifeste HE

- Die wichtigste Maßnahme ist die Suche nach auslösenden Faktoren (s.o.) und deren konsequente Behandlung (z. B. Blutstillung und Darmreinigung, Infektionsbekämpfung, Überprüfung der Proteinzufuhr und Medikation und gegebenenfalls Absetzen von Diuretika und Sedativa, Ausgleich von Hypokaliämie und metabolischer Azidose etc.). Eine Exsikkose, falls vorhanden, ist zu beseitigen. Häufig können gleichzeitig mehrere auslösende Faktoren identifiziert werden, deren Korrektur bereits zu einer deutlichen Verbesserung der HE-Symptomatik führt.
- Unverzichtbar ist bei high grade HE die intensive Überwachung von Vitalfunktionen, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, Ein- und Ausfuhr sowie eine ausreichende Kalorienzufuhr. Bei manifester HE Stadium III–IV, bisweilen auch im Stadium II, sollte die Hospitalisierung erfolgen.
- Ernährung (siehe auch Kap. 11.3): Eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen (Bedarf 25–35 kcal/kg) ist wichtig. Wenn möglich, sollte sie oral (evtl. per Magensonde) erfolgen.
 - Ausreichende Substitution von Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen.
 - Nur bei schwerer Enzephalopathie (Grad III, IV) initial Reduktion der oralen Eiweißzufuhr auf 0,3–0,5 g/kg Körpergewicht/Tag, nach Besserung der Symptomatik schrittweise Steigerung auf etwa 1–1,2 g/kg Körpergewicht/Tag (möglichst oral).
 - Eine eiweißfreie Ernährung ist lediglich nach gastrointestinalen Blutungen für 2–3 Tage tolerabel. Längerfristige Eiweißrestriktion verschlechtert die Situation durch Induktion des Abbaus körpereigener Proteine.
 - Pflanzliches Eiweiß und Milcheiweiß sollten gegenüber Fleisch, Fisch und Wurst bevorzugt werden.
 - Faserreiche Nahrung wirkt günstig, ebenso Probiotika.
- Darmreinigung: Eine Darmentleerung durch hohe Einläufe und Laxanzien wirkt insbesondere bei akut aufgetretener HE-Episode oder bei ausgeprägter Obstipation günstig; sie ist nach gastrointestinaler Blutung obligat:
 - Im Akutstadium Laktulose-Einläufe (200 ml Laktulose/l Wasser). Auf eine sachgerechte Durchführung der Einläufe ist zu achten (Flüssigkeitsmenge 1–2 Liter, zunächst Links-, dann Rechtsseitenlage, dann Hochlagerung)
 - Ansonsten orale Gabe von Laktulose. Bei Koma initial 100 ml per Magensonde, anschließend, wie auch bei weniger schweren Formen der HE, 3-mal 10–50 ml/Tag. Laktulose so dosieren, dass 2–3 weiche Stühle/Tag resultie-

ren. Nebenwirkungen sind Übelkeit, Blähungen, Diarrhoen und abdominelle Krämpfe. Laktulose ist besonders gut für die Langzeittherapie geeignet.

- Gleich wirksam wie Laktulose ist Lactitol (Importal®), das sich gegenüber Laktulose durch seine Geschmacksneutralität auszeichnet. Die Anfangsdosis beträgt 0,5–0,7 g/kg täglich, verteilt auf 3 Einzeldosen.
 - Alternativ kann auch eine Polyethylenglycol 2650-Elektrolytlösung (Macrogol) zur Behandlung der manifesten HE verwendet werden.
- Bei high grade-HE (Stadium III, IV) ist die Gabe eines Protonenpumpenhemmers (z. B. Omeprazol®, Antra®) oder H₂-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Famotidin [Pepdul®]) zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen angezeigt.
 - Immer Indikation zur Lebertransplantation prüfen.
 - Zur medikamentösen Therapie stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Die Wirksamkeit der Maßnahmen ist oft nicht eindeutig durch kontrollierte Studien belegt. Gründe hierfür sind die Heterogenität der Pathogenese im Individualfall, untaugliche Techniken der HE-Schweregradbestimmung in der Vergangenheit und die Schwierigkeit der Überprüfung der Medikamentenwirksamkeit vor dem Hintergrund einer sich meist bei gleichzeitiger Korrektur auslösender Faktoren ergebenden Spontانبesserung der Symptomatik. In vielen früheren Therapiestudien wurde Laktulose als Vergleichs-Goldstandard gewählt, d. h. man nahm die Wirksamkeit eines Medikaments dann an, wenn es ähnlich effektiv wie Laktulose war. Mittlerweile ist die Wirksamkeit von Laktulose, insbesondere bei der Primär- und Sekundärprophylaxe der HE nachgewiesen. Metaanalysen belegten, dass außer Laktulose auch Flumazenil, orale Präparate mit hohem Anteil an verzweigt-kettigen Aminosäuren (BCAA) und Ornithin-Aspartat-Infusionen sowie das Antibiotikum Rifaximin bei HE wirksam sind, während dies bei anderen medikamentösen Maßnahmen fraglich ist:
 - Rifaximin ist ein schwer resorbierbares Breitspektrum-Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen gram-negative sowie gram-positive aerobe und anaerobe Erreger und eignet sich für die Prävention von HE Episoden (Sekundärprophylaxe), wobei eine primäre Therapie mit Rifaximin nicht kosteneffektiv ist. Hingegen ist eine Kombination mit Laktulose, insbesondere wenn Rifaximin als *salvage* Therapie zu einer vorbestehenden Laktulose-Monotherapie hinzugenommen wird, sowohl wirksam als auch kosteneffektiv. Entsprechend wird Rifaximin in einer Dosierung von 2 × 550 mg/Tag als *add-on* Therapie zur Laktulose sowohl für die Therapie der manifesten HE als auch für die Prophylaxe empfohlen.
 - Die Verwendung anderer schwer resorbierbarer Antibiotika wie Paromomycin (Humatin®, initial 3 g, danach 1–3 g/Tag) ist heute weitgehend verlassen. Komplikationen: Gelegentlich Diarrhoen sowie Oto- und Nephrotoxizität aufgrund der, wenn auch geringen (3 %), Resorption. Diese Substanzen sind daher zur Dauertherapie nicht geeignet (Therapiedauer 1 Woche, besondere Vorsicht bei Niereninsuffizienz). Besser verträglich sind Metronidazol, Vancomycin und Rifampicin; Neomycin wird wegen der unerwünschten Nebenwirkungen nicht mehr verwendet. Die Wirksamkeit der „Darmsterilisation“ ist fraglich; jedoch

sind Antibiotika bei der Behandlung der HE essentiell, wenn Hinweise auf eine Infektion als auslösende Ursache vorliegen.

- Die Ammoniak-senkende Wirkung von i.v. oder oral verabreichtem Ornithin-Aspartat (Hepa-Merz®) ist belegt, ebenso wie eine günstige Beeinflussung der Enzephalopathie Symptome bei i.v. Gabe (20 g/Tag Ornithin-Aspartat, Infusionsgeschwindigkeit 5 g/Stunde). Bei oraler Verabreichung (3-mal 3–6 g/Tag) konnte eine Wirksamkeit bei manifester HE und der HE Prophylaxe gezeigt werden.
- Die Wirksamkeit parenteral zu verabreichender Aminosäurengemische mit hohen Konzentrationen an verzweigt-kettigen Aminosäuren und geringen oder fehlenden Anteilen an aromatischen Aminosäuren (z. B. Aminosteril N-Hepa®, Tagesdosis etwa 40 g Aminosäuren) konnte bei Patienten mit schwerer Enzephalopathie nicht belegt werden. Dagegen ist die günstige Wirkung oral verabreichter Präparate mit angereicherten verzweigt-kettigen Aminosäuren (z. B. Falkamin® Pellets) erwiesen. Diese Präparate sind nur bei proteinintoleranten Patienten indiziert, bei denen es ansonsten mit herkömmlichem Eiweiß nicht gelingt, die Proteinzufuhr auf das notwendige Maß (ca. 1,2 g/kg Körpergewicht/Tag) zu steigern.
- Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonisten (Flumazenil [Anexate®]) vermögen die Enzephalopathie-Symptome bei einem Teil der Patienten zu verbessern; der Effekt ist jedoch gering und zeitlich begrenzt, so dass diese Substanzen für die Routinetherapie nicht geeignet sind. Ihr probatorischer Einsatz ist aber bei Verdacht auf das Vorliegen einer Sedativa-induzierten HE gerechtfertigt.
- Aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse ist der Wert der Zinksubstitution (z. B. Zinkamin® 15–45 mg/Tag) bei der HE-Therapie nicht abschließend beurteilbar. Allerdings verbessert Zinkgabe die bei Patienten mit Leberzirrhose häufig anzutreffende Dunkeladaptationsstörung.
- Eine Helicobacter-Eradikation hat keinen Einfluss auf die HE-Symptomatik.

Tab. 6.26.5: Medikamentöse Therapie bei HE, Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien. * Bei akuter HE Episode; ** bei Protein-intoleranten Patienten (BCAA = branched chain amino acids); *** Primär- und Sekundärprophylaxe; **** noch nicht definiert.

Medikamentöse Therapie der HE	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Orale Laktulose*** ■ Rifaximin*** ■ Ornithin-Aspartat* ■ Flumazenil* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pflanzliche Diät** ■ Orale BCAA** ■ Probiotika*** ■ Zinksupplementation**** ■ Laktulose-Einlauf*

Minimale (latente) HE

Inwieweit diese durch Flimmerfrequenzanalyse oder psychometrische Tests erfasste Störung Krankheitswert besitzt, hängt entscheidend von den Alltagsanforderungen an den betreffenden Patienten ab. Damit ist die Therapienotwendigkeit individuell zu entscheiden. In Frage kommen Laktulose (3 × 5–30 ml/Tag), Ornithin-Aspartat und oral zu verabrei-

chende Zusatznahrung, die mit verzweigtkettigen Aminosäuren angereichert ist. Der Therapieerfolg kann mit Hilfe der o. g. Messverfahren (CFE, Computerpsychometrie) geprüft werden. Auch Probiotika (Laktobazilli) und fermentierbare Fasern haben einen günstigen Einfluss auf die minimale HE; die Präparate sind jedoch nicht standardisiert und in ihrer Wirksamkeit der Laktulose unterlegen. Neuere Untersuchungen weisen bei manchen Patienten mit minimaler HE bereits auf eine Beeinträchtigung der Straßenverkehrstauglichkeit hin. Allerdings sind nicht alle Patienten mit mHE fahruntüchtig, so dass zur Entscheidung über die Fahrerlaubnis andere Testverfahren angewandt werden müssen. Fahruntüchtigkeit besteht aber in jedem Fall bei dekompensierter Leberzirrhose. Der Patient ist entsprechend aufzuklären und die Aufklärung zu dokumentieren.

9. Malnutrition und Intermediärstoffwechsel

Definition

Mangelernährung (Malnutrition) bezeichnet unter anderem das Vorliegen eines reduzierten Energiespeichers (*body mass index* [BMI] < 18,5 kg/m²). Bei 50–80 % der Patienten mit Leberzirrhose liegt eine Malnutrition vor (siehe auch Kapitel II).

Ätiologie/Pathogenese

Bei Leberzirrhose findet sich eine Vielzahl von Veränderungen des Intermediärstoffwechsels:

- Deutlich verminderte Glykogendepots (20–30 % der Norm) bewirken bereits nach wenigen Stunden Nahrungskarenz eine katabole Stoffwechsellaage. Die Glukoneogenese ist kompensatorisch gesteigert. Die hierfür notwendige Bereitstellung von Aminosäuren wird durch vermehrte Proteolyse von Muskelprotein sichergestellt. Die bei Patienten mit Leberzirrhose oft bestehende periphere Insulinresistenz führt zu einer verminderten Aufnahme von Glukose in Fett- und Muskelgewebe und begünstigt ebenfalls eine Lipo- und Proteolyse in peripheren Geweben. Hierdurch entsteht eine negative Energiebilanz, die sich klinisch als Gewichtsabnahme manifestiert.
- Die verminderte intestinale Aufnahme, die verminderte hepatische Synthese von Transportproteinen und die reduzierte hepatische Speicherung und Sekretion von Vitaminen kann zu vielfältigen Mangelzuständen führen. Mangelzustände werden beobachtet bei den fettlöslichen Vitaminen A, D und K, selten auch bei Vitamin E. Bei den wasserlöslichen Vitaminen kann ein Mangel von Vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂, Folsäure, Nikotinsäure, Pantothensäure und Vitamin C vorliegen.
- Die verminderte intestinale Resorption sowie die reduzierte hepatische Extraktion von Zink aus dem Pfortaderblut und der vermehrte renale Verlust von Zink führt bei 40 % der Patienten mit Leberzirrhose zum Zinkmangel mit der Folge von Dunkeladaptations- und Wundheilungsstörungen. Durch die verminderte hepatische Synthese des entsprechenden Serumtransportproteins kann es zu einem Selenmangel kommen.
- Komplikationen der Leberzirrhose wie z. B. die hepatische Enzephalopathie und die portale Hypertension können die Nahrungsaufnahme und -resorption vermindern. So können der verminderte Antriebs- und die verminderte Aktivität bei hepatischer

Enzephalopathie sowie Meteorismus, akzentuiert durch eine Laktulose-Therapie, zu einer verminderten Nahrungsaufnahme führen. Dies wird weiter verstärkt bei Vorliegen von Aszites, welcher ebenfalls Appetitlosigkeit und rasches Völlegefühl zur Folge hat.

- Eine portale Hypertension und die hierdurch bedingte portal-hypertensive Enteropathie beeinträchtigen die intestinale Resorption von Nahrungsbestandteilen.
- Im Rahmen einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms kommt es zur Entwicklung einer Malabsorption, die bei 30 % der Patienten mit Leberzirrhose vorliegt.
- Der sekundäre Hyperaldosteronismus bei Leberzirrhose führt oft zur Entwicklung einer Hypokaliämie und Magnesiumdepletion.
- Weitere Faktoren wie z. B. eine begleitende exokrine Pankreasinsuffizienz bei Alkoholumus, Proteinverlust durch Parazentese, und ein erhöhter Grundumsatz bei rezidivierenden Infektionen tragen ebenfalls zur Katabolie bei.
- Sowohl ein schlechter Ernährungszustand als auch eine verminderte Kalorienaufnahme bei Leberzirrhose konnten in klinischen Studien als unabhängige negative Prognosefaktoren für das Überleben bestimmt werden.
- Häufig liegt bei Leberzirrhose eine (prä)diabetische Stoffwechsellage mit verminderter Glukosetoleranz vor, Ursache sind wahrscheinlich erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine. Eine Therapie ist in der Regel nicht erforderlich.

Symptome/Klinik

Anamnese, klinische Einschätzung der Muskel- und Fettmasse, Inspektion der Haut und Schleimhäute sowie neurologische Untersuchung geben wichtige Hinweise für das Vorliegen einer Malnutrition. Wichtige Symptome und Befunde bei Mangelzuständen von Vitaminen und Spurenelementen sind in Tabelle 6.26.6 aufgeführt. Bei der Erhebung des *body mass index* muss das Vorliegen von Aszites und Ödemen berücksichtigt werden. Anthropometrische Maße wie Tricepshautfaldendicke und Oberarmumfang können zusätzlich zur Beurteilung der Fett- und Muskelmasse herangezogen werden (siehe auch Kapitel 11).

Diagnose

Bei den Laboruntersuchungen geben Albumin, INR, Transferrin und die Konzentrationsbestimmung o. g. Vitamine und Spurenelemente gute Hinweise auf die metabolische Reserve der Leber und auf die Ausprägung der Malnutrition. Bei Gewichtsverlust sollte zusätzlich eine Tumorsuche erfolgen. Die Auswertung eines vom Patienten über 3 Tage geführten Ernährungsprotokolls erlaubt die Quantifizierung der täglich zugeführten Kalorien- und Proteinmenge und kann Hinweise auf ungenügende Aufnahme (oder Zufuhr) von Vitaminen und Spurenelementen geben. Die Daten des Ernährungsprotokolls liefern die Grundlagen für die diätetischen Empfehlungen.

Therapie

Die Therapie der Malnutrition dient zunächst dem Ausgleich vorliegender Mangelzustände. In klinischen Studien konnte bei Patienten mit Leberzirrhose durch die Behebung nachgewiesener Mangelzustände eine Verbesserung der Leberfunktion, eine verminderte Rate von Komplikationen und eine Verbesserung der Prognose belegt werden. Folgen-

Tab. 6.26.6: Symptome und Befunde bei Zirrhose-assoziierten Mangelzuständen von Vitaminen und Spurenelementen (siehe auch Kap. 11.3).

Substanz	Symptome/Befunde
Vitamin A	Dunkeladaptationsstörungen, Nachtblindheit, Geschmackstörung, Hörstörung
Vitamin D	Beinschmerzen, Muskelkrämpfe, Abgeschlagenheit, Osteomalazie, Osteoporose
Vitamin E	Hämolyse, neuromuskuläre Störungen
Vitamin B ₁	Wernicke-Syndrom, Korsakow-Syndrom, Myopathie
Vitamin B ₂	Rhagaden, Atrophie der Zungenschleimhaut, Seborrhoe, Katarakt, hypochrome mikrozytäre Anämie
Vitamin B ₆	Periphere Neuropathie, Rhagaden, Cheilosis, Stomatitis
Vitamin B ₁₂	Periphere Neuropathie, makrozytäre Anämie
Folsäure	Makrozytäre Anämie, Diarrhoe, Resorptionsstörungen, Depression, Reizbarkeit
Pantothensäure	Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Parästhesien, Krämpfe, Wundheilungsstörungen, Anämie, „burning feet syndrome“
Nikotinsäure	Dermatitis, Diarrhoe, Demenz, Keratinisierung der Haut
Vitamin C	Subkutane Blutungen, Gingivitis, Wundheilungsstörungen, Infektanfälligkeit
Zink	Dunkeladaptationsstörungen, Nachtblindheit, Geschmacks- und Geruchstörungen, Dermatitis; gestörte Wundheilung, Enzephalopathie, Osteomalazie
Selen	Muskuläre Funktionsstörungen

de Punkte sollten daher in der Therapie von Patienten mit Leberzirrhose berücksichtigt werden:

- Bei nachgewiesener Malnutrition wird eine Energiezufuhr von 30–40 kcal/kg Körpergewicht/Tag empfohlen. Eine Eiweißaufnahme von 1,2–1,5 g/kg Körpergewicht/Tag sollte angestrebt werden (bei ausgeprägten Eiweißmangelzuständen vorübergehend bis zu 2 g/kg Körpergewicht/Tag). Sie muss jedoch angepasst werden, wenn eine hepatische Enzephalopathie vorliegt. Pflanzliches Protein sollte bevorzugt werden (siehe auch Kapitel 11.3).
- Die Nahrung sollte auf bis zu 7 Mahlzeiten/Tag verteilt werden, um katabole Zustände zu vermeiden.
- Bei der Planung von ärztlichen Eingriffen sollten wiederholte längere Nüchternphasen vermieden werden.
- Die Gabe von β -Blockern im Rahmen der Therapie der portalen Hypertension kann den Grundumsatz reduzieren und damit zu einer positiven Energiebilanz beitragen.
- Falls die Zufuhr durch die normale Ernährung nicht sichergestellt werden kann, sollte zur Deckung des täglichen Kalorien- und Eiweißbedarfs hochkalorische Trinknahrung supplementiert werden (z. B. Fresubin energy fibre®, Fresubin hepa®).
- Bei kritisch kranken Patienten sollte frühzeitig eine enterale Ernährung mittels nasogastraler Sonde (Vorsicht bei Ösophagusvarizen) begonnen werden. Aufgrund der Komplikationsrate sollte bei Patienten mit Leberzirrhose, wenn vermeidbar, keine PEG angelegt werden.
- Bei geringer Proteintoleranz im Rahmen einer hepatischen Enzephalopathie (< 0,6 g/kg Körpergewicht/Tag) sollten zusätzlich verzweigt-kettige Aminosäuren (z. B.:

Falkamin® Pellets) verabreicht werden, um die Gesamtproteinzufuhr zu gewährleisten.

- Bei der Prophylaxe und Substitution von Mangelzuständen im Bereich von Vitaminen und Spurenelementen (täglicher Bedarf siehe Kap. 11) muss berücksichtigt werden, dass bei Leberzirrhose der tägliche Bedarf an einzelnen Vitaminen deutlich erhöht sein kann (Dosierungsempfehlungen siehe Tab. 6.26.7). Bei Vorliegen einer chronisch reduzierten Nahrungszufuhr kann die Gabe eines Multivitaminpräparates sinnvoll sein.
- Bei aktivem Alkoholabusus liegt in 80 % der Fälle ein Vitamin B₁-Mangel vor. In diesen Fällen ist, insbesondere bei gleichzeitiger Glukosegabe im Rahmen einer Krankenhausaufnahme, die sofortige Gabe von Vitamin B₁ (100 mg i.v.) sinnvoll, um das Risiko für ein Wernicke-Korsakow Syndrom zu reduzieren.
- Bei allen Patienten mit Leberzirrhose sollte ein Vitamin D Mangel ausgeschlossen werden und gegebenenfalls eine Substitution mit geeigneten Präparaten erfolgen. Ebenso ist ein Zink- bzw. Selenmangel auszuschließen und gegebenenfalls durch Substitution auszugleichen.

Tab. 6.26.7: Richtlinien zur Vitaminsubstitution bei Gesunden und Leberkranken.

Vitamin	Gesunde (mg/Tag)	Leberkranke (mg/Tag)
Vitamin B ₁	1,0–1,2	20–100 (z. B. Betabion® 100 mg Tbl./Tag)
Vitamin B ₂	1,4	5–10 (z. B. Vitamin B ₂ Jenapharm® 10 mg Tbl./Tag)
Vitamin B ₆	2,2	100–300 (z. B. B-Vicotrat® 300 mg Tbl./Tag)
Folsäure	0,4	0,5–5,0 (z. B. Folsan® 5 mg Tbl./Tag)
Vitamin D	0,02 (800 IE)	1000–20 000 IE (z. B. Vigantoletten® 1000 IE Tbl./Tag; Dekristol 20 000 IE Kps./1–2 Wochen)
Zink	12–15	15 mg (z. B. Zinkamin Falk® 15 mg/Tag)
Selen	0,03–0,07	0,1 mg (z. B. Selenase® 100 µg/Tag)

10. Störungen des Säure-Basen-Haushalts bei Leberzirrhose

Bei der Leberzirrhose sind Störungen des Säure-Basen-Haushalts häufig und beruhen unter anderem auf einer verminderten Harnstoffsynthese-Kapazität. Die Harnstoffsynthese dient nicht nur der Ammoniak- sondern auch der Bikarbonat-Elimination und wird durch die Alkalose stimuliert.



- Aufgrund der verminderten Harnstoffsynthese-Kapazität kommt es bei Patienten mit Leberzirrhose in 20–60 % der Fälle zur kompensatorischen Entwicklung einer metabolischen Alkalose, die dann als Triebkraft für die residuelle Harnstoffsynthese-Kapazität dient. Im Regelfall sollte daher die metabolische Alkalose nicht korrigiert werden.
- Neben der Entwicklung einer metabolischen Alkalose kann es in etwa 20–50 % der Fälle auch zur Entwicklung einer respiratorischen Alkalose kommen, die wahrschein-

lich Folge einer Hyperventilation aufgrund einer Gliaschwellung ist, die dem Hirndruck entgegen wirkt.

- In 10–30 % der Fälle liegen sowohl respiratorische als auch metabolische Ursachen der Entwicklung einer Alkalose zugrunde.
- Das Auftreten einer metabolischen Azidose wird lediglich im Rahmen einer Sepsis oder Laktatazidose beobachtet und weist auf eine schlechte Prognose hin.

Literatur

- Dever JB, Sheikh MY. *Spontaneous bacterial peritonitis-bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention*. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 1116–1131.
- Rössle M. *TIPS: 25 years later*. J Hepatol 2013; 59: 1081–1093.
- Smith M, Durham J. *Evolving Indications for Tips*. Tech Vasc Interv Radiol 2016; 19: 36–41.
- Halabi SA, Sawas T, Sadat B et al. *Early TIPS Versus Endoscopic Therapy for Secondary Prophylaxis After Management of Acute Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31: 1519–1526.
- Gerbes AL, Sauerbruch T, Dathe K. *German S 3-guideline ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome*. Z Gastroenterol 2011; 49: 749–779.
- Kircheis G, Hilger N, Häussinger D. *Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy*. Gastroenterology 2014; 146: 961–969.
- Häussinger D, Schliess F. *Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy*. Gut 2008; 57: 1156–1165.
- Kircheis G, Häussinger D. *Hepatische Enzephalopathie*. Gastroenterologie 2016; 11: 4–15.
- Häussinger D. *Leber, Pankreas und Gallenwege*. In: Wolff TR, Wehrauch HP (Hrsg.): Internistische Therapie: 2018/2019; S. 629–689. 22. Auflage, Elsevier Verlag, Amsterdam 2018.
- Häussinger D, Kircheis G, Schliess F (Hrsg.). *Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*. Springer Verlag 2006.
- Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L et al. *Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy*. Hepatology 2002; 35: 357–366.
- Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C et al. *Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment*. Liver Int 2015; 35: 1646–1660.
- Ahn SY, Park SY, Tak WY et al. *Prospective validation of Baveno V definitions and criteria for failure to control bleeding in portal hypertension*. Hepatology 2015; 61: 1033–1040.
- Götz M, Anders M, Biecker E et al. *S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung*. Z Gastroenterol 2017; 55: 883–936.
- Kircheis G, Knoche A, Hilger N et al. *Hepatic encephalopathy and fitness to drive*. Gastroenterology 2009; 137: 1706–1715.

6.27 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent Shunt

Definition

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent Shunt (TIPSS) stellt eine interventionell angelegte Shuntverbindung zwischen einer intrahepatischen Lebervene und einem intrahepatisch gelegenen Pfortaderast dar. Die Anlage eines TIPSS führt zu einer effektiven Reduktion der porto-systemischen Druckdifferenz.

Prozedur

- Zugang über die rechte Vena jugularis interna.
- Nach Schleusenanlage Sondierung einer geeigneten Lebervene (in der Regel die rechte Lebervene) und Einbringen der Punktionsnadel über einen steifen Führungsdraht.
- Punktion eines Portalvenenastes (präferentiell erfolgt die Punktion des rechten Portalvenenastes) unter sonographischer Kontrolle.
- Bestimmung der portosystemischen Druckdifferenz nach Einbringen des Kathetersystems in das Portalvenensystem und Darstellung der Milzvene.
- Bei Nachweis relevanter Varizen gegebenenfalls die Embolisation derselben mittels Histoacryl- oder Coil-Applikation.
- Dehnung des Parenchymtraktes mittels Ballonkatheter (zumeist zunächst auf 8 mm) und Einbringen eines selbstexpandierenden teilgecoverten Stents (derzeit für diese Indikation zugelassen: VIATORR Stent der Firma Gore).
- Je nach Ergebnis der Druckmessung Nachdilatation des Traktes.
- Ziel ist die Senkung der portosystemischen Druckdifferenz um mindestens 50 %, optimaler Weise auf unter 12 mmHg.

Indikationen

Die Effektivität des TIPSS ist nur für die Indikationen „Rezidivprophylaxe der Varizenblutung“ und „Therapierefraktärer Aszites“ durch kontrollierte, prospektive Studien belegt. Bei fehlenden alternativen Therapiestrategien vieler anderer Komplikationen der portalen Hypertension (s. unten) ist die TIPSS Implantation jedoch auch bei anderen Indikationen sinnvoll und effektiv.

- Refraktärer/rezidivierender Aszites (siehe Kap. 6.26): Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen stellt die TIPSS Anlage ein effektiveres Verfahren als therapeutische Parazentese dar. Neben einer Kontrolle des Aszites verbessert die Anlage eines TIPSS bei diesen Patienten die Nierenfunktion, verlängert das transplantatfreie Überleben und verbessert die Lebensqualität.
- Rezidivblutungsprophylaxe nach Varizenblutung (siehe Kap. 6.26): Die TIPSS Anlage galt bislang als Reserveverfahren für die Rezidivprophylaxe von Varizenblutungen. Neue Studien zeigen, dass die frühzeitige TIPSS Anlage bei hohem Risiko für eine Rezidivblutung im Vergleich zu endoskopischer Ligatur- bzw. Sklerosierungstherapie in der Prophylaxe einer Rezidivblutung hochsignifikant überlegen ist und auch mit einer Senkung der Mortalität einhergeht. Insbesondere bei Patienten mit

Risikokonstellation (Child C-Zirrhose, Varizen \geq II°, *red color signs*) sollte daher die frühzeitige TIPSS Anlage als primäre Rezidivprophylaxe erwogen werden.

- Aufgrund der besonderen Risikokonstellation mit hohem Blutungsrisiko kann in Einzelfällen bei ausgeprägten Fundusvarizen, die einer endoskopischen Sklerosierungstherapie nicht ausreichend zugänglich sind, die TIPSS Anlage auch als Primärprophylaxe erwogen werden.
- Endoskopisch/pharmakologisch nicht beherrschbare Varizenblutung („Notfall-TIPSS“): Auch bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose ist in dieser Situation die Anlage eines TIPSS, in Verbindung mit der angiographischen Embolisierung der Varizen, ein effektives Therapieverfahren.
- Hepatorenales Syndrom: Die TIPSS Anlage geht mit einem signifikanten Abfall der Retentionswerte einher. Entsprechend kann die Anlage eines TIPSS bei ca. 50 % der Patienten die Nierenfunktion verbessern und kommt daher als Überbrückungsmaßnahme bis zur Lebertransplantation zur Behandlung des hepatorenalen Syndroms in Betracht
- Seltene Indikationen (experimentell):
 - Akutes/chronisches Budd-Chiari Syndrom
 - Hepatischer Hydrothorax
 - Veno-occlusive Disease (siehe Kap. 6.23)
 - Portal hypertensive Gastropathie, GAVE
 - Hepatopulmonales Syndrom (siehe Kap. 6.26)
 - Hepatischer Chylothorax
 - Portal hypertensive Kolopathie mit rezidivierenden therapierefraktären Blutungen

Kontraindikationen

- Direktes Bilirubin > 4 mg/dl (Ausnahmen: Cholestatische Lebererkrankung, Notfall-TIPSS)
- Fortgeschrittene Zirrhose mit schlechter Leberfunktion (Child-Pugh Score > 13 Punkte)
- Pfortaderthrombose
- Pulmonaler Hypertonus
- Multifokales HCC
- Herzinsuffizienz > NYHA II, symptomatische KHK
- Polyzystische Lebererkrankung
- Stenose des Truncus coeliacus und der A. hepatica
- Spontan bakterielle Peritonitis
- Unkontrollierte systemische Infektion bzw. Sepsis
- Schwere Koagulopathie (Quick-Wert < 50 %) bzw. Thrombozytopenie < 50 000/ μ l

In Abhängigkeit von der sorgfältigen Prüfung des Einzelfalls und entsprechender Aufklärung des Patienten kann bei klinisch manifester hepatischer Enzephalopathie, bei einem solitären HCC-Herd, bei Herzinsuffizienz bzw. Zeichen der Rechtsherzbelastung sowie bei ausgeprägteren Koagulopathien eine TIPSS Anlage erfolgen.

Komplikationen

- Mortalität (ca. 1 % eingriffsbezogen; 30 Tage Mortalität bis zu 6 %)
- Fehlpunktion der Vena jugularis (Hämatombildung, Punktion der Arteria carotis)
- Akuter Shuntverschluss (10–15 %; Begünstigung durch Übertritt von Galle in den Shunt)
- Stentverschluss oder Stenose entweder in Form von Thrombusbildung im Stent oder seltener durch lokalisierte Intimaproliferation in der drainierenden Vene. Verbesserung der Offenheitsrate durch gecoverte Stents und Stenting bis in den Venenstern
- Kontrastmittel-Unverträglichkeit 10–20 %
- Perforation der Leberkapsel ist häufig (> 33 % in der Literatur), führt jedoch selten zu schweren Komplikationen (Häufigkeit 1–2 %)
- Hämolyse (Häufigkeit bis zu 15 %). Nach Ausbildung einer Neointima im Stenttrakt normalisieren sich die Hämolyseparameter meist im Verlauf wieder
- Neuauftreten oder Verschlechterung einer vorbestehenden, hepatischen Enzephalopathie zwischen 10 und 44 %. Risikofaktoren für die Verschlechterung bzw. das Neuauftreten einer hepatischen Enzephalopathie sind weibliches Geschlecht, höheres Alter, Hypoalbuminämie, vorangehende Episoden mit HE oder bestehende HE. Bei etwa 1/3 der Patienten tritt nach TIPSS eine Verschlechterung der HE ein, bei etwa 1/3 der Patienten eine Verbesserung und bei etwa 1/3 der Patienten bleibt die HE durch den TIPSS unverändert.
- Stentmigration oder Stent-Platzierung in die V. cava inferior oder Verschluss der linken Portalvene durch den Stent (10–20 %)
- Sepsis (2–20 %)
- Pfortaderdissektion und hierdurch eventuell Beeinträchtigung der Transplantierbarkeit
- Seltene Komplikation sind Hämobilie, Bilihämie, arterioportale Fistel, Leberinfarkt, Pfortaderthrombose/Mesenterialvenenthrombose, Infektion des TIPSS

Nachbetreuung

- Am ersten postinterventionellen Tag erfolgt die sonographische Kontrolle mit farbkodierter Duplexsonographie (FKDS) und Duplex. Bestimmung der Flüsse in der Pfortader (1–2 cm vor TIPSS > 25 cm/s) sowie im proximalen, mittleren und distalen TIPSS-Trakt (Normale Flüsse im Shunt > 60 cm/s und < 220 cm/s; Flussgeschwindigkeit nimmt kontinuierlich von proximal nach distal zu).
- Bei unkompliziertem Verlauf und guten Flusswerten kann die Schleuse am ersten Tag nach Intervention gezogen werden.
- Zur Prophylaxe eines Verschlusses/einer Stenose des TIPSS gibt es nur wenige Studien. Bewährt hat sich:
 - Eine unmittelbar postinterventionell einsetzende effektive Antikoagulation mit Heparin (z. B. Liquemin, Ziel PTT: 50–60 s) über 4 Tage
 - Überlappende Einleitung einer Therapie mit Clopidogrel (75 mg/Tag) oder alternativ Ticlopidin (1 × 250 mg/Tag) über 6 Monate. Dieses Vorgehen basiert auf einer Studie, die belegen konnte, dass eine 6-monatige Thrombozytenaggrega-

tions-hemmende Therapie mit Ticlopidin (1 × 250 mg/Tag) in Kombination mit Trapidil (zur Prophylaxe der Intimahyperplasie; 2 × 200 mg/Tag) im Anschluss an eine initiale Antikoagulation mit Liquemin (4 Tage), effektiv ist. Da heute überwiegend gecoverte Stents verwendet werden, die mit ihrem distalen Ende bis in den Venenstern reichen, kann von der Gabe von Trapidil abgesehen werden.

- Im Falle einer TIPSS-Revision infolge eines Stentverschlusses sollte in der Regel eine zusätzliche Therapie mit niedermolekularem Heparin (z. B. Clexane effektiv) über 3 Wochen parallel zur Thrombozytenaggregationshemmung mit Ticlopidin (1 × 250 mg/Tag) oder Clopidogrel (75 mg/Tag) erfolgen.
- Ambulante Nachkontrollen nach Stenteinlage mit Sonographie, farbkodierter Duplexsonographie und Doppler sowie Labor und CFF nach dem ersten und dritten Monat und danach, bei unkompliziertem Verlauf, alle 3 Monate. Folgende Befunde weisen auf eine Stentdysfunktion hin:
 - Abfall der Flussgeschwindigkeit in der Pfortader 2 cm vor Stentbeginn (Flussgeschwindigkeit normalerweise >25 cm/s)
 - Die Flussgeschwindigkeiten im Stent weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf (zwischen 60 cm/s und 220 cm/s) und sind abhängig von der Lokalisation der Messung (kontinuierliche Zunahme der Flussgeschwindigkeit von pfortader- nach lebervenenseitig). Daher sind nur Veränderungen der Flusswerte im Verlauf aussagekräftig. Ein deutlicher Abfall der Flusswerte über den gesamten Trakt im Verlauf oder neu aufgetretene starke Sprünge der Flussgeschwindigkeit von pfortader- zu lebervenenseitig sind weitere Indikatoren für eine TIPSS-Dysfunktion.
- Die Spiral-Computertomographie mit Kontrastmittel erlaubt ebenfalls eine zuverlässige Darstellung des portalen Stromgebietes und des TIPSS. Sie wird als Alternative oder Ergänzung zur sonographischen Beurteilung des TIPSS eingesetzt.
- Bei bildgebenden und/oder klinischen Hinweisen auf eine TIPSS Dysfunktion ist die angiographische Darstellung des TIPSS im Rahmen einer Portographie das sensitivste Verfahren zur weiteren Abklärung und bietet gleichzeitig die Möglichkeit der Revision.
- MRT-basierte Verfahren, wie die nicht-invasive Flussmessung mittels Phasenkontrastsequenzen, haben in der klinischen Routine keine Bedeutung.

Literatur

- Smith M, Durham J. *Evolving Indications for Tips*. Tech Vasc Interv Radiol 2016; 19: 36–41.
- Halabi SA, Sawas T, Sadat B et al. *Early TIPS Versus Endoscopic Therapy for Secondary Prophylaxis After Management of Acute Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31: 1519–1526.
- Rössle M, Gerbes AL. *TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update*. Gut 2010; 59: 988–1000.
- Rössle M. *TIPS: 25 years later*. J Hepatol 2013; 59: 1081–1093.

6.28 Acute on chronic Leberversagen

Definition und Epidemiologie

Bei ca. 30 % aller Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose tritt ein „acute on chronic liver failure“ (ACLF) auf. Ein ACLF ist charakterisiert durch:

- eine akute Dekompensation der Leberzirrhose (Aszites, hepatische Enzephalopathie, gastrointestinale Blutung, spontan bakterielle Peritonitis) und
- ein Organversagen (Leber, Niere, Gehirn mit hepatischer Enzephalopathie, Gerinnung, Kreislauf und/oder Atmung) (siehe Tab. 6.28.1) und
- einer prognostizierten 28 Tages-Mortalität von $\geq 15\%$

Auslöser/Pathogenese

Präzipitierende Faktoren:

- Bakterielle Infektionen (30–50 %)
- aktiver Alkoholismus (25 %)
- Reaktivierung/ Flair einer Hepatitis B (vor allem in Asien)
- Operationen und TIPSS Anlagen
- Blutungen
- Parazentese ohne Albumingabe
- in 30–40 % ist kein präzipitierender Faktor nachweisbar

Bei der Pathogenese des ACLF spielt ein Entzündungsgeschehen eine zentrale Rolle, das vor allem durch bakterielle Infekte getriggert wird. Hierbei sind zum einen klassische Infektionen verantwortlich, wie eine spontan bakterielle Peritonitis, Pneumonie oder Harnwegsinfektion, zum anderen können durch eine Störung der intestinalen Barriere aus dem Darm vermehrt Endotoxine über das Pfortaderblut zur Leber gelangen und hierüber eine Aktivierung von Kupferzellen und Neutrophilen bewirken. Diese Infektionen bedingen neben einer direkten zellschädigenden Wirkung eine massive Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, die ausgeprägter ist als bei Lebergesunden, wodurch ein systemisches inflammatorisches Response Syndrom (SIRS) ausgelöst wird, welches ein Organversagen zur Folge haben kann. Im späteren Verlauf des ACLF tritt eine Immunparalyse ein, welche gekennzeichnet ist durch eine vermehrte Freisetzung des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 und eine Herunterregulation von HLA-DR-Antigenen auf Monozyten. Diese zweite Phase nennt man auch kompensatorisches, antiinflammatorisches Response Syndrom (CARS), welches wiederum mit einer erhöhten Infektanfälligkeit und Mortalität assoziiert ist.

Da ein ACLF aber nicht immer im Rahmen einer bakteriellen Infektion auftritt, müssen auch andere Faktoren als Auslöser fungieren, die ebenfalls eine überschießende inflammatorische Antwort auslösen. Ein Erklärungsansatz ist eine sterile Entzündung durch einen Leberzelluntergang bedingt durch Noxen mit konsekutiver Freisetzung von Proteinen, Matrixbestandteilen und DNA-Fragmenten, welche als sogenannte *danger associated molecular patterns* (DAMPs) eine Aktivierung der Kupferzellen und somit eine proinflammatorische Antwort bedingen.

Diagnose

Die Diagnose kann anhand labordiagnostischer und klinischer Befunde gestellt werden. Zur Identifikation eines ACLF dient der vereinfachte CLIF-Organ Failure (OF) Score, welcher bei allen Patienten durchgeführt werden sollte, die wegen einer Dekompensation ihrer Leberzirrhose stationär aufgenommen werden. Anhand dessen wird ein Organversagen definiert, wobei letzteres nicht zwangsläufig bedeutet, dass auch ein ACLF vorliegt.

Tab. 6.28.1: CLIF-Organ Failure (OF) Score. Abkürzungen: INR-Wert, International Normalized Ratio; MAP, mittlerer arterieller Druck; PaO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]; SpO₂, pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung; FiO₂, inspiratorische Sauerstoffkonzentration.

Organ	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Leber	Bilirubin < 6 mg/dl	Bilirubin ≥ 6 mg/dl und < 12 mg/dl	Bilirubin > 12 mg/dl
Niere	Kreatinin < 2 mg/dl	Kreatinin ≥ 2 mg/dl und < 3,5 mg/dl	Kreatinin ≥ 3,5 mg/dl oder Dialyse
Hepatische Enzephalopathie	Grad 0	Grad 1–2	Grad 3–4
Gerinnung	INR > 2	INR ≥ 2 und < 2,5	INR ≥ 2,5
Kreislauf	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Katecholaminpflichtig
Atmung PaO ₂ /FiO ₂ SpO ₂ /FiO ₂	> 300 > 357	> 200 und ≤ 300 > 214 und ≤ 357	≤ 200 ≤ 214

Ein Versagen eines Organsystems liegt nur im Falle der grau hinterlegten Konditionen vor. Das ACLF wird anhand des CLIF-OF Score in verschiedene Subgruppen unterteilt. Online sind verschiedene Kalkulatoren verfügbar, über die man das Vorliegen eines ACLF überprüfen kann (<http://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>). Liegt ein ACLF vor, so kann mit dem sogenannten CLIF-ACLF Score, der zusätzlich zu den Parametern des CLIF-OF-Score noch das Alter des Patienten und die Leukozytenanzahl berücksichtigt, eine Prognoseabschätzung der Mortalität durchgeführt werden.

Subgruppen des ACLF:

Kein ACLF:

- kein Organversagen oder
- einzelnes, nicht renales Organversagen mit Kreatinin < 1,5 mg/dl und keine HE

ACLF-1:

- Patienten mit alleinigem Nierenversagen oder
- nicht renales Ein-Organversagen und renale Dysfunktion (Kreatinin 1,5–1,9 mg/dl) oder HE Grad I–II

ACLF-2:

- Versagen von 2 Organsystemen

ACLF-3:

- Versagen von 3 oder mehr Organsystemen

Tab. 6.28.2: Prognose.

ACLF-Stadium	28 Tages-Mortalität	90 Tages-Mortalität
1	22 %	41 %
2	32 %	55 %
3	73 %	78 %

Klinischer Verlauf

Ca. 30 % aller Patienten, die wegen einer Dekompensation einer Leberzirrhose hospitalisiert werden, haben oder entwickeln im Rahmen des stationären Aufenthaltes ein ACLF.

Das Krankheitsbild zeigt unter Therapie eine Verbesserung des Zustandes bei ca. 50 % der Patienten im Stadium 1, bei ca. 35 % der Patienten im Stadium 2 aber nur bei 15 % im Stadium 3. 30 % der Patienten mit ACLF-1 weisen einen fluktuierenden Verlauf auf und 20 % zeigen eine Verschlechterung ihres Erkrankungsbildes.

Therapie

Allgemeinmaßnahmen:

- 1 Frühe Identifikation des ACLF (CLIF-OF Score)
- 2 Behandlung des Auslösers (bakterieller Infekt, gastrointestinale Blutung, spontan bakterielle Peritonitis, Hepatitis B usw.)
- 3 Intensivmedizin inklusive Organersatzverfahren/Behandlung des Organversagens (Beatmung, Hämodialyse, Vasopressoren, Behandlung der hepatischen Enzephalopathie und Behandlung der Koagulopathie)

Spezielle Maßnahmen:

- 1 Leberersatzverfahren
Die Rolle von Leberersatzverfahren wie MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) oder Prometheus® wurde bei Patienten mit ACLF randomisiert untersucht, allerdings zeigte sich durch diese Therapieverfahren kein Überlebensvorteil. Wie beim akuten Leberversagen können diese Ersatzverfahren als Option zum Bridging bis zur Lebertransplantation verwendet werden.
- 2 Lebertransplantation (siehe Kap. 6.30)
Das 1-Jahres-Überleben bei Patienten mit ACLF nach Lebertransplantation liegt bei 83 %. Insbesondere bei Patienten mit einem ACLF Grad 2 oder 3 sollte frühzeitig die Möglichkeit einer Lebertransplantation überprüft werden, da diese Patienten ohne Transplantation eine niedrige Überlebensrate aufweisen. Aufgrund der Organknappheit sterben aber mehr als 50 % der Patienten auf der Warteliste.

Neuartige, noch experimentelle Therapieansätze:

G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) senkte in Studien die Mortalitätsrate bei Patienten mit einem ACLF und damit einhergehend auch die Häufigkeit von hepatischen Enzephalopathie-Episoden und septischen Krankheitsverläufen. Der therapeutische Ansatz liegt in der Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark, welche dann in die Leber migrieren und zur Leberregeneration beitragen. In randomi-

sierten, Placebo-kontrollierten Studien wird aktuell dieses Therapieverfahren überprüft; Ergebnisse bleiben abzuwarten.

Literatur

Moreau R, Jalan R, Gines P et al. *Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis*. Gastroenterology 2013; 144: 1426–1437.

Jalan R, Saliba F, Pavesi M et al. *Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure*. J Hepatol 2014; 61: 1038–1047.

Sarin SK and Choudhury A. *Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13: 131–149.

6.29 Akutes Leberversagen

Definition

Das akute Leberversagen (ALV) ist gekennzeichnet durch eine Kombination aus Ikterus, schwerer Gerinnungsstörung (INR > 1,5) und hepatischer Enzephalopathie (HE) ohne vorbestehende Lebererkrankung.

Verlaufsformen

- Fulminant: HE innerhalb von 7 Tagen nach Beginn des Ikterus
- Akut: HE innerhalb von 8–28 Tagen nach Beginn des Ikterus
- Subakut: HE später als 4 Wochen nach Beginn des Ikterus

Hepatische Enzephalopathie bei ALV

Siehe auch Kapitel 6.26.

- Grad I: Unruhe, Verstimmung, Schlafstörung, Konzentrationsstörung, Fingertremor
- Grad II: Zeitliche Desorientiertheit, inadäquates Verhalten, Gedächtnisstörung, Müdigkeit, Flapping Tremor
- Grad III: Somnolenz, Stupor, Delir, Halluzinationen, Hyperreflexie, Krämpfe, erhöhter Hirndruck
- Grad IV: Koma, Krämpfe

Epidemiologie/Ätiologie

Das akute Leberversagen ohne vorbestehende chronische Lebererkrankung ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz wird auf weniger als 10 Fälle pro 1 Million Einwohner in westlichen Ländern geschätzt. Das akute Leberversagen betrifft häufig junge Erwachsene.

- Weltweit stellt die akute *Virushepatitis* durch HAV (ca. 4 % der Fälle), HBV (ca. 18 % der Fälle) und HEV die häufigste Ursache für das akute Leberversagen dar (außerdem finden sich bei ALV ursächlich Infektionen mit: HCV, HBV/HDV-Koinfektion, HSV1/2, Adenoviren, EBV, CMV und Parvoviren).

- In den USA und Großbritannien stellt die *Paracetamol-Intoxikation* die häufigste Ursache für ein akutes Leberversagen dar (39–57 % der Fälle). In Deutschland ist die Paracetamol-Intoxikation für ca. 15 % der Fälle von akutem Leberversagen verantwortlich (meist ab Mengen von 10–12 g).
- Eine *medikamentös-toxische Schädigung* findet sich bei weiteren 14 % der Fälle von akutem Leberversagen in Deutschland.
- Seltener Ursachen für ein akutes Leberversagen sind:
 - *Vergiftungen* (5 %; Knollenblätterpilz, Herbizide, halogenierte Kohlenwasserstoffe)
 - Vaskuläre Erkrankungen (Budd-Chiari Syndrom, Venocclusive Disease (VOD), Rechtsherzversagen, Ischämie)
 - Metabolische Erkrankungen (Morbus Wilson, akute Schwangerschaftsfettleber)
 - Autoimmunhepatitis
 - Diverse andere Ursachen (massive Tumordinfiltration, Sepsis)
- Bei 15–20 % der Fälle von akutem Leberversagen bleibt die Ursache unklar.

Symptome/Klinik

Die Klinik wird durch die Komplikationen bestimmt und diese sind maßgeblich für die Therapie.

Diagnose

Typisch für eine Paracetamol-Intoxikation sind sehr hohe ALT und AST Werte (> 3500 IU/l) bei relativ niedrigen Werten für Gesamtbilirubin (differentialdiagnostisch sollte eine Ischämie sowie ein Rechtsherzversagen ausgeschlossen werden). Bei Morbus Wilson mit akutem Leberversagen finden sich hohe Serumbilirubinwerte bei niedriger Serumaktivität von alkalischer Phosphatase (AP). Eine Bilirubin (mg/dl) zu ALP (IU/l)-Ratio > 2,0 ist ein guter indirekter Indikator für das Vorliegen eines Morbus Wilson (siehe Kap. 6.13) und kann im Routinelabor bestimmt werden.

Bei unklarer Ursache des akuten Leberversagens sollte eine Leberbiopsie (gegebenenfalls laparoskopisch oder transjugulär) unter Berücksichtigung der Gerinnungssituation erwogen werden.

Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Der Patient mit akutem Leberversagen bedarf engmaschiger Überwachung und einer intensiven Therapie. In der Regel ist die Betreuung auf der Intensivstation erforderlich. Ein zentraler Venenzugang ist insbesondere zum Monitoring des Zentralvenendruckes und zur Durchführung einer hochkalorischen intravenösen Ernährung nötig.

Die parenterale Ernährung muss einen täglichen Energiebedarf von 30–35 kcal/kg Körpergewicht abdecken und basiert hauptsächlich auf Glukose. Eine Eiweißzufuhr von 60 g/Tag ist sinnvoll, muss aber im Falle einer Verschlechterung der HE reduziert werden. Eine Ulcusprophylaxe mittels Protonenpumpenhemmer vermindert die Gefahr einer gastrointestinalen Blutung. Bei progredienter Niereninsuffizienz, z. B. im Rahmen eines hepatorena-

len Syndroms, sollte zunächst eine kritische Überprüfung der diuretischen Therapie mit der Konsequenz einer Dosisreduktion erfolgen. Die frühzeitige Indikationsstellung zum Nierenersatzverfahren ist sinnvoll. Sie richtet sich nach den üblichen Kriterien (Flüssigkeitsretention, Azidose, Hyperkaliämie etc.). Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt häufig beeinträchtigten Kreislaufverhältnisse ist die Hämodialyse (in der Regel CVVH) der Hämodialyse vorzuziehen. Der Patient ist in dieser Situation erheblich durch Infektionen gefährdet, insbesondere auch durch Pilzinfektionen. Hier muss eine frühzeitige, initial breite und konsequente antibiotische und antimykotische Therapie erfolgen. Auch die Möglichkeit viraler Infektionen ist in die Diagnostik einzubeziehen.

Komplikationen und ihre Therapien

- Hepatische Enzephalopathie, siehe Kapitel 6.26.
- Hirnödem
 - Bei HE III-IV°: 20–75 % Hirnödem mit 20 % Letalität (Inzidenz des Hirnödems in den letzten Jahren abnehmend)
 - Insbesondere bei jungen Patienten und bei fulminantem Verlauf
 - Symptome: Systolischer Blutdruck erhöht, Bradykardie, Hyperventilation, träge Pupillenreaktion, Hyperreflexie, erhöhter Muskeltonus
 - Therapie:
 - Oberkörperhochlagerung (30°)
 - Maschinelle Hyperventilation (Ziel: $p\text{CO}_2 < 25 \text{ mmHg}$, jedoch nur temporärer Effekt, bei drohender Einklemmung hilfreich)
 - Mannitol (0,5–1,5 g/kg KG über 30 Minuten, Dosierintervall entsprechend der Ziel-Plasma-Osmolalität von 310–325 mosmol/kg, bei nicht ausreichender Diurese: Nierenersatzverfahren mit 3–5-fachem Entzug des infundierten Mannitol-Volumens), hypertone NaCl-Lösung und Anheben des Serumnatriums auf 145–155 mmol/l, Propofol reduziert zerebrale Durchblutung, gegebenenfalls Thiopental, Erhöhung der inspiratorischen O_2 -Fraktion (FiO_2)
 - Gegebenenfalls Hypothermie (33–34°C) erwägen (Nachteile: erhöhte Infektionsgefahr und Verstärkung der Gerinnungsstörung)
 - Antiepileptische Therapie beim Auftreten von Krämpfen (nicht prophylaktisch)
 - Monitoring: Sicherung eines ausreichenden zerebralen Perfusionsdruckes durch subdurale oder epidurale Hirndruckmessung. Indikation bei rasch progredienter HE III° und bei HE IV°. Ziel: Intrakranieller Druck $< 20 \text{ mmHg}$, zerebraler Perfusionsdruck $> 50 \text{ mmHg}$ (entspricht der Differenz aus mittlerem arteriellen Druck und intrakraniell Druck). Katheter-Komplikationen: Infektionen und Blutungen; Epidural-Katheter in 4 %, Subdural-Katheter in 20 %.
- Kreislaufversagen
 - Hypotoner, hyperdynamer Kreislauf
 - Capillary leak Syndrom
 - Überwachung des zentralvenösen Drucks (ZVD), des mittleren arteriellen Drucks (MAP, Ziel $\geq 60 \text{ mmHg}$); gegebenenfalls Pulmonalkatheter, um den Herzindex und Volumenstatus sowie Pulskurven zu überwachen

Leber und Gallenwege

- Therapie: Flüssigkeitssubstitution und gegebenenfalls Vasopressoren (Noradrenalin i.v. als Perfusor unter Überwachung des MAP und ZVD)
- Nierenversagen
 - Häufigkeit: 30–75 %
 - Initial meist funktionelles Nierenversagen im Sinne eines hepatorenenalen Syndroms (HRS) mit stark verminderter Na^+ -Ausscheidung
 - Therapie: Die wichtigste „Therapie“ ist die Prävention durch Aufrechterhaltung eines adäquaten systemischen Blutdrucks, konsequente Behandlung von Infektionen und Meidung nephrotoxischer Substanzen. Andernfalls kommen Nierenersatzverfahren zum Einsatz.
- Lungenversagen
 - Mit beginnendem Hirnödem steigt das Risiko des Lungenversagens
 - Das Lungenversagen tritt häufig im Rahmen bronchopulmonaler Infekte auf (bis zu 30 % der ALV Patienten)
 - Therapie: Mechanische Ventilation (*Cave*: PEEP (positiv-endexpiratorischer Druck) erhöht den intrakraniellen Druck)
- Gerinnungsstörungen/Blutungen
 - Mangel an Fibrinogen, FII, FV, FVII, FIX, Protein C, Protein S, ATIII
 - Häufig Thrombozytopenie
 - Ursachen: Synthesestörung und/oder disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)
 - Therapie:
 - Prophylaktische Gabe von Vitamin K
 - Bei Blutungen oder vor invasiven Prozeduren: Gabe von gefrorenem Frischplasma (FFP) mit Ziel-Quick-Wert > 20 %, Gabe von Thrombozyten
 - ATIII-Gabe mit dem Ziel einer ATIII-Aktivität > 50 %
 - Bei Verdacht auf DIC: Heparin 200 IE/Stunde (ca. 5000 IE/Tag)
 - Bei bedrohlichen Blutungen: rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa; NovoSeven®), initial 90 µg/kg Körpergewicht als Bolus, Wiederholung nach 2–3 Stunden, dann je nach Klinik
 - Wegen häufiger Blutungsquellen im GI-Trakt: prophylaktische Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (z. B. Pantoprazol oder Esomeprazol 40 mg i.v., 2–3 × pro Tag)
- Metabolische Entgleisungen
 - Häufig schwere Hypoglykämien (verminderte Glukoneogenese, verminderte Glykogenspeicherung, erhöhte Insulinkonzentrationen)
 - Häufig Alkalose durch verminderte Harnstoffsynthese und Hyperventilation
 - Häufig Hypophosphatämie
- Infektionen/Sepsis
 - Gehäuft Infekte u. a. wegen eingeschränkter Kupfferzell-Funktion
 - Bei akutem Leberversagen in 80 %: Nachweis pathogener Keime: ca. 60 % Atemwege, ca. 50 % Harnwege, ca. 20 % positive Blutkulturen

- Infektionsprophylaxe mit Antibiotika (z. B. Cephalosporin der 3. Generation) und Antimykotika (z. B. liposomales Amphotericin B i.v.) erwägen

Spezielle Therapien

- *Paracetamolvergiftung*: Intestinale Dekontamination mit Aktivkohle (bis 4 Stunden nach Einnahme), zusätzlich: N-Acetylcystein (NAC): 10 g initial als Bolus über 15 Minuten (ca. 150 mg/kg Körpergewicht), dann 50 mg/kg Körpergewicht über 4 Stunden und anschließend 100 mg/kg Körpergewicht über 16 Stunden. Die Dauer der NAC-Gabe ist umstritten: Entweder bis Paracetamol im Serum nicht mehr nachweisbar ist oder über insgesamt 72 Stunden. Wenn N-Acetylcystein innerhalb von 8–10 Stunden nach Paracetamol-Einnahme gegeben wird, sinkt das Risiko für schwere Leberschäden deutlich ab.
- *Knollenblätterpilzvergiftung*: Siehe Kapitel 6.12.
- *Hepatitis-B-Virushepatitis*: Akute Neuinfektion oder Reaktivierung unter Immunsuppression, Gabe von Nukleos(t)id Analoga (Entecavir und Tenofovir) erwägen, siehe Kapitel 6.4.
- *Herpes-simplex-Virushepatitis*: Aciclovir 10–15 mg/kg Körpergewicht 3 × pro Tag unter Beachtung der Nierenfunktion.

Leberersatzverfahren (z. B.: Prometheus® oder MARS®) zur Überbrückung bis zur Lebertransplantation haben keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Indikation zur Lebertransplantation bei akutem Leberversagen:

Bei ca. 35 % der Patienten, die für eine Lebertransplantation (LTX) aufgrund eines akuten Leberversagens gelistet wurden, kommt es zu einer spontanen Besserung, so dass eine Lebertransplantation nicht notwendig ist. 10–11 % aller Lebertransplantationen in Europa und den USA werden aufgrund eines akuten Leberversagens durchgeführt.

Bei Verdacht auf akuten Morbus Wilson sollte umgehend eine Lebertransplantations-Lösung erfolgen. Das gleiche gilt für Patienten mit ALV auf dem Boden einer Autoimmunhepatitis und einem akuten Budd-Chiari Syndrom.

Die Indikation zur Lebertransplantation besteht bei allen Patienten mit konservativ nicht beherrschbarem akutem Leberversagen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen anhand folgender Kriterien:

Clichy-Kriterien:

Gleichzeitiges Vorliegen einer Enzephalopathie \geq III Grades und einer Gerinnungsstörung (Faktor V < 20 % bei Patienten unter 30 Jahren oder < 30 % bei Patienten über 30 Jahren)

oder

London-Kriterien:

(King's College Kriterien, gepoolte Sensitivität und Spezifität in Metaanalysen von 68–69 % und 82–92 %)

- 1 Bei Paracetamol-Intoxikation
 - pH-Wert < 7,3 (unabhängig vom Grad der Enzephalopathie) oder wenn folgende 3 Kriterien erfüllt sind
 - Kreatinin > 3,4 mg/dl

Leber und Gallenwege

- Enzephalopathie Grad III oder IV
 - Prothrombinzeit > 100 Sekunden (INR > 6,7)
 - 2 bei fulminantem Leberversagen anderer Ätiologie
 - Prothrombinzeit > 100 Sekunden (INR > 6,7)
- oder wenn 3 oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind:
- Prothrombinzeit > 50 Sekunden
 - Ikterus länger als 7 Tage vor Beginn der Enzephalopathie
 - Ätiologie: Medikamentenintoxikation, Hepatitis
 - Alter unter 10 oder über 40 Jahre
 - Serumbilirubin > 17,5 mg/dl

BiLE Score

Die meisten Parameter und Scores (Bilirubin, Laktat, SAPS-III, MELD Score) zur Prognose bei akutem Leberversagen wurden an Populationen außerhalb Europas bzw. außerhalb Deutschlands erstellt und weisen Unterschiede zwischen den verschiedenen Ländern auf.

Um eine schlechte Prognose vor bzw. nach orthotoper Lebertransplantation in einer deutschen Population besser abschätzen zu können, entwickelte die Hannoveraner Arbeitsgruppe den BiLE Score (Bilirubin, Laktat und Ätiologie umfassend). Dieser kann sofort und einfach nach Aufnahme auf der Intensivstation zur Prognoseabschätzung des akuten Leberversagens berechnet werden.

Der BiLE Score erwies sich in der deutschen Population den anderen Parametern und Scores überlegen.

Zur Berechnung dient folgende Formel:

$$\text{BiLE Score} = \frac{\text{Bilirubin}(\mu\text{mol/l})}{100} + \text{Laktat}(\text{mmol/l}) + \text{Ätiologiesummand}(\text{s. u.})$$

Ätiologiesummanden sind:

- +4 bei akutem Leberversagen unklarer Ätiologie, Budd-Chiari Syndrom, Phenprocoumon-Intoxikation
- -2 bei Paracetamol-Intoxikation
- +0 bei allen anderen Ursachen des akuten Leberversagens

Werte über 6,9 zeigen eine schlechte Prognose bzw. die Notwendigkeit einer Lebertransplantation mit einer Sensitivität von 79 %, einer Spezifität von 84 %, einem positiven prädiktiven Wert von 89 % und einem negativen prädiktiven Wert von 71 % an.

Prognose

Die Prognose wird durch die Komplikationen des akuten Leberversagens, insbesondere die HE bestimmt.

- Eine günstigere Prognose besteht bei schneller Entwicklung der hepatischen Enzephalopathie.

- Etwa jeder zweite bis dritte Patient mit einem akuten Leberversagen benötigt eine Lebertransplantation. Das LTX-freie Überleben nach akutem Leberversagen in den USA (1998–2014) lag bei ca. 20 % bei Patienten mit unklarer Diagnose bzw. HBV-Infektion und bei 66 % für Patienten mit Paracetamol-Intoxikation. Das Gesamtüberleben (mit Transplantation) lag bei 55–58 % für Patienten mit HBV und medikamentös-toxisch induziertem akutem Leberversagen und bei 72–73 % für Patienten mit Paracetamol-Intoxikation und HAV-Infektion.
- Die Prognose nach Lebertransplantation bei akutem Leberversagen ist im ersten Jahr etwas schlechter als bei Patienten, die aufgrund einer chronischen Lebererkrankung transplantiert wurden. Die meisten Todesfälle treten in Folge von Infektionen oder neurologischen Komplikationen innerhalb der ersten 3 Monate nach LTX auf.
- Patienten mit akutem Leberversagen, die eine Lebertransplantation erhalten und das erste Jahr überlebt haben, haben eine gute Langzeitprognose mit 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 75 bzw. 72 %. Wenn ein akutes Leberversagen überlebt wird, erholen sich die Patienten in der Regel vollständig.

Literatur

- Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ et al. *Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure*. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 339–345.
- Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. *AASLD Position Paper: The Management of acute liver failure: update 2011*. http://aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/alfenhanced.pdf
- Shalimar S, Acharya SK. *Management in acute liver failure*. J Clin Exp Hepatol 2015; 5: 104–115.
- Sowa JP, Gerken G, Canbay A. *Acute liver failure – it's just a matter of cell death*. Dig Dis 2016; 34: 423–428.
- Bernal W, Wendon J. *Acute liver failure*. N Engl J Med 2013; 369: 2525–2534.
- Bernal W, Lee WM, Wendon J et al. *Acute Liver Failure: a curable disease by 2024*. J Hepatol 2015; 62: 112–120.
- Blei AT. *Brain edema in acute liver failure*. Crit Care Clin 2008; 24: 99–114.
- Burra P, Burroughs A, Graziadei I et al. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation*. J Hepatol 2016; 64: 433–485.

6.30 Lebertransplantation

Indikationen zur Lebertransplantation

Die Indikationen zur Lebertransplantation (LTX) lassen sich in 3 Kategorien gliedern:

- Chronische Lebererkrankungen/Leberzirrhose
- Akutes Leberversagen
- Maligne Lebererkrankungen

Tab. 6.30.1: Indikationen zur Lebertransplantation.

I. Chronische Lebererkrankungen/Leberzirrhose	II. Akutes Leberversagen
Parenchymatöse Lebererkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ■ Chronische Hepatitis B/D, C ■ Alkoholinduzierte Zirrhose ■ NASH-Zirrhose ■ Autoimmunhepatitis ■ Kryptogene Leberzirrhose Cholestatische Lebererkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ■ Primär biliäre Cholangitis (PBC) ■ Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ■ Sekundär biliäre Zirrhosen ■ Familiäre Cholestasesyndrome Vaskuläre Lebererkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ■ Budd-Chiari Syndrom ■ Veno-occlusive Disease der Leber (VOD) Stoffwechselerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ■ Morbus Wilson ■ α1-Antitrypsin-Mangel ■ Oxalose 	III. Maligne Lebererkrankungen
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fulminante Virushepatitis ■ Toxische Lebererkrankungen (Medikamente, Toxine) ■ Akuter Morbus Wilson ■ Akutes Budd-Chiari Syndrom <ul style="list-style-type: none"> ■ Hepatozelluläres Karzinom (HCC) ■ Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) ■ Malignes epitheloides Hämangioendothelium ■ Hepatoblastom

Indikation: Chronische Lebererkrankungen

Bei Patienten mit Leberzirrhose spiegelt der MELD-Score (*model of end stage liver disease*) die 3-Monats-Mortalität wider. Bei Leberzirrhose im Stadium Child B oder C bzw. bei einem MELD-Score ≥ 12 sowie bei Auftreten von Komplikationen der Leberzirrhose sollte die Evaluation zur Lebertransplantation in Betracht gezogen werden:

- Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Child B/C nur noch ca. 80 % und entspricht damit der 5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation.
- Bereits ab einem MELD-Score ≥ 15 haben Patienten einen Überlebensvorteil durch eine Lebertransplantation.
- Komplikationen, die in der Child-Klassifikation (siehe Tab. 6.25.2) nicht berücksichtigt werden, aber die Prognose weiter verschlechtern, sollten bei der Indikationsstellung beachtet werden (wie Varizen-Blutungen, hepatorenales Syndrom, spontan bakterielle Peritonitis).

MELD-Score

Der MELD-Score (*model of end stage liver disease*) dient als Grundlage für die Dringlichkeit einer Lebertransplantation. Er korreliert mit der 3-Monats-Mortalität des Patienten (siehe auch Seite 402 ff.). Die MELD-Werte liegen zwischen 6 und 40.

- a. Berechnung anhand der Laborwerte (*lab MELD*):

$$\begin{aligned} \text{labMELD} = & 3,78 * \ln \left[\text{Bilirubin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) \right] + \\ & 11,2 * \ln (\text{INR}) + \\ & 9,57 * \ln \left[\text{Serumkreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) \right] + 6,43 \end{aligned}$$

Bei Dialyse-Patienten: Kreatinin-Wert = 4 mg/dl einsetzen. Da die INR nur valide ist, wenn innerhalb von 14 Tagen vor ihrer Bestimmung keine oralen Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon (Marcumar®) eingesetzt wurden, soll der Wert vor Beginn der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten oder 2 Wochen nach Absetzen der Therapie verwendet werden. Ist dieser INR-Wert nicht vorhanden, wird der Wert auf 1,0 gesetzt.

- b. Zugewiesener MELD-Score (*match MELD*): Wenn der durch die Laborwerte errechnete MELD-Score (lab MELD) die Dringlichkeit für eine Lebertransplantation nicht gut abbildet, wird ein angepasster (match) MELD-Score vergeben, der die Dringlichkeit für Patienten mit vergleichbaren Lebererkrankungen wiedergibt. Für die Organvergabe wird der für den Patienten günstigste MELD-Score berücksichtigt. Erfüllt die Erkrankung des Patienten bestimmte Standardkriterien (*Standard Exceptions*, siehe unten) wird ein festgelegter match MELD vergeben. Erfüllt die Erkrankung des Patienten keine dieser Standardkriterien und gibt der lab MELD die Dringlichkeit einer Transplantation bei diesem Patienten nicht adäquat wieder, kann das Transplantationszentrum einen Antrag auf *Non Standard Exception* (NSE) an die Vermittlungsstelle stellen. In einem Auditverfahren wird dann über diesen Antrag entschieden. Bei positivem Beschluss wird ein match MELD vergeben, der einer 3-Monats-Mortalität von 15 % entspricht.

Indikation: Hepatozelluläres Karzinom (HCC) (siehe auch Kapitel 8.4)

Patienten mit nicht-metastasiertem HCC sollten unabhängig von dem Vorliegen einer Leberzirrhose für eine Lebertransplantation evaluiert werden, sofern das hepatozelluläre Karzinom die Mailand-Kriterien erfüllt und keine wesentlichen Kontraindikationen gegen eine Lebertransplantation vorliegen:

Mailand-Kriterien:

- Unifokales HCC ≤ 5 cm oder
- Multifokales HCC mit ≤ 3 Tumore, von jeweils ≤ 3 cm Größe
- Kein Anhalt für extrahepatische Metastasierung bzw. Infiltration größerer Gefäße

Lebendspende

Der Organmangel führt dazu, dass an einigen Zentren über 20 % der Patienten auf der Warteliste versterben. Eine erhebliche Verbesserung der Organknappheit kann durch die Leberlebendspende entstehen. Hierbei spendet ein gesunder Erwachsener freiwillig einen Teil seiner eigenen Leber einem auf die Transplantation wartenden Patienten. Es sollte auch

Tab. 6.30.2: Kontraindikationen zur Lebertransplantation.

Kontraindikationen zur Lebertransplantation	
Absolut	Relativ
<ul style="list-style-type: none"> ■ Schwere kardiale und pulmonale Funktionseinschränkung ■ Schwere psychiatrische Erkrankungen ■ Sepsis und Infektionen außerhalb des hepatobiliären Systems ■ Metastasierte, nicht-behandelte Malignome (inklusive HCC) ■ Pulmonale Hypertonie (PAsys > 60 mmHg) ■ Aktiver Alkohol-*/Drogenabusus ■ Mangelnde Compliance 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pfortaderthrombose mit Beteiligung der Mesenterialvenen ■ HIV in Abhängigkeit vom Immunstatus ■ <i>Echinococcus alveolaris</i>-Infektion ■ Abdominelle Voroperationen ■ Fortgeschrittene Mangelernährung ■ Pulmonale Hypertonie (PAsys 45–60 mmHg) ■ Dialyse-pflichtige Niereninsuffizienz, gegebenenfalls kombinierte Leber-Nieren-Transplantation ■ Bestehender Nikotinabusus ■ Alkoholabstinenz < 6 Monate
<p>Besonderheiten</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ TIPSS und Pfortaderthrombose stellen keine absoluten Kontraindikationen dar. ■ Hepatitis B-Infektion: Bei Virusreplikation Einleitung einer antiviralen Therapie mit Tenofovir (Viread®; 1 × 245 mg/Tag) oder Entecavir (Baraclude; 1 × 0,5 mg/Tag bei Therapie-naiven Patienten oder 1 mg/Tag bei Patienten mit Vortherapie und/oder Leberzirrhose) vor LTX mit dem Ziel der Suppression der Virusreplikation. ■ Hepatitis C-Virusinfektion: Einleitung einer antiviralen Therapie (in Abhängigkeit des Genotyps, siehe Kapitel 6.5) vor LTX. Bei schlechtem Allgemeinzustand ist eine Therapie nach LTX zu erwägen. ■ HCC: Radiofrequenzablation/Chemoembolisation zur Tumorreduktion, während sich der Patient auf der Warteliste zur LTX befindet („Bridging“). Dies ändert den match MELD des Patienten nicht. ■ Möglichkeit der Leberlebenspende evaluieren. 	

* Als Laborparameter zum Nachweis von Alkoholkonsum ist Ethylglucuronid (EtG) im Urin (uEtG) oder in den Haaren (hEtG) besser geeignet als kohlenhydratdefizientes Transferrin (CDT). Erhöhte EtG Spiegel im Urin erlauben den Nachweis von Alkoholkonsum retrospektiv innerhalb der letzten 1-3 Tage. Cave: Ein Harnwegsinfekt oder eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz können ebenfalls erhöhte EtG Werte im Urin bedingen.

bei exzellenter Qualität der Spenderleber nicht mehr als 60 % des Lebervolumens entfernt werden, um die Gefährdung des Spenders auf ein Minimum zu reduzieren.

Besteht bei den Angehörigen die Bereitschaft zu einer Leberlebenspende, so wird in allgemeinen Voruntersuchungen die grundsätzliche Eignung zur Organspende überprüft:

- Untersuchung auf Blutgruppen-Kompatibilität
- Allgemeine körperliche Untersuchung zum Ausschluss eventueller Vorerkrankungen, die das Operationsrisiko erhöhen oder *per se* eine Organspende verbieten.

Vorbereitung des Patienten zur Lebertransplantation

Die im Rahmen einer LTX-Evaluation geforderten Untersuchungen variieren leicht zwischen den verschiedenen Transplantationszentren. Ziel der Vorbereitungsuntersuchungen ist es, Kontraindikationen wie eine unerkannte Tumorerkrankung oder eine latente Infek-

tion zu identifizieren, die zu postoperativen Komplikationen führen und das Überleben nach Lebertransplantation einschränken könnten.

Apparative Diagnostik

- Röntgen-Thorax
- CT-Abdomen, gegebenenfalls MRT der Leber
- KM-Sonographie
- bei hepatozellulärem Karzinom: CT-Thorax, Knochen-Szintigraphie
- Sonographie des Abdomens mit Duplexsonographie
- Echokardiographie (mit PA-Druck Abschätzung)
- Ruhe- und Belastungs-EKG
- gegebenenfalls weitere Ischämiediagnostik, Kardio-MRT (Koronarangiographie)
- gegebenenfalls weitere Diagnostik einer pulmonal-arteriellen Hypertonie mittels Rechtsherzkatheter
- Lungenfunktionsdiagnostik (mit Blutgasanalyse)
- Knochendichtemessung
- Ösophago-Gastro Duodenoskopie (ÖGD)
- Koloskopie bei Patienten > 55 Jahre
- Röntgen der Nasennebenhöhlen

Konsile

- Vorstellung in der Transplantationsambulanz
- Kardiologie
- Neurologie
- Kieferchirurgie/Zahnklinik
- HNO
- Gynäkologie/Urologie
- Psychosomatik

Laborparameter

- Große Routine (inklusive Ferritin, Transferrin-Sättigung, Fibrinogen, AT III, Differential-Blutbild, Schilddrüsen-Profil (TSH, freies T4), Serumeiweißelektrophorese, Immunglobuline quantitativ, HbA_{1C}, Ammoniak, α_1 -Antitrypsin, Coeruloplasmin)
- Blutgruppe, HLA-Typisierung
- Urinstatus, Na⁺/K⁺ im Urin bei Verdacht auf hepatorenales Syndrom (HRS)
- Kreatininclearance
- Calcitonin, Parathormon
- Vitamin B₁, B₆, B₁₂, Folsäure
- ANA, AMA, LKM, ASMA, ANCA
- Tumormarker: AFP, CA19-9, CEA, PSA, CA12-5, CA15-3
- Hepatitis-Serologien

- Serologien für HIV, CMV (mit early-AG). Normalerweise nicht mehr untersucht: VZV, HSV, EBV
- Mikrobiologie-Titer: Aspergillus, Candida, Toxoplasmose, TPHA (Treponema-Pallidum-Hämagglutinations-Assay), VDRL (*venereal disease research laboratory*)
- Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA, z. B. ELISpot)

Fakultative Untersuchungen

- ERCP/MRCP bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC) und primär sklerosierender Cholangitis (PSC)
- Koloskopie bei Patienten mit PSC und mit gleichzeitiger Colitis ulcerosa (ohnehin jährlich empfohlen)

Allokation für Lebertransplantation (Eurotransplant)

<http://www.eurotransplant.nl/>

Bis Dezember 2006 erfolgte die Einteilung in 5 Stufen: Status 1 (*high urgency*) bis Status 5 (temporär nicht transplantabel). Seit Dezember 2006 wird der MELD-Score (*model of end stage liver disease*) als Grundlage der Dringlichkeit einer Lebertransplantation verwendet.

Der MELD-Score korreliert mit der 3-Monats-Mortalität des Patienten. Die MELD-Werte liegen zwischen 6 und 40. Mit Verschlechterung der Leberfunktion erhöht sich der MELD-Wert. Bei einem MELD-Score von 6 liegt die 3-Monats-Mortalität bei 1 %, hingegen ist ein Score von 40 mit einer 3-Monats-Mortalität von 98 % assoziiert.

■ Standardausnahmen (*Standard Exceptions = match meld*):

Primäre Lebertumore: Hepatozelluläres Karzinom (initial mit 3-Monats-Mortalität von 15 % bewertet, d. h. exceptional/ match MELD von 22), Leberhämangioendotheliom, nicht-metastasiertes Hepatoblastom, Cholangiokarzinom.

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), sekundär sklerosierende Cholangitis/biliäre Sepsis (auch *Ischemic type biliary lesions* (ITBL), *Vanishing Bile Duct Syndrom*), adulte polyzystische Degeneration der Leber (APDL), primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1), zystische Fibrose (Mukoviszidose), familiäre amyloidotische Polyneuropathie, Morbus Osler, Harnstoffzyklusdefekte, Small-for-Size Syndrom nach Lebertransplantation/persistierende hepatische Dysfunktion, hepatopulmonales Syndrom (HPS), portopulmonale Hypertension. Eine Höherstufung des match MELD erfolgt nach erneuter Überprüfung alle 3 Monate.

■ Nicht-Standardausnahmen (*Non Standard Exceptions, NSE*):

Bildet sich der Zustand eines Patienten weder im lab MELD noch innerhalb der exceptional/ match MELD der Standardausnahmen ab, kann bei Eurotransplant eine *Non Standard Exception* (NSE) beantragt werden. Gutachter prüfen, ob dem Patienten ein NSE match MELD zuerkannt werden kann. Dieser wird ebenfalls alle 3 Monate überprüft und entsprechend einer Zunahme der 3-Monats-Letalität um 10 % erhöht.

Tab. 6.30.3: Rezertifizierung des lab MELD.

MELD	lab MELD verfällt nach	Nachricht (von Eurotransplant) und Rezertifizierung innerhalb
≥ 25	7 Tage	48 Stunden
24–18	1 Monat	7 Tage
18–11	3 Monate	14 Tage
10	1 Jahr	30 Tage
<ul style="list-style-type: none"> ■ Erfolgt keine Rezertifizierung innerhalb der angegebenen Fristen, wird der MELD auf 6 zurückgesetzt. ■ Über die Listung sowie gegebenenfalls die Abmeldung eines Patienten entscheidet die ständige, interdisziplinäre Transplantationskonferenz des Transplantationszentrums. Die Listung wird durch das Transplantationszentrum vorgenommen. ■ Gelistete Patienten müssen telefonisch jederzeit erreichbar sein (Mobiltelefon). 		

Komplikationen und Probleme bei Lebertransplantation

Infektiöse Komplikation und Impfungen

Impfungen vor Lebertransplantation

- Hepatitis A und B
- Pneumokokken
- Influenza
- Hämophilus (bei Kindern)

Bei ungenügender Immunität außerdem:

- Varizella-Zoster (gewünschter Schutztitert: ELISA ≥ 1:128; entspricht ca. 170 Paul-Ehrlich-Institut units/ml)
- Diphtherie (gewünschter Schutztitert: Antitoxin-IgG > 0,1 IE/ml)
- Pertussis (Titer nicht aussagekräftig)
- Tetanus (Schutz bei Te-Antitoxin > 0,01 IE/ml; Auffrischung ab Werten < 0,1 IE/ml)

Impfungen nach Lebertransplantation

Keine Lebendimpfstoffe bei Immunsuppression. Möglich sind Totimpfstoffe, z. B. Influenza-Impfungen oder Ähnliches. Impfungen sollten frühestens 6 Monate nach Lebertransplantation appliziert werden.

Infektionen nach Lebertransplantation

Bis zu 1 Monat nach Lebertransplantation: Bakterielle nosokomiale Infektionen; Candida-Infektionen

1–6 Monate nach Lebertransplantation: CMV, VZV, EBV, RSV, HHV-6; Aspergillen

- **Prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung von Infekten:**
 - Orale antimykotische Therapie zur Prävention einer Candida-Infektion/Sepsis (z. B. mit Fluconazol)
 - Besonders im 1. Jahr nach Lebertransplantation sind Schwimmbäder zu meiden
 - Kein enger Kontakt zu Haustieren
 - Keine öffentlichen Verkehrsmittel

■ **CMV-Infektion**

- Häufigste Infektion, besonders im 1.–4. Monat nach Lebertransplantation
- Übertragung durch Spenderorgan (Hochrisikokonstellation: Empfänger CMV-IgG negativ und Spender CMV-IgG positiv), Transfusion, endogene Reaktivierung
- Nachweis durch CMV-PCR
- Prophylaxe: Bei Hochrisikokonstellation Valganciclovir (Valcyte® 2 × 450 mg/Tag p.o. für 200 Tage nach LTX)
- Therapie: Ganciclovir i.v. (Cymeven® 5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden) oder Valganciclovir (meistens bis PCR in 2 Kontrollen negativ; Foscarnet® 60 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden über 60 Minuten i.v.)

■ **Fieber nach Lebertransplantation**

- Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Temperatur), Anamnese/ Untersuchung
- Labor
- Mikrobiologische und zusätzlich virologische Untersuchungen (Blutkultur, Sputumkultur/-färbung, Urin-Schnelltest und Urinkultur, bei Aszites: Punktion und Bestimmung von Leukozytenzahl und Kultur, CMV-PCR)
- Fokussuche: Röntgen-Thorax, Abdomensonographie, gegebenenfalls CT-Abdomen

Transplantatkomplikationen

1 Primäres Transplantatversagen (vaskulär: Verschluss oder Blutung; biliär: Leckage oder Obstruktion)

■ Vaskuläre Komplikationen:

- A. hepatica Thrombose: perioperativ bei 1–4 % der Fälle, erfordert sofortige Thrombektomie, gegebenenfalls Retransplantation; bei späterem Verschluss der A. hepatica kommt es zur Ausbildung einer ischämischen Cholangiopathie
- Pfortaderthrombose (perioperativ bei ca. 1 % der Fälle), bei frühzeitigem Verschluss ebenfalls sofortige Thrombektomie erforderlich
- Leberventhrombose

■ Biliäre Komplikationen:

- Postoperative Schädigung wird auf Konservierungs- und Reperfusionprozess zurückgeführt (*ischemic type biliary lesions*, ITBL)
- Galleleck
- Gallengangsstrikturen/ Anastomosenstenose

2 Abstoßung: Hyperakut, akut (bei 10–40 % der Fälle), chronisch (s. u.)

3 Infektionen

4 Rekurrenz der Grunderkrankung

5 Nebenwirkungen der Immunsuppressiva (siehe auch S. 405 ff.)

Spiegelveränderungen und Toxizitätssteigerung durch neue Medikamente beachten!

6 Erhöhtes Malignomrisiko (3–4-fach erhöht)

Am häufigsten sind:

- Tumore der Haut (epitheliale Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome)
- Lymphome (*post transplant lymphoproliferative disease*, PTLID; insbesondere bei EBV-negativen Empfängern)
- HNO-Tumore
- Urogenitaltumore

Immunsuppression nach Lebertransplantation

Nach der initialen Induktion der Immunsuppression mit 3 Substanzen wird im Verlauf eine Reduktion der Therapie auf eine Kombinationstherapie aus 2 Substanzen (steroidfrei) angestrebt.

- Frühes Ausschleichen der Steroide: Insbesondere bei Hepatitis B und C.
- Ausnahme Autoimmunhepatitis: Eventuell Beibehaltung der Steroide zur Vermeidung eines Rezidivs der Grunderkrankung.
- Ziel ist die Reduktion auf eine duale Therapie, um die Dosis für die Calcineurin-Inhibitoren (meistens CNI mit MMF oder CNI mit mTOR-Inhibitor) und somit die Nebenwirkungen zu reduzieren. In Einzelfällen gegebenenfalls Monotherapie.
 - Ausnahme stellen Patienten mit rezidivierenden Abstoßungen bzw. hohem immunogenem Risiko (z. B. primär sklerosierende Cholangitis) dar.
- Eine weitere Ausnahme stellen Patienten mit Autoimmunhepatitis dar: Beibehaltung der Steroide zur Vermeidung eines Rezidivs der Grunderkrankung.
- Die Auswahl der Medikation orientiert sich an den Komplikationen und Begleiterkrankungen.

Tab. 6.30.4: Immunsuppression nach Lebertransplantation. Initiale Triple-Therapie: z. B. Tacrolimus + Mycophenolatmofetil + Prednisolon (Dosierungen: siehe unten).

Calcineurininhibitoren (CNI)	
Cyclosporin A (CSA)	Sandimmun Optoral®
Tacrolimus (FK506)	Prograf®, Advagraf®
Purin-Synthesehemmer	
Mycophenolatmofetil (MMF)	CellCept®
mTOR-Inhibitoren	
Sirolimus	Rapamune®
Everolimus (EVR)	Certican®

Cyclosporin A (CSA)

Sandimmun Optoral® (Kapseln à 10/25/50/100 mg)

Dosierung: 2 × pro Tag

- Beginn mit 2 × täglich 5–7,5 mg/kg Körpergewicht, danach nach Plasmaspiegel
- Therapeutischer Spiegel: 150–250 ng/ml in den ersten 6 Monaten; danach 80–120 ng/ml (Zielspiegel langfristig 50–80 ng/ml, in Kombination mit MMF 30–50 ng/ml. Talspiegel aus EDTA-Blut, Test: Spezifische monoklonale Antikörper)

Leber und Gallenwege

- Erhaltungstagesdosis: 2–6 mg/kg Körpergewicht (verteilt auf zwei Dosen)
- Durch Mikroemulsion (Sandimmun Optoral®) ist die Bioverfügbarkeit von Cyclosporin A verbessert

Häufige Nebenwirkungen:

- Dosisabhängige und reversible Kreatininerhöhung in den ersten Wochen, Nierenveränderungen mit Strukturveränderungen, im Langzeitverlauf Leberwerterhöhung
- Hypertrichose
- Tremor
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Neurotoxizität
- Gastrointestinale Beschwerden
- Arterielle Hypertonie
- Erhöhung der Blutfettwerte
- Gingivahyperplasie

Tacrolimus (FK 506)

Prograf® (Kapseln à 0,5/1/5 mg). Metabolismus Cytochrom P 450-abhängig in der Leber, Ausscheidung über die Galle.

Dosierung: 2 × pro Tag

- Beginn mit 0,05 mg/kg Körpergewicht 2 × pro Tag, dann nach Spiegel
- Zielspiegel (Bestimmung des Talspiegels unmittelbar vor Einnahme der nächsten Dosis im EDTA-Blut):
 - Woche 1–4: 10–15 ng/ml
 - Monat 2–12: 5–10 ng/ml
 - Ab 2. Jahr post-OP: 4–8 ng/ml. In Kombination mit MMF oder EVR werden auch niedrigere Zielspiegel toleriert (2–4 ng/ml)
- Bedarf sinkt bei bleibenden Serumspiegeln häufig auf 2–4 mg/Tag

Häufige Nebenwirkungen (meist reversibel und dosisabhängig):

- Tremor
- Kopfschmerzen
- Lichtempfindlichkeit
- Neurotoxizität
- Niereninsuffizienz
- Arterielle Hypertonie
- Alopezie
- Leberwerterhöhung
- Hyperglykämie-Diabetes mellitus
- Pruritus
- Hyperlipidämie

Retardiertes Tacrolimus

Advagraf® (Kapseln à 0,5/1/5 mg). Metabolismus Cytochrom P 450 (CYP3A4)-abhängig in der Leber, Ausscheidung über die Galle.

Dosierung: nur 1 × täglich (da retardiert)

- Beginn mit 0,1–0,2 mg/kg Körpergewicht täglich, Beginn 12–18 Stunden nach Lebertransplantation.
- Bei späterer Umstellung von Prograf (2 × täglich) auf Advagraf erfolgt diese im Verhältnis der Gesamttagesdosis von 1:1 (mg:mg). In den 2 Wochen nach Umstellung sollten regelmäßige Talspiegelkontrollen erfolgen, bei stabilen Werten können die Bestimmungen der Talspiegel individuell festgelegt werden.
- Zielspiegel (Bestimmung des Talspiegels im EDTA-Blut)
 - Woche 1–4: 10–15 ng/ml
 - Monat 2–12: 5–10 ng/ml
 - Ab 2. Jahr post-OP: 4–8 ng/ml. In Kombination mit MMF oder EVR werden auch niedrigere Zielspiegel toleriert (2–4 ng/ml)
- Bedarf sinkt bei bleibenden Serumspiegeln häufig auf 2–4 mg/Tag

Sehr häufige Nebenwirkungen (meist reversibel und dosisabhängig):

- Tremor
- Kopfschmerzen
- Schlaflosigkeit
- Nierenfunktionseinschränkung
- Arterielle Hypertonie
- Alopezie
- Leberwerterhöhung
- Hyperglykämie-Diabetes mellitus

Mycophenolatmofetil (MMF)

Cellcept® (Tabletten à 250 und 500 mg). Hemmt die Purinsynthese durch Inhibition der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und der Guanosin Nukleotidsynthese in Lymphozyten. Hemmt die Teilung von B- und T-Lymphozyten.

Dosierung: 2 × pro Tag; Tagesdosis 3 g.

- In Kombination mit Tacrolimus 2 × 500 mg
- In Kombination mit Cyclosporin A 2 × 1000 mg
- Je nach Nebenwirkungen wird nach Möglichkeit sowohl bei Kombination mit Tacrolimus als auch Cyclosporin A versucht, 2 × 1000 mg/Tag zu geben und die Dosis des Calcineurin-Inhibitoren entsprechend zu senken

Indikation:

- 1 Zur Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren
 - Bei erhöhtem Abstoßungsrisiko des Patienten (Steroid-resistente Abstoßung oder chronische Abstoßung)

Leber und Gallenwege

- Verminderung der Nebenwirkungen (Nephrotoxizität) von Cyclosporin A oder Tacrolimus
- 2 In Ausnahmefällen besteht die Möglichkeit bei entsprechenden Problemen die Immunsuppression auf Mycophenolatmofetil (MMF) Monotherapie umzustellen (bei etwas erhöhtem Abstoßungsrisiko).

Sehr häufige Nebenwirkungen (> 10 %):

Abdominelle Beschwerden (v. a. initial, sistieren meist spontan)

- Erbrechen
- Durchfall
- Übelkeit
- Bauchschmerzen
- Leukopenie
- Thrombozytopenie
- Anämie

Seltene Nebenwirkungen (< 10 %):

- Kopfschmerzen
- Ödeme
- Hypercholesterinämie
- Kreatininerhöhung
- Hepatitis
- Alopezie
- Neurologische Funktionsstörungen (Tremor, Schlaflosigkeit)
- Arterielle Hypertonie

Mycophenolatmofetil muss oftmals aufgrund der Blutbildveränderungen abgesetzt werden.

Sirolimus

Rapamune® (Filmtablette à 1 oder 2 mg). Zugelassen zur Prophylaxe einer Organabstoßung nach Nierentransplantation wegen fehlender Nephrotoxizität. Es beeinflusst weder die renale Durchblutung noch die glomeruläre Filtrationsrate. Sirolimus kann jedoch die renale Toxizität von Cyclosporin steigern. Cyclosporin sollte nach 2–3 Monaten abgesetzt werden. Die akute Organabstoßung wird in vergleichbarem Ausmaß zur Gabe von CNI unterdrückt. Wird in Ausnahmefällen auch bei Lebertransplantation verwandt. Pharmakokinetik: Halbwertszeit 3 Tage, daher nur 1 Gabe täglich nötig. Ausscheidung 90 % über den Stuhl. Tierexperimenteller „Anti-Tumor Effekt“ (über Hemmung von mTOR).

Dosierung:

- Loading dose: 10–15 mg
- Tag 2–6: 3–5 mg/Tag
- Ab Tag 7: Nach Spiegel im EDTA Blut: 8–16 ng/ml (ca. 2 mg/Tag)

Sirolimus + Steroid: 12 ng/ml

Sirolimus + Steroid + Immunsuppressivum: 4–12 ng/ml

Häufige Nebenwirkungen:

- Gastrointestinale Beschwerden (30 %)
- Anämie (27 %)
- Thrombozytopenie (14 %)
- Leukopenie
- Hypercholesterinämie (45 %)
- Hypertriglyceridämie (45 %)
- Akne (31 %)
- Abnorme Wundheilung
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Aber: Nicht diabetogen, kein Einfluss auf Blutdruck.

Everolimus

Certican® (Tabletten à 0,25/ 0,5/ 0,75 oder 1 mg)

Dosierung: 2 × pro Tag (zugelassen nach LTX, gemäß Zulassungstext in Kombination mit Tacrolimus und Kortikosteroiden).

- Beginn ca. 4 Wochen nach LTX (in Kombination mit Tacrolimus, Zielspiegel 3–5 ng/ml) mit einer Dosis von 2 × 1 mg/Tag bei normaler Leberfunktion.
- Therapeutischer Talspiegel: ≥ 3 ng/ml und < 8 ng/ml (bei Leberzirrhose sollte Talspiegel im oberen Zielbereich liegen)
- Bestimmung 4–5 Tage nach Dosisänderung

Dosisreduktion bei Leberzirrhose notwendig (nicht jedoch bei eingeschränkter Nierenfunktion)

Sehr häufige Nebenwirkungen (> 10 %):

- Kopfschmerzen
- Leukopenie
- Thrombozytopenie
- Anämie
- Schlaflosigkeit, Angstzustände
- Hyperlipidämie (Triglyceride und Cholesterin)
- Blutzuckererhöhungen
- Hypokaliämie
- Arterielle Hypertonie
- Venöse thrombembolische Ereignisse
- Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
- Fieber

Leber und Gallenwege

- Periphere Ödeme
- Wundheilungstörungen
- Infektionen
- Stomatitis, orale Ulcera

Die Kombination Everolimus mit niedrigdosiertem Tacrolimus war einer Behandlung mit einer Standardtagesdosis Tacrolimus bezüglich der Nierenfunktion signifikant überlegen.

Besonderheiten der Lebertransplantation bei einzelnen Lebererkrankungen

Hepatitis C

Eine Reinfektion der Transplantatleber erfolgt bei Patienten mit nachweisbarer Virusreplikation praktisch immer, der Verlauf der Reinfektion ist allerdings sehr unterschiedlich.

Verlauf der HCV-Infektion nach Lebertransplantation:

- 10 % schwere Hepatitis C Reinfektion mit fibrosierendem Verlauf: Retransplantation innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation notwendig.
- 40 % mäßig aktive chronische Hepatitis.
- 50 % mit sehr mildem Verlauf.

Eine Therapie der Hepatitis C kann vor oder nach der Lebertransplantation erfolgen (siehe Kap. 6.5). Mittlerweile stehen für Patienten mit Leberzirrhose Interferon-freie Therapieoptionen zur Verfügung. Allerdings sind nicht alle antiviralen Medikamente für den Einsatz bei Patienten mit fortgeschrittener oder dekompensierter Leberzirrhose (Child B/C) zugelassen. Insbesondere Proteaseinhibitoren sollen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B/C) vermieden werden. Somit können von den derzeit verfügbaren Kombinationen Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir oder Sofosbuvir und Daclatasvir zum Einsatz kommen. Allerdings sollten Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose vor Beginn der antiviralen Therapie zur Transplantation gelistet sein, damit im Falle einer akuten Dekompensation die Transplantation zeitnah erfolgen kann. Ungefähr 20 % der Patienten mit Leberzirrhose und einem MELD Score < 18 können nach erfolgreicher antiviraler Therapie von der LTX-Warteliste genommen werden.

Sofosbuvir soll bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) vermieden werden, daher wird empfohlen Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und reduzierter Nierenfunktion erst nach LTX antiviral zu behandeln.

Insgesamt sollte eine Therapie frühzeitig, möglichst noch vor Entwicklung der Leberzirrhose oder im Stadium Child A, angestrebt werden. Eine Suppression der Viruslast vor Lebertransplantation für eine Dauer von mehr als 30 Tagen führte in einer kleinen Phase II Studie zu einer post-LTX SVR-Rate von 70 %.

Bei HCV Therapie nach LTX müssen insbesondere Medikamenteninteraktion zwischen der antiviralen Therapie und den Immunsuppressiva berücksichtigt werden, dies gilt insbesondere beim Einsatz von Proteaseinhibitoren (siehe <http://www.hepcdruginteractions>).

com). Sämtliche derzeit verfügbare Proteaseinhibitoren führen in unterschiedlichem Ausmaß zu Interaktionen mit Tacrolimus, Cyclosporin A und mTOR Inhibitoren. Von den antiviralen Therapieregimen weisen Sofosbuvir/Ledipasvir oder Sofosbuvir und Daclatasvir die geringsten Medikamenteninteraktionen auf und können mit den gängigen Immunsuppressiva kombiniert werden.

Hepatitis B

Der Langzeitverlauf wird durch das Risiko der Entwicklung eines Rezidivs der Grunderkrankung bestimmt. Ziel ist die Verhinderung der Reinfektion des Transplantates. Je geringer die HBV-DNA vor einer Transplantation, umso geringer ist die Gefahr der Reinfektion. Daher muss vor einer Lebertransplantation die HBV-DNA immer soweit wie möglich abgesenkt bzw. unter die Nachweisgrenze gebracht werden. Hierfür eignen sich bei Patienten mit Leberzirrhose Nucleos(t)idanaloga mit hoher Resistenzbarriere (Entecavir oder Tenofovir, siehe Kap. 6.4).

Therapie

Standard-Therapie zur Prophylaxe einer Reinfektion ist die Kombination aus Hepatitis B-Immunglobulin und einem Nucleos(t)idanalogen (in der Vergangenheit Lamivudine). Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Lebertransplantation eine nicht-replizierende HBV-Infektion haben, ist eine Nucleos(t)idanalogen-Monotherapie (Entecavir oder Tenofovir) ausreichend.

Hepatitis B-Immunglobulin (Hepatect®)

Vor der Lebertransplantation hat Hepatitis B-Immunglobulin (HBIG) keinen Stellenwert, es wird nach der Lebertransplantation zur Prophylaxe eingesetzt, um eine Reinfektion der Transplantatleber zu verhindern.

Substitution in Abhängigkeit von der Höhe des anti-HBs Antikörperspiegels im Blut (sollte 150 IU/l nicht unterschreiten).

Wird die Prophylaxe nur mit Lamivudin vor und nach der Lebertransplantation durchgeführt, kommt es bei etwa 50 % der Patienten zur Reinfektion, wogegen mit Zusatz von Hepatect die Reinfektionsrate auf etwa 3 % nach zwei Jahren gesenkt werden kann. Der Einsatz von Entecavir und Tenofovir kann eine komplette Suppression der HBV-DNA nach Lebertransplantation (auch ohne gleichzeitige Gabe von Hepatect) bewirken. Eine Reinfektion des Transplantats (Nachweis von HBs-Antigen) kann wahrscheinlich jedoch nur durch gleichzeitige Gabe eines Nucleos(t)idanalogs sowie von Hepatect verhindert werden.

Intraoperativ (anhepatische Phase): 10 000 IE Hepatect® (= 200 ml oder 100 Ampullen à 2 ml; 50 IE Anti-HBV-IgG/ml)

Postoperativ: HBsAg und anti-HBs-Kontrollen: Therapie mit Hepatect + Zeffix® bzw. Hepatect + Baraclude® oder Hepatect + Viread®; auch bei negativer HBV-DNA wird in den meisten Zentren auf den Einsatz von Hepatect nicht verzichtet. Zieltiter > 250 U/l, Langzeit-Titer > 100 U/l. Frühzeitige Reduktion der Steroiddosis. Im Verlauf Umstellung von Hepatect auf Zutectra® (enthält 500 IE anti-HBV-IgG) möglich; aufgrund der subkutanen

Leber und Gallenwege

Anwendung besser und gegebenenfalls nach entsprechender Unterweisung auch durch den Patienten selbst applizierbar.

Nukleos(t)idanaloga

Ziel: Senkung der Hepatitis B-Viruslast vor Transplantation. Dosierung (in allen Fällen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz beachten):

Lamivudin (Zeffix®); Dosierung 1 × 100 mg/Tag.

Tenofovir (Viread®); Dosierung 1 × 245 mg/Tag.

Entecavir (Baraclude®); Dosierung 1 × 0,5–1 mg/Tag (bei Lamivudin-refraktären Patienten 1 × 1 mg/Tag).

Abstoßungsreaktion

Definition

Hyperakute Abstoßung: Abstoßung, die durch präformierte Antikörper bei AB0-Inkompatibilität und wahrscheinlich auch durch Donor-spezifische Antikörper (DSA) gegen HLA Antigene (HLA-DSA) entsteht. Tritt Minuten bis Stunden nach der Lebertransplantation auf.

Akute Abstoßung: Abstoßung, die im Wesentlichen T-Zell-vermittelt entsteht. Tritt meist 5–30 Tage nach Lebertransplantation auf. Inzidenz etwa 10–40 %.

Chronische Abstoßung: Abstoßung einerseits infolge vaskulärer Fibrose, andererseits MHC-vermittelt. Tritt später als 1 Monat nach Lebertransplantation auf, meistens nach dem 6. postoperativen Monat. Inzidenz 3–5 % nach fünf Jahren. Assoziation mit Incompliance, häufig nicht reversibel.

Symptome/Klinik

Klinische Zeichen einer Abstoßungsreaktion (unspezifisch):

- Fieber
- Abgeschlagenheit
- Abdomineller Schmerz
- Hepatosplenomegalie
- Aszites (sehr selten)

Häufig asymptomatisch!

Diagnose

Laborveränderungen (unspezifisch): Erhöhung der Transaminasen, alkalischen Phosphatase, γ GT und des Bilirubins.

- Blutkulturen, Entzündungsparameter, Nierenretentionsparameter, Blutbild
- Virusserologie (EBV, CMV, HCV, HBV)
- Cyclosporin- und Tacrolimusspiegel (Toxizität?)
- (Doppler-)Sonographie des Abdomens (Thrombose der Lebergefäße, Perforation oder Stenose der biliären Anastomose)

Leberbiopsie: Aufgrund des histologischen Befundes erfolgt das Grading einer akuten bzw. das Staging einer chronischen Abstoßungsreaktion nach der *Banff-Klassifikation* (siehe Tab. 6.30.5).

Tab. 6.30.5: Banff-Klassifikation zum Grading der Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation.

Grad	Histologisches Korrelat
0	Kein Anhalt für eine Abstoßung.
I (mild)	Geringe periportale mononukleäre Infiltrate, geringe Endothelialitis, geringe Gallengangsverletzung, keine Leberzellnekrosen.
II (moderat)	Moderate periportale mononukleäre Infiltrate, die die Membran des Periportalfelds überschreiten, begrenzte Endothelialitis, begrenzte Gallengangsverletzung, Einzelzellnekrosen der Hepatozyten.
III (schwer)	Weitergehende Veränderungen als II und konfluierende Leberzellnekrosen.

Die globale Bewertung der Abstoßungsreaktion wird in vier Schweregrade eingeteilt (*Cave*: Gerade bei Grad I muss vorher die Diagnose einer Abstoßungsreaktion durch Ausschluss der Differentialdiagnosen gestellt worden sein).

Für eine genauere Evaluation werden das portale entzündliche Infiltrat, die entzündlichen Gallengangsschädigungen sowie die entzündlichen venös-endothelialen Schäden bewertet. Der Rejektions-Aktivitäts-Index (RAI) errechnet sich als die Summe der semiquantitativen Evaluationen dieser drei Kriterien (maximal 9 Punkte möglich).

Ohne die Basis einer sicheren Studienlage definierte die Banff-Konferenz (1995) eine milde akute Abstoßungsreaktion bei einem RAI ≤ 4 . Oberhalb eines Wertes von 5 ist eine schwerwiegendere Beeinträchtigung der Leberfunktion zu erwarten, so dass eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie erwogen werden sollte.

Die Diagnose einer chronischen Abstoßungsreaktion erfolgt ebenfalls anhand histologischer Kriterien.

Therapie bei akuter Abstoßung

- Banff Grad 1: Umstellung der Medikation von Cyclosporin A auf Tacrolimus (hohe Spiegel von 14 ng/ml anstreben), immer nur die Dosierung eines Medikamentes ändern.
- Banff Grad 2/3: Beginn der *Stufentherapie* (siehe unten). Es handelt sich um ein Eskalationsprotokoll, so dass nicht alle Stufen durchlaufen werden müssen.

Stufe 1: Urbason-Stoßtherapie

- Tag 1: Urbason® 1 g i.v. (orale Prednisolon-Medikation weiter)
- Tag 2: Urbason® 1 g i.v.
- (Tag 3: Urbason® 1 g i.v., auch eine 2-tägige hochdosierte Therapie ist gängig)
- Ab Tag 4: Prednison 1 × 20 mg/Tag p.o.

Ansprechrate ca. 70–80 %. Weitere 10 % sprechen nach einem 2. Therapiezyklus an. Ab Tag 2 Bilirubin-Abfall und Transaminasenrückgang zu erwarten.

Nebenwirkungen/ erhöhtes Risiko für:

- CMV, Candida, Aspergillus, *Pneumocystis carinii*
- Hyperglykämie, Gastrointestinale Blutung, psychische Instabilität

Stufe 2: OKT-3 Therapie bei steroidresistenter Abstoßung

- Monoklonaler Maus-Antikörper gegen das CD3-Antigen von T-Zellen
- Bei Steroid-resistenter Abstoßung lassen sich ca. 50–60 % der Patienten durch OKT3 erfolgreich behandeln
- Gabe sollte unter Intensivbedingungen erfolgen, vor allem bei den ersten beiden Gaben (*first dose syndrome*)
- *first dose syndrome* (Zytokinsyndrom: TNF α , IL-2, IFN γ) mit Fieber (70–100 %) und Schüttelfrost (30 %); Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (30 %); Hypotonie, Brustschmerzen und Dyspnoe (20 %) innerhalb der ersten Stunde nach Gabe; eventuell Lungenödem
- 50–60 % der Patienten entwickeln HAMA (humane anti-Maus Antikörper). Bei einem Titer > 1:1000 ist eine weitere OKT3-Therapie eher unwirksam
- Risiko für CMV, HSV und EBV erhöht

Cave Spätfolge: PTLD (*post transplant lymphoproliferative disease*): EBV-assoziiert, von polyklonaler B-Zellexpansion bis zum Non-Hodgkin-Lymphom möglich

Durchführung:

OKT3 (Orthoclone®, Muromonab-CD3®): 1 \times pro Tag, 5 mg als Bolus unverdünnt i.v. über 10–14 Tage.

Methylprednisolon 5 mg/kg Körpergewicht vor der ersten OKT3-Therapie und bei zu erwartenden Komplikationen (z. B. nach vorheriger OKT3-Therapie mit Komplikationen).

Während der OKT3-Therapie (abhängig von der Ausgangsmedikation):

- Orale Prednisolon-Medikation weiter
- Tacrolimus weiter (gegebenenfalls reduziert)
- Cellcept Dosis reduzieren, gegebenenfalls bei Leukopenie pausieren
- Cyclosporin-Dosis halbieren, während der letzten 3 Tage der OKT3-Therapie wieder auf Ausgangsdosis
- Tag 7: Re-Biopsie
 - mit Besserungstendenz: 10 Tage OKT3
 - ohne Besserungstendenz: 14 Tage OKT3
- Infekt-Prophylaxe:
 - *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PCP)-Prophylaxe (Cotrim 480 mg p.o. 1 \times pro Tag) über 6 Monate
 - CMV-Prophylaxe (Ganciclovir 5 mg/kg Körpergewicht/Tag)
 - Topisches Antimykotikum (z. B. Cotrimazol 2 \times pro Tag p.o.)
- Bei Anzeichen einer Überwässerung (prätherapeutischer Röntgen-Thorax, relevante Gewichtszunahme) sollten Diuretika (Gefahr eines Lungenödems) gegeben werden

- 30 Minuten vor jeder Applikation: Fenistil® (4 mg) + Ranitidin (50 mg) i.v., Paracetamol 1 g Supp.
- Pentoxifyllin 400 mg/50 ml über 2,5 Stunden

Stufe 3: ATG-Therapie

- Antithymozytenglobulin
- 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag i.v., über 3, 5 oder 7 Tage
- Verdünnt auf 250 ml über mindestens 4 Stunden
- Begleitmedikation: Dimetinden (Fenistil®) und Ranitidin (wie oben)

Weitere Rescue-Optionen (bei Steroid- und OKT3-Refraktärität)

Umstellung auf Tacrolimus (hohe Zielspiegel: 10–15 ng/ml). Zugabe von Mycophenolatmofetil (2–3,5 g/Tag) zu Cyclosporin A.

Therapie bei chronischer Abstoßung

Umstellung der Immunsuppression von Cyclosporin A auf Tacrolimus, gegebenenfalls in Verbindung mit Mycophenolatmofetil. Meistens ist nach Jahren eine erneute Transplantation notwendig.

Literatur

Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG; Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. Deutsches Ärzteblatt 2013; 110: A241.

Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG; Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. Deutsches Ärzteblatt 2016; 113: A346.

Herzer K, Paul A, Gerken G. *Lebertransplantation – wo stehen wir heute?* Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 1471–1477.

Burra P, Burroughs A, Graziadei I et al. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation.* J Hepatol 2016; 64: 433–485.

Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al. *Long-Term Management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American association of the study of liver diseases and the American society of transplantation.* Liver Transpl 2013; 19: 3–26.

6.31 Primär biliäre Cholangitis (ehemals primär biliäre Zirrhose)

Definition

Die primäre biliäre Cholangitis (PBC) ist eine von den kleinen intrahepatischen Gallenwegen ausgehende chronische, nichteitrige, granulomatöse Entzündung, die in ihrem Endstadium zur Destruktion der intrahepatischen Gallenwege und zur Entwicklung einer Leberzirrhose führt.

Ätiologie/Pathogenese

Die Inzidenz der primär biliären Cholangitis beträgt circa 5/100 000 Personen pro Jahr. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 9:1). Für die Pathogenese der primär biliären Cholangitis spielen autoimmunvermittelte Prozesse, genetische Faktoren und Umweltfaktoren (Rauchen, rezidivierende Harnwegsinfekte) eine Rolle. In Genom-weiten Assoziationsstudien (GWAS) findet sich eine Häufung von Varianten in Signalwegen, die für die Immunregulation von Bedeutung sind (z. B. IL-12- und JAK-STAT-Signalwege).

Symptomatik/Klinik

Die Mehrheit der Patienten mit primär biliärer Cholangitis ist zum Zeitpunkt der Diagnostikstellung asymptomatisch. Häufige Symptome im Verlauf der Erkrankung sind Pruritus, Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden und Xanthelasma. Außerdem finden sich vermehrt Sicca-Symptomatik, Osteoporose, Thyreoiditis, Arthralgien und autonome Dysfunktion. Ikterus und Zeichen der portalen Hypertension treten erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf.

Diagnose

Die Diagnose primär biliäre Cholangitis kann gestellt werden, wenn 2 von 3 der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Chronisch erhöhte Cholestaseparameter (> 6 Monate, insbesondere alkalische Phosphatase [AP] und Gamma-Glutamyltransferase [γ GT])
- Vorhandensein anti-mitochondrialer Antikörper (90–95 % der Patienten sind AMA-M2 positiv) oder PBC-typischer anti-nukleärer Antikörper (gegen Sp100 = *nuclear dots* in der Immunfluoreszenz oder gegen Gp210 Kernmembranfärbung in der Immunfluoreszenz)
- PBC-typische Histologie (Einteilung nach Ludwig und Scheuer)

Die Diagnose kann meist ohne Leberhistologie gestellt werden. Häufig finden sich erhöhte Werte für IgM und Cholesterin. Eine Leberbiopsie sollte immer dann durchgeführt werden, wenn die Diagnose unklar ist, ein Overlap-Syndrom vermutet wird oder der Patient nach 12 Monaten unzureichend auf eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure anspricht (siehe unten).

Im Rahmen der Erstdiagnose sollte neben einem Routinelabor, einer Immunfixation und einer Auto-Antikörperdiagnostik (siehe Kap. 6.1) eine Abdomensonographie, eine Elastographie (zur Abschätzung der Fibrose/Zirrhose) sowie die Bestimmung von TSH und gegebenenfalls anti-TPO Auto-Antikörpern (ca. 20% Koinzidenz mit Hashimoto Thyreoiditis) erfolgen. Bei Vorliegen von Arthralgien rheumatologische Abklärung (gehäufte Assoziation von PBC mit Kollagenosen, Sjögren-Syndrom, rheumatoider Arthritis, systemischer Lupus erythematodes etc.) und bei Verdacht auf Osteopenie Durchführung einer Knochendensitometrie.

Tab. 6.31.1: Histologische Stadien der primären biliären Cholangitis.

Stadium	Histologie
1	Floride Gallengangsläsion
2	Periportale Entzündung
3	Septale Fibrose
4	Zirrhose

Therapie

Die medikamentöse Therapie der primären biliären Cholangitis besteht aus der lebenslangen Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDCA) (13–15 mg/kg Körpergewicht/Tag). Bei ca. 70% kann eine Besserung unter Monotherapie festgestellt werden. Diese Therapie verlangsamt die Progression der Erkrankung und verbessert die Prognose, allerdings nur, wenn sie in frühen Stadien initiiert wird. Die Therapie soll direkt bei Diagnosestellung eingeleitet werden. Beim alleinigen Nachweis von AMA-M2 Antikörpern (ohne Erhöhung der alkalischen Phosphatase oder Vorliegen einer PBC-typischen Leberhistologie) wird aktuell keine Therapie empfohlen, jedoch kann eine Überwachung (Laborkontrollen) angeboten werden.

Kontrollintervalle/Therapieansprechen

Im ersten Jahr nach Diagnosestellung soll eine Kontrolle der Transaminasen und Cholestaseparameter alle 3 Monate erfolgen. Patienten, die bereits eine Leberzirrhose entwickelt haben, sollen wie im Kapitel 6.25 (Leberzirrhose) beschrieben, ein regelmäßiges HCC Screening sowie eine Ösophagusvarizenscreening erhalten und gegebenenfalls für eine Lebertransplantation evaluiert werden (siehe Kap. 6.30). Das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom ist insbesondere bei fehlendem Ansprechen auf eine UDCA Therapie erhöht.

Das Therapieansprechen auf UDCA wird nach 12 Monaten labordiagnostisch durch Bestimmung von Transaminasen, alkalischer Phosphatase (AP), Bilirubin und gegebenenfalls Albumin bewertet. Diese Parameter wurden in unterschiedlichen Scores/Kriterien zusammengefasst:

- Barcelona-Kriterien: Abfall der AP > 40 % oder AP Normalisierung
- Paris-Kriterien II: Bilirubin < 1 mg/dl, AP < 1,5-faches ULN (*upper limit of normal*), AST < 1,5-faches ULN
- Rotterdam-Kriterien: Normalisierung von abnormem Bilirubin und/oder Albumin

Leber und Gallenwege

Bei einem gutem Therapieansprechen und Therapieeinleitung im Anfangsstadium der Erkrankung ist das Lebertransplantations-freie Überleben der Patienten vergleichbar zur Normalbevölkerung.

Zu den Faktoren, die mit einer schlechten Prognose bzw. einem schlechten Therapieansprechen auf UDCA assoziiert sind, gehören:

- Fatigue und/oder Pruritus bei Erstdiagnose
- Erhöhte alkalische Phosphatase, Aspartat-Aminotransferase und Bilirubinwerte
- Fortgeschrittener Leberschaden (niedriges Albumin, niedrige Thrombozyten)
- Vorhandensein von PBC-typischen anti-nukleären Antikörpern (anti-Sp100, anti-Gp210, anti-Zentromer)

Die Prognose kann nach 12-monatiger UDCA Therapie auch mit Hilfe des GLOBE-Scores ermittelt werden (<http://www.globalpbc.com/globe>), welcher das Patientenalter, die Bilirubin-, AP- und Albuminwerte sowie die Thrombozytenzahl berücksichtigt. Einen neuen, vielversprechenden Marker für die Schwere der Lebererkrankung sowie die Prognose stellt die Autotaxinaktivität im Serum dar. Eine erhöhte Autotaxinaktivität im Serum ($> 11,5$ nmol/ml pro Minute) war in einer Studie an 118 Patienten mit PBC mit einer gesteigerten Mortalität bzw. der Notwendigkeit für eine Lebertransplantation assoziiert (Sensitivität von 76% und Spezifität von 68%). Weitere, prospektive Studien an größeren Kohorten sind notwendig, um die Bedeutung der Autotaxinaktivität für die Prognoseabschätzung bei Patienten mit primärer biliärer Cholangitis zu validieren.

Bei mangelndem Therapieansprechen auf UDCA sollte eine Zweitlinientherapie eingeleitet werden. In diesen Fällen sollte eine Leberbiopsie zum Ausschluss eines Overlap-Syndroms oder weiterer Erkrankungen sowie zur Bestimmung der Leberfibrose und der entzündlichen Aktivität erwogen werden.

Im Dezember 2016 wurde Obeticholsäure (Ocaliva®; FXR Agonist) für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA (als Zweitlinientherapie in Kombination mit UDCA) oder bei Unverträglichkeit von UDCA (als Monotherapie) zugelassen (Dosierung 5 mg/Tag, Steigerung auf 10 mg/Tag nach 6 Monaten bei guter Verträglichkeit). In der Zulassungsstudie kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA durch Zugabe von Obeticholsäure (5–10 mg/Tag) nach 12 Monaten zu einem Abfall der Werte für alkalische Phosphatase unter das 1,7-fache der Norm. Eine häufige Nebenwirkung von Obeticholsäure ist das Auftreten von Juckreiz. Hier sollte die Dosierung auf 5 mg/Tag oder auf 5 mg alle 2 Tage reduziert werden. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child B/C) kann es bei Überdosierung von Obeticholsäure zu schweren Leberschäden bis hin zum Tod kommen. Vor Einleitung muss daher zwingend die Leberfunktion überprüft und das Child-Stadium ermittelt werden. Daher muss bei Patienten mit Child B/C Zirrhose die Dosis von Obeticholsäure reduziert werden, so dass initial $5 \text{ mg } 1 \times$ pro Woche verabreicht werden. Sollte diese Dosierung nach 3 Monaten gut vertragen werden und der Abfall der AP noch unzureichend sein, kann die Dosis auf $5 \text{ mg } 2 \times$ wöchentlich gesteigert werden (maximal Dosis $10 \text{ mg } 2 \times$ pro Woche).

Alternativ kann bei erhöhter entzündlicher Aktivität der zusätzliche Einsatz von Budesonid (6–9 mg/Tag; nicht bei Leberzirrhose) zu UDCA oder bei fehlender entzündlicher Aktivität der Einsatz von Fibraten erwogen werden (z. B. Fenofibrat 200 mg/Tag oder Bezafibrat 400 mg/Tag; *cave*: für PBC Therapie nicht zugelassen! Hierüber ist aufzuklären und die Zustimmung des Patienten schriftlich einzuholen. Phase III Studie zu UDCA und Bezafibrat läuft unter der Nummer NCT01654731). Bei Progression der Erkrankung zur Leberzirrhose sollte eine Evaluation zur Lebertransplantation durchgeführt werden.

Die enterale Substitution von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K), vor allem Vitamin D und K wird bei Mangelzuständen empfohlen. Dies ist meist allerdings erst bei erhöhtem Bilirubin notwendig.

Großzügige Indikation zur **Osteoporoseprophylaxe** z. B. mit Calcium 1000–1200 mg/Tag und Vitamin D₃ 800–1000 IE/Tag. Bei manifester Osteoporose (DEXA, T-Wert < 2,5) soll, sofern keine Kontraindikationen bestehen, eine Therapie mit einem Bisphosphonat eingeleitet werden (z. B. Alendronat 70 mg p.o. 1 × pro Woche)

Therapie des **Juckreizes** erfolgt gemäß den Empfehlungen der EASL (European Association for the Study of the Liver):

- 1. Wahl: Colestyramin (4–16 g p.o./Tag; 4 Stunden Pause zu UDCA Einnahme);
cave: Mangel fettlöslicher Vitamine
- 2. Wahl: Rifampicin (Beginn mit 150 mg/Tag und Steigerung auf 600 mg/Tag;
Nebenwirkung: tox. Hepatitis, d.h. Transaminasenkontrolle)
- 3. Wahl: Naltrexon (initial 12,5 mg/Tag, Steigerung auf 50 mg/Tag)
- 4. Wahl: Sertralin (75–100 mg/Tag)

Gegebenenfalls Ableitung der Galle durch nasobiliäre Sonde oder Albumin-Dialyse (MARS-Therapie), gegebenenfalls Listung zur Lebertransplantation.

Neben UDCA ist in einigen Ländern (China, Italien) auch Taurin-konjugierte Ursodesoxycholsäure (TUDCA) erhältlich. In einer chinesischen randomisierten und verblindeten Studie war TUDCA bezüglich des biochemischen Ansprechens (Abfall der alkalischen Phosphatase) in einem Zeitraum von 6 Monaten UDCA bei Patienten mit PBC nicht unterlegen. Während es im TUDCA-Arm der Studie zu keiner Veränderung des Pruritus kam, fand sich im UDCA-Arm ein signifikanter Anstieg des Pruritus. Weitere in klinischen Studien befindliche Medikamente zur Therapie des cholestatischen Juckreizes stellen Inhibitoren des Gallensäureaufnahmetransporters „Apical sodium-dependent bile acid transporter“ (ASBT oder IBAT) im terminalen Ileum dar (zum Beispiel GSK2330672, NCT01899703).

Literatur

Strassburg C, Schramm C et al. *DGVS S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen*.
<http://www.dgvs.de/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/>

Beuers U, Boberg KM, Chapman RW et al. *EASL Clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases*. J Hepatol 2009; 51: 237–267.

- Hirschfield GM, Chapman RW, Karlsen TH et al. *The genetics of complex cholestatic disorders*. Gastroenterology 2013; 144: 1357–1374.
- Webb GJ, Siminovitch KA, Hirschfield GM et al. *The immunogenetics of primary biliary cirrhosis: A comprehensive review*. J Autoimmun 2015; 64: 42–52.
- Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. *Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome*. J Hepatol 2011; 55: 1361–1367.
- Lammers W, Hirschfield GM, Corpechot C et al. *Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy*. Gastroenterology 2015; 149: 1804–1812.
- Quarneti C, Muratori P, Lalanne C et al. *Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis*. Liver Int 2015; 35: 636–641.
- Trivedi P, Lammers WJ, van Buuren HR et al. *Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study*. Gut 2016; 65: 321–329.
- Poupon R. *Treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid, budesonide and fibrates*. Dig Dis 2011; 29: 85–88.
- Beuers U, Lindor KD. *A major step towards effective treatment evaluation in primary biliary cirrhosis*. J Hepatol 2011; 55: 1178–1180.
- Hirschfield GM, Mason A, Luketic V et al. *Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid*. Gastroenterology 2015; 148: 751–761.
- Ma H, Zeng M, Han Y et al. *A multicentre, randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of TUDCA and UDCA in Chinese patients with primary biliary cholangitis*. Medicine 2016; 95: e5391.
- Wunsch E, Krawczyk M, Milkiewicz M et al. *Serum Autotaxin is a marker of the severity of liver injury and overall survival in patients with cholestatic liver diseases*. Sci Rep 2016; 6: 30847.

6.32 Primär sklerosierende Cholangitis

Definition

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch cholestatische Erkrankung, die die intrahepatischen und/oder extrahepatischen Gallenwege betrifft. Die Krankheit ist durch eine meist progrediente, chronische Entzündung mit konzentrischer Fibrose der Gallenwege gekennzeichnet, welche zu Stenosen und Strikturen führt und oftmals in der Ausbildung einer portalen Fibrose und Leberzirrhose mündet.

Ätiologie/Pathogenese

Die Inzidenz der primär sklerosierenden Cholangitis in Nordeuropa beträgt circa 1–3/100 000 Personen pro Jahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (> 60 % der Patienten sind männlich). Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 30–40 Jahren. 60–80 % der Patienten haben gleichzeitig eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (in 75 % der Fälle eine Colitis ulcerosa, typischerweise „Rechtsseiten-betont“ mit Backwash Ileitis, bei Assoziation von primär sklerosierender Cholangitis und Morbus Crohn findet sich meistens eine Kolonbeteiligung). Umgekehrt entwickeln ca. 2,5–7,5 % der Patienten mit Colitis ulcerosa eine primär sklerosierende Cholangitis. Die Pathogenese der PSC ist noch unverstanden. Als mögliche Ursachen der Gallengangsinfektion und -destruktion werden genetische Faktoren, eine veränderte Zusammensetzung der Galle („toxic bile concept“), immunologische Faktoren mit fehlgesteuertem Homing von intestinalen Entzündungszellen in die Portalfelder, Infektionen bzw. Veränderungen des intestinalen Mikrobioms sowie Veränderungen der biliären Gefäßversorgung diskutiert.

Symptomatik/Klinik

Circa 50 % der Patienten sind bei Diagnosestellung beschwerdefrei und fallen aufgrund erhöhter Cholestaseparameter (insbesondere einer erhöhten alkalischen Phosphatase) auf. Patienten mit primärer sklerosierender Cholangitis berichten über Oberbauchschmerzen (ca. 20 % der Fälle), Juckreiz (ca. 10 % der Fälle), Ikterus (ca. 7 % der Fälle) und Abgeschlagenheit (ca. 6 % der Fälle). Falls vorhanden, berichten die Patienten über die Symptome der chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Zeichen rezidivierender Cholangitis (Fieber, Schüttelfrost, rechtsseitiger Oberbauchschmerz und Ikterus) sowie der portalen Hypertension treten meist erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen mehr als 40 % der Patienten eine Hepatomegalie und fast 40 % der Patienten eine Splenomegalie auf.

Diagnose

Bei erhöhten Cholestaseparametern soll zunächst eine serologische sowie sonographische Diagnostik erfolgen (siehe Kap. 6.1). Besteht bei rezidivierend erhöhten bzw. chronisch erhöhten Werten der Verdacht auf eine PSC, soll eine Kontrastdarstellung der Gallenwege mittels MRCP und gegebenenfalls ERC erfolgen (siehe Farbtabelle 13.18). In der MRCP bzw. ERC finden sich typischerweise Kaliberschwankungen der Gallenwege (intra- und extrahepatisch bei 87 % der Fälle, nur intrahepatisch bei 11 % der Fälle, nur extrahepatisch bei etwa 2 % der Fälle). Sekundäre Formen einer sklerosierenden Cholangitis (SSC), eine IgG4-assoziierte Cholangitis (siehe auch Kap. 5.3) sowie eine primäre biliäre Cholangitis

(einmalige Bestimmung von IgG4 Spiegeln und AMA-M2 Antikörpern) sollen bei Erstdiagnose ausgeschlossen werden, da diese teilweise besser behandelt werden können als eine PSC. Die SSC unterscheidet sich von der PSC dadurch, dass sie sich von definierbaren pathologischen Prozessen ableitet. Die Abgrenzung gegen die PSC kann sehr schwer sein. Typische Ursachen sind ischämische Schäden nach Reanimation oder komplikationsreiche Intensivaufenthalte. Für die Diagnose einer PSC ist eine Leberbiopsie normalerweise nicht erforderlich (Ausnahmen: *small duct-PSC* und Verdacht auf Overlap-Syndrome).

Fehlen PSC-typische Veränderungen in der Cholangiographie (unauffällige MRCP oder ERC, ca. 5 % der PSC Fälle), kann mit Hilfe einer Leberbiopsie die Diagnose einer *small duct-PSC* abgeklärt werden.

Laborbefunde bei primärer sklerosierender Cholangitis können beinhalten:

- Erhöhung von AP, γ GT (Bilirubin bei 70 % der Fälle bei Erstdiagnose normwertig)
- Leichte Erhöhung der Transaminasen (AST/ALT; max. 2–3-faches ULN (*upper limit of normal*))
- Erhöhung von pANCA Antikörpern (26–94 % der Fälle)
- Erhöhung von ANA Antikörpern (8–77 % der Fälle)
- Milde Erhöhung von IgG4 (ca. 10 % der Fälle, schlechterer Verlauf)
- Erhöhung von IgM Spiegeln (bis zu 50 % der Fälle)

Erweiterte Diagnostik bei Erstdiagnose der primär sklerosierenden Cholangitis

Nach Erstdiagnose sollte bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis eine Ileokoloskopie zur Abklärung des Vorliegens einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) durchgeführt werden. Das Risiko an einem Kolonkarzinom zu erkranken, ist bei Patienten mit PSC und gleichzeitigem Vorliegen einer CED vier- bis fünffach höher als bei Patienten mit alleiniger Colitis ulcerosa und zehnfach höher als in der Allgemeinbevölkerung. Außerdem sollte eine Bildgebung der Leber (Sonographie oder MRT) zum Ausschluss eines Cholangiokarzinoms (CCC; 160-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko; Lebenszeitrisiko bei PSC 10–15 %), eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) oder Gallenblasenkarzinoms (Lebenszeitrisiko bei PSC bis 2 %) erfolgen. Circa 50 % der cholangiozellulären Karzinome werden innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose der PSC diagnostiziert.

Tab. 6.32.1: Histologische Stadien der primär sklerosierenden Cholangitis.

Stadium	Histologie
1	Entzündung im Gallengang auf Portalfeld beschränkt
2	Entzündung mit periportal Fibrose
3	Septale Fibrose
4	Zirrhose

Bei chronischer Cholestase sollte im Rahmen der Erstdiagnose eine Bestimmung der fettlöslichen Vitamine (A, E, D, K) sowie bei Verdacht auf Osteopenie eine Knochendensitometrie erfolgen.

Therapie

Eine Standardtherapie der primär sklerosierenden Cholangitis existiert nicht, da keine der bisher getesteten medikamentösen Therapien in randomisierten Studien einen Überlebensvorteil belegen konnte.

Da mit UDCA ein Abfall der alkalischen Phosphatase (AP) erreicht werden kann und ein Abfall bzw. eine Normalisierung der AP bei PSC mit einer besseren Prognose (längeres Lebertransplantations-freies Überleben sowie reduzierte CCC Inzidenz) einhergeht, kann eine Therapie mit UDCA (13–20 mg/kg Körpergewicht pro Tag) gegeben werden. Eine Hochdosis UDCA Therapie (> 28 mg/kg Körpergewicht pro Tag) gilt aufgrund einer damit verbundenen erhöhten Morbidität und Mortalität als obsolet. Bei klinischen Zeichen einer obstruktiven Cholestase, soll die UDCA Dosis reduziert bzw. pausiert und eine Bildgebung durchgeführt werden.

Bei Strikturen und Stenosen soll eine endoskopische Dilatation, Bougierung evtl. kurzzeitige Einlage eines Stents (< 6 Wochen) erfolgen. Außerdem sollte eine Dignitätsabklärung (Bürstenzytologie, Biopsie, gegebenenfalls Cholangioskopie) der Stenose erfolgen.

Bei erwarteter komplexer endoskopischer Intervention oder zu erwartender unvollständiger Drainage der Gallenwege postinterventionell sollte eine periinterventionelle prophylaktische Antibiose (z. B. Ceftriaxon 2 g i.v. pro Tag oder Ciprofloxacin 2 × 250–500 mg p.o. täglich) erfolgen.

Im akuten Cholangitis-Schub ist eine antibiotische Therapie erforderlich (z. B. Ciprofloxacin 2 × 250–500 mg p.o. täglich oder Ceftriaxon 2 g i.v. pro Tag)

Lebertransplantations-Listung

Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose sollten für eine Lebertransplantation (LTX) evaluiert werden.

Patienten mit einer primären sklerosierenden Cholangitis können unabhängig von ihrem MELD-Score für eine Lebertransplantation gelistet werden (matchMeld entsprechend einer 3-Monats-Mortalität von 15 % und Steigerung alle 3 Monate entsprechend einer Zunahme der 3-Monats-Mortalität von 10 %), wenn die Diagnose durch MRCP oder ERC gesichert ist und 2 der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Mindestens zwei spontan auftretende, klinische Cholangitiden-/Cholangiosepsis-Episoden in 6 Monaten (nicht interventionell verursacht, nicht interventionell oder antibiotisch sanierbar)
- Entwicklung von dokumentierten dominanten Stenosen der Gallenwege
- Body-Mass-Index-Reduktion > 10 % in 12 Monaten.

Kontrollintervalle

Eine Kontrolle der Transaminasen und Cholestaseparameter sollte alle 3–6 Monate erfolgen. Patienten, die bereits eine Leberzirrhose entwickelt haben, sollen, wie im Kapitel 6.25 beschrieben, ein regelmäßiges HCC Screening sowie ein Ösophagusvarizenscreening erhalten und gegebenenfalls für eine Lebertransplantation evaluiert werden.

Zum CCC-/HCC-/Gallenblasenkarzinomscreening soll bei Patienten ohne Leberzirrhose 6-monatig eine Leberultraschalluntersuchung (gegebenenfalls Schnittbildgebung) und die Bestimmung von CA19-9 erfolgen. Patienten mit Gallenblasenpolypen > 8 mm bzw. einer Raumforderung in der Gallenblase sollten aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos, sofern es der Allgemeinzustand zulässt, eine Cholezystektomie erhalten.

Patienten mit primärer sklerosierender Cholangitis und Colitis ulcerosa sollen einmal jährlich eine Koloskopie zum KRK (kolorektales Karzinom)-Screening erhalten (Vorgehen bei intraepithelialen Dysplasien und Veränderungen siehe Kap. 3.6 und DGVS-Leitlinie CU).

Therapie von Pruritus, Osteopenie, Vitaminmangel

Siehe Kapitel 6.31 (primär biliäre Cholangitis).

Prognose

Die mittlere Überlebenszeit ab Diagnosestellung beträgt ca. 12 Jahre. 40–50 % der Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis benötigen innerhalb von 10–15 Jahren nach Diagnosestellung eine Lebertransplantation. Die häufigsten Todesursachen von PSC Patienten sind Cholangiokarzinom, Leberversagen sowie kolorektales Karzinom.

Literatur

Strassburg C, Schramm C et al. *DGVS S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen*. <http://www.dgvs.de/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/>

Beuers U, Boberg KM, Chapman RW et al. *EASL Clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267.

Hirschfield GM, Chapman RW, Karlsen TH et al. *The genetics of complex cholestatic disorders*. *Gastroenterology* 2013; 144: 1357–1374.

Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD et al. *Primary sclerosing cholangitis*. *Lancet* 2013; 382: 1587–1599.

Karlsen TH, Boberg KM. *Update on primary sclerosing cholangitis*. *J Hepatol* 2013; 59: 571–582.

Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME et al. *ACG Clinical Guideline: primary sclerosing cholangitis*. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646–659.

Lazaridis KN, LaRusso NF. *Primary sclerosing cholangitis*. *N Engl J Med* 2016; 375: 1161–1170.

6.33 Autoimmunhepatitis

Definition

Die Autoimmunhepatitis (AIH) tritt morphologisch als chronisch aktive Hepatitis in Erscheinung. Sie ist entzündlicher aber nicht infektiöser Genese und geht mit einer fortschreitenden Zerstörung des Leberparenchyms mit Entwicklung einer Leberzirrhose einher. Die Autoimmunhepatitis ist durch eine Hypergammaglobulinämie (auch ohne Leberzirrhose), Vorhandensein von Auto-Antikörpern, einer Assoziation mit den HLA DR3 und DR4 Genotypen sowie einem Ansprechen auf immunsuppressive Therapie gekennzeichnet.

Ätiologie/Pathogenese

Die Prävalenz der Autoimmunhepatitis in Europa liegt bei 10–17 pro 100 000 Einwohner. Betroffen sind meist jüngere Frauen, wobei das Verhältnis Frauen zu Männern bei 3–4:1 liegt. Die Autoimmunhepatitis ist oft mit Arthralgien und weiteren autoimmunologisch vermittelten Begleiterkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus 1, Autoimmunthyreoiditis, hämolytischer Anämie, Colitis ulcerosa, Immunthrombozytopenie (früher: idiopathische thrombozytopenische Purpura, ITP) assoziiert. Bei älteren Patientinnen (50–60 Jahre) findet sich oftmals eine Assoziation mit einer chronischen Hepatitis C Infektion.

Symptome/Klinik

Die Symptome sind unspezifisch: Hierzu zählen Schwäche, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Ikterus. Etwa 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung asymptomatisch, während ca. 25–40 % der Patienten mit dem Bild einer akuten Hepatitis und Ikterus vorstellig werden.

Diagnose

Charakteristische Laborbefunde sind: Transaminasenerhöhung, IgG-Erhöhung oder γ -Globulin-Erhöhung (85 % der Patienten), positive Auto-Antikörper (Auto-AK) gegen Kernproteine (ANA: anti-nukleäre Antikörper), gegen Aktin der glatten Muskulatur (ASMA: *anti-smooth muscle actin*), gegen Cytochrom P450 2D6 Enzyme (LKM1: *liver kidney microsomes*), gegen eine Formiminotransferase-Cyclodeaminase (LC1 *liver cytosol type 1*), gegen SLA/LP (*soluble liver/liver pancreas antigen*; Antigen ist die tRNA SepSecS). Bei ca. 10 % der Patienten finden sich keine Auto-Antikörper. Eine Histologie sollte zur Diagnosesicherung angestrebt werden und andere Lebererkrankungen, insbesondere virale Hepatitiden, sollten ausgeschlossen werden.

Falls die oben genannten Auto-Antikörper negativ sind, aber weiterhin der Verdacht auf eine Autoimmunhepatitis besteht, sollten die Tests auf Auto-Antikörper wiederholt und um pANCA und LKM3 erweitert werden. Das Vorkommen von Auto-Antikörpern ist nicht für die Autoimmunhepatitis spezifisch, anti-nukleäre Antikörper werden bei einer Vielzahl von anderen Lebererkrankungen (u. a. PBC, PSC, HCV, HBV, NASH) gefunden, LKM1 und LC1 Antikörper finden sich auch bei chronischer HCV Infektion.

Diagnose-Score der Internationalen AIH-Group (siehe Tab. 6.33.1):

Subtypen

- **AIH Typ 1 (ca. 90 % der Fälle):**
 - ANA und/oder ASMA positiv, ist die häufigste Form der Autoimmunhepatitis (ca. 70 % der Fälle); bei 20 % der Fälle zusätzlich oder alleine anti-SLA/LP (*soluble liver/liver-pancreas-antigen*) Positivität (SLA/LP positive AIH wird manchmal als Typ 3 bezeichnet).
 - AIH Typ 1 spricht meist gut auf eine immunsuppressive Therapie an, Absetzen der immunsuppressiven Therapie potenziell möglich.
 - Patienten mit positiven anti-SLA haben gehäuft eine schwere Verlaufsform der Autoimmunhepatitis mit Relaps der entzündlichen Aktivität nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie.
- **AIH Typ 2 (5–10 % der Fälle, häufiger bei Kindern):**
 - Anti-LKM1 positiv, eventuell anti-LC-1 positiv
 - AIH Typ 2 ist häufiger mit Therapieversagen assoziiert, Rückfallrate nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie ist nahezu 100 %.
- **Overlap-Syndrome:**
 - mit PBC und PSC (siehe Kap. 6.34)
 - mit medikamentös-toxischer Hepatitis (DILI: *drug induced liver damage*, siehe Kap. 6.10): DILI kann eine starke Immunreaktion induzieren und histologisch wie eine Autoimmunhepatitis imponieren, eine Autoimmunhepatitis kann durch Medikamenteneinnahme getriggert werden. Gegebenenfalls Therapieversuch mit Steroiden.
 - die ANA-positive Hepatitis bei älteren Frauen ist häufig Hepatitis C assoziiert (anti-HCV-IgG bestimmen).

Therapie

Alle Patienten mit aktiver Inflammation (Aspartat-Aminotransferase (AST) > 5-facher Normwert, IgG > 2-facher Normwert bzw. histologisch moderate bis starke entzündliche Aktivität) sollten eine immunsuppressive Therapie erhalten. Asymptomatische Patienten mit nahezu normaler AST und normalen IgG Spiegeln, nur milden entzündlichen Veränderungen in der Histologie bzw. einer „ausgebrannten Zirrhose“ profitieren nicht von einer immunsuppressiven Therapie. Bei asymptomatischen Patienten sollten jedoch 3-monatlich die Laborbefunde überwacht werden, da ein Teil im Verlauf der Erkrankung symptomatisch wird. Patienten mit Leberzirrhose sollten regelmäßig ein HCC Screening sowie eine Therapie der Komplikationen der Leberzirrhose erhalten (siehe Kap. 6.25 und Kap. 6.26).

Immunsuppressive Therapie:

- Beginn der initialen Therapie mit Prednisolon (0,5–1 mg/kg Körpergewicht/Tag, typischerweise 60–80 mg/kg Körpergewicht/Tag). Bei Abfall der Transaminasen (typischerweise nach 2 Wochen, sowie Abfall des Bilirubins unter 6 mg/dl) zusätzliche Gabe von Azathioprin (initial 50 mg/Tag, dann Steigerung bis 1–2 mg/kg Körpergewicht/Tag) sowie Ausschleichen der Prednisolondosis.
- Alternativ simultaner Beginn der Therapie mit Prednisolon 40–50 mg p.o./Tag und Azathioprin (initial 50 mg/Tag dann Steigerung bis 1–2 mg/kg Körpergewicht/Tag).

Tab. 6.33.1: Diagnostischer Score der Internationalen Autoimmunhepatitis Gruppe. (nach: *International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. J Hepatol 1999; 31: 929–938). Abkürzungen: RIBA (*recombinant immunoblot assay*); SLA (lösliches Leberantigen); LSP (leberspezifisches Membranlipoprotein); LCI (Leberzytosolantigen); LP (Leber-Pankreas-Antigen); HHPM (humanes Hepatozyten Plasma Membran Antigen); ASGP-R (Asialoglykoproteinrezeptor).

Diagnosekriterien der AIH	Scorewert	Diagnosekriterien der AIH	Scorewert
<i>Geschlecht</i>		<i>Genetik</i>	
Weiblich	+2	Andere Autoimmunkrankheiten beim Patienten oder erstgradigen Verwandten	+1
Männlich	0	HLA-Phänotyp (B8-DR3 oder DR4)	+1
<i>Biochemie</i>		Auto-Antikörper	+2
Alkalische Phosphase/ALT > 3,0	+2	Bei Patienten, die seronegativ für ANA, SMA und LKM-1 sind: jeder definierte festgestellte „Leberantikörper“ (z. B. Antikörper gegen SLA, ASGP-R, LSP, LC1, LP, HHPM und Sulfatid)	
Alkalische Phosphase/ALT < 3,0	-2	<i>Histologie</i>	
<i>Gesamtglobuline, γ-Globuline oder IgG über Norm</i>		Mottenfraß-(Interface)Nekrosen mit lobulärer Hepatitis und Brückennekrosen	+3
> zweifach	+3	Mottenfraß-(Interface)Nekrosen ohne lobulärer Hepatitis und Brückennekrosen	+2
1,5–2,0	+2	Rosettenbildung	+1
1,0–1,5	+1	Deutliche (dominierende) Plasmazellinfiltration	+1
<i>Auto-Antikörper Erwachsene (ANA, SMA, LKM-1)</i>		Gallenwegsveränderungen	+1
> 1:80	+3	Veränderungen, die eine andere Ätiologie nahelegen	-3
1:80	+2	<i>Ansprechen auf die Therapie</i>	
1:40	+1	Komplett	+2
Antimitochondriale Antikörper positiv	-2	Kein Ansprechen	-2
<i>Virale Marker</i>		Rezidiv während oder nach Absetzen der Therapie nach initial komplettem Ansprechen	+3
Anti-HAV-IgM, HBs-Ag oder anti-HBc-IgM-positiv	-3		
Anti-HCV-positiv im ELISA und (oder) RIBA	-2		
HCV-RNA	-3		
Keine Virusinfektion nachweisbar	+3		
Andere ätiologische Faktoren			
<i>Anamnese für hepatotoxische Medikamente oder Blutprodukte</i>			
Ja	-2		
Nein	+1		
<i>Alkoholkonsum</i>			
Männer < 35 g/Tag, Frauen < 25 g/Tag	+2		
Männer 50–80 g/Tag, Frauen 40–60 g/Tag	-2		
Männer > 80 g/Tag, Frauen > 60 g/Tag	-1		

Interpretation: AIH gesichert: Score > 15 (vor Behandlung); Score > 17 (nach Beginn einer Behandlung)
 AIH wahrscheinlich: Score 10–16 (vor Behandlung); Score 12–17 (nach Beginn einer Behandlung)

Tab. 6.33.2: Vereinfachter AIH Score (nach Hennes EM et al. Hepatology 2008; 48: 169–176 und Gleeson D et al. Gut 2011; 60: 1611–1629).

Parameter	Wert	Punktzahl
ANA oder ASMA	≥ 1:40	+ 1*
ANA oder ASMA	≥1:80	+ 2*
oder LKM +	≥ 1:40	+ 2*
oder SLA+	jeder Titer	+ 2*
IgG oder γ-Globulin	> obere Normgrenze	+ 1
	> 1,1-fache der oberen Normgrenze	+ 2
Leberhistologie	vereinbar mit AIH	+ 1
	typisch für AIH	+ 2
Virushepatitis	vorhanden	0
	nicht vorhanden	+ 2

*Für jeden Auto-Antikörper wird jeweils ein 1 Punkt (maximal jedoch 2 Punkte für alle Auto-Antikörper) vergeben.

Interpretation: ≥ 6 Punkte: wahrscheinliche AIH; ≥ 7 Punkte definitive AIH

- Alternativ bei Patienten ohne Leberzirrhose Budesonid 9 mg p.o./Tag plus Azathioprin (initial 50 mg/Tag, dann 1–2 mg/kg Körpergewicht/Tag). Bei Kontraindikationen gegen Azathioprin kann eine Prednisolon-Monotherapie 60–80 mg/Tag (Reduktion um 10 mg/Woche) verabreicht werden.
- Oftmals wird die initiale Therapie mit Prednisolon (60 mg/Tag) bzw. Budesonid (9 mg/Tag) eingeleitet, insbesondere bei unsicherer Diagnose. In diesen Fällen sollte Azathioprin hinzugenommen werden, sobald ein Therapieansprechen im Sinne eines Abfalls der AST und ALT zu beobachten ist (typischerweise nach 2–3 Wochen).
- Bei einer Azathioprin-Therapie wird eine Antikonzepktion dringend empfohlen. Bei Auftreten einer Schwangerschaft unter Azathioprin sollte bei guter Krankheitskontrolle der AIH durch Azathioprin keine Therapieumstellung erfolgen. Es sollten engmaschige Laborkontrollen und Ultraschallkontrollen des Fetus erfolgen. Bei Leukopenie der Schwangeren im dritten Trimenon sollte sofern möglich die Azathioprin-dosis reduziert werden und beim Neugeborenen sollte eine Untersuchung des Blutbildes erfolgen. Stillen ist unter Therapie mit Azathioprin ebenfalls möglich, allerdings können auch hier in Absprache mit den Kinderärzten Blutbildkontrollen des Säuglings erwogen werden. Ca. 10 % der Patienten mit AIH erleiden Azathioprin-Nebenwirkungen wie Pankreatitis, cholestatische Hepatitis, Emesis, Panzytopenie, die ein Absetzen des Medikamentes erforderlich machen. Bei Azathioprin-Unverträglichkeit kann Mycophenolat-Mofetil (MMF) erwogen werden. Bei Azathioprin-Therapie kein Allopurinol verordnen! Etwa 10 % der Bevölkerung haben aufgrund von Polymorphismen eine reduzierte Aktivität der Thiopurinmethyltransferase (TPMT), was zu einem verminderten Abbau von Azathioprin und damit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere einer verstärkten Myelosuppression führt. Die Aktivität der TPMT kann in Erythrozyten aus EDTA Blut untersucht werden. Alternativ kann eine genetische Analyse durchgeführt werden.

- Schrittweise Reduktion der Prednisolondosis nach deutlichem Rückgang der Transaminasen (in der Regel nach 2–4 Wochen) um 10 mg/Woche bis zur Dosis von 20 mg/Tag, danach weitere wöchentliche Reduktion um 5 mg/Tag bis zur Erhaltungsdosis von 2,5–10 mg/Tag bzw. bei Budesonid Reduktion von 9 mg auf 6 mg und schließlich 3 mg/Tag.
- Als Erhaltungstherapie sollte eine Azathioprin-Monotherapie (alternativ MMF) angestrebt und für wenigstens zwei Jahre durchgeführt werden. Steroidnebenwirkungen wie Osteoporose und Diabetes sollten beachtet und gegebenenfalls therapiert werden. Patienten, die Azathioprin erhalten, sollten UV-Schutz tragen und aufgrund des erhöhten Risikos für Hautkrebs dermatologisch überwacht werden. Patienten sollten eine Substitution von Vitamin D und Calcium erhalten.
- Eine Azathioprin-Monotherapie (Langzeit) ist bei stabilem Verlauf möglich und sollte wegen der Steroidnebenwirkungen angestrebt werden. Die Therapiedauer sollte mindestens 2 Jahre betragen, gegebenenfalls lebenslang. Bei einzelnen Patienten ist eine Umsetzung von Prednisolon auf Budesonid mit günstigerem Nebenwirkungsprofil möglich.

Kontrolle des Therapieansprechens:

Ziel der Therapie ist eine Normalisierung der Transaminasen, der IgG- und γ -Globulin-Serumspiegel sowie eine komplette histologische Remission. Die IgG-Serumspiegel fallen in der Regel bei erfolgreicher Therapie ab und sind wie die Transaminasen ein guter Verlaufsparemeter. Unter Therapie können auch die Konzentrationen der Auto-Antikörper abfallen. Frühestens 6 Monate nach Normalisierung der Transaminasen kann eine Normalisierung der Histologie eintreten. Vor einem Absetzversuch nach mindestens zweijähriger Therapie sollte eine Leberpunktion durchgeführt werden. Falls noch histologisch entzündliche Aktivität nachweisbar ist, ist ein Rückfall nach Therapieabsetzen sehr wahrscheinlich. Bei ca. 50 % der Patienten ohne histologische Aktivität ist die Remission nach Absetzen dauerhaft (gilt für AIH Typ 1). Ein Relaps tritt typischerweise innerhalb von 12 Monaten nach Absetzen der Therapie auf.

Da nahezu 100 % der Patienten mit AIH Typ 2 einen Relaps nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie erleiden, wird hier eine lebenslange Therapie ohne Auslassversuch empfohlen.

Bei Therapieversagen kann ein medikamentöser Versuch mit Mycophenolat-Mofetil (2 g/Tag) (MMF), Cyclosporin A (2–3 mg/kg Körpergewicht/Tag) oder Tacrolimus (1–6 mg/Tag, Zielspiegel 6 ng/ml) unternommen werden. Diese Patienten sollten in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden.

Bei Leberzirrhose Child B oder C sollte eine Lebertransplantation erwogen werden. Eine Lebertransplantation bei Patienten mit AIH hat eine gute Prognose (5-Jahres-Überleben > 80 %, 10-Jahres-Überleben ca. 75 %) und ist daher bei den oft jungen Patienten eine wichtige Therapieoption.

Literatur

Czaja AJ, Freese DK, American Association for the Study of Liver Disease. *Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis*. Hepatology 2002; 36: 479–497.

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al. *Diagnosis and management of autoimmune hepatitis (AASLD Practice Guidelines)*. Hepatology 2010; 51: 2193–2213.

Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. *Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis*. Hepatology 2008; 48: 169–176.

Lohse AW, Chazouilleres O, Dalekos G et al. *EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis*. J Hepatol 2015; 63: 971–1004.

6.34 Overlap-Syndrome

Definition

Eine eindeutige, allgemein akzeptierte Definition der Overlap-Syndrome existiert nicht. Der Begriff Overlap-Syndrom soll das Vorliegen von Markern zweier (Auto-) Immunkrankheiten der Leber ausdrücken. Typischerweise wird unter Overlap-Syndromen das gleichzeitige Vorliegen von Charakteristika der Autoimmunhepatitis (AIH, siehe Kap. 6.33) mit denen einer primär biliären Cholangitis (PBC, siehe Kap. 6.31) oder einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC, siehe Kap. 6.32) verstanden.

Ätiologie/Pathogenese

Die Ätiologie ist unbekannt. Hypothetisch könnten pathogene Trigger bei entsprechender genetischer Disposition (HLA-Typ) zwei verschiedene Lebererkrankungen hervorrufen, die sich wiederum überlappen. Ob es sich dabei um einen Trigger, der zu zwei Erkrankungen führt oder aber um zwei verschiedene Trigger handelt, ist ungeklärt. Denkbar ist auch, dass die Begriffe PBC, PSC, AIH und Overlap Syndrom deskriptive Entitäten darstellen, deren Taxonomie bei besserem Verständnis der Pathophysiologie einer Änderung bedarf.

Symptome/Klinik

Die Symptome entsprechen denen der jeweiligen Erkrankungen (siehe dort).

Diagnose

Im Folgenden werden die einzelnen Overlap-Syndrome anhand der Kombination der einzelnen Erkrankungen aufgeführt:

Overlap-Syndrom AIH/PBC (ca. 8-12 % der Patienten mit AIH):

- Leberhistologie: Bild einer AIH dominiert über das histologische Bild der PBC
- Labor:
 - AMA-M2 Antikörper positiv

Zusätzliche Befunde:

- niedrigtitrige Antikörper gegen ANA und ASMA
- Gammaglobuline erhöht
- IgG gering erhöht
- IgM erhöht
- alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, Aspartat-Aminotransferase und/oder Alanin-Aspartattransferase erhöht

- Die Therapie besteht aus einer Kombination aus Ursodesoxycholsäure (10–15 mg/kg Körpergewicht/Tag) und Glukokortikoiden (z.B. Prednisolon initial 0,5–1 mg/kg Körpergewicht/Tag, nach Ansprechen langsame Dosisreduktion auf unter 10 mg/Tag, falls möglich komplett ausschleichen, siehe Kap. 6.33) und richtet sich nach der dominierenden Komponente: Dominiert die primäre biliäre Cholangitis, sollte mit Ursodesoxycholsäure und geringer Immunsuppression behandelt werden, dominiert die hepatitische Komponente, sollte mehr Gewicht auf die Therapie der Autoimmunhepatitis gelegt werde. Sollte eine ausgeprägte Osteoporose vorliegen, ist die Immunsuppression mit Azathioprin vorzuziehen.

Overlap-Syndrom AIH/Autoimmunchoolangitis („AMA-negative PBC“):

- Leberhistologie: Bild der PBC
- Labor:
 - AMA-M2 Antikörper negativ, ANA/ASMA erhöht
- Zusätzliche Befunde:
 - Gammaglobuline allenfalls leicht erhöht
 - IgG sehr gering erhöht
 - IgM leicht erhöht
 - alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase und/oder Alanin-Aspartattransferase erhöht
- Therapie: Das klinische Bild der Autoimmunchoolangitis entspricht dem einer primär biliären Cholangitis, so dass zunächst eine Monotherapie mit Ursodesoxycholsäure (10–15 mg/kg Körpergewicht/Tag) versucht werden sollte. Erst bei Versagen dieser Therapie kommen zusätzlich Immunsuppressiva zum Einsatz.

Overlap-Syndrom AIH/PSC (ca. 2–10 % der Patienten mit AIH):

- Leberhistologie: histologisches Bild einer PSC und einer AIH
- Labor:
 - ANA/ASMA erhöht, p-ANCA nachweisbar
- Zusätzliche Befunde:
 - Gammaglobuline erhöht, IgG stark erhöht
 - alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, Aspartat-Aminotransferase und/oder Alanin-Aspartattransferase erhöht
 - Bildgebung: ERC- und MRCP-Bild entsprechen einer PSC
- Die meisten Patienten erhalten eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden und Azathioprin. Zusätzlich kann eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure (15–20 mg/kg Körpergewicht/Tag) erfolgen. Inwieweit eine initiale Steroidtherapie, gefolgt von einer Behandlung mit Ursodesoxycholsäure erfolgreich ist, ist unklar.

Overlap-Syndrom AIH/Hepatitis C:

- Leberhistologie: histologisches Bild einer AIH und einer infektiösen Hepatitis
- Labor:
 - LKM1-Antikörper positiv
- Zusätzliche Befunde:
 - HCV-RNA, anti-HCV IgG positiv
 - Gammaglobuline erhöht

- niedrigtitrige ANA und ASMA
- Aspartat-Aminotransferase und/oder Alanin-Aminotransferase erhöht
- Therapie: Mit Zulassung der neuen direkt antiviralen Substanzen (DAA) kann eine chronische Hepatitis C Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit in 12 Wochen geheilt werden (siehe Kap. 6.5). Sofern möglich, zunächst Therapie der Hepatitis C, dann der Autoimmunhepatitis; gegebenenfalls gleichzeitig, unter Beachtung der Medikamenten-Interaktionen.

Literatur

Schramm C, Lohse AW. *Overlap syndromes of cholestatic liver diseases and auto-immune hepatitis*. Clin Rev Allergy Immunol 2005; 28: 105–114.

Gleeson D, Heneghan MA, British Society of Gastroenterology. *British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis*. Gut 2011; 60: 1611–1629.

Lohse AW, Chazouilleres O, Dalekos G et al. *EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis*. J Hepatol 2015; 63: 971–1004.

6.35 Radiofrequenzablation

Definition

Die auch als Hochfrequenzablation bezeichnete Radiofrequenzablation (RFA) stellt ein medizinisches Verfahren zur lokalen Zerstörung von Gewebe dar. Hierzu wird ein Applikationssystem in das Gewebe eingebracht, welches in einem definierten Bereich über Wärmeentwicklung durch Hochfrequenzstrom eine Thermonekrose erzeugt.

Indikationen zur Radiofrequenzablation von Lebertumoren

- Hepatozelluläres Karzinom (HCC)
 - Unifokal: bis 5 cm
 - Multifokal: ≤ 3 Herde; ≤ 3,5 cm, maximal 3 Herde pro Leberlappen
 - Bei Kontraindikationen oder fehlender Einwilligung zur Operation
- Bei großen hepatozellulären Karzinomen gegebenenfalls Sequenztherapie mit transarterieller Chemoembolisation (TACE) und RFA
- Metastasen kolorektaler Karzinome
 - Unifokal: bis 5 cm
 - Multifokal: ≤ 3 Herde, ≤ 3,5 cm
- Lebermetastasen von Mamma-Karzinomen
- Lebermetastasen neuroendokriner Karzinome (zum Debulking bei Symptomatik)

Anmerkung: Die chirurgische Resektion ist derzeit Goldstandard der Therapie vieler Lebertumoren. Die Indikation zur Radiofrequenzablation stellt sich daher insbesondere bei Tumoren, die chirurgisch nicht resektabel sind, wenn der Patient einer chirurgischen Resektion nicht zustimmt oder bei Patienten, bei denen eine Kontraindikation für eine chirurgische Resektion besteht.

Bei HCC-Herden zwischen 3–5 cm Größe sollte vor der RFA eine neoadjuvante Embolisation (TACE) durchgeführt werden. Dadurch soll die Vaskularisation großer HCC-Herde und die dadurch bedingte Wärmekonvektion (= Kühlungseffekt) reduziert werden, welche die Effektivität der Radiofrequenzablation bei großen HCC-Herden, insbesondere in den gefäßnahen Anteilen, einschränken kann.

Kontraindikationen

- Lokale Cholestase (wegen Gefahr einer Cholangitis)
- Beim hepatozellulären Karzinom:
 - Systemischer Tumorprogress (Metastasierung)
 - Child C-Zirrhose
 - Große Tumoren > 5 cm (gegebenenfalls zuvor transarterielle Chemoembolisation/TACE)
 - zentrale, Pfortader-nahe Lokalisation (Nähe zur Gallenblase gilt nur als relative Kontraindikation)
- Bei Tumormetastasen:
 - Extrahepatische Metastasierung im Sinne einer Systemerkrankung

Vorteile der Sonographie-gesteuerten Radiofrequenzablation gegenüber CT-gesteuerter Radiofrequenzablation

- schnelle Durchführbarkeit
- variable Punktionebene
- gute optische Kontrolle der Punktion (und Ablation)
- geringer Zeitbedarf
- geringer technischer Aufwand

Vorteile der Sonographie-gesteuerten Radiofrequenzablation gegenüber Operation

- weniger invasiv
- Behandelbarkeit von sonst nicht-operationsfähigen Patienten
- kurze Krankenhausverweildauer
- geringere Einschränkung durch Begleiterkrankungen
- geringe Interventions-bedingte Morbidität
- weniger Verlust von intaktem Lebergewebe

Durchführung einer Radiofrequenzablation

- Sedierung mit Midazolam, Propofol und Opiat (Dipidolor®)
- Monitoring von Blutdruck, Frequenz und Sättigung sowie O₂-Gabe per Maske/Nasensonde
- Lokalanästhesie der Einstichstellen
- Nach Stichinzision Einbringen der Aufspreizelektrode in den zu behandelnden Herd unter sonographischer Kontrolle (alternativ Lagekontrolle durch CT). Nach Positionierung der Nadel, Applikation des Hochfrequenzstroms über einen 460 KHz Generator. Im Verlauf verkohlt das im Bereich der Elektrode gelegene Gewebe unter

Gasbildung wodurch der elektrische Widerstand und die Impedanz des Gewebes ansteigen, so dass die Energieübertragung zum Erliegen kommt. Zur Vermeidung von Stichkanalmetastasen erfolgt die Entfernung der Applikationselektrode unter anliegendem Hochfrequenzstrom.

- i.v.-Flüssigkeit (Flüssigkeitsbedarf durch erhöhte Temperatur aufgrund der Radiofrequenzablation)
- Periinterventionelle Antibiose (z. B. Ceftriaxon 2 g i.v.)

Überwachung nach Radiofrequenzablation

- Blutdruck und Pulskontrollen (bei noch schläfrigen Patienten mittels Monitoring, sonst in den ersten 3 Stunden: halbstündlich) Sichtung der Einstichstellen/Verbände
- Palpation des Abdomens (Abwehrspannung?)
- Auskultation des Abdomens (Darmgeräusche?)
- Kontrollsonografie am 1. postinterventionellen Tag: Blutung? Freie intraabdominelle Flüssigkeit?
- Laborkontrollen nach Radiofrequenzablation: Hb, Bilirubin

Re-Staging nach Radiofrequenzablation

- Tumormarker: AFP, CA 19-9 bzw. CEA (als Verlaufsp Parameter sinnvoll, wenn vor Ablation erhöht).
- KM-Sonographie: mit der KM-Sonographie können der Erfolg der Radiofrequenzablation sowie residuelle Tumoranteile beurteilt werden. Aufgrund der postinterventionellen Entzündungsreaktion kann in den ersten 3–4 Wochen eine Unterscheidung zwischen entzündlichen Reaktionen und vitalen Tumoranteilen im Randbereich erschwert sein. Trotzdem kann bereits unmittelbar nach der Ablation vor Ort mit der KM-Sonographie die Ausdehnung des lokalen Nekrose-Areals beurteilt werden.
- KM-CT: in den ersten Tagen nach Radiofrequenzablation kann die Nekrose-Zone überschätzt werden. Daher sollte das KM-CT zur Erfolgskontrolle erst nach 4–6 Wochen durchgeführt werden.
- Alternativ: wenn präinterventionell ein PET-CT einen positiven Befund erbracht hat: Fluorodeoxy-Glukose (FDG)-PET-CT, 3 Wochen nach Radiofrequenzablation mit negativ prädiktivem Wert von 99 % und positiv prädiktivem Wert von 88 %.

Prognose nach Radiofrequenzablation eines hepatozellulären Karzinoms

- Ablationserfolg abhängig von Größe und Zahl der Herde, bei singulären Herden < 5 cm initiale Rate kompletter Ablation von 93 %, bei Herden > 5 cm Rate kompletter Ablation von ca. 50 %; bei 2 Herden Ablationsrate von 66 %, bei 3 Herden Ablationsrate von 50 %.
- Rezidiv-freies 1- und 2-Jahres-Überleben nach Radiofrequenzablation: 98 % und 95 % gegenüber perkutaner Ethanol-Injektion (PEI) mit 83 und 62 %.

- Gesamtüberleben nach 1, 3 und 5 Jahren: 97 %, 71 % und 48 %. Überleben besser bei Child A als bei Child B.

Prognose nach Radiofrequenzablation einer Metastase eines kolorektalen Karzinoms (KRK)

- Gesamtüberleben bei Radiofrequenzablation nach Filia eines kolorektalen Karzinoms: 1 Jahr 80–93 %; 2 Jahre: 50–75 %.
- Rezidivrate von Metastasen von KRK: 2–6,5 % (bezogen auf die einzelne Läsion) und 2,5–18 % bezogen auf den Patienten.
- Rezidivrate abhängig von der Tumorgröße. Bei Tumoren < 3 cm wird eine Tumorkontrolle in 90 % erreicht, bei Tumoren > 3 cm findet sich eine Rezidivrate von mehr als 30 %.

Literatur

- Best J, Schotten C, Theysohn JM et al. *Novel implications in the treatment of hepatocellular carcinoma*. Ann Gastroenterol 2017; 30: 23–32.
- Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. *Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review*. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016; 7: 477–489.
- Greten TF, Malek NP, Schmidt S et al. *Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma*. Z Gastroenterol 2013; 51: 1269–1326.
- Joosten J, Jager G, Oyen W et al. *Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol 2005; 31: 1152–1159.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L et al. *Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation*. Radiology 2005; 234: 961–967.

6.36 Vorgehen bei Leberräumforderungen

Die Differentialdiagnostik fokaler Leberläsionen hat das Ziel, benigne Raumforderungen von malignen oder entzündlichen Herden zu unterscheiden und über die Art und Notwendigkeit einer möglichen Therapie zu entscheiden.

Auch wenn ein schematisiertes Vorgehen im Einzelfall nicht immer möglich ist, können definierte klinische und sonographische Befundkonstellationen und daraus abgeleitete Algorithmen helfen, überflüssige Untersuchungen zu vermeiden und eine definitive, für das weitere Vorgehen relevante Diagnose zu stellen.

Der erstmalige Nachweis einer Leberläsion erfolgt in der Regel durch die Sonographie und ist in den meisten Fällen nicht pathognomonisch. Klinisch entscheidend für das weitere Vorgehen ist, ob es sich um einen Zufallsbefund bei einem asymptomatischen Patienten handelt oder bereits ein Tumorleiden oder eine chronische Lebererkrankung bekannt ist.

Prinzipiell kommen zur weiteren Differenzierung eines sonographisch dargestellten Leberherdes bildgebende Verfahren (Kontrastmittelsonographie, Mehrphasen-Spiral-Computertomographie und Kernspintomographie, nuklearmedizinische Methoden) sowie invasive Methoden (Feinnadelpunktion) in Frage.

Wegen des geringeren Aufwands bei vergleichbarer Spezifität sollte – bei Verfügbarkeit und entsprechender Erfahrung – zunächst eine Kontrastmittelsonographie durchgeführt werden.

Leberläsionen als sonographischer Zufallsbefund

Bei Patienten mit Leberläsionen als sonographischem Zufallsbefund finden sich sehr viel häufiger gutartige Herdbefunde (z. B. Zysten, Hämangiome, fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenome, Lipome, Regeneratknötchen, fokale Minder- oder Mehrverfettung) als bei Patienten mit bekanntem Tumorleiden; dieses ist bei der Entscheidung über das weitere diagnostische Vorgehen entsprechend zu berücksichtigen.

Echofreier Herd

Liegt ein echofreier Leberherd vor, so sollte zunächst anhand sonomorphologischer Kriterien eine dysontogenetische Zyste diagnostiziert oder ausgeschlossen werden. Dysontogenetische Leberzysten als relativ häufiger Zufallsbefund imponieren als runde oder ovale, glatt begrenzte, echofreie Areale mit dünner Wand und distaler Schallverstärkung; eine weitergehende Diagnostik ist bei typischer Morphologie nicht erforderlich.

Bei multiplen Leberzysten sollte nach Pankreas- und Nierenzysten bzw. Zystennieren gesucht werden.

Bei Zysten mit komplexem sonomorphologischem Bild (z. B. dickwandige Zyste, Duplikatur der Zystenwand, Binnenechos, Lufteinschlüsse, Septierungen) sind weitere abklärende Untersuchungen unverzichtbar.

Wenn in einer Zyste Septen, „Zysten in der Zyste“ oder Verkalkungen gefunden werden, sollte eine zusätzliche serologische Untersuchung auf Echinokokken veranlasst werden.

Bei multiplen zystischen Läsionen mit Verbindung zu den Gallengängen ist unter der Verdachtsdiagnose eines Caroli-Syndroms gegebenenfalls als nächster Schritt die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) oder die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) indiziert.

Echoreiche und isoechogene Herde

Bei kleineren (bis 1 cm) sonographisch echogenen Läsionen im sonographischen B-Bild kann bei „hämangiomtypischer“ Sonomorphologie (echogen, scharf begrenzt, homogen, rundlich, gefäßassoziert), unauffälliger Klinik und normalem Routinelabor auf eine weitere Diagnostik verzichtet werden.

Ist die Veränderung nicht somorphologisch „hämangiomtypisch“ oder bestehen zusätzliche klinische Auffälligkeiten, ist eine weitere Abklärung notwendig.

Zur weiteren Dignitätsbeurteilung und Charakterisierung der Läsion sind sowohl die mehrphasige Kontrastmittel-Computertomographie, die MRT mit Kontrastmittelgabe, als auch die Kontrastmittelsonographie mit jeweils vergleichbar guten Ergebnissen geeignet. Dabei ist bei der Anfertigung jeder dieser bildgebenden Verfahren auf die Gabe eines Kontrastmittels und mehrerer Phasen (nativ, arteriell, venös) zu achten. Wegen des geringeren Aufwandes und der geringeren Invasivität (keine ionisierenden Strahlen, kaum Kontraindikationen) bei guter Spezifität sollte zunächst eine Kontrastmittelsonographie durchgeführt werden.

Das weitere Vorgehen hängt dann bei echoreichen Befunden wesentlich von den Ergebnissen der Kontrastmittelsonographie ab. Hämangiome zeigen in etwa 70% das spezifische lakunäre (von peripher nach zentral fortschreitenden) Kontrastmittelanreicherungsverhalten im Sinne eines „Irisblendenphänomens“. Alle Läsionen, die nicht als eindeutig benigne identifiziert werden können, sollten weiter abgeklärt werden. Bei fortbestehender diagnostischer Unsicherheit mehrerer bildgebender Verfahren sollte eine histologische Klärung durch eine sonographisch (oder CT) gesteuerte Feinnadelpunktion angestrebt werden.

Bei echoreichen Herden mit zentraler Einschmelzung und somit Verdacht auf einen Abszess sollte vor der Punktion bzw. Drainage zunächst eine Amöbenserologie bestimmt werden. Nur bei Verdacht auf einen bakteriellen Abszess muss er sonographisch gezielt punktiert und mittels Pigtail-Kathetereinlage drainiert werden. Gegebenenfalls kann eine Probepunktion zur Differenzierung zwischen bakteriellem Abszess (*Pus*) und Amöbenabszess (schokoladenbrauner Inhalt) erfolgen. Bakterielle Abszesse müssen ab einer Größe ≥ 5 cm drainiert werden. Kleinere Abszesse (≤ 5 cm) können auch konservativ mittels effektiver antibiotischer Therapie zur Ausheilung gebracht werden, aber auch bei diesen sollte in der Regel eine sonographisch gesteuerte Punktion mit einer Hohlnadel (Chiba-Nadel) erfolgen. Ziel ist das Ablassen des putriden Inhaltes, welcher dann zur Erregerdiagnostik und Resistenzbestimmung in die Mikrobiologie gesendet werden kann. Amöbenabszesse werden konservativ behandelt (siehe Farbtafel 13.22).

Isoechogene und echoarme Herde

Durch die Kontrastmittelsonographie kann in mehr als 80% der Fälle eine fokal noduläre Hyperplasie (FNH) spezifisch diagnostiziert werden, da diese Methode als bisher einziges

bildgebendes Verfahren die Kontrastmittelanflutung innerhalb der Läsion in Echtzeit visualisieren kann. Hier können alle Phasen der Leberperfusion (nativ, arteriell, portal und venös) in Echtzeit verfolgt werden. Bei sonomorphologisch eindeutiger Charakterisierung des Kontrastmittelanflutungsverhaltens (zentrale Arterie, „Radspeichenmuster“) kann eine histologische Sicherung unterbleiben (Spezifität: > 90%).

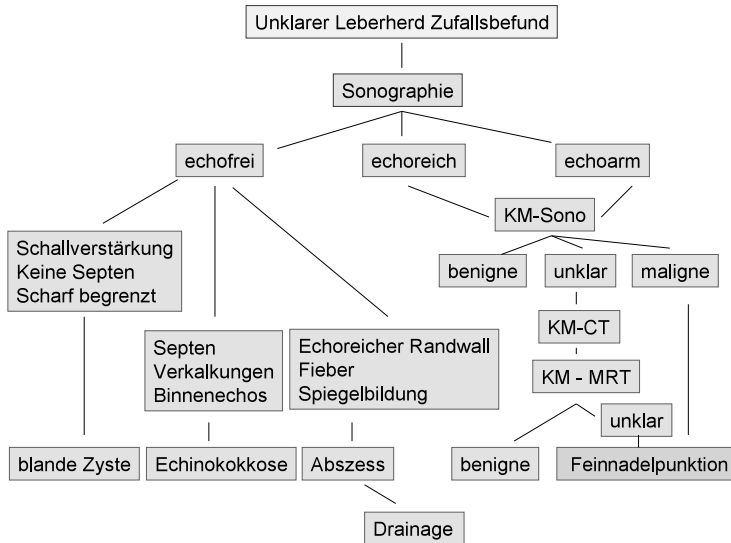


Abb. 6.36.1: Vorgehen bei unklaren Leberbefunden (siehe auch Tabelle 6.36.1).

Zur Differenzierung eines Leberadenoms von einer (nicht charakteristischen) fokal nodulären Hyperplasie ist bei nicht eindeutiger Sonomorphologie der Versuch einer szintigraphischen Differenzierung möglich (hepatobiliäre Sequenzszintigraphie mit ^{99m}Tc -HIDA = N-[2,6-Diäthylacetanilido-Iminodiacetat]). Computertomographisch und kernspintomographisch gelingt zwar meist eine Abgrenzung zu malignen Befunden, eine sichere differentialdiagnostische Unterscheidung von fokal nodulärer Hyperplasie und Adenomen ist mit diesen bildgebenden Verfahren jedoch oft nicht eindeutig möglich.

Die Differenzierung von Adenom und fokal nodulärer Hyperplasie ist jedoch durchaus relevant: Bei großen Adenomen ist wegen möglicher Komplikationen, wie Blutung oder Entartung gegebenenfalls eine operative Entfernung indiziert, bei der fokal nodulären Hyperplasie ist dagegen ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt. Bei Adenomen ist von der Fortführung einer hormonellen Kontrazeption wegen möglicher Wachstumsstimulation abzuraten. Bei fokal nodulären Hyperplasien kann diese hingegen fortgeführt werden (siehe unten).

Vorgehen bei bekanntem Tumorleiden

Bei bereits bekanntem malignen Grundleiden und sonographisch neu aufgetretenen Leberherden ist am ehesten von Lebermetastasen extrahepatischer Tumoren auszuge-

hen, die in dieser Konstellation deutlich häufiger auftreten als primäre Neoplasien der Leber.

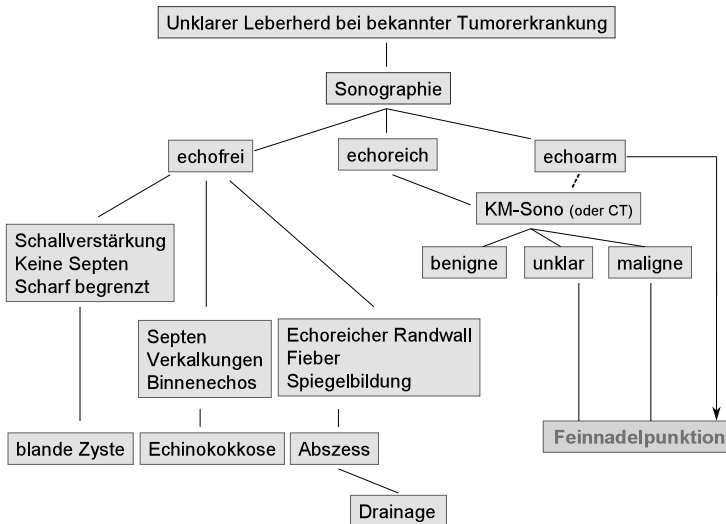


Abb. 6.36.2: Vorgehen bei Leberrundherden bei bekanntem Tumorleiden.

Bei multiplen Läsionen sollte direkt eine Histologie-Gewinnung mittels sonographisch gesteuerter Feinnadelpunktion durchgeführt werden. Falls jedoch nur eine singuläre Läsion vorliegt, sollte zunächst zur Dignitätsbestimmung der Läsion und Detektion weiterer, in der B-Bild-Sonographie bisher nicht entdeckter Läsionen eine Kontrastmittelsonographie (oder eine KM-CT) erfolgen, da daraus direkt eine therapeutische Konsequenz resultieren kann. Bei fortbestehendem Malignitätsverdacht bzw. der Darstellung weiterer, bisher okkultur Herde ist eine Histologie-Gewinnung mittels sonographisch gesteuerter Feinnadelpunktion unmittelbar anzustreben.

Alternativ kann bei sonographisch schlecht visualisierbarem Zugang (zum Beispiel subdiaphragmal oder gefäßnah) auch eine CT gesteuerte Punktion zur Histologiegewinnung erfolgen.

Differenzialdiagnostisch kommen bei echoreichen Herden trotz vorbekanntem Tumorleiden wegen der Häufigkeit in erster Linie Leberhämangiome in Betracht. Aber auch Metastasen einiger Tumorentitäten, sowie Leberherde nach platinhaltiger Chemotherapie sind sonomorphologisch echoreich. Das Vorliegen eines echoarmen Randsaumes (*Halo*) um eine echoreiche Läsion ist besonders hinweisend auf eine Metastase!

Cave: Bei echoreichem Leberparenchym kann eine regulär echoreiche Läsion (Hämangiom) auch als (relativ) echoarme Läsion imponieren!

Tab. 6.36.1: Bildgebung bei unklaren Leberraumforderungen.

	Sonographie	KM-Sonographie	CT	MRT
Dysontogenetische Leberzyste	Echofreies Lumen, zarter Rand, dorsale Schallverstärkung.	Arteriell: Keine Vaskularisation Spätphase: Aussparung	Scharf begrenzt, Dichte wie Wasser (0–10 HE), dünne Wand.	T1w: Homogen hypointens. T2w: Homogen hyperintens (wie Liquor).
Hämangiom	Typisch: Homogen, echodicht, scharf begrenzt, rund bis oval ohne echoarmen Halo. Atypisch: Echoarme Anteile (bei Fettleber gegebenenfalls echoarm), kapilläre Hämangiome imponieren in der konventionellen Ultraschalltechnik im Vergleich zur umgebenden Leber häufig stärker echogen, wogegen große (häufig kavemöse) Hämangiome variabelere Echomuster im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe aufweisen.	Arterielle Phase: Randständige Mehranreicherung, die sich „knotig“ von peripher nach zentral ausdehnt. „Irisblendenphänomen“ Diagnostisch entscheidend: Nach Applikation des KM nimmt der Kontrast zwischen dem Hämangiom und dem umgebenden Lebergewebe ab (bei Melastasen nimmt der Kontrast zwischen Tumor und Lebergewebe in der späten portalvenösen und sinusoidalen/parenchymatösen Phase in der Regel zu!). Differentialdiagnostik: Maligne Raumforderung mit ähnlicher Anreicherungskinetik – Angiosarkom! Spätphase: Läsion nimmt KM zunehmend auf. Ergänzende diagnostische Kriterien: Züfließende arterielle (feeding vessels) und die drainierenden venösen Gefäße untersuchen.	Typisch: „Irisblendenphänomen“ mit punktförmiger KM-Anreicherung am Rand, zunehmend des Zentrums. Bei kleinen Herden nur späte Hyperdensität. Atypisch: Fehlende zentrale Anreicherung.	T1w: Glatt begrenzt, hypointens. T2w: Hyperintens. Mehrphasen-MRT nach KM: Zentripetal fortschreitendes Enhancement, in Spätphase hyperintens, kein peripheres wash-out.
Fokal noduläre Hyperplasie	Im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe isoechogen bis echoarm. Oft nur durch Verlagerung größerer Gefäße und Gallenwege oder Vorbuckelung der Oberfläche zu erkennen. Gegebenenfalls gestiebt. Geflühtes Auftreten gleichzeitiger Hämangiome. Doppler: Vermehrt arterielle Signale. Additionsmodus: „Radspeiche“.	Früherarteriell: Mehranreicherung im Zentrum der Läsion (zentrale Arterie) mit „radspeichenartigem“ Gefäßbaum. Portalvenöse Phase: Isoechogenes Verhalten. Späte parenchymatöse Phase: Iso- oder schwächer echogene Muster im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe, mit oder ohne Nachweis einer zentralen Narbe. Das sog. „Radspeichemuster“ sowie die zentrale Narbe sind fakultative Kriterien.	Nativ isodens/hypodens. Frühe intensive KM-Anreicherung, auf Spätaufnahmen isodens. Evtl. zentrale, sternförmige Hypodensität nach KM (zentrale Narbe).	T1w: Isointens. T2w: Iso-/leicht hyperintens. Zentrale Narbe als hyperintenser Strukturdefekt. Mehrphasen-MRT nach KM (z. B. Multihance, Eovist): Anreicherung wie CT.
Leberzelladenom	Im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe isoechogen oder echoarm, oft nur schwer von der Umgebung abzugrenzen. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Leberkrankheit kann die Echogenität allerdings variabel sein. Bei Speicherkrankheiten finden sich gehäuft (im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe) stärker echogene Leberzelladenome. Multiple Herde selten (Adenomatose). Echoreich nach Einblutung. Doppler: Evtl. venöse Signale im Zentrum.	Arterielle Phase: Hypervaskularisiert. Spätphase: Homogene KM-Aufnahme wie umgebendes Lebergewebe. Cave: Bei Aussparungen, insbesondere bei RES-KM, an HCC denken und Feinnadelpunktion (FNB) empfehlen!	Nativ isodens. KM-Anreicherung wie FNH, jedoch meist ohne zentrale Narbe. Regressive Veränderungen und Einblutungen bei großer Raumforderung möglich. Bei Kalzifikation: Differentialdiagnose: fibrolamelläres HCC.	T1w: Variable Intensität. T2w: Iso-/hyperintens. Teilweise Verfettung. Mehrphasen-MRT nach KM: Anreicherung wie CT. Regressive Veränderungen und Einblutungen bei großer Raumforderung möglich.

<p>Primärer maligner Lebertumor (HCC, CCC)</p>	<p>Kleine Raumforderung: Echoarm, evtl. mit echoarmem Halo. Große Raumforderung: Zunehmende zentrale Echodichte. Doppler: Vermehrt arterielle Signale bei hepatozellulärem Karzinom.</p>	<p>Früherarterielle Phase: Mehranreicherung des KM bei ca. 80%. In Abhängigkeit von dem Malignitätsgrad zeigen insbesondere enddifferenzierte hepatozelluläre Karzinome eine schwächer echogene portalvenöse Phase im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe. Hochdifferenzierte hepatozelluläre Karzinome können sich wie Adenome verhalten, ohne dass sie sich in der portalvenösen und parenchymatösen Phase vom umgebenden Lebergewebe sicher differenzieren lassen. Dennoch in der Spätphase. Meistens Aussparung oder inhomogene Anreicherung.</p>	<p>HCC: Frühe KM-Anreicherung, auf späteren Aufnahmen variabler Kontrast. CCC: Meist keine frühe Anreicherung. Hypodensität in der portalen Phase. Selten Hyperdensität auf Spätaufnahmen (Differentialdiagnose Hämangiom).</p>	<p>T2w: Hyperintens. Mehrfasen-MRT nach KM: Wie CT. HCC: Gegebenenfalls Pseudokapsel. CCC: Oft lokale Cholestase (T2w). SPIO (z. B. Resovist): Hyperintens, bessere Detektion multifokaler Raumforderungen.</p>
<p>Lebermetastase</p>	<p>Variable Echostruktur, oft echoarm, multipel. Im Randbereich echoarmer Rand (Halo).</p>	<p>Früherarterielle Phase: Randständige arterielle Mehranreicherung. Spätphase: In der (späten) portalvenösen Phase kommt es zur Aussparung und fehlenden KM-Aufnahme bei guter homogener KM-Aufnahme des umgebenden Lebergewebes. Differentialdiagnostisch sind atypisch vaskularisierte Hämangiome abzugrenzen und nicht immer sicher von Metastasen differenzierbar, so dass im Zweifel die histologische Sicherung erfolgen muss.</p>	<p>Arterielle Phase: Keine Anreicherung (außer Metastasen hypervaskulärer Tumoren). Portale Phase: Hypodens zur Umgebung. Eventuell Dichte peripher höher als zentral (target-Läsion).</p>	<p>T1w: Hypointens. T2w: Hyperintens. Mehrfasen-MRT nach KM: Wie CT. Peripheres wash-out in der Spätphase.</p>
<p>Abszess</p>	<p>Zunächst echoreich, evtl. Luftsinschlüsse, bei Liquefaktion abnehmende Echodichte. In Reparationsphase Bindegewebeproliferation, Abszessmembran, evtl. Verkalkung.</p>	<p>Früherarterielle Phase: Hypervaskularisation des Randbereiches, zentral keine Anreicherung. Spätphase: Aussparung.</p>	<p>Nativ hypodens. Wandenhancement nach KM, perifokales Ödem. Evtl. Gasinschlüsse.</p>	<p>T1w: Hypointens. T2w: Hyperintens. Bei großem perifokalem Ödem in T2w größer als in T1w.</p>
<p>Fokal inhomogene Verfettung</p>	<p>Fokale Minderverfettung: Echoarm, scharf begrenzt, polyzyklisch (meist nahe der Gallenblase, subkapsular in Segment IV neben dem Ligamentum falciforme oder ventral der Pfortader). Fokale Verfettung: Echodicht, Lokalisation oft wie fokale Minderverfettung. Die regional unterschiedliche Verfettung ist durch eine glatt aber manchmal auch unregelmäßig begrenzte, schwächer echogene Struktur gekennzeichnet. Typisch für die fokale Nichtverfettung ist, wie schon im Namen ausgedrückt, ihr Auftreten in einer Fettleber.</p>	<p>Fokale Minderverfettung: KM-Anreicherung gleichsinnig mit umgebendem Parenchym. Fokale Verfettung: Hypodens.</p>	<p>Fokale Minderverfettung: KM-Anreicherung gleichsinnig mit umgebendem Parenchym. Fokale Verfettung: Hypodens.</p>	<p>T1w/T2w: Geringer Signalkontrast zur umgebenden Leber. Erhöhung des Kontrastes bei Fettunterdrückung oder opposed-Phase-Aufnahmen.</p>

Sonographisch echofreie Leberrundherde mit dorsaler Schallverstärkung, zartem Randsaum und vollständig echofreiem Lumen entsprechen auch bei Patienten mit bekanntem Tumorleiden in erster Linie Zysten, da nur etwa 1% aller Metastasen als reine Zysten imponieren. Eine weitere Diagnostik kann in diesem Fall unterbleiben.

Zur Vervollständigung des Tumorstagings bei bekannten soliden extrahepatischen Tumoren ist die Spiral-CT Untersuchung als diagnostischer Standard zu werten (siehe Farbtafel 13.23).

Leberläsionen bei chronischer Lebererkrankung

Klinisch relevant ist neben der Sonomorphologie des Leberrundherdes, ob bei dem Patienten bereits eine langjährige Lebererkrankung (z. B. primär sklerosierende Cholangitis, Hämochromatose, chronische virale Hepatitis) beziehungsweise bereits eine manifeste Leberzirrhose vorliegt. In diesem Fall ist in erster Linie an eine primäre Neoplasie der Leber, wie hepatozelluläres Karzinom (HCC) und cholangiozelluläres Karzinom (CCC) zu denken (siehe Kapitel 8.4 und Kapitel 8.5).

Im Frühstadium stellen sich diese Leberläsionen sonomorphologisch zumeist echoarm dar, können aber mit zunehmender Größe echoreich mit echoarmem Randsaum erscheinen. Farbdopplersonographisch sind oft auch Malignitätszeichen wie Hypervaskularisation und Pfortaderinvasion des Tumors aufzuzeigen.

Bei Patienten mit hohem HCC-Risiko beruht die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms in der Bildgebung auf dem Nachweis eines typischen Perfusionsverhaltens. Dies sind Patienten mit einer Leberzirrhose, aber auch Patienten ohne eine Zirrhose, mit einer chronischen Hepatitis B oder Fettleberhepatitis. Entsprechend der aktuellen HCC-Leitlinie ist die arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels bei Patienten mit Hochrisiko ein ausreichend sicherer Nachweis eines hepatozellulären Karzinoms. Dieser kann mit dynamischem, kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS), KM-CT oder MRT mit Kontrastmittel erbracht werden. Die pathophysiologische Grundlage für das Hyperenhancement in der arteriellen Phase ist die mit der Größe und Entdifferenzierung des hepatozellulären Karzinoms zunehmende Neoangiogenese mit rein arterieller Versorgung des Herdes. Diese arterielle Hyperperfusion kann ab einem Tumordurchmesser von ca. 1 cm in der Bildgebung sicher nachgewiesen werden. Ferner ist das Vorliegen von arteriportalen und arteriovenösen Shunts hinweisend auf das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms.

Beachtet werden muss, dass bei Patienten, welche die Mailand-Kriterien (siehe Kap. 8.4) erfüllen und die für eine Lebertransplantation gelistet werden sollen, die Regularien von Eurotransplant beachtet werden müssen. Diese geben vor, dass der Tumor durch mindestens eine der drei folgenden Methoden nachgewiesen werden muss: Eine Leberbiopsie, ein AFP > 400 U/Liter und eine Hypervaskularisation des Herdes in einer Bildgebung oder eine Hypervaskularisation in zwei bildgebenden Verfahren.

In der Detektion und Stagingdiagnostik des hepatozellulären Karzinoms hat gegenwärtig neben der KM-Sonographie die MRT mit geeigneten Kontrastmitteln eine herausragende

Stellung. Die Läsionen erscheinen hier zumeist hypointens in T1-gewichteten und hyperintens in T2-gewichteten Sequenzen mit einer Gadolinium-Kontrastanreicherung vor allem in der arteriellen Phase. Kontrastdarstellungen mit superparamagnetischen Eisenoxiden ermöglichen zum Teil eine Unterscheidung von anderen Malignomen, da beim hepatozellulären Karzinom ein initialer Signalanstieg festgestellt werden kann.

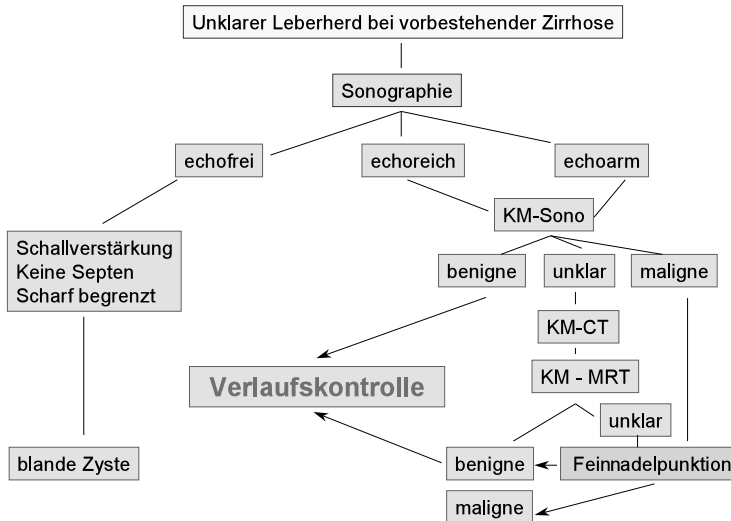


Abb. 6.36.3: Vorgehen bei unklaren Leberherden bei Leberzirrhose.

Die Bedeutung der Computertomographie liegt beim hepatozellulären Karzinom neben dem Nachweis der Läsion in der Verlaufskontrolle eines bekannten Tumors. Die CT-Arterioportographie weist eine ähnlich hohe Sensitivität wie die MRT auf, ist aber aufgrund des invasiven Charakters der Untersuchung kaum noch zu rechtfertigen.

Zunehmend gewinnt die Kontrastmittelsonographie aufgrund geringer Invasivität und geringem Aufwand auch in der Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms an Bedeutung. Eine früharterielle Hypervaskularisation eines Herdes bei gleichzeitigem Verlust der Anreicherung in der portalen Phase mit Aussparung des Kontrastmittels in der parenchymatösen Spätphase ist hochgradig verdächtig auf das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms. Die Wertigkeit der Methode ist vergleichbar mit der des MRT.

Bei Risikopatienten (Leberzirrhose, chronische HCV Infektion, Hämochromatose) empfiehlt sich als Screening die vierteljährliche Durchführung einer abdominalen Sonographie in Kombination mit einer AFP-Bestimmung. Einen besonderen Subtyp stellt die fibrolamelläre Variante des HCC (FHCC) dar, die vor allem jüngere Patienten bis zum 40. Lebensjahr betrifft und vorwiegend in einer nicht-zirrhatischen Leber auftritt. Abweichend vom Ultraschallbefund eines hepatozellulären Karzinoms ist hier öfter eine zentrale Narbe zu sehen, selten auch zentrale Verkalkungen, so dass die Unterscheidung eines fibrolamellären HCC von einer fokalen nodulären Hyperplasie (FNH) sehr schwierig sein kann. Die

Bestimmung des AFP im Serum trägt wenig zur Diagnosestellung bei und liegt zumeist nicht im pathologischen Bereich. In der weiteren Diagnostik hat das MRT, ähnlich wie beim hepatozellulären Karzinom, die größte Bedeutung.

Bei vorbestehender Lebererkrankung ist auch bei benignen fokalen Läsionen eine engmaschige Verlaufsbeurteilung dringend zu empfehlen, da über die Sequenz Regeneratknoten, dysplastische Knoten auch manifeste hepatozelluläre Karzinome entstehen können.

Literatur

DGVS S3 Leitlinie. *Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms*. 2013; AWMF-Registernummer: 032/053OL.

von Herbay A, Vogt C, Willers R et al. *Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions*. J Ultrasound Med 2004; 23: 1557–1568.

von Herbay A, Vogt C, Häussinger D. *Differentiation between benign and malignant hepatic lesions: utility of color stimulated acoustic emission with the microbubble contrast agent Levovist*. J Ultrasound Med 2004; 23: 207–215.

von Herbay A, Vogt C, Häussinger D. *Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent levovist: differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver*. Am J Roentgenol 2002; 179: 1273–1279.

Semelka RC, Worawattanakul S, Kelekis NL et al. *Liver lesion detection, characterization, and effect on patient management: Comparison of Single-Phase Spiral CT and current MR techniques*. J Magn Reson Imaging 1997; 7: 1040–1047.

Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. *Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care*. Gastroenterology 2013; 144: 888–90.

Wermke W. *Sonographische Differenzialdiagnose Leberkrankheiten: Lehrbuch und Systematischer Atlas*. Deutscher Ärzteverlag Köln, 2005.

6.37 Zystische Läsionen der Leber und der Gallenwege

Definition

Zystische Läsionen der Leber sind flüssigkeitsgefüllte Strukturen im Leberparenchym. Je nach Ätiologie handelt es sich hierbei um umschriebene, zum Teil abgekapselte Prozesse, die entweder ausschließlich liquide Anteile enthalten oder sowohl liquide Anteile als auch solide Strukturen aufweisen. Ursächlich für zystische Läsionen der Leber ist eine sehr heterogene Gruppe an Erkrankungen, die sich hinsichtlich Pathogenese, Prävalenz und klinischer Manifestation erheblich voneinander unterscheiden. Die meisten dieser Läsionen werden zufällig im Rahmen von bildgebenden Untersuchungen gefunden. Nur wenige dieser Läsionen verursachen klinische Beschwerden und nur selten sind diese mit ernster Morbidität und Mortalität verbunden. Bei großen zystischen Strukturen besteht jedoch ein höheres Risiko, dass es zu klinischen Symptomen durch Komplikationen wie spontane Einblutung, Ruptur in die Bauchhöhle oder den Gallengang, Infektionen oder Kompression von Gallenwegen und/oder Gefäßen kommt.

I. Einfache Leberzysten

Einfache Zysten sind flüssigkeitsgefüllte Strukturen, die bevorzugt im rechten Leberlappen auftreten, vorrangig das weibliche Geschlecht betreffen und vermutlich kongenitalen Ursprungs sind. Charakteristisch ist eine dünne äußere bindegewebige Kapsel, die innen mit einer Epithelschicht ausgekleidet ist. Differentialdiagnostisch müssen sie von neoplastisch und infektiös bedingten Zysten sowie einer Mitbeteiligung der Leber im Rahmen einer polyzystischen Nierenerkrankung (bedingt durch Mutationen im Polycystin-1 bzw. -2 Gen) oder der selteneren, autosomal dominant vererbten, polyzystischen Lebererkrankung (bedingt durch Mutationen im Hepatozystin-Gen bzw. im SEC63-Gen) unterschieden werden.

Symptome/Klinik

Eine klinische Symptomatik findet sich bei einfachen Leberzysten selten und wenn, dann vorrangig bei großen Zysten. Patienten können hierbei einerseits mit Druckgefühl oder Schmerzen im Oberbauch bzw. Übelkeit vorstellig werden. Andererseits kann es auch zur Ausbildung komplizierter Zysten durch Ruptur, Einblutung oder bakterielle Infektion der Zysten, zur Kompression von Gallenwegen mit Cholestase oder sogar Torsion bei gestielter Zyste kommen.

Diagnostik

Die Abgrenzung von einfachen Leberzysten zu differentialdiagnostisch in Frage kommenden Zystadenomen, Zystadenokarzinomen und *Echinococcus*-Zysten kann mitunter schwierig sein. Im Vordergrund der Diagnostik stehen bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und gegebenenfalls MRT. Die größte Bedeutung in Diagnostik und Verlaufsbeurteilung kommt hierbei der sonographischen Untersuchung zu, in welcher sich Leberzysten als echofreie, flüssigkeitsgefüllte, nicht septierte Hohlräume mit kaum wahrnehmbarer Wandstruktur und distaler Schallverstärkung darstellen (siehe Kapitel 7). Einfache epitheliale Zysten reichern kein Kontrastmittel an. Differentialdia-

gnostische Schwierigkeiten bereiten vor allem komplizierte Zysten. Die Gewinnung einer Histologie ist nur in Einzelfällen zur Diagnostik notwendig.

Therapie

Die meisten einfachen Leberzysten bedürfen keiner Therapie. Leberzysten, die größer als 4 cm im Durchmesser sind, sollten im Verlauf beobachtet werden. Bei Größenprogress sollte vor allem an ein Zystadenom oder Zystadenokarzinom gedacht werden, da einfache Leberzysten kaum an Größe zunehmen. Einfache Zysten bedürfen nur der Therapie, wenn sie den Patienten beeinträchtigen, Komplikationen entwickeln oder durch z. B. Randständigkeit ein hohes Risiko für Komplikationen haben. Prinzipiell stehen die folgenden therapeutischen Optionen zur Verfügung:

- Punktion und Aspiration
- Interne Drainage durch Anlage einer Zystojejunostomie
- Laparoskopische Eröffnung
- Resezierende Verfahren

Im Gegensatz zur laparoskopischen Eröffnung ist die Punktion und Sklerosierung von Leberzysten in den meisten Studien mit einer hohen Rezidivrate behaftet, so dass die laparoskopische Eröffnung von Zysten bei Zugänglichkeit derselben in den meisten Fällen die Methode der Wahl ist.

II. Hepatobiliäre Zystadenome

Hepatobiliäre Zystadenome sind seltene zystische Tumore der Leber und als Rarität auch der extrahepatischen Gallenwege. Sie treten vorrangig bei Frauen mittleren Alters auf, sind vornehmlich im rechten Leberlappen lokalisiert und fallen durch ein vergleichsweise rasches Größenwachstum auf.

Symptome/Klinik

Der Befund ist zumeist ein Zufallsbefund. Berichtet wird jedoch auch von, in manchen Fällen seit Jahren, bestehenden Schmerzen bzw. Druckgefühl im rechten Oberbauch und selten Gewichtsverlust bei Inappetenz/Übelkeit.

Diagnostik

Sonographisch imponieren Zystadenome als im Verlauf größenprogrediente zystische Strukturen mit irregulär verdickter Wandstruktur und gelegentlich intraluminal echoreichen Strukturen bzw. Septen. Ein Kontrastmittelultraschall kann zur Beurteilung der Gefäßversorgung der Raumforderung hilfreich sein, da zystische Läsionen ohne Vaskularisation am ehesten benigne sind. Eine arterielle KM-Anreicherung in der Zystenwand findet sich häufiger bei Zystadenokarzinomen. Zystadenome (allerdings auch Zystadenokarzinome) weisen oftmals eine KM-Anreicherung durch Vaskularisation ihrer Septen in der arteriellen Phase des Kontrastmittelultraschalls auf. In der venösen Phase findet sich dann eine verminderte KM-Anreicherung, so dass das entsprechende Areal hypointens erscheint. Die Abgrenzung zu Zystadenokarzinomen bzw. komplizierten Zysten ist oftmals durch alleinige Bildgebung nicht möglich und erfordert die histologische Abklärung.

Therapie

Die chirurgische Enukleation ist die Therapie der Wahl, da ein Übergang in ein Karzinom in etwa 15–20 % der Fälle berichtet ist. Bei der Enukleation ist auf möglichst vollständige Entfernung zu achten, da es bei Verbleib von residuellen Adenomanteilen in der Regel rasch zu einem Rezidiv kommt.

III. Zystadenokarzinome

Zystadenokarzinome der Leber entstehen wahrscheinlich durch maligne Transformation von Zystadenomen. Sie sind oft multilokulär, in der Bildgebung zumeist aber nur schwierig von Zystadenomen, die ebenfalls multilokulär vorkommen können, abzugrenzen. Auch hier erfolgt die definitive Diagnostik histologisch. Die Therapie dieser seltenen Tumore erfolgt, wenn durchführbar, wie bei anderen Malignomen der Leber auch durch eine Teilresektion betroffener Lebersegmente. Inwieweit nicht-chirurgische Therapieverfahren wie Chemotherapie oder Bestrahlung einen Effekt haben, ist nicht untersucht.

IV. Echinococcus-Zysten

Larvenstadium des *Echinococcus granulosus*, das stadienabhängig sonographisch als flüssigkeitsgefüllte, partiell septierte Struktur imponiert und durch eine echogene Membran des Parasiten begrenzt. Zu Pathogenese, klinischer Symptomatik, Diagnostik und Therapie sei auf das Kapitel 9.22 verwiesen.

V. Zilien-tragende hepatische Vorderdarmzyste

Seltene solitäre benigne zystische Läsion der Leber, die vor allem subkapsulär in Segment IV (aber auch Segment V und VIII) vorkommt. Es handelt sich um embryonale Malformationen, die histologisch Bronchialepithelien (ohne Knorpelanteile) ähneln. In seltenen Fällen ist eine maligne Transformation in ein Plattenepithelkarzinom beschrieben worden. Daher sollten Zysten mit einer Größe > 4 cm oder atypischen soliden Anteilen bzw. einem Größenprogress in der Verlaufskontrolle einer Resektion zugeführt werden.

VI. Primäres Plattenepithelkarzinom

Primäre Plattenepithelkarzinome, die von Leberzysten ausgehen, welche durch ein geschichtetes Plattenepithel begrenzt sind. Soweit der auf einige Fallberichte begrenzten Literatur zu entnehmen, ist die Prognose dieser Tumoren infaust. Auch hier besteht die einzige therapeutische Option, wenn möglich, in der Resektion betroffener Segmente.

VII. Lebermetastasen

Lebermetastasen anderer Karzinome (Karzinome des Ovars, des Pankreas bzw. der Nieren; neuroendokrine Karzinome) können vereinzelt als zystische Läsionen imponieren, die von primär von der Leber ausgehenden Tumoren abgegrenzt werden müssen.

VIII. Traumatische intrahepatische Läsionen, intrahepatische Biliome bzw. intrahepatische Infarkte

können ebenfalls zystische Läsionen der Leber bedingen.

IX. Biliäre Zysten

Biliäre Zysten sind zystische Aufweitungen der Gallengänge, die vereinzelt oder multipel im gesamten intra- wie auch extrahepatischen Gallenwegsystem auftreten können.

Klassifikation der biliären Zysten (nach Todani):

- Typ I: bis zu 80 % der Fälle, betreffen ausschließlich den extrahepatischen Gallengang.
- Typ II: ca. 2 % der Fälle, sind divertikelartige Aussackungen des extrahepatischen Gallengangs.
- Typ III: ca. 1,4–5 % der Fälle, betreffen den intraduodenalen Anteil des distalen Gallengangs.
- Typ IV: ca. 15–35 % der Fälle, multiple Zysten, wobei Typ IVa durch intrahepatische und auch extrahepatische Zysten gekennzeichnet ist und Typ IVb durch ausschließlich extrahepatische Zysten.
- Typ V: bis zu 20 % der Fälle, intrahepatische Zysten ohne extrahepatische Beteiligung (= Caroli-Syndrom;).

Tab. 6.37.1: Differentialdiagnostischer Algorithmus bei zystischen Leberläsionen. Modifiziert nach Borhani A et al. (AJR 2014; 203: 1192–1204).

Singuläre oder wenige zystische Läsionen (2–10)	
Einfache Zyste (keine Septen, keine soliden Anteile)	Am häufigsten sind einfache, epitheliale Leberzysten. Differentialdiagnostisch kommen in Betracht: <ul style="list-style-type: none"> ■ Zustand nach Trauma/Chirurgie: Biliom, Serom, Hämatom ■ Zustand nach Pankreatitis: Intrahepatische Pseudozyste ■ Subkapsuläre Lokalisation: Zilien-tragende Vorderdarmzyste
Komplexe Zystenstruktur	Epitheliale Zyste mit Einblutung. <ul style="list-style-type: none"> ■ Maligne Erkrankung: Zystische Metastasen ■ Leberzirrhose und Hypervaskularisation mit <i>Washout</i>: HCC ■ Aus Echinococcus Endemie-Gebiet: Echinococcus-Zyste ■ Infekt/Sepsis: Pyogene Abszesse ■ Frau mittleren Alters: Zystadenom, Zystadenokarzinom
Multiple zystische Läsionen (> 10)	
Keine KM-Anreicherung	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patient mit Immunsuppression: Pilzinfektion mit Mikroabszessen, häufig auch Milzbefall ■ Große Zysten, gegebenenfalls gleichzeitig multiple Nierenzysten: Polyzystische Lebererkrankung bzw. polyzystische Nierenerkrankung ■ Kleine, irregulär begrenzte Zysten: Biliäre Hamartome, von Meyenburg Komplex ■ Periportale Lage oder Leberzirrhose: Peribiliäre Zysten
Zentrale KM-Anreicherung (<i>central dot sign</i>)	Caroli-Syndrom

Symptome/Klinik biliärer Zysten

Die Trias von Ikterus (80 %), Oberbauchschmerz und abdominellem Tumor (30–60 %) wird in 11–63 % betroffener Kinder beschrieben, während die Mehrzahl älterer Patienten (50–96 %) sich vorrangig mit chronischen oder intermittierend auftretenden Oberbauchschmerzen vorstellen.

Prognose

Biliäre Zysten haben ein erhöhtes Entartungsrisiko von 10–15 %, welches mit fortschreitendem Patientenalter zunimmt. Etwa 68 % aller cholangiozellulären Karzinome (CCC) bei Patienten mit biliären Zysten entfallen auf Typ I, wohingegen 21 % aller cholangiozellulären Karzinome bei Typ IV Zysten zu finden sind. Typ II und Typ III Zysten haben ein deutlich niedrigeres Entartungsrisiko und machen weniger als 5 % aller CCC Fälle bei biliären Zysten aus.

Therapie biliärer Zysten

- Aufgrund des Entartungsrisikos sollten Typ I und Typ IV Zysten, sofern möglich, komplett chirurgisch entfernt werden, was die Anlage einer biliodigestiven Anastomose zur Folge hat. Bei Typ IV Zysten ist der intrahepatische Teil nicht immer vollständig chirurgisch entfernbar. Diese Patienten sollten aufgrund des Entartungsrisikos mittels Bildgebung überwacht werden.
- Typ II Zysten können chirurgisch reseziert werden.
- Typ III Zysten können endoskopisch durch Sphinkterotomie behandelt werden.

Das Caroli-Syndrom stellt eine Sonderform der biliären Zysten dar, welches durch multifokale, segmentale Erweiterung der großen intrahepatischen Gallenwege, assoziiert mit einer portalen Hypertension bei kongenitaler Leberfibrose, charakterisiert ist. Die Mehrzahl der Fälle unterliegt einem autosomal-rezessiven Erbgang und ist mit dem Auftreten der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) assoziiert. In diesem Falle ist das betroffene Gen *polycystic kidney and hepatic disease 1* (PKHD1), welches für ein im primären Zilium der Cholangiozyten und Tubuluszellen lokalisierte Fibrocystin kodiert, betroffen. Seltener ist das Caroli-Syndrom mit der autosomal-dominant vererbten polyzystischen Nierenerkrankung assoziiert, wobei sich die zugrundeliegenden genetischen Varianten im Polycystin-1 (PKD1) oder Polycystin-2 (PKD2) Gen finden. Beide Proteine sind ebenfalls im primären Zilium von Cholangiozyten und Tubulusepithelzellen lokalisiert.

Die zystischen Aussackungen der Gallenwege beim Caroli-Syndrom können diffus die gesamte Leber betreffen oder auf einen Leberlappen (dann meist links) beschränkt sein.

Symptome/Klinik Caroli-Syndrom

Diese sind durch die biliären Veränderungen sowie die portale Fibrose bedingt:

- Cholestase, Sludge und Konkremente in den zystisch erweiterten Gallenwegen.
- Zeichen der bakteriellen Cholangitis (Ikterus, Fieber, Schmerzen im Bereich des rechten Oberbauchs).
- Symptome der portalen Hypertension wie Aszites, Varizenblutung.

Diagnose Caroli-Syndrom

Die zystische Erweiterung der intrahepatischen Gallenwege bei meist unauffälligem, extrahepatischen Gallengang ist bildmorphologisch in der Sonographie, MRT und Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) sowie dem CT gut darstellbar. Eine Leberbiopsie ist zur Diagnose meist nicht notwendig. Oftmals finden sich zystische Veränderungen in den Nieren.

Therapie des Caroli-Syndroms

- Symptomatisch bei Cholangitis, portaler Hypertension.
- Bei Hepatolithiasis: Endoskopische Entfernung von Steinen mittels endoskopisch-retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTC), bei Sludge und kleinen Steinen sowie zur Rezidivprophylaxe kann eine medikamentöse Litholyse mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) versucht werden.
- Gegebenenfalls Hemihepatektomie sofern nur ein Leberlappen betroffen ist.
- Gegebenenfalls Lebertransplantation, insbesondere bei diffusem Befall und Leberzirrhose.

Die Prognose wird durch das erhöhte Risiko für die Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms (7–15 % der Fälle), durch die Schwere des Leberschadens sowie die Schwere der begleitenden Nierenerkrankung bestimmt.

Literatur

- Borhani AA, Wiant A, Heller MT. *Cystic Hepatic Lesions: A Review and an Algorithmic Approach*. AJR 2014; 203: 1192–1204.
- Bakoyiannis A, Delis S, Triantopoulou C et al. *Rare cystic liver lesions A diagnostic and managing challenge*. World J Gastroenterol; 2013; 19: 7603–7619.
- Wermke W. *Sonographische Differenzialdiagnose: Leberkrankheiten*. Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 2006.
- Claudon M, Dietrich CF, Choi BI et al. *Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2012*. Ultrasound Med Biol 2013; 39: 187–210.
- Yonem O, Bayraktar Y. *Clinical characteristics of Caroli's disease*. World J Gastroenterol 2007; 13: 1930–1933.
- Ros E, Navarro S, Bru C et al. *Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome*. Lancet 1993; 342: 404–406.
- Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH. *Choledochal cysts: part 1 of 3: classification and pathogenesis*. Can J Surg 2009; 52: 434–440.
- Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH. *Choledochal cysts. Part 3 of 3: management*. Can J Surg 2010; 53: 51–56.
- Todani T, Watanabe Y, Toki A et al. *Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture*. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003; 10: 340–344.
- Todani T, Watanabe Y, Narusue M et al. *Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst*. Am J Surg 1977; 134: 263–269.

6.38 Leberzelladenome

Definition

Leberzelladenome sind gutartige epitheliale Neoplasien. Sie entstehen durch monoklonale Proliferation von Hepatozyten und können durch Steroide wie orale Kontrazeptiva und anabole Steroide sowie Antiöstrogene induziert werden. Sie kommen insbesondere bei jungen Frauen vor. Ferner treten sie gehäuft bei Patienten mit Glykogenosen vom Typ 1a und 3 (siehe Kapitel 10.7) und beim familiären Diabetes mellitus (Typ 1 und *Maturity Onset Diabetes of the Young* [MODY]-Typ 3) auf.

Einteilung

Man unterscheidet nach molekularen und immunhistochemischen Markern folgende vier Typen von Adenomen (Klassifikation nach Bioulac-Sage *et al.* 2009):

- HNF1 α -mutierte Adenome (30–40 %)
- Inflammatorische Adenome (40–50 %)
- β -Catenin-mutierte Adenome (10–15 %)
- Unklassifizierbare Adenome (10 %)

HNF1 α -mutierte Adenome (H-HCA)

Der Hepatozytenkernfaktor 1 α (HNF1 α) ist ein Transkriptionsfaktor, der eine Rolle in der Leberentwicklung, der Differenzierung von Hepatozyten sowie im Glukose- und Lipid-Stoffwechsel spielt. HNF1 α -mutierten Adenomen liegen meist somatische, d. h. im Laufe des Lebens erworbene Mutationen im HNF1 α -Gen zugrunde. Gelegentlich haben die Patienten aber bereits angeborene heterozygote Mutationen im HNF1 α -Gen. Solche Mutationen prädisponieren für die Entwicklung von Adenomen in der Leber. Bei diesen Patienten finden sich häufig zugleich mehrere Adenome in der Leber bis hin zur Adenomatose, d. h. dem Vorliegen von mehr als 10 Leberadenomen. Ferner sind angeborene Mutationen im HNF1 α -Gen assoziiert mit einem Diabetes mellitus vom Typ MODY-3. Durch die Inaktivierung des HNF1 α wird die Expression von *liver fatty acid-binding protein* (LFABP) in den Hepatozyten spezifisch herunterreguliert. Die LFABP-Immunfärbung hat sich daher als Marker für die Klassifizierung von HNF1 α -mutierten Adenomen etabliert, mit einer Spezifität und Sensitivität von jeweils 100 %. Während sich normale Hepatozyten stark anfärben, zeigen die Hepatozyten in einem HNF1 α -mutierten Adenom keine LFABP-Färbung. HNF1 α -mutierte Adenome bieten makroskopisch den typischen Aspekt eines fettreichen Knotens. Histologisch sind die Hepatozyten massiv mit Fetttröpfchen beladen. HNF1 α -mutierte Adenome entarten nicht (im Gegensatz zu B-HCA, den β -Catenin-mutierten Adenomen), können aber spontan bluten, vor allem bei Größen von mehr als 5 cm und bei kapselnaher Lage. Eine Regression von HNF1 α -mutierten Adenomen nach Absetzen von oralen Kontrazeptiva ist möglich. In jedem Fall sollten orale Kontrazeptiva abgesetzt werden, um eine weitere Größenzunahme der Adenome zu verhindern.

Inflammatorische Adenome (I-HCA)

Inflammatorische Adenome sind assoziiert mit Adipositas und Alkoholkonsum. Molekularbiologisch liegt diesen Adenomen eine Aktivierung des IL-6 und damit des JAK/STAT-

Signalweges zugrunde. Es zeigt sich in den Hepatozyten eine Überexpression von C-reaktivem Protein (CRP) und Serumamyloid A (SAA). Durch die Überexpression dieser Proteine kann labor diagnostisch das Bild einer systemischen Entzündungsreaktion entstehen und sogar eine inflammatorische Anämie (*anemia of chronic disorders*, ACD) induziert werden. Makroskopisch und histologisch zeigen sich eher fettarme Knoten (im Gegensatz zu den H-HCA). Bis zu 35 % der inflammatorischen Adenome können aber auch verfettet sein, so dass dies nicht spezifisch ist. Histologisch sind inflammatorische Adenome durch ihren Gefäßreichtum mit dystrophen wandverdickten Arterien, welche von Entzündungszellen umgeben sind, gekennzeichnet. Ferner zeigen sich eine sinusoidale Dilatation und Pseudo-Portaltrakte. Die weiten Gefäße sind ursächlich dafür, dass dieser Adenotyp das höchste Blutungsrisiko aufweist, vor allem bei inflammatorischen Adenomen mit einer Größe > 5 cm. Immunhistochemisch sind inflammatorische Adenome durch eine starke Überexpression von Amyloid A und CRP gekennzeichnet. Beachtenswert ist, dass inflammatorische Adenome früher fälschlicherweise als ein besonderer Typ von fokal nodulärer Hyperplasie (FNH) eingeordnet wurden (sogenannte „teleangiektatische FNH“). Erst durch moderne molekularbiologische und immunhistochemische Untersuchungen ist die Klassifikation dieser Läsionen als Adenome möglich geworden. Der Befund einer „teleangiektatischen FNH“ in älteren Pathologie-Befunden sollte also Anlass geben, die Diagnose zu überprüfen.

β-Catenin-mutierte Adenome (B-HCA)

In β-Catenin-mutierten Adenomen (B-HCA) kommt es durch somatische Mutationen im β-Catenin-Gen (CTNNB1) zu einer Aktivierung des Wnt-Signalweges und damit zu einer monoklonalen hepatozytären Proliferation. Es besteht dabei keine Koinzidenz mit Mutationen im HNF1A-Gen. Die Bildung von β-Catenin-mutierten Adenomen kann ebenfalls durch Hormone induziert werden. Hierbei sind insbesondere anabole Steroide bei Athleten und das früher bei Frauen zur Therapie der Endometriose verwendete Testosteron-Derivat Danazol zu nennen. β-Catenin-mutierte Adenome entwickeln sich besonders häufig in Lebern von Patienten mit einer Glykogenose vom Typ Ia, wobei bei diesen Patienten auch inflammatorische Adenome in der Leber auftreten können. Besonders beachtet werden muss, dass β-Catenin-mutierte Adenome maligne entarten können, also die Tendenz zeigen in hepatozelluläre Karzinome (HCC) zu entdifferenzieren.

Immunhistochemisch zeigen β-Catenin-mutierte Adenome in der Glutaminsynthetase-Färbung eine starke diffuse Anfärbung. Die starke Glutaminsynthetase-Expression erklärt sich dadurch, dass diese ein transkriptionelles Ziel von β-Catenin ist. B-HCA können auch positiv auf β-Catenin gefärbt werden, allerdings kann diese β-Catenin-Färbung nur fokal positiv sein und daher in kleinen Proben (Nadelbiopsie) falsch negativ sein. Es sind daher molekularbiologische Untersuchungen zum sicheren Ausschluss von β-Catenin-Mutationen nötig. Beachtet werden muss außerdem, dass ca. 50 % der β-Catenin-mutierten Adenome Eigenschaften inflammatorischer Adenome zeigen (iB-HCA).

Männer entwickeln grundsätzlich nur selten Leberzelladenome. Wenn aber bei männlichen Patienten Adenome in der Leber vorliegen, dann handelt es sich meist um β-Catenin-mutierte Adenome. Aufgrund der hohen Entartungstendenz sollte bei Männern da-

Tab. 6.38.1: Varianten hepatozellulärer Adenome (HCA). Tabelle modifiziert nach Farkas et al. Z Gastroenterol 2011, 49: 3–13.

HCA Variante	Molekularer Mechanismus	Häufigkeit	Geschlecht, Phänotyp, Genese	MRT-Merkmale	Komplikationen	Therapie
HNF1 α -mutierte Adenome (klassisch, „fatty“)	HNF1 α Mutation, Expressionsverlust von LFABP.	30–40 %	Zumeist weiblich, MODY DM, Ovulationshemmer, fam. Adenomatose.	Homogen, intratumorales Fett.	Blutung möglich v. a. bei Größe > 5 cm. Keine maligne Entartung.	Hormonentzug, nicht resezierte Adenome oft stationär oder rückläufig.
β -Catenin-mutierte Adenome (atypisch)	β -Catenin Mutation, nukleäre Akkumulation von β -Catenin, Überexpression der Glutaminsynthetase.	10–15 %	Männlich, Androgene, Glykogenosen.	Kapsel, heterogen und KM-Enhancement.	Blutung möglich v. a. bei Größe > 5 cm. Häufig maligne Entartung (ca. 40 %).	Resektion. Wenn nicht resektabel: Transplantation.
Inflammatorische Adenome (früher: teleangiektatisches FNH)	Überexpression von inflamm. Proteinen (CRP, SAA2), ILST 6 Mutation.	40–50 %	Zumeist weiblich, hoher BMI, Steatosis hepatis, Ovulationshemmer.	Abnormale Signalintensität in T2, heterogen in T1, pers. KM Enhancement in Spätphase.	Hohes Blutungsrisiko, v. a. bei Größe > 5 cm. Selten maligne Entartung (2–3 %).	Hormonentzug, Resektion wenn \geq 5 cm. Komplikationen vermutlich eher mit Größe assoziiert als mit Anzahl.
Unklassifizierbare Adenome	Unbekannt.	10 %	weiblich, Ovulationshemmer.	Unspezifisch.	Blutung möglich. Keine maligne Entartung.	Hormonentzug, Resektion wenn \geq 5 cm, Verlaufskontrolle.

her grundsätzlich eine Resektion von Leberzelladenomen erfolgen. Beachtet werden muss auch, dass bereits kleine Adenomknoten maligne entarten können (iB-HCA, B-HCA).

Adenomatose

Von einer Adenomatose der Leber wird beim Vorhandensein von mehr als 10 Leberzelladenomen in einem ansonsten unauffälligen Leberparenchym gesprochen. Häufig finden sich erhöhte γ GT- und AP-Werte im Serum. Während früher angenommen wurde, dass es sich bei der Adenomatose der Leber um eine andere Entität als beim singulären Leberzelladenom handelt, wird heute davon ausgegangen, dass es sich um verschiedene klinische Ausprägungsformen auf dem Boden der gleichen genetischen Veränderungen handelt. Die möglichen Komplikationen entsprechen den Risiken der jeweiligen oben genannten Adenom-Subtypen.

Unterschiede zwischen fokal nodulärer Hyperplasie (FNH) und Leberzelladenomen

Leberzelladenome können spontan intra- und bei vor allem bei kapselnaher Lage auch nach extrahepatisch bluten. Das Risiko steigt vor allem bei Adenomen mit einer Größe ≥ 5 cm deutlich an. FNH haben hingegen kein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Nachweis von Adenomen ≥ 5 cm sollten diese daher operativ entfernt werden, mit Ausnahme von Kontrazeptiva-induzierten Adenomen („Pillenadenome“, H-HCA). Selbst sehr große FNH müssen hingegen nicht grundsätzlich operativ entfernt werden. Dies ist nur in seltenen Fällen erforderlich, in denen sie allein durch ihre Größe und Kompressionseffekte auf umgebendes Gewebe oder Organe symptomatisch werden.

Adenome entstehen auch ohne den Einfluss exogener Hormone, treten aber unter Hormonsubstitution häufiger auf und können dann nach Absetzen der Hormone eine Rückbildung zeigen. Insbesondere HNF1 α -mutierte Adenome wachsen unter dem Einfluss von Kontrazeptiva und können sich nach deren Absetzen auch wieder zurückbilden. In Fällen von HNF1 α -mutierten Adenomen, die unter Therapie mit oralen Kontrazeptiva aufgetreten sind, kann nach sorgfältiger Abwägung des Risikos der Verlauf nach Absetzen der Kontrazeptiva beobachtet werden, da hier eine relevante Regredienz der Adenomgröße über mehrere Monate zu erwarten ist. Das Wachstum von fokal nodulären Hyperplasien wird nach neuen Studien hingegen nicht durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva beeinflusst. Patientinnen mit einer fokal nodulären Hyperplasie können also ihre Therapie mit oralen Kontrazeptiva fortführen.

Literatur

- Wermke W. *Sonographische Differenzialdiagnose Leberkrankheiten: Systematischer Atlas*. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2005.
- Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. *Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care*. *Gastroenterology* 2013; 144: 888–902.
- Bioulac-Sage P. *Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience*. *Hepatology* 2009; 50: 481–489.

6.39 Fokal noduläre Hyperplasie

Definition und Einleitung

Die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) ist eine gutartige solide Leber Raumforderung. Sie ist nach dem Hämangiom die zweithäufigste gutartige Leber Raumforderung mit einer Häufigkeit von 0,3–0,9 %. Eine fokal noduläre Hyperplasie tritt bei Frauen 5 bis 12-mal häufiger auf und wird gewöhnlich in der dritten bis vierten Lebensdekade diagnostiziert. Sie tritt in bis zu einem Drittel der Fälle multipel auf. Die fokal noduläre Hyperplasie ist sehr gefäßreich. Die pathophysiologische Grundlage einer fokal nodulären Hyperplasie ist typischerweise eine präexistente aberrante Leberarterie mit einem weiten Lumen und einem geschlängelten Verlauf, welche zu einer starken Perfusion einer umschriebenen Region in der Leber führt. Diese regionale Hyperperfusion setzt durch Shear-Stress-induzierte Mechanismen einen Proliferationsreiz, der eine lokale polyklonale hepatozytäre Proliferation induziert (im Gegensatz zu der monoklonalen Proliferation bei einem Leberzelladenom). In der Folge entsteht ein von den Hepatozyten abstammendes tumorartiges Gebilde. Die fokal noduläre Hyperplasie stellt damit keine echte Neoplasie da.

Insbesondere in den klassischen schnittbildgebenden Verfahren wie CT und MR kann es mitunter sehr schwierig oder unmöglich sein, eine fokal noduläre Hyperplasie von einem Adenom oder einer malignen Raumforderung zu unterscheiden.

Morphologie und Histologie

Eine fokal noduläre Hyperplasie stellt eine knotige Hyperplasie von Lebergewebe dar. Sie besteht aus echoarmen Parenchymknoten, die durch reflexogene Septen separiert werden. Dadurch entsteht ein heterogenes makroskopisches Schnittbild mit sternförmiger Schnittfläche. Fokal noduläre Hyperplasien weisen im Gegensatz zu Adenomen keine Kapsel auf. Es finden sich vaskuläre Malformationen, typischerweise mit einer zentralen dickwandigen Arterie und arteriovenösen Fisteln. Mikroskopisch zeigen sich Mikroknoten mit Hepatozyten in zwei- bis dreischichtigen Formationen und Gallengangsproliferate, die durch Metaplasie aus diesen hervorgehen. Es zeigt sich eine mikroskopische Cholestase, welche die typische Erhöhung der γ GT bei Patienten mit einer fokal nodulären Hyperplasie erklärt. In der Immunhistochemie zeigt die Glutaminsynthetase-Färbung eine landkartenartige Verteilung. Besonders wichtig ist die Unterscheidung der FNH von Adenomen. Insbesondere ist zu beachten, dass durch neue molekularbiologische Methoden eine Kategorie, die früher als „teleangiektatische FNH“ bezeichnet wurde, inzwischen als Adenom klassifiziert wird.

Einteilung

Bei einer typischen fokal nodulären Hyperplasie zieht eine zuführende ektatische Arterie in das Zentrum der Läsion (Typ 1 nach Wermke). Dort verzweigt sie sich speichenförmig („Radspeichermuster“ in der Duplexsonographie). Typisch sind konfluierende Bindegewebssepten, die in etwa 80 % der Fälle vorliegen. In manchen fokal nodulären Hyperplasien teilt sich die zuführende Arterie bereits am Rand der Läsion auf. Diesen exzentrischen Verzweigungstypus bezeichnet man als Typ 2 nach der aktuellen Klassifikation von Wermke (zuvor 1b).

Sonographie

In der Grauwertsonographie zeigt sich in der Regel eine etwa 1–6 cm große, lobulierte und scharf begrenzte Läsion, welche häufig echoarm oder isoechogen und dann kaum vom umgebenden Parenchym abgrenzbar ist. Die Läsion hat keine Kapsel. Die Echogenität einer FNH wird durch ihren Vernarbungsgrad und den Lipidgehalt des umgebenden Leberparenchyms beeinflusst. In einer Fettleber kann sich eine FNH durch die hohe Echogenität des umgebenden Leberparenchyms im Verhältnis dazu besonders echoarm darstellen. In der farbkodierten Duplexsonographie kann häufig ein speichenförmiges Perfusionsmuster dargestellt werden.

In der KM-Sonographie zeigt sich in der arteriellen Phase eine Hyperperfusion mit meist zentrifugaler (Typ 1) oder vom einem Randgefäß (Typ 2) ausgehender Anflutung. In der Spätphase sind fokale noduläre Hyperplasien meistens weiterhin mit Kontrastmittel angereichert und hyper- bis isokontrastiert im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym. Ein Wash-Out-Phänomen liegt typischerweise nicht vor (klassischer Subtyp a), kann aber gelegentlich vorkommen (Subtyp b), und dann die Abgrenzung gegenüber Malignomen erschweren, so dass häufiger eine Histologie zur Diagnosesicherung erforderlich ist.

Gegen eine fokale noduläre Hyperplasie sprechen ein peritumorales Ödem, Nekrosen, Einblutungen, Verkalkungen, Infarkte oder das Vorhandensein einer Kapsel. Auch sehr große FNH (> 10 cm) kommen nur selten vor. Eine FNH kann in ihrem natürlichen Verlauf sowohl wachsen als auch schrumpfen. Bei sehr großen Raumforderungen oder einem relevanten Größenprogress einer als FNH diagnostizierten Leberraumforderung sollte die Diagnose daher besonders kritisch überprüft werden. Da Kalzifikationen in einer fokalen nodulären Hyperplasie nur selten vorkommen, sollte bei Vorliegen von multiplen Verkalkungen in einer Raumforderung differentialdiagnostisch ein Malignom ausgeschlossen werden und insbesondere auch an das Vorliegen eines fibrolamellären Karzinoms gedacht werden.

Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, insbesondere bei bereits vorliegender Zirrhose sowie bei Hämochromatose-Patienten ist vor allem die Abgrenzung zu hochdifferenzierten hepatozellulären Karzinomen (G1) schwierig, da diese in der arteriellen Anflutung ebenfalls hyperperfundiert sind und in der Spätphase typischerweise auch kein (für Tumoren ansonsten typisches) Wash-Out-Phänomen zeigen. Das Wash-Out-Phänomen zeigt sich erst bei hepatozellulären Karzinomen (HCC), die zunehmend entdifferenziert sind (G2 und G3-HCC).

FNH-Typen

- 1a: Zentrales Perfusionsmuster, kein Wash-out
- 1b: Zentrales Perfusionsmuster, Wash-out in der Spätphase
- 2a: Randständiges Perfusionsmuster, kein Wash-out
- 2b: Randständiges Perfusionsmuster, Wash-out in der Spätphase

In aktuellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Wachstum der FNH durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht wesentlich beeinflusst wird. Niedrig-dosierte orale Kontrazeptiva müssen daher nicht pausiert werden. Frauen mit einer fokalen nodulären

Hyperplasie können und dürfen schwanger werden. Es sollte aber während der Schwangerschaft eine sonographische Kontrolle der FNH erfolgen. Eine Voraussetzung für dieses Vorgehen ist eine klare Klassifizierung als FNH nach MRT, kontrastverstärkter Ultraschall-Untersuchung (CEUS) oder Histologie. Die Unterscheidung zwischen einer fokal nodulären Hyperplasie und einem Adenom ist insbesondere wichtig, da vor allem größere Adenome (d. h. > 5 cm) spontan bluten können, wohingegen eine Einblutung in eine FNH die Ausnahme darstellt.

Literatur

- Wermke W. *Sonographische Differenzialdiagnose Leberkrankheiten: Systematischer Atlas*. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2005.
- Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. *On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver*. *Hepatology* 1985;5: 1194–1200.
- Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. *Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care*. *Gastroenterology* 2013; 144: 888–902.
- Mathieu D, Kobeiter H, Cherqui D et al. *Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver*. *Lancet* 1998; 352: 1679–1680.

6.40 Gallensteinleiden, Cholezystitis und Cholangitis

Gallensteinleiden

Definitionen

Die Cholezystolithiasis und Choledocholithiasis beschreiben das Vorkommen von Gallensteinen in der Gallenblase bzw. den Gallengängen.

Epidemiologie/Ätiologie/Pathogenese

Die Prävalenz der Cholezystolithiasis liegt in westlichen Ländern bei 10–20 % und steigt mit zunehmendem Lebensalter an. In Deutschland handelt es sich bei über 90 % der Gallensteine um reine oder gemischte Cholesterinsteine. Bilirubinsteine (schwarze Pigmentsteine) finden sich gehäuft bei Patienten mit chronischen hämolytischen Anämien.

Als Risikofaktoren für die Gallensteinbildung gelten die „5Fs“: „female, forty, fertile, fair, fat“. Man geht davon aus, dass etwa 25 % des Risikos durch eine genetische Prädisposition verursacht werden, so dass zu den 5Fs „family“ hinzugefügt werden kann (siehe Tab. 6.40.1). Häufige genetische Varianten, die das Risiko für die Entstehung von Gallensteinen mehr als verdoppeln, finden sich in den Genen des Cholesterintransporters ABCG8 (p.D19H) und der Promotorregion der UDP-Glucuronosyltransferase UGT1A1. Letztere ist auch Ursache des Morbus Meulengracht, der durch eine unkonjugierte milde Hyperbilirubinämie gekennzeichnet ist. Gemeinsam sind die ABCG8 und die UGT1A1 Varianten für etwa 20 % des erblichen Gallensteinrisikos verantwortlich. Seltener genetische Ursachen sind Mutationen in den Genen, die für den hepatischen Phospholipidtransporter ABCB4 (MDR3), den Gallensalztransporter ABCB11 (BSEP), den nukleären

Gallensalzrezeptor NR1H4 (FXR), das Schlüsselenzym der Gallensalzsynthese CYP7A1 oder Apolipoprotein B (APOB) kodieren und damit die Konzentration von Phospholipiden, Gallensalzen und Cholesterin in der Galle maßgeblich beeinflussen. Mutationen im Cholezystokininrezeptor-1 (CCKAR), die zu einer Hypomotilität der Gallenblase führen, sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Gallensteinentwicklung verbunden. Auch Patienten mit Mukoviszidose haben ein deutlich erhöhtes Gallensteinrisiko (ca. 15–20 % Prävalenz). Pathogenetische Faktoren sind eine hohe Gallelithogenität (ausgedrückt durch den lithogenen Index, d. h. ein relatives Überwiegen von Cholesterin gegenüber Gallensalzen und Phospholipiden), das Überwiegen von kristallisationsfördernden Faktoren in der Galle (Nukleationsfaktoren) und eine Hypomotilität der Gallenblase.

Diagnose

Cholezystolithiasis: Sonographie

Die Oberbauchsonographie ist bei Konkrementen > 2 mm mit einer Sensitivität von > 95 % in der Diagnostik die Methode der ersten Wahl. Schallkopf 3–5 MHz oder 7,5 MHz. Die Beurteilung kann bei folgenden Konstellationen erschwert sein:

- Mit Steinen gefüllte Gallenblase oder verkalkte Gallenblasenwand ohne erkennbares Lumen
- Kontrahierte Gallenblase nach einer Mahlzeit
- Angelagerte Darmschlingen mit Schallschatten können Konkremente vortäuschen

Therapie

Asymptomatische Cholezystolithiasis

Asymptomatische Patienten mit Gallenblasensteinen benötigen keine spezifische Behandlung (Ausnahmefall: Patienten mit Porzellangallenblase sollten eine Cholezystektomie aufgrund des erhöhten Malignomrisikos erhalten).

Symptomatische Cholezystolithiasis ohne akute Cholezystitis

Beim Vorliegen von symptomatischen Gallenblasensteinen ohne Cholezystitis besteht in der Regel die Indikation zur elektiven Cholezystektomie, da etwa die Hälfte der Patienten erneute Beschwerden bekommt und auch die Komplikationsrate auf etwa 1–3 %/Jahr ansteigt. Die Cholezystektomie kann meist laparoskopisch durchgeführt werden.

Die Litholyse mit Ursodesoxycholsäure ist wegen der hohen Rezidivrate nach Absetzen der Medikation keine sinnvolle Therapiealternative (prinzipiell nur bei Solitärkonkrementen unter 2 cm Größe oder multiplen Konkrementen unter 5 mm ohne Verkalkungen bei intakter Gallenblasenfunktion möglich).

Cholezystitis

Definition

Die Cholezystitis ist eine akute oder chronische Entzündung der Gallenblasenwand.

Epidemiologie/Ätiologie/Pathogenese

Die akute Cholezystitis ist die häufigste Komplikation des Gallensteinleidens. Sie tritt in 90 % der Fälle im Zusammenhang mit Gallensteinen auf (sog. kalkulöse Cholezystitis). Ur-

Gallensteinleiden, Cholezystitis und Cholangitis

Tab. 6.40.1: Genetische Varianten, die für Gallensteine prädisponieren (Lith-Gene). Modifiziert nach Lamert et al. (J Hepatol 2008; 48: 124–135). Abkürzungen: ASBT, *apical sodium dependent bile acid transporter*; MDR3, *multidrug resistance associated protein 3*; LPAC, *low phospholipid associated cholelithiasis syndrome*; ICP, *intrahepatic cholestasis of pregnancy*; PFIC, *progressive familial intrahepatic cholestasis*; BSEP, *bile salt export pump*; GS, Gallensäuren.

Genname	Genprodukt (Synonym)	Pathomechanismus	Polymorphismus	Assoziierte Erkrankung
Häufige genetische Varianten, die zur Entstehung von Gallensteinen prädisponieren				
<i>ABCG8</i>	Cholesterintransporter	Vermehrte Cholesterinsekretion in die Galle	p.D19H	Sitosterolämie
<i>UGT1A1</i>	UDP-Glucuronosyltransferase	Verminderte Konjugation von Bilirubin	A(TA) ₇ TAA im Promotor der UGT1A1	Morbus Meulengracht (siehe Kap. 6.42)
<i>SLC10A2</i>	Basolateraler Natrium-abhängiger Gallensalztransporter (ASBT)	Reduzierter Gallensalztransport im terminalen Ileum, damit reduzierte enterohepatische Zirkulation	intronische Variante rs95414089, p.A105G	
Seltene genetische Varianten, die das Gallensteinrisiko stark erhöhen				
<i>ABCB4</i>	Hepatischer Phospholipidtransporter (MDR3)	Verminderte Phospholipidsekretion in die Galle		LPAC, ICP, PFIC-3
<i>ABCB11</i>	Gallensalztransporter (BSEP)	Verminderte Gallensalzsekretion in die Galle		ICP, BRIC-2, PFIC-2
<i>NR1H4</i>	Nukleärer Gallensalzrezeptor (FXR)	Veränderte Lipid- und Gallensalzhomöostase, verminderte Expression von BSEP		ICP, PFIC-5
<i>CYP7A1</i>	Cytochrom P450 family 7 subfamily A member 1 (Schlüsselenzym der GS-Synthese)	Reduzierte Gallensalzsynthese aus Cholesterin, reduzierte Gallensalzsekretion in die Galle		Schwere Hyperlipidämie
<i>APOB</i>	Apolipoprotein B	Verstärkte Cholesterinsekretion in die Galle (aufgrund verminderter VLDL Synthese)		Familiäre Hypobeta-Lipoproteinämie (HBL)
<i>CCKAR</i>	Cholezystokin-Rezeptor 1	Reduzierte Gallenblasenmotilität		

sache der akuten kalkulösen Cholezystitis ist in über 90 % der Fälle eine Obstruktion des D. cysticus durch einen Gallenstein. Zusätzlich spielt die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie Lysolecithin, das bei Schädigung der Gallenblasenwand durch Gallensteine freigesetzt wird, eine zentrale Rolle. Infektionen der Gallenblase oder Gallenwege können die Entstehung einer Cholezystitis begünstigen. Häufigste Erreger bei akuter Cholezystitis sind *Escherichia coli*, *Enterococcus spec.*, Klebsiellen und *Enterobacter*.

Die akalkulöse akute Cholezystitis tritt ohne das Vorliegen von Gallensteinen auf, macht etwa 10 % der Fälle von akuter Cholezystitis aus und tritt insbesondere bei kritisch kranken und hospitalisierten Patienten auf. Sie ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert.

Symptome/Klinik

Etwa 75 % der Gallensteinträger sind asymptomatisch. 25 % der Gallensteinträger leiden unter Koliken (bei Passage des Ductus cysticus) mit Schmerzen im rechten Oberbauch, im Epigastrium, welche in die rechte Schulter oder den Rücken ausstrahlen können. Häufig finden sich außerdem unspezifische Symptome wie Blähungen, Übelkeit, Fettunverträglichkeit.

Die akute Cholezystitis äußert sich typischerweise durch konstante und länger anhaltende (> 4–6 Stunden) Schmerzen im rechten Oberbauch oder Epigastrium. Die Schmerzen können in die rechte Schulter oder den Rücken ausstrahlen. Die Beschwerden sind häufig mit Fieber, Übelkeit und Erbrechen assoziiert.

Diagnose

Cholezystitis: Sonographie (siehe Farbtafel 13.24)

Bei der sonographischen Diagnostik der akuten Cholezystitis ist folgendes zu beachten:

- Zeichen der Cholezystitis sind die Verdickung der Gallenblasenwand über 4 mm, Fiederung der Wand (dreischichtige Wand), Flüssigkeit um die Gallenblase.
- Bei Aszites, akuter Hepatitis, Rechtsherzinsuffizienz, Veno-occlusive Disease oder Polyserositis ist die Gallenblasenwand sonographisch häufig verdickt, ohne dass eine Cholezystitis besteht.
- Daher: Immer lokalen Druckschmerz über der Gallenblase prüfen (sonographisch-palpatorisches Murphy-Zeichen, positiver prädiktiver Wert > 90 %; in Zusammenhang mit Wandverdickung positiver prädiktiver Wert > 99 %).

Ein CT ist für die Diagnose einer akuten Cholezystitis normalerweise nicht notwendig, kann aber in Einzelfällen und zur Abklärung assoziierter Komplikationen hilfreich sein. Bei gleichzeitiger Choledocholithiasis (siehe unten) erfolgt zunächst die endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC) mit Sanierung der Gallenwege und mit späterer Cholezystektomie.

Labor

Die Bestimmung von Leukozyten, CRP, alkalischer Phosphatase, γ GT, AST, ALT, Bilirubin, Amylase, Lipase dient bei der akuten Cholezystitis der Abschätzung des Entzündungs-

ausmaßes, der Beteiligung anderer Organe (Choledocholithiasis, Cholestase, Pankreatitis) und vorbestehender Lebererkrankungen.

Sonderfall: Gallengangssteine (siehe unten)

Therapie

Akute Cholezystitis:

Bei akuter Cholezystitis (Druckschmerz im rechten Oberbauch, sonographisch Verdickung und Fiederung der Gallenblasenwand, labordiagnostische Zeichen der akuten Entzündung) besteht die Indikation zur Früh-Operation durch laparoskopische Cholezystektomie vorzugsweise innerhalb von 48 Stunden, maximal bis zu 72 Stunden nach Beginn der Symptomatik. Wird dieses therapeutische Intervall versäumt, ist es günstiger, den Patienten nach antibiotischer Behandlung einer elektiven Cholezystektomie zu unterziehen (4–6 Wochen nach Beginn der Symptomatik). Immer chirurgisches Konsil durchführen! Eine routinemäßige endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC) vor Cholezystektomie wird nicht empfohlen, wenn keine Hinweise auf eine Choledocholithiasis bestehen (siehe unten).

Eine Antibiose ist bei Patienten mit milder Cholezystitis ohne Anhalt für Komplikationen nicht zwingend erforderlich. Bei Anhalt für Bakteriämie, Cholangitis, Abszess und Perforation sollte eine i.v. Antibiose gegeben werden.

Antibiotika bei nicht-septischen Patienten:

Ciprofloxacin 2 × 500 mg oral/Tag, 2. Wahl Ceftriaxon 2 g i.v./Tag

Antibiotika bei septischen Patienten:

Piperacillin/Tazobactam 2–3 × 4,5 g i.v./Tag

2. Wahl Imipenem 3 Tage 3 × 1 g i.v./Tag, dann 3 × 0,5 g i.v./Tag oder Meropenem 3 × 0,5–1 g i.v./Tag

Bei Verdacht auf Choledocholithiasis erfolgt zunächst die ERC mit Sanierung der Gallenwege und späterer Cholezystektomie (möglichst innerhalb von 72 Stunden nach ERC bei akuter Cholezystitis).

Medikamentöse Therapie der Gallenkolik:

N-Butylscopolamin 20–40 mg s.c. oder langsam i.v., Tagesdosis bis 100 mg.

Metamizol 1000 mg als Kurzinfusion i.v. oder Diclofenac 75 mg ret. 1-0-1 oder Indomethacin 100 mg Supp.

Opiate: Pethidin 50–100 mg i.v. als Kurzinfusion.

Choledocholithiasis und Cholangitis

Definition

Gallengangssteine (Choledocholithiasis) kommen meist aus der Gallenblase, können sich aber auch nach Cholezystektomie in den Gallenwegen bilden (z. B. bei genetischer Prädisposition oder Cholangitis). Der Ductus choledochus kann auch durch einen großen Cysticusstein komprimiert und obstruiert werden (Mirizzi-Syndrom), der dann endoskopisch nicht entfernbar ist. Für das weitere Vorgehen ist die Einschätzung wichtig, ob der

Leber und Gallenwege

Stein abgegangen ist (stattgehabte Steinpassage) oder ob noch eine manifeste Choledocholithiasis vorliegt. Cholangitis bezeichnet die Entzündung der Gallenwege.

Ätiologie/Pathogenese

Vgl. Cholezystolithiasis

Symptome/Klinik

Vgl. Cholezystolithiasis, zusätzlich Ikterus, Zeichen der Cholangitis (Fieber, Schüttelfrost, Infektkonstellation im Labor), gegebenenfalls Zeichen der Organmitbeteiligung (biliäre Pankreatitis, Transaminasenerhöhung).

Diagnose

Hinweise auf eine manifeste Choledocholithiasis können sein:

- Erhöhung von Bilirubin, γ GT und AP (aber: auch nach Steinpassage und Pankreatitis nicht-biliärer Genese häufig leichte Erhöhung der Cholestasewerte, andererseits Choledocholithiasis auch möglich bei normalen Werten)
- Cholangitiszeichen (Transaminasenerhöhung, CRP-Anstieg, Leukozytose)
- Anhaltende kolikartige Schmerzen oder Dauerschmerzen im mittleren bis rechten Oberbauch
- Stuhlfärbung und dunkler Urin
- Dilatierter Ductus choledochus (Sonographisch: Normal bis 7 mm, nach Cholezystektomie bis 12 mm Durchmesser)
- Direkter Steinnachweis im Gallengang (gelingt sonographisch relativ selten, CT und orale Endosonographie sind sensitiver)
- Pankreatitis bei Vorliegen einer Cholezystolithiasis
- Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) mit direktem (schattengebende Steine) oder indirektem (KM-Aussparung) Steinnachweis

Therapie

Bei hochgradigem Verdacht (Nachweis von Gallengangssteine in der Sonographie oder sonstigen Bildgebung und erhöhte Cholestaseparameter) auf eine Choledocholithiasis sollte primär eine endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC) durchgeführt werden, da sie die therapeutische Interventionsmöglichkeit mit Papillotomie und Steinextraktion bietet. Bei unklarem Befund sollte zur Diagnostik von Gallengangssteinen vor der ERC zunächst eine orale Endosonographie oder alternativ eine Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) vorgeschaltet werden. Bei Vorliegen einer obstruktiven/steinbedingten Cholangitis oder Cholangiosepsis sollte die ERC umgehend erfolgen. Außerdem soll umgehend eine systemische i.v. Antibiose beispielsweise mit Cetriaxon 2 g i.v./Tag eingeleitet werden.

Bei Cholestasezeichen ohne akute Entzündung Behandlung mit beispielsweise Ciprofloxacin 2×500 mg/Tag oral und ERC baldmöglichst. Die endoskopische Intervention ist bei Zustand nach chirurgischen Interventionen am Magen und oberen Dünndarm häufig erschwert bzw. unmöglich (z. B. bei Y-Roux-Reanastomosierung). Dann muss evtl. der Zugang zu den Gallenwegen mittels perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTC) erfolgen (diese Patienten bei dringender Indikation auch direkt für PTCD aufklären!).

Die MR-Cholangiographie kommt bei fehlender Möglichkeit der ERC wegen anatomischer Gegebenheiten zur Darstellung der Gallenwege in Betracht, bietet aber keine Therapiemöglichkeit.

Bei biliärer Pankreatitis mit persistierender Obstruktion ist die ERC mit Steinextraktion zwingend. Liegt eine biliäre Pankreatitis ohne Anhalt für persistierende Cholestase oder Cholangitis vor (Zustand nach Steinpassage), bringt die frühzeitige ERCP keinen Vorteil (siehe Kapitel 4.7).

Ist die primäre Steinextraktion aus dem Gallengang endoskopisch nicht möglich, sollte eine endoskopische Lithotripsie oder extrakorporale Stoßwellenlithotripsie der Gallengangssteine durchgeführt werden. Eine operative Choledochotomie kann heute selbst bei sehr großen Konkrementen fast immer vermieden werden (hohe Rate späterer Gallengangskomplikationen). Eine begleitende Cholangitis erfordert eine antibiotische Therapie und bei persistierender Obstruktion sind akut Drainage-Maßnahmen durch nasobiliäre Sonde oder Gallengangs-Stent notwendig. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Cholezystolithiasis besteht die Indikation zur Cholezystektomie im Intervall (3–6 Wochen nach abgeklungener Cholangitis). Bei Patienten mit biliärer Pankreatitis und persistierender Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Bauchspeicheldrüse oder Pseudozysten ist es günstiger, die Cholezystektomie aufzuschieben (mindestens 6–8 Wochen nach Symptombeginn), bis die Veränderungen am Pankreas sich entweder rückgebildet haben oder bei der Operation mitversorgt werden können. Bei endoskopisch beseitigter Choledocholithiasis und steinfreier funktionstüchtiger Gallenblase muss keine Cholezystektomie erfolgen.

Gallenblasenpolypen

Polypen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm haben ein erhöhtes Risiko für eine maligne Entartung (ca. 50 % der Polypen > 1 cm weisen Karzinomanteile auf), so dass eine Cholezystektomie empfohlen wird. Bei Polypen < 1 cm wird eine Kontrolluntersuchung mittels Sonographie alle 6 Monate empfohlen. Bei Größenprogredienz der Polypen sollte ebenfalls eine Cholezystektomie erfolgen (insbesondere, wenn Polypen > 6 mm). Bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) und Gallenblasenpolypen jeglicher Größe kann aufgrund des erhöhten Entartungsrisikos ebenfalls eine Cholezystektomie erwogen werden (siehe Kapitel 6.32).

Gallenblasenpolypen erscheinen im Ultraschall als echoreiche wandständige oder gestielte Raumforderungen, deren Lokalisation sich durch Umlagerung des Patienten (oder durch „Durchschütteln“ der Gallenblase mit dem Schallkopf) nicht verändert. Zur Differenzierung von Gallenblasenpolypen und wandständigen Gallensteinen können außerdem der FKDS-Modus und die Kontrastmittel-Sonographie eingesetzt werden, welche bei Gallenblasenpolypen eine Durchblutung nachweisen.

Literatur

Lammert F, Neubrand MW, Bittner R et al. *S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract. Z Gastroenterol* 2007; 45: 971–1001.

- Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G et al. *EASL clinical practice guidelines on the prevention diagnosis and treatment of gallstones*. J Hepatol 2016; 65: 146–181.
- Zakko SF, Afdhal NH. *Acute cholecystitis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis*. In: UpToDate, Waltham, MA 2016.
- Schafmeyer C, Hartleb J, Tepel J et al. *Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from Northern Germany*. BMC Gastroenterol 2006; 6: 36.
- Hirschfield G, Chapman RW, Karlsen T et al. *The Genetics of complex cholestatic disorders*. Gastroenterology 2013; 144: 1357–1374.
- Zimmer V, Lammert F. *Role of genetics in diagnosis and therapy of acquired liver disease*. Mol Aspects Med 2014; 37: 15–34.
- Maurer KJ, Carey MC, Fox JG. *Roles of infection, inflammation, and the immune system in cholesterol gallstone formation*. Gastroenterology 2009; 136: 425–440.
- Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. *Appropriate timing of cholecystectomy in patients with gallstone-associated pancreatitis*. Ann Surg 2004; 239: 741–749.
- Krawczyk M, Stokes CS, Lammert F. *Genetics and treatment of bile duct stones: new approaches*. Curr Opin Gastroenterol 2013; 29: 329–335.
- Lammert A, Miquel JF. *Gallstone disease: From genes to evidence-based therapy*. J Hepatol 2008; 48: 124–135.

6.41 Genetisch bedingte cholestatiche Lebererkrankungen

Eine Anzahl cholestaticher Lebererkrankungen beruhen auf monogenetischen Defekten von Transportproteinen der kanalikulären Membran, von Gallensäuresynthese- oder Gallensäurekonjugationsenzymen sowie von Proteinen der Zell-Zell-Kontakte (*tight junctions*). Zu diesen monogenetischen cholestatichen Erkrankungen gehören:

I. Progressive familiäre intrahepatische Cholestasen (PFIC)

Progressive familiäre intrahepatische Cholestasen (PFIC) sind schwer verlaufende cholestatiche Lebererkrankungen, die autosomal rezessiv vererbt werden und häufig schon im Kleinkindalter zu einer Leberzirrhose führen. PFIC-1 bis -3 stellen die vierthäufigste Ursache für eine neonatale Cholestase in deutschen Kliniken dar (ca. 10 % der Fälle).

Progressive familiäre intrahepatische Cholestasen durch Mutationen in *FIC1*, *BSEP* und *MDR3* (PFIC-1 bis PFIC-3)

- **PFIC-1:** (Synonym: Morbus Byler). Ursächlich sind Mutationen im *familial intrahepatic cholestasis type 1* (*FIC1*; *ATP8B1*), welches als Aminophospholipid-Flippase für die Membranasymmetrie der kanalikulären Membran wichtig ist. *FIC1* transportiert Phosphatidylserin von der äußeren in die innere Schicht der Membran und wirkt damit komplementär zu *MDR3* (siehe unten).

- **PFIC-2:** Zugrunde liegen Mutationen der *bile salt export pump* (BSEP; *ABCB11*), welche Gallensalze von den Hepatozyten in die Galle transportiert. Es sind mittlerweile mehr als 150 Mutationen, die zu einer PFIC-2 führen, bekannt. Mindestens eine der beiden häufigsten PFIC-2 assoziierten BSEP Mutationen p.E297G und p.D482G findet sich bei mehr als 50 % der PFIC-2 Patienten. Viele PFIC-2 assoziierte BSEP Varianten kommen jedoch nur bei einer einzigen Familie vor, so dass bei Verdacht auf PFIC-2 immer das komplette *ABCB11* Gen sequenziert werden muss. Die überwiegende Zahl der PFIC-2-verursachenden BSEP-Mutationen ist mit einem Fehlen des Proteins an der kanalikulären Membran verbunden, so dass die Immunfärbung mit BSEP-spezifischen Antikörpern zur primären Unterscheidung von PFIC-1 und PFIC-2 diagnostisch verwertet werden kann, bevor eine aufwendigere Sequenzierung angeschlossen wird.
PFIC-2 ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). In einer Serie wurden 10 Kinder jünger als 5 Jahre mit PFIC-2 und HCC beschrieben.
- **PFIC-3:** Grundlage sind Mutationen des *multidrug resistance protein 3* (*MDR3*; *ABCB4*), welches als Floppase wirkt und Phospholipide von der inneren in die äußere Schicht der Lipiddoppelmembran transportiert, wo sie durch Gallensalze aus der Membran gelöst werden und in die Galle gelangen. Es existieren einige Mutationen, die trotz der Entwicklung einer PFIC-3 eine normale Lokalisation von *MDR3* in Leberbiopsien zeigen (z. B. S320F, S346I, T424A, V425M, und A953D). Mutationen im *ABCB4* Gen können auch erst bei Jugendlichen oder bei Erwachsenen in Form einer Leberzirrhose auffällig werden (*Late-Onset PFIC-3*).

Bei PFIC-1 bis -3 kommt es zu starkem Juckreiz, Resorptionsstörungen von Fetten und fettlöslichen Vitaminen und zu Gedeihstörungen. Klinisch zeichnet sich PFIC-1 zusätzlich durch das Auftreten extrahepatischer Symptome (Diarrhoe, Pankreatitis, Innenohrschwerhörigkeit) aus, die durch das Vorkommen von *FIC1* in extrahepatischen Geweben erklärt wird. Typischerweise ist die γ GT bei PFIC-1 und -2 trotz einer konjugierten Hyperbilirubinämie nicht erhöht („*low- γ GT-cholestasis/PFIC*“). Gallensalze werden nicht in normaler Konzentration in die Galle sezerniert und somit die Ektoenzyme nicht ausgelöst und Gallengangsepithelien nicht geschädigt.

Phospholipide, Gallensalze und Cholesterin bilden zusammen gemischte Mizellen. Da bei PFIC-3 die Sekretion der Phospholipide in die Galle vermindert ist, können die gemischten Mizellen nicht ausreichend gebildet werden, so dass die Konzentration freier Gallensalze in der Galle erhöht ist. Dadurch kommt es zur Schädigung der Cholangiozytenmembran und zur Erhöhung der γ GT.

Die Lebertransplantation ist eine therapeutische Option, wenn eine Leberzirrhose eingetreten ist. Besteht noch keine Zirrhose, kann eine sog. partielle externe biliäre Diversions-Operation durchgeführt werden. Hierbei wird eine Jejunalschlinge zwischen Gallenblasenfundus und Bauchdecke zur partiellen Ableitung der Galle nach außen angelegt. Dadurch kommt es zur Verminderung der erhöhten Gallensalzspiegel, einer veränderten Gallensalzkomposition und einer möglicherweise damit assoziierten gesteigerten Fettresorption,

verbunden mit einer verbesserten Ernährung und Wachstumsbeschleunigung. Die biliäre Diversions-Operation wird insbesondere bei PFIC-1 und PFIC-2 Patienten angewandt.

Bei PFIC-2 Patienten kann es nach erfolgreicher Lebertransplantation zur erneuten Ausbildung eines PFIC-ähnlichen Krankheitsbildes kommen, der sog. Autoantikörper-induzierten BSEP Defizienz (Autoimmun-BSEP-Defizienz, AIBD). Betroffen sind vor allem PFIC-2 Patienten mit BSEP Mutationen, die zu einem kompletten Verlust des BSEP Proteins in der patienteneigenen Leber geführt hatten. Diese Patienten können nach der Lebertransplantation Antikörper gegen BSEP entwickeln, die in der Transplantatleber die Funktion des BSEP Proteins inhibieren und damit erneut eine progressive Cholestase auslösen.

Bei Patienten mit PFIC-3 wird außerdem eine Ursodesoxycholsäure (UDCA) Therapie empfohlen, die bei bis zu 50 % der Patienten eine Besserung des Phänotyps bewirken und damit eine Lebertransplantation verzögern bzw. verhindern kann.

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase durch Mutationen im *tight-junction protein 2 (TJP2) (PFIC-4)*

- **PFIC-4** stellt eine weitere Form von autosomal-rezessiv vererbter *low- γ GT-cholestasis* dar und kann durch Mutationen im Zell-Zell-Adhäsionsmolekül *tight junction protein 2 (TJP2)* ausgelöst werden. TJP2 wird fast ubiquitär im Körper exprimiert. In der Leber ist das Protein an den Zellkontakten im Bereich der kanalikulären Membran und zwischen den Cholangiozyten lokalisiert. Während in anderen Organen die Zell-Zell-Kontakte durch TJP2 wenig beeinträchtigt erscheinen, kommt es im Bereich der kanalikulären Membran sowie zwischen den Cholangiozyten aufgrund der toxischen Wirkungen von Gallensalzen zur Auflösung dieser Zell-Zell-Kontakte und zur Ausbildung eines schweren Leberschadens. Claudin 1 (CLDN1) bindet an TJP2 im Bereich der Zellkontakte und ist in den Lebern von Patienten mit TJP2-PFIC (PFIC-4) gar nicht oder nur schwach mittels Immunhistochemie zu detektieren, was neben einer Sequenzierung von TJP2 diagnostisch genutzt werden kann. Bei den bisher beschriebenen 14 Patienten trat die Cholestase innerhalb der ersten 6 Lebensmonate (bei 13 Patienten sogar innerhalb von 3 Lebensmonaten) auf und zeigte einen schnell progredienten Verlauf, so dass 10 der Kinder vor Abschluss des 10. Lebensjahres eine Lebertransplantation erhielten.

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase durch Mutationen im *FXR (NR1H4) Gen (PFIC-5)*

- Mutationen im FXR (NR1H4) Gen konnten kürzlich bei 2 Familien mit einer schweren und schnell progredienten Verlaufsform von neonataler Cholestase nachgewiesen werden. Cholestase und Ikterus traten bei allen 4 Kindern direkt nach Geburt bzw. innerhalb von 6 Wochen nach Geburt auf. Labordiagnostisch fand sich eine normale γ GT Aktivität sowie eine Vitamin-K unabhängige Gerinnungsstörung mit erhöhten INR Werten. BSEP, als prototypisches FXR Zielgen, konnte mittels Immunhistochemie in keiner der Lebern detektiert werden, wohingegen MDR3, das schwächer als BSEP durch FXR in seiner Expression reguliert werden kann, in der kanalikulären Hepatozytenmembran nachweisbar war. Die beobachtete Gerinnungsstörung lässt sich durch die FXR-abhängige Regulation der Expression verschiedener Gerinnungsfaktoren sowie von Fibrinogen erklären.

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase durch Mutationen im Myosin 5B (Myo5B) Gen (PFIC-6)

- Mutationen im Myosin 5B Gen sind Ursache einer angeborenen Störung der Enterozyten (*Microvillus Inclusion Disease*, MVID), welche durch therapierefraktäre Diarrhoeen gekennzeichnet ist und oftmals eine Darmtransplantation notwendig macht. Myosin 5B interagiert mit Rab 11, welches für das *Trafficking* von Membranproteinen zwischen dem Golgi Apparat, der apikalen Membran und dem Recycling Endosom von Bedeutung ist. Bei einigen Patienten (ca. 30 %) mit MVID kommt es zur Ausbildung einer intrahepatischen Cholestase, die wahrscheinlich darauf beruht, dass der hepatobiliäre Transporter BSEP nicht korrekt zur kanalikulären Membran sortiert und in diese eingebaut wird. Im Gegensatz dazu ist MRP2 korrekt in der apikalen Hepatozytenmembran nachweisbar. Kürzlich konnten 5 Patienten identifiziert werden, bei denen Mutationen im Myo5B Gen zu einem PFIC-ähnlichen Krankheitsbild ohne Darmbeteiligung geführt haben. Charakteristisch für die Patienten sind hohe Serumgallensäurespiegel sowie eine normale γ GT Aktivität. Der Krankheitsbeginn scheint etwas später (d.h. gegen Ende des ersten oder im ersten Lebensjahr) als bei PFIC-2 Patienten zu liegen und bisher hat auch noch keines der Kinder eine Lebertransplantation benötigt. Als therapeutische Maßnahme wurde bei den bisher beschriebenen Patienten Ursodesoxycholsäure (UDCA) sowie eine externe biliäre Drainage eingesetzt.

Weitere PFIC-ähnliche Krankheitsbilder

Diese können außerdem durch monogenetische Defekte der Gallensäuresynthese und -konjugation, des Proteinsortings innerhalb der Zellen, dem ARC-Syndrom (*Arthrogryposis-Renal Dysfunction-Cholestasis*), der neonatalen Ichthyose und sklerosierenden Cholan-

Tab. 6.41.1: Übersicht über die PFIC Krankheitsbilder. Abkürzungen: AIBD, Autoantikörper-induzierte BSEP Defizienz; IHC, Immunhistochemie; LTX, Lebertransplantation.

	PFIC-1	PFIC-2	PFIC-3	PFIC-4	PFIC-5	PFIC-6
Gen	ATP8B1	ABCB11	ABCB4	TJP2	NR1H4	MYO5B
Protein	FIC1	BSEP	MDR3	TJP2	FXR	Myosin5B
Serum γGT	normal	normal	erhöht	normal	normal	normal
Lebererkrankung	progredient	schnell progredient, erhöhtes HCC Risiko, AIBD Risiko nach LTX	progredient	schnell progredient (10 von 14 Patienten mit LTX, 2 von 14 Patienten verstorben), erhöhtes HCC Risiko (2 von 14 Patienten)	schnell progredient (2 von 4 Patienten mit LTX, 2 von 4 verstorben)	langsam progredient (0 von 5 Patienten mit LTX)
Extrahepatische Manifestation	Diarrhoe Pankreatitis Schwerhörigkeit	keine	nicht bekannt	evtl. neurologische und pulmonale Symptome	Gerinnungsstörung	Diarrhoe
Gallensteinhäufigkeit	nicht erhöht	erhöht (ca. 30 %)	erhöht	unklar	unklar	unklar
Leber IHC	BSEP und MDR3 unauffällig	BSEP reduziert/ fehlend	MDR3 meist unauffällig	TJP2 fehlend, Claudin 1 reduziert	BSEP fehlt	BSEP in subkanalikulären Strukturen

gitis (NISCH-Syndrom) etc. verursacht werden. Diese sind jedoch noch seltener als die oben genannten PFIC-1 bis -3 Subtypen.

II. Benigne rekurrente intrahepatische Cholestase (BRIC) Typ 1 und 2

BRIC-1 und -2 sind in Schüben verlaufende cholestatische Erkrankungen mit asymptomatischen Intervallen. Leitsymptome sind Pruritus und Ikterus. Zirrhosen werden praktisch nicht beobachtet. Ausgelöst werden die Schübe z. B. durch Infekte. Es findet sich häufig eine jahreszeitliche Abhängigkeit der Schübe. Entsprechend der zugrundeliegenden Gendefekte werden bisher zwei Unterformen unterschieden:

- **BRIC-1:** Mutationen von *FIC1* (*ATP8B1*)
- **BRIC-2:** Mutationen von *BSEP* (*ABCB11*)

Während bei BRIC-1 praktisch nie eine Cholelithiasis beobachtet wird, finden sich bei BRIC-2 bei etwa 2 von 3 Patienten Gallensteine. BRIC und PFIC stellen unterschiedlich schwerwiegende Ausprägungen eines kontinuierlichen Krankheitsspektrums dar. Als zugrunde liegende Mutationen finden sich bei BRIC Patienten eher Missense-Mutationen während bei PFIC Patienten gehäuft Deletions-, Frameshift- oder Spleißstellen-Mutationen auftreten. In der Regel finden sich bei PFIC Patienten Mutationen auf beiden Allelen (homozygot oder Compound-heterozygot), während zur Ausbildung eines BRIC das Vorliegen einer Mutation auf einem Allel ausreichend erscheint. Dies erklärt weshalb einige Mutationen sowohl bei BRIC als auch bei PFIC Patienten beschrieben wurden (z. B. *FIC1* p.R952X, p.I661T, p.G892R; *BSEP* p.E297G, p.A570T). Eine spezifische Therapie für BRIC existiert nicht. Therapieoptionen bestehen in der Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDCA) (z. B. 15–20 mg/kg Körpergewicht), Rifampicin (z. B. 2–3 × 150 mg/Tag) zur Enzyminduktion oder Simvastatin (beginnend mit 5 mg abends, Steigerung nach Wirkung) zur Hemmung der Cholesterin-Synthese, als Vorstufe von Gallensalzen.

III. Low phospholipid-associated cholelithiasis (LPAC)

Das LPAC-Syndrom zeichnet sich durch die frühe Manifestation (< 40 Jahre) einer symptomatischen Cholezystolithiasis (Cholesterinsteine), durch die Ausbildung intraduktaler Gallensteine und das Wiederauftreten von Symptomen nach Cholezystektomie aus. Frauen sind etwa dreimal häufiger betroffen als Männer. Frauen mit einem LPAC-Syndrom entwickeln in über der Hälfte auch eine intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP, siehe unten). Die meisten „LPAC-Patienten“ haben erstgradige Verwandte mit einem Gallensteinleiden. Die „biliären Symptome“ der Patienten können durch intraduktale Gallensteine, aber auch mittelbar durch Entzündungen der Gallenwege ausgelöst werden. Charakteristisch sind sonographisch darstellbare hyperechogene Foci in der Leber. Ursächlich sind Mutationen von *MDR3* mit verminderter Sekretion von Phospholipiden in die Galle. Daraus resultiert eine Cholesterin-Übersättigung mit erhöhter Lithogenität der Galle. Therapeutisch kommt die lebenslange Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) in Frage (Studien zur Dosis existieren nicht). Besteht gleichzeitig eine Hyperlipoproteinämie, sind vorzugsweise Statine anstelle von Fibraten einzusetzen.

IV. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP)

Das Leitsymptom der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (ICP) ist der Pruritus. Labordiagnostisch finden sich immer erhöhte Gallensalze, ein Ikterus findet sich nur bei etwa 10–20 % der Patientinnen. Ursächlich können Mutationen von MDR3 sein, die heterozygot (z. B. p.R144X, Q443Tfs5X, V571Dfs16X) oder homozygot (z. B. p.S320F, p.A546D) vorliegen können. Der häufige Polymorphismus p.V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP prädisponiert ebenfalls zur Entwicklung einer ICP. Die Kombination aus MDR3-Mutation und p.V444A hat möglicherweise einen additiven Effekt. Neben Mutationen im MDR3- und BSEP-Gen, wurden außerdem Mutationen in FIC1 und FXR in der Pathogenese der ICP beschrieben. Diagnostik und Therapie siehe Kapitel 6.20.

V. Dubin-Johnson Syndrom (DJS)

Beim Dubin-Johnson Syndrom (DJS) findet sich eine chronische konjugierte Hyperbilirubinämie. Ursächlich sind Mutationen des *multidrug resistance-associated protein 2* (MRP2; *ABCC2*), verbunden mit einer Sekretionsstörung von konjugiertem Bilirubin in die Galle. Die Bilirubinwerte liegen beim Dubin-Johnson Syndrom meist zwischen 2 und 5 mg/dl, selten werden Werte bis 25 mg/dl erreicht. Etwa die Hälfte des Bilirubins ist konjugiert. Es finden sich weder Zeichen einer Hämolyse noch sind die Gallensalzkonzentrationen erhöht. Die Patienten sind bis auf den Ikterus asymptomatisch; die Lebenserwartung ist nicht beeinflusst. Makroskopisch stellt sich eine DJS-Leber dunkel bis schwarz dar, mikroskopisch findet sich Pigment in Lysosomen, welches aus Adrenalin-Metaboliten besteht. Da das Dubin-Johnson Syndrom gutartig und ohne Einschränkung der Lebenserwartung verläuft, ist eine spezifische Therapie nicht notwendig.

VI. Alagille-Syndrom

Dem Alagille-Syndrom liegen in über 90 % der Fälle Mutationen im *JAG1* Gen (ALGS1; Chromosom 20p12) zugrunde. Seltener (5–7 % der Fälle) finden sich Mutationen im *NOTCH2* Gen (ALGS2, Chromosom 1p13) (ca. 1 % der Fälle). Das Alagille-Syndrom wird autosomal dominant vererbt, zeigt aber eine unterschiedlich starke Penetranz. Beide betroffenen Gene (*JAG1* und *NOTCH2*) sind Teil des NOTCH Signalwegs (*JAG1* kodiert für das Protein *JAGGED1*, das als Ligand für verschiedene NOTCH Rezeptoren dient).

Das Alagille-Syndrom ist durch einen Mangel an interlobulären Gallengängen gekennzeichnet, wodurch es bei etwa 90 % der Patienten zu einer chronischen Cholestase kommt. Weitere Charakteristika sind: kardiale Fehlbildungen, insbesondere eine Pulmonalklappenstenose (85 %), sogenannte Schmetterlingswirbelkörper (87 %), Augenveränderungen (sog. Embryotoxon posterius, 88 %) und Gesichtsdysmorphien mit breiter Nasenwurzel, dreieckigem Gesichtsschnitt und zurückliegenden Augenhöhlen (95 %). Es werden auch seltenere Anomalien wie z. B. Wachstumsverzögerung, mentale Retardierung, Nierenerkrankungen, Pankreasinsuffizienz oder kutane Syndaktylien beobachtet (siehe Farbtafel 13.25). Die ersten Symptome (Ikterus, Gedeihstörungen, kardiale Probleme) treten in der Mehrzahl bereits in den ersten 6 Lebensmonaten auf. Labordiagnostisch finden sich Erhöhungen des Serum-Bilirubins, der Serum-Gallensalze, der γ GT und AP sowie von Lipoprotein X. Die Therapie ist symptomatisch: Die Cholestase lässt sich durch Phenobarbital (5–10 mg/kg/Tag) durch Induktion von Transportproteinen günstig beeinflussen (siehe

unten). Zur Behandlung des Pruritus kann Colestyramin (4–8 g/Tag) eingesetzt werden. In sehr ausgeprägten Fällen ist die „partielle externe biliäre Diversion“ oder eine Lebertransplantation erforderlich (Indikation zur LTX: Progrediente Leberfunktionsstörung, portale Hypertension, extremer Pruritus, ausgeprägte Gedeihstörungen). Eine Supplementierung mit fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) sowie mit Zink ist häufig erforderlich.

Anhang: FXR- und PXR-abhängige Regulation von hepatobiliären Transportprozessen und des Lipoproteinstoffwechsels

Nukleäre Rezeptoren sind Transkriptionsfaktoren, die nach Bindung von Liganden die Genexpression verändern. In der Leber können der „Farnesoid X Rezeptor“ (FXR, *NR1H4*) und der „Pregnane X Rezeptor“ (PXR, *NR1I2*) durch die Bindung von Gallensalzen aktiviert werden. FXR hat eine duale Funktion: Er reguliert Gallensalzsynthese, -aufnahme und -export. Ferner hat er Einfluss auf verschiedene Parameter des Lipoproteinstoffwechsels. In der Leberzelle werden durch Aktivierung von FXR der Aufnahmetransporter für Gallensalze „Na⁺-Taurocholat Co-Transporter“ (NTCP) und der Aufnahmetransporter für organische Anionen und Gallensalze „Organisches Anionen-transportierendes Protein C“ (OATPC, OATP2, OATP1B1) herunterreguliert. Das Schlüsselenzym der Gallensalzsynthese, 7 α -Hydroxylase (CYP7A1) wird ebenfalls herabreguliert, während eine vermehrte Hydroxylierung von Gallensalzen durch CYP3A11 induziert wird. Durch Induktion des basolateralen Gallensalztransporters OST α/β können vermehrt Gallensalze zurück in das sinusoidale Blut transportiert werden. Hydroxylierte Gallensalze können so kompensatorisch über die Niere ausgeschieden werden. Durch Induktion der apikalen Gallensalzpumpe BSEP und des *multidrug resistance-associated protein 2* (MRP2) werden vermehrt Gallensalze und Konjugate organischer Anionen in die Gallenkanalikuli sezerniert. Die Aktivierung von FXR führt so zu einer reduzierten Gallensalzaufnahme und -synthese sowie zu einem vermehrten hepatozellulären Gallensalzexport. Die Induktion des Apolipoprotein CII (ApoCII) und die Herabregulation von ApoCIII induzieren die Lipoproteinlipase. Ferner werden die hepatozelluläre Fettsäuresynthese und die Expression des VLDL-Rezeptors herabreguliert. Diese metabolischen Veränderungen reduzieren die Triglyceridkonzentration und steigern sekundär die Konzentration der HDL im Plasma. Möglicherweise trägt die durch FXR verursachte Änderung der VLDL- und HDL-Konzentration zu einer besseren Neutralisierung des Lipopolysaccharids bei, dessen Plasmakonzentration bei chronischer Cholestase erhöht ist.

PXR kann neben seiner Aktivierung durch Gallensalze auch durch Rifampicin, Phenobarbital und Dexamethason aktiviert werden. Die Aktivierung von PXR hat eine vermehrte kanalikuläre Sekretion von organischen Anionen und Kationen durch MRP2 und die Exportpumpe für organische Kationen (MDR1) zur Folge. An der basolateralen Membran des Hepatozyten werden OATP2 und MRP3 induziert, wodurch Gallensalze und organische Anionen vermehrt basolateral exportiert und kompensatorisch renal ausgeschieden werden können. Wie auch durch FXR wird durch PXR die Gallensalzsynthese über CYP7A1 herabreguliert und die Hydroxylierung von Gallensalzen durch CYP3A11 gesteigert. Durch Aktivierung der Sulfotransferase SULT2A1 und der Glucuronosyltransferase UGT1A1 werden vermehrt organische Anionen konjugiert, die über MRP2 ausgeschieden werden kön-

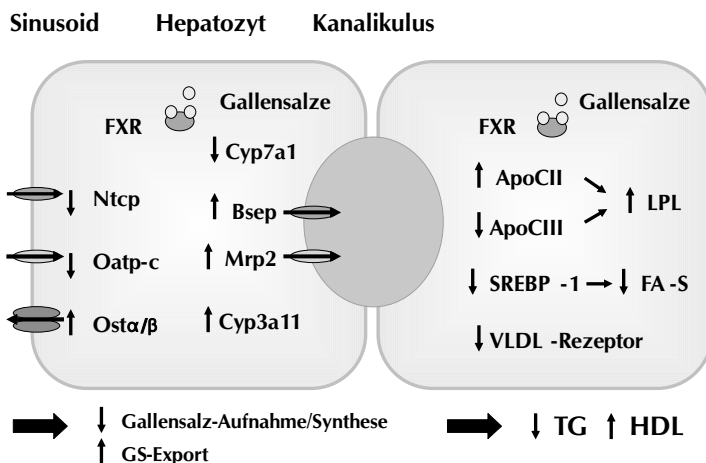


Abb. 6.41.1: Genregulation durch Aktivierung von FXR („Farnesoid X Rezeptor“).

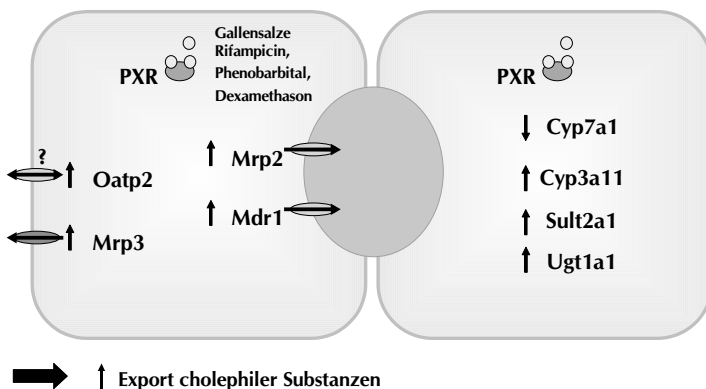


Abb. 6.41.2: Genregulation durch Aktivierung von PXR („Pregnane X Rezeptor“).

nen. Insgesamt führt die Aktivierung von FXR und PXR durch eine erhöhte hepatozelluläre Gallensalzkonzentration, z. B. im Rahmen cholestatischer Lebererkrankungen, zu einem vermehrten hepatozellulären Export cholephiler Substanzen. Die Rezeptor-spezifische Modulation der Aktivität dieser nukleären Rezeptoren durch Pharmaka könnte einen neuen therapeutischen Ansatz in der Behandlung cholestatischer Lebererkrankungen darstellen. Abbildung 6.41.1 und Abbildung 6.41.2 fassen die durch FXR und PXR aktivierten Stoffwechselforgänge schematisch zusammen.

Diagnostik

Zur Bestätigung der oben genannten monogenetischen cholestatischen Erkrankungen ist meistens eine genetische Untersuchung notwendig. Hierbei muss das Gendiagnostikgesetz

beachtet werden und eine schriftliche Aufklärung und Einwilligung der Patienten oder der Erziehungsberechtigten durch einen Arzt/Ärztin mit entsprechender Expertise erfolgen und eingeholt werden, außerdem soll eine genetische Beratung angeboten werden.

Literatur

- Hoerning A, Raub S, Dechêne A et al. *Diversity of disorders causing neonatal cholestasis – the experience of a tertiary pediatric center in Germany*. *Front Pediatr* 2014; 2: 65.
- Kurbegov AC, Setchell KD, Haas JE et al. *Biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis: improved liver morphology and bile acid profile*. *Gastroenterology* 2003; 125: 1227–1234.
- Keitel V, Vogt C, Häussinger D et al. *Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy*. *Gastroenterology* 2006; 131: 624–629.
- Jacquemin E. *Progressive familial intrahepatic cholestasis*. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: S26–S35.
- Kubitz R, Dröge C, Stindt J et al. *The bile salt export pump (BSEP) in health and disease*. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 536–663.
- Kubitz R, Bode J, Erhardt A et al. *Cholestatic liver disease from child to adult: the diversity of MDR3 disease*. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 728–736.
- Dröge C, Häussinger D, Keitel V. *Genetic variants in adult liver disease*. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1436–1446.
- Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E et al. *Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease*. *Nat Genet* 2014; 46: 326–328.
- Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D et al. *Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences*. *Gastroenterology* 2014; 146: 1625–1638.
- Turnpenny PD, Ellard S. *Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management*. *Eur J Hum Gen* 2012; 20: 251–257.
- Gonzales E, Taylor SA, Davit-Spraul A et al. *Myo5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease*. *Hepatology* 2017; 65: 164–173.
- Girard M, Lacaille F, Verkarre V et al. *Myo5B and bile salt export pump contribute to cholestatic liver disorder in microvillous inclusion disease*. *Hepatology* 2014; 60: 301–310.
- Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R et al. *Mutation in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis*. *Nat Commun* 2016; 7: 10713.
- Dröge C, Bonus M, Baumann U et al. *Sequencing of FIC1, BSEP and MDR3 in a large cohort of patients with cholestasis revealed a high number of different genetic variants*. *J Hepatol* 2017; 67: 1253–1264.

6.42 Gilbert-Meulengracht-Syndrom

Synonyme: Icterus intermittens juvenilis; familiärer nichthämolytischer Ikterus; funktionelle Hyperbilirubinämie; Morbus Meulengracht.

Definition

Das Gilbert-Meulengracht-Syndrom ist eine hereditäre (autosomal rezessive) Bilirubin-Konjugationsstörung in der Leber im Sinne einer harmlosen Anomalie und ist ohne Krankheitswert.

Ätiologie/Pathogenese

Die Prävalenz des Gilbert-Meulengracht-Syndroms beträgt 5–10 % in der kaukasischen Bevölkerung. Das klinisch erkennbar leicht erhöhte Bilirubin ist Folge einer Konjugationsstörung in den Hepatozyten.

Beim Gilbert-Meulengracht-Syndrom ist die Aktivität der Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UDPGT) auf etwa 30 % reduziert. Ursache hierfür ist das Vorliegen eines Polymorphismus im Promotor des Gens für die UDPGT (*UGT1A1*). Die Anzahl der dort lokalisierten TA-Wiederholungen (*Repeats*) korreliert invers mit der Expressionsstärke des Enzyms. Üblicherweise finden sich 6 TA *Repeats* ($A(TA)_6TAA$), während beim Morbus Meulengracht 7 solcher TA *Repeats* homozygot vorliegen ($A(TA)_7TAA$). Interessanterweise haben nur ca. 40 % der Menschen mit einem $A(TA)_7TAA$ Genotyp eine Hyperbilirubinämie. Es gibt auch Populationen mit 8 bzw. 5 TA *Repeats*. Erstere Population weist besonders hohe unkonjugierte Bilirubinspiegel auf. Da Bilirubin ein potentes Antioxidans ist, wird davon ausgegangen, dass das Meulengracht-Gen in Antioxidantien-armen Regionen einen Selektionsvorteil bietet. Außerdem scheint das Vorliegen einer Hyperbilirubinämie beim Morbus Meulengracht kardioprotektiv zu sein.

Symptome/Klinik

Leitsymptom ist der Konjunktival-(Skleren-)ikterus, der oft in Situationen mit vermehrtem Stress und verminderter Nahrungsaufnahme auftritt, mit einer Manifestation meist nach der Pubertät (etwa 5 % der Bevölkerung).

Zusätzliche klinische Bedeutung dieser harmlosen Stoffwechselanomalie kann ein veränderter Medikamentenmetabolismus erlangen: Der Genotyp $A(TA)_7TAA$ (=UGT1A1*28) ist wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko für die Toxizität einzelner Medikamente assoziiert (z. B. Proteaseinhibitoren wie Atazanavir und Indinavir, Paracetamol und Sorafenib). Das Vorliegen des UGT1A1*28 Genotyps ist mit einem erhöhten Risiko einer schweren Irinotecan Toxizität verbunden, die sich als kaum kontrollierbare Diarrhoe, durch starke Myelotoxizität und durch eine schwere Neutropenie äußert.

Diagnostik

Anamnestisch findet sich ein leichter Konjunktival-(Skleren-)ikterus bei einem gesunden meist jugendlichen Menschen ohne Leistungseinschränkung oder Lebererkrankung. Häufig sind kurze Hungerperioden (Stress, Durchfallerkrankungen) erinnerlich.

Leber und Gallenwege

Im Labor zeigt sich eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie (maximal auf das 3–5-fache der oberen Normgrenze erhöht). Die Transaminasen und Cholestaseenzyme liegen jedoch im Normbereich, die Hämolyseparameter (Retikulozyten, Haptoglobin, HBDH) sind in der Regel unauffällig. Die Bestimmung des UGT1A1-Promoter-Polymorphismus sichert die Diagnose. Die heute verfügbare Gendiagnostik hat die früher verwendeten Provokationstests (z. B. Hungerversuch mit Kalorienreduktion auf 600 kcal/Tag oder 50 mg Nikotinsäure i.v.) überflüssig gemacht.

Therapie

Keine Therapie, da harmlose Anomalie.

Literatur

- Fengler JD, Baumgarten R, Eike E et al. *Genetic polymorphism in Gilbert-Meulengracht syndrome (GMS)*. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 81–82.
- Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. *Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences*. *Gastroenterology* 2014, 146: 1625–1638.
- Sticova E, Jirsa M. *New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications*. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6398–6407.

Sonographie und Punktionen

Sonographie und Punktionen

7.1	Untersuchungsablauf der Abdomensonographie	477
7.2	Kontrastmittelsonographie der Leber	481
7.3	Elastographie (Fibroscan® und ARFI)	486
7.4	Quantifizierung der Lebersteatose mittels Controlled Attenuation Parameter-Messung	488
7.5	Perkutane Leberbiopsie	490
7.6	Peritonealpunktion (Aszitespunktion)	495
7.7	Pleurapunktion	496
7.8	Zentralvenöse Zugänge, Schleusen und ZVD-Messung	498

Die klassische B-Bild-Untersuchung stellt das erste Mittel in der Ultraschalldiagnostik des Abdomens dar. Die Ultraschalldiagnostik ermöglicht eine eingehende Organdiagnostik von Leber, Gallenblase und Gallenwegen, Pankreas, Milz, Nieren und Urogenitaltrakt, dem Retroperitoneum, den abdominellen Gefäßen und Lymphknotenstationen, sowie des Magendarmtrakts.

7.1 Untersuchungsablauf der Abdomensonographie

Leber

- 1 Größenbestimmung in der Medioklavikularlinie (MCL) mit Messung des dorsoventralen und kraniokaudalen Durchmessers (Norm: dorsoventraler Durchmesser < 13 cm, kraniokaudaler Durchmesser < 16 cm).
Folgende Kriterien müssen für die Diagnose einer Hepatomegalie vorhanden sein:
 - Oberhalb der Norm liegende Messwerte für den dorsoventralen und den kraniokaudalen Durchmesser (*cave*: Häufige Fehlmessung der Größe bei schräger Schallkopfhaltung oder Abweichung aus der MCL-Ebene)
 - Abrundung des Leberunterrandes (am besten rechts kaudal zu erkennen)
- 2 Kriterien, die für das Vorliegen einer Leberzirrhose sprechen, sind:
 - knotige Leberoberfläche (feinknotig oder grobknotig) und fibrotisch-inhomogenes bis knotig umgebautes Leberparenchym.
 - Veränderungen der Gefäßarchitektur mit unregelmäßigen Lebervenenwänden, Spreizung und Rarefizierung der Gefäße.
 - eine Abnahme der Flussgeschwindigkeit in der Vena portae auf < 15 cm/s mit begleitender Dilatation der V. portae (Norm: Weite < 13 mm).
 - Zeichen der portalen Hypertension: Umgehungskreisläufe (z. B. rekanalisierte Umbilicalvene), Dilatation und fehlende Komprimierbarkeit der Vena lienalis, Splenomegalie und splenorenale Shunts.

Sonographie und Punktionen

- Hypertrophie des Lobus caudatus (Normale Größe bis 5 × 2 cm im Längsschnitt).
 - eine eingeschränkte Komprimierbarkeit der Leber mit dem Schallkopf.
 - bei dekompensierter Leberzirrhose, das Vorliegen von Aszites.
- 3 Sorgfältige Durchmusterung der Leber mit dem Schallkopf zur Erkennung fokaler Läsionen:
- Linker Leberlappen längs und quer
 - Rechter Leberlappen längs und quer von ventral
 - Rechter Leberlappen von lateral-transcostal durch mehrere Interkostalräume (ICR), jeweils den Schallkopf schwenken und entlang der ICR (parallel zu den Rippen) dem ICR nach ventral und nach dorsal folgen. Vor allem immer durch den höchsten ICR untersuchen, durch den die Leber darstellbar ist (in Expiration) mit nach oben gerichtetem Schallkopf, um die rechts kranialen, subphrenischen Leberanteile zu sehen
 - Bei Verdacht auf subkapsuläre Raumforderung diese Regionen auch mit höherauflösenden Sonden darstellen (z. B. Kinderabdomensonde oder Hochfrequenz (HF)-Schallkopf). Diese ermöglichen eine deutlich höhere Ortsauflösung.
- 4 Lebervenen: Lebervenenstern von ventral und rechts, mittlere Lebervene von lateral (FKDS, farbcodierte Duplexsonographie). Bei Verdacht auf pathologische Perfusionsmuster (z. B. Zirrhose: monophasischer Fluss) auch *pulsed-wave* Doppler-Messung im Duplex (auch bezeichnet als gepulster Doppler oder kurz PW-Doppler/PW-Messung).
- 5 Vena portae: Darstellung des Stammes sowie der Hauptäste und gegebenenfalls der Segmentäste im FKDS und PW-Messung des Flusses im extrahepatischen Hauptstamm von lateral-interkostal oder von ventral.

Gallenblase

Die Gallenblase sollte mindestens mit einem B-Bild dokumentiert werden, dann sollte eine Untersuchung der Gallenblase in 2 Ebenen erfolgen, um Steine, Polypen oder Raumforderungen in der Gallenblase auszuschließen.

- Zur Differenzierung zwischen Gallenblasensludge und Gallenblasenpolypen die FKDS-Darstellung verwenden und gegebenenfalls die Gallenblase mit dem Schallkopf „durchschütteln“ um Sludge aufzuwirbeln oder Kontrastmittelsonographie.
- Zur Differenzierung zwischen Polypen und Steinen versuchen, den Patienten umzulagern, um so Steine zu mobilisieren.
- Bei Verdacht auf kleine Steine auch in Linksseitenlage untersuchen, da so kleine Steine aus dem Infundibulum in den Korpus mobilisiert werden können.
- Wenn die Gallenblase bei postprandialer Untersuchung leer bzw. kontrahiert ist, ist der Patient bei relevanten Fragen nüchtern neu einzubestellen.
- Wenn die Gallenblase trotz postprandialer Untersuchung voll/prall gefüllt ist, dann kann bei Verdacht auf eine Gallenblasenentleerungsstörung gegebenenfalls nach Ein-

nahme einer Reizmahlzeit (fettige Mahlzeit mit ca. 200 kcal, z. B. eine Packung Fresubin®-Trinknahrung) noch einmal untersucht werden (normal 50–60 % Volumenreduktion postprandial).

- Bei der Untersuchung grundsätzlich besonders auf die Fundusregion achten, da hier häufig Pathologien wie z. B. eine Wandverdickung bei Adenomyomatose übersehen werden.

Extrahepatische Gallenwege und Ductus hepatocholedochus (DHC)

- Messung von ventral und lateral. Normwert für den DHC-Durchmesser 6–7 mm, bei Zustand nach Cholezystektomie maximal 9–10 mm. *Cave:* Der DHC verläuft **erst schräg**, jedoch auf den letzten Zentimetern am Pankreaskopf **longitudinal!**
- Die Messung des DHC sollte von Innenwandreflex zu Innenwandreflex erfolgen, möglichst in der Zoom-Darstellung, um Messfehler zu vermeiden.
- Es sollte nicht direkt in Höhe der Zystikusmündung gemessen werden (Messung falsch hoher Werte!).
- Verifizierung durch FKDS-Darstellung: Der DHC zeigt im Gegensatz zu Blutgefäßen kein Signal im FKDS.

Nieren

- Bestimmung von Größe und Parenchymdicke im Längsschnitt (Norm: Länge 100–120 mm, Parenchymbreite 13–25 mm).
- Durchmusterung der Nieren auf Raumforderungen im Quer- und Längsschnitt.
- Beurteilung des Nierenbeckens und gegebenenfalls des Urethers (z. B. Harnaufstau).
- Je nach Sicht sollte auch von dorsal geschallt werden. Bei Verdacht auf eine Raumforderung, Hochfrequenz-Schallkopf verwenden!

Milz

- Bestimmung der Größe in 2 Ebenen im Interkostalschnitt mit zentraler Einstellung des Milzhilus (Norm: Länge maximal 110 mm, Dicke maximal 40 mm. *Cave:* die Größenangabe ist nicht auf die Körpergröße des Patienten adaptiert).
- Durchmusterung der Milz durch mehrere ICR, um Raumforderungen auszuschließen.
- Bei Verdacht auf Raumforderung oder bei inhomogenem Parenchym, insbesondere im Kontext von hämatologischen Erkrankungen oder Systemerkrankungen, sollte die Milz auch mit dem Hochfrequenz-Schallkopf untersucht werden, um kleinfleckige Infiltrationen zu erkennen.

Pankreas

- Darstellung von Korpus, Kaput und Kauda von ventral im Quer- und Längsschnitt.
- Darstellung der Kauda von lateral translienial, da ansonsten auch größere Raumforderungen in der Pankreaskauda übersehen werden können.
- Bei Verdacht auf Pathologie (z. B. Pankreatitis) sollte eine Größenmessung von Kaput, Korpus und Kauda erfolgen (Norm: Organdicke Kaput bis 30 mm, Korpus bis 20 mm, Kauda bis 25 mm).

- Darstellung des Pankreasganges (Norm: Weite bis 2 mm) und Messung wenn prominent oder erweitert.

Abdominelle Gefäße und Retroperitoneum

- Darstellung der Aorta im Längs- und Querschnitt mit Verfolgung des Verlaufes bis zur Bifurkation und dann getrennt beider Arteriae iliacae (Norm: Durchmesser der A. abdominalis < 20 mm).
- Darstellung der Vena cava inferior im Längs- und Querschnitt mit Verfolgung des Verlaufes bis zur Bifurkation und dann getrennt beider Venae iliacae.
- Inspektion der V. cava inferior im retrohepatischen Verlauf. Darstellung des Kollapses der V. cava inferior bei forcierter Inspiration. Messung der V. cava inferior bei erweitert erscheinendem Gefäß.
- Untersuchung des Retroperitoneums auf das Vorliegen von Lymphknoten oder Raumforderungen.

Urogenitaltrakt

- Harnblase längs und quer durchmustern.
- Bei Männern: Prostata darstellen (Doppelbild längs und quer), in 3 Ebenen messen und Volumen bestimmen (Prostatavolumen = Länge × Breite × Höhe × 0,52 [Norm: < 30 ml]).
- Bei Frauen: Uterus darstellen, Messung wenn Verdacht auf eine Vergrößerung besteht. Wenn möglich, Ovarien darstellen.

Magendarmtrakt

- Magenwand orientierend von ventral und von lateral translienial (Fundus) mitbeurteilen.
- Dünndarm immer orientierend mitbeurteilen. Wenn Verdacht auf Pathologie oder bei entsprechender Klinik, sorgfältig alle Quadranten durchmustern, gegebenenfalls mit höherfrequenter Sonde (Kinderabdomensonde oder Hochfrequenz-Schallkopf).
- Dickdarm immer orientierend mitbeurteilen, bei Verdacht auf Pathologien oder bei Vorliegen von klinischen Symptomen (Diarrhoe/abdominelle Schmerzen) den Kolonrahmen mit dem Schallkopf abgehen, jeweils gezielt darstellen und mit Bodymarker dokumentieren: Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Sigma und dorsal der Harnblase das Rektum (wenn einsehbar).
- Dabei beachten: Colon ascendens und Colon descendens liegen retroperitoneal, d. h. weit dorsal, das Colon transversum liegt intraperitoneal, das Sigma verläuft dorsal der Harnblase zum Rektum.
- Bei pathologischem Darmbefund (z. B. Darm wandverdickt, flüssigkeitsgefüllt, dilatiert):
 - Wanddicken unter Beachtung der Wandschichtung bestimmen (Norm: Dickdarm < 3 mm, Dünndarm < 1–3 mm). Gemessen wird der Querdurchmesser einer Wand mit Erfassung aller drei Schichten:
 - Echoarme Innenschicht = Mukosa
 - Echoreiche Mittelschicht = Submukosa
 - Echoarme Außenschicht = Tunica muscularis propria

- Bestimmung des Durchmessers (Norm: Dünndarm < 2,5 cm, Dickdarm < 5 cm).
- *Cave:* Beim nüchternen Patienten ist Flüssigkeit im Darmlumen ein Hinweis auf eine Pathologie in diesem Abschnitt (Resorptionsstörung, Entzündung, Neoplasie).

Dokumentation von Raumforderungen

- Dokumentation der Raumforderung im B-Bild:
 - Doppelbild in 2 Ebenen, 90 Grad versetzt, mit Bodymarker und Messung der Länge, Breite und Höhe.
 - Gleiches B-Bild (Doppelbild) ohne Messung (damit diese das Bild nicht überlagern).
- Videodokumentation im B-Bild mit langsamem Schwenk durch die Raumforderung.
- FKDS-Bild und bei Raumforderungen ab 1 cm Größe FKDS-Film der Raumforderung, dabei auf korrekte Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) (Skala = Flussgeschwindigkeit) und Farb-Gain (*Color-Gain* = Verstärkung) achten.

7.2 Kontrastmittelsonographie der Leber

In der modernen High-End-Ultraschalldiagnostik werden zunehmend intravenöse Kontrastmittel verwendet, welche die diagnostischen Möglichkeiten in der sonographischen Untersuchung erheblich erweitern. In der Gastroenterologie werden vor allem Untersuchungen der Leber zunehmend Kontrastmittel-unterstützt durchgeführt. Weitere Indikationen für die Kontrastmittelsonographie sind:

- Untersuchung der Nieren bei Verdacht auf Raumforderungen oder Perfusionsdefizite (z. B. embolische Infarkte) und zur Evaluation von komplizierten Nierenzysten.
- Untersuchung der Milz zur Abklärung von Raumforderungen, bei Verdacht auf Milzinfarkte oder in der Traumatologie zur Darstellung von Milzlazerationen oder Blutungen.
- Untersuchung des Pankreas zur Abklärung von Raumforderungen und Darstellung von Nekrosen im Rahmen einer Pankreatitis.
- Untersuchung des Darmes (z. B. Perfusionsdefizite bei Verdacht auf Darmischämie, Darstellung von Raumforderungen, Beurteilung der entzündlichen Aktivität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, CED).
- Intracavitäre Untersuchungen des Magendarmtraktes (z. B. Darstellung enterokutaner Fisteln) sowie von Abszessen (z. B. intracavitäre KM-Gabe in Leberabszesse im Rahmen einer Punktion, um Verbindungen zu den Gallenwegen darzustellen).
- Diagnostik von aktiven Blutungen z. B. postinterventionell nach Organpunktionen.

Indikationen zur Kontrastmittelsonographie der Leber

- Charakterisierung von B-Bild-morphologisch unklaren Leberläsionen.
- Der klinische Nutzen für benigne Raumforderungen ist in mehreren Studien belegt. Bei fokal nodulärer Hyperplasie (siehe Kap. 6.39) und Hämangiomen ist die Kontrastmittelsonographie zur Diagnosesicherung bei Nachweis typischer Kontrastmittelan-

reicherungsdynamik bzw. Gefäßmuster ausreichend. Auf weitere Bildgebung bzw. Punktion kann in diesem Fall verzichtet werden.

- Differenzierung benignen *versus* malignen Raumforderungen der Leber. Der klinische Nutzen ist durch mehrere Studien belegt. Hierbei ist das Kontrastmittelverhalten in der arteriellen Frühphase und in der parenchymatösen Spätphase von entscheidender Bedeutung (siehe Abb. 7.2.1).
 - Zu den häufigsten gutartigen Raumforderungen zählen **klassische Leberzysten** (Aussparung in der arteriellen Frühphase und in der Spätphase), die **fokal noduläre Hyperplasie** (in der arteriellen Frühphase Hypervaskularisation der Läsion über ein zentrales Gefäß mit Ausbreitung nach peripher; in der parenchymatösen Spätphase homogene Anreicherung der Läsion, zentral verbleibt eine kleine Aussparung [zentrale Narbe]) und Hämangiome. Bei den **Hämangiomen** ist eine Differenzierung zwischen dem klassischen Hämangiom (fokale, knotig von peripher nach zentral zunehmende Vaskularisation in der arteriellen Frühphase; homogene KM-Anreicherung der Läsion in der parenchymatösen Spätphase), dem sogenannten High-Flow-Hämangiom (schnelle, von peripher nach zentral zunehmende Hypervaskularisation in der arteriellen Frühphase; homogene KM-Anreicherung der Läsion in der parenchymatösen Spätphase) und dem kavernen Hämangiom (fokale, knotig von peripher nach zentral zunehmende Vaskularisation in der arteriellen Frühphase; nahezu vollständige Vaskularisation der Läsion mit verbleibenden kleinen Aussparungen in der parenchymatösen Spätphase) möglich.
 - Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Kontrastmittelsonographie zwischen Regeneratknoten (homogene Anreicherung der Leberräumforderungen im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe sowohl in der arteriellen Frühphase als auch in der parenchymatösen Spätphase) und hepatozellulärem Karzinom (Hypervaskularisation [Flush] der Leberräumforderungen in der arteriellen Frühphase; Hypovaskularisation der Raumforderung in der parenchymatösen Spätphase) unterscheiden.
 - Nicht zuletzt können mittels der Kontrastmittelsonographie auch Metastasen differenziert werden. Es ist eine Differenzierung zwischen hypervaskularisierter Filia (Hypervaskularisation der Leberräumforderungen in der arteriellen Frühphase; Hypovaskularisation der Raumforderung in der parenchymatösen Spätphase) und hypovaskularisierter Filia (Hypovaskularisation der Leberräumforderungen bereits in der arteriellen Frühphase, welche in der parenchymatösen Spätphase bestehen bleibt) möglich.
- Darstellung der Lebervaskularisation, insbesondere bei Verdacht auf Pfortader (teil-)thrombose, Budd-Chiari-Syndrom (siehe Kap. 6.21) und bei Verdacht auf infiltratives HCC-Wachstum in die Pfortader (Differenzierung Tumorzapfen *versus* Thrombose).
- Darstellung der Leberperfusion, z. B. zur Diagnostik von segmentalen Perfusionsdefiziten nach TIPSS-Anlage (siehe Kap. 6.27).
- Therapiemonitoring bei Radiofrequenzablation (Differenzierung vitales vs. avitales Tumorgewebe/Nekrose).

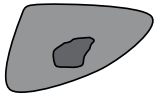
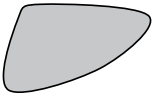
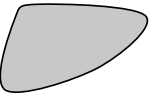
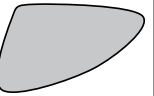
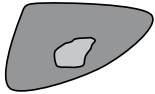
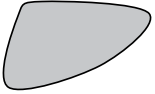
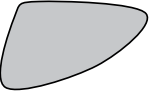
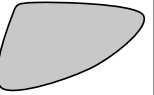
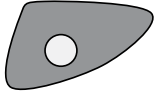
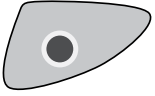
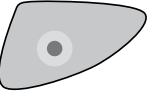
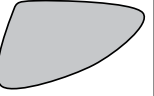
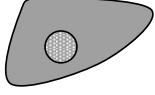


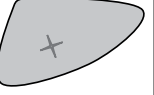
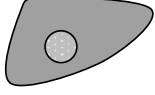
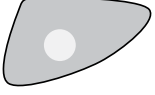






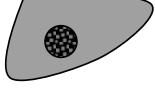
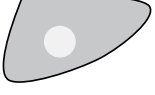




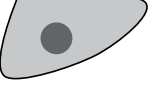



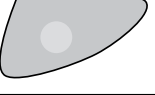
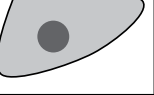
Tumorart	Nativ-sonographisch	arterielle Phase	portalvenöse Phase	Spätphase
Fokale Minderverfettung				
Fokale Mehrverfettung				
Hämangiom*				
Fokal noduläre Hyperplasie (FNH)				
Adenom				
Regeneratknoten				
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)				
hypovaskularisierte Filia				
hypervaskularisierte Filia				

Abb. 7.2.1: Low-MI Imaging Kontrastmittelperfusionsmuster. Schema verschiedener gut- und bösartiger Läsionen, wie sie sich nativsonographisch und nach Kontrastmittelgabe (z. B. Sonovue®) in verschiedenen vaskulären Phasen darstellen. Nativsonographie: Helle Darstellung = echo-reich, dunkle Darstellung = echo-arm. Kontrastmittelphasen: Helle Darstellung = kontrastmittelreich, dunkle Darstellung = kontrastmittelarm.

*Die Abbildung zeigt das klassische Hämangiom, davon abzugrenzen ist das High-Flow-Hämangiom sowie das kavernöse Hämangiom (siehe Seite 482).

Wirkprinzip der Ultraschallkontrastmittel

Das Grundprinzip der Ultraschallkontrastmittel beruht auf der Schaffung vieler kleiner Grenzflächen mit hoher Echogenität. Dies wird in idealer Weise durch gasförmige Mikrobläschen erreicht. Um die Stabilität der Mikrobläschen im Blut zu erhöhen und eine standardisierte Größe zu erzielen, werden diese mit einer Phospholipidhülle umgeben. Bei den neueren Präparaten der 2. Generation werden zudem noch schwer wasserlösliche Gase verwendet, um die Diffusion aus der Hülle zu erschweren. Dadurch wird eine verlängerte Kontrastdauer erzielt.

Die Mikrobläschen der Ultraschallkontrastmittel haben eine Größenverteilung im Bereich von 1–10 µm. Sie können damit das Kapillarbett frei passieren. Die Resonanzfrequenz von Mikrobläschen dieser Größe liegt im Bereich der diagnostisch verwendeten Schallfrequenzen, was die Entstehung harmonischer Antworten ermöglicht.

Dosierung und Technik

Die Ultraschallkontrastmittel werden üblicherweise als intravenöse Bolusinjektion verabreicht. Das Kontrastmittel sollte möglichst über einen peripher-venösen Zugang appliziert werden. Um eine möglichst schnelle und vollständige Anflutung des Kontrastmittelbolus zu erzielen, wird ein Nachspülen (Flush) mit 5–10 ml physiologischer Kochsalzlösung empfohlen. Nach Injektion erzielt man üblicherweise einen schnellen Anstieg der Mikrobläschenkonzentration, gefolgt von einer langsamen Auswaschung über mehrere Minuten hinweg. Bei der Verwendung von zentralvenösen Zugängen ist die wesentliche schnellere Anflutung schon nach 2–5 Sekunden zu beachten.

Aktueller untersuchungstechnischer Standard ist die (kontinuierliche) Erfassung der Kontrastmittelanflutung von Zweitgenerationskontrastmitteln (Sonovue®; geräteabhängig zwischen 1,0–2,4 ml; Bolusinjektion) in der Leberläsion sowie von Perfusionsmustern bzw. Kontrastmittelaufnahme im Tumor im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe in der arteriellen, portalen und Spätphase (nach 2 Minuten) unter Verwendung spezieller Kontrastmittelsoftware mit niedrigem mechanischen Index ($< 0,3 = \text{low-MI Imaging}$).

Transitzeitanalyse

Bei der Transitzeitanalyse wird eine gleichzeitige, kontinuierliche Messung im zuführenden und abführenden Gefäß eines Organs vorgenommen. Hierbei wird der exakte Zeitpunkt des Beginns der Kontrastanflutung erfasst. Aus dem Zeitunterschied zwischen Einstrom und Ausstrom kann die Transitzeit ermittelt werden, d. h. die Zeit welche für eine Durchströmung des entsprechenden Organs benötigt wird. Die Transitzeit kann als Maß für die generelle Perfusion eines Organs angesehen werden. Sie ist bei einer generalisierten Minderperfusion verlängert und beim Vorhandensein von arterio-venösen Shunts verkürzt.

Nebenwirkungen/Kontraindikationen (Schwefelhexafluorid, Sonovue®)

Wegen des möglichen, aber sehr seltenen Auftretens von Nebenwirkungen (allergischer Schock, Myokardischämie) ist eine vorherige schriftliche Einverständniserklärung und ärztliche Aufklärung erforderlich. Eine genaue Indikationsstellung und spezifische Fra-

gestellung zur Kontrastmittelsonographie wird vorausgesetzt. Bei instabiler Angina pectoris und manifester Myokardischämie ist die Kontrastmittelsonographie kontraindiziert. Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Daten lassen auf keine schädliche Wirkung in der Schwangerschaft schließen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung während der Schwangerschaft vermieden werden, in ausgewählten Einzelfällen kann diese, bei entsprechender Indikation unter strenger Abwägung von Nutzen und Risiko, jedoch erfolgen.

Tab. 7.2.1: Leberperusionsphasen bei der Kontrastmittel-Sonographie.

Phase	Zeitpunkt nach Injektion
Früharterielle Phase	< 10 Sekunden
Arterielle Phase	10–15 Sekunden
Kapilläre Phase	15–30 Sekunden
Portalvenöse Phase	30–90 Sekunden
Spätphase	2–4 Minuten
Postvaskuläre Phase (nur Kontrastmittel mit leberspezifischer Aufnahme)	> 2 Minuten

Replenishmentanalyse (Negativbolus Technik)

Ein Problem bei der Anwendung der Boluskinetik ist die verlängerte Anflutungszeit bei intravenöser Injektion, welche auf einer venösen Depotbildung (venöses Pooling) beruht. Dies schränkt die Aussagekraft dieser Methode, trotz des intravaskulären Charakters der Mikrobläschen, ein. Durch die Möglichkeit, praktisch alle Mikrobläschen in einem Kapillargebiet durch einen einzigen Flash von wenigen Mikrosekunden zu zerstören, ergibt sich die Möglichkeit, statt An- und Abflutung einer Bolusinjektion von einem konstanten Kontrastniveau aus die Wiederauffüllung nach Zerstörung der Mikrobläschen (*Replenishment*) zu erfassen. Diese Technik wird auch als Negativbolus Technik bezeichnet.

Bei der Negativbolus Kinetik ist die Höhe der Intensität ein Maß für das Blutvolumen im Gewebe, und die Zeit bis zum Erreichen der vorherigen Intensität (bzw. die Steigung der Refill-Kurve) ein Maß für die Flussgeschwindigkeit. Aus der Multiplikation beider Parameter ergibt sich ein Maß für die Perfusion im Gewebe.

Literatur

- Wermke W. *Sonographische Differenzialdiagnose Leberkrankheiten: Lehrbuch und Systematischer Atlas*. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2005.
- Claudon M, Dietrich CF, Choi BI et al. *Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver-update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS*. *Ultraschall Med* 2013; 34: 11–29.
- Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF et al. *The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications*. *Ultraschall Med*. 2012; 33: 33–59.
- Dietrich CF, Ignee A, Greis C et al. *Artifacts and pitfalls in contrast-enhanced ultrasound of the liver*. *Ultraschall Med*. 2014; 35: 108–125.

7.3 Elastographie (Fibroscan® und ARFI)

Hintergrund

Die Elastographie ist eine Methode zur nicht-invasiven Bestimmung der Lebersteifigkeit und damit der Leberfibrose. Es stehen derzeit zwei gut validierte Verfahren zur Verfügung: Fibroscan® und ARFI (*acoustic radiation force impulse*)-Imaging. Bei der transienten Elastographie (Fibroscan®) erfolgt die Untersuchung mit Hilfe einer Messsonde, die einen niederfrequenten Vibrationssender sowie eine 5 MHz Ultraschallsonde umfasst. Hierbei wird über einen Vibrationssender auf der Körperoberfläche des Patienten ein mechanischer Impuls ausgelöst. Durch diesen Impuls wird eine niederfrequente elastische Welle von 50 Hz erzeugt, die sich mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 m/s im Lebergewebe ausbreitet. Mit Hilfe einer linear über die Ultraschallsonde erzeugten hochfrequenten Ultraschallwelle (1.500 m/s) wird dann die Ausbreitungsgeschwindigkeit der elastischen Welle im Lebergewebe gemessen. Auf diese Weise wird die Steifigkeit des Lebergewebes ermittelt und in der Einheit kPa berechnet. Die Steifigkeit des Lebergewebes korreliert unter anderem mit dem Fibrosestadium, wobei die Lebersteifigkeit mit zunehmendem Fibrosestadium steigt. Zur Berechnung dient folgende Formel:

$$E = 3p v_s^2$$

E = Elastizität des Lebergewebes, p = Massendichte, v_s = Geschwindigkeit der elastischen Welle

Bei der ARFI-Messung wird mit einem konventionellen Schallkopf an kompatiblen Sonographie-Geräten ein akustischer Kurzimpuls in die Leber gesendet. Dieser kann punktgenau als Messfeld im Leberparenchym positioniert werden, vergleichbar mit der *pulsed-wave* Doppler-Messung im Duplex (auch bezeichnet als gepulster Doppler oder kurz PW-Doppler/PW-Messung). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Transversalwellen (Scherwellen), die durch diesen Impuls induziert werden, wird dabei gemessen und in der Einheit m/s dargestellt. Dabei gilt, dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit proportional zur Steifigkeit des Gewebes zunimmt.

Durchführung der Untersuchung

Fibroscan®

Die Fibroscan®-Messung wird in Rückenlage durchgeführt, der rechte Arm des Patienten befindet sich hinter dem Kopf. Die Messsonde wird auf Höhe des Xiphoids im Bereich der rechten mittleren Axillarlinie senkrecht zur Körperoberfläche aufgesetzt. Es sollten mindestens 8 valide Messungen vorliegen und die Streubreite der Messungen unter 20 % liegen. Die Angabe der Lebersteifigkeit in kPa erfolgt als Median der Messungen. Vor der Untersuchung sollte die geeignete Messstelle mit dem Ultraschall überprüft werden (Gefäße oder Tumore können das Ergebnis verfälschen).

ARFI

Die ARFI-Messung wird in Rückenlage durchgeführt, der rechte Arm des Patienten befindet sich hinter dem Kopf. Mit dem Schallkopf wird von lateral der rechte Leberlappen

durch den Interkostalraum eingestellt und das Messfenster wird mindestens 2 cm unter der Leberkapsel gesetzt, die maximale Einstelltiefe für die Messung ist 7 cm. Dabei ist darauf zu achten, dass das relativ kleine Messfenster mittig im Parenchym und nicht unmittelbar angrenzend an Gefäße oder Bindegewebsstränge gesetzt wird, um dadurch bedingte Messvarianzen zu vermeiden. Die Messlinie mit dem Messfenster sollte außerdem möglichst senkrecht zum Schallkopf gesetzt werden. Es werden 10 Messungen durchgeführt und der Mittelwert erfasst.

Interpretation

Fibroscan® und ARFI-Messung erlauben eine Aussage zum Vorliegen einer Fibrose oder Zirrhose bei vielen chronischen Lebererkrankungen. Sie ermöglichen eine relativ sichere Differenzierung zwischen Leberzirrhose und nicht-zirrhosisch veränderter Leber. Eine sichere Differenzierung zwischen niedrigen Fibrosestadien (F₁ versus F₂ versus F₃) ist nicht möglich.

Tab. 7.3.1: Interpretationshilfe für Fibroscan®-Messwerte. Die Grenzwerte stellen ungefähre Größen dar, sie sind z. B. abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung, den gewählten Sensitivitäten und Spezifitäten.

Lebersteifigkeit [kPa]	Interpretation
< 7,5	Normwertig, kein Hinweis auf Fibrose
7,5–13	Fibrose
> 13	Zirrhose
> 30	Fortgeschrittene Zirrhose

Tab. 7.3.2: Interpretationshilfe für ARFI-Messwerte. Die Grenzwerte stellen ungefähre Größen dar. Sie sind z. B. abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung, den gewählten Sensitivitäten und Spezifitäten.

Schwellengeschwindigkeit [m/s]	Interpretation
< 1,3	Normwertig, kein Hinweis auf Fibrose
1,3–1,6	Fibrose
> 1,6	Zirrhose

Die Durchführung des Fibroscans ist bei 4–8 % der untersuchten Patienten, aufgrund von Adipositas, Aszites, engen Interkostalräumen, Voroperationen etc. nicht möglich. Eine Fehlklassifikation ergibt sich in 8 % der Fälle. Falsch hohe Werte finden sich bei:

- akuter Hepatitis
- hoher entzündlicher Aktivität/Nekrose
- Leberräumforderung
- perisinusoidaler Fibrose
- Cholestase

Die ARFI-Messung ermöglicht durch das frei im B-Bild zu platzierende Messfenster (ähnlich der PW-Messung) die gezielte Auswahl eines homogenen Leberareals. Dies ist insbesondere bei Patienten mit veränderter Leberanatomie vorteilhaft (z. B. bei Zustand nach

Leberteilresektion) oder beim Vorliegen von Leberräumforderungen, die im Messfeld einer Fibroscan®-Messung liegen könnten. Die Untersuchung kann auch bei adipösen Patienten und bei Patienten mit Aszites erfolgen, da das Messfeld in bis zu 7 cm Tiefe platziert werden kann, während die Eindringtiefe des Fibroscan® 4 cm beträgt.

Literatur

- Erhardt A, Lörke J, Vogt C et al. *Transiente Elastographie zur Diagnose der Leberzirrhose*. Dtsch Med Wochenschr 2006; 48: 2765–2769.
- Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M et al. *Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis*. J Viral Hepat 2012; 19: e212–e219.
- Kircheis G, Sagir A, Vogt C et al. *Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference*. World J Gastroenterol 2012; 18: 1077–1084.
- Sagir A, Erhardt A, Schmitt M et al. *Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage*. Hepatology 2008; 47: 592–595.

7.4 Quantifizierung der Lebersteatose mittels Controlled Attenuation Parameter-Messung

Der Gold-Standard für die Beurteilung einer Lebersteatose ist die histologische Untersuchung eines Leberbiopsats. Diese Methode ist allerdings invasiv, durch das kleine Probenvolumen anfällig für einen Bias und es geht mit einem Risiko für potenziell schwerwiegende Komplikationen einher. Regelmäßig wiederholte Leberbiopsien sind zur Verlaufsbeurteilung nicht praktikabel. Daher erscheint eine möglichst nicht-invasive und präzise Methode zur Evaluation des hepatischen Steatosegrades wünschenswert.

Der abdominelle Ultraschall stellt eine sichere und einfache Methode dar, um eine Fettleber zu diagnostizieren. Die diagnostischen Kriterien beinhalten

- eine erhöhte Echogenität des Leberparenchyms im Vergleich zum Cortex der rechten Niere,
- eine milchglasartige Verschleierung der Gefäße im Leberparenchym,
- eine Abschwächung des Schalls in den tieferen Leberabschnitten.

Allerdings ist die Sensitivität für die Detektion einer milden Steatose gering, und die Methode ist sehr abhängig von der subjektiven Einschätzung durch den Untersucher.

Die Controlled Attenuation Parameter-Messung (CAP-Messung) ist eine neue Ultraschallbasierte Methode zur Leberfettquantifizierung, die als Softwaremodul in der transienten Elastographie (Fibroscan®) integriert ist. Mittels eines Algorithmus werden die bei der transienten Elastographie erhobenen Daten analysiert und die Abschwächung des Ultraschallsignals im Messfeld berechnet. Das Ergebnis wird in dB/m dargestellt, wobei die Messwerte von 100–400 dB/m reichen. Ein höherer Wert repräsentiert dabei eine stärkere Steatose. Die CAP-Messung ist nicht-invasiv und ermöglicht eine einfache Quantifizie-

Quantifizierung der Lebersteatose mittels Controlled Attenuation Parameter-Messung

zung der Lebersteatose in Echtzeit. Das Messfeld ist etwa 100-mal größer als das bei einer Leberbiopsie erfasste Gewebe, wodurch der Sampling-Bias reduziert wird.

In der Literatur konnte bisher eine gute Korrelation der Messwerte bei chronischen Lebererkrankungen wie chronischer Virushepatitis und Kohorten mit verschiedenen Ätiologien nachgewiesen werden. Bei 153 Patienten, die eine Leberbiopsie und simultan eine CAP- und Fibroscan®-Messung erhielten, konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem höheren Grad an Steatose in der Leberbiopsie auch ein höherer Controlled Attenuation Parameter-Wert ermittelt wurde. Bei Patienten mit Krankheitsbildern, die eine Fettleber erwarten lassen, wie dem metabolischen Syndrom, Alkoholismus, Hypertriglyceridämie, großem Bauchumfang, Diabetes, Bluthochdruck oder einem hohen BMI ($> 30 \text{ kg/m}^2$), konnten entsprechend erhöhte Controlled Attenuation Parameter-Werte nachgewiesen werden. Der Controlled Attenuation Parameter-Wert weist insgesamt eine signifikante Korrelation mit dem histologisch nachgewiesenen Steatose-Grad und dem BMI/Bauchumfang auf.

Eine Steatose wird nachgewiesen, wenn der Fettgehalt der Hepatozyten mehr als 10 % beträgt. Bei einem Anteil der Hepatozyten mit Fetteinlagerungen von 0–10 % spricht man von einer S0 Steatose, bei 11–33 % von einer S1, bei 34–66 % von einer S2 und bei 67–100 % von einer S3 Steatose. Wenn der Fettgehalt $> 67 \%$ ist, liegt die Sensitivität bei 100 %, aber die Genauigkeit der Graduierung nimmt ab. Mögliche Einflussgrößen sind der BMI und der Körperumfang. Kein Einfluss hat die Höhe der Serum-AST (Einflussgröße beim Fibroscan®), das Vorliegen von Fibrose/Zirrhose bzw. Nekrose oder Inflammation. Der Controlled Attenuation Parameter-Wert ist dabei exzellent zur Differenzierung zwischen S0/S3-Steatose, gut zur Differenzierung zwischen S0/S1 und S1/S2 Steatose und schlecht zur Differenzierung zwischen S2/S3 Steatose geeignet. Folgende Cut-off Werte werden für die CAP-Messung angewandt (siehe Tab. 7.4.1).

Tab. 7.4.1: Grenzwerte zwischen den Steatose-Graden in der CAP-Messung.

Steatose-Grad	CAP-Messwert [dB/m]
S0 Steatose	< 250
S1 Steatose	≥ 250 bis < 305
S2 Steatose	≥ 305 bis < 350
S3 Steatose	≥ 350 bis 400

Insgesamt ermöglicht die Kombination aus transienster Elastographie und CAP-Messung die Evaluation der Leberfibrose zusammen mit einer Quantifizierung der Lebersteatose und erlaubt so eine Überwachung im Behandlungsverlauf chronisch viraler Hepatitiden, nicht-alkoholischer und alkoholischer Fettlebererkrankungen und anderer chronischer Lebererkrankungen. Die erhaltenen Werte bedürfen aber der Interpretation durch den erfahrenen Hepatologen, der die Begleitumstände berücksichtigt.

Literatur

Sasso M, Miette V, Sandrin L et al.. *The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®*. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 36: 13–20.

- Kumar M, Rastogi A, Singh T et al. *Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance?* J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 1194–1201.
- de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J et al. *Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography.* Liver Int 2012; 32: 911–918.
- Lupsor-Platon M, Badea R. *Noninvasive assessment of alcoholic liver disease using unidimensional transient elastography (Fibroscan®).* World J Gastroenterol 2015; 21: 11914–11923.
- Castera L. *Noninvasive Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* Semin Liver Dis 2015; 35: 291–303.

7.5 Perkutane Leberbiopsie

Die erste perkutane Leberbiopsie („Leberblindpunktion“) wurde 1883 von Paul Ehrlich durchgeführt. Weitere Verbreitung fand die Methode erst in den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts. Heute gilt die Leberpunktion als komplikationsarmes Standardverfahren bei der Abklärung von Lebererkrankungen.

Die früher meistens durchgeführte Leberblindpunktion nach Menghini wurde inzwischen weitgehend durch eine sonographisch gesteuerte Punktion mit einer Tru-Cut-Nadel (16–18G) ersetzt. Hierbei kann ein spezieller Punktionssschallkopf, ein Standardschallkopf mit Punktionsaufsatz (Adapter) oder das sogenannte „Freihand“-Verfahren zur sonographischen Steuerung der Punktion Verwendung finden. Die Leberbiopsiezylinder sollten mehr als 2 cm lang sein und wenigstens 10 Portalfelder enthalten. Die Möglichkeit eines Sampling-Error muss in Erwägung gezogen werden, der bei der Fibrosestadiendiagnostik bis 40 % betragen kann. Bei dieser Diagnostik beträgt die Interobserver-Variabilität etwa 10 %.

Sonographisch gesteuerte Punktionen dienen zur Abklärung unklarer Raumforderungen der Leber, sind aber auch zur Abklärung eines generalisierten Leberparenchymschadens indiziert. Die klassische Menghini-Punktion erfolgt ohne sonographische Steuerung, aber nach unmittelbar vorher erfolgter somorphologischer Inspektion des Punktionsortes. Alternativ kann auch für die Leberpunktion eine Tru-Cut-Nadel (16G) unter sonographischer Sicht verwendet werden. Dies bietet den Vorteil, dass die Punktion von größeren Blutgefäßen und Gallenwegen (triadaler Gefäßbaum) vermieden werden kann. Die mit beiden Methoden gewonnenen Gewebezylinder sind qualitativ vergleichbar. Bei therapieresistentem Aszites und dringend notwendiger histologischer Evaluation der Leber kann bei Blutungsgefahr (wegen erniedrigter plasmatischer oder thrombozytärer Gerinnung) eine transjuguläre Leberpunktion nach vorheriger Anlage einer II F-venösen Schleuse in die V. jugularis interna rechts durchgeführt werden. Eine laparoskopisch durchgeführte Punktion bietet den Vorteil der Zielgenauigkeit bei oberflächlichen Läsionen. Bei abdominal-chirurgischen Eingriffen kann ebenfalls unter Sicht eine Biopsie entnommen werden.

Indikationen der perkutanen Leberbiopsie

Sonographisch gesteuerte Leberpunktion (Menghini oder Tru-Cut):

- Alle Formen von Lebererkrankungen, deren Ursache mit Hilfe nicht-invasiver Methoden nicht geklärt werden kann.
- Abklärung von Leberraumforderungen.
- Bei chronischer Hepatitis zur Beurteilung der Aktivität und Verlaufskontrolle unter Therapie (siehe Kapitel 6.2).
- Bei Autoimmunhepatitis zur Evaluation des Therapieerfolgs.
- Erhöhte Leberwerte nach Lebertransplantation, insbesondere um eine Abstoßung von einer Rezidivierung der Grunderkrankung oder reaktiver Virushepatitis zu unterscheiden.
- Verdacht auf Leberbeteiligung von Systemerkrankungen (z. B. Lymphomstaging oder Verdacht auf granulomatöse Leberveränderungen im Rahmen einer Sarkoidose).
- Bei Verdacht auf Speicher- und Stoffwechselkrankheiten, z. B. Hämochromatose, Morbus Wilson, Glykogenosen, Morbus Gaucher.

Zum alleinigen Nachweis einer Leberfibrose oder -zirrhose wird heute den nicht-invasiven Verfahren (Fibroscan®, ARFI-Messung) der Vorzug gegeben. In Einzelfällen kann aber auch für diese Fragestellungen eine Biopsie indiziert sein.

Sonographisch gesteuerte Leberpunktion (Tru-Cut):

- Ätiologisch unklare fokale Leberläsionen.

Bei Lageanomalien der Gallenblase sowie bei Kleinkindern und Säuglingen sollte die Punktion nur unter sonographischer Kontrolle durchgeführt werden. Perihepatischer Aszites sollte vor der Punktion abpunktiert werden, ansonsten besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Sollte trotzdem ein relevanter Aszitesaum um die Leber verbleiben, sollten alternative Biopsie-Zugänge (transjugulär, laparoskopisch) erwogen werden. In jedem Fall sollte bei Patienten mit perihepatischem Aszites die Gerinnung vor der Punktion optimiert werden (Gerinnungsfaktoren, FFP (*fresh frozen plasma*)) und eine engmaschige Nachbeobachtung erfolgen, um Blutungen rechtzeitig zu erkennen. Bei Verdacht auf eine Blutung kann mittels KM-Sonographie eine aktive Blutung aus der Punktionsstelle mit hoher Sicherheit nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden.

Kontraindikationen der perkutanen Leberbiopsie

- Schwere Gerinnungsstörungen: gegebenenfalls vor Punktion Gerinnung durch Verabreichung von PPSB (Prothrombinkomplex Konzentrat)/FFP optimieren.
- Störungen der Thrombozytenaggregation (z. B. Acetylsalicylsäure- oder Clopidogrel-Einnahme): Medikamente rechtzeitig pausieren (mindestens 7 Tage).
- Aszites: vor Punktion ablassen, bis kein perihepatischer Saum mehr im Punktionsweg ist.
- Fehlende Aufklärung und Einwilligung des Patienten.

Voruntersuchungen und Aufklärung

Bei der Anamnese muss gezielt nach einer eventuellen Blutungsneigung gefragt werden. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer sind wenigstens 5–7 Tage vor Punktion abzusetzen (z. B. ASS: 7 Tage vor Punktion). Neben der Blutgruppe müssen ein aktueller Gerinnungsstatus (Thromboplastinzeit nach Quick-Wert und die partielle Thromboplastinzeit (PTT)) sowie die Thrombozytenzahl vorliegen. Die Bestimmung der Blutungszeit sollte am Tag der Leberpunktion erfolgen. Bei klinischem Verdacht auf eine Blutungsneigung können mittels Thrombozytenfunktionsdiagnostik und gegebenenfalls erweiterter hämostaseologischer Abklärung blutungsgefährdete Patienten bei ansonsten regelrechten Gerinnungsparametern identifiziert und entsprechende perinterventionelle Maßnahmen getroffen werden.

Vorraussetzungen für die Punktion

Die PTT sollte nicht verlängert sein, die Thromboplastinzeit nach Quick-Wert nicht unter 50 % (INR nicht über 1,5) und die Thrombozytenzahl nicht unter 50.000/ μl liegen. Diese empirisch ermittelten Grenzwerte sollten nur bei vitaler Indikation im Einzelfall unterschritten werden, wenn die Blutungszeit nicht verlängert ist. Alternativ bietet sich in dieser Situation eine transjuguläre Leberbiopsie an, die auch bei gestörter Gerinnung meist mit einem verantwortbaren Risiko verbunden ist.

In der Regel erfolgt eine sonographisch gesteuerte Biopsie mit einer Tru-Cut-Nadel unter kontinuierlichem sonographischem Guiding. Alternativ kann eine Punktion mit der Menghini-Nadel erfolgen. Zum Ausschluss von Lageanomalien von Leber und Gallenblase muss vor jeder Menghini-Punktion eine Oberbauchsonographie durchgeführt werden.

Der Patient ist in der Regel spätestens am Vortag der Untersuchung über die spezifischen Risiken der Biopsie (siehe Komplikationen) ärztlich aufzuklären. Ein schriftliches Einverständnis muss vorliegen. Der Patient sollte nüchtern (6 Stunden) sein.

Vorbereitung des Patienten

Eine Prämedikation ist in der Regel nicht notwendig. Im Einzelfall kann man vor der Untersuchung 1–5 mg Midazolam (Dormicum®) fraktioniert intravenös verabreichen. Ebenso kann eine Sedierung mit Propofol erfolgen, analog zur Sedierung bei endoskopischen Untersuchungen. Dabei müssen die Gefahren der Sedierung (z. B. respiratorische Insuffizienz) berücksichtigt werden (immer: Pulsoxymetrie und gegebenenfalls Sauerstoffgabe). Grundsätzlich sollte von der Sedierung eher abgesehen werden, weil der Patient bei der Punktion durch Atemanhalten mitwirken muss. Die beeinträchtigte Steuerung der Atembewegungen durch die Sedierung erschwert besonders die Punktion von kapselnahen oder subphrenischen Leberherden.

Technik der sonographisch gesteuerten Leberpunktion (Tru-Cut Nadel 16–18G)

- Hautdesinfektion und Lokalanästhesie (z. B. mit Lidocain® [1–2%]) von Haut und Peritoneum parietale.

- Zugang durch gesundes Lebergewebe (Deckung durch mindestens 1–2 cm Lebergewebe) besonders bei hypervaskulären Läsionen.
- Schonung der Gallenblase und Vermeidung größerer Gefäße, insbesondere von arteriellen Gefäßen und der Gallengänge.
- Keine Punktion durch die gegenüberliegende Leberkapsel.
- Wenn möglich, Durchführung in Atemmittellage.
- Durch kurzes Vor- und Rückwärtsbewegen der Nadel kann die Nadelspitze oft besser detektiert werden.

Durchführung der Menghini-Punktion

Nach sonographischer Darstellung der Leber wird ein geeigneter Interkostalraum unterhalb des Sinus phrenicocostalis zwischen vorderer und mittlerer Axillarlinie in Expiration oder Atemmittellage markiert. Bei der interkostalen Punktion ist neben den Interkostalgefäßen auch auf Koloninterpositionen, eine dystope Gallenblase und auf die Lunge zu achten. Anschließend erfolgt die Hautdesinfektion und Lokalanästhesie des Zugangsweges mit z. B. Lidocain® (1–2 %).

Die Biopsie erfolgt in Rückenlage des Patienten mit dem rechten Arm hinter dem Kopf mit der Menghini-Nadel (1,2–1,8 mm Durchmesser) in sogenannter Sekundenpunktionstechnik.

Komplikationen

Hauptkomplikation der perkutanen Leberbiopsie ist die Blutung. Weitere Komplikationen sind:

- Asymptomatisches Leberhämatom
- Hämobilie
- Biliäre Peritonitis
- Sepsis

Eine Gallenblasenverletzung, Pleuraerguss, Hämatothorax und Pneumothorax können insbesondere bei der klassischen Punktion mit der Menghini-Nadel auftreten. Die Durchführung von Punktionen unter sonographischem Guiding mit der Tru-Cut-Nadel ermöglicht die Vermeidung dieser Komplikationen.

Asymptomatische Leberhämatome treten prospektiven Untersuchungen zufolge häufig (1–2 %) auf. Todesfälle sind in der Literatur in 0,009–0,017 % der Leberbiopsien zu verzeichnen und vor allem auf schwere Blutungen zurückzuführen. 61 % der Komplikationen werden bereits innerhalb von 2 Stunden nach Punktion festgestellt, 82 % in den ersten 10 Stunden und 96 % innerhalb von 24 Stunden. In Einzelfällen, u. a. nach Wiedereinnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, treten Nachblutungen noch nach mehreren Tagen auf. Die Komplikationsrate der Biopsie nach Lebertransplantation liegt wahrscheinlich nur unwesentlich höher (0,35 %), auch hier überwiegen Blutungen. Bei perihepatischem Aszites sollte dieser vor der Punktion, soweit möglich, abgelassen werden und die Punktion sollte unter sonographischer Bildkontrolle erfolgen. Ergebnissen einer Schweizer Umfrage

zufolge, hängt die Komplikationsrate auch von der Untersuchererfahrung ab. In großen retrospektiven Erhebungen mit 68.276 bzw. 80.000 Patienten liegt die Gesamtkomplikationsrate der perkutanen Leberbiopsie zwischen 0,2 und 0,3 %. Sichere Unterschiede im Punktionsrisiko verschiedener Nadeltypen sind anhand der Literatur nicht zu belegen. Inwieweit der Nadeldurchmesser die Komplikationsrate beeinflusst, ist unklar.

Nachsorge

Da Komplikationen mit wenigen Ausnahmen in den ersten 24 Stunden nach Punktion erkannt werden, ist in der Regel eine stationäre Nachbeobachtung bis zum nächsten Morgen ausreichend. In der ersten Stunde nach Biopsie sollten Blutdruck und Pulsfrequenz $\frac{1}{4}$ -stündlich gemessen werden, in den folgenden 2 Stunden $\frac{1}{2}$ -stündlich. Bei stationären Patienten ist es sinnvoll, im Anschluss über weitere 5 Stunden stündliche Kontrollen durchzuführen. Nach interkostaler Punktion wird der Patient in Rechtsseitenlage auf einem Sandsack gelagert. Nach der Punktion von ventral wird ein Sandsack auf die Punktionsstelle gelegt.

Inwieweit die Dauer der Bettruhe nach Biopsie die Komplikationsrate beeinflusst, ist nicht sicher. In der Regel wird eine mehrstündige Bettruhe (ca. 3 Stunden) mit Kompression der Punktionsstelle empfohlen (je nach Punktionsstelle meist in Rechtsseitenlage auf einem Sandsack), gefolgt von der Empfehlung für eine einfache Bettruhe in Rückenlage bis zum Folgetag.

Mitunter wird die perkutane Leberbiopsie heute auch ambulant vorgenommen, ohne dass eine höhere Komplikationsrate dokumentiert ist. Auch in diesem Falle müssen eine sorgfältige Nachbeobachtung während der ersten Stunden (s.o.) sowie die rasche Versorgung eines eventuell später eintretenden Zwischenfalls gesichert sein, da immerhin $\frac{1}{3}$ der Komplikationen erst mehr als 2 Stunden nach der Biopsie festgestellt wird.

Es empfiehlt sich, spätestens am Folgetag nach Punktion eine Blutbildkontrolle und eine Abdomensonographie durchzuführen.

Der Patient sollte über die Möglichkeit einer sehr seltenen späteren Blutung informiert und angewiesen werden, sich bei entsprechenden Symptomen unverzüglich ärztlich untersuchen zu lassen.

Literatur

Ravindran S, Hancox SH, Howlett DC. *Liver biopsy: past, present and future*. Br J Hosp Med 2016; 77: 90–95.

Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW. *The indications for liver biopsy*. Dtsch Ärztebl Int 2012; 109: 477–483.

Adeyi O, Alexander G, Baiocchi L et al. *Importance of liver biopsy findings in immunosuppression management: biopsy monitoring and working criteria for patients with operational tolerance*. Liver Transpl 2012; 18: 1154–1170.

Glaser J, Pausch J. *Zur Frage des Risikos von Leberbiopsien*. Z Gastroenterol 1995; 33: 673676.

- de Hoyos A, Loredó ML, Martínez-Ríos MA et al. *Transjugular liver biopsy in 52 patients with an automated trucut-type needle*. Dig Dis Sci 1999; 44: 177–180.
- Meng HC, Lin HC, Huang CC et al. *Transjugular liver biopsy: Comparison with percutaneous liver biopsy*. J Gastroenterol Hepatol 1994; 9: 457–461.
- Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G et al. *Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68.276 biopsies*. J Hepatol 1986; 2: 165–173.
- Lankisch PG, Thiele E, Mahlke R et al. *Prospective study of the incidence of ultrasound-detected hepatic hematomas 2 and 24 hours after percutaneous liver biopsy*. Z Gastroenterol 1990; 28: 247–250.
- Sugano S, Sumino Y, Hatori T et al. *Incidence of ultrasound-detected intrahepatic hematomas due to Tru-cut needle liver biopsy*. Dig Dis Sci 1991; 36: 1229–1233.
- Lang M, Neumann UP, Müller AR et al. *Komplikationen der perkutanen Leberbiopsie bei Patienten nach Lebertransplantation*. Z Gastroenterol 1999; 37: 205–208.
- Froehlich F, Lamy O, Fried M et al. *Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland*. Dig Dis Sci 1993; 38: 1480–1484.
- Little AF, Ferris JV, Dodd GD et al. *Image-guided percutaneous hepatic biopsy: Effect of ascites on the complication rate*. Radiology 1996; 199: 79–83.

7.6 Peritonealpunktion (Aszitespunktion)

Die häufigsten Ursachen für die Entstehung von Aszites sind portale Hypertension, verminderter intravasaler osmotischer Druck (Hypalbuminämie), Rechtsherzinsuffizienz und Peritonealkarzinose.

Indikationen für eine abdominelle Parazentese

- Bei allen Patienten mit neu aufgetretenem Aszites muss vor Einleitung einer Therapie die bakteriologische, zytologische und gegebenenfalls laborchemische Aszites-Diagnostik (Ausschluss: maligner Aszites, pankreatogener Aszites und/oder spontan bakterielle Peritonitis (SBP)) erfolgen. Siehe auch Kapitel 6.26.
- Entlastungspunktion bei massivem Aszites.
- Patienten mit bekanntem Aszites bei Leberzirrhose: bei Verdacht auf spontan bakterielle Peritonitis.
- Vorsicht bei großen Ovarialzysten, Hydronephrose und Schwangerschaft. Vorsicht bei hämorrhagischer Diathese.

Diagnostische Punktion

- Punktionsorte: Übergang vom äußeren zum mittleren Drittel der Linie vom Nabel zur Spina iliaca anterior superior links (weniger Verwachsungen) oder rechts sowie in Medianlinie zwischen Nabel und Symphyse. Epigastrische Gefäße beachten. Lokalanästhesie der Haut und des Peritoneums sollte durchgeführt werden (z. B. Lidocain 1 %, 5 ml).

Sonographie und Punktionen

- 20–50 ml-Spritze mit grüner Kanüle (21G) unter Aspiration in die Peritonealhöhle einführen (leichter Widerstand beim Durchstechen der Faszien-schicht).
- Spritze füllen, Nadel zurückziehen, Klebeverband.
- Um bei massivem Aszites ein Nachlaufen nach Zurückziehen der Nadel zu vermeiden, in „Zickzack-Technik“ stechen, d. h. erst subkutan, dann Nadel entlang des Fettgewebes verschieben, dann erst peritoneal stechen.
- Auch bei bekannter Ursache (z. B. Leberzirrhose) bei jedem neu oder erneut aufgetretenen Aszites zumindest diagnostische Probepunktion durchführen.

Therapeutische Punktion

- Sprüh-Desinfektion, steriles Abdecken mit Lochtuch, sterile Handschuhe. Braunüle (18G grün oder 17G weiß) nach hinten, unten und lateral vorschieben, wobei der Patient die Bauchdecke anspannen soll (pressen). Nach Entfernung der Nadel fließt Aszites im Strahl aus der Hülse.
- Schlauchsystem mit Dreiwegehahn, Spritze und Auffangbeutel anschließen. Aszites spontan ablaufen lassen, gegebenenfalls mit Spritze über Dreiwegehahn aspirieren. Bei stockendem/ausbleibendem Ablauf wird der Patient auf Punktionsseite gelagert und die Hülse gegebenenfalls leicht zurückgezogen. Auch größere Mengen Aszites (3–5 Liter) können (langsam!) auf einmal abgelassen werden.
- Nach der Punktion Anlegen eines sterilen Kleinverbands. Bei Aszites-Leck wird die Punktionsstelle mit einem Stich übernäht.
- Eiweißverlust ist zu ersetzen: 5–10 g Humanalbumin pro Liter entfernter Aszites.
- Bestimmung der Leukozytenzahl und Eiweiß im Aszites. Gegebenenfalls Zytologie und Bakteriologie durchführen.

7.7 Pleurapunktion

Indikationen

Diagnostische oder therapeutische Punktion eines Pleuraergusses, Zytostatika-Instillation, Pleurodese, Pleuraempyem, Pneumothorax.

Kontraindikationen

Blutungsanomalien (z. B. Hämophilie, Marcumar, Antikoagulation).

Komplikationen

Pneumothorax, Hämatothorax, Infektion, Verletzung der Interkostalgefäße, Lungenödem (*e vacuo*) bei zu großer Flüssigkeitsdrainage (> 2 Liter) in kurzer Zeit, Verletzung intraabdomineller Organe.

Durchführung

- Material: Punktions-Set mit 50 ml Spritze und 3-Wegehahn sowie sterilen Verbindungsschläuchen, 2 Braunülen 16G grau oder 17G weiß. 5–10 ml Lidocain 1 % mit

Kanüle (z. B. 21G grün). 4–5 Proberöhrchen, Blutkulturflaschen (aerob/anaerob), großes Gefäß. 2 Paar sterile Handschuhe, Desinfektionslösung, braunes Pflaster, sterile Tupfer.

- Eventuell Prämedikation mit Antitussivum, z. B. Codein 40 mg p.o.
- Patient mit angehobenem Arm bequem sitzend platzieren (Patient im Bett: Arme auf Nachttisch mit Kissen. Patient auf Stuhl: Arme auf Stuhllehne oder Patient Hand auf die Schulter der Gegenseite legen lassen).
- Pleuraerguss perkutieren, auskultieren und mit dem Röntgen-Bild vergleichen. Markierung der Punktionsstelle dorsolateral in der hinteren Axillarlinie oder Skapularlinie im ICR unterhalb des Ergussdämpfungsrandes, aber nicht tiefer als 6.–7. ICR (*cave*: Leber und Milz). Wenn möglich sonographische Kontrolle. Hautdesinfektion.
- Zunächst mit Lidocain-Lösung (1%) am Oberrand der Rippe Lokalanästhetikum-Depot setzen. Dann tieferliegendes Gewebe bis auf die Pleura parietalis infiltrieren. Durch Probepunktion die notwendige Eindringtiefe für die Punktionskanüle erkunden.
- Punktionskanüle senkrecht zur Haut knapp über dem oberen Rippenrand einstecken, um eine Verletzung von Gefäß- und Nervenbündeln zu vermeiden, Kanüle etwas nach oben ziehen und weiter senkrecht vorziehen („Zickzack-Technik“ reduziert das Pneumothorax-Risiko). Ständige Aspiration mit aufgesetzter Spritze. Sobald sich Pleuraflüssigkeit aspirieren lässt, Stahlnadel zurückziehen (sonst Pneumothorax-Gefahr!) und Plastikkanüle vorschieben.
- Während eines Valsalva-Manövers ersten Schlauch, auf den unter sterilen Bedingungen ein Dreiwegehahn und ein zweiter Schlauch montiert wurde, auf das Kanülenende setzen. 20 ml-Spritze auf Dreiwegehahn setzen und Pleuraflüssigkeit für Bakteriologie und weiterführende Untersuchungen steril abziehen. 50 ml-Spritze auf Dreiwegehahn montieren, füllen, Dreiwegehahn drehen und Flüssigkeit durch den Schlauch ins Gefäß spülen.
- Maximal 1,5 Liter pro Sitzung abpunktieren (sonst Gefahr des entlastungsbedingten Lungenödems!). Hustenreiz (durch Aneinanderreiben der Pleurablätter) kündigt vollständige Drainage an.
- Mit erneutem Valsalva-Manöver Kanüle entfernen, sofort Kompression mit mehrlagigem Tupfer, Pflasterverband.
- *Cave*: Pleurapunktion bei starkem Hustenreiz und Unruhe der Patienten abbrechen.
- Im Anschluss: Röntgen-Kontrolle. Inspiratorische Aufnahme zur Beurteilung von Resterguss; expiratorische Aufnahme zum Ausschluss eines Pneumothorax.

7.8 Zentralvenöse Zugänge, Schleusen und ZVD-Messung

Der zentralvenöse Zugang ist eine jederzeit verfügbare Verbindung zum Niederdruck-System des Kreislaufs. Durch Druckgradienten zwischen Kreislauf und Umgebung besteht die Gefahr der Blutung oder der Luftembolie.

Indikationen für einen zentralen Venenkatheter (ZVK)

- Zufuhr venenunverträglicher Substanzen in Abhängigkeit von Konzentration und Osmolarität (z. B. Zytostatika, manche Antibiotika, Kaliumperfusor).
- Kontinuierliche Applikation von hochwirksamen Medikamenten (Katecholamine, Sedativa, Analgetika).
- Notwendigkeit der Messung des zentralen Venendrucks (ZVD) (Volumentherapie).
- Parenterale Ernährung.
- Größere operative Eingriffe, z. B. an Herz und Thorax.

Spezielle Indikationen

- Postoperative Intensivtherapie: Katecholamine, parenterale Ernährung, Transfusionen, gegebenenfalls regelmäßige Blutentnahmen.
- Nierenersatzverfahren über Shaldon-Katheter.
- Häodynamisches Monitoring (Pulmonalis-Katheter).
- Anlage einer Schleuse für einen temporären Schrittmacher.

Indikationseinschränkungen

- Fehlende Einwilligung des Patienten. Ausnahme: Dringliche Indikation bei nicht ansprechbarem Patienten (Notfall).
- Entzündungen und Tumoren im Punktionsbereich.
- Anatomische Veränderungen an Lunge, Thorax und Mediastinalorganen.
- Bekannte, häodynamisch relevante Stenose der A. carotis auf der kontralateralen Seite.
- Erhöhte Blutungsneigung, Antikoagulation (Gerinnungskontrolle), Kontraindikation für Punktion der V. subclavia.
- Zustand nach Punktion der kontralateralen Seite ohne Röntgen-Kontrolle.
- Pneumothorax der kontralateralen Seite.

Komplikationen

- Sofort: Arterielle Punktion (Hämatom, Ischämie), Pneumothorax, Perikarderguss, Hämatom, Embolie (Luft, Kathetermaterial), Herzrhythmusstörungen.
- Spät: Arterielle Punktion (arterio-venöse Fistel, Pseudoaneurysma), Pneumothorax (bis mehrere Tage), Perikarderguss, Hydro- und Hämatothorax, Nervenläsionen (Sensibilitätsstörungen, bis zu 3 Monate lang reversibel, Horner-Syndrom bei Irritation des Ganglion stellatum), Thrombose, Infektion.
- Platzierung: Fehllagen, Herzrhythmusstörungen, Perforation.
- Ellenbeuge: arterielle Fehlpunktion (A. brachialis), Nervenläsion (N. medianus).

- V. femoralis: arterielle Fehlpunktion (A. femoralis), retroperitoneales Hämatom, Nervenläsion (N. femoralis).
- V. jugularis interna: arterielle Fehlpunktion (A. carotis, A. vertebralis), arteriovenöse Fistel, Pneumothorax, Nervenläsion (Plexus brachialis), Horner-Syndrom.
- V. subclavia: arterielle Fehlpunktion (Hämatothorax, Hämatomediastinum, arteriovenöse Fistel), Pneumothorax, Serothorax (bei linksseitiger Punktion mit Verletzung des Ductus thoracicus), Trachealläsion.

Maßnahmen bei Komplikationen

- Arterielle Blutung: Entfernung der Punktionsnadel und sorgfältige Kompression bei Erhalt der Perfusion. Verlaufskontrolle und Dokumentation. *Cave:* Bei A. subclavia Kompression nicht möglich!
- Nervenläsion: bei Verletzung in Narkose oder bei großzügiger Lokalanästhesie nicht erkennbar. Sichere Zeichen sind sofortiger starker Schmerz bei Eindringen der Nadel in den Nerv, fortgeleitet im Nervenverlauf sowie Zuckung der zugehörigen Muskelgruppe. Nadel entfernen, Funktionskontrolle, entspannte Lagerung, frühzeitiges Hinzuziehen des Neurologen und Chirurgen, Dokumentation.
- Horner-Syndrom: nach Injektion von Lokalanästhetikum Abklingen der Wirkung abwarten, bei Irritation des Ganglion stellatum den Katheter entfernen.
- Pneumo-, Hämato-, Serothorax: nach Ausmaß und Bedingungen (Beatmung) sofortige Entlastung durch Pleura-Drainage notwendig. Diagnostische Zeichen: Auskultation und Perkussion, Beatmungsdruck, Röntgen-Kontrolle, Dokumentation. *Cave:* Pneumothorax häufig erst Stunden später, d. h. nicht im ersten Röntgen-Bild kurz nach Punktion erkennbar; Visite und Auskultation nach 4 Stunden!
- Perikarderguss: Schnelle Entlastung durch den Chirurgen. Diagnostische Zeichen: Stauung der Halsvenen, Tachykardie, Blutdruckabfall, Schock.
- Hämatom: Verlaufskontrolle, Dokumentation, eventuell chirurgische Ausräumung.
- Ischämie: Ursache (Hämatom) sofort beseitigen, sofortiges Hinzuziehen eines Chirurgen, Dokumentation, Erhöhung des Perfusionsdruckes.
- Embolie: Luft über den liegenden Katheter mit einer großvolumigen Spritze absaugen, eventuell chirurgische Intervention.
- Arterio-venöse Fistel mit Shunt: oft hämodynamisch wirksam, Minderperfusion des zugehörigen Abstromgebiets, chirurgische Sanierung notwendig.

Vermeidung von Komplikationen

- Sonographische Einstellung der Punktionsstelle und Kontrolle nach Punktion.
- Gute Venenfüllung ermöglicht eine bessere anatomische Orientierung, eine einfachere Punktion des Gefäßes und verhindert den Eintritt von Luft in das System. Bei peripheren Venen wird eine gute Füllung durch Stauung der Extremität erreicht, thoraxnahe Venen füllen sich durch Trendelenburg-Lagerung (Neigung des Oberkörpers/Tisches bis Kopf ca. 20° tief).
- Bei der Punktion großer zentraler Venen ist die Nähe zu großen Arterien (A. carotis, A. femoralis) und Nervengeflechten (Plexus brachialis, N. femoralis), Körperhöhlen

(Pleura, Perikard), Hohlorganen (Ösophagus, Trachea, Herz) und weiteren Strukturen (Ductus thoracicus, Mediastinum) zu beachten; dies erfordert Erfahrung in der Punktionstechnik und in der Beherrschung möglicher Komplikationen. Bei Blutungen und Verletzungen ist eventuell eine sofortige intensive Intervention (z. B. bei Pneumothorax, Perikardtamponade) notwendig.

- Bei der Entscheidung zur Anlage eines zentralvenösen Zugangs ist zu berücksichtigen, welche Anforderungen auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen:
 - Katheter mit einem oder mehreren Lumina (ZVD-Messung, Katecholamine, parenterale Ernährung), eventuell in Kombination mit einer Schleuse (Pulmonalkatheter, Volumentherapie).
- Die Entscheidung zu mehrvolumigen Zugängen eher etwas großzügiger stellen, da die Infektionsgefahr bei nachträglichem Katheter-Wechsel in Seldinger-Technik deutlich erhöht ist.

Technik der Punktion thoraxnaher Venen

Allgemeine Vorbereitungen

Röntgen-Thorax, Gerinnung, Elektrolyte, Anamnese (Durchblutungsstörungen, Herzrhythmusstörungen, Medikamente), Inspektion (Entzündung, Veränderungen), Auskultation (Lunge, Arterie), Aufklärung und Einwilligung des Patienten.

Monitoring

Visuelle und akustische EKG-Überwachung, Blutdruckmessung, venöser Zugang, Notfallmedikamente.

Lagerung

Trendelenburg-Lagerung, eventuell Rasur der Punktionsstelle und Drehung des Kopfes (Extremität) entsprechend der Wahl des Zuganges. Bei Punktion am Hals, Kopf in Neutralstellung, da sich bei Drehung des Kopfes die V. jugularis interna über die A. carotis schieben kann. Damit der Kopf nicht überstreckt wird, empfiehlt sich eine leichte Unterlage (gerader Verlauf des medialen Anteils des Musculus sternocleidomastoideus). Bei Punktion der V. subclavia wird beim Vorschieben des Katheters der Kopf auf die ipsilaterale Seite gedreht und am Arm durch eine Hilfsperson leicht gezogen (verhindert Fehlposition).

Technik der Punktion

- Bei ansprechbarem Patienten Mitteilung aller manuellen Maßnahmen, großzügige Lokalanästhesie (Lidocain-Lösung 1 %) mit dünner Nadel, gegebenenfalls Probepunktion des Gefäßes.
- Anatomische Orientierung (z. B. Kinnspitze, Kieferwinkel, Jugulum, Krikoid, Musculus sternocleidomastoideus) und Palpation der benachbarten Arterie, Vorpunktion mit NaCl-Lösung (0,9 %)-gefüllter Spritze und kleiner Nadel.
- Seldinger-Technik: Punktion mit Systemnadel und gefüllter Spritze; nach müheloser Aspiration des venösen Blutes Diskonnektion der Spritze, Lufteintritt mit Daumen vermeiden, Einführen des Seldinger-Drahtes mit gebogenem weichen Ende, bei Widerstand (Warnzeichen) leichtes Drehen des Drahtes und vorsichtiges Vorschieben, dabei Perforation und Herzrhythmusstörungen vermeiden. Nach sicherer intravasa-

ler Lage des Drahtes wird die Nadel entfernt und die Haut nach Inzision bougiert. Über den Draht wird der vorbereitete Katheter/Schleuse eingeführt. Bei der Schleuse ist der Dilatator bereits integriert und wird gemeinsam mit der Schleuse vorgeschoben (Gefahr von Diskonnektion und Blutung, Perforation besonders bei linker V. jugularis interna möglich). Entfernung des Drahtes und Konnektion mit dem Applikationssystem. Sichere Fixierung mit Pflasterzügel oder Naht.

Punktionsorte

Peripher V. basilica, V. cephalica: Zugang der Wahl bei Operationen im Kopf-Hals-Bereich, komplikationsarm, häufig Fehllagen, Platzierung mit EKG möglich, Thrombosegefahr.

Zentral V. jugularis interna, V. subclavia: Bei erfahrenen Ärzten sicherer Zugang zum Herzen, Subclavia-Punktion mit erhöhtem Komplikationsrisiko, Jugularis-Punktion ermöglicht rechts durch gerade Strecke zum Herz eine sichere Positionierung (z. B. notwendig für transjuguläre Leberbiopsie und TIPSS-Anlage).

V. femoralis: Relativ sicherer Zugang für Notfälle oder für großlumige Zugänge zur Hämo-filtration (Shaldon-Katheter). Punktion unterhalb des Leistenbandes bei leicht abduziertem und außenrotiertem Bein. Die Vene befindet sich circa 1 cm medial der gut palpablen A. femoralis. Aufgrund des hohen Thrombose-Risikos sollte frühelektiv der Wechsel auf einen Zugang in die V. jugularis oder V. subclavia erfolgen.

V. brachialis: Alternative bei sicherer Beherrschung der Punktionstechnik.

Vena jugularis interna

Kranialer Zugang (transmuskulär): 1–2 Querfinger kaudal des Kieferwinkels lateral der A. carotis. Kanüle 45° nach dorsal und 30° nach lateral in Richtung Mamille vorschieben. Die Vene verläuft schräg versetzt oberhalb der A. carotis unterhalb des Musculus sternocleidomastoideus und hat geringes Kaliber. Die Punktion findet Verwendung bei Veränderungen im kaudalen Halsabschnitt (Struma).

Mittlerer Zugang (zentral-perkutaner Zugang): Im oberen Winkel des durch die beiden Anteile des Musculus sternocleidomastoideus begrenzten Halsdreiecks verläuft die V. jugularis interna parallel zur A. carotis dicht unter der Oberfläche. Kanüle neben der A. carotis parallel im Winkel von 45° nach dorsal einführen und die Vene nach 1–2 cm punktieren.

Sicherste Punktionstechnik, jedoch Gefahr eines Pneumothorax, da Punktion in Richtung Pleurakuppel.

Vena subclavia

Infraklavikulär: Nadel nach Punktion durch die Haut (1–2 cm kaudal der Klavikula in der Medioklavikular-Linie) nach kranial und medial Richtung Oberrand des Sternoclaviculargelenkes subkutan vorschieben, bis Kontakt zur Klavikula fühlbar. Nach Knochenkontakt Passieren der Klavikula dorsal in angegebener Stichrichtung und Punktieren der Vene in 5–7 cm Tiefe.

Sonographisch gesteuerte Punktion

Unter sterilen Bedingungen mit hochfrequentem Linearschallkopf zu handhabende Sonographie-Geräte ermöglichen eine sichere Identifizierung der Gefäße und Kontrolle über

die intravasale Lage der Kanüle und des Katheters. Anwendung bei unübersichtlicher Anatomie (Adipositas, Struma), hohem Risiko (Lungenemphysem) und bei Kindern – bei routinierter Anwendung eine sichere Punktionstechnik.

EKG-gesteuerte Platzierung

Der flüssigkeitsgefüllte Katheter (oder der zurückgezogene Führungsdraht) wird als Elektrode zur intravasalen bzw. intrakardialen Ableitung des EKG verwendet. Während des Übergangs von der V. cava superior in den rechten Vorhof verändert sich die P-Welle signifikant (Überhöhung).

Lagekontrolle und Fehllagen

- **Röntgen-Kontrolle**
 - Ausschluss punktionsbedingter Komplikationen (Hämatom, Pneumothorax). Bei Unsicherheit ist eine Kontrolle nach 4 Stunden im Intervall zu empfehlen.
 - Verlauf und Position der Katheterspitze: Die Katheterspitze sollte auf der Thorax-Übersicht nicht mehr als 3 cm unterhalb des Unterrandes des Sternoklavikulargelenkes in Projektion auf die V. cava superior lokalisiert sein.
 - Fehllagen können bei Röntgenbild-Kontrollen in nur einer Projektionsebene lediglich durch Abfluss von Kontrastmittel in das Herz sicher ausgeschlossen werden.
- **EKG-Lagekontrolle:** Durch kontinuierliche EKG-Ableitung an der Katheter-Spitze und Überprüfung der intravasalen Lage durch Blutaspiration. Hierbei werden verschiedene technische Varianten zur einfachen Handhabung angeboten. Voraussetzungen sind Sinusrhythmus und ein zur intrakardialen Ableitung zugelassenes EKG-Gerät.
- Zum Ausschluss einer versehentlichen arteriellen Punktion Druckaufnehmer anschließen oder Blutgasanalyse durchführen; gegebenenfalls parallele Abnahme aus der Arterie: Sättigung im zentralvenösen Blut (SvO₂) n = 70–85 %; im arteriellen Blut (SaO₂) n = 90–97 %.
- Ständige Überwachung der lokalen und systemischen Entzündungszeichen und regelmäßige Lagekontrolle während der Verweildauer.

Besonderheiten bei zentralen Zugängen

- Bei Patienten mit Struma: kranialen Zugang zur V. jugularis interna wählen
- Nach Einführen des Drahtes, Haut mit Skalpell (Klingengröße II) einschneiden
- Schleusen und Dreilumenkatheter immer mit Naht fixieren
- Vor Hautkontakt und Desinfektion die Katheterlumina und Dreiwegehähne mit 0,9 % NaCl-Lösung füllen
- EKG-Pulslautstärke einstellen, Monitor sichtbar platzieren
- Bei Zugang durch die V. basilica: Einföhrungslänge mit Hilfe des Führungsdrahtes abschätzen
- V. femoralis: Merkwort „IVAN“ – (von innen): Vene, Arterie, Nerv

ZVD-Messung

Der zentrale Venendruck (ZVD) ist nur in flacher Rückenlage des Patienten und bei korrekter zentraler Lage des Katheters messbar. Röntgen-Bild prüfen (richtige Lage: Katheterspitze 3 cm unter Sternoclaviculargelenk).

- 1 Messvorrichtung ausrichten (z. B. mit Thoraxlineal). Rechter Vorhof = 0 cm, entspricht 2/3 des Abstands von Wirbelsäule zu Sternum beim liegenden Patienten
- 2 Manometer wird mit Infusionslösung (NaCl-Lösung, 0,9 %) gefüllt
- 3 Dreiwegehahn zum Patienten öffnen: Messung des (atemabhängig) Venendrucks in cm Wassersäule. Messpunkt obere Axillarfalte.

Normwert: ca. 2–12 cm H₂O ~ 1–9 mmHg (1 cm H₂O = 0,74 mmHg). ZVD wird von Blutvolumen, Gefäßtonus und Funktion des rechten Herzens beeinflusst. Ursachen für ZVD-Veränderungen entsprechen den Veränderungen des rechten Vorhofdrucks (RAP).

Onkologie

Onkologie

8.1	Einführung	507
8.2	Ösophaguskarzinom	510
8.3	Magenkarzinom	525
8.4	Hepatozelluläres Karzinom	541
8.5	Cholangiozelluläres Karzinom und Gallenblasenkarzinom	556
8.6	Pankreaskarzinom	564
8.7	Kolorektales Karzinom	575
8.8	Analkarzinom	596
8.9	Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts	603
8.10	Gastrointestinale Stromatumore	615
8.11	Schmerztherapie	622

8.1 Einführung

Im folgenden Kapitel werden die wesentlichen Abkürzungen/Definitionen in der Onkologie dargestellt.

Definitionen und Abkürzungen

- 1 TNM-Stadieneinteilung: Das T-, N- und M-Stadium kann noch unterteilt werden in
 - (a) pT/pN/pM: Pathologisches T-, N- oder M-Stadium
 - (b) cT/cN/cM: Klinisches T-, N- oder M-Stadium
 - (c) uT/uN/uM: Im Rahmen der Untersuchungen/Diagnostik bestimmtes T-, N- oder M-Stadium

- 2 Grading des Tumors

Das Grading gibt Aufschluss über den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes:

G1: Gut differenziertes bösartiges Gewebe

G2: Mäßig differenziertes bösartiges Gewebe

G3: Schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe

G4: Nicht differenziertes bösartiges Gewebe

- 3 Weitere Klassifizierungsmerkmale

Am pathologischen Präparat wird neben der TNM-Klassifikation und dem Grading beurteilt, ob Tumorzellen in die Lymphbahnen (L1: ja, L0: nein, in Blutgefäßen (V0: nicht nachweisbar, V1: mikroskopisch, V2: makroskopisch erkennbar) oder perineural (Pn0: nein, Pn1: ja) infiltrieren.

Am Operationsresektat beurteilt der Pathologe, ob noch Resttumorgewebe am Absetzungsrand vorhanden ist (R0: kein Resttumor, R1: mikroskopischer Residualtumor an den Schnittändern, R2: makroskopischer Tumor oder nicht entfernte Metastasen).

4 Karnofsky-Index und ECOG-Performance Status

Es gibt verschiedene Systeme zur Erfassung des physischen Zustandes und der Lebensqualität von Krebspatienten. In Tabelle 8.1.1 sind der Karnofsky-Index und der ECOG-Performance Status (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) aufgeführt. Der Performance Status beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkung bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens.

Tab. 8.1.1: Karnofsky-Index und ECOG-Performance Status (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Karnofsky-Index		ECOG-Performance Status	
100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung	0
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome		
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich	1
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen		
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen	2
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig		
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	3
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig		
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden	4
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort		
0	Tod	Tod	5

Allgemeines

Die Bedeutung der Positronenemissionstomographie (PET) in der gastrointestinalen Onkologie

Mit der Verwendung eines PET als Hybridverfahren in der Kombination mit Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) steht ein neues Bildgebungsverfahren zur Verfügung mit dem sowohl molekulare als auch anatomische Informationen simultan erfasst werden. Als Radiopharmaka für die PET werden als Positronenemitter vorwiegend Fluor-18 (¹⁸F) oder Gallium-68 (⁶⁸Ga) verwendet. Das häufigste verwendete Radiopharmakon ist das Glukoseanalogon 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxyglucose ([¹⁸F]FDG). Bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen ist das PET-CT/MRT fester Bestandteil in der Diagnostik, insbesondere wegen der höheren Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Tumormanifestationen im Vergleich zu den klassischen CT- oder MRT-gestützten Verfahren. Im Falle der gastrointestinalen Tumoren bestehen im Wesentlichen drei zugelassene

Indikationen, so wie es auch in den jeweiligen S3-Leitlinien fixiert wurde. Erstens kann bei den Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und den ösophagogastralen Übergangstumoren im lokal fortgeschrittenen Tumorstadium (cT2-4 und cN+) das PET-CT als erweitertes Staging zur Detektion von Fernmetastasen erwogen werden, bei geplanter potentiell kurativen Resektion. In Einzelfällen kann das PET-CT auch als Responsemarker für eine neoadjuvante Chemotherapie dienen, wobei hier keine klare Empfehlung gegeben werden kann. Zweite Einsatzmöglichkeit des PET-CT/MRT ist sicherlich die Situation beim hepatisch metastasierten Kolorektalkarzinom, bei dem vor einer komplexen hepatischen Resektion mittels PET-CT weitere Fernmetastasen ausgeschlossen werden können. Drittens kommt das PET-CT bei G1–G2 differenzierten gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren zum Einsatz zur Lokalisations-, Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik, hier allerdings als [68ga]DOTA-TATE/-TOC/-NOC PET-CT (siehe Seite 609).

Liquid Biopsy

Hierbei handelt es sich um eine neue Diagnostik, bei der vorwiegend zellfreie Nukleinsäuren aus verschiedenen Körperflüssigkeiten untersucht werden. Zumeist wird im Blut zirkulierende freie DNA nach erfolgter Amplifikation analysiert. Im Falle von Malignomkrankungen können durch aus dem peripheren Blut gewonnener zirkulierender freier Tumor-DNA und deren Analyse Rückschlüsse auf den eigentlichen Tumor gezogen werden. So können z. B. Punktmutationen, Deletionen oder Amplifikationen detektiert werden. Interessante Anwendungsgebiete sind unter anderem die Detektion neuer oder resistenzvermittelnder Mutationen unter Therapie, die letztlich im Falle des Vorhandenseins zu Therapieumstellungen führen kann. Wesentlicher Vorteil der Liquid Biopsy ist die einfache Möglichkeit im Rahmen einer Blutabnahme zirkulierende freie Tumor-DNA zu gewinnen, anstelle der invasiven Gewinnung von Gewebeproben. Erste Daten gibt es neben dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom bereits für das metastasierte Kolorektalkarzinom, bei dem die Liquid Biopsy für die Suche nach Resistenzmechanismen in der Progression unter einer anti-EGFR-basierten Therapie verwendet wird. Eine weitere Indikation könnte die frühzeitige Diagnosestellung eines Tumorrezidivs sein. Auch könnte der Nachweis von zirkulierender freier DNA im Rahmen der Erstdiagnose als Prognosefaktor für das Auftreten von Rezidiven nach kurativ intendierter Resektion dienen. Letztlich wird vermutlich in der Zukunft die Liquid Biopsy im Vergleich zur Gewebebiopsie ein ergänzendes, komplementäres Verfahren zur Detektion von tumorgenetischen Veränderungen darstellen.

CUP-Syndrom

In etwa 2–4 % aller erstdiagnostizierten Tumorerkrankungen liegt eine metastasierte Krebserkrankung mit unbekanntem Primarius (CUP, *cancer of unknown primary*) vor. Die Hauptmanifestation von CUP-Syndromen findet sich als Lymphknoten-, Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen. Der überwiegende Teil aller Patienten (75–85 %) befindet sich bei Erstdiagnose in einem diffus metastasierten Stadium. Durch die bildgebende Diagnostik inklusiver PET-CT/MRT in Kombination mit neueren immunhistochemischen/molekulargenetischen Analysen und dem klinischen Erscheinungsbild sind bis zu 40 % der initial klinisch als CUP eingeordneten Fälle noch einem speziellen Primarius zuzuordnen.

8.2 Ösophaguskarzinom

Definition und Epidemiologie

Maligne Raumforderungen der Speiseröhre sind am häufigsten Plattenepithelkarzinome, gefolgt von Adenokarzinomen (insbesondere im distalen Ösophagus), wobei in Deutschland ca. 60 % Plattenepithelkarzinome und 40 % Adenokarzinome auftreten. Vor einigen Jahrzehnten war das Plattenepithelkarzinom deutlich häufiger als das Adenokarzinom, inzwischen haben sich die Inzidenzen immer weiter angenähert. In den USA hat die Inzidenz des Adenokarzinoms die des Plattenepithelkarzinoms in der weißen Bevölkerung bereits übertroffen. Seltene Tumorentitäten des Ösophagus sind kleinzellige oder undifferenzierte Karzinome oder gastrointestinale Stromatumore. In Deutschland liegt die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms bei 4–6/100 000 pro Jahr (Verhältnis Männer/Frauen ca. 5:1). Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts (RKI) werden im Jahr 2017 in Deutschland 5600 Männer und 1600 Frauen an einem Ösophaguskarzinom erkranken. Weltweit stellt das Ösophaguskarzinom die sechsthäufigste zum Tode führende Tumorentität dar.

Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 15–25 % prognostisch ungünstig, wobei dies durch die meist späte Diagnosestellung in fortgeschrittenen Tumorstadien bedingt zu sein scheint. Die Prognose des Plattenepithelkarzinoms ist etwas schlechter als die des Adenokarzinoms.

Ätiologie/Pathogenese

Risikofaktoren für das Plattenepithelkarzinom:

- Nikotin- und Alkoholabusus
- Laugen- und Säureverletzungen
- Zustand nach Bestrahlung
- Achalasie

Risikofaktoren für das Adenokarzinom:

- Chronische Refluxerkrankung kann zur intestinalen Metaplasie des Ösophagusepithels führen und somit letztlich über die sogenannte Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz zur malignen Transformation (siehe Kap. 1.8)
- Übergewicht
- Nikotinabusus

Symptome/Klinik

Es gibt keine Frühsymptome und somit häufig eine späte Diagnose! Führendes Symptom, das allerdings erst spät auftritt, ist die Dysphagie/Odynophagie in 80–96 % der Fälle. Gewichtsverlust in 42–46 % und Kachexie in 6 % der Fälle oder Blutung kommen später hinzu. Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Kopf- und Halstumoren (synchron oder metachron).

Diagnose

- Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Biopsie aus allen suspekten Arealen
- Gegebenenfalls Ösophagus-Breischluck

Bei Tumornachweis zusätzlich im Rahmen der Stagingmaßnahmen:

- Endosonographie
- CT von Hals, Thorax und Abdomen
- Sonographie des Abdomens
- Bronchoskopie (immer bei suprabifurkalem Sitz)
- Gegebenenfalls Laparoskopie bei distalem Adenokarzinom, wenn > cT2 (peritoneale Aussaat?)
- Gegebenenfalls Skelettszintigramm
- Bei geplanter Koloninterponat-Operation Koloskopie
- Die Bedeutung des PET-CT ist noch nicht gänzlich geklärt, vermutlich kann es zur Identifikation okkultter Metastasen und zum Monitoring des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie, insbesondere einer präoperativen Chemotherapie, herangezogen werden.

Einteilung nach TNM, UICC, Infiltrationstiefe und Tumorlokalisierung

Das Ösophaguskarzinom wird nach der 8. Auflage der TNM Klassifikation maligner Tumoren aus dem Jahr 2017 klassifiziert und darüber in klinische Stadien eingeteilt (siehe Tab. 8.2.1, Tab. 8.2.2 und 8.2.3). Die TNM-Klassifikation stellt die Grundlage für die multimodale Therapieplanung dar; andere Faktoren, wie Histologie, Tumorlokalisierung, ECOG-Status und Patientenwunsch müssen jedoch berücksichtigt werden.

Tab. 8.2.1: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (8. Auflage).

Primärtumor (T-Stadium)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor infiltriert die Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert die Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert die Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
Regionäre Lymphknoten (N-Stadium)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3–6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten
Fernmetastasen (M-Stadium)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 8.2.2: Stadieneinteilung für Plattenepithelkarzinome nach UICC (*Union for International Cancer Control*).

Stadium	T-Kriterium	N-Kriterium	M-Kriterium
0	Tis	0	0
IA	1a	0	0
IB	1b	0	0
	2	0	0
II	3	0	0
	1	1	0
IIIA	1	2	0
	2	1	0
IIIB	2	2	0
	3	1, 2	0
	4a	0, 1	0
IVA	4a	2	0
	4b	Jedes	0
	Jedes	3	0
IVB	Jedes	Jedes	1

Tab. 8.2.3: Stadieneinteilung für Adenokarzinome nach UICC (*Union for International Cancer Control*).

Gruppe	T-Kriterium	N-Kriterium	M-Kriterium	Grad
0	Tis	0	0	N/A
IA	1a	0	0	1, X
IB	1a	0	0	2
	1b	0	0	1, 2
IC	1a, 1b	0	0	3
	2	0	0	1, 2
IIA	2	0	0	3, X
IIB	3	0	0	Jeder
	1	1	0	Jeder
IIIA	1	2	0	Jeder
	2	1	0	Jeder
	3	0	0	Jeder
IIIB	2	2	0	Jeder
	3	1, 2	0	Jeder
	4a	0,1	0	Jeder
IVA	4a	2	0	Jeder
	4b	Jedes	0	Jeder
IVB	Jedes	Jedes	1	Jeder

Einteilung nach Infiltrationstiefe

Wichtig ist die Einteilung nach der Invasionstiefe und der Lymphknotenmetastasierung mittels CT und Endosonographie, die zwei Gruppen unterscheidet:

- Auf die Ösophaguswand beschränkt: T1, T2 /N0/M0
- Lokal fortgeschrittene Ösophaguskarzinome: T3, T4 oder N+, M0

Einteilung nach Tumorlokalisation

Therapeutisch bedeutsam ist die Einteilung nach topographischen Gesichtspunkten **anhand des Bezuges zum Tracheobronchialsystem**. Die Einteilung erfolgt nach der anatomischen Lage der Läsion in suprabifurkale oder in Höhe der Bifurkation wachsende Karzinome und in infrabifurkale Karzinome (siehe Abb. 8.2.1).

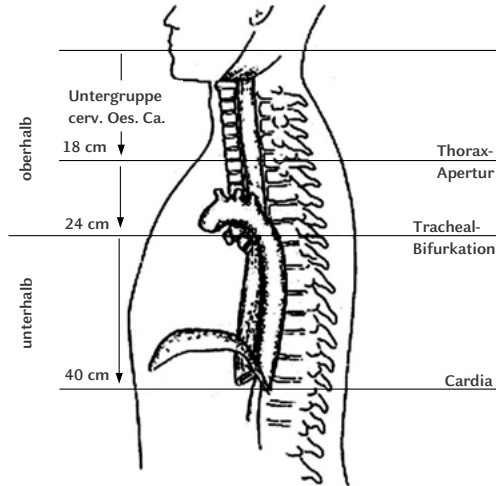


Abb. 8.2.1: Klassifikation der Karzinome aufgrund der Lokalisation.

Einteilung des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs (AEG)

Typ I Tumor: Adenokarzinom des distalen Ösophagus, welches in der Regel auf dem Boden einer intestinalen Epithelmetaplasie im tubulären Ösophagus (sogenannter Barrett-Ösophagus oder Endobrachyösophagus) entsteht und den ösophagogastralen Übergang infiltriert. Häufig werden diese Tumoren auch als „Barrett-Karzinom“ bezeichnet (siehe Abb. 8.2.2).

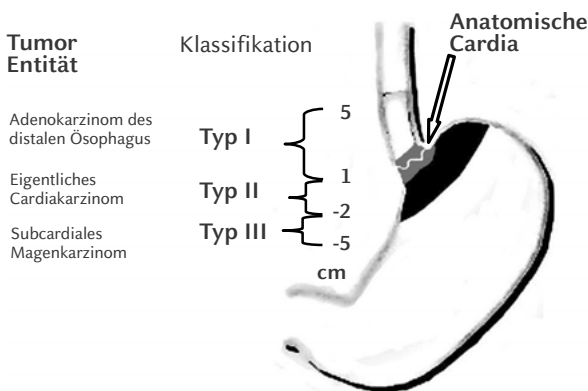


Abb. 8.2.2: Klassifikation der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (nach Sendler et al. Internist 2000).

Typ II Tumor: Kardiakarzinom, welches aus dem Übergangsepithel im Grenzbezirk zwischen Ösophagus und Magen entsteht. Die Definition des ösophagogastralen Übergangs bezieht sich dabei auf die muskuläre Grenze zwischen Ösophagus und Magen und nicht auf die Schleimhautgrenze.

Typ III Tumor: Unmittelbar subkardial entstandenes Magenkarzinom, welches von aboral die Kardia infiltriert.

AEG Typ I Karzinome werden wie Ösophaguskarzinome behandelt und operiert.

AEG Typ II und Typ III Karzinome werden wie Magenkarzinome behandelt (erweiterte Gastrektomie).

Therapie

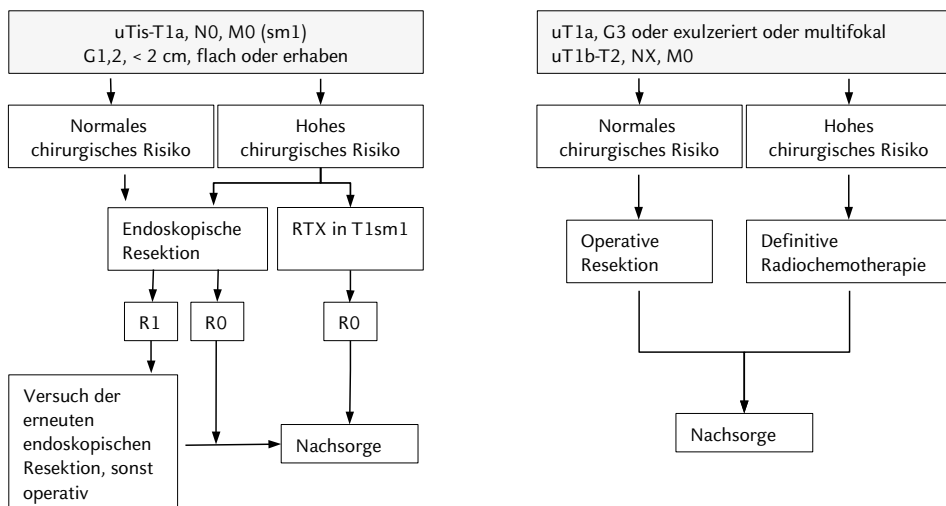
Das Behandlungsregime des Ösophaguskarzinoms stützt sich insbesondere auf Tumorcharakteristika, wie das TNM-Stadium, die Histologie und die Lokalisation des Tumors. Allerdings müssen patienteneigene Faktoren wie der Performance Status (PS) und der Wunsch des Patienten ebenfalls berücksichtigt werden. Die Selektion des Therapieprinzips basiert auf der prätherapeutischen Einschätzung der technischen Resektabilität des Tumors und der funktionellen, biologischen Operabilität.

Die Therapiestrategien sind in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation in Abbildung 8.2.3 dargestellt. Im Wesentlichen unterscheidet man drei Ausprägungsgrade der Tumorerkrankung: Das **lokal begrenzte** Stadium (Tis-T2, N0-1), das **lokal fortgeschrittene** Stadium (T3-T4, N0-1) und das **metastasierte** Stadium (M1). Allgemeines Therapieziel ist die komplette Resektion (R0) des Tumors und der Lymphknoten sowie die Passage-Wiederherstellung bei geringem operativem Risiko. Alle Ansätze (primäre Resektion, multimodale Therapie) haben somit eine R0-Resektion zum Ziel, da damit sowohl die lokale Tumorkontrolle als auch das Gesamtüberleben verbessert werden können. In den Deutschen Leitlinien ist die cT2/N0/M0 Situation als Grenzfall beschrieben; dies ist in Abbildung 8.2.3 allerdings nicht berücksichtigt. Für das Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs **kann** für diese Tumoren wie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden, allerdings keine Radiochemotherapie. Für das Plattenepithelkarzinom mit cT2/N0/M0 **kann** eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.

Somit stellt sich stets zuerst die Frage nach der Operabilität, deren Klärung folgende Untersuchungen umfasst:

- Kardiologische Diagnostik (EKG, Ergometrie, gegebenenfalls invasive Diagnostik)
- Pulmonologische Diagnostik (Lungenfunktion, Ziel FEV1 > 70 % der Altersnorm, Blutgasanalyse, gegebenenfalls Spiroergometrie)
- Stoffwechselfdiagnostik (Nierenfunktion, Leberfunktion, Diabetes?)
- Gegebenenfalls HNO-Vorstellung (*cave*: Koinzidenz von Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Kopf- und Halskarzinomen in 5–15 %)
- Leberfunktionstests (relative hohe Koinzidenz von Ösophaguskarzinomen und Leberzirrhose)

A. Lokal begrenztes Stadium (Tis-T2, N0)



B. Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Stadium (T3, T4 oder N+)

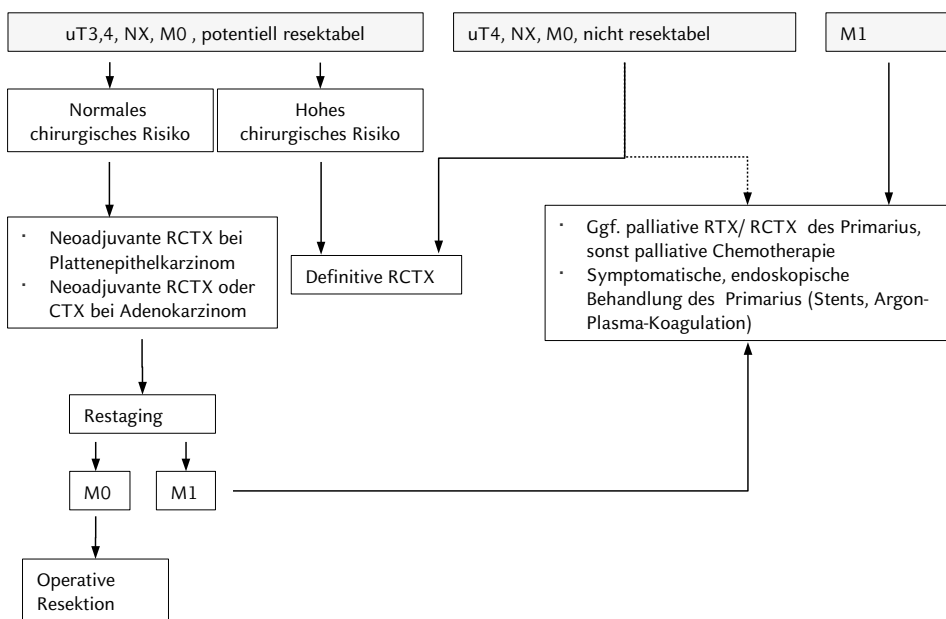


Abb. 8.2.3: Behandlungspfad in Abhängigkeit vom TNM-Stadium (modifiziert nach Graf et al. Dtsch Med Wochenschr 2014). Abkürzungen: CTX, Chemotherapie; RTx, Radiotherapie; RCTX, Radiochemotherapie.

Endoskopische Resektion

Indikation: Frühkarzinome (Tis-T1a) des Ösophagus mit einer Größe < 2 cm und guter oder mittelgradiger Differenzierung ohne Hinweis auf Lymphknotenmetastasen. Ausgeschlossen hiervon werden exulcerierte Frühkarzinome, die primär operiert werden sollten.

Für die endoskopische Resektion wird entweder die endoskopische Mukosaresektion (EMR) oder die endoskopische Submukosadisektion (ESD) eingesetzt. Primär sollte es sich um auf die Mukosa beschränkte Tumoren handeln (Tis-T1a), da bei diesen das Risiko für das Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung sehr gering ist. Bei Vorliegen einer submukosalen Invasion (T1b) von weniger als 500 µm bei gleichzeitigem Vorliegen eines GI-G2 Tumors mit einer maximalen Größe von 2 cm ist die Datenlage uneinheitlich und in den Fachgesellschaften kontrovers diskutiert. Eine submukosale Infiltration von mehr als 500 µm ist als Kontraindikation für eine endoskopische Resektion zu sehen, da Ösophaguskarzinome bei einer Submukosainfiltration > 500 µm bereits in 16–30 % der Fälle eine Lymphknotenmetastasierung aufweisen. Die Überlebensraten der Patienten mit Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen sind im Stadium Tis-T1a nach endoskopischer Resektion vergleichbar mit einer radikalen Resektion und gehen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von $\geq 95\%$ einher.

Primäre Resektion ohne neoadjuvante Therapie bei lokal begrenzten Tumoren

Indikation: Ösophaguskarzinome im Stadium cT1b ohne Anhalt für Lymphknotenmetastasen sollten primär reseziert werden (siehe Abb. 8.2.3). Das cT2/N0/M0 Stadium stellt in den Deutschen Leitlinien eine Art Grenzfall dar (siehe auch oben). In diesem Tumorstadium ist eine neoadjuvante Therapie nicht unbedingt notwendig, sie **kann** aber durchgeführt werden. Je nach Lokalisation des Tumors kommen verschiedene chirurgische Resektionstechniken zum Einsatz. Hierbei werden Operationen an „high volume centers“ empfohlen.

■ Transthorakale *en-bloc*-Ösophagektomie

Das onkologisch radikalste Verfahren ist die transthorakale *en-bloc*-Ösophagektomie mit radikaler mediastinaler Lymphadenektomie und abdominaler Lymphadenektomie (sogenannte 2-Feld-Lymphadenektomie). Hierbei unterscheidet man die sogenannte Ivor-Lewis-Ösophagektomie mit intrathorakaler Anastomose und die sogenannte McKeown-Ösophagektomie mit zervikaler Anastomose. Bei hochsitzenden Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre kommt in einigen Zentren auch die 3-Feld-Lymphadenektomie zur Anwendung, bei der eine zusätzliche hoch-mediastinale/zervikale Lymphadenektomie erfolgt. Um die Passage wieder herzustellen, wird meistens ein Magenhochzug mit ösophagogastraler Anastomose hoch-intrathorakal oder zervikal durchgeführt. Ist ein Magenhochzug nicht möglich, z. B. im Rahmen einer Ösophagogastrektomie, erfolgt die Passagerstellung mittels Koloninterponat. Insgesamt ist die Lymphknotendissektionsrate der transthorakalen Ösophagektomie höher als die der unten genannten transhiatalen Ösophagektomie. Vermutlich bestehen deshalb Prognosevorteile für das transthorakale Vorgehen, allerdings bei höherer Morbidität.

■ Transhiatales Verfahren

Das transhiatale Verfahren ist weniger radikal als die transthorakale Ösophagektomie und kommt bei Tumoren des mittleren und unteren Ösophagusdrittels zum Einsatz. Hierbei

verzichtet man auf einen transthorakalen Zugang. Es erfolgt eine Lymphadenektomie des unteren Mediastinums bis zur Trachealbifurkation und abschließend eine ösophagogastrale Anastomose.

■ Hybrid- bzw. minimal-invasive Verfahren

Mehr und mehr werden auch in der Ösophaguschirurgie minimal-invasive Verfahren verwendet. Dabei sind sogenannte Hybrid-Techniken (Laparoskopie und offene Thorakotomie bzw. offene Laparotomie und Thorakoskopie) sowie die komplette minimal-invasive Ösophagektomie zu unterscheiden. Morbidität und Mortalität dieser Verfahren sind signifikant niedriger als bei den offenen Verfahren bei akzeptablen onkologischen Ergebnissen, allerdings muss deren Wertigkeit in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

■ Verfahren bei Kardiakarzinom

Kardiakarzinome bzw. AEG Typ II nach Siewert nehmen einen besonderen Stellenwert ein und werden vor allem in Europa durch eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit D2 Lymphadenektomie reseziert. Da in den USA klinisch distale Ösophaguskarzinome meist nicht von Kardiakarzinomen im Hinblick auf das Resektionsausmaß unterschieden werden, erfolgt dort meist ein abdominothorakales Vorgehen.

Resektion nach neoadjuvanter Therapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren

Indikation: Ösophaguskarzinome im Stadium cT3-4 oder bei Nachweis von lokoregionären Lymphknotenmetastasen sollten vor Resektion erst neoadjuvant therapiert werden (siehe Abb. 8.2.3). Die chirurgischen Ansätze sind dann aber dieselben wie bei der primären Operation.

Fazit:

- Bei T1b, N0-Tumoren spielt weder eine adjuvante noch eine neoadjuvante Therapie eine Rolle.
- T2/N0/M0 Fälle stellen Grenzfälle dar. Meist werden Sie direkt operiert, sie können aber auch gemäß der Leitlinie neoadjuvant/perioperativ therapiert werden (Adenokarzinome mit perioperativer Chemotherapie, Plattenepithelkarzinome mit neoadjuvanter Radiochemotherapie). Eine kurativ intendierte Radiochemotherapie kommt in diesem Patientenkollektiv nur bei hohem chirurgischem Risiko (Komorbiditäten, schlechter ECOG, hohes Alter) oder ungünstiger Lokalisation (sehr hochsitzende Karzinome) in Frage.

Neoadjuvante/perioperative Therapien bei lokal fortgeschrittenen Tumoren vor geplanter Operation

Plattenepithelkarzinome: Patienten im UICC Stadium III weisen nach alleiniger Operation eine Heilung in weniger als 10 % der Fälle auf, die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜLR) liegt bei T3N1-Tumoren bei nur 10–24 %. Deshalb sind Konzepte erarbeitet worden, um die Heilungsraten bei diesen Patienten zu verbessern. Bei den Plattenepithelkarzinomen im lokal fortgeschrittenen Stadium (cT3, T4 oder N+) haben sich neoadjuvante Konzepte mittels Radiochemotherapie durchgesetzt. Metaanalysen belegen, dass die Kombination einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und einer anschließenden Operation im Vergleich zu einer alleinigen Operation das Gesamtüberleben statistisch hoch signifikant und klinisch relevant verbessert. In älteren Studien war bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinom

durch die neoadjuvante Radiochemotherapie die Mortalität im Vergleich zur alleinigen Operation leicht erhöht. Mit Grad 3 und 4 nicht-hämatologischen Toxizitäten muss bei ungefähr 10 % der Patienten gerechnet werden. Die Operation erfolgt 4–6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie. Die häufigsten Schemata sind in Tabelle 8.2.4 dargestellt.

Tab. 8.2.4: Verwendbare Schemata zur neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen. Abkürzungen: KÖF, Körperoberfläche; CTX, Chemotherapie; AUC, *area under the curve*.

Chemotherapie	Cisplatin 75 mg/m ² KÖF 5-FU 1000 mg/m ² KÖF	Tag 1 + 29 Tag 1–4 und Tag 29–32
Radatio	Gesamtdosis 41,4 Gy (1,8 Gy/Tag) simultan zur CTX (5 Fraktionen pro Woche, insges. 23 Fraktionen)	Tag 1–33

Chemotherapie	Paclitaxel 50 mg/m ² KÖF Carboplatin AUC2	Tag 1, 8, 15, 22, 29 Tag 1, 8, 15, 22, 29
Radatio	Gesamtdosis 41,4 Gy (1,8 Gy/Tag) simultan zur CTX (5 Fraktionen pro Woche, insges. 23 Fraktionen)	Tag 1–33

Bei hoch sitzenden, zervikalen Plattenepithelkarzinomen, bei denen zur Erreichung einer R0-Resektion eine Laryngektomie durchgeführt werden müsste, sollte zum Erhalt der Lebensqualität eher eine definitive, kurativ intendierte Radiochemotherapie mit 60 Gy/6 Wochen durchgeführt werden. Letztere Therapieform ist ebenfalls bei Patienten mit Karzinomen jeglicher Lokalisation bei eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG 1–2) anzustreben.

Adenokarzinome: In den Studien zum Adenokarzinom des Ösophagus wurde nicht immer genau aufgeschlüsselt, ob es sich um distale Adenokarzinome des unteren Ösophagus oder um AEG-Tumoren handelt. In den meisten Studien wurden prä- oder perioperative Chemotherapieansätze untersucht.

Für die perioperative Chemotherapie des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus bzw. ösophagogastralen Übergangs wurde für die Kombination aus Epirubicin (50 mg/m², Tag 1), Cisplatin (60 mg/m², Tag 1) und 5-FU (200 mg/m², als kontinuierliche Infusion Tag 1–21) mit 3 Zyklen präoperativ und 3 Zyklen postoperativ nach der sogenannten MAGIC Studie ein 5-Jahres-Überlebensvorteil von 13 % gegenüber alleiniger Operation (36 % *versus* 23 %) erzielt. Neue Behandlungsregime aus Kombinationen mit 5-FU/Folinsäure mit einem Platin-haltigen Therapeutikum (Oxaliplatin oder Cisplatin) und einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) werden in Studien aktuell untersucht. Die Kombination aus 5-FU/Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel nach dem FLOT-Regime zeigte in einer Phase II/III Studie komplette pathologische Remissionen bei 20 % am Operationspräparat und eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate um weitere 9 % auf 45 % gegenüber der Standardtherapie. In vielen Zentren werden deshalb trotz fehlender Zulassung in dieser Situation bereits Kombinationen von 5-FU/Folinsäure mit einem Platin-haltigen Chemotherapeutikum und einem Taxan eingesetzt. Auch der zusätzliche Einsatz von Trastuzumab bei HER2/neu überexprimierenden Tumoren könnte die Effizienz der Therapien möglicherweise steigern, entsprechende Studien müssen abgewartet werden. In Einzelfäl-

len kann man bei jungen Patienten im Falle einer Genehmigung durch die Krankenkasse (*cave*: nicht zugelassen für die neoadjuvante Therapie) diesen Therapieansatz mit Trastuzumab diskutieren.

Es existieren nur zwei kleinere randomisierte Studien, die im direkten Vergleich eine neoadjuvante, präoperative Radiochemotherapie *versus* eine alleinige Chemotherapie präoperativ untersucht haben. Die Metaanalyse beider Studien ergab einen Trend zu einem verbesserten Überleben mit der Radiochemotherapie, so dass eine Radiochemotherapie beim distalen Adenokarzinom (AEG I) eine Option darstellt. In den amerikanischen NCCN Guidelines ist die Radiochemotherapie die bevorzugte präoperative Therapieform, in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen sind beide Therapieformen als Therapieoption genannt.

Fazit:

- Bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen sollte eine neoadjuvante Radiochemotherapie vor chirurgischer Resektion erfolgen.
- Bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des unteren Ösophagus (AEG I) sollte eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder aber eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden.
- cT2/N0/M0 Karzinome stellen Grenzfälle dar, sie können, müssen aber nicht, neoadjuvant/perioperativ therapiert werden.

Protokolle für die perioperative Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Ösophagus:

FLOT-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	85	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1
Docetaxel	50	i.v. Infusion 60 min	1
Folinsäure	200	30 min Infusion	1
5-FU	2600	Kontinuierliche Infusion 24 Stunden	1

Eine Applikation entspricht einem Zyklus. Am Tag 15 erfolgt der 2. Zyklus von insgesamt 4 Zyklen präoperativ. Wenn möglich, sollten postoperativ ebenfalls 4 Zyklen durchgeführt werden.

Indikation: Perioperative Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus mit gutem Performance Status und Alter < 70 Jahre.

FLO-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	85	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1
Folinsäure	200	30 min Infusion	1
5-FU	2600	Kontinuierliche Infusion 24 Stunden	1

Eine Applikation entspricht einem Zyklus. Am Tag 15 erfolgt der 2. Zyklus von insgesamt 4 Zyklen präoperativ. Wenn möglich, sollten postoperativ ebenfalls 4 Zyklen durchgeführt werden.

Indikation: Perioperative Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus mit eingeschränktem Performance Status oder Alter > 70 Jahre.

XELOX-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	130	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1
Capecitabin	2 × 1000	p.o.	1–14

Ein Zyklus umfasst die Therapietage 1–21; Wiederholung Tag 22 mit 2. Zyklus. Es sollten insgesamt drei Zyklen präoperativ und 3 Zyklen postoperativ erfolgen.

Indikation: Perioperative Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus mit eingeschränktem Performance Status oder > 70 Jahre (Alternative zu FLO-Protokoll).

EOX-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Epirubicin	50	1 Stunde Infusion	1
Oxaliplatin	130	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1
Capecitabin	2 × 625	p.o.	1–14

Ein Zyklus umfasst die Therapietage 1–21; Wiederholung Tag 22 mit 2. Zyklus. Es sollten insgesamt drei Zyklen präoperativ und 3 Zyklen postoperativ erfolgen.

Indikation: Heutzutage wegen Toxizität kaum noch verwendet.

Definitive Radiochemotherapie

Inwieweit eine definitive Radiochemotherapie einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (d. h. mit nachfolgender Operation) für Responder beim lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gleichwertig ist, muss durch weitere Phase-III-Studien geklärt werden. In den USA gilt die definitive Radiochemotherapie bei T3/4 N0-1 als Standard. Bei Patienten mit hohem Operationsrisiko (Begleiterkrankungen, höheres Alter) ist die kombinierte Radiochemotherapie als definitive Therapie unter kurativer Zielsetzung anzusehen.

Palliative Chemotherapie

Bei einer Vielzahl der Patienten mit Ösophaguskarzinom liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine Fernmetastasierung vor. In Einzelfällen kann eine palliative Radio(chemo)therapie indiziert sein, im Falle eines diffus metastasierten Stadiums kann in Abhängigkeit von den Komorbiditäten und dem ECOG-Status eine palliative Chemotherapie eingeleitet werden. Für das metastasierte Plattenepithelkarzinom liegen keine Studien vor, die einen klaren Überlebensvorteil zeigen. Nur wenige der Therapieregime sind in Phase III Studien evaluiert worden. Eine Auswahl der wichtigsten Studien zur palliativen Erstlinientherapie des metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist in Tabelle 8.2.5 dargestellt.

Die palliative Chemotherapie des ösophagealen Adenokarzinoms lehnt sich an die Therapie des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs bzw. des Magens an (siehe

Kap. 8.3). Im Vergleich zu *Best Supportive Care* (BSC) führt beim metastasierten Adenokarzinom die palliative Chemotherapie zur Verbesserung des medianen Überlebens von 3–4 Monaten (BSC) auf 7–10 Monate. Ebenfalls geht man beim metastasierten Ösophaguskarzinom analog zur Situation beim Magenkarzinom von einem Überlebensvorteil durch eine Zweitlinientherapie aus.

Fazit:

- **Trotz des fehlenden Belegs für den Benefit einer palliativen Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom kann man den Patienten mit gutem ECOG-Performance Status eine Chemotherapie anbieten.**
- **Ist der Patient in einem guten Allgemeinzustand kann eine Therapie mit 5-FU/ Cisplatin und einem Taxan durchgeführt werden. Ist der Patient in einem schlechteren Allgemeinzustand ist eine Kombination von 5-FU oder Capecitabin mit Cisplatin oder Oxaliplatin zu empfehlen.**
- **In der Palliativsituation beim Adenokarzinom des Ösophagus lehnt sich die Therapie an die des Magenkarzinoms (siehe Kap. 8.3) an.**

Weitere palliative Maßnahmen

Bei bestehender Dysphagie sollten Maßnahmen zur Sicherung der enteralen Ernährung entweder durch endoskopische Maßnahmen wie z. B. ösophageale Stentanlagen, APC-Therapie/Brachytherapie des Tumors, PEG-Anlage oder durch eine palliative Radiotherapie des Primarius eingeleitet werden. Bei Trachealfisteln muss auch ein Stenting der Trachea erwogen werden.

Nachsorge

Der klinische Nutzen einer strukturierten Nachsorge ist bisher nicht erwiesen. Nach kurativer Operation wird außerhalb von Studien folgendes Schema empfohlen:

- Bis 12 Monate postoperativ: alle 3 Monate
- 2. bis 3. postoperatives Jahr: halbjährlich
- 4. bis 5. postoperatives Jahr: jährlich

Durchführung folgender Untersuchungen:

- Anamnese, klinische Untersuchung
- Blutbild, Serumwerte
- Tumormarker (v. a. falls präoperativ erhöht und bei Klinik)
- Oberbauchsonographie
- CT-Thorax und Abdomen (6, 18 Monate postoperativ, dann jährlich und bei Symptomen)
- Skelettszintigramm (jährlich und bei Symptomen)
- Fakultativ (bei Beschwerden) Endoskopie und EUS

Rehabilitation

Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sollten nur in besonders erfahrenen Tumornachsorgekliniken durchgeführt werden, die mit der speziellen somatischen, psychischen, so-

Tab. 8.2.5: Prospektive klinische Studien zur chemotherapeutischen Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom (nach Graf et al. Dtsch Med Wochenschr 2014).

Histologie	Studien-Phase	Anzahl der Patienten	Behandlung	Ansprechraten [%]	Medianes Überleben [Monate]	Referenz
Plattenepithel-CA	Phase II	44	Cisplatin + 5-FU versus Cisplatin	35	8,25	Bleiberg et al. 1997
Plattenepithel-CA	Phase II	35	Cisplatin + Paclitaxel	49	13	Zhang et al. 2008
Plattenepithel-CA und Adenokarzinom	Phase II	60	Cisplatin + 5-FU + Paclitaxel	48	10,8	Ilson et al. 1998
Plattenepithel-CA und Adenokarzinom	Phase II	35	Cisplatin + Irinotecan	57	14,6	Ilson et al. 1999
Plattenepithel-CA	Phase II	71	Cisplatin + Vinorelbine	34	6,8	Conroy et al. 2002
Plattenepithel-CA	Phase II	46	Cisplatin + Paclitaxel	57	17	Huang J et al. 2013
Plattenepithel-CA	Phase II	45	Capecitabin + Cisplatin	58	11,2	Lee et al. 2008
Plattenepithel-CA	Phase II	32	Paclitaxel + Capecitabin	75	14,3	Yun T et al. 2011
Adenokarzinom und Plattenepithel-CA des Ösophagus und Magen	Phase III	1002	Epirubicin + Cisplatin + 5-FU	41	9,9	Cunningham et al. 2008
			Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin	46	9,9	
			Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU	42	9,3	
			Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin	48	11,2	

zialen und beruflichen Rehabilitationsbedürftigkeit von Patienten mit ösophagogastralen Tumoren vertraut sind. Nicht nur bei den inoperablen, sondern auch bei potenziell kurativ behandelten Patienten ist von einem sehr hohen Grad der Behinderung (GdB, meist über 80 %) auszugehen.

Vorgehen beim Rezidiv

Kurative therapeutische Möglichkeiten bestehen beim Rezidiv eines Ösophaguskarzinoms oder Karzinoms des ösophagogastralen Übergangs in der Regel nicht. Gegebenenfalls kann durch endoskopische Verfahren, eine Bestrahlung bzw. durch eine Chemotherapie eine kurzfristige Verbesserung der Situation bzw. Rekanalisierung erzielt werden.

Prognose (5-Jahres-Überlebensrate)

Gelingt eine R0-Resektion, so kann unabhängig vom Tumorstadium mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 30–40 % gerechnet werden. In der Subgruppe der Patienten mit R0-Resektion stellen der Lymphknotenstatus und die Tumorpenetrationstiefe die wesentlichen prognostischen Faktoren dar. Hierbei ist von Bedeutung, dass auch bei Patienten mit wenigen befallenen lokoregionalen Lymphknoten ein Langzeitüberleben möglich ist, vorausgesetzt es wurde eine genügend große Anzahl von Lymphknoten entfernt, und die sogenannte Lymphknotenratio aus Anzahl befallener und entfernter Lymphknoten unter 20 % liegt.

Literatur

- Simard EP, Ward EM, Siegel R et al. *Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008*. CA Cancer J Clin 2012; 62: 118–128.
- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10. Ausgabe; Berlin 2013.
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA et al. *Oesophageal carcinoma*. Lancet 2013; 381: 400–412.
- Porschen R, Buck A, Fischbach W et al. *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus*. Z Gastroenterol 2015; 53: 1288–1347.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. *Esophagus and esophagogastric junction*. AJCC Cancer Staging Manual 2010; 103–11.
- Graf D, Vallböhmer D, Knoefel WT et al. *Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms*. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 2141–2147.
- Bennett C, Vakil N, Bergman J et al. *Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process*. Gastroenterology 2012; 143: 336–346.
- Ell C, May A, Pech O et al. *Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinoma (Barrett's cancer)*. Gastrointest Endosc 2007; 65: 3–10.

- Ciocirlan M, Lapalus MG, Hervieu V et al. *Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus*. *Endoscopy* 2007; 39: 24–29.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM et al. *Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis*. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681–692.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
- Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA et al. *Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial*. *Eur J Cancer* 2011; 47: 354–360.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. *Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction*. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–856.
- Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM et al. *Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer*. *Gut* 2011; 60: 1449–1472.
- Kim HS, Kim HJ, Kim SY et al. *Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis*. *Ann Oncol* 2013; 24: 2850–2854.
- Wittekind C (Hrsg.). *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage, Wiley VCH Verlag, Weinheim 2017.

8.3 Magenkarzinom

Definition und Epidemiologie

Maligne Raumforderungen des Magens sind am häufigsten Adenokarzinome (> 90 %), seltener andere Entitäten wie MALT-Lymphome, Plattenepithelkarzinome, neuroendokrine Tumore/Karzinome oder gastrointestinale Stromatumore. Die Inzidenz des Magenkarzinoms ist abnehmend und liegt aktuell in Deutschland bei 19–25/100 000 Einwohnern. Die Inzidenzabnahme betrifft vorwiegend die distal im Magen liegenden Karzinome, während vermehrt ösophago-gastrale Karzinome und Kardiakarzinome diagnostiziert werden. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) werden im Jahr 2016 etwa 9200 Männer und 6400 Frauen an einem Magenkarzinom erkranken. Der Erkrankungsgipfel liegt in der 6. und 7. Lebensdekade.

Histologie

Die Adenokarzinome des Magens werden nach der Lauren Klassifikation in einen **intestinalen** und einen **diffusen** Typ unterteilt. Die Siegelringkarzinome machen ca. 20 % aller Magenkarzinome aus und gehören zum diffusen Typ.

Intestinaler Typ	Diffuser Typ
<ul style="list-style-type: none"> ■ ca. 50 % aller Magenkarzinome ■ bessere Prognose als diffuser Typ ■ v. a. im distalen Magen ■ abgrenzbarer Tumor, die Tumorzellen reichen nur max. einige mm über den makroskopischen Tumorrand hinaus ■ histologisch: Drüsenstruktur ■ geringere chirurgische Resektionsabstände erforderlich 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ca. 40 % aller Magenkarzinome (10 % Mischtyp) ■ schlechtere Prognose als intestinaler Typ ■ häufiger im proximalen Magen ■ diffus die Magenwand infiltrierend, unterminierend in der Magenwand wachsend ■ histologisch: keine Drüsenstruktur ■ größere Sicherheitsabstände, meist Gastrektomie erforderlich

Ätiologie/Pathogenese

Risikofaktoren:

- *Helicobacter pylori* Infektion, v. a. für die distalen Magenkarzinome
- Nikotin- und Alkoholabusus
- Zustand nach Magenteilresektion (Billroth I und Billroth II)
- niedriger sozio-ökonomischer Status
- Blutgruppe A
- Ernährungs- und Umweltfaktoren (Nitrosamine in der Diät, Salz-Aufnahme)
- Adenome
- Morbus Ménétrier
- Autoimmungastritis (Typ A Gastritis)

Erblich-bedingte Risikogruppen:

- 1 Verwandte ersten Grades: 2–3 fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung.

- 2 HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*)-Erkrankung: Lebenszeitrisko für die Entstehung eines Magenkarzinoms zwischen 2 % und 30 %.
- 3 Weitere Tumorsyndrome, die mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms einhergehen, sind die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Peutz-Jeghers Syndrom, die Neurofibromatose Recklinghausen und der Morbus Cowden.
- 4 Erbliches Magenkarzinom: 1–3 % der Adenokarzinome zählen zu den „hereditary diffuse gastric cancer“ (HDGC). Das Risiko für Mammakarzinome ist gleichsam erhöht. Zugrunde liegen meist Mutationen im E-Cadherin Gen (humangenetische Beratung obligat). Das Lebenszeitrisko der Genträger für ein Magenkarzinom beträgt etwa 80 %.

Nach den S3-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen sollte man bei Zutreffen eines der vier Merkmale eine CDH1-Genanalyse (kodiert für E-Cadherin) durchführen:

- Zwei oder mehr Verwandte ersten Grades sind an einem Magenkarzinom erkrankt, mindestens in einem der Fälle liegt ein diffuses Magenkarzinom vor, welches in einem Alter von < 50 Lebensjahren diagnostiziert wurde.
- Drei oder mehr Verwandte ersten oder zweiten Grades sind an einem diffusen Magenkarzinom erkrankt, wobei das Erkrankungsalter unerheblich ist.
- Ein Familienmitglied hat vor dem Alter von 35 Jahren ein diffuses Magenkarzinom entwickelt.
- In der Familie sind sowohl ein diffuses Magenkarzinom als auch ein lobuläres Mammakarzinom aufgetreten, in mindestens einem der Fälle vor dem Alter von 50 Lebensjahren.

Symptome/Klinik

Es gibt keine Frühsymptome, als späte Symptome treten Gewichtsverlust, Kachexie, Abneigung gegen Fleisch, Völlegefühl, chronische Blutungsanämie und gegebenenfalls ein Virchow Lymphknoten auf.

Diagnose

- Ösophagogastrroduodenoskopie (ÖGD) mit Biopsie
- Gegebenenfalls Ösophagus-Breischluck

Bei Tumornachweis zusätzlich im Rahmen der Stagingmaßnahmen:

- Endosonographie
- CT von Hals, Thorax und Abdomen
- Sonographie des Abdomens
- CA 72-4, CEA und CA19-9 im metastasierten Stadium
- Gegebenenfalls Laparoskopie (peritoneale Aussaat?) bei geplanter kurativ intendierter Resektion mit neoadjuvanter Therapie; $\geq T3$ bei intestinalem Typ, $\geq T2$ bei diffussem Typ
- Gegebenenfalls Skelettszintigramm
- In Einzelfällen PET-CT zur Identifikation von Metastasen (kein Standard)

Merke: Die diagnostische Genauigkeit der Endosonographie für das T-Stadium ist mit ca. 80–90 % höher als mit CT oder MRT, die diagnostische Genauigkeit zur Bestimmung des Lymphknotenbefalls ist bei einer Sensitivität von ca. 60 % noch unbefriedigend. Durch Kombination mit einer Feinnadelpunktion von suspekten Lymphknoten kann die diagnostische Sicherheit wesentlich gesteigert werden.

Einteilung nach TNM, UICC, Tumorlokalisation und Infiltrationstiefe

Das Magenkarzinom wird nach der 8. Auflage der TNM Klassifikation maligner Tumoren aus dem Jahr 2017 klassifiziert und darüber in Stadien eingeteilt (siehe Tab. 8.3.1). Die TNM-Klassifikation stellt analog zum Ösophaguskarzinom die Grundlage für die multimodale Therapieplanung dar; andere Faktoren, wie Histologie, Tumorlokalisation, ECOG und Patientenwunsch müssen jedoch berücksichtigt werden.

Tab. 8.3.1: TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms (8. Auflage).

Primärtumor (T-Stadium)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria, hochgradige Dysplasie
T1	Tumor infiltriert die Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert benachbarte Strukturen ^{1,2,3}
T4a	Tumor perforiert Serosa
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen ^{1,2,3}
Regionäre Lymphknoten (N-Stadium)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3–6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7–15 regionären Lymphknoten
N3b	Metastasen in ≥ 16 regionären Lymphknoten
Fernmetastasen (M-Stadium)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen ⁴

¹Benachbarte Strukturen sind Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum.

²Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert.

³Ein Tumor, der sich in das Ligamentum gastrocolicum oder gastrohepaticum ausbreitet (ohne Perforation des viszeralen Peritoneums) wird als T3 klassifiziert.

⁴Fernmetastasen schließen peritoneale Metastasen (Aussaat) und positive Peritonealzytologie sowie Tumoren im Netz mit ein, soweit diese nicht Teil einer kontinuierlichen Ausbreitung sind.

Regionäre Lymphknoten

Kompartiment I: Perigastrische Lymphknoten entlang der kleinen Kurvatur, einschließlich rechtsseitiger kardialer und suprapylorischer Lymphknoten, sowie der perigastrischen Lymphknoten an der großen Kurvatur, eingeschlossen die linksseitigen kardialen und infrapylorischen Lymphknoten.

Kompartiment II: Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra, A. hepatica communis, A. lienalis, des Truncus coeliacus und im Ligamentum hepatoduodenale.

Nicht-regionäre Lymphknoten (diese Lymphknoten gelten als Fernmetastasen)

Kompartiment III: Lymphknoten retropankreatisch, mesenterial und paraaortal.

Merke: Bei Submukosa-Infiltration liegt bereits bei 20 % der Patienten eine Lymphknotenmetastasierung vor. In Deutschland ist im Rahmen der Gastrektomie eine Lymphknotendissektion der Kompartimente I und II (sogenannte D2-Lymphknotendissektion) Standard. Nach der S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ sollten dabei ≥ 16 Lymphknoten entfernt werden.

Tab. 8.3.2: Stadieneinteilung nach UICC (*Union for International Cancer Control*).

Stadium	T-Kriterium	N-Kriterium	M-Kriterium
0	Tis	0	0
IA	1	0	0
IB	1	1	0
	2	0	0
IIA	1	2	0
	2	1	0
	3	0	0
IIB	1	3	0
	2	2	0
	3	1	0
	4a	0	0
IIIA	2	3	0
	3	2	0
	4a	1, 2	0
	4b	0	0
IIIB	1, 2	3b	0
	3, 4a	3a	0
	4b	1, 2	0
IIIC	3, 4a	3b	0
	4b	3a, 3b	0
IV	Jedes	Jedes	1

Therapie

Das Behandlungsregime beim Magenkarzinom stützt sich wie beim Ösophaguskarzinom auf Tumorcharakteristika inklusive TNM-Stadium, Histologie, HER2/neu-Status und Lokalisation des Tumors. Auch müssen patienteneigene Faktoren wie der Performance Status und der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden. Die Therapiestrategien in Abhängig-

keit von der TNM-Klassifikation sind in der Abbildung 8.3.1 dargestellt. Im Wesentlichen unterscheidet man drei Ausprägungsgrade der Tumorerkrankungen: Das **lokal begrenzte** Stadium (Tis-T2, N0), das **lokal fortgeschrittene** Stadium (T3-T4 oder N+) und das **metastasierte** Stadium (M1). Allgemeines Therapieziel ist die komplette Resektion (R0) des Tumors und der Lymphknoten. Der Behandlungspfad des Magenkarzinoms ist je nach Tumorstadium den Abbildungen 8.3.1 A und B zu entnehmen.

Merke: Nach der S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ kann eine Staging-Laparoskopie zum besseren Ausschluss von Lebermetastasen und Peritonealmetastasen in den fortgeschrittenen Stadien (insbesondere cT3, cT4) durchgeführt werden.

Endoskopische Resektion

Indikation: Frühkarzinome (Tis-T1a) des Magens in der Low Risk Situation können einer endoskopischen Mukosaresektion (EMR) oder einer endoskopischen Submukosadisektion (ESD) zugeführt werden. Low Risk Faktoren sind:

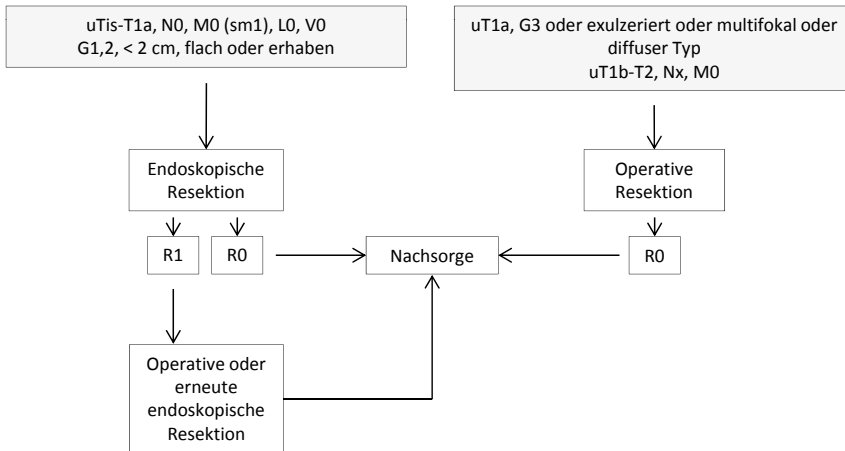
- Beschränkung auf die Mukosa (*cave*: Submukosa-Infiltration (< 500 µm) wird kontrovers diskutiert)
- Größe < 2 cm in erhabenen Typen oder < 1 cm in flachen Typen
- Unifokalität
- GI/G2-Differenzierung
- keine Siegelringhistologie
- kein diffuser Typ nach Lauren
- kein Anhalt für Lymphangiosis carcinomatosa (L0) und Hämangiosis carcinomatosa (V0)

Exulcerierte Frühkarzinome sollten primär operiert werden. Wichtig ist, dass der Tumor endoskopisch *en bloc* abgetragen wird, da im Rahmen von Piece Meal-Abtragungen das Ausmaß der kurativen Resektion sinkt – bei gleichzeitig höheren Lokalrezidivraten. Welches der endoskopischen Abtragungsverfahren zur Anwendung kommt, obliegt der endoskopischen Expertise des jeweiligen Zentrums, aber auch der Größe der Läsion. Bei der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) liegt die Perforationsrate bei etwa 3 %, bei der endoskopischen Submukosadisektion (ESD) etwas höher. Bei der ESD können größere Tumoren *en bloc* abgetragen werden als bei der EMR. Im Falle einer inkompletten endoskopischen Abtragung kann eine erneute endoskopische Abtragung versucht werden. Ist diese nicht komplett möglich, sollte der Patient einer chirurgischen Resektion zugeführt werden. Das krankheitsspezifische 5- und 10-Jahres-Überleben nach einer endoskopischen Resektion liegt bei 99 %. Nach endoskopischer Resektion sollte eine endoskopische Überwachung im ersten Jahr alle 3 Monate erfolgen, im zweiten Jahr alle 6 Monate und danach jährlich.

Primäre Resektion ohne perioperative Therapie bei lokal begrenzten Tumoren

Indikation: Magenkarzinome im Stadium cT1b-cT2 ohne Anhalt für Lymphknoten- oder Fernmetastasen sollten primär reseziert werden (siehe Abb. 8.3.1), wobei cT2N0 Tumoren Grenzfälle darstellen. In diesem Tumorstadium wird der Einsatz einer perioperativen Therapie kontrovers diskutiert. Die Tumoren können, müssen aber nicht perioperativ behandelt werden. Je nach Lokalisation des Tu-

A. Lokal begrenztes Stadium



B. Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Stadium

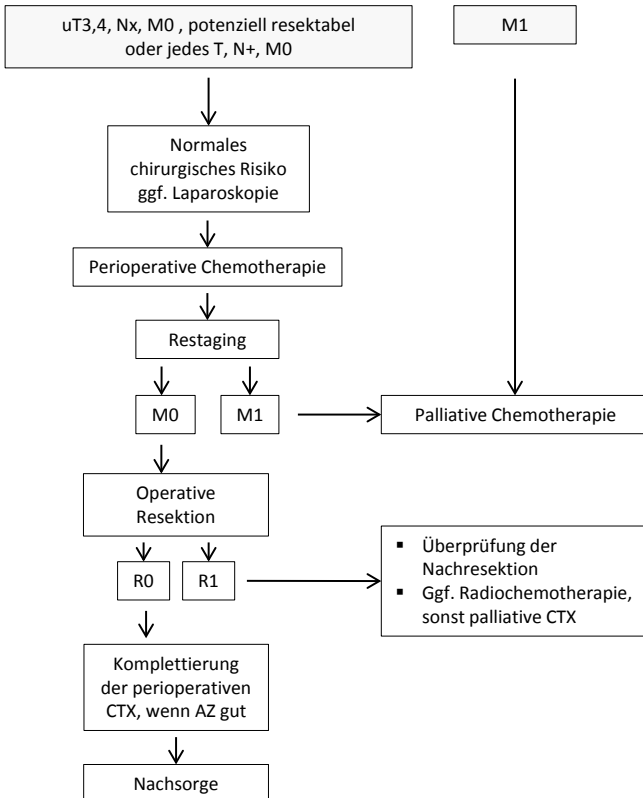


Abb. 8.3.1: Therapiestrategien in Abhängigkeit vom TNM-Stadium (modifiziert nach Moehler *et al.* Z Gastroenterol 2011). Abkürzungen: CTX, Chemotherapie; AZ, Allgemeinzustand.

mors kommen verschiedene chirurgische Resektionstechniken zum Einsatz. Alle haben das Ziel, eine R0 Resektion inklusive Entfernung der befallenen lokoregionären Lymphknoten zu erreichen. Es sollte bei den intestinalen Tumoren nach Lauren ein proximaler Sicherheitsabstand von 5 cm und bei den diffusen Tumoren von 8 cm eingehalten werden. Das Resektionsausmaß ist vom histologischen Typ (intestinal *versus* diffusen Typ) und dem TNM-Stadium abhängig. Beim diffusen Typ sollte immer eine Gastrektomie durchgeführt werden. Im Wesentlichen kommen 3 Operationsverfahren zum Einsatz:

- Subtotale Magenresektion mit Lymphknotendisektion der Kompartimente I und II: Dieses Verfahren wird eigentlich nur bei Karzinomen des intestinalen Typs im unteren Drittel des Magens eingesetzt, wobei der entsprechende orale Sicherheitsabstand eingehalten werden muss.
- Gastrektomie mit Lymphknotendisektion der Kompartimente I und II: Standardverfahren bei Karzinomen des mittleren und unteren Magendrittels und beim diffusen Typ.
- Erweiterte Gastrektomie mit Lymphknotendisektion der Kompartimente I und II: Bei diesem Verfahren wird neben der Standardgastrektomie noch der distale Ösophagus reseziert. Dieses Verfahren kommt bei Magenkarzinomen des oberen Drittels und Karzinomen des ösophagoastralen Überganges (AEG II und III) zum Einsatz.

In Einzelfällen kann eine Multiviszeralresektion bei T4 Tumoren mit Infiltration von Nachbarorganen wie Leber, Milz, Pankreas und Kolon Sinn machen, wenn eine R0-Situation erreicht werden kann. Eine standardmäßige Splenektomie außerhalb einer Milzinfiltration sollte wegen einer erhöhten Morbidität und Mortalität unterbleiben. Im Falle einer lokalisierten Peritonealkarzinose ohne Hinweis auf Fernmetastasen kann im Rahmen eines individuellen Konzepts eine Gastrektomie mit Peritonektomie und gegebenenfalls hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) angeboten werden. Dies sollte vorzugsweise im Rahmen von Studien erfolgen.

Merke: Wenn nach Resektion eine R1- oder R2-Situation vorliegt, sollte primär geprüft werden, ob eine Nachresektion möglich ist. Bei Nichtdurchführbarkeit kann eine postoperative Radiochemotherapie erfolgen. Im Falle eines Lokalrezidivs nach Gastrektomie sollte die Möglichkeit einer erneuten operativen Resektion geprüft werden.

Rekonstruktionsverfahren nach Gastrektomie

Es gibt kein anerkanntes Standardverfahren zur Passagewiederherstellung nach Gastrektomie, es wird v. a. durch die Expertise des Operateurs bestimmt. Meist kommt eine Rekonstruktion durch eine ausgeschaltete Jejunumschlinge nach Roux-Y durch eine terminolaterale Ösophago-Jejunostomie zur Anwendung.

Fazit:

- Bei T1b, N0-Tumoren spielen adjuvante oder perioperative Therapieansätze (CTX; RTX; CTX/RTX) keine Rolle, stattdessen sollte primär eine operative Resektion durchgeführt werden. cT2N0 Tumore können, müssen aber nicht mit perioperativer Chemotherapie behandelt werden.

Resektion nach neoadjuvanter Therapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren

Indikation: Magenkarzinome im Stadium cT3-4 oder bei Nachweis von lokoregionären Lymphknotenmetastasen sollten erst neoadjuvant/perioperativ therapiert werden, bevor sie reseziert werden (siehe Abb. 8.3.1). Die chirurgischen Ansätze sind dann aber dieselben wie bei primärer Operation (siehe oben).

Neoadjuvante/perioperative Chemotherapie

Nach den S3-Leitlinien der DGVS sollte eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden bei:

- Tumoren im Stadium T3/T4 oder N+
- fakultativ beim Stadium T2 vom diffusen Typ

Für die perioperative Chemotherapie des Adenokarzinoms des Magens bzw. ösophagogastralen Überganges wurde die Kombination aus Epirubicin (50 mg/m², Tag 1), Cisplatin (60 mg/m², Tag 1) und 5-FU (200 mg/m²/Tag als kontinuierliche Infusion Tag 1–21) untersucht (sogenanntes **ECF-Schema**). Hierbei erhielten die Patienten 3 Zyklen präoperativ und 3 Zyklen postoperativ im Vergleich zur alleinigen Operation. Nach dieser sogenannten MAGIC Studie wurde durch die perioperative Therapie ein 5-Jahres-Überlebensvorteil von 13 % gegenüber alleiniger Operation erzielt (36 % *versus* 23 %). Neuere Studien konnten belegen, dass auf Epirubicin ohne Wirkungsverlust verzichtet werden kann. Neue Behandlungsregime aus Kombinationen mit 5-FU/Folinsäure mit einem Platin-haltigen Therapeutikum (Cisplatin oder Oxaliplatin) und einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) werden derzeit in Studien untersucht. Studien in der metastasierten Situation zeigten, dass infusionales 5-FU durch Capecitabin und Cisplatin durch Oxaliplatin ersetzt werden kann. Die Kombination aus 5-FU/Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel nach dem **FLOT-Regime** (siehe unten) zeigte in einer Phase II/III Studie in der perioperativen Situation pathologische komplette Remissionsraten von bis zu 20 % und eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate um 9 % gegenüber der Standardtherapie. In vielen Zentren werden deshalb trotz fehlender Zulassung in dieser Situation bereits Kombinationen von 5-FU/Folinsäure mit einem Platin-haltigen Chemotherapeutikum und einem Taxan eingesetzt. Auch der zusätzliche Einsatz von Trastuzumab bei HER2/neu-überexprimierenden Tumoren könnte die Effizienz der Therapien möglicherweise steigern, entsprechende Studien müssen abgewartet werden.

Adjuvante Therapie

Eine Indikation für eine adjuvante Therapie besteht nur selten, da die meisten Patienten im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4 oder N+, M0) eine perioperative Therapie erhalten. Eine adjuvante Therapie kann bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom (v. a. mit positivem Lymphknoten-Befall) erwogen werden, bei denen durch unzureichendes Staging keine präoperative Therapie begonnen wurde. In Frage kommen eine adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Radiochemotherapie, wobei die Datenlage für beide Therapieansätze nicht sehr gut ist. Die Wirksamkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie ist umstritten. Sie wurde in der McDonald Studie (SWOG) untersucht, deren Problem die hohe Zahl an nicht D2-resezierten Patienten war. In den USA wird allerdings weiterhin die adjuvante Radiochemotherapie als Standard durchgeführt.

SWOG Studie

Therapieblock 1: Vor RT

- 5-FU (425 mg/m²/Tag i.v. Bolus Tag 1–5)
- Folinsäure (20 mg/m²/Tag i.v. Tag 1–5)

Therapieblock 2: Ab Tag 28

- Radiotherapie (45 Gy/5 Wochen, 5 Fraktionen pro Woche)
- Chemotherapie: 5-FU (400 mg/m² i.v. Bolus) und Folinsäure (20 mg/m² i.v.) an den ersten vier und den letzten drei Tagen der Bestrahlung)

Therapieblock 3: Einen Monat und 2 Monate nach Ende der Bestrahlung

- 5-FU und Folinsäure über jeweils 5 Tage wie vor der RT

In der SWOG Studie konnte nach 5 Jahren ein signifikanter Vorteil für die adjuvante Radiochemotherapie mit einer signifikanten Verlängerung des medianen Überlebens um 9 Monate (27 *versus* 36 Monate) nachgewiesen werden. Neuere Studien konnten unter Verwendung moderner Bestrahlungstechniken und intensiveren Chemotherapien zeigen, dass solche Therapieformen praktikabel, verträglich und mit einem Prognosevorteil einhergehen.

Auch die geringe Datenlage für eine adjuvante Chemotherapie bei nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten wird kontrovers diskutiert. In verschiedenen Metaanalysen wurde der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie nach erfolgter R0-Resektion beleuchtet. Insgesamt konnte ein signifikanter, wenn auch nur ein marginaler Überlebensvorteil für die adjuvante Chemotherapie gezeigt werden. Insbesondere Patienten aus dem asiatischen Raum scheinen zu profitieren. Die Verbesserung der Überlebenschancen nach 5 Jahren lag bei 5,8 %. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass die adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin das 5-Jahres-Überleben auf 78 % (im Vergleich zur reinen Beobachtungsgruppe mit 69 %) anheben konnte, auch das krankheitsfreie Überleben konnte signifikant verbessert werden.

Fazit:

- **Bei Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium, die keine präoperative Chemotherapie erhalten haben (Notfall, unzureichendes Staging), kann eine adjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie angeboten werden. Wenn möglich, sollten entsprechende Patienten in Studien eingeschlossen werden.**
- **Eine klare Empfehlung für eine der beiden Therapieformen (CTX *versus* RCTX) kann aufgrund fehlender vergleichender Studien hier nicht gegeben werden, allerdings sind entsprechende Studien unterwegs. Unsere Klinik favorisiert chemotherapeutische Behandlungsansätze.**

Palliative Chemotherapie

Initiale Studien aus den 90er Jahren konnten bei metastasiertem Adenokarzinom des Magens zeigen, dass durch die Applikation einer Chemotherapie das Gesamtüberleben von ca. 4–6 Monaten bei *Best Supportive Care* auf ca. 9–10 Monate Gesamtüberleben unter Thera-

pie gesteigert werden kann. Auch die Lebensqualität der Patienten kann unter Chemotherapie durch Verbesserung der Tumor-assoziierten Begleitsymptome angehoben werden.

Etablierte Standardtherapien sind Kombinationstherapien bestehend aus einem Platinderivat (Cisplatin oder Oxaliplatin) mit einer Fluoropyrimidin-Kombination (Capecitabin oder 24 Stunden-Infusions-Regime von 5-FU). Triple-Kombinationen mit zusätzlicher Gabe von Taxanen sind etwas effektiver, weisen aber eine höhere Toxizität auf. Ein medianes Gesamtüberleben von etwa 11 Monaten kann durch eine palliative CTX erreicht werden.

■ **Palliative Erstlinientherapie**

Die Wahl der Erstlinientherapie in der metastasierten Situation muss immer eine möglicherweise im Vorfeld stattgefundene perioperative Therapie berücksichtigen. Abbildung 8.3.2 zeigt den Behandlungspfad bei einem therapienaiven Patienten. Alle chemotherapeutischen Regime sind am Ende dieses Kapitels aufgeführt.

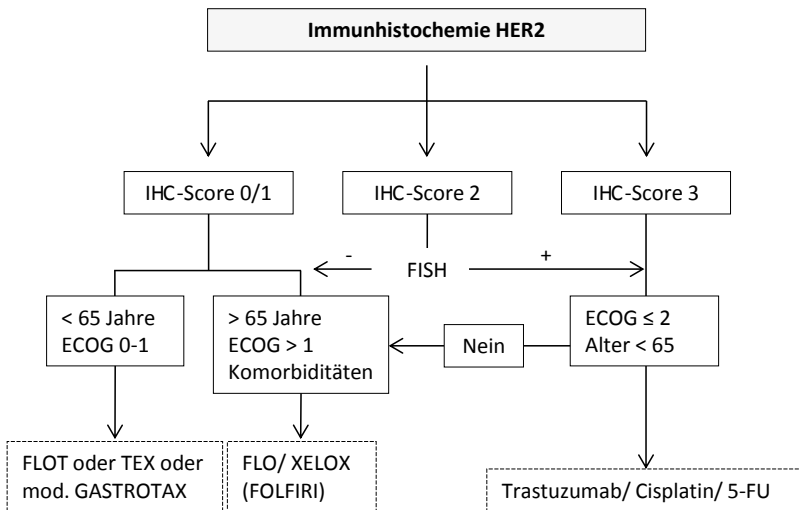


Abb. 8.3.2: Palliative Erstlinientherapie des metastasierten Magenkarzinoms.
Abkürzungen: IHC, Immunhistochemie; FISH, Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung.

Ein Durchbruch in der palliativen Therapie des metastasierten Magenkarzinoms war die Erkenntnis, dass ca. 20 % der Magenkarzinome eine HER2/neu-Überexpression aufweisen. Bei diesem Rezeptor handelt es sich um einen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor, also ein für das Wachstum der Tumorzellen wichtigen Mediator. Eine HER2/neu-Überexpression ist definiert als Immunhistochemie-Reaktionsstufe 3 (IHC-Score 3) oder ein IHC-Score 2 und gleichzeitig nachweisbarer HER2-Genamplifikation mittels FISH-Technik (Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung). Die HER2/neu-Überexpression ist ein prädiktiver (kein prognostischer!) Faktor für das Ansprechen einer Therapie mit Trastuzumab, einem humanen Antikörper, der gegen die extrazelluläre Domäne des HER2-Rezeptors gerichtet ist und den Rezeptor inaktiviert.

Bei der Therapie muss immer die Kardiotoxizität der Substanz und die potenzielle anaphylaktische Reaktion bedacht und die Herzfunktion in 3-monatigen Abständen verlaufskontrolliert werden.

Eine HER2/neu-Überexpression findet sich häufiger bei Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs als bei Tumoren anderer Lokalisationen im Magen und häufiger bei intestinaler Differenzierung nach Lauren als beim diffusen Typ (32 % versus 6 %).

In der Zulassungsstudie wurden nur Patienten mit definierter HER2/neu-Überexpression eingeschlossen. Es wurde zwischen der Applikation von 6 Zyklen Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin mit oder ohne Trastuzumab verglichen. Durch die zusätzliche Applikation von Trastuzumab zeigte sich eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 11,1 auf 13,8 Monate bzw. in der Subgruppe der Patienten mit IHC-Score 2/FISH-positiv oder IHC-Score 3 auf 16 Monate. Cisplatin kann in der Kombination mit 5-FU und Trastuzumab durch Oxaliplatin ersetzt werden (siehe Therapieschemata am Ende des Kapitels).

Fazit:

- Bei metastasiertem Magenkarzinom mit HER2/neu-Überexpression (IHC-Score 2/FISH-positiv oder IHC-Score 3) und ECOG von 0-2 sollte unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils die Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin (Oxaliplatin)/5-FU (Capecitabin) die Erstlinientherapie darstellen.
- Liegt keine HER2/neu-Überexpression vor und befindet sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1, < 65 Jahre) kann eine Triple Therapie bestehend aus einem Platinderivat (Oxaliplatin/Cisplatin), einem 5-FU Präparat (5-FU, Capecitabin) und einem Taxan (Paclitaxel/Docetaxel) durchgeführt werden. Hier gibt es verschiedene mögliche Regime (FLOT, TEX, mod. GASTROTAX), wobei an unserem Zentrum vorwiegend nach FLOT therapiert wird. Die medianen Überlebensraten liegen je nach Studie zwischen 10-12 Monaten.
- Im Falle von Patienten ohne HER2-Überexpression und einem Alter > 65 Jahre oder einem ECOG > 1 sollte maximal eine Kombinationstherapie aus einem Platin- und einem 5-FU-Derivat durchgeführt werden. Bekannte Regime sind sogenannte FLO und das XELOX Chemotherapieschemata. Ergebnisse neuerer Studien verglichen FOLFIRI versus einem ECX Regime oder Cisplatin/5-FU. Das mediane Überleben war in beiden Studien unter FOLFIRI mit 9-10 Monate vergleichbar mit der platinhaltigen Kombinationschemotherapie, so dass Irinotecan vermutlich als Alternative in der Erstlinientherapie eingesetzt werden kann. Alle chemotherapeutischen Regime sind am Ende des Kapitels aufgeführt.

■ *Palliative Zweitlinientherapie*

Nach Progress unter einer Erstlinientherapie in der metastasierten Situation kann bei Patienten in einem adäquaten ECOG von 0-2 und einem entsprechenden Therapiewunsch eine Zweitlinientherapie eingeleitet werden. Diese ist abhängig vom Regime der Erstlinientherapie, dem ECOG und dem Therapiewunsch des Patienten. Aus retrospektiven Daten ist ersichtlich, dass ca. 50 % der Patienten einer Zweitlinientherapie zugeführt werden (siehe Abb. 8.3.3).

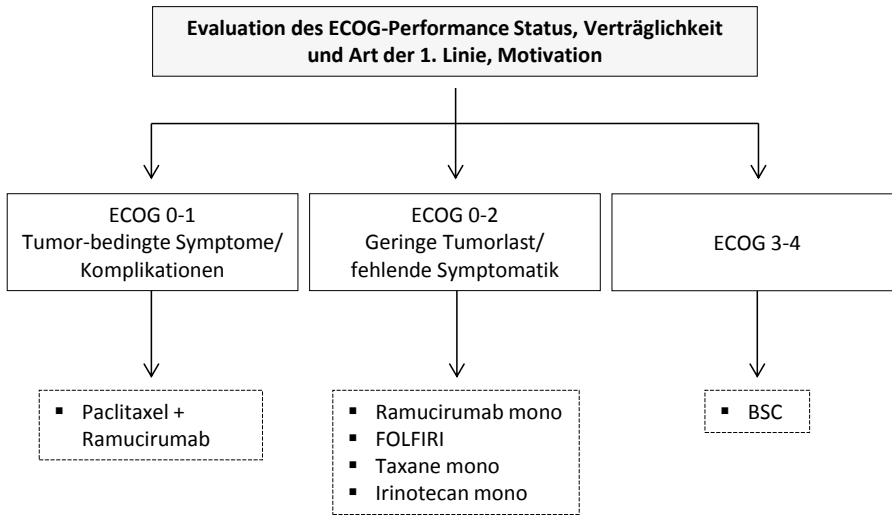


Abb. 8.3.3: Palliative Zweitlinientherapie des metastasierten Magenkarzinoms (modifiziert nach Lordick F. Nat Rev Clin Oncol 2015). Abkürzungen: PS, Performance Status; BSC, *best supportive care*.

Mit Ramucirumab, welches 2015 zugelassen wurde, ergibt sich ein neuer Therapieansatz in der Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms. Bei Ramucirumab handelt es sich um einen monoklonalen, humanen Antikörper, der gegen die extrazelluläre Domäne des VEGFR2 (*vascular endothelial growth factor* Rezeptor 2) gerichtet ist und damit dessen Aktivierung hemmt. Hierüber wird die Neoangiogenese des Magenkarzinoms blockiert. Eine erste Phase III Studie konnte für das metastasierte Magenkarzinom nach Versagen der Standardtherapien eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch den Einsatz des Checkpoint-Inhibitors Nivolumab zeigen. Die Zulassung ist für 2018 geplant. Auch Pembrolizumab, ein anderer PD1-Antikörper, zeigt vor allem bei mikrosatelliteninstabilen Tumoren eine Verbesserung der Überlebenszeit.

Die Chemotherapieprotokolle sind am Ende des Kapitels aufgeführt.

Tab. 8.3.3: Palliative Zweitlinientherapie des metastasierten Magenkarzinoms.

Medikament	Überleben	Referenz
Irinotecan <i>versus</i> BSC	4 Monate <i>versus</i> 2,4 Monate	Thuss-Patience <i>et al.</i> Eur J Cancer 2011
Docetaxel <i>versus</i> BSC	5,2 Monate <i>versus</i> 3,6 Monate	Kang <i>et al.</i> J Clin Oncol 2012
Irinotecan oder Docetaxel <i>versus</i> BSC	5,3 Monate <i>versus</i> 3,8 Monate	Ford <i>et al.</i> Lancet Oncol 2014
Ramucirumab <i>versus</i> BSC	5,2 Monate <i>versus</i> 3,8 Monate	Fuchs <i>et al.</i> Lancet 2014
Ramucirumab + Paclitaxel <i>versus</i> Paclitaxel	9,6 Monate <i>versus</i> 7,3 Monate	Wilke <i>et al.</i> Lancet Oncol 2014

Die Überlebensraten der Zweitlinientherapien können aus Tabelle 8.3.3 entnommen werden. Für die Effizienz einer Drittlinientherapie liegen aktuell keine Daten vor.

Nachsorge

Es muss immer bedacht werden, dass nach Gastrektomie eine vierteljährliche Vitamin B₁₂ Substitution (1000 µg i.m.) erfolgen muss. Der klinische Nutzen einer strukturierten Nachsorge ist bisher nicht erwiesen. Nach kurativer Operation wird außerhalb von Studien folgendes Schema empfohlen.

Bis 24 Monate postoperativ alle 3 Monate, 3.–5. postoperatives Jahr halbjährlich folgende Untersuchungen:

- Anamnese, klinische Untersuchung
- Blutbild, Serumwerte
- Tumormarker (v. a. falls präoperativ erhöht und bei Klinik)
- Oberbauchsonographie
- Röntgen Thorax die ersten 2 Jahre halbjährlich, dann jährlich
- Gastroskopie die ersten 2 Jahre halbjährlich, dann jährlich (außer bei Zustand nach Gastrektomie)
- Ein CT-Abdomen wird nur symptomorientiert durchgeführt

Rehabilitation

Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sollten nur in besonders erfahrenen Tumornachsorgekliniken durchgeführt werden, die mit der speziellen somatischen, psychischen, sozialen und beruflichen Rehabilitationsbedürftigkeit von Patienten mit gastralen Tumoren vertraut sind. Nicht nur bei den inoperablen, sondern auch bei potenziell kurativ behandelten Patienten ist von einem sehr hohen Grad der Behinderung (GdB, meist über 80 %) auszugehen.

Vorgehen beim Rezidiv

Kurative therapeutische Möglichkeiten bestehen beim Rezidiv eines Magenkarzinoms in der Regel nicht. Allerdings muss immer die Möglichkeit einer erneuten operativen Resektion geprüft werden. Gegebenenfalls kann durch endoskopische Verfahren, Bestrahlung bzw. durch Chemotherapie eine kurzfristige Verbesserung der Situation bzw. Rekanalisierung erzielt werden.

Prognose (5-Jahres-Überlebensrate)

Gelingt eine R0-Resektion, so kann unabhängig vom Tumorstadium mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 30 % gerechnet werden.

Chemotherapieprotokolle

Die perioperativen Chemotherapieprotokolle sind im Kapitel Ösophaguskarzinom hinterlegt (siehe Seite 519 ff.).

Palliative Chemotherapieprotokolle (Erstlinientherapie)

FLOT-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	85	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1
Docetaxel	50	i.v. Infusion 60 min	1
Folinsäure	200	30 min Infusion	1
5-FU	2600	Kontinuierliche Infusion 24 Stunden	1

Eine Applikation entspricht einem Zyklus. Am Tag 15 erfolgt der 2. Zyklus.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit gutem Performance Status, Alter < 70 Jahre und fehlender HER2/neu Überexpression.

FLO-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	85	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1
Folinsäure	200	30 min Infusion	1
5-FU	2600	Kontinuierliche Infusion 24 Stunden	1

Eine Applikation entspricht einem Zyklus. Am Tag 15 erfolgt der 2. Zyklus.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit eingeschränktem Performance Status, Alter > 70 Jahre und fehlender HER2/neu Überexpression.

XELOX-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	130	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1
Capecitabin	2 × 1000	p.o.	1–14

Ein Zyklus umfasst die Therapietage 1–21. Am Tag 22 erfolgt der 2. Zyklus.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit eingeschränktem Performance Status, Alter > 70 Jahre und fehlender HER2/neu Überexpression (Alternative zu FLO).

EOX-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Epirubicin	50	1 Stunde Infusion	1
Oxaliplatin	130	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1
Capecitabin	2 × 625	p.o.	1–14

Ein Zyklus umfasst die Therapietage 1–21. Am Tag 22 erfolgt der 2. Zyklus.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit eingeschränktem Performance Status, Alter > 70 Jahre und fehlender HER2/neu Überexpression (Alternative zu FLO, aber toxischer!).

Trastuzumab-Cisplatin/5-FU-Schema (TOGA-Studie)

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Trastuzumab	6 mg/kg/KG*	30 min Infusion	1
Cisplatin	80	1 Stunde Infusion	1
5-FU	800	kontinuierlich	1–5

Wiederholung Tag 22 (2. Zyklus). * Bei Erstgabe: Loading 8 mg/kg Körpergewicht Trastuzumab, Trastuzumab 30 Minuten nach Cisplatingabe.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit gutem Performance Status, Alter < 70 Jahre und HER2/neu Überexpression.

Trastuzumab-Cisplatin/Capecitabin-Schema (TOGA-Studie)

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Trastuzumab	6 mg/kg/KG*	30 min Infusion	1
Cisplatin	80	1 Stunde Infusion	1
Capecitabin	2 × 1000 mg	p.o.	1–14

Wiederholung Tag 22 (2. Zyklus). * Bei Erstgabe: Loading 8 mg/kg Körpergewicht Trastuzumab, Trastuzumab 30 Minuten nach Cisplatingabe.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit gutem Performance Status, Alter < 70 Jahre und HER2/neu Überexpression.

TEX-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Docetaxel	35	30 min Infusion	1, 8
Oxaliplatin	70	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1, 8
Capecitabin	2 × 800 mg	p.o.	1–14

Ein Zyklus umfasst die Therapietage 1–21. Am Tag 22 erfolgt der 2. Zyklus.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit gutem Performance Status, Alter < 70 Jahre und fehlender HER2/neu Überexpression (Alternative zu FLOT).

Palliative Chemotherapieprotokolle (Zweitlinientherapie)**Ramucirumab und Paclitaxel (RAINBOW-Studie)**

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Ramucirumab	8 mg/kg/KG	1 Stunde Infusion	1, 15
Paclitaxel	80	1 Stunde Infusion	1, 8, 15

Wiederholung Tag 29 mit 2. Zyklus.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit gutem Performance Status, nach Progress unter Erstlinientherapie.

Ramucirumab-Schema (REGARD-Studie)

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Ramucirumab	8 mg/kg/KG	1 Stunde Infusion	1

Wiederholung Tag 29 mit 2. Zyklus.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit eingeschränktem Performance Status, nach Progress unter Erstlinientherapie.

Irinotecan-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Irinotecan	250–(350)	1 Stunde Infusion	1

Wiederholung Tag 22 mit 2. Zyklus.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit eingeschränktem Performance Status, nach Progress unter Erstlinientherapie.

Docetaxel-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Docetaxel	75	1 Stunde Infusion	1

Wiederholung Tag 22 mit 2. Zyklus

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit eingeschränktem Performance Status, Alter nach Progress unter Erstlinientherapie.

FOLFIRI

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Irinotecan	180	1,5 Stunden Infusion	1, 15
Folinsäure	400	30 min Infusion	1, 15
5-FU	400	i.v. Bolus	1, 15
5-FU	2400	kontinuierlich über 46 Stunden	1, 15

Wiederholung Tag 29 mit 2. Zyklus.

Indikation: Patienten mit inoperablem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens mit gutem Performance Status, Alter < 70 Jahre nach Progress unter Erstlinientherapie, unter Umständen auch als Erstlinientherapie.

Literatur

Moehler S, Al-Batran SE, Andus T et al. *Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs*. Z Gastroenterol 2011; 49: 461–531.

Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML et al. *How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review*. World J Gastroenterol 2008; 14: 4011–4019.

Wittekind C (Hrsg.). *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage, Wiley VCH Verlag, Weinheim 2017.

Meyer HJ, Hölscher AH, Lordick F et al. *Current S3 Guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma*. Der Chirurg 2012; 83: 31–37.

- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*. N Engl J Med 2006; 355: 11–20.
- Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert B et al. *Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial*. J Clin Oncol 2007; 25: 4510.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. *Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction*. N Engl J Med 2001; 345: 725–730.
- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al. *Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis*. JAMA 2010; 303: 1729–1737.
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R et al. *Biweekly Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel (FLOT) is Active and has a Favorable Safety Profile for Patients with Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction: a Phase II Trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie*. Ann Oncol 2008; 19: 1882–1887.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. *Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial*. Lancet 2010; 376: 687–697.
- Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. *Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study*. J Clin Oncol 2014; 32: 3520–3526.
- Lordick F. *Gastrointestinal cancer. Over the RAINBOW-renaissance in antiangiogenesis*. Nat Rev Clin Oncol 2015; 12: 7–8.

8.4 Hepatozelluläres Karzinom

Definition und Epidemiologie

Im Falle von malignen Raumforderungen in der Leber handelt es sich meistens um Lebermetastasen anderer Primären, demgegenüber sind hepatozelluläre Karzinome (HCC) und cholangiozelluläre Karzinome deutlich seltener. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) werden in Deutschland im Jahr 2016 etwa 6600 Männer und 2900 Frauen an einem hepatozellulären Karzinom erkranken. Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland liegt bei ca. 10/100 000 Einwohnern für Männer und bei ca. 2,5/100 000 Einwohnern für Frauen. Weltweit ist die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms deutlich höher und macht die 5-häufigste Tumorerkrankung aus. Insbesondere durch den Anstieg

der Zahl der Hepatitis C-Infektionen in den letzten Jahrzehnten steigt in den westlichen Ländern auch die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms an. Ebenfalls führt der Anstieg der NASH-bedingten Leberzirrhosen als Folge des metabolischen Syndroms zur Inzidenzsteigerung des hepatozellulären Karzinoms. Das hepatozelluläre Karzinom stellt weltweit die dritthäufigste Krebstodesursache dar.

Ätiologie/Pathogenese

In ca. 90 % entsteht das hepatozelluläre Karzinom auf dem Boden einer Leberzirrhose, in 10 % in einer nicht-zirrhotischen Leber. Letztlich bergen alle zur Leberzirrhose führenden Faktoren ein Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms.

- 1 Hochrisikokonstellation: Hepatitis B- oder C-bedingte Leberzirrhosen oder eine Hämochromatose-induzierte Leberzirrhose, NASH-Zirrhose.
- 2 Mittleres Risiko: Alkohol-bedingte-Zirrhose, chronische Hepatitis B ohne Zirrhose, Aflatoxin-Exposition.
- 3 Niedriges Risiko: Chronische Hepatitis C ohne Zirrhose, NASH ohne Zirrhose, Autoimmunhepatitis, primär biliäre Cholangitis und Morbus Wilson.

Bei Patienten mit Leberzirrhose liegt die Inzidenz der HCC-Entwicklung, je nach Ursache der Leberzirrhose, bei 2–5 % pro Jahr. Das Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms steigt mit der Dauer des Vorliegens einer Leberzirrhose. Treten malignom-suspekte Herde in einer Zirrhoseleber auf, so handelt es sich fast immer um ein hepatozelluläres oder cholangiozelluläres Karzinom; Metastasen extrahepatischer Tumore gibt es in Zirrhoselebern faktisch nicht. Eine Variante des HCC stellt das sogenannte fibrolamelläre Karzinom dar, welches vor allem bei jüngeren Patienten (20.–40. Lebensjahr) ohne Assoziation zu einer Leberzirrhose auftritt. Bei diesen Tumoren ist das α_1 -Fetoprotein (AFP) meist nicht erhöht.

Früherkennung

Zur Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms wird insbesondere die B-Bild-Sonographie bei den folgenden Patientengruppen alle 6 Monate empfohlen (EORTC Guidelines):

- 1 Patienten mit Leberzirrhose unabhängig von der Genese der Leberkrankung,
- 2 Patienten mit chronischer Hepatitis B/C ohne Leberzirrhose und
- 3 Patienten mit NASH ohne Leberzirrhose.

In unserer Klinik hat es sich bewährt, insbesondere in den Hochrisikogruppen, zu denen alle Patienten mit Leberzirrhose gehören, alle 3 Monate ein Screening durchzuführen. Zusätzlich zur Sonographie wird das AFP bestimmt, allerdings hat dieses nur eine mäßige Sensitivität und Spezifität.

Prognose

Die Prognose eines Patienten mit hepatozellulärem Karzinom hängt vom Tumorstadium, den Tumorcharakteristika (Größe und Anzahl der Herde) aber auch von der Leberfunktion (siehe auch BCLC Stadium und Abb. 8.4.2) ab. Wenn ein hepatozelluläres Karzinom erst bei Auftreten von Symptomen diagnostiziert wird, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate

bei nur 0–10 %. In frühen Stadien ist die Prognose weitaus günstiger mit 5-Jahres-Überlebensraten von 50 % und mehr.

Symptome/Klinik

Die Symptome sind unspezifisch. Jede Dekompensation einer bislang kompensierten Leberzirrhose und jede neu aufgetretene Pfortaderthrombose bei Patienten mit Leberzirrhose sind verdächtig auf das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms.

Diagnostik

Der diagnostische Algorithmus des hepatozellulären Karzinoms bei initialem Nachweis einer Raumforderung in der Zirrhoseleber ist in Abbildung 8.4.1 dargestellt. Für alle KM-gestützten Verfahren (KM-Sonographie, 3-Phasen KM-gestütztes CT oder MRT) gilt, dass der Tumor in der arteriellen Phase eine Hypervaskularisation und in der parenchymatösen Phase ein KM-Auswaschen aufweist. Dieses typische KM-Verhalten bei Patienten mit jeglicher Leberzirrhose reicht aus, um die Diagnose eines HCC zu stellen. In diesem Falle ist eine Punktion nicht notwendig und sollte unklaren Befunden vorbehalten bleiben (siehe auch Abb. 8.4.1). Für die intrahepatische Ausbreitungsdiagnostik sollte vorzugswei-

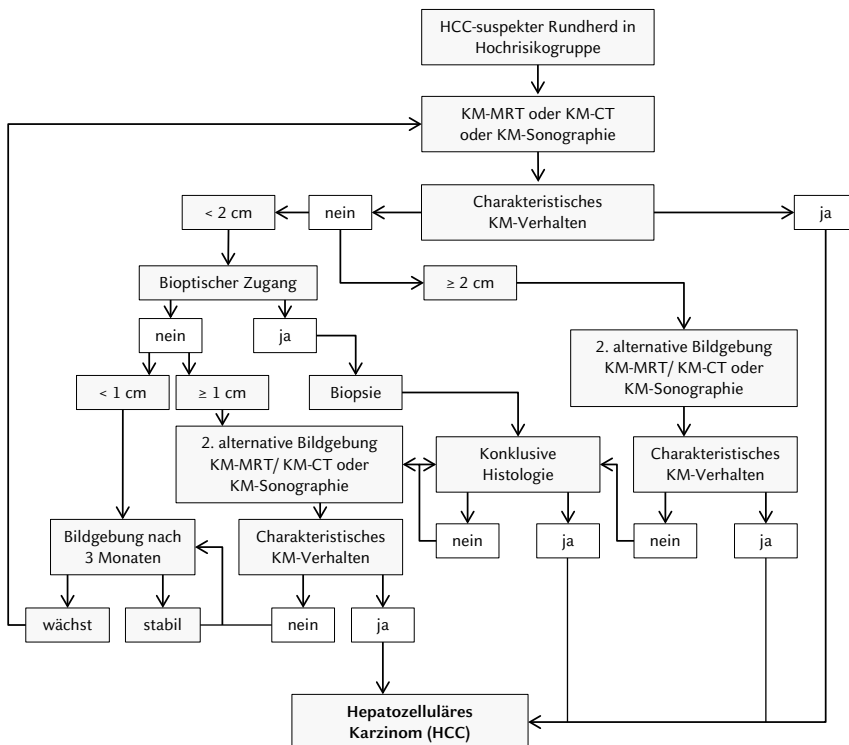


Abb. 8.4.1: Diagnostischer Algorithmus bei hepatischen malignitätssuspekten Läsionen in Hochrisikogruppen.

se ein MRT durchgeführt werden. Im Falle des bildmorphologischen Nachweises eines hepatozellulären Karzinoms sollte das Staging mittels CT-Thorax/Abdomen komplettiert werden, um eine extrahepatische Metastasierung nachzuweisen oder auszuschließen. Tumormarker (AFP) können insbesondere zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie dienen, bei der Primärdiagnostik können sie unter Umständen, insbesondere bei hohen Werten, dazu führen, dass eine weitere Bildgebung geplant wird.

Staging

Für die Prognose des hepatozellulären Karzinoms und die Therapieoptionen sind neben den Tumorcharakteristika auch die Leberfunktionsparameter entscheidend. Daher ist die TNM-Klassifikation von untergeordneter Bedeutung (siehe Tab. 8.4.1). Die Okuda-Stadieneinteilung, der CLIP-Score und die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation korrelieren besser mit der Prognose (siehe Tab. 8.4.2); in der westlichen Welt ist die BCLC-Klassifikation das meist verbreitete und genutzte Staging-System für Patienten mit HCC bei Leberzirrhose. Es wird in verschiedenen Leitlinien wie den EASL- und den AASLD-Guidelines für die Therapieplanung und Prognosebestimmung verwendet. Der Vorteil ist, dass die BCLC-Klassifikation sowohl prognostische Faktoren (Tumorstadium, Leberfunktion) und den Performance Status berücksichtigt. Nichtsdestotrotz weist die Barcelona Klassifikation auch Schwächen auf (siehe Tab. 8.4.3).

Tab. 8.4.1: TNM-Klassifikation des HCC (8. Auflage).

Primärtumor (T-Stadium)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1a	Solitärer Tumor mit 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung mit/ohne Gefäßinvasion
T1b	Solitärer Tumor mit mehr als 2 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion mehr als 2 cm in größter Ausdehnung oder multiple Tumoren, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Multiple Tumoren mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor(en) von Nachbarorganen (eingeschlossen Zwerchfell), ausgenommen Gallenblase oder Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums
Regionäre Lymphknoten (N-Stadium)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M-Stadium)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Therapie

Im klinischen Alltag fußt die Therapieentscheidung auf Leitlinien, die einen Empfehlungscharakter haben und für den Einzelpatienten nicht immer die beste Therapieoption dar-

Tab. 8.4.2: UICC-, Okuda-, CLIP- und BCLC-Klassifikation. Abkürzungen: UICC, *Union for International Cancer Control*; BCLC, *Barcelona-Clinic Liver Cancer*; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; PS, *Performance Status*; AFP, α_1 -Fetoprotein.

Klassifikation	Stadium	Kriterien
UICC 2017	IA	T1a, N0, M0
	IB	T1b, N0, M0
	II	T2, N0, M0
	IIIA	T3, N0, M0
	IIIB	T4, N0, M0
	IVA IVB	Jedes T, N1, M0 Jedes T, jedes N, M1
Okuda Stadium	I	0 Punkte
	II	1–2 Punkte
	III	3–4 Punkte
		Je 1 Punkt für: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 50 % des Lebervolumens • Aszites • Albumin < 3 g/dl • Bilirubin > 3 mg/dl
CLIP-Score	Score 1–6	Child Pugh Stadium
		Tumor
		Portalvenenthrombose
		AFP
		Child A: 0 Punkte Child B: 1 Punkt Child C: 2 Punkte Uninodulär und Ausdehnung < 50 %: 0 Punkte Multinodulär und Ausdehnung < 50 %: 1 Punkt Diffus oder Ausdehnung > 50 %: 2 Punkte nein: 0 Punkte; ja: 1 Punkt > 400 ng/dl, 0 Punkte ≥ 400 ng/dl, 1 Punkt
BCLC Stadium	(A)0	ECOG-PS 0, Einzeltumor, < 2 cm, keine portale Hypertension, Bilirubin normal
	A1	ECOG-PS 0, Einzeltumor, < 5 cm, keine portale Hypertension, Bilirubin normal
	A2	ECOG-PS 0, Einzeltumor, < 5 cm, portale Hypertension, Bilirubin normal
	A3	ECOG-PS 0, Einzeltumor, < 5 cm, portale Hypertension, Bilirubin erhöht
	A4	ECOG-PS 0, drei Tumoren, < 3 cm, Child A-B
	B (intermediär)	ECOG-PS 0, Große Tumoren, multilokulär, Child A-B
	C (fortgeschritten)	ECOG-PS 1–2, Gefäßinvasion, extrahepatische Ausbreitung
D (terminal)	ECOG-PS 3–4, jedes Tumorstadium, Child C	
		ECOG-Performance Status (siehe auch Tab. 8.1.1). Stadium A und B: Alle Kriterien müssen erfüllt sein, Stadium C und D mindestens 1 Parameter muss erfüllt sein

stellen müssen. Jeder Patient sollte in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, um ihm die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen. Die Therapie des HCC ist meist multimodal. Grundlage ist die BCLC-Klassifikation, deren Schwächen dem Behandler bekannt sein müssen (siehe Tab. 8.4.3).

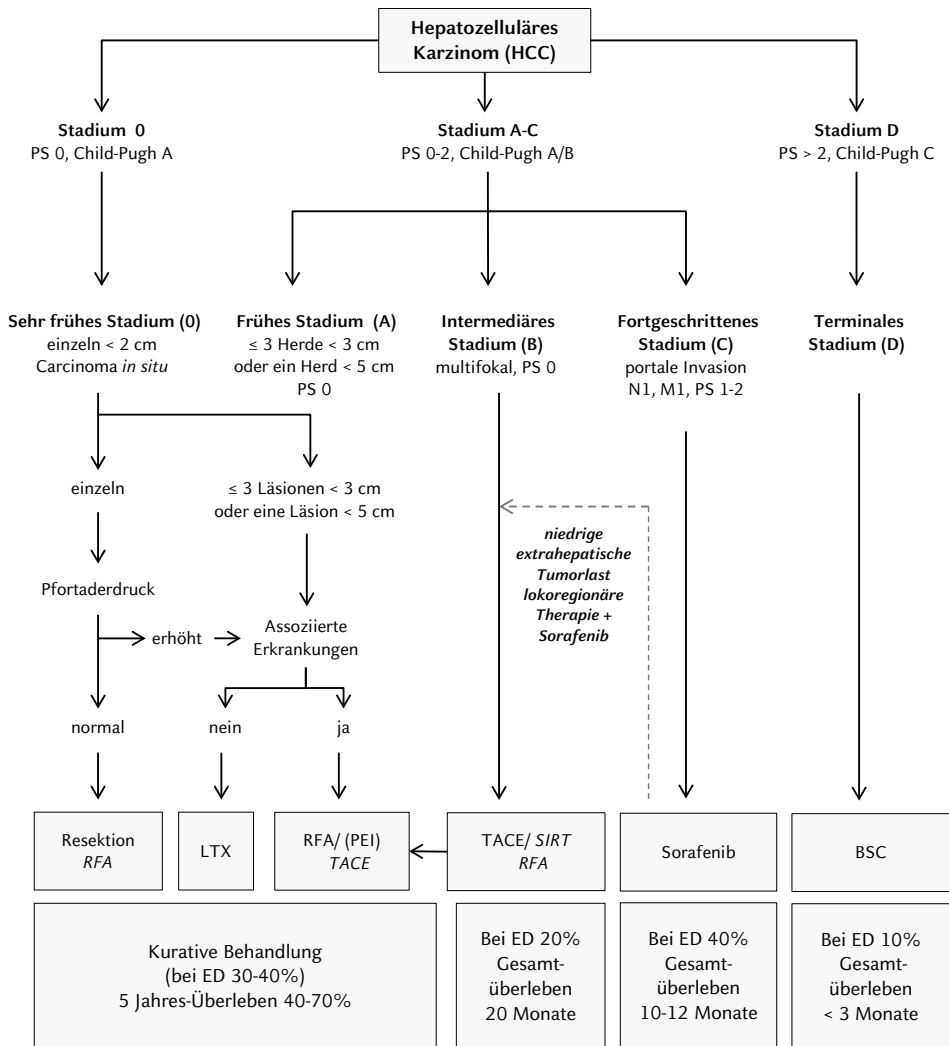


Abb. 8.4.2: Therapiealgorithmus nach der BCLC-Klassifikation. Abkürzungen: BSC, *Best Supportive Care*; PS, Performance Status; RFA, Radiofrequenzablation; LTX, Lebertransplantation; TACE, transarterielle Chemoembolisation; PEI, perkutane Ethanolinjektion; SIRT, selektive interne Radiotherapie; ED, Erstdiagnose.

BCLC Stadium 0

Hierzu gehören Patienten mit einem singulären HCC-Herd mit maximal 2 cm Durchmesser ohne Anhalt für Metastasen oder eine vaskuläre Infiltration bei gleichzeitiger Child A-Leberzirrhose und einem guten Performance Status. Für diese Patienten kommt insbesondere eine operative Resektion oder eine Radiofrequenzablation in Frage. Im Falle einer kurativ intendierten Resektion liegt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 40–70 %,

allerdings bilden ca. 70 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren ein metachrones HCC aus. Eine Alternative zur Resektion stellt die Radiofrequenzablation dar, die in ca. 90 % der Fälle technisch durchführbar ist mit lokalen Kontrollraten von 99 % und einem 5-Jahres-Überleben von 70 %. Auch wenn die Lebertransplantation zur Folge hat, dass das dysplastische Potential der zirrhotischen Leber beseitigt und möglicherweise sogar die zugrundeliegende Lebererkrankung geheilt wird, stellt die Lebertransplantation nicht die erste Therapieoption dar. Dies begründet sich darin, dass einerseits ein Teil der Patienten wegen eines Progresses der Erkrankung von der Transplantationsliste genommen werden muss und andererseits bei Patienten in frühen BCLC Stadien (0 und A) kein sicherer Überlebensvorteil der Lebertransplantation gegenüber den anderen Therapieformen nachgewiesen werden konnte.

Tab. 8.4.3: Limitationen der BCLC-Klassifikation (aus: Graf *et al.* Eur J Intern Med 2014).

Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation	
1	berücksichtigt nicht die Lokalisation des Tumors in der Leber, welche aber essentiell für die Festlegung der Resektabilität ist.
2	berücksichtigt nicht die Ätiologie der Leberzirrhose.
3	basiert auf Faktoren, die zum Zeitpunkt der Diagnose gestellt wurden, welche sich aber über die Zeit ändern können.
4	berücksichtigt nicht die Möglichkeit der Lebertransplantation für Patienten mit Child C Leberzirrhose und einem HCC innerhalb der Milan-Kriterien (siehe Lebertransplantation).
5	berücksichtigt nicht die Kontraindikationen für die TACE (siehe Kapitel transarterielle Chemoembolisation (TACE)).
6	empfiehlt Leberresektionen bei singularer Raumforderung im Stadium BCLC 0 und BCLC A nur dann, wenn gleichzeitig keine portale Hypertension vorliegt, jedoch beeinflusst das Vorliegen einer portalen Hypertension möglicherweise nicht das Überleben bei resezierten Patienten.
7	empfiehlt Leberresektionen im Stadium BCLC 0 und A, aber in selektierten Patienten kann selbst in weiter fortgeschrittenen BCLC Stadien eine Resektion mit einer niedrigen Mortalität und gutem Überleben einhergehen.
8	berücksichtigt keine Kombinationstherapien oder Therapiesequenzen.
9	beinhaltet eine sehr heterogene Population im intermediären Stadium (BCLC B) im Hinblick auf die Tumorlast und die Leberfunktion.
10	berücksichtigt keine anderen Therapien außer Sorafenib in selektierten Patienten im Stadium BCLC C und Performance Status 1.
11	kann nicht als Klassifikationssystem in nicht-zirrhotischen Patienten mit HCC verwendet werden.

BCLC Stadium A

Das Stadium A ist definiert als ein hepatozelluläres Karzinom mit einem Durchmesser von 2–5 cm oder aber maximal 3 Herde mit einem maximalen Durchmesser von 3 cm bei gleichzeitig bestehender Leberzirrhose im Child Stadium A oder B mit ECOG-Performance Status 0. Diese Patienten zeigen durch Lebertransplantation, Radiofrequenzablation (RFA) oder chirurgische Resektion eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40–70 %. BCLC A Patienten mit Child A-Leberzirrhose haben allerdings durch eine Lebertransplantation nur einen marginalen Überlebensvorteil im Vergleich zur RFA und chirurgischen Resektion, so dass diese Patienten, in Anbetracht der Organknappheit, möglicherweise nicht die geeigneten Kandidaten für eine Lebertransplantation sind. Letztlich ist somit bei Patienten mit Child A-Leberzirrhose die chirurgische Resektion oder aber, wenn technisch

möglich, eine Radiofrequenzablation die Therapie der Wahl. Die RFA kann auch bei grenzwertig großen Herden mit einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) kombiniert werden. Insgesamt zeigen Patienten mit HCC, welche nicht geeignet für eine Lebertransplantation sind, eine bessere Prognose, wenn die Leberfunktion gut erhalten ist, was sich durch die Abwesenheit einer relevanten portalen Hypertension oder einer Hyperbilirubinämie widerspiegelt.

BCLC Stadium B (intermediäres Stadium)

Patienten im Stadium B haben entweder ein hepatozelluläres Karzinom, welches > 5 cm ist oder aber eine HCC-Manifestation von mehr als 3 Herden mit einem maximalen Durchmesser von > 3 cm. Sie weisen zudem keine Fernmetastasen und keine vaskuläre Infiltration auf und befinden sich in einem guten Allgemeinzustand mit einem Performance Status von 0. Ca. 20 % der Patienten mit HCC befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium B und weisen dann unbehandelt ein medianes Überleben von 16 Monaten auf. Für diese Patienten stellt die selektive transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die Applikation von Medikamenten-freisetzenden Mikrosphären eine Option dar. Eine relativ neue Methode stellt die Radioembolisation (SIRT) dar, bei der ein β -Strahler gekoppelt mit Mikrosphären transarteriell appliziert wird. Durch die TACE kann das mediane Überleben auf 20 Monate verlängert werden, in neueren Studien wurde berichtet, dass ein medianes Überleben von 34–48 Monaten erreicht werden kann. Die großen Unterschiede in den Überlebensraten sind zum einen dadurch zu erklären, dass diese Patienten im Stadium B im Hinblick auf ihre Tumorlast, Tumorausbreitung und die Leberfunktion sehr heterogen sind und zum anderen das Verfahren der TACE selbst wenig standardisiert ist und sehr, je nach Expertise des Untersuchers, variiert.

BCLC Stadium C (fortgeschrittenes Stadium)

In diese Gruppe der Patienten fallen alle Patienten mit HCC und extrahepatischer Tumormanifestation inklusive Lymphknotenmetastasen, oder aber Patienten mit HCC und nachweisbarer makrovaskulärer Infiltration (segmentale oder portale Infiltration) oder aber Patienten mit einem Performance Status von 1–2. In diesem Tumorstadium weisen unbehandelte Patienten ein medianes Überleben von 6–7 Monaten auf. Für diese Patienten stellt Sorafenib die wesentliche Therapiesäule dar. Im Falle einer nur geringen extrahepatischen Tumorlast kann auch eine lokoregionäre Therapie der Leber (TACE/SIRT oder RFA) in Kombination mit Sorafenib erfolgen. Mehr als 75 % der Patienten mit HCC sterben aufgrund ihrer hepatischen Dekompensation und der hepatischen Tumorprogression und nur ein geringer Teil verstirbt aufgrund von Komplikationen durch Metastasen.

BCLC Stadium D (terminales Stadium)

In diese Kategorie fallen einerseits Patienten mit Child C-Leberzirrhose, deren Tumormanifestation außerhalb der Milan-Kriterien liegt oder andererseits Patienten mit HCC, die einen geringen Performance Status aufweisen (ECOG 3–4). Das mediane Überleben in dieser Gruppe der Patienten ist mit 3 Monaten sehr gering. Nach dem BCLC-Therapiealgorithmus sollte für diese Patienten eine *Best Supportive Care* Strategie gewählt werden.

Nicht abgebildet sind nach der BCLC-Klassifikation selektierte Patienten, die sich zwar im Stadium Child C befinden aber von der Tumorlast noch innerhalb der Milan-Kriterien

liegen, denn diese Patienten könnten auch einer Lebertransplantation zugeführt werden, wobei die Drop-Out Rate auf der Warteliste hoch ist. Auch Patienten mit isoliertem HCC < 4 cm und bestehender Child B/C-Zirrhose, die z. B. aufgrund des Alters keine Kandidaten für eine Lebertransplantation sind, können in Einzelfällen noch mit RFA therapiert werden.

Therapieverfahren

1. Chirurgische Resektion

- Hepatozelluläre Karzinome in nicht zirrhotischen Lebern

Der Therapie-Algorithmus für hepatozelluläre Karzinome (HCC) in nicht-zirrhotischen Lebern ist nicht in der BCLC-Klassifikation abgebildet. Da diese Patienten bei fehlender Leberzirrhose nicht einem Screening unterzogen werden, findet man das HCC oft erst in fortgeschrittenen Stadien. Bei diesen Patienten sollte bei Fehlen von Fernmetastasen möglichst eine operative Resektion durchgeführt werden. Das Ausmaß der Leberresektion kann bei Patienten ohne Zirrhose bis zu einem Restlebertvolumen von 20–30 % des Ausgangsvolumen durchgeführt werden, im Gegensatz dazu müssen bei Patienten mit Child A-Leberzirrhose mindestens 40 % des Ausgangsvolumens erhalten bleiben, damit die Leberfunktion postoperativ aufrecht erhalten werden kann. Das prospektive Restlebertvolumen (RLV), welches mittels Multidetektor Computertomographie bestimmt werden kann, stellt einen wichtigen Faktor für die Vorhersage der postoperativen Morbidität und Mortalität dar. Das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit HCC ohne Leberzirrhose liegt nach Resektion bei ca. 50 %. Im Falle eines isolierten intrahepatischen Rezidivs bei weiterhin fehlenden Zeichen der Leberzirrhose sollte erneut eine Resektion angestrebt werden.

- Hepatozelluläre Karzinome auf dem Boden einer Leberzirrhose

Die chirurgische Resektion eines hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit Leberzirrhose ist in der Regel nur dann indiziert, wenn die

- a) Leberfunktion ausreichend ist (Child A-Leberzirrhose) und
- b) das prospektive Restlebertvolumen (RLV) über 40 % liegt und
- c) eine Resektion überhaupt technisch/anatomisch möglich erscheint.

Nichtsdestotrotz zeigen Studien, dass selektierte Patienten auch im Falle des Vorliegens einer Child B-Leberzirrhose operiert werden können, wenn die Resektionen nicht sehr ausgedehnt sind. Die BCLC-Klassifikation beschreibt, dass eine Leberresektion nur bei Patienten mit einem Herd in Abwesenheit einer portalen Hypertension durchgeführt werden sollte, jedoch zeigen Untersuchungen, dass das Vorliegen einer portalen Hypertension nicht mit einem schlechteren Überleben einhergeht. Es werden 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 45 % bei Patienten mit Leberzirrhose beschrieben, wobei Patienten mit kleinem HCC (ein Herd mit maximal 2 cm) die beste Prognose haben. Die HCC-Rekurrenzrate nach chirurgischer Resektion ist mit ca. 80 % nach 5 Jahren sehr hoch.

Eine etablierte adjuvante Therapie nach R0-Resektion eines HCC existiert nicht. Die sogenannte STORM-Studie untersuchte den Effekt von Sorafenib postoperativ/adjuvant auf das Überleben. Die Studie blieb negativ, so dass zum aktuellen Zeitpunkt keine tumorspezifische adjuvante Therapie durchgeführt werden sollte.

2. Lebertransplantation

Durch eine Lebertransplantation wird nicht nur der Tumor, sondern auch das dysplastische Potential der Leberzirrhose beseitigt und somit der Ausbildung neuer HCC-Herde vorgebeugt. Prinzipiell ist die Lebertransplantation somit unter onkologischen Gesichtspunkten die beste kurative Therapieoption, aber bei Patienten im BCLC Stadium 0 und A mit Child A-Leberzirrhose ist der Überlebensvorteil der Lebertransplantation gegenüber der Resektion oder der Radiofrequenzablation nur moderat. In diesem klinischen Setting scheint die Lebertransplantation für diese Patienten möglicherweise nicht die optimale Therapie darzustellen, auch wenn es in der BCLC-Klassifikation so dargestellt wird. In der Vergangenheit wurden die sogenannten Mailand-Kriterien definiert, die prädiktiv für das Rezidiv-freie Überleben nach Lebertransplantation sind. Dementsprechend ist die Einhaltung der Mailand-Kriterien zwingende Voraussetzung für die Lebertransplantation:

- 1 eine Läsion kleiner als 5 cm oder
- 2 bis zu drei Läsionen, jede kleiner oder nicht größer als 3 cm und
- 3 keine extrahepatische Manifestation und
- 4 keine vaskuläre Invasion (z. B. Tumorthrombose der Pfortader oder Lebervenen)

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Leichen- oder Lebend-Leberspende liegt bei ca. 80 %. Patienten mit HCC haben auf der Warteliste häufig niedrige MELD-Scores und in der Vergangenheit zeigten sie auf der Warteliste häufig, aufgrund der fortschreitenden Tumorerkrankung, eine Krankheitsprogression bis zum Tod. Dies führte zur Änderung der Organ-Allokation durch das *United Network of Organ Sharing* für Patienten mit HCC. Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien erhalten einen sogenannten „exceptional MELD-Score“ um die Organverteilung zwischen HCC- und Nicht-HCC-Patienten anzupassen. Die University of California San Francisco (UCSF)-Kriterien zeigen, dass eine Ausweitung der Mailand-Kriterien eventuell möglich ist. So zeigten Patienten mit einem Herd mit maximal 6,5 cm oder maximal drei Herden < 4,5 cm bis zu einem kumulativen Durchmesser von 8 cm ähnliche Überlebensraten wie Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien. So liegt das 5-Jahres-Überleben bei diesen Patienten zwischen 60–80 %.

Patienten auf der Warteliste (Wartezeit ca. 6–12 Monate in Europa) sind aufgrund der Tumorprogression gefährdet, so dass sie aus den Mailand-Kriterien herausfallen. Die Drop Out Rate von Patienten auf der Warteliste liegt bei 30–40 %. Es sollte deshalb ein *Bridging* erfolgen, um die Tumorausbreitung zu minimieren bzw. den Patienten innerhalb der Transplantationskriterien zu halten. Meist kommen lokoregionäre Verfahren wie die transarterielle Chemoembolisation und die Radiofrequenzablation zum Einsatz, da sie aufgrund ihrer geringeren Komplikationsrate nur selten dazu führen, dass eine Lebertransplantation nicht mehr möglich ist. In Einzelfällen können auch Resektionen zum Einsatz kommen, diese weisen aber höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten als die oben genannten lokoregionären Verfahren auf.

3. Radiofrequenzablation (RFA) und perkutane Ethanolinjektion (PEI)

Die lokale Behandlung von frühen HCC ist insbesondere für biologisch oder technisch nicht operable Patienten eine gute Behandlungsoption. Auch für das Bridging zu einer

Lebertransplantation kann sie gut allein oder in Kombination mit der TACE zur Reduktion der Drop-Out Rate auf der Transplantationsliste verwendet werden. Der Vergleich von RFA versus PEI innerhalb von randomisierten Studien zeigte, dass die RFA überlegen ist mit weniger Behandlungsanwendungen und besserem, komplettem lokoregionären Ansprechen. In drei von fünf Studien war das 3-Jahres-Überleben in der RFA Gruppe mit 74–80 % signifikant besser als mit 50–63 % in der PEI-Gruppe.

Tab. 8.4.4: Vergleich perkutane Ethanolinjektion (PEI) versus Radiofrequenzablation (RFA).

	PEI	RFA
Verfahren	Sonographisch oder CT-gesteuerte Injektion von Ethanol in den Tumorherd (Applikation von 2–6 ml reinem medizinischen Alkohol über Hohlnadel mit seitlichen Auslassöffnungen), wodurch eine zelluläre Dehydratation, Proteindegradation und hierüber eine Nekrose entsteht. Meist mehrere Sitzungen notwendig	Sonographisch oder CT-gesteuertes Einführen einer Elektrode in den Tumor und Durchführung einer thermischen Ablation durch Verwendung von alternierenden Hochfrequenzstrom (350–500 kHz) (siehe auch Kap. 6.35)
Indikation	Herde unter 2 cm	Bei weniger als 3 Herden unter 3 cm als alleinige RFA oder bei weniger als 3 Herden unter 5 cm in Kombination mit TACE

Im Vergleich zur chirurgischen Resektion ist insbesondere bei HCC < 2 cm ein ähnliches Gesamtüberleben durch die RFA zu erzielen. In Metaanalysen zeigt sich, dass insbesondere im Falle von größeren HCC (3–5 cm) und im Falle einer Multifokalität die Resektion der RFA im Hinblick auf das Gesamtüberleben überlegen ist. Der Vorteil der RFA liegt in der geringeren Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Vergleich zur Operation und der Parenchym-schonenderen Therapieform, die auch bei Patienten mit Child B-Leberzirrhose zum Einsatz kommen kann. In vielen nicht randomisierten Studien wurden komplette Ablationsraten von 80–100 % für Tumore < 3 cm und von 50–80 % bei Tumoren von 3–5 cm beschrieben.

Weitere lokoregionäre Therapietechniken sind:

- *high-intensity focused ultrasound* Ablation (HIFU)
- Laser-induzierte Thermotherapie (LITT)
- Mikrowellenablation (MWA)
- Stereotaktische Bestrahlung (*stereotactic body radiation*, SBRT)

Der Stellenwert dieser Therapieformen muss noch in randomisierten Studien untersucht werden, erste Untersuchungen sind vielversprechend.

4. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Bei der transarteriellen Chemoembolisation handelt es sich um ein interventionelles Verfahren zur lokoregionären Therapie der intrahepatischen Anteile eines hepatozellulären Karzinoms. In den meisten Fällen stellt sie ein palliatives Verfahren dar, welches mediane Überlebensraten von 20 Monaten erzielt. In einzelnen Studien wird sogar von medianen

Tab. 8.4.5: Technische Durchführung der transarteriellen Chemoembolisation (TACE).

TACE mit Lipiodol/Doxorubicin (oder Epirubicin)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 50 mg Doxorubicin (oder Epirubicin), gelöst in 10 ml 0,9 % NaCl-Lösung, werden mit 10 ml Lipiodol („Wasser in Öl“-Emulsion) gemischt ■ Anschließend langsame Instillation des Lipiodol/Chemotherapeutikum-Gemisches in 1–2 ml Portionen unter Durchleuchtungskontrolle (Faustregel: Tumordurchmesser in cm entspricht in etwa dem Volumen (in ml) des Lipiodol/Chemotherapeutikum-Gemisches) ■ Fortführung der Instillation bis Stase in den zuführenden Gefäßen erreicht wird, Gemisch in andere Regionen abzufließen beginnt oder das Lipiodol/Chemotherapeutikum-Gemisch verbraucht wurde ■ Anschließend Embolisation mit PVA (Polyvinyl-Alkohol) Partikeln
TACE mit Doxorubicin beladenen Drug-Eluting Beads (DC-beads™)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Herstellung einer Doxorubicin-Lösung (25 mg Doxorubicin pro ml <i>aqua ad injectabilia</i> in 2 ml Portionen) ■ Abziehen von überschüssiger NaCl-Lösung aus DC-beads™ Flaschen ■ Überführung der 2 ml Doxorubicin-Lösung in die Flaschen mit den DC-beads™ und nachfolgendes Mischen (bei der Beladung mit Doxorubicin verkleinern sich die DC-beads™ um ca. 20 %). Cave: pro ml DC-beads™ maximal 37,5 mg Doxorubicin verwenden, da bei höherer Beladung Gefahr der systemischen Verteilung des Doxorubicins besteht ■ Zum Beladen der DC-beads™ die Mischung für nachfolgende Zeitintervalle stehen lassen (bis die DC-beads™ sich rot anfärben und die Lösung fast klar wird) <ul style="list-style-type: none"> • 20 Minuten für DC-beads™ von 100–300 µm Durchmesser • 60 Minuten für DC-beads™ von 300–700 µm Durchmesser • 90 Minuten für DC-beads™ von 700–900 µm Durchmesser ■ Nach Beladung Mischung mit äquivalentem Volumen an Kontrastmittel ■ Langsame Instillation des Kontrastmittel/Doxorubicin/DC-beads™-Gemisches bis zur Stase in den tumorversorgenden Gefäßen. Empfohlene maximale Gesamtmenge zur Embolisation: 150 mg Doxorubicin

Überlebensraten bis zu 48 Monaten berichtet, wobei möglicherweise selektierte Patienten behandelt wurden.

Zum Einsatz kommt die TACE bei Patienten im BCLC Stadium B in der Regel ohne Fernmetastasen. In Einzelfällen kann auch bei Patienten mit extrahepatischer Metastasierung, eine Kombination aus systemischer Therapie (Sorafenib) und einer TACE erfolgen, falls der hepatische Tumorbefall prognosebestimmend ist. Das Prinzip der TACE fußt auf der lokoregionären Applikation einer Chemotherapie in das tumorversorgende arterielle Gefäß gefolgt von einer Tumordevaskularisation entweder durch Partikel (Polyvinyl-Alkohol oder Gelatine Partikel) oder unterschiedliche Mikrosphären. Leitlinien zur einheitlichen Durchführung einer TACE existieren nicht, je nach Expertise des Radiologen/Onkologen unterscheiden sich die Embolisationsmaterialien, die verwendeten Chemotherapeutika oder die Dosisadaptation an Körpergewicht und Tumolvolumen.

Initial wurde diese Drug-Eluting Beads (DEB)-TACE als Weiterentwicklung der „klassischen“ TACE gesehen, ein klarer Vorteil im Vergleich beider Methoden bei vermutlich etwas erhöhter Toxizität der DEB-TACE existiert nicht. Eine prospektive, randomisierte Studie, welche die Effektivität der DEB-TACE mit der „klassischen“ TACE vergleicht, zeigte im Hinblick auf die Tumor-Response nach 6 Monaten keinen Benefit für eine der beiden

Tab. 8.4.6: Voraussetzungen und Kontraindikationen für TACE.

Voraussetzung

- Multifokales HCC (mindestens 3 Herde > 3 cm oder ein Herd > 5 cm)
- Operation oder lokal ablatives Verfahren nicht möglich
- ECOG-Performance Status 0(-2)
- Child Pugh A-B
- Hypervaskularisation der Tumore

Kontraindikation

- Pfortaderstammverschluss
- Befall von mehr als 75 % des Lebervolumens
- Hepatorenales Syndrom
- Child Pugh C
- Fernmetastasen
- ECOG-Performance Status 3-4
- Bilirubin > 3 mg/dl
- Biliodigestive Anastomosen
- Manifeste hepatische Enzephalopathie
- Hepatofugaler Fluss in der Pfortader
- Allgemeine Kontraindikationen für eine Angiographie
- Nicht korrigierbare Blutungssituation
- Schwere Infektionen

Methoden. Die absoluten und relativen Kontraindikationen einer TACE sind in Tabelle 8.4.6 aufgeführt.

Bei der SIRT verwendet man spezifische Mikrosphären (Durchmesser 20–60 µm), an die Radionuklide, meist Yttrium-90 gekoppelt sind. Mittels Mikrokatheter sondiert man möglichst selektiv das arterielle, tumorversorgende Gefäß, um dann die Yttrium-90 beladenen Mikrosphären freizusetzen. Ähnlich der TACE ist die SIRT nicht kurativ. Meist wird das SIRT-Verfahren der TACE vorgezogen bei:

- ausgedehnterem Tumorbefall (große Tumormasse oder ausgeprägt multifokal auftretende Herde)
- Pfortaderhauptstammthrombose

Es liegen keine randomisierten Studien vor, die eine Überlegenheit der SIRT gegenüber der TACE zeigen. In einer retrospektiven Analyse von 245 Patienten konnte ein medianes Überleben der mit SIRT behandelten Patienten von 20,5 Monaten *versus* 17,4 Monaten in der TACE-behandelten Gruppe nachgewiesen werden, wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant war. Das progressionsfreie Überleben war in dieser Untersuchung jedoch mit 13,3 Monaten bei den Patienten mit SIRT-Therapie im Vergleich zur TACE-behandelten Gruppe mit 8,4 Monaten signifikant länger. Kontraindikation für eine SIRT ist insbesondere eine inadäquate Leberfunktion (Child Pugh Score > 8 oder Bilirubin > 2 mg/dl). Vor der SIRT wird mittels sogenanntem MAA-Scan (radioaktiv markiertes makroaggregiertes Albumin) getestet, ob ein relevanter extrahepatischer, abdomineller oder pulmonaler Shunt besteht. Im Falle eines pulmonalen Shunts darf die kumulative Dosis von 30 Gy nicht überschritten werden.

5. Systemische Therapie

Die einzige systemische Therapie für Patienten mit HCC im BCLC C Stadium stellt der Multityrosinkinase-Inhibitor Sorafenib dar, der im Vergleich zu Placebo das mediane Überleben von 7,9 Monate auf 10,7 Monate steigert. Diese Daten konnten auch in Multicenter-Observationsstudien reproduziert werden. Es wurden überwiegend Patienten im Child A-Stadium eingeschlossen, nur wenige im Child B-Stadium. In Kohortenstudien konnte

gezeigt werden, dass Patienten im Stadium Child B im Vergleich zu Patienten im Stadium Child A ein ähnliches Nebenwirkungsprofil und -ausmaß haben. Patienten mit Child B-Leberzirrhose wiesen häufiger einen Therapieabbruch von Sorafenib im Vergleich zu Patienten im Stadium Child A auf. Insgesamt zeigen Patienten aber mit HCC und Child B-Leberzirrhose signifikant reduzierte Überlebensraten im Vergleich zu Patienten mit HCC und Child A-Leberzirrhose auch ohne Sorafenib. Prospektive, randomisierte Studien, die einen Überlebensvorteil von Sorafenib bei Patienten mit Child B-Leberzirrhose aufzeigen, fehlen, so dass der Einsatz von Sorafenib bei Patienten mit Child B und C-Leberzirrhose nicht empfohlen werden kann.

Durch die Kombination von Sorafenib und TACE konnte in kleinen Phase II Studien und retrospektiven Studien eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Krankheitskontrollrate nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu, konnte in der großen randomisierten SPACE Studie, die 307 Patienten im BCLC Stadium C einschloss, kein Überlebensvorteil durch die Kombination aus Sorafenib und TACE gezeigt werden. Beachtet werden muss, dass die Studie allerdings auch Schwächen in der Konzeption und Ausführung hatte. Um eine klare Aussage zu erhalten, muss auf die Ergebnisse aktuell rekrutierender Studien gewartet werden. Nichtsdestotrotz setzen wir in der Regel bei Patienten im Stadium BCLC C mit Child A-Leberzirrhose und mäßiger extrahepatischer Tumormanifestation die Kombination aus Sorafenib und TACE ein. Kürzlich wurde für Regorafenib in der Zweitlinientherapie nach Versagen der Sorafenib Therapie in einer Phase III Studie (RESORCE) ein Überlebensvorteil gegenüber Placebo gezeigt. Regorafenib ist in Deutschland seit April 2016 nicht mehr auf dem Markt, da der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dem Medikament keinen Zusatznutzen zuerkennt. Auf dem europäischen Markt ist das Medikament aber weiterhin erhältlich.

In der adjuvanten Situation nach R0-Resektion oder Ablation eines hepatozellulären Karzinoms hat Sorafenib keinen Stellenwert, wie in der STORM Studie nachgewiesen werden konnte.

Perspektiven

Ramucirumab, als Inhibitor der Neoangiogenese, bindet an die extrazelluläre Domäne des VEGF-Rezeptors (VEGF R2), wodurch die Bindung der spezifischen Liganden blockiert wird. In einer klinischen Phase III Studie konnte nach Versagen der Erstlinientherapie mit Sorafenib in der Subgruppe der Patienten mit einem AFP über 400 ng/ml ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Im Hinblick auf die Intention to Treat Analyse war die Studie allerdings negativ.

Galunisertib, als Inhibitor der TGF- β Rezeptor I Kinase, konnte in einer Phase II Studie nach Versagen einer Sorafenib Therapie in der Subgruppe der Patienten mit normalem AFP einen Überlebensvorteil gegenüber Placebo erzielen. Die Ergebnisse von Phase III Studien bleiben abzuwarten.

Nivolumab ist ein inhibitorischer Antikörper, der gegen PD-1 gerichtet ist, und hierüber zur Verstärkung einer T-Zell-vermittelten antitumoralen Antwort führt. In Phase I/II Studien konnte nach Sorafenib Versagen ein Überlebensvorteil gegenüber Placebo nachgewie-

sen werden. Die vorläufige Zulassung steht aktuell aus. Dosierung: 3 mg/kg Körpergewicht i.v., alle 2 Wochen.

Pembrolizumab ist wie Nivolumab ein Inhibitor des PD-1/PD-L1-Signalwegs. In einer Phase II Studie konnte (bei Versagen der Behandlung mit Sorafenib) ein Therapieansprechen gezeigt werden.

Cabozantinib, als Tyrosinkinaseinhibitor des MET- und VEGF-Rezeptors, verbesserte in einer Phase III Studie nach Versagen einer Sorafenib Therapie das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben gegenüber Placebo. Eine Zulassung steht aktuell noch aus.

Auch konnte in Phase I/II Studien durch die Applikation von **onkolytischen Viren** ein vielversprechender Therapieansatz für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom aufgezeigt werden, allerdings bleibt das Ergebnis aktuell laufender Phase III Studien abzuwarten.

Literatur

- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10. Ausgabe, Berlin 2015.
- Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R et al. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol 2012; 56: 908–943.
- Greten TF, Malek NP, Schmidt S et al. *Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms*. Z Gastroenterol 2013; 51: 1269–1326.
- Bruix J, Sherman M. *Management of hepatocellular carcinoma. An update*. Hepatology 2011; 53: 1020–1022.
- Llovet JM, Bru C, Bruix J. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Semin Liver Dis 1999; 19: 329–338.
- Graf D, Vallböhmer D, Knoefel WT et al. *Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma*. Eur J Intern Med 2014; 25: 430–437.
- Roayaie S, Obeidat K, Sposito C et al. *Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers*. Hepatology 2013; 57: 1426–1435.
- Berry K, Ioannou GN. *Are patients with Child's A cirrhosis and hepatocellular carcinoma appropriate candidates for liver transplantation?* Am J Transplant 2012; 12: 706–717.
- Llovet JM, Bruix J. *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival*. Hepatology 2003; 38: 429–442.
- Dufour JF, Bargellini I, DeMaria N et al. *Intermediate hepatocellular carcinoma: current treatments and future perspectives*. Ann Oncol 2013; 24: 24–29.
- Takayasu K, Arai S, Ikai I et al. *Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. The Liver Cancer Study Group of Japan*. Gastroenterology 2006; 131: 461–469.
- Hemming AW, Reed AI, Howard RJ et al. *Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy*. Ann Surg 2003; 237: 686–691.
- Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki et al. *Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers*. J Am Coll Surg 2007; 205: 27–36.

- Zhong JH, Ke Y, Gong WF et al. *Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma*. *Ann Surg* 2014; 260: 329–340.
- Pomfret EA, Washburn K, Wald C et al. *Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States*. *Liver Transpl* 2010; 16: 262–278.
- Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E et al. *Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA*. *Ann Surg* 2007; 246: 502–511.
- Lencioni R. *Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma*. *Hepatology* 2010; 52: 762–773.
- Burrell M, Reig M, Forner A et al. *Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using drug eluting beads. Implications for clinical practice and trial design*. *J Hepatol* 2012; 56: 1330–1335.
- Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L et al. *Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology* 2011; 140: 497–507.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. *SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390.
- Wittekind C (Hrsg.). *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage, Wiley VCH Verlag, Weinheim 2017.

8.5 Cholangiozelluläres Karzinom und Gallenblasenkarzinom

Definition und Epidemiologie

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist ein bösartiger Tumor, der intra- und/oder extrahepatischen Gallenwege. Der Altersgipfel liegt zwischen 50 und 80 Jahren. Es werden sogenannte intrahepatische oder parenchymatöse cholangiozelluläre Karzinome von extrahepatischen Karzinomen unterschieden, wobei letztere wieder in perihiläre und distale cholangiozelluläre Karzinome unterteilt werden. Eigene Entitäten stellen die Gallenblasenkarzinome und Karzinome der Ampulla vateri dar.

Das cholangiozelluläre Karzinom macht 2 % aller bösartigen Tumoren aus, mit einer Inzidenz von 3–4/100 000 Einwohnern. Nach dem hepatozellulären Karzinom stellt das cholangiozelluläre Karzinom den zweithäufigsten malignen Lebertumor dar. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts werden im Jahr 2016 erkrankten etwa 2400 Männer und 2600 Frauen an Tumoren der Gallenblase oder der Gallenwege.

Die eigentlichen cholangiozellulären Karzinome werden nach ihrer Häufigkeit wie folgt unterteilt:

- 1 Intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome: ca. 10–20 %
- 2 Perihiläre cholangiozelluläre Karzinome: ca. 50–60 %
- 3 Distale cholangiozelluläre Karzinome: ca. 20–30 %

Davon abzugrenzen sind:

- 1 Gallenblasenkarzinome (siehe unten)
- 2 Periampuläre (Papillen)-Karzinome

Ätiologie/Pathogenese

Durch eine chronische Entzündung im Bereich der Gallenwege kommt es zu Hyperplasien mit Atypien des Epithels und nachfolgender Epitheldysplasie sowie letztendlich Ausbildung eines Karzinoms. 95 % der Gallenblasen- und Gallengangskarzinome sind Adenokarzinome.

Risikofaktoren für die Entstehung eines cholangiozellulären Karzinoms sind:

- 1 Primär sklerosierende Cholangitis (bis zu 10 % der Patienten mit PSC entwickeln ein cholangiozelluläres Karzinom, die jährliche Inzidenz liegt in dieser Patientengruppe bei 1 %).
- 2 Chronische bakterielle Infektionen der Gallenwege
- 3 Chronische Choledocholithiasis, Cholezystitis
- 4 Parasitäre Erkrankungen der Gallenwege (Leberegel); v. a. in Südostasien
- 5 Caroli-Syndrom
- 6 Choledochuszysten
- 7 HCV-Infektion
- 8 HIV-Infektion
- 9 Leberzirrhose
- 10 Gallenblasenpolypen

Prognose

Bei Erstdiagnose sind ca. 70 % der Patienten aufgrund einer lokal fortgeschrittenen Situation bereits inoperabel. Prognostisch ungünstig ist neben dem positiven R-Status (R1) und dem positiven Lymphknotenstatus eine Perineuralscheideninfiltration (Pn1), die bei ca. 70 % der Fälle vorliegt.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion eines Klatskin-Tumors liegt bei 25–30 %. Im Falle des Vorliegens von Lymphknotenmetastasen ist das krankheitsspezifische Überleben deutlich geringer mit 19 Monaten *versus* 53 Monaten im Falle des Fehlens von Lymphknotenmetastasen.

Symptome/Klinik

Die Symptome sind unspezifisch und treten meist erst spät auf. Es kann das sogenannte Courvoisier-Zeichen auftreten, welches durch eine prallgefüllte Gallenblase aufgrund des Abflusshindernisses innerhalb der Gallenwege entsteht (mit gleichzeitig schmerzlosem Ikterus). Bei Gallenblasenkarzinomen oder intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen beklagen die Patienten rechtsseitige Oberbauchschmerzen.

Diagnostik/Staging

Labor

- Erhöhung von Bilirubin, γ GT und AP im Serum
- Transaminasen entweder normal oder nur gering erhöht
- Tumormarker CA 19-9 (zu 85 %), CA 125 (zu 50 %), CEA (zu 30 %) erhöht

Bildgebung

- Sonographie: Extrahepatische und periampulläre cholangiozelluläre Karzinome können nicht abgegrenzt werden. Indirekte Zeichen wie z. B. dilatierte Gallengänge können wegweisend sein
- Sonographische Abgrenzung von Gallenblasenkarzinomen und intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen gelingt hingegen wesentlich häufiger (50–90 %)
- CT- oder sonographisch-gesteuerte Biopsie
- ERCP (*cave*: potenzielle Tumorzellverschleppung und Cholangitiden, eine Gallengangsdrainage sollte aber auf jeden Fall beim Vorliegen einer Cholangitis, einem Bilirubin > 10 mg/dl und vor ausgedehnten Leberresektionen erfolgen)
- Endosonographie
- CT-Abdomen
- MRT/MRCP (Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie)

Einteilung nach ihrer Lokalisation

- Intrahepatische und extrahepatische (perihiläre und distale) Gallengangskarzinome. Die weitere Einteilung der perihilären Karzinome erfolgt nach der Klassifikation von Bismuth und Corlett. Perihiläre Karzinome sind definiert als Tumoren in den extrahepatischen Gallengängen proximal der Einmündung des D. cysticus in den Ductus hepatocholedochus (DHC). Intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome sind definiert als Tumoren, die in den intrahepatischen Gallenwegen bis zum Leberhilus lokalisiert sind. Distale cholangiozelluläre Karzinome liegen unterhalb der Einmündung des D. cysticus in den Ductus hepatocholedochus.
- Karzinome der periampullären Region
- Gallenblasenkarzinome
- **Klassifikation der perihilären Gallengangskarzinome nach Bismuth und Corlette** (siehe Abb. 8.5.1)
 - Typ I: Tumor proximal ohne Beteiligung der Hepatikusgabel
 - Typ II: Tumor in Höhe der Hepatikusgabel ohne Beteiligung von sekundären Gallengängen
 - Typ III: Tumor mit Obstruktion beider Hauptgallengänge mit einseitiger Beteiligung der rechten oder linken Segmentgallengänge (Typ III a rechts, Typ III b links)
 - Typ IV: Tumor mit Obstruktion beider Gallengänge mit Beteiligung der Segmentgallengänge beider Leberlappen

Cholangiozelluläres Karzinom und Gallenblasenkarzinom

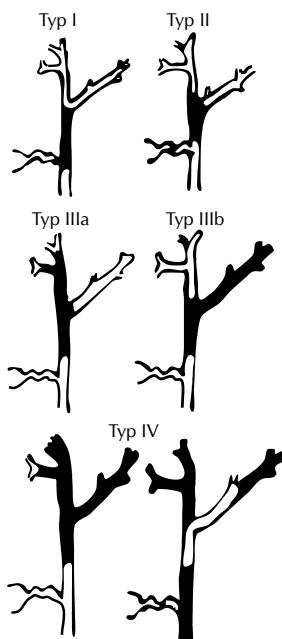


Abb. 8.5.1: Klassifikation der perihilären Gallengangskarzinome nach Bismuth und Corlett.

■ TNM-Klassifikation für intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome

Tab. 8.5.1: TNM-Klassifikation für intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome (8. Auflage).

Primärtumor (T-Stadium)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (intraduktales Tumor)
T1a	Solitärer Tumor 5 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T1b	Solitärer Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinvasion <i>oder</i> multiple Tumoren mit/ohne Gefäßinvasion
T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums
T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
Regionäre Lymphknoten (N-Stadium)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen (cave: zöliakale, paraaortale, parakavale Lymphknotenmetastasen gelten als Fernmetastasen)
Fernmetastasen (M-Stadium)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

■ **TNM-Klassifikation für perihiläre cholangiozelluläre Karzinome**

Tab. 8.5.2: TNM-Klassifikation für perihiläre cholangiozelluläre Karzinome (8. Auflage).

Primärtumor (T-Stadium)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die Muscularis muskuläre Wandschicht oder die fibröse Schicht
T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe
T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder der A. hepatica
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste <i>oder</i> die A. hepatica communis <i>oder</i> Äste 2. Ordnung bilateral <i>oder</i> unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallenganges mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder der A. hepatica
Regionäre Lymphknoten (N-Stadium)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
Fernmetastasen (M-Stadium)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

■ **TNM-Klassifikation für Gallenblasenkarzinome**

Tab. 8.5.3: TNM-Klassifikation für Gallenblasenkarzinome (8. Auflage).

Primärtumor (T-Stadium)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor infiltriert Schleimhaut oder muskuläre Wandschicht
T1a	Tumor infiltriert Schleimhaut
T1b	Tumor infiltriert muskuläre Wandschicht
T2	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe ohne Ausbreitung jenseits der Serosa oder in die Leber
T2a	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der peritonealen Seite, ohne Ausbreitung jenseits der Serosa
T2b	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der Leberseite, ohne Ausbreitung jenseits der Serosa
T3	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) und/oder infiltriert die Leber und/oder ein(e) Nachbarorgan/-struktur (Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, Netz, extrahepatische Gallengänge)
T4	Tumor infiltriert den Stamm der V. portae oder der A. hepatica <i>oder</i> infiltriert 2 oder mehr Nachbarorgane/-strukturen
Regionäre Lymphknoten (N-Stadium)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
Fernmetastasen (M-Stadium)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Therapie

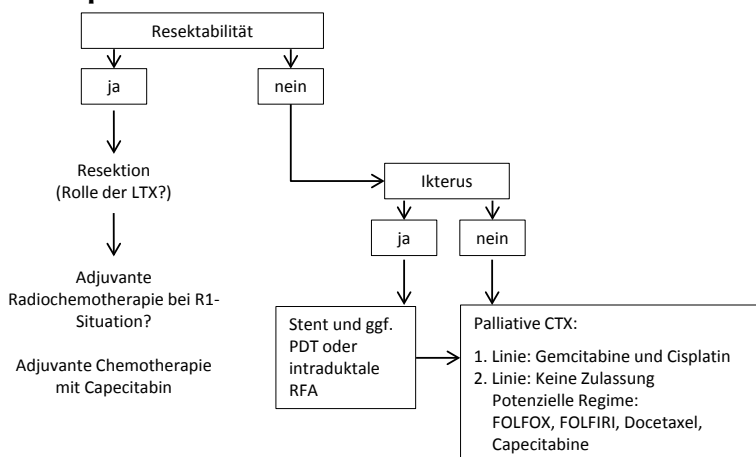


Abb. 8.5.2: Algorithmus bei Erstdiagnose eines cholangiozellulären Karzinoms/Gallenblasenkarzinoms. Abkürzungen: LTX, Lebertransplantation; PDT, photodynamische Therapie; RFA, Radiofrequenzablation; CTX, Chemotherapie.

Resektion/(Lebertransplantation)

Eine kurativ intendierte Resektion sollte immer dann durchgeführt werden, wenn eine R0-Resektion möglich erscheint. Beim Vorliegen von Fernmetastasen sollte keine chirurgische Therapie erfolgen.

Nach R0-Resektion liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 25 % bei einer perioperativen Mortalität von 5–8 %. Eine schlechte Prognose haben insbesondere Patienten mit Lymphknotenmetastasen oder einer Perineuralscheideninfiltration. Das Ausmaß der Operation ist insbesondere von der Größe und der Lokalisation des Tumors abhängig.

Die Rolle einer Lebertransplantation beim cholangiozellulären Karzinom ist im Gegensatz zur Situation beim hepatozellulären Karzinom nicht geklärt. In den USA wurden im Rahmen einer Studie selektionierte Patienten mit perihilärem cholangiozellulären Karzinom zunächst mit neoadjuvanter Radiochemotherapie vorbehandelt und anschließend eine Lebertransplantation durchgeführt. Das rezidivfreie Überleben nach Lebertransplantation lag nach 5 Jahren bei 65 %. Ergebnisse einer entsprechenden Studie aus Europa bleiben abzuwarten.

Sonderfall Gallenblasenkarzinom

Sollte ein Gallenblasenkarzinom als Zufallsdiagnose während einer Cholezystektomie diagnostiziert werden, gilt folgendes: Im Falle der intraoperativen Feststellung eines Gallenblasenkarzinoms sollte eine *En-bloc* Resektion erfolgen. Falls erst postoperativ ein Gallenblasenkarzinom diagnostiziert wurde, geht man anhand des TNM-Stadiums vor. Vorher muss allerdings ein Staging mittels Computertomographie erfolgen.

T1a: Nachbeobachtung

≥ T1b: Nachresektion mit Ziel des Erreichens einer R0-Resektion

Adjuvante Therapieansätze

Die Rationale einer adjuvanten Therapie ist darin begründet, dass trotz R0-Resektion innerhalb von 3 Jahren ca. 80 % der Patienten ein Rezidiv entwickeln. Es existieren bislang keine prospektiven Studien, die den Benefit einer adjuvanten Therapie belegen konnten. In einer Metaanalyse ergab sich in Subgruppenanalysen ein Trend zum verbesserten 5-Jahres-Überleben. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass R1-resezierte Patienten eine Radiochemotherapie (40 Gy + Gemcitabine 300 mg/m² Körperoberfläche, einmal pro Woche) erhalten sollten und Patienten mit Lymphknotenmetastasen eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin. In Deutschland wird durch die sogenannte ACTICCA Studie gerade der Einfluss einer Chemotherapie (Gemcitabine und Cisplatin) auf das Überleben von Patienten nach Resektion eines cholangiozellulären Karzinoms untersucht. Kürzlich wurde die erste Phase III Studie publiziert, die einen Überlebensvorteil einer adjuvanten Therapie mit Capecitabin zeigen konnte. Dies ist der neue Therapiestandard.

Palliation

1 Stentanlage

Bei inoperablen Patienten sollte die obstruktive Cholestase mittels Stent via ERCP (endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie) oder, wenn technisch nicht anders möglich, via PTC (perkutane transhepatische Cholangiodrainage) behoben werden. Wenn die geschätzte Überlebensdauer des Patienten über 6 Monate liegt, sollten Metallstents verwendet werden, da die Okklusionsraten verglichen mit Plastikstents niedriger sind.

2 Photodynamische Therapie (PDT)

Hierbei wird nach Injektion eines Photosensibilisators eine Lichtfaser via ERCP in den Gallenweg platziert, was zur Tumorzellzerstörung führt.

In einer Metanalyse von 6 prospektiven Studien (kleine Studien, nur 2 randomisiert) konnte dargelegt werden, dass durch die photodynamische Therapie eine Verbesserung des Galleabflusses, der Lebensqualität und des Überlebens erzielt werden kann, wenn man diese Maßnahme mit Stenting kombiniert. Allerdings war in einer kürzlich erschienenen Studie (randomisierte Photostent-2-Studie) das Gesamtüberleben bezüglich der Kombination aus photodynamischer Therapie plus Stent schlechter als bei Stentanlage alleine. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass in der Gruppe der Patienten mit der Kombinationstherapie weniger systemische Chemotherapien appliziert wurden. Letztlich ist der Stellenwert der photodynamischen Therapie damit abschließend noch nicht geklärt.

3 Intraduktale Radiofrequenzablation der Gallenwege

Hierbei wird eine RFA-Sonde in den Gallenweg via ERCP eingebracht und der Tumor lokal zerstört. In einer Reihe von kleineren Studien wurde eine Effektivität der Methode beschrieben (weniger Stentokklusionen). Randomisierte Studien fehlen allerdings noch.

4 Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und selektive interne Radiotherapie (SIRT)

In Einzelfällen können nach Versagen der palliativen Chemotherapie lokoregionäre Therapieverfahren wie TACE oder SIRT in das Behandlungskonzept mit aufgenommen werden.

5 Chemotherapie

Die Standardtherapie des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten cholangiozellulären Karzinoms ist eine Chemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin. In einer Studie war das mediane Überleben in der Gruppe der Patienten, die mit Gemcitabine und Cisplatin behandelt wurde mit 11,7 Monaten signifikant besser als im Vergleichsarm mit Gemcitabine alleine (8,1 Monate, HR 0,64). Ältere, kleinere Studien hatten bereits mit Ansprechraten um die 20 % die Wirksamkeit einer Chemotherapie belegt. Nach Progression unter Gemcitabine und Cisplatin kann eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie (z. B. FOLFOX6 oder FOLFIRI; siehe Kolonkarzinom, Kap. 8.7) verabreicht werden. Eine Evidenz für einen eindeutigen Benefit solch einer Therapie existiert allerdings nicht.

Gemcitabine und Cisplatin

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Gemcitabine	1000	30 min Infusion	1, 8
Cisplatin	25	1 Stunde Infusion	1, 8

Wiederholung Tag 22 mit 2. Zyklus.

Perspektive

Pembrolizumab, ein gegen PD-1 gerichteter inhibitorischer Antikörper, führt zur Verstärkung der T-Zell-vermittelten antitumoralen Antwort. Insbesondere im Falle des Vorliegens einer Mikrosatelliteninstabilität konnte in einer Phase IB-Studie eine vielversprechende Wirkung dieses Antikörpers nach Versagen der Standardtherapien gezeigt werden.

Literatur

Vogel A, Henning W, Caca K et al. *Diagnostik und Therapie von Cholangiokarzinomen*. Dtsch Ärztebl Int 2014; 111: 748–754.

Leggett CL, Gorospe EC, Murad MH et al. *Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses*. Photodiagnosis Photodyn Ther 2012; 9: 189–195.

Alis H, Sengoz C, Gonenc M et al. *Endobiliary radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2013; 12: 423–427.

Strand DS, Cosgrove ND, Patrie JT et al. *RCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma*. Gastrointest Endosc 2014; 80: 794–804.

Horgan AM, Amir E, Walter T et al. *Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Oncol 2012; 30: 1934–1940.

Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer*. N Engl J Med 2010; 362: 1273–1281.

Wittekind C (Hrsg.). *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage, Wiley VCH Verlag, Weinheim 2017.

8.6 Pankreaskarzinom

Definition und Epidemiologie

Maligne Raumforderungen des Pankreas sind am häufigsten Adenokarzinome (95 %), seltener finden sich neuroendokrine Tumoren oder Metastasen. Die Adenokarzinome entstehen meist aus prämaligen Läsionen des Epithels der Pankreasgänge, sogenannten PanINs (*pancreatic intraepithelial neoplasia*). Ein kleiner Teil der Adenokarzinome sind azinäre Tumoren, die von den sekretproduzierenden Parenchymzellen des Pankreas ausgehen. In Deutschland liegt die Inzidenz des Pankreaskarzinoms bei 5–10/100 000 pro Jahr (Verhältnis Männer/Frauen: 1,3:1). Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) war im Jahr 2016 in Deutschland von Pankreaskarzinomneuerkrankungen bei ca. 9100 Männern und 9500 Frauen auszugehen. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 8–9 %. Das Pankreaskarzinom ist damit die 4. häufigste Krebstodesursache. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70–75 Jahren. Im Pankreaskopf treten etwa 65 % aller Karzinome auf, im Korpus 25 % und in der Kauda ca. 10 %.

Prognose

Bei inoperablen Karzinomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei weniger als 5 %, bei resektablen Tumoren bei 5–20 %.

Ätiologie/Pathogenese

Risikofaktoren:

- Nikotin- und Alkoholabusus
- Diabetes mellitus Typ 2
- Chronische Pankreatitis
- Adipositas
- Verwandte ersten Grades von Patienten mit Pankreaskarzinom haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.
- Muzinöses Zystadenom (MCA) (siehe Kap. 5.4)
- Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) (siehe Kap. 5.4)
- Intraepitheliale Neoplasien (PanIN) als Vorläuferläsionen

Folgende hereditäre Syndrome gehen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms einher:

- Hereditäre Pankreatitis (mögliche betroffene Gene: PRSS-1, Trypsinogen-Gen; SPINK-1, sekretorischer Trypsininhibitor; CFTR = *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)
- Familiäres Pankreaskarzinom (Familien mit mindestens zwei Verwandten ersten Grades mit Pankreaskarzinom)
- Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom (Gene: BRCA 1 und BRCA 2)
- FAMMMPC (familiäres atypisches multiples Muttermal und Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom (Gen: CDKN2A)

- Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
- Peutz-Jeghers Syndrom (Gen: STK11)
- Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom (HNPCC) (Defekt im Mismatch-Repair System)
- Ataxia teleangiectasia

Symptome/Klinik

Häufig lange asymptomatisch, später epigastrische Schmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken, aber auch bohrender Rückenschmerz, gegebenenfalls schmerzloser Ikterus (insbesondere bei Lokalisation im Pankreaskopf), neu diagnostizierter Diabetes mellitus, Gewichtsverlust, Kachexie, Courvoisier-Zeichen. Gegebenenfalls kann auch eine Diarrhoe und Steatorrhoe auftreten, eventuell paraneoplastische Syndrome wie Thrombophilie oder Thrombophlebitis migrans.

Diagnostik

Allgemeine Regeln

- Bei geplanter Operation sollte keine präoperative histologische Sicherung erfolgen („no touch“).
- Bei geplanter Operation sollte auf eine ERCP (endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie) bei Cholestase verzichtet werden, stattdessen frühe Operation planen (Ausnahme: Zeichen der Cholangitis!)
- Bei Inoperabilität vor geplanter Chemo- oder Strahlentherapie zytologische oder histologische Sicherung indiziert; Unsicherheit der Zytologie beachten!

Ein unklarer Pankreasbefund ist wie ein Pankreaskarzinom anzusehen und eine Operation zu erwägen.

Untersuchungen

- Labor mit CA 19-9 und CEA bei bildmorphologischem Hinweis auf Raumforderung des Pankreas
- Sonographie-Abdomen
- Endosonographie, gegebenenfalls mit Kontrastmittel
- Endosonographie mit Punktion
 - wenn bildmorphologisch Inoperabilität besteht, zur Diagnosesicherung vor Chemotherapie
 - bei unklarer Raumforderung bei chronischer Pankreatitis
 - in seltenen Fällen zum Ausschluss einer Metastase bei Tumoranamnese
 - bei abklärungsbedürftigen zystischen Prozessen wie z. B. Zystadenome (dann ist zusätzlich die CEA-Bestimmung aus der Zystenflüssigkeit sinnvoll)
- CT-Abdomen, gegebenenfalls MRT des Pankreas mit MRCP-Sequenz (Magnetresonananz-Cholangiopankreatikografie)
- CT-Thorax im Rahmen des Staging

- Laparoskopie: Zurückhaltende Indikation (Klärung bei Unklarheiten der Operabilität: Metastasen? Peritonealkarzinose?)
- Aszitespunktion zur Klärung Peritonealkarzinose (Zytologie)

ERCP: Bei deutlicher Cholestase und Leberschaden gegebenenfalls Stentanlage; bei unmittellbarer Operation und fehlender Entzündung kein Stent notwendig; die ERCP dient nicht zur Gewebegewinnung.

Einteilung nach TNM und UICC

Das Pankreaskarzinom wird nach der 8. Auflage des TNM-System aus dem Jahr 2017 klassifiziert und darüber in Stadien eingeteilt (siehe Tab. 8.6.1 und Tab. 8.6.2).

Tab. 8.6.1: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms (8. Auflage).

Primärtumor (T-Stadium)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ¹
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1a	Tumor 0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung ²
T1b	Tumor mehr als 0,5 cm aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung ²
T1c	Tumor mehr als 1 cm aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung ²
T2	Tumor mehr als 2 cm aber weniger als 4 cm in größter Ausdehnung ²
T3	mehr als 4 cm in größter Ausdehnung ²
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica superior und/oder A. hepatica communis
Regionäre Lymphknoten (N-Stadium)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
Fernmetastasen (N-Stadium)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

¹Tis schließt auch Läsionen nach der „PanIN-III“ Klassifikation mit ein.

²Schließt Invasion des peripankreatischen Weichgewebes mit ein.

Tab. 8.6.2: Stadieneinteilung nach UICC (Union for International Cancer Control).

Stadium	T-Kriterium	N-Kriterium	M-Kriterium
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	3	0	0
IIB	1–3	1	0
III	1–3	2	0
	4	Jedes	0
IV	Jedes	Jedes	1

Anmerkungen: Tumoren des Pankreaskopfes sind jene, die rechts vom linken Rand der V. mesenterica superior entstehen. Der Processus uncinatus wird als Teil des Pankreaskopfes betrachtet. Tumoren des Pankreaskörpers sind solche, die zwischen dem linken Rand

der V. mesenterica superior und dem linken Rand der Aorta entstehen. Tumoren des Pankreasschwanzes sind jene, die zwischen dem linken Rand der Aorta und dem Milzhilus entstehen.

Regionale Lymphknoten sind die peripankreatischen Lymphknoten, die wie folgt unterteilt werden können:

Superior: oberhalb von Caput und Corpus

Inferior: unterhalb von Caput und Corpus

Anterior: vordere pankreatikoduodenale, pylorische und proximale mesenteriale Lymphknoten

Posterior: hintere pankreatikoduodenale Lymphknoten, Lymphknoten am Ductus choledochus und proximale mesenteriale Lymphknoten

Lienal: Lymphknoten am Hilus der Milz und um den Pankreasschwanz

Zöliakal: nur bei Pankreaskopftumoren

Therapie

Es ergeben sich für Patienten mit Pankreaskarzinom, wie für viele andere Karzinome, nach Abschluss der Diagnostik prinzipiell vier klinische Situationen:

- 1 Primär resektable Tumoren
- 2 Grenzwertig resektable Tumoren
- 3 Lokal fortgeschrittene, inoperable Tumoren
- 4 Metastasierte Tumoren

Bei Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms finden sich bei ca. 20 % der Patienten primär resektable Tumoren, bei 40 % der Patienten lokal fortgeschrittene, inoperable Tumoren und bei 40 % der Patienten liegen bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor.

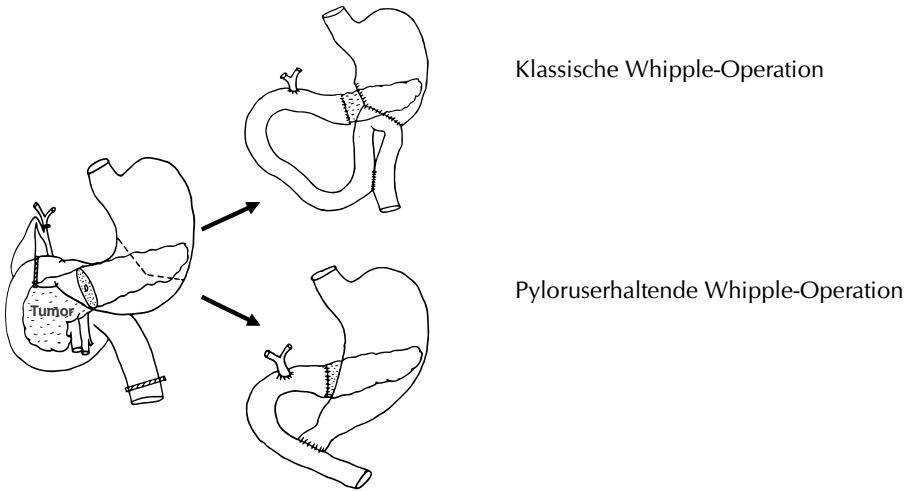
Operative Resektion

Nach den ESMO Leitlinien 2015 sind die Kriterien zur Bewertung einer Resektabilität neu definiert worden (siehe Tab. 8.6.3). Ziel einer Operation muss die R0-Resektion des Tumors sein, die auch die einzige kurative Behandlungsoption darstellt. In High Volume-Zentren liegt die Letalität unter 5 %. Liegt bei dem Patienten eine Cholestase bei gleichzeitiger Operations-Indikation vor, so sollte eine präoperative Galleableitung eher die Ausnahme sein, denn aufgrund von ascendierenden Cholangitiden nach endoskopischer Stenteinlage in den D. hepatocholedochus führt dies zu einer erhöhten Morbidität bei operativen Pankreaseingriffen. So wurde gezeigt, dass eine frühe Operation innerhalb von 2 Wochen bei Patienten mit Pankreaskarzinom und Cholestase mit geringeren Komplikationsraten einhergeht, im Gegensatz zu einer präoperativen endoskopischen Galleableitung gefolgt von einer späteren Operation. Eine präoperative ERCP zum Zweck der Stenteinlage ist nur dann indiziert, wenn eine Cholangitis vorliegt oder wenn eine frühe Operation nicht möglich ist.

Tab. 8.6.3: Resektabilitätskriterien des Pankreaskarzinoms.

Resektabilität	Arteriell Gefäßsystem	Venöses Gefäßsystem
Resektablel	<ul style="list-style-type: none"> Kein Kontakt des Tumors zum/zur Tr. coeliacus, A. mesenterica superior (AMS) oder A. hepatica communis 	<ul style="list-style-type: none"> Kein Kontakt des Tumors zu der V. mesenterica superior (VMS) oder der Pfortader oder aber Ummauerung < 180° ohne Venenkonturunterbrechungen/Venenkonturirregularitäten
Borderline-resektablel	<p>Tumor des Pankreaskopfes oder des Processus uncinatus</p> <ul style="list-style-type: none"> Solider Tumor mit Kontakt zur A. hepatica communis ohne den Tr. coeliacus oder die Bifurkation der A. hepatica zu erreichen, damit eine sichere und komplette Resektion und Rekonstruktion erfolgen kann Solider Tumor mit Kontakt/Ummauerung der AMS < 180° <p>cave: Immer anatomische Gefäßvarianten berücksichtigen</p> <p>Tumor des Pankreaskorpus oder Schwanz</p> <ul style="list-style-type: none"> Solider Tumor mit Kontakt zur AMS von weniger als 180° Solider Tumor mit Kontakt zur AMS von mehr als 180° ohne Involvierung der Aorta und mit intakter, nicht beteiligter A. gastroduodenalis 	<ul style="list-style-type: none"> Solider Tumor mit Kontakt/Ummauerung der VMS oder V. portae > 180° Solider Tumor mit Kontakt/Ummauerung der VMS oder V. portae < 180° mit Venenkonturirregularitäten oder Thrombose aber normalem Gefäß proximal und distal dieses Tumorkontaktes, um eine komplette Resektion und Venenrekonstruktion durchführen zu können Solider Tumor mit Kontakt zur Vena cava inferior
Nicht resektablel	<ul style="list-style-type: none"> Nachweis von Fernmetastasen <p>Tumor des Pankreaskopfes oder des Processus uncinatus</p> <ul style="list-style-type: none"> Solider Tumor mit Kontakt/Ummauerung der AMS > 180° Solider Tumor mit Kontakt/Ummauerung des Tr. coeliacus > 180° Solider Tumor mit Kontakt zum ersten jejunalen Ast der AMS <p>Tumor des Pankreaskorpus oder Schwanz</p> <ul style="list-style-type: none"> Solider Tumor mit Kontakt zur AMS und Tr. coeliacus Solider Tumor mit Kontakt zum Tr. coeliacus und der Aorta 	<p>Tumor des Pankreaskopfes oder des Processus uncinatus</p> <ul style="list-style-type: none"> Nicht-rekonstruierbare VMS/Pfortader aufgrund von Tumorkontakt oder Okklusion Kontakt zur proximalsten das Jejunum drainierenden Vene vor Einmündung in die VMS <p>Tumor des Pankreaskorpus oder Schwanz</p> <ul style="list-style-type: none"> Nicht-rekonstruierbare VMS/Pfortader aufgrund von Tumorkontakt oder Okklusion

Operationsverfahren



Klassische Whipple-Operation

Pyloruserhaltende Whipple-Operation

Abb. 8.6.1: Schematische Darstellung der Whipple Operation (aus: Heise J.W. Klinische Onkologie 2000/2001).

Operationsverfahren abhängig von der Tumorlokalisation

- 1 Pankreaskopf: Partielle Duodenopancreatektomie (klassische Whipple-Operation) bzw. pyloruserhaltende Duodenopancreatektomie, sofern 2 cm Sicherheitsabstand eingehalten werden und die Pankreasresektionsflächen im Schnelltritt tumorfrei sind, ansonsten ist eine totale oder subtotale Duodenopancreatektomie indiziert.
- 2 Pankreaskopf und Pankreaskorpus: Subtotale Duodenopancreatektomie, sofern 2 cm Sicherheitsabstand möglich und Pankreasresektionsflächen im Schnelltritt tumorfrei sind, ansonsten ist eine totale Pankreatektomie indiziert.
- 3 Pankreasschwanz: Hemipancreatektomie links.
- 4 Gesamtes Organ: Pankreatektomie.

Lokalrezidiv

Im Falle eines isolierten Lokalrezidivs ohne Fernmetastasen sollen alle Möglichkeiten der lokalen Therapie überprüft werden, hierzu zählt neben der erneuten Resektion eine Radiochemotherapie.

Adjuvante Therapie

Nach Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC Stadium I–III mit R0/R1-Resektion sollten Patienten im ECOG-Stadium 0–2 eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Diese sollte möglichst innerhalb von 6 Wochen nach Operation begonnen werden. In Deutschland wurde lange Zeit nach der CONKO-001-Studie Gemcitabine über 6 Zyklen (entspricht 6 Monaten) verabreicht (Gemcitabine 1000 mg/m² Körperoberfläche; Tag 1, 8, 15, Wiederholung Tag 29). Im Vergleich zur alleinigen Operation kann eine adjuvante Che-

motherapie mit Gemcitabine nach operativer Resektion das 5-Jahres-Überleben von 10,4 % auf 20,7 % steigern. Als Alternative zu Gemcitabine kann 5-FU verwendet werden. In der ESPAC 4 Studie wurde für die Kombination bestehend aus Gemcitabine und Capecitabin (siehe Seite 572) in jüngster Zeit eine höhere Effektivität beschrieben und sollte bei R0-resezierten Patienten, wenn eine entsprechende Chemotherapiefähigkeit besteht, die Standardtherapie darstellen. Eine Radiochemotherapie besitzt keinen Stellenwert in der adjuvanten Therapie des R0/R1-resezierten Pankreaskarzinoms.

Neoadjuvante Therapiekonzepte

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, als primär inoperabel oder grenzwertig operabel eingestuftem Pankreaskarzinom kann in Einzelfällen durch ein neoadjuvantes Therapiekonzept eine sekundäre Resektabilität erreicht werden. Hierfür muss aber zwingend eine histologische Diagnosesicherung erfolgt sein. Generelle Empfehlungen zur Art der Behandlung gibt es aktuell aufgrund von fehlenden großen, randomisierten prospektiven Studien nicht. Auch wurden die Studienpopulationen nicht immer klar in grenzwertig resektabel und lokal fortgeschrittene Karzinome getrennt.

Nach den ESMO-Guidelines aus dem Jahr 2015 ist für Patienten mit Borderline-resektablen Karzinomen aktuell eine Upfront-Chemotherapie (mit FOLFIRINOX oder Gemcitabine), gefolgt von einer Radiochemotherapie die beste Option, um eine sekundäre Resektabilität zu erreichen (siehe Seite 572 und Seite 573). Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen ist die Bedeutung der Radiochemotherapie nach wie vor nur unzureichend geklärt. Es existieren sowohl Studien, die eine Überlegenheit einer Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie zeigen, als auch aktuelle Studien, bei denen durch die zusätzliche Verwendung einer Strahlentherapie kein Prognosevorteil aber eine hohe Toxizität resultiert (LAP 07-Studie). Nach den ESMO-Leitlinien wäre die Standardtherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren die Applikation von Gemcitabine. Mit FOLFIRINOX (Therapier regime siehe Kapitelende) steht eine interessante Therapiealternative zur Verfügung und in kleineren Studien wurden Ansprechraten von 30–45 % beschrieben. Bei 10–20 % der Patienten, die als primär inoperabel eingestuft wurden, gelingt es nach neoadjuvanter Therapie, sekundär eine R0-Resektion zu erreichen. Ziel sollte es sein, möglichst viele der Patienten in Studien einzuschließen. Außerhalb von Studien wird in unserer Klinik die alleinige Chemotherapie mit FOLFIRINOX, mehr und mehr auch die Kombination von Gemcitabine und nab-Paclitaxel eingesetzt, in Abhängigkeit von ECOG-Performance Status, Alter, Komorbiditäten und von der Knochenmarkreserve (Therapieschemata siehe Kapitelende).

Palliative Therapie

Lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome haben unter einer palliativen Chemotherapie eine bessere Prognose als Patienten mit Fernmetastasen.

Die am häufigsten eingesetzten Regime im Rahmen der palliativen Chemotherapie sind die Gemcitabine-Monotherapie, die Kombinationstherapien bestehend aus Gemcitabine und nab-Paclitaxel, die Kombination aus 5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFIRINOX), die Kombination aus nanoliposomalem Irinotecan (nal-IRI) und 5-FU sowie die Kombination

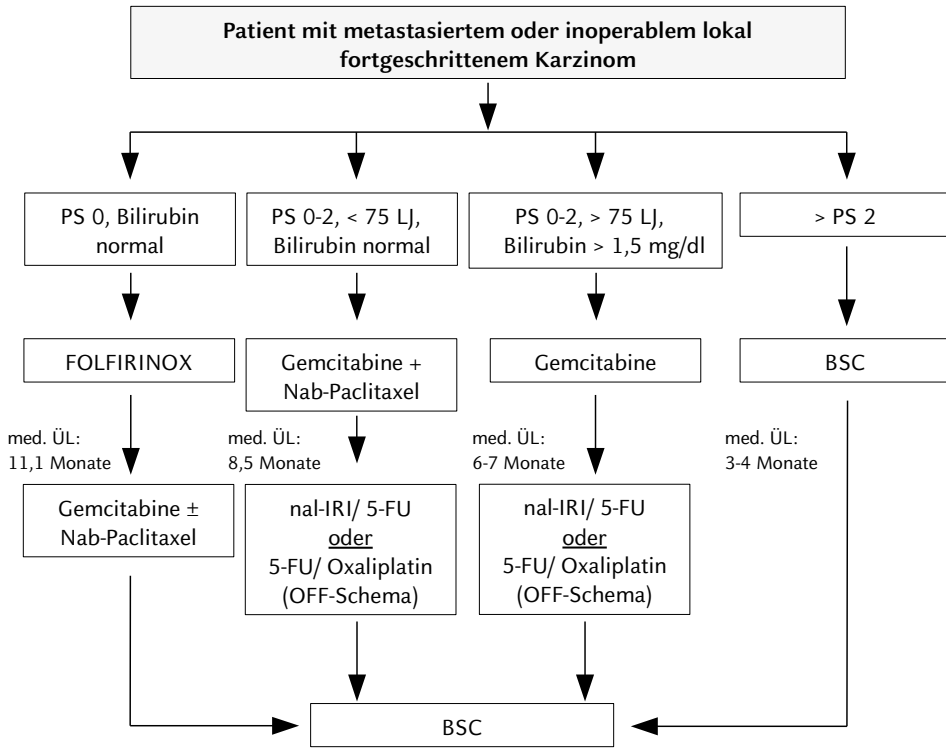


Abb. 8.6.2: Chemotherapie-Behandlungspfad in der Palliativsituation. Abkürzungen: PS, Performance Status; ÜL, Überleben; BSC, *best supportive care*; nal-IRI, nanoliposomales pegyliertes Irinotecan.

aus 5-FU/Oxaliplatin (OFF-Regime). Der empfohlene sequentielle Ablauf der Chemotherapien und die mediane Überlebenszeit ist aus Abbildung 8.6.2 ersichtlich.

Die Kombinationstherapie bestehend aus Gemcitabine mit Erlotinib zeigte in einer Studie im Vergleich zu Gemcitabine einen nur marginalen, wenn auch statistisch signifikanten Überlebensvorteil. In Subgruppenanalysen scheinen insbesondere die Patienten zu profitieren, die innerhalb von 6–8 Wochen einen Rash unter Erlotinib entwickeln. Dieses Regime verliert im klinischen Alltag jedoch mehr und mehr an Bedeutung. Für die Kombination bestehend aus Gemcitabine und Capecitabin zeigte sich nur in einer Metaanalyse von 3 randomisierten Studien ein Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Gemcitabine-Monotherapie und kann aufgrund der eingeschränkten Daten nur in Einzelfällen empfohlen werden. Die Datenlage für die Effizienz einer Second-Line Therapie ist sehr begrenzt. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass nach Versagen einer Gemcitabine Therapie die Gabe von Oxaliplatin/5-FU (OFF-Schema) einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber *best supportive care* zeigt. Auch für die Kombination aus nanoliposomalem Irinotecan und 5-FU wurde kürzlich ein Überlebensvorteil gezeigt.

Nebenwirkungen Gemcitabine

Hämatologische Toxizität, *cave*: Gemcitabine erhöht die Strahlensensibilität; bei Radiatio wird eine Absenkung der Gemcitabine Dosis auf ein Drittel empfohlen. Weitere Nebenwirkungen sind Haarausfall, Exanthem, Mukositis, Leberschäden, Neuropathie, Hautausschlag, Nierenschädigung, Lungenfibrose, Allergien und Herzschädigung.

Neutrophile Granulozyten (1000/ μ l)	Thrombozyten (1000/ μ l)	Dosierung von Gemcitabine
500–1000 < 500	oder 50–75 oder < 50	75 % der Anfangsdosis Keine Therapie

Chemotherapieprotokolle

Gemcitabine-Monotherapie

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Gemcitabine	1000	30 min Infusion	1, 8, 15, 22, 29, 36, 43

2. Zyklus ab Tag 57, 2. Zyklus nur Therapietage 1, 8, 15 und Wiederholung Tag 29.

Indikation: Palliative Chemotherapie des inoperablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms bei gleichzeitigem hohem Alter oder eingeschränktem Allgemeinzustand. In Einzelfällen auch für die neoadjuvante Therapie geeignet.

Gemcitabine und nab-Paclitaxel

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Gemcitabine	1000	30 min Infusion	1, 8, 15
nab-Paclitaxel	125	30 min Infusion	1, 8, 15

Wiederholung Tag 29 mit 2. Zyklus.

Indikation: Palliative Chemotherapie des inoperablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms bei Patienten mit gutem ECOG-Performance Status; Bilirubin sollte normal sein. In Einzelfällen auch für die neoadjuvante Therapie geeignet.

Gemcitabine und Capecitabin

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Gemcitabine	1000	30 min Infusion	1, 8, 15
Capecitabin	1660	p.o.	1–21

Wiederholung Tag 29 mit 2. Zyklus.

Indikation: Palliative Chemotherapie des inoperablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms bei Patienten mit gutem ECOG-Performance Status; Bilirubin sollte normal sein. Dieses Therapieschema wird eher selten verwendet, da es besser untersuchte Alternativen gibt (siehe Abb. 8.6.2). In Einzelfällen sowohl für die neoadjuvante als auch adjuvante Therapie geeignet.

Gemcitabine und Erlotinib

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Gemcitabine	1000	30 min Infusion	1, 8, 15
Erlotinib	100 mg	p.o. 1×/Tag	täglich

Wiederholung Tag 29 mit 2. Zyklus.

Indikation: Palliative Chemotherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms bei Patienten mit gutem ECOG-Performance Status; Bilirubin sollte normal sein. Dieses

Therapieschema wird eher selten verwendet, da es besser untersuchte Alternativen gibt (siehe Abb. 8.6.2).

FOLFIRINOX (ACCORD11-Studie)

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	85	2 Stunden Infusion	1
Irinotecan	180	1 Stunde Infusion	1
Folinsäure	400	30 min Infusion	1
5-FU	400	i.v. Bolus	1
5-FU	2400	46 Stunden Infusion	1–2

Wiederholung Tag 15 mit 2. Zyklus.

Indikation: Palliative Chemotherapie des inoperablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms bei Patienten mit gutem ECOG-Performance Status; Bilirubin sollte normal sein. In Einzelfällen auch für die neoadjuvante Therapie geeignet.

OFF-Regime

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	85	2 Stunden Infusion	8, 22
Folinsäure	200	30 min Infusion	1, 8, 15, 22
5-FU	2000	24 Stunden Infusion	1, 8, 15, 22

Wiederholung Tag 43 mit 2. Zyklus.

Indikation: Palliative Zweitlinien-Chemotherapie des inoperablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms bei Patienten mit ECOG-Performance Status 0–2.

nal-IRI und 5-FU

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
nal-IRI	80	90 min Infusion	1, 15
Folinsäure	400	30 min Infusion	1, 15
5-FU	2400	46 Stunden Infusion	1, 15

Wiederholung Tag 29 mit 2. Zyklus.

Indikation: Palliative Zweitlinien-Chemotherapie des inoperablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms bei Patienten mit ECOG-Performance Status 0–2.

Weitere palliative Maßnahmen

- Bei obstruktiver Cholestase Anlage eines Gallenwegstents (Plastikstent: Wechsel alle 2–3 Monate, bei Lebenserwartung von mehr als 6 Monaten Metallstentimplantation bevorzugen)
- Bei Duodenalstenose Stentanlage oder Operation (Gastroenterostomie)
- Bei Schmerzen ausreichende analgetische Therapie, gegebenenfalls auch Zoeliacusblockade erwägen
- Nutritiver Support bzw. parenterale Ernährung

Nachsorge

Der Wert einer strukturierten Nachsorge ist nicht belegt. Daher erfolgt die Nachsorge in erster Linie symptomorientiert: CA 19-9, Sonographie des Abdomens alle 3 Monate und CT alle 6 Monate.

Literatur

- Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C et al. *Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2015; 26: 56–68.
- Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al. *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial*. JAMA 2013; 310: 1473–1481.
- Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H et al. *Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial*. J Clin Oncol 2011; 29: 4105–4112.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. *Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. J Clin Oncol 2007; 25: 1960–1966.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*. N Engl J Med 2011; 364: 1817–1825.
- Von Hoff DD, Goldstein D, Renschler MF. *Albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine in pancreatic cancer*. N Engl J Med 2014; 370: 479–480.
- Oettle H, Riess H, Stieler JM et al. *Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial*. J Clin Oncol 2014; 32: 2423–2429.
- Wittekind C (Hrsg.). *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage, Wiley VCH Verlag, Weinheim 2017.

8.7 Kolorektales Karzinom

Definition

Karzinome des Kolons sind histologisch meist Adenokarzinome (95 %), seltenere Entitäten sind neuroendokrine Karzinome, Plattenepithelkarzinome, gastrointestinale Stromatumoren und Lymphome. Als Grenzmarke zwischen Kolon- und Rektumkarzinom gilt eine Distanz von 16 cm zwischen aboralem Tumorrand und Anokutanlinie – gemessen mit dem starren Rektoskop.

Epidemiologie/Ätiologie

- Inzidenz des Kolonkarzinoms: 30–40/100 000 Einwohner
- Inzidenz des Rektumkarzinoms: 1–23/100 000 Einwohner
- 85–90 % Adenokarzinome, 10 % muzinöse Adenokarzinome, 1 % Siegelringzellkarzinome
- Lebenszeitrisko für die Gesamtbevölkerung: 6 %
- Weniger als 10 % der Patienten sind jünger als 50 Jahre
- Mittleres Erkrankungsalter für Männer 67 Jahre, für Frauen 72 Jahre
- 65–85 % entwickeln ein sporadisches kolorektales Karzinom (KRK), bei 15–20 % gibt es eine familiäre Häufung; ca. 5 % aller kolorektalen Karzinome sind hereditär: Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom (HNPCC) 1–5 %, familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) 1 %, Peutz-Jeghers Syndrom und andere < 1 %
- Risikofaktoren für das sporadische Kolonkarzinom: Alter, positive Familienanamnese, Ernährungsgewohnheiten (rotes Fleisch, Alkohol), Nikotinabusus, Übergewicht, Bewegungsmangel, chronische Entzündung
- Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz (Tumorprogressions-Modell nach Vogelstein); 90 % aller Dysplasien treten in Adenomen auf; beteiligte Gene (Onkogene und Tumorsuppressorgene): APC, K-RAS, DCC, p53
- Weitere molekulare Entstehungswege wie der hereditäre Mikrosatelliteninstabilitäts-Entstehungsweg beim Lynch Syndrom und der „serrated pathway“ (Hypermethylierung von CpG-Inseln) sind beschrieben

Primäre Prävention (protektive Maßnahmen zur Verhinderung einer Adenom- bzw. Malignomentstehung)

Hierunter fällt im Wesentlichen die Vermeidung der oben genannten Risikofaktoren mit der Empfehlung für:

- regelmäßige körperliche Aktivität
- Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten
- Verzicht auf Tabakrauchen
- ballaststoffreiche Ernährung (möglichst 30 g/Tag)
- limitierter Alkoholkonsum
- rotes Fleisch in nur geringen Mengen (nicht täglich)
- vermehrter Verzehr von Obst und Gemüse

Sekundäre Prävention (Früherkennung und Behandlung von Vorläuferläsionen)

■ Bei negativer Familienanamnese

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten und der Arbeitsgemeinschaft für gastroenterologische Onkologie:

Ab dem 50. Lebensjahr Koloskopie alle 10 Jahre bei unauffälligem Befund, inklusive digitaler rektaler Untersuchung

Alternative bei Ablehnung der Koloskopie durch Patienten ab dem 50. Lebensjahr Sigmoidoskopie alle 5 Jahre und jährliche Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut

Alternative bei Ablehnung der Sigmoidoskopie durch Patienten ab dem 50. Lebensjahr Jährliche Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut

- Die Koloskopie stellt die sensitivste Vorsorgeuntersuchung dar. Hinsichtlich der Zeitintervalle ist das persönliche Risikoprofil des Patienten zu beachten.
- Vorsorge mittels FOBT (*fecal occult blood test*) senkt das Karzinomrisiko um 15–33 % und mittels Endoskopie um 60–80 %.
- Effektivität der Koloskopie: In einer Studie mit 269 000 Koloskopien wurden bei 0,8 % der Patienten invasive Karzinome detektiert
- Komplikationen der Koloskopie: Kardiopulmonal 0,1 %, Blutung 0,8 %, Perforationen bei alleiniger Koloskopie 0,02 %, bei Polypektomie 0,09 %.
- Innerhalb von 10 Jahren nach Einführung der Vorsorgekoloskopie konnte in Deutschland die Darmkrebsinzidenz in der Altersgruppe ab 55 Jahren um 17–26 % gesenkt werden.
- CT-Kolonographie und MR-Kolonographie sollten nicht eingesetzt werden, außer bei inkompletter Koloskopie und Wunsch des Patienten auf komplette Kolonbeurteilung oder bei nicht mit dem Endoskop passierbaren Stenosen.

■ Bei positiver Familienanamnese

Verwandte 1. Grades mit kolorektalem Karzinom:

Koloskopie 10 Jahre vor Auftreten des kolorektalen Karzinoms beim Indexpatienten, spätestens im Alter von 40–45 Jahren.

Verwandte 1. Grades mit Kolonadenom vor dem 50. Lebensjahr:

Koloskopie 10 Jahre vor Auftreten des Adenoms beim Indexpatienten, bei polypenfreiem Darm mindestens alle 10 Jahre wiederholen.

■ **Polypenmanagement (endoskopische Nachsorge)**

Tab. 8.7.1: Polypenmanagement. Abkürzung: HG-IEN, High-grade intraepitheliale Neoplasie.

Anzahl	Größe/Histologie	Kontrolle in
1–2 Adenome	< 1 cm ohne HG-IEN	5–10 Jahren
3–4 Adenome	Ohne HG-IEN	3 Jahren
Mindestens 1 Adenom	> 1 cm	3 Jahren
Adenom	HG-IEN, vollständig abgetragen	3 Jahren
Adenom	HG-IEN, unvollständig abgetragen	2–6 Monaten
≥ 5 Adenome	Ohne HG-IEN	Kürzer als 3 Jahre, individuell
Traditionelle serratierte Adenome, gemischte Polypen, sessile serratierte Adenome		3 Jahren

■ **Bei familiärem Polyposis Syndrom**

Hierzu zählen familiäre adenomatöse Polyposis (FAP; > 100 Adenome im Kolon), Gardner Syndrom (+ Osteome, Epidermoidzysten), Turcot Syndrom (+ Medullo-, Glioblastom), attenuierte FAP.

Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

- Häufigste kolorektale Polypose; autosomal-dominanter Erbgang mit nahezu 100 % Penetranz; wird durch eine Keimbahnmutation im Tumorsuppressor-Gen APC (*adenomatous polyposis coli*), die zu einem inaktivierten Genprodukt führt, hervorgerufen; ca. bei einem Drittel der Patienten keine Familienanamnese und FAP aufgrund von Neumutationen entstanden
- Patienten mit FAP entwickeln nahezu ausnahmslos ein Kolonkarzinom
- Bei Verwandten eines Patienten mit FAP humangenetische Beratung und molekulargenetische Untersuchung ab dem 10. Lebensjahr
- Ab dem 10. Lebensjahr Rektosigmoidoskopie bei genetischer Risikokonstellation; sobald Adenome nachweisbar sind, sollte eine komplette Koloskopie jährlich durchgeführt werden (siehe Farbtafel 13.31)
- Proktokolektomie spätestens nach Abschluss der Pubertät
- Bei erhaltenem Rektumstumpf Rektoskopie alle 4–6 Monate, ansonsten Pouchoskopie mindestens jährlich
- Augenhintergrunduntersuchung wegen CHRPE (kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels), die bei 85 % der Patienten vorliegt
- Wegen des erhöhten Risikos (ca. 200–300-fach) für die Entwicklung von Dünndarmkarzinomen: ÖGD mit Inspektion der Papille ab dem 25.–30. Lebensjahr mindestens alle 3 Jahre; abhängig vom Schweregrad der Adenome Verkürzung des Screeningintervalls (Spigelman-Klassifikation)
- Sonographie des Abdomens jährlich (Screening: Desmoid-Tumore)
- Sonographie der Schilddrüse jährlich ab dem 15. Lebensjahr (erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkarzinome)

■ **Bei hereditärem nicht-polypösen Kolonkarzinom (HNPCC) Syndrom**

Häufigste erbliche Form des kolorektalen Karzinoms; autosomal-dominanter Erbgang mit einer Penetranz von ca. 80 % bis zum 75. Lebensjahr. Ursache ist eine Keimbahnmutation der Mismatch-Repair-Gene MLH1, PMS2, MSH2 und MSH6, wodurch es zu einem vollständigen Ausfall des DNA-Mismatch-Repair-Systems kommt, so dass bei der DNA-Replikation entstandene Fehler nicht mehr repariert werden können. Dies bedingt eine erhöhte Mutationsrate der Gene und die Tumorentstehung (auch außerhalb des Darms, da alle Zellen betroffen sind). Besonders betroffen sind kurze repetitive DNA-Sequenzen, sogenannte Mikrosatelliten, die als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet wird.

- Risikopersonen gemäß Amsterdam-/Bethesda-Kriterien (siehe unten). Die Amsterdam-Kriterien sind eher restriktiv, daher wurden Bethesda-Kriterien aufgestellt, die einen größeren Kreis von Risikopersonen einbeziehen
- Personen, welche die Amsterdam-Kriterien (Mikrosatelliteninstabilität braucht dann nicht nachgewiesen werden) oder eines der Bethesda-Kriterien mit Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität erfüllen, sind Risikopersonen für HNPCC
- Lebenszeitrisiko für Kolonkarzinom 80 %
- Erhöhtes Risiko für extrakolonische Manifestationen (z. B. Endometrium-, Ovarial-, Magen-, Dünndarm- und Urothelkarzinome)
- Genetische Beratung ab dem 18. Lebensjahr
- Ab dem 25. Lebensjahr: Koloskopie jährlich
- Ab dem 25. Lebensjahr jährlich gynäkologische Untersuchung und transvaginaler Ultraschall; ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich jährlich eine Endometriumbiopsie
- Ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich regelmäßig eine ÖGD
- Oberbauchsonographie ab dem 25. Lebensjahr jährlich
- Mit 40 Jahren bzw. fünf Jahre vor dem frühestem Erkrankungsalter in der Familie prophylaktische Hysterektomie und gegebenenfalls Ovariectomie diskutieren

Zur Identifizierung von Patienten mit Risiko für HNPCC wurden die Amsterdam- und Bethesda-Kriterien eingeführt.

Amsterdam-Kriterien II (erweiterte Kriterien 1998)

In der Familie müssen mindestens 3 Personen an einem HNPCC-assoziierten Tumor (Karzinom im Kolorektum, Endometrium, Dünndarm, ableitende Harnwege, Nierenbecken oder hepatobiliäres Karzinom) erkrankt sein, wobei alle folgenden Kriterien erfüllt sein müssen:

- Einer der drei Patienten ist ein Verwandter ersten Grades von den beiden anderen Erkrankten
- Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen
- Mindestens ein kolorektales Karzinom wurde vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert
- FAP ist bei den Patienten mit KRK ausgeschlossen
- Die Tumoren sind histopathologisch verifiziert

Revidierte Bethesda-Kriterien

Richtlinien zur Identifizierung von Patienten, deren Tumoren auf das Vorliegen einer genomischen Instabilität untersucht werden sollten:

- Kolorektales Karzinom bei einem Patienten unter 50 Jahren
 - Auftreten von synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (u. a. Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn, Dünndarm, Talgdrüsenadenome, Keratoakanthome) unabhängig vom Alter
 - Kolorektales Karzinom mit MSI-H typischer Histologie bei Patienten, die jünger als 60 Jahre sind
 - Patienten mit KRK und erstgradig Verwandten mit KRK oder Karzinom aus dem HNPCC-Spektrum vor dem 50. Lebensjahr
 - Patient mit KRK und zwei oder mehr erst- oder zweitgradig Verwandten mit KRK oder einem HNPCC-assoziierten Tumor, unabhängig vom Erkrankungsalter
- **Bei Colitis ulcerosa**
- Zur Festlegung der Überwachungsstrategie soll initial unabhängig von der Krankheitsaktivität eine Koloskopie zur Erfassung des Befallsmuster spätestens 8 Jahre nach Symptombeginn erfolgen
 - Bei Pankolitis über 8 Jahre oder linkseitiger Kolitis über 15 Jahre: Koloskopie jährlich mit Stufen-Probenentnahmen (mindestens 4) alle 10 cm; alternativ: Chromoendoskopie mit gezielter Biopsieentnahme aus auffälligen Arealen
 - Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) als zusätzlicher Risikofaktor für Auftreten des kolorektalen Karzinoms, daher ab Zeitpunkt der Diagnosestellung jährliche Koloskopie. Bei High-grade Dysplasie wird Kolektomie empfohlen.
 - DALM (*dysplasia associated lesion or mass*): High-grade intraepitheliale Neoplasie, wobei in 40 % bereits ein invasives Karzinom vorliegt. Kolektomie empfohlen.

Bei niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien ohne Entzündung kann dem Patienten eine Proktokolektomie (relative Operationsindikation) angeboten werden; alternativ: engmaschige Überwachung mit bioptischer Kontrolle nach 3 Monaten.

Symptome/Klinik

Klinische Zeichen können sein

- Bauchschmerzen
- Blut im Stuhl
- Paradoxe Diarrhoe
- Gewichtsverlust
- Anämie/Eisenmangel

Diagnose

Diagnostik der Wahl ist die Ileokoloskopie mit Biopsiegewinnung. Anschließend erfolgt das Staging.

Tab. 8.7.2: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (8. Auflage).

Primärtumor (T-Stadium)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : Infiltration der Lamina propria ¹
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen ^{2, 3, 4} und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
T4a	Tumor perforiert viszerales Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen
Regionäre Lymphknoten (N-Stadium)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2–3 regionärem Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in ≥ 4 regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4–6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten
Fernmetastasen (M-Stadium)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten), ohne Peritonealmetastasen
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ
M1c	Metastasen im Peritoneum mit/ohne Metastasen in anderen Organen

¹Tis liegt vor, wenn Tumorzellen in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.

²Tumor infiltriert durch das viszerale Peritoneum mit Beteiligung der Oberfläche der Serosa.

³Direkte Ausbreitung in der Kategorie T4b schließt auch die mikroskopisch bestätigte Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein, z. B. die Infiltration des Sigma durch ein Zökalkarzinom und für Tumoren in retroperitonealer Lokalisation die direkte Invasion anderer Organe oder Strukturen auf dem Wege der Ausbreitung jenseits der Muscularis propria.

⁴ Ein Tumor, der makroskopisch an anderen Organen oder Strukturen adhären ist, wird als T4 klassifiziert. Ist bei der histologischen Untersuchung in den Adhäsionen kein Tumorgewebe nachweisbar, soll der Tumor in Abhängigkeit von der Tiefe der Wandinfiltration als pT1–T3 klassifiziert werden.

Staging des kolorektalen Karzinoms

- Anamnese inklusive Familienanamnese
- Körperliche Untersuchung mit digital-rektaler Untersuchung
- Labor mit CEA, CA 19-9
- Komplette Koloproktoskopie, bei nicht passierbarer Stenose Koloskopie 3–6 Monate postoperativ oder virtuelle Koloskopie
- Starre Rektoskopie (bei Rektumkarzinom)
- Abdomen-Sonographie, gegebenenfalls Kontrastmittel-Sonographie
- Röntgen-Thorax, EKG
- CT-Thorax/-Abdomen/-Becken bei unklarem Befund (zum Ausschluss einer Fernmetastasierung oder Infiltration)
- MRT-Becken und/oder anale Endosonographie beim Rektumkarzinom

Tab. 8.7.3: Stadien-Einteilung nach UICC/Dukes. TNM 8. Auflage 2017. *Nach: Gunderson LL et al. J Clin Oncol 2010.

UICC-Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium	Dukes-Stadium	Beobachtetes 5-Jahres-Überleben*
0	Tis	N0	M0	A	
I	T1, T2	N0	M0	A	74–79 %
II	T3, T4	N0	M0		
IIA	T3	N0	M0	B	67 %
IIB	T4a	N0	M0	B	61 %
IIC	T4b	N0	M0	B	46 %
III	Jedes T	N1, N2	M0	C	
IIIA	T1, T2	N1a	M0	C	65–74 %
	T1	N2a	M0	C	
IIIB	T3, T4a	N1	M0	C	42–58 %
	T2, T3	N2a	M0	C	
	T1, T2	N2b	M0	C	
IIIC	T4a	N2a	M0	C	13–33 %
	T3, T4a	N2b	M0	C	
	T4b	N1, N2	M0	C	
IV	Jedes T	Jedes M	M1		
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a	D	
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b	D	
IVC	Jedes T	Jedes N	M1c	D	

Therapie

Allgemein

- Immer Operation erwägen
- Resektabilität von Metastasen sollte immer überprüft werden
- Auch im Fall einer diffusen Metastasierung ist eine Operation des Kolons bei Stenosegefahr häufig sinnvoll
- Operationsverfahren: Eine kurative Therapie wird nur durch eine radikale Resektion des Primärtumors erreicht. Hierbei orientiert sich das operative Vorgehen nach dem Sitz des Primärtumors, Sicherheitsabstand sowie Lymph- und Gefäßversorgung

und wird in der Regel als links- oder rechtsseitige Hemikolektomie durchgeführt. Die chirurgische Therapie sollte die komplette Entfernung des regionären Lymphabflussgebietes mit > 12 Lymphknoten (komplette mesokolische Exzision, CME), die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von 10 cm zum mikroskopischen Tumorrand und die *En-bloc*-Resektion von tumoradhärenten Organen beinhalten. Die Anlage eines Stomas ist bei elektiven Operationen in der Regel nicht erforderlich.

Stadiengerechte Therapie

- 1 UICC I (15 % der Erstdiagnosen): Primäre Operation anstreben; bei Tis und T1N0M0 (Low Risk Situation) gegebenenfalls Mukosektomie
 - Bei endoskopischer R0-Resektion eines pT1-Karzinoms bei Low Risk Situation (G1, G2, keine Blut- oder Lymphgefäßeinbrüche) keine operative Nachresektion. Es folgt eine lokale endoskopische Nachsorge nach einem halben und nach zwei Jahren; bei High Risk Situation (G3, G4, Blut- der Lymphgefäßeinbrüche) ist eine chirurgische Nachbehandlung erforderlich.
 - Inkomplette Abtragung eines Low Risk pT1-Karzinoms: Komplette endoskopische Abtragung oder lokale chirurgische Entfernung; bei Zweifel an R0 oder pT1-Situation onkologische, chirurgische Resektion.
- 2 UICC II (20–30 % der Erstdiagnosen): Primäre Operation anstreben
 - Eine adjuvante Chemotherapie kann bei pT3, pN0 mit Capecitabin bei Vorliegen einer Mikrosatellitenstabilität (MSS) durchgeführt werden. Bei Mikrosatelliteninstabilität (MSI) ist die Prognose in dieser Situation (pT3, pN0) so günstig, dass man auf eine adjuvante Therapie verzichten sollte. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (T4-Tumor, weniger als 12 entfernte Lymphknoten, G3/4, Notoperation, Perforation) sollte die adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin oder 5-FU ± Oxaliplatin durchgeführt werden.
- 3 UICC III (nodal positive Tumore, 30–40 % der Erstdiagnosen): Primäre Operation anstreben
 - Falls R0: Adjuvante Chemotherapie (Beginn so früh wie möglich post-OP; aber auch noch Benefit für Start 12 Wochen post-OP gezeigt).
 - FOLFOX4, FOLFOX6 oder XELOX über 6 Monate, dann Nachsorge; *cave*: Polyneuropathie (PNP).
 - Alternative (bei Oxaliplatin-Unverträglichkeit): Capecitabin (Xeloda®).
 - Bei Low Risk Situation (T1–T3, N1) zeigte eine Studie die Nichtunterlegenheit einer 3-monatigen adjuvanten Therapie mit XELOX im Vergleich zu einer 6-monatigen Therapie.
 - Falls R1-Resektion: Nachresektion.
- 4 UICC IV (20–25 % der Erstdiagnosen): Operation des kolorektalen Karzinoms und gegebenenfalls von Metastasen (v. a. Lunge, Leber) falls technisch und funktionell möglich.
 - Bei R0-Status nach Leber- oder Lungenmetastasenchirurgie wurde in der Vergangenheit die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie gestellt; diese wurde bei limitierter Datenlage analog zu UICC III mit FOLFOX4, XELOX oder Capecitabin (bei Oxaliplatin-Unverträglichkeit) über 4–6 Monate durchgeführt.

In den neuen S3-Leitlinien wird dies trotz gleicher Datenlage nicht mehr empfohlen. Ob dennoch eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wird, muss individuell entschieden werden. Idealerweise sollten die Patienten in Studien eingeschlossen werden.

- Wenn keine R0-Resektion möglich ist, sollte eine lebenslange, palliative Chemotherapie durchgeführt werden (Deeskalation möglich).
- Bei asymptomatischem Primärtumor (fehlender Stenosesymptomatik, keine Blutung) kann, bei palliativer Gesamtsituation, ohne Resektion eine primäre Chemotherapie durchgeführt werden.
- Prüfung der Notwendigkeit einer Anlage eines protektiven Kolo-/Ileostomas.

Wichtig:

- Unter Chemotherapie regelmäßig die sekundäre Resektabilität der Metastasen im Verlauf prüfen.
- Bei Progress: Sequentielle Therapie mit Wechsel der Zytostatika.
- Bei dominierender Lebermetastasierung ohne Möglichkeit einer chirurgischen Resektion sollte der Einsatz lokal-ablativer Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder selektive interne Radiotherapie (SIRT) im Einzelfall überprüft werden.
- Unter strenger Indikationsstellung kann bei Patienten mit einer isolierten und limitierten Peritonealkarzinose eine zytoreduktive Chirurgie mit hyperthermer, intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) durchgeführt werden.

Palliative Therapie

Für die palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms stehen eine Vielzahl verschiedener Substanzen zur Verfügung, die durch unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten und Sequenzen nicht nur zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, sondern auch zur Kuration im Rahmen einer sekundären Metastasenresektion beitragen können.

Bei Patienten mit potenziell kurativer Intention sowie Patienten mit tumorbedingten Symptomen und hoher Tumorlast sollte zunächst eine hochaktive "Induktionschemotherapie" erfolgen, während für Patienten mit hoher Komorbidität, fehlender Resektionsmöglichkeit und langsamen, symptomfreiem Tumorprogress eher eine weniger intensive, dafür besser verträgliche Chemotherapie in Betracht kommt.

Vor Beginn einer Chemotherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms steht die molekulargenetische Mutationsanalyse der RAS-Onkogene (negativ prädiktiver Faktor für eine Therapie mit EGFR-Antikörper). Diese regulieren intrazellulär die Signalweiterleitung des EGF (*epithelial growth factor*)-Rezeptors, einer transmembranständigen Tyrosinkinase, die eine zentrale Rolle in biologischen Prozessen wie Wachstum, Differenzierung, Apoptose, Angiogenese und Metastasierung einnimmt. Durch Mutationen im RAS-Gen kann es zu einer permanenten Aktivierung des Proteins mit dauerhafter intrazellulärer Signalweiterleitung kommen. Eine Einflussnahme durch EGFR-Antikörper (Cetuximab, Panitumumab) ist somit nicht mehr möglich. Vor Einsatz von EGFR-Antikörpern müssen Mutationen im KRAS Exon 2, 3, 4 und NRAS Exon 2, 3, 4 ausgeschlossen werden. Patien-

ten mit RAS-Wildtyp müssen zudem auf eine BRAF-Mutation untersucht werden. BRAF-mutierte Patienten haben eine besonders schlechte Prognose und profitieren kaum von einer Therapie mit anti-EGFR-Antikörpern. Allerdings konnte in der „TRIBE-Studie“ für die Dreifachchemotherapie FOLFOXIRI in Kombination mit Bevacizumab, einem VEGF-Antikörper, ein Benefit für Patienten mit BRAF-Mutation nachgewiesen werden.

1 First Line Therapie

- Allgemeines: In der Erstlinientherapie können, je nach Allgemeinzustand des Patienten, Vorerkrankungen, RAS-/BRAF-Mutationsstatus und Lokalisation des Tumors, die EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab sowie der VEGF-Antikörper Bevacizumab mit den Kombinationschemotherapien FOLFOX oder FOLFIRI kombiniert eingesetzt werden. Für Bevacizumab oder Panitumumab kommt bei sehr gutem Allgemeinzustand auch die Kombination mit der Triplet-Chemotherapie FOLFOXIRI in Betracht. Während früher eine Chemotherapie bis zum Tumorprogress fortgeführt wurde, ist heutzutage häufig nicht der Progress, sondern die akkumulierende Toxizität der Therapie limitierend. Daher ist nach 4–6 Monaten Kombinationschemotherapie bei zunehmender Toxizität gegebenenfalls das Chemotherapieregime im Sinne einer Erhaltungstherapie dahingehend anzupassen, dass man die toxische Substanz, in der Regel Oxaliplatin und seltener Irinotecan, in der Dosis reduziert oder pausiert und nach Erholung des Patienten erneut in die Therapie aufnimmt.
- All-RAS-Wildtyp (linkes Hemikolon, Rektum bis linke Flexur): Panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI oder Cetuximab + FOLFIRI/FOLFOX. (Anmerkung: Im Rahmen der FIRE 3-Studie konnte ein signifikant längeres Überleben (OS, *overall survival*) für die Kombination Cetuximab + FOLFIRI im Vergleich zu Bevacizumab + FOLFIRI gezeigt werden (28,7 Monate *versus* 25 Monate), so dass bei linksseitigem Tumor für die anti-EGFR-Strategien initial einen Prognosevorteil gegenüber der anti-VEGF-Strategie besteht.
- All-RAS-Wildtyp (rechtes Hemikolon, ab linker Flexur bis Coecum): Retrospektive Analysen belegen, dass Bevacizumab im rechtsseitigen Hemikolon den anti-EGFR-Strategien überlegen zu sein scheint und hier bevorzugt eingesetzt werden sollte. Weitere prospektive Studien zu dieser Thematik müssen abgewartet werden, um hieraus eindeutige Therapieempfehlungen abzuleiten.
- RAS-Mutation: Bevacizumab + FOLFOX (XELOX) oder Bevacizumab + FOLFIRI (XELIRI).
- BRAF-Mutation: Bevacizumab + FOLFOXIRI (bei Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand), eine Phase II Studie zeigte für die Kombination aus Vemurafenib/Irinotecan/Cetuximab ebenfalls gute Ergebnisse. Phase III Studien bleiben abzuwarten.
- Ältere Patienten: Als weniger intensive Therapie für ältere Patienten (> 75 Jahre) mit relevanter Komorbidität kann unabhängig vom RAS-Mutationsstatus eine Chemotherapie mit Bevacizumab + Capecitabin eingesetzt werden, ebenso bei Patienten mit einem ECOG \geq 2.

2 Second Line Therapie

- All-RAS-Wildtyp: Bevacizumab + FOLFIRI (XELIRI) oder FOLFOX6 (XELOX), in Abhängigkeit davon, welches Chemotherapieschema noch nicht in der First Line Therapie zum Einsatz kam.
- RAS-Mutation: Bevacizumab + FOLFIRI (XELIRI) oder Bevacizumab + FOLFOX (XELOX), in Abhängigkeit davon, welches Chemotherapieschema noch nicht in der First Line Therapie zum Einsatz kam. Alternativ: Afibercept + FOLFIRI oder Ramucirumab + FOLFIRI

3 Third Line Therapie

- Regorafenib (in Deutschland im April 2016 wegen Infragestellung des Zusatznutzens vom Markt genommen). Auf dem europäischen Markt ist das Medikament weiterhin erhältlich.
- Trifluridin/Tipiracil TAS-102 (Lonsurf[®], in Europa seit Mai 2016 zugelassen).

Molekulare Mutationsanalyse				
	RAS mutiert	All-RAS wt linksseitiges Kolon	All-RAS wt rechtsseitiges Kolon	BRAF mutiert
1. Linie	Bevacizumab + FOLFOX (XELOX) oder Bevacizumab + FOLFIRI (XELIRI)	Panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI oder Cetuximab + FOLFIRI/FOLFOX	Bevacizumab + FOLFOX/FOLFIRI	Bevacizumab + FOLFOXIRI
2. Linie	Bevacizumab + FOLFIRI (XELIRI) oder Bevacizumab + FOLFOX (XELOX) Alternativ: Afibercept + FOLFIRI oder Ramucirumab + FOLFIRI	Bevacizumab + FOLFOX (XELOX) oder Bevacizumab + FOLFIRI (XELIRI)	Bevacizumab + FOLFIRI (XELIRI) oder Bevacizumab + FOLFOX (XELOX) Alternativ: Afibercept + FOLFIRI oder Ramucirumab + FOLFIRI	TAS-102 oder Regorafenib
3. Linie	TAS-102 oder Regorafenib	TAS-102 oder Regorafenib	TAS-102 oder Regorafenib	BSC
	BSC	BSC	BSC	

Abb. 8.7.1: Therapiealgorithmus des metastasierten Kolonkarzinoms. Abkürzungen: wt, Wildtyp; BSC, best supportive care. TAS-102 (Lonsurf[®]), Kombinationspräparat aus Trifluridin und Tipiracil.

Für das refraktäre, metastasierte kolorektales Karzinom, welches zuvor mittels 5-FU-basierter Chemotherapie, anti-VEGF-Therapie und anti-EGFR-Therapie behandelt wurde oder nicht für diese Therapien geeignet ist, steht der Multityrosinkinaseinhibitor Regorafenib für die Behandlung zur Verfügung. Dieser hemmt mehrere für das Tumorstadium wichtige Signalwege, wie Rezeptoren für VEGF und onkogene Kinasen wie RAF, RET, KIT und PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*). Die Standarddosis beträgt beim metastasierten kolorektalen Karzinom 160 mg/Tag und wird über drei Wochen (Tag 1 bis Tag 21) kontinuierlich, gefolgt von einer einwöchigen Pause, verabreicht (Wiederholung am Tag 29). Regorafenib wurde allerdings aufgrund fraglicher Wirksamkeit in Deutschland

im April 2016 vom Markt genommen, ist jedoch weiterhin über die europäische Apotheke erhältlich.

Für Patienten mit Versagen einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie kann unabhängig von einer Vortherapie mit Bevacizumab der Angiogenese-Hemmer Aflibercept eingesetzt werden. Dies ist ein Fusionsprotein mit Anteilen des VEGFR-1, VEGFR-2 und dem Fc-Fragment vom Immunglobulin G, welches unterschiedliche Liganden dieser Rezeptoren binden kann. Aflibercept ist mit einer Standarddosis von 4 mg/kg Körpergewicht alle 14 Tage in einer Kombination mit FOLFIRI zugelassen, allerdings scheint es weniger gut verträglich als Bevacizumab zu sein (Nebenwirkungen: Diarrhoe, Neutropenie, Infektionen, Stomatitis, Asthenie). Mittlerweile ist auch Ramucirumab als monoklonaler Antikörper gegen VEGF-Rezeptor 2 in Kombination mit FOLFIRI in Deutschland zugelassen.

Mit Trifluridin/Tipiracil TAS-102 (Lonsurf®) ist seit Mai 2016 ein weiteres orales Medikament in Europa zugelassen. Es besteht aus zwei Bestandteilen, Trifluridin und Tipiracilhydrochlorid, wobei Trifluridin in die DNA eingebaut wird und für den antitumoralen Effekt verantwortlich ist. Tipiracilhydrochlorid sorgt durch Hemmung eines Trifluridin-abbauenden Enzyms für eine ausreichende Blutkonzentration des Wirkstoffs.

Ausblick

Mit Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Nivolumab, Pembrolizumab) steht zumindest bei Patienten mit Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität ein vielversprechender Therapieansatz zur Verfügung, weitere Studien bleiben abzuwarten.

Chemotherapieschemata

I. Adjuvante Therapie

Capecitabin (Xeloda®)

Substanz	Dosis (mg/m ²)	Applikationsform	Therapietage
Capecitabin	2 × 1250	p.o. täglich	1–14

Wiederholung Tag 21.

Indikation: Insgesamt 24 Wochen oder 8 Zyklen bei Patienten im UICC-Stadium II ohne Risikofaktoren oder Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand im UICC-Stadium III.

XELOX

Substanz/Reihenfolge	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	130	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1
Capecitabin	2 × 800–1000	p.o.	1–14

Wiederholung Tag 21.

Indikation: Insgesamt 24 Wochen oder 8 Zyklen bei Patienten im UICC-Stadium II mit Risikofaktoren oder Patienten mit gutem Allgemeinzustand im UICC-Stadium III.

FOLFOX4

Substanz/ Reihenfolge	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	85	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1; Wdh. Tag 15
Folinsäure	200	2 Stunden Infusion	1, 2; Wdh. Tag 15, 16
5-FU	400	i.v. Bolus	1, 2; Wdh. Tag 15, 16
5-FU	600	22 Stunden Infusion	1, 2; Wdh. Tag 15, 16

Wiederholung Tag 15.

Indikation: Insgesamt 12 Kurse à 2 Tage (= 6 Monate) bei Patienten im UICC-Stadium II mit Risikofaktoren oder Patienten mit gutem Allgemeinzustand im UICC-Stadium III.

FOLFOX6

Substanz/ Reihenfolge	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	100	2 Stunden Infusion (in 5 % Glukose-Lösung)	1; Wdh. Tag 15
Folinsäure	400	2 Stunden Infusion	1; Wdh. Tag 15
5-FU	400	i.v. Bolus	1; Wdh. Tag 15
5-FU	2400–3000	46 Stunden Infusion	1–2; Wdh. Tag 15, 16

Wiederholung Tag 15.

Indikation: Insgesamt 12 Kurse (= 6 Monate) bei Patienten im UICC-Stadium II mit Risikofaktoren oder Patienten mit gutem Allgemeinzustand im UICC-Stadium III (gleiche Wirksamkeit wie FOLFOX4, für den Patienten jedoch von Vorteil, weil aufgrund der 46-Stunden Pumpe ein Vorstellungstermin entfällt).

II. Palliative Therapie

XELOX und FOLFOX (siehe adjuvante Therapie)

FOLFIRI

Substanz/ Reihenfolge	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Irinotecan	180	30 Minuten Infusion	1
Folinsäure	400	30 Minuten Infusion	1
5-FU	400	i.v. Bolus	1
5-FU	2400	48 Stunden Infusion	1

Wiederholung Tag 15.

Indikation: Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.

XELIRI

Substanz/ Reihenfolge	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Capecitabin	2 × 800	p.o. (30 Minuten nach dem Essen)	1–14; 1 Woche Pause
Irinotecan	180–200	30–90 Minuten Infusion	1; Wdh. Tag 22

Wiederholung Tag 22.

Indikation: Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.

FOLFOXIRI

Substanz/ Reihenfolge	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Irinotecan	165	1 Stunde Infusion	1
Oxaliplatin	85	2 Stunden Infusion	1
Folinsäure	200	2 Stunden Infusion	1
5-FU	3200	48 Stunden Infusion	1

Wiederholung Tag 15.

Indikation: Bei RAS-Wildtyp, RAS- oder BRAF-Mutation, allerdings nur bei sehr gutem Allgemeinzustand anbieten.

Cetuximab + FOLFOX/FOLFIRI (siehe oben)

Substanz/ Reihenfolge	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Cetuximab	400	60–90 Minuten Infusion	1; <i>loading dose</i>
Cetuximab	250	1 Stunde Infusion	8, 15, 22, 29; wöchentlich bis Progression

Wöchentliche Wiederholung.

Indikation: Nur bei All-RAS-Wildtyp.

Bevacizumab (2-wöchig) + FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI/Capecitabin (siehe oben)

Substanz	Dosis (mg/kg)	Applikationsform	Therapietage
Bevacizumab	5	30–90 Minuten Infusion	1

Wiederholung Tag 15.

Indikation: Bei RAS-Mutation oder RAS-Wildtyp.

Panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI (siehe oben)

Substanz	Dosis (mg/kg)	Applikationsform	Therapietage
Panitumumab	6	30–90 Minuten Infusion	1

Wiederholung Tag 15.

Indikation: Nur bei All-RAS-Wildtyp.

Aflibercept + FOLFIRI (nicht für FOLFOX zugelassen)

Substanz	Dosis (mg/kg)	Applikationsform	Therapietage
Aflibercept	4	1 Stunde Infusion	1

Wiederholung Tag 15.

Indikation: Nach Versagen einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie unabhängig von einer Vortherapie mit Bevacizumab.

Nebenwirkungen

1 5-FU/Capecitabin

- Kardiotoxizität: Vasospasmen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Arrhythmie, Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie (DCM), Herztod
- Erhöhte 5-FU Toxizität: Gegebenenfalls Screening auf Exon 14 Skipping Mutation im DPD (Dihydro-Pyrimidin-Dehydrogenase)-Gen (Versand von EDTA Blut an die Kooperationsgemeinschaft Molekulare Labordiagnostik, Ernst-Abbe-Straße 4, 07743 Jena)
- Hand-Fuß-Syndrom (HFS)

Tabelle 8.7.4 A: Gradeinteilung des Hand-Fuß-Syndroms.

Toxizität	Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodyssäthesie)
Grad 1	Schmerzloses Erythem, Dysästhesie/Parästhesie, keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten
Grad 2	Schmerzhafes Erythem mit Schwellung, das die täglichen Aktivitäten beeinträchtigt
Grad 3	Feuchtes Abschuppen, Ulzerationen, Blasen, starke Schmerzen

Tabelle 8.7.4 B: Vorgehen bei Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms.

Auftreten des HFS	Toxizitätsgrad 1	Toxizitätsgrad 2	Toxizitätsgrad 3
Erstes Auftreten	Keine Dosisanpassung	Therapiepause bis Grad 0–1, dann Wiederbeginn mit Initialdosis	Dosisunterbrechung, dann Wiederbeginn mit 75 % der Initialdosis.
Zweites Auftreten	Keine Dosisanpassung	Dosisunterbrechung, dann Wiederbeginn mit 75 % der Initialdosis	Dosisunterbrechung, dann Wiederbeginn mit 50 % der Initialdosis
Drittes Auftreten	Keine Dosisanpassung	Dosisunterbrechung, dann Wiederbeginn mit 50 % der Initialdosis	Therapieabbruch

2 Irinotecan

- Vor Applikation immer Gabe von Atropin 0,25 mg s.c. (wegen eines cholinergen Syndroms)
- Diarrhoe: Loperamid bereits bei erstem breiigen Stuhl; bei starken Durchfällen initial 4 mg Loperamid, dann 2 mg alle 2 Stunden bis 12 Stunden nach Sistieren der Durchfälle; stationäre Aufnahme, danach Reduktion der Irinotecan Dosis
- Neutropenie: Bei Neutropenie und Diarrhoe aufgrund des Sepsisrisikos Ciprofloxacin-Prophylaxe

Onkologie

- Bei erhöhten Bilirubinwerten steigt die Toxizität von Irinotecan aufgrund einer hepatobiliären Ausscheidungsstörung bzw. Konjugationsstörung durch die UDP-Glukuronyltransferase UGT1A1, die bei Morbus Meulengracht aktivitäts-gemindert ist. Irinotecan fördert auch die Entwicklung einer Steatosis
- 3 Oxaliplatin
 - Übelkeit und Erbrechen: Gabe von 5-HT-3 Antagonisten
 - Polyneuropathie bis zu 90 %; Kälteempfindlichkeit; gegebenenfalls Schlundkrampf; nur langsame Rückbildung
- 4 Cetuximab
 - Akneiformes Exanthem (bis zu 80 %): korreliert mit einem positiven Ansprechen
 - Paronychie
 - *Cave*: echtes allergisches Exanthem (Maus Antikörper!)
 - Daher Antihistaminika (Tavegil® 2 mg/Sostril® 50 mg i.v.) vor Cetuximab Gabe
- 5 Panitumumab
 - Akneiformes Exanthem
 - Paronychie
 - Anämie
 - Diarrhoe
- 6 Bevacizumab
 - Bluthochdruck
 - Proteinurie
 - Erhöhtes GI-Blutungsrisiko (insbesondere postoperativ)/GI-Perforation
 - Erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen (Schlaganfall, Myokardinfarkt): *cave* bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit
- 7 Afibercept
 - siehe Bevacizumab, jedoch verstärkt Diarrhoe, Neutropenie, Stomatitis, Asthenie
- 8 Regorafenib
 - Hand-Fuß-Hautreaktion
 - Müdigkeit
 - Hypertonie
 - Diarrhoe
 - Erhöhte Leberwerte

Nachsorge

Das Nachsorgeschema ist in Anlehnung an die DGVS-Leitlinie erarbeitet, berücksichtigt aber Klinikinterne Besonderheiten.

- Allgemein: CEA Anstieg (auch wenn sehr gering) ist immer ein Hinweis für Rezidiv.
- Wichtig: Individualisiertes Vorgehen unter Umständen notwendig, insbesondere bei intraoperativer Tumoreröffnung, G3/4-Tumoren, Invasion perikolischer Venen und bei allen Patienten mit hohem Risiko.

UICC I:

Untersuchung	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese und körperliche Untersuchung	X			X			X
Koloskopie ¹	X ²			X			X

¹Im Falle von Auffälligkeiten sollte die Koloskopie früher erfolgen

²Bei endoskopischer Abtragung

UICC II und III (Nachsorge bei kolorektalem Karzinom):

Untersuchung	Monate							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA		X	X	X	X	X	X	X
Koloskopie		X ¹	X ²					X ²
Abdomensonographie ³		X	X	X	X	X	X	X
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) ⁴		X	X	X	X			
Spiralcomputertomographie ⁶	X							
Röntgen-Thorax ⁵			X		X	X	X	X

¹Wenn keine Koloskopie präoperativ erfolgt ist.

²Bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach 5 Jahren.

³Eine Metaanalyse ergab einen Vorteil für ein bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Lebermetastasen in der Nachsorge. Aus diesem Grund entschied sich die Expertenkommission, das einfachste und kostengünstigste Verfahren anzuwenden.

⁴Nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie.

⁵Nur beim Rektumkarzinom kann jährlich eine Röntgen-Thoraxuntersuchung durchgeführt werden.

⁶Nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund.

UICC IV:

CEA, Sonographie Abdomen alle 3 Monate.

Röntgen-Thorax, CT-Thorax/Abdomen symptomorientiert.

Rektumkarzinom

Definition

Rektumkarzinome sind Karzinome, die von der Anokutanlinie bis 16 cm oralwärts liegen. Sie werden entsprechend ihres Abstandes von der Anokutanlinie in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12–16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6 cm bis < 12 cm) und des unteren Rektumdrittels (< 6 cm) unterteilt. Erschwert wird die Behandlung durch die enge anatomische Lagebeziehung zu Vagina, Prostata, Blase und Schließmuskelapparat sowie durch den komplexen Lymphabfluss.

Diagnose

Anamnese und körperliche Untersuchung inklusive digital-rektaler Untersuchung, vollständige Koloskopie mit Biopsie, starre Rektoskopie mit Höhenangabe des Tumorunterrandes inklusive Endosonographie (T-Klassifikation) und Sphinkterprüfung, Röntgen-Thorax, Sonographie-Abdomen, CEA, MRT (CT)-Becken, gegebenenfalls Sphinkterma-

nometrie, gegebenenfalls Gynäkologie/Urologie. Im Stadium M1 zusätzlich CT/MRT/ (PET, Positronenemissions-Tomographie), gegebenenfalls Laparoskopie/Thorakoskopie.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem primären Stadium der Erkrankung, wobei die neoadjuvante Radiochemotherapie und nachfolgende Operation als Standard anzusehen ist.

- UICC-Stadium I/R0: Operation, keine (neo)adjuvante Therapie
- UICC-Stadium II und III: Neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie, dann Operation; Ausnahme cT1/2-Karzinome mit fraglichem cN+: Hier primäre Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie, wenn postoperativ ein pN+ Status besteht
- Oberes Drittel: Strahlentherapie kontrovers diskutiert, daher adjuvante Therapie wie beim Kolonkarzinom oder perioperative Radio(chemo)therapie wie beim Rektumkarzinom möglich
- UICC-Stadium IV: Gegebenenfalls R0-Resektion nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (falls möglich), sonst palliative Therapie

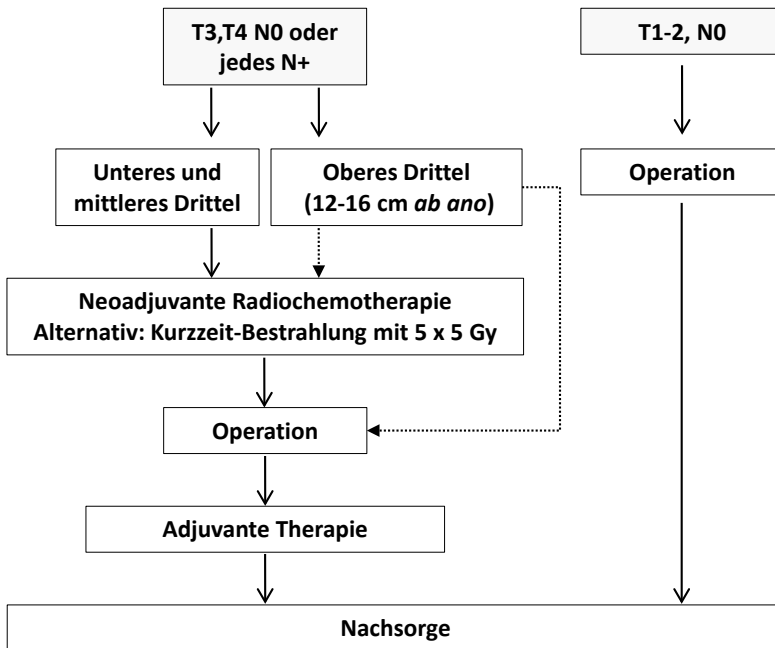


Abb. 8.7.2: Behandlungspfad Rektumkarzinom.

Chirurgische Therapie

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms erfordert in der Regel neben der Resektion des Primärtumors im Gesunden die partielle oder totale Entfernung des Mesorektums (*total mesorectal excision*, TME) und damit des regionären Lymphabflussgebiets.

Operationsverfahren

- (tiefe) anteriore Rektumresektion
- abdomino-perineale Rektumexstirpation
- intersphinktäre Rektumresektion (abdomino-peranale Rektumresektion)

Nach Möglichkeit sind kontinenzerhaltende Verfahren unter Berücksichtigung der zu erwartenden späteren Lebensqualität zu bevorzugen. Bei schlechter Sphinkterfunktion sollte an Stelle einer tiefen Resektion der Rektumexstirpation mit permanenter Kolostomie der Vorzug gegeben werden.

Lokale Operationsverfahren des Rektumkarzinoms:

Eine lokale chirurgische Tumorexzision bei Rektumkarzinom (Vollwandexzision) ist als alleinige therapeutische Maßnahme unter kurativer Zielsetzung onkologisch ausreichend bei pT1-Karzinomen mit einem Durchmesser bis zu 3 cm, guter oder mäßiger Differenzierung, ohne Lymphgefäßinvasion (Low Risk Histologie) sofern eine vollständige Entfernung möglich ist (R0-Situation). Bei T1-High Risk-Karzinomen (G3/4 und/oder Lymphgefäßinvasion) und bei T2-Karzinomen sind bei 10–20% der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden so dass in diesem Falle primär radikal operiert werden sollte.

Neoadjuvantes Konzept (Radiochemotherapie)

Die neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie reduziert vor allem die Häufigkeit von Lokalrezidiven sowie das Auftreten von Chemotherapie-assoziierten toxischen Nebenwirkungen und erhöht das mittlere progressionsfreie Überleben, wobei das Auftreten von Fernmetastasen und die Gesamtüberlebenszeit nicht beeinflusst werden. Eine neoadjuvante Therapie gilt im UICC-Stadium II und III als Standard. Bei Tumoren im oberen Rektumdrittel ist der Benefit für eine Radiochemotherapie nicht erwiesen. Die neoadjuvante Therapie kann als Kurzzeitbestrahlung (5 × 5 Gy) oder als 5-FU-haltige (v. a. Capecitabin) Radiochemotherapie erfolgen. Wird vor der Operation ein “Downsizing” des Tumors angestrebt (T4-Tumore, Abstand ≤ 1 mm zur Faszie, Versuch des Sphinktererhalts) ist die neoadjuvante Radiochemotherapie alleinige Standardtherapie, da mit Kurzzeitbestrahlung kein adäquates “Downsizing” erreicht werden kann. Tritt nach einer präoperativen Radiochemotherapie eine komplette klinische Remission auf, kann gegebenenfalls unter Risikoauflärung des Patienten auf eine sich anschließende Operation unter engmaschiger Nachsorge verzichtet werden (kein Standard!).

Präoperativ:

Kurzzeitstrahlentherapie: Über 5 Tage Behandlung mit 5 Gy Einzeldosis (Gesamtdosis 25 Gy); Operation innerhalb von drei Tagen nach Strahlentherapie.

Radiochemotherapie (neoadjuvant):

Woche 1–5 Strahlentherapie	45 G (25 Bestrahlungen à 1,8 Gy) + 5,4 Gy Boost auf das Tumorbett	
Woche 1–5 Chemotherapie	Capecitabin 2 × 825 mg/m ² /Tag p.o.	Täglich an 7 Tagen der Woche während Radiatio
Woche 10: Operation (mindestens 5 Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie)		
Woche 16, 19, 22, 25, 28 (ca. 6 Wochen nach Operation)	Capecitabin 2 × 1250 mg/m ² /Tag p.o.	Tag 1–14, 1 Woche Pause

Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Chemotherapie wird unabhängig vom postoperativen Tumorstadium nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie empfohlen. Hier sollte Capecitabin, alternativ infusionales 5-FU (keine Bolusprotokolle), zum Einsatz kommen. Für die adjuvante Chemotherapie nach Kurzzeitbestrahlung existieren keine Studien, in diesem Falle wird eine adjuvante Chemotherapie analog zum Kolonkarzinom durchgeführt. Eine generelle Empfehlung für die Hinzunahme von Oxaliplatin zum Chemotherapieregime kann nicht gegeben werden, allerdings kann der Einsatz bei jungen Patienten mit hohem Rezidivrisiko erwogen werden.

Patienten nach primärer Operation im UICC-Stadium II und III, die nicht neoadjuvant therapiert wurden, sollen mittels adjuvanter Radiochemotherapie behandelt werden. Gleiches gilt im Falle einer RI-Resektion oder Tumoreinriss ohne neoadjuvante Therapie.

Adjuvante Radiochemotherapie:

Woche 1 + 4	Capecitabin 2 × 1250 mg/m ² /Tag p.o.	Tag 1–14, 1 Woche Pause
Woche 9–13 Strahlentherapie	45 Gy + 5,4 Gy Boost auf das Tumorbett	
Chemotherapie parallel zur RT	Capecitabin 2 × 825 mg/m ² /Tag p.o.	Während der Bestrahlung (an allen Tagen)
Woche 18 + 21 + 24	Capecitabin 2 × 1250 mg/m ² /Tag p.o.	Tag 1–14, 1 Woche Pause

Start 4–8 Wochen nach der Operation.

Palliative Therapie

- Therapieschemata und Dosierungen siehe Kolonkarzinom.
- Eine palliative Chemotherapie sollte bei nachgewiesenen inoperablen Metastasen auch bei Fehlen von metastasenbezogenen Symptomen durchgeführt werden.
- Eine palliative Chemotherapie sollte in der Regel bis zum nachweisbaren Progress oder Auftreten einer limitierenden Toxizität fortgesetzt werden. Bei Progress unter oder relativ kurzfristig nach einer Primärtherapie sollte auf ein alternatives Therapieprotokoll gewechselt werden.
- Auch in der Palliativsituation kann eine Operation und/oder lokale Radiatio bei entsprechend langer Lebenserwartung des Patienten gerechtfertigt sein.

Nachsorge

Das Nachsorgeschema ist in Anlehnung an die DGVS-Leitlinien erarbeitet, berücksichtigt aber klinikspezifische Besonderheiten.

UICC Stadium I:

Untersuchung	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
Monat	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese und körperliche Untersuchung	X	X	X	X			X
Koloskopie				X			X
Rektoskopie	X	X	X	X			X

UICC Stadium II und III:

Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei kolorektalem Karzinom (UICC II oder III) siehe Seite 591. Nach dem 5. Jahr sollte dann in 3-jährlichem Abstand eine Koloskopie durchgeführt werden.

Literatur

- Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. N Engl J Med 2004; 351: 1731–1740.
- Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M et al. *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer*. N Engl J Med 1997; 336: 980–987.
- Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T et al. *Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer*. J Clin Oncol 2003; 21: 3098–3104.
- Kim JC, Kim TW, Kim JH et al. *Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 67:1020–1026.
- André T, Boni C, Navarro M et al. *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer*. N Engl J Med 2004; 350: 2343–2351.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med 2004; 350: 2335–2342.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med 2004; 351: 337–345.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. *Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer*. N Engl J Med 2005; 352: 2696–2704.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B et al. *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: 1–9.
- Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC et al. *Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis*. Lancet 1989; 2: 783–785.
- Pox C, Aretz S, Bischoff SC et al. *S3-guideline colorectal cancer version 1.0*. Z Gastroenterol 2013; 51: 753–854.
- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. *FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study*. Lancet Oncol 2015; 16: 1306–1315.
- Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. *Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial*. Lancet Oncol 2012; 13: 579–588.
- Brenner H, Schrotz-King P, Holleczer B et al. *Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany*. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 101–106.
- Bokemeyer B, Bock H, Hüppe D et al. *Screening colonoscopy for colorectal cancer prevention: results from a German online registry on 269000 cases*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009; 21: 650–655.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017*. AWMF-Registernummer: 021/007OL.
- Wittekind C (Hrsg.). *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage, Wiley VCH Verlag, Weinheim 2017.

8.8 Analkarzinom

Definition

Das Analkarzinom entsteht im Plattenepithel distal des Analrandes (Analrandkarzinom) oder im Platten- und Zylinderepithel des Analkanals (Analkanalkarzinom).

Ätiologie/Pathogenese/Epidemiologie

Etwa 1–4 % aller anorektalen Karzinome sind Analkarzinome, 80 % hiervon Analkanalkarzinome (1 cm oberhalb der Linea dentata zur bis Linea anocutanea) und 20 % Analrandkarzinome (5 cm breite Zone der perianalen Haut, beginnend an Linea anocutanea). Die Inzidenz liegt bei 4–15 Neuerkrankungen pro einer Million Einwohner. Frauen sind vom Analkanalkarzinom 1,5–3-fach häufiger betroffen als Männer, im Gegensatz zum Analrandkarzinom mit umgekehrtem Geschlechterverhältnis. Der Altersgipfel liegt im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 70–80 %.

Risikofaktoren:

- Chronische Entzündungsreaktionen
- Analer Morbus Paget
- Morbus Bowen
- Viruserkrankungen (insbesondere mit humanen Papillomaviren [HPV], wie HPV 16, 18 und 33 sowie Herpes-simplex Viren [HSV])
- Immunsupprimierte Patienten (z. B. nach Nierentransplantation, HIV-Patienten)
- Perianale Fisteln bei Morbus Crohn
- Vorangegangene Bestrahlung im Analbereich
- Vorbestehende Condylomata accuminata
- Frauen mit Zervix-Karzinom

Bei Immundefizienz (z. B. HIV Infektion) können humane Papillomaviren im Analkanal persistieren, mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms (ca. 30-fach). Durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen mittels zytologischer Untersuchung eines Analabstrichs und die gegebenenfalls daraus folgende Proktoskopie mit gezielter Biopsieentnahme können Vorstufen, die sogenannten analen Plattenepitheldysplasien (intraepithelialen Neoplasien), frühzeitig erkannt und abgetragen werden (siehe auch: Deutsch-Österreichische Leitlinie „Anale Plattenepitheldysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten“).

Anatomische Grundlagen

Der Analkanal erstreckt sich nach UICC-Definition vom Rektum (1 cm oberhalb der Linea dentata) bis zur Linea anocutanea, welche sich ca. 5 cm distal befindet. Der Analkanal ist von distal bis zur Linea dentata mit Plattenepithel – im unteren Abschnitt mit verhorntem, im mittleren mit unverhorntem Plattenepithel – ausgekleidet. Oberhalb der Linea dentata befindet sich die ca. 1 cm breite Transitionalzone mit Übergangsepithel zwischen der endodermalen Rektumschleimhaut und dem ektodermalen Anoderm. In dieser Übergangszone liegen die Analpapillen und Analkrypten, letztere enthalten die Mündungen der Anal-

gänge bzw. Analdrüsen. Submukös liegt in dieser Zone der Hämorrhoidalkomplex. Der Analrand ist als 5 cm breite Zone der perianalen Haut, beginnend an der Linea anocutanea, definiert. Der Analkanal drainiert vorwiegend in die pararektalen Lymphknoten und Nodi lymphatici iliaci interni, während das Abflussgebiet des Analrandes die inguinalen Lymphknoten beinhaltet.

Subtypen

- Die Analkarzinome werden heute in Plattenepithel-, kleinzellige und Adenokarzinome unterteilt, mit jeweiligen Subtypen (u. a. verhornendes, nicht verhornendes, basaloïdes Plattenepithelkarzinom sowie Adenokarzinome vom rektalen Typ und der Analdrüsen). Drei Viertel der Plattenepithelkarzinome gehen vom Übergangsepithel proximal der Linea dentata aus, ein Viertel vom Plattenepithel des distalen Analkanals.
- Weitere seltene Malignome im Analkanal können maligne Melanome, Lymphome und Metastasen anderer Karzinome sein.
- Für das Grading der Plattenepithelkarzinome wird, abweichend von der üblichen Einteilung, eine Differenzierung in „low grade“ und „high grade“ empfohlen.
- Die Analrandkarzinome sind Hauttumoren und werden entsprechend klassifiziert. Gemäß der histologischen Typisierung wird in Plattenepithel-, verruköse Karzinome, Basaliome und Morbus Paget unterteilt.

Symptome und Klinik

Leitsymptome sind anale Blutungen (bei 50 % der Fälle) und Defäkationsschmerz (35 % der Fälle). Weiterhin können Fremdkörpergefühl, Obstipation, Inkontinenz, vergrößerte Leistenlymphknoten und Pruritus ani auftreten. In 10 % der Fälle sind die Tumoren bei Entdeckung asymptomatisch.

Besondere Aufmerksamkeit sollte chronischen perianalen Infektionen, Hämorrhoiden, Fisteln, Fissuren, Condylomata, Herpes-Affektionen oder Psoriasis gelten.

Diagnose/Staging

Eine Anamnese (HIV-Risikogruppe?), anorektale Inspektion und Palpation stehen an erster Stelle, gefolgt von einer Proktorektoskopie mit Probeexzision zur histologischen Sicherung. Der Dysplasienachweis gelingt mittels Lugol'scher Lösung. Des Weiteren muss eine Palpation der inguinalen Lymphknoten durchgeführt werden.

Prätherapeutisches Staging:

- Bestimmung der Tumormarker (CEA, SCC)
- HIV-, Hepatitis B- und C-Serologie
- Sonographie der Leber und der Leisten
- CT-Thorax/Abdomen zur Ausbreitungsdiagnostik
- Anale Endosonographie
- MRT des Beckens
- Gynäkologische bzw. urologische Vorstellung (gegebenenfalls Zystoskopie)
- Rekto- bzw. Koloskopie

■ **TNM-Klassifikation**

Tab. 8.8.1: TNM-Klassifikation des Analkarzinoms (8. Auflage 2017).

Primärtumor (T-Stadium)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , Morbus Bowen, hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasie (HISL), anale intraepitheliale Neoplasie (AIN II–III)
T1	Tumor ≤ 2 cm in der größten Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm aber ≤ 5 cm in der größten Ausdehnung
T3	Tumor > 5 cm in der größten Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration benachbarter Organe (Vagina, Urethra, Harnblase)
Direkte Infiltration der Rektumwand, der perirektalen Haut oder Subkutis oder allein der Sphinktermuskulatur wird nicht als T4 klassifiziert.	
Regionäre Lymphknoten (N-Stadium)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionären Lymphknoten
N1a	Metastase(n) in inguinalen, mesorektalen Lymphknoten und/oder Lymphknoten entlang der Arteria iliaca interna
N1b	Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. iliaca externa
N1c	Metastasen in Lymphknoten entlang der A. iliaca externa und/oder Metastase(n) in inguinalen, mesorektalen Lymphknoten und/oder Lymphknoten der A. iliaca interna
Fernmetastasen (M-Stadium)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

■ **UICC-Stadien**

Tab. 8.8.2: Stadieneinteilung nach UICC (*American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)*; 8. Auflage 2017).

Stadium	T-Kriterium	N-Kriterium	M-Kriterium
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
IIIB	T4	N1	M0
IIIC	T3, T4	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Prognose

50 % der Patienten haben bereits Lymphknoten-Metastasen bei Erstdiagnose, 5-Jahres-Überleben bei negativen Leisten-Lymphknoten ca. 75 %.

Therapie

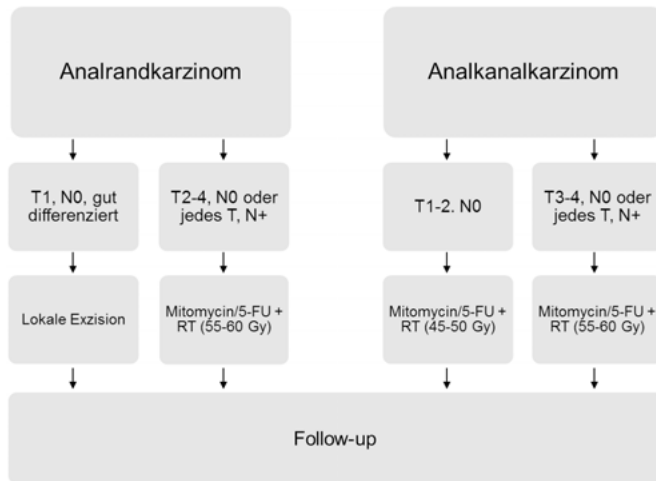


Abb. 8.8.1: Therapiealgorithmus für das Analrand- und das Analkanalkarzinom.

Allgemeine Aspekte zur Therapie

Analkanalkarzinome (von 1 cm oberhalb der Linea dentata bis zur Linea anocutanea)

Standardtherapie der Analkanalkarzinome ist die Radiochemotherapie, die einen Funktionserhalt des Schließmuskels und ein stadienabhängiges 5-Jahres-Überleben von bis zu 90 % ermöglicht. Bei Kontraindikationen für eine Chemotherapie kann eine alleinige Radiotherapie durchgeführt werden (siehe Seite 600). Nur bei unvollständiger Tumorrückbildung und sehr ausgedehnten Tumoren, die den Sphinkter infiltrieren, kommt ein radikales operatives Vorgehen (abdomino-perineale Rektumextirpation) in Frage (siehe unten).

Frühestens 6–8 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie wird der Befund klinisch (proktologisch) kontrolliert. Bei noch palpabler Gewebsvermehrung erfolgt eine Stanz- oder offene Biopsie. Im Falle einer negativen Histologie sollte eine erneute Kontrolle nach 4–6 Wochen erfolgen. Ist die Histologie positiv, erfolgt ein Radiotherapie-Boost mit 15–20 Gy. Bei erneuter positiver Histologie im Rahmen der Kontrolle nach 4–6 Wochen sollte der Patient einer abdomino-perinealen Rektumextirpation unterzogen werden.

Analrandkarzinome (von der Linea anocutanea beginnende 5 cm breite Zone)

Im Stadium T1, N0, gut differenziert, werden die Tumoren wie Hauttumoren durch alleinige lokale Exzision behandelt. Bei inadäquatem Resektionsrand erfolgt eine Re-Exzision oder lokale Radiotherapie gegebenenfalls mit 5-FU basierter Chemotherapie. In fortge-

schrittenen Stadien (> 2 cm, positive Lymphknoten) sollte primär eine Radiochemotherapie analog zum Analkanalkarzinom erfolgen.

Operative Therapie

Indikationen zur abdomino-perinealen Resektion sind:

- Histologisch nachgewiesener Resttumor (nach Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie)
- Salvage-Therapie bei Rezidiv (Operation nach erfolgloser Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie)
- Komplikationen der Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie mit Ulzerationen, Nekrosen, Inkontinenz
- Lokal fortgeschrittene Tumoren mit Infiltration des Sphinkters

Vergrößerte inguinale Lymphknoten bedürfen einer histologischen Klärung, da die Vergrößerung ebenfalls reaktiv bedingt sein kann. Gegebenenfalls kann hier auch eine Bildgebung mittels PET-CT helfen. Nur bei histologisch bestätigtem Befall ist eine radikale Dissektion der inguinalen und femoralen Lymphknoten erforderlich. Eine systematische inguinale oder iliakale Lymphadenektomie vor einer Radiochemotherapie oder im Rahmen einer Salvage-Operation wird standardmäßig nicht durchgeführt.

Radiochemotherapie

Die Strahlendosis für Primärtumor und lokoregionärem Lymphabfluss beträgt zunächst 45–50,4 Gy und wird in Einzeldosen von 1,8 Gy/Tag verabreicht. Bei größeren Tumoren (> 2 cm) oder Lymphknotenbefall wird zudem eine kleinvolumige Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) der Tumorregion und gegebenenfalls von pathologischen Lymphknoten mit 5,4–9 Gy (ebenfalls 1,8 Gy/Tag) empfohlen. Die Dosis im Bereich befallener Lymphknotenstationen sollte kumulativ 55–60 Gy betragen.

Die etablierten Chemotherapie-Regime beginnen simultan zur Strahlentherapie an Tag 1. Zuvor ist eine Portanlage für die kontinuierliche 5-FU Therapie über 24 Stunden erforderlich. Bei reduziertem Allgemeinzustand oder zu hoher Toxizität kann eventuell eine 5-FU-Monotherapie durchgeführt werden.

Kuratives Therapiekonzept:

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
5-FU	800	24 Stunden Infusion	1–5, 29–33
Mitomycin	10	intravenös	1, 29
Radiatio	1,8 Gy/Tag	Gesamtdosis 50 Gy	Beginn Tag 1

Indikation: Kurativ intendierte Radiochemotherapie.

- Eine Reevaluation des Lokalbefundes sollte 6–8 Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie erfolgen. Eine definitive Bewertung sollte nach neueren Daten jedoch erst nach 6 Monaten stattfinden. Ein nach diesem Zeitpunkt persistierender Tumor stellt eine Indikation zur abdomino-perinealen Exstirpation dar. Bei Tumorrezidiv

nach primärer Radiochemotherapie kann die abdomino-perineale Exstirpation in kurativer Absicht als Salvage-Therapie erfolgen.

- Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen außerhalb des initialen Behandlungsfeldes können einer Radiochemotherapie zugeführt werden.
- Bei lokalem Tumorrezidiv und allgemeiner Inoperabilität kann eine Stenose, gegebenenfalls durch Laserbehandlung oder Kryochirurgie, verhindert werden.
- Bei Inkontinenz oder hochgradiger Stenose ist die Anlage eines Kolostomas häufig unumgänglich.

Palliative Therapie

Das metastasierte Analkarzinom ist selten, so dass es insgesamt wenig Daten bezüglich der medikamentösen palliativen Chemotherapie gibt. Für eine 5-FU/Cisplatin-haltige Chemotherapie konnte ein medianes Überleben von ca. 34 Monaten gezeigt werden.

FUP-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
5-FU	800	24 Stunden Infusion	1–5
Cisplatin	100	intravenös	1 oder 2

Wiederholung Tag 29 mit Zyklus 2.

Da die Therapie mit Cisplatin hochemetogen und toxisch ist, kann eine Aufspaltung der Dosis auf 50 mg/m² an Tag 1 und 8 erfolgen. 5-FU kann auch durch Capecitabin 2 × 850 mg/m²/Tag (Tag 1–14, Wiederholung Tag 22) ersetzt werden.

Auch für Taxol konnte eine Wirksamkeit entweder im Rahmen einer Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin gezeigt werden.

TIP-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Taxol	175 mg	3 Stunden Infusion	1
Cisplatin	75	1 Stunde Infusion	1

Wiederholung Tag 22 mit Zyklus 2.

Taxol Mono-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Taxol	220 mg	3 Stunden Infusion	1

Wiederholung Tag 22 mit Zyklus 2.

In Analkanalkarzinomen ist der EGF-Rezeptor stark exprimiert. In einzelnen Fällen konnte bei KRAS-Wildtyp Patienten eine partielle Remission bzw. Krankheitsstabilisierung durch den Einsatz von Cetuximab als Monotherapie oder in Kombination mit Irinotecan erreicht werden. Beide Substanzen sind in Deutschland für diese Indikation jedoch nicht zugelassen. Erste Berichte zeigen vielversprechende Daten auch für Nivolumab.

Im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten kann im Einzelfall die Durchführung einer Lebermetastasenchirurgie, Radiofrequenzablation oder einer intraarteriellen Chemotherapie von Lebermetastasen überprüft werden.

Nachsorge

Bei primär kurativer Therapie und Sphinktererhaltung findet in den ersten drei Jahren eine proktologische und endosonographische Nachsorge alle drei Monate zur Frühentdeckung von Lokalrezidiven und Lymphknotenmetastasen statt, später dann halbjährliche Kontrollen. Neben der Bestimmung der Tumormarker kann eine Fernmetastasierung mittels Röntgen-Thorax und Abdomensonographie eventuell frühzeitig erkannt werden. Da lokoregionäre Rezidive häufiger auftreten, wird in den ersten drei Jahren ein jährliches CT-Thorax/Abdomen/Becken bzw. Becken-MRT empfohlen.

Literatur

- Alcindor T. *Activity of paclitaxel in metastatic squamous anal carcinoma*. Int J Colorectal Dis 2008; 23: 717.
- Beal KP, Wong D, Guillem JG et al. *Primary adenocarcinoma of the anus treated with combined modality therapy*. Dis Colon Rectum 2003; 46: 1320–1324.
- Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA et al. *Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups*. Eur J Cancer 2003; 39: 45–51.
- Das P, Crane CH, Ajani JA. *Current treatment for localized anal carcinoma*. Curr Opin Oncol 2007; 19: 396–400.
- Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al. *Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Eur J Surg Oncol 2014; 40: 1165–1176.
- Lukan N, Ströbel P, Willer A et al. *Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status*. Oncology 2009; 77: 293–299.
- Papagikos M, Crane CH, Skibber J et al. *Chemoradiation for adenocarcinoma of the anus*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 669–678.
- Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. *Carcinoma of the anal canal*. N Engl J Med 2000; 342: 792–800.
- Shridhar R, Shibata D, Chan E et al. *Anal cancer: current standards in care and recent changes in practice*. CA Cancer J Clin 2015; 65: 139–162.
- Wittekind C (Hrsg.). *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage, Wiley VCH Verlag, Weinheim 2017.

8.9 Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts

Definition/Ätiologie

Neuroendokrine Tumoren (NET) haben Ihren Ursprung im Neuroektoderm der Neuralleiste. Diese Zellen findet man in diversen Organen wie im Magen-Darm-Trakt, dem Pankreas und dem Bronchialsystem. Die aus diesen Zellen im Magen-Darmtrakt entstehenden Tumoren werden als gastroenteropankreatische Neoplasien bezeichnet. Die Inzidenz liegt bei 2 Fällen pro 100 000 Einwohner mit einem Altersgipfel zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Insgesamt ist die Inzidenz steigend. Meist treten diese Tumoren sporadisch auf, selten im Rahmen des MEN 1-Syndroms (v. a. bei Foregut-Tumoren, MEN = multiple endokrine Neoplasie). Bei Erstdiagnose sind bereits 11–22 % der Patienten metastasiert.

Einteilung

1. Einteilung nach Lokalisation

Lokalisation	Organsystem	Prognose
Foregut	Bronchus, Pankreas, Magen, Duodenum bis Treitz-Band, Gallenblase, Leber	5-Jahresüberleben: 45 %
Midgut	Jejunum, Ileum, Appendix, proximales Kolon	5-Jahresüberleben: 60 %
Hindgut	Kolon ab linker Flexur, Rektum	5-Jahresüberleben: 70 %

Neuroendokrine Tumoren des Magens

Die gastralen neuroendokrinen Tumore machen ca. 20–25 % aller neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes aus. In der Regel finden sich gut differenzierte neuroendokrine Tumore, die meisten beruhen auf einer Proliferation von „enterochromaffin-like“ (ECL) Zellen der Mukosa. Daneben gibt es Gastrin-produzierende, Somatostatin-produzierende und Serotonin-produzierende Tumore.

Typ 1:

- Häufigkeit: ca. 70–80 % aller Fälle, Frauen > Männer, 50–60 Jahre
- Assoziation: chronisch atrophe (Typ A)-Gastritis, perniziöse Anämie
- Zusätzliche Befunde: Hypergastrinämie, Hypochlorhydrie
- Lokalisation: Korpus/Fundus, meist < 1 cm, multipel auftretend, Mukosa/Submukosa
- Differenzierung: meist hoch differenziert G1, benigne; sehr selten niedrig maligne
- Meist hormonell inaktiv
- Metastasen in der Regel erst bei > 2 cm: bei 2–5 % aller Tumore

Therapie:

- Tumore < 1 cm: endoskopische Überwachung 1 × Jahr
- Tumore > 1 cm und weniger als 6 Tumore können endoskopisch abgetragen werden und haben eine exzellente Prognose
- Bei Tumoren > 1 cm und mehr als 6 Tumoren wird eine Antrektomie oder eine lokale Exzision aller zugänglichen Läsionen empfohlen
- Bei Malignität partielle oder totale Gastrektomie

Typ 2:

- Häufigkeit: ca. 5–6 % aller Fälle, Frauen = Männer, 50–60 Jahre
- Assoziation: MEN 1 und Zollinger-Ellison Syndrom
- Zusätzliche Befunde: Hypergastrinämie, Hyperazidität
- Lokalisation: Korpus/Fundus, oft 1–2 cm, multipel auftretend, Mukosa/Submukosa
- Differenzierung meist G1–G2
- Metastasen in der Regel erst bei > 2 cm: dann bei bis 30 % aller Tumoren

Therapie:

- wie Typ 1

Typ 3:

- Häufigkeit: ca. 15–20 % aller Fälle, Männer > Frauen, 50–60 Jahre
- Assoziation: keine
- Hormonell inaktiv
- Lokalisation: jede Lokalisation, häufig > 2 cm, solitär
- Differenzierung: häufig G3
- Gastrinspiegel normal, gastraler pH normal
- Metastasen in der Regel erst bei > 2 cm: dann bis 50 %

Therapie:

- Subtotale Magenresektion wie bei Adenokarzinomen, gegebenenfalls Gastrektomie und Lymphadenektomie

Einteilung nach biologischem Verhalten:

Benigne

- Beschränkt auf Mukosa und Submukosa
- Keine Angioinvasion
- < 1 cm
- Hormonell inaktiv
- Bei Typ A Gastritis oder MEN 1

Maligne/aggressiv

- Invasion der Muscularis propria
- Angioinvasion
- > 1 cm
- Hohe Mitoserate
- Sporadisch

Neuroendokrine Tumoren des Duodenums

Die duodenalen neuroendokrinen Tumore machen ca. 2–3 % aller neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes aus. Meist sind es Gastrinome gefolgt von Somatostatintomen, nicht hormonell aktiven Serotonin-produzierenden Tumoren, gangliozytische Paragangliome und neuroendokrine Karzinome. Häufig handelt es sich um Tumore einer Größe von 1–2 cm mit Beschränkung auf die Mukosa und Submukosa. Trotzdem weisen bis zu 50 % regionale Lymphknotenmetastasen auf. Lebermetastasen finden sich in bis zu 10 % der Fälle. Bei 90 % der Patienten treten die Läsionen solitär auf, im Falle einer Multifokalität (10 %) sollte immer eine MEN 1 ausgeschlossen werden. 90 % der Tumoren sind hormonell inaktiv.

Therapie:

- < 1 cm endoskopische Entfernung bei G1
- 1–2 cm endoskopisch oder chirurgische Resektion bei G1, bei G2 und G3 chirurgische Resektion

- > 2 cm chirurgische Resektion jeglicher Differenzierung

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

a. Insulinom

- Häufigkeit: 40–70 % aller neuroendokrinen Tumore des Pankreas
- Altersgipfel: 30. bis 60. Lebensjahr
- Lokalisation: gesamtes Pankreas
- In 10 % multipel auftretend
- Symptome: siehe Tabelle 8.9.1
- Therapie: Enukleation bei solitärem, lokalisiertem und sporadischem Tumor, selten Resektion bei malignen Tumoren, bei MEN 1-Syndrom sollte eine Pankreasfreilegung mit Enukleation oder Resektion erfolgen

b. Gastrinom

- Häufigkeit: 10–20 % aller neuroendokrinen Tumore des Pankreas
- Altersgipfel: 30. bis 50. Lebensjahr
- Lokalisation: meist Pankreaskopf, meist > 2 cm groß
- Oft maligne, Metastasierung bei Tumor > 2 cm: > 50 % Lymphknoten-Metastasen und > 10 % Lebermetastasen
- Symptome siehe Tabelle 8.9.1
- Therapie: wenn möglich Operation, ansonsten Protonenpumpenblocker

c. Nichtfunktionelle Tumoren

- Häufigkeit : 15–35 % aller neuroendokrinen Tumore des Pankreas
- Altersgipfel: 50. bis 60. Lebensjahr
- Lokalisation: 2–25 % multipel, Pankreaskopf 40–80 %, meist > 5 cm, > 60 % maligne
- Therapie: wenn möglich Operation

Neuroendokrine Tumoren des Appendix

- Gute Prognose, erst ab einer Größe von > 2 cm mit Gefahr der Lymphknotenmetastasierung
- Appendektomie bei Tumoren < 2 cm, bei größeren Tumoren Hemikolektomie rechtsseitig

Neuroendokrine Tumoren des Ileums/Jejunum

- Häufig multipel auftretend und maligne
- Bei Diagnose meist > 2 cm, Gefahr der Lymphknoten-Metastasierung (> 2 cm 85 % mit Lymphknoten-Metastasen)
- Radikale Resektion nach onkologischen Prinzipien

Neuroendokrine Tumoren des Kolons und Rektums

- Neuroendokrine Tumore des Kolons (exklusive Rektum) sind selten, aber prognostisch ungünstig, häufig niedrig differenzierte Karzinome

Tab. 8.9.1: Hormonaktive Tumoren und deren Symptome. Abkürzungen: MEN, multiple endokrine Neoplasie; VIP, vasoaktives intestinales Peptid; PP, *pancreatic polypeptide*; GRF, *growth hormone-releasing factor*.

Tumor/Hormon	Symptome	MEN	Malignität	Lokalisation
Karzinoid/ <i>Serotonin, Tachykinine, Kallikrein, Prostaglandine, Histamin, Dopamin, 5-Hydroxytryptophan</i>	Flush 85–90 %, intermittierender schmerzhafter Subileus, Diarrhoen 80 %, Endokardfibrose 30–35 % mit Rechtsherzinsuffizienz, bronchiale Obstruktion 10 %, Teleangiektasien 25 %, pellagraartige Hautveränderungen	Selten	90 %	Dünndarm und Appendix (70 %), Pankreas (5 %), Lunge (10 %), selten Magen, Kolon, Rektum Ein klinisch evidenten Karzinoid-Syndrom tritt erst bei ausgedehnter Lebermetastasierung auf
Insulinom/ <i>Insulin</i>	Whipple Trias: Hypoglykämie unter Nahrungskarenz, autonome Syndrome, Besserung der Symptome unter Glukosezufuhr	4–5 %	5–10 %	Pankreas (99 %)
Gastrinom/ <i>Gastrin</i>	Zollinger-Ellison Syndrom mit peptischen Ulzera v. a. postbulbär und im Jejunum, Diarrhoen und Abdominalschmerzen (0,1 % aller Patienten mit Ulcera duodeni)	20–25 %	60–80 %	Pankreas (30 %), Duodenum (60 %), andere (10 %)
VIPom/ <i>VIP</i>	Werner-Morrison-Syndrom mit wässrigen sekretorischen Diarrhoen, Hypokaliämie und Achlorhydrie	6 %	80–90 %	Pankreas (90 %)
Glukagonom/ <i>Glukagon</i>	Nekrotisierendes wanderndes Exanthem, Diabetes mellitus, Kachexie, thromboembolisches Geschehen	1–20 %	> 70 %	Pankreas (95 %)
Somatostatinom/ <i>Somatostatin</i>	Cholezystolithiasis, Diabetes mellitus, Steatorrhoe, Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust	45 %	> 50 %	Pankreas (55 %), Duodenum/Jejunum(44 %)
PPoma/ <i>pankreatisches Polypeptid</i>	Abdominalschmerz, Gewichtsverlust, Diarrhoen	18–44 %	> 60 %	Pankreas (100 %)
GRFom/ <i>growth hormone releasing factor</i>	Akromegalie	16 %	50 %	Pankreas (30 %), Lunge (50 %), Dünndarm (10 %), andere (10 %)

- Vor allem im Zökum, radikale Resektion nach chirurgischen onkologischen Prinzipien der Adenokarzinome
- Neuroendokrine Tumore des Rektums sind häufiger, eher gut differenziert, bei Diagnose eher kleinere Tumoren, bessere Prognose, Tumoren bis 2 cm werden exzidiert, größere Tumoren werden radikal reseziert

2. Einteilung nach Hormonproduktion

- 2/3 hormonell inaktiv
- 1/3 der gut differenzierten G1 und G2-Tumore sind hormonell aktiv. Eine Besonderheit stellt das sogenannte Karzinoid-Syndrom dar, welches im Folgenden ausführlicher ausgeführt wird.

Karzinoid-Syndrom

Beim sogenannten Karzinoid-Syndrom handelt es sich um einen Symptomkomplex, welcher durch verschiedene humorale Faktoren wie biogene Amine, Prostaglandine und Polypeptide von gut bis mäßig differenzierten (G1–G2) neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes und der Lunge ausgelöst wird. Die Symptome des Karzinoid-Syndroms sind in der Tabelle 8.9.2 aufgeführt. Wichtig ist, dass ein Karzinoid-Syndrom bei intestinalen Karzinoiden erst bei signifikanter Lebermetastasierung auftritt, da bioaktive Mediatoren aus den Lebermetastasen in die systemische Zirkulation freigegeben werden müssen, während intestinal von Primärtumor gebildete Mediatoren durch Abbau in der Leber nicht systemisch wirksam werden. Innerhalb des Gastrointestinaltraktes haben Karzinoide in 45 % im Dünndarm (v.a. Ileum) ihren Ursprung, gefolgt von Rektum (20 %), Appendix (16 %), Kolon (11 %) und Magen (7 %). Das klassische episodische Flushing mit Rötung der Haut, welches plötzlich auftritt und 30 Sekunden bis 30 Minuten anhält, manifestiert sich meist im Gesicht, Nacken und oberen Brustraum. Diese Symptomatik tritt vor allem bei hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms auf. Magenkarzinoide manifestieren sich häufiger als juckendes, scharf begrenztes fleckiges Erythem im Gesicht und Nacken (siehe Farbtafeln 13.32 und 13.33). Als Differentialdiagnose des Flush sind neben dem Karzinoid-Syndrom das Mastozytose-Syndrom, Phäochromozytome, die Basophilenleukämie, Alkoholmissbrauch sowie medikamentöse Ursachen zu nennen.

Hormonaktive Tumoren und deren Symptome siehe Tabelle 8.9.1 und Tabelle 8.9.2.

Tab. 8.9.2: Klinik des Karzinoid-Syndroms.

Organ	Symptom	Häufigkeit [%]	Mediator
Haut	Flushing	85–90	Kinine, Histamine
	Teleangiektasien	25	Kinine, Histamine
	Pellagra	7–10	Gesteigerter Tryptophan-Metabolismus
Gastrointestinaltrakt	Diarrhoe/Krämpfe	70–80	Serotonin
Herz	Endokardfibrose mit Rechts Herzinsuffizienz	50	Serotonin
Respiratorischer Trakt	Bronchokonstriktion	10–20	Unklar

3. Einteilung nach WHO-Klassifikation (2010)

Unterschieden werden neuroendokrine Tumoren (NET, G1, G2) von neuroendokrinen Karzinomen (NEC, G3, klein- oder großzelliges Karzinom).

- Neuroendokrine Tumoren (NET): G1 und G2, gut differenziert, Ki67-Index und Mitoserate < 20 %, langsam wachsend und spät metastasierend
- Neuroendokrine Karzinome (NEC): G3, schlecht differenziert, Ki67-Index und Mitoserate > 20 %, schnell wachsend, schlechte Prognose: In letzter Zeit wird der sogenannte Subtyp G3 unterschieden, hierbei handelt es sich um einen gut differenzierten Tumor mit Ki67 > 20 % (sog. NET-G3)

Klinik

- Symptomatik je nach hormoneller Aktivität (siehe Tab. 8.9.1, Tab. 8.9.2 und Karzinoïd-Syndrom)
- Schmerzen bei intermittierenden Dünndarmverschlüssen
- Häufig werden gastrale, duodenale und rektale neuroendokrine Tumoren im Rahmen der Endoskopie als Zufallsdiagnose vorgefunden
- Schmerzen bei Metastasierung

Diagnostik

- Anamnese, klinische Hinweise für hormonelle Aktivität?
- Bei Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas (insbesondere Gastrinom, Insulinom) sollte bei positiver Familienanamnese an ein MEN 1-Syndrom (MEN 1: primärer Hyperparathyreoidismus, neuroendokrine Tumore des Pankreas, Hypophysentumore) gedacht werden.
- Körperliche Untersuchung
- Chromogranin A und Neuronen-spezifische Enolase
- **Karzinoïd-Syndrom:** 5-Hydroxyindolessigsäure (HIES) im angesäuerten 24 Stunden Sammelurin (Referenzbereich: 2–9 mg/24 Stunden; zweimalig durchführen, Spezifität und Sensitivität > 90 %); Erhöhung der 5-Hydroxyindolessigsäure Ausscheidung durch Cumarine, Nikotin, Paracetamol, Melphalan, Phenobarbital, Nüsse und Zitrusfrüchte. Serotonin im Serum bei begründetem Verdacht auf neuroendokrine Tumoren; Normwert: 100–300 ng/ml (störanfällig z. B. durch Lyse von Thrombozyten bei der Blutabnahme)
- **Insulinom:** Screening: Nüchtern-Insulin/Glukose Ratio > 0,3 (IU/ml/mg %) Diagnose: 48–72 Stunden Fastentest (Glukose < 40 mg/dl, Insulin > 6 IU/ml, Proinsulin > 10 pmol/l und C-Peptid > 0,6 ng/ml bestätigen die Diagnose bei 96 % der Patienten). Ausschluss: Hypoglycaemia factitia (Plasma-C-Peptid, Proinsulin, Sulfonharnstoff im 24 Stunden Sammelurin)
- **Gastrinom** (Zollinger-Ellison Syndrom): Screening: Nüchtern-Gastrinspiegel > 100 pg/ml und Hyperazidität (Magensaft pH-Wert < 2,5)
cave – Gastrinspiegel können auch erhöht sein bei:
 - Therapie mit Protonenpumpenhemmern (sind 1 Woche vorher abzusetzen)
 - Hypochlorhydrie
 - Magenausgangsstenose

- *Helicobacter pylori* Infektion
- atrophischer Gastritis
- chronischer Niereninsuffizienz

Diagnose: Nüchtern-Gastrin Spiegel > 500 pg/ml. Im Graubereich zwischen 100–500 pg/ml sollte ein Sekretintest durchgeführt werden. Durchführung des Sekretintestes: Gabe von 2 E Sekretin/kg Körpergewicht, dann Blutentnahmen nach 2, 5, 10, 15 und 30 Minuten, zuvor 2 × Basalwert. Falls Verdoppelung des Gastrinwertes oder Anstieg auf > 200 pg/ml kann die Diagnose eines Gastrinoms gestellt werden

- EKG, Abdomen-Sonographie, Echokardiographie
- Endoskopie je nach Lokalisation mit ÖGD (Ösophagogastroduodenoskopie), Koloskopie, Rektoskopie, Push-Enteroskopie, Doppel-Ballon-Enteroskopie, Kapselendoskopie, Endosonographie
- CT-Thorax und Abdomen
- G1 und G2 Tumoren exprimieren häufig Somatostatin-Rezeptoren, die mittels ⁶⁸Ga-DOTATOC oder ⁶⁸Ga-DOTATATE Positronenemissions-Tomographie oder Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SSRS) nachweisbar sind; G3 Tumoren exprimieren keine Somatostatin Rezeptoren

Therapie

Manche Tumoren zeigen einen extrem geringen Progress und langen spontanen Verlauf. Dies muss in die Therapieplanung einbezogen werden. Aufgrund der geringen Inzidenz und der sehr großen Heterogenität der Tumoren ist die Datenlage eingeschränkt.

Lokalisiertes Stadium

Endoskopische Resektion möglich, falls onkologisch sinnvoll (siehe einzelne Organsysteme). Ansonsten ist als Standard die chirurgische Exstirpation als kurativer Ansatz mit R0-Resektion (gegebenenfalls mit radikaler Lymphadenektomie) zu sehen. Die Operation kann auch bei Fernmetastasen möglich sein, sofern diese komplett resektabel sind.

Nach R0-Resektion eines neuroendokrinen Karzinoms (G3) sollte eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid durchgeführt werden. Bei G1 und G2-Tumoren erfolgt keine adjuvante Therapie.

Nicht-resektables, lokal fortgeschrittenes oder fernmetastasiertes Stadium

Je nach Tumorhistologie und Grading, hormoneller Aktivität, Lokalisation und Ausbreitung kommen verschiedene Therapiestrategien in Frage. Letztlich muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz die Behandlungsstrategie festgelegt werden. Mögliche Therapiestrategien (alleine oder in Kombination einzelner Verfahren) sind:

- 1 Operation
- 2 Symptomatische Therapie
- 3 Antiproliferative (symptomatische) Therapie mit Somatostatinanaloga
- 4 Lokal ablative Therapieverfahren neuroendokriner Lebermetastasen
- 5 Palliative Chemotherapie und molekular zielgerichtete Therapien
- 6 Radionuklidtherapie
- 7 Gegebenenfalls Strahlentherapie

1 Operation

- Indikation zum Tumordebulking bei Karzinoid-Syndrom bzw. lokaler Obstruktion in der Palliativtherapie überprüfen
- Auch bei langjährigem Verlauf ist eine Operationsindikation immer wieder zu prüfen

2 Symptomatische Therapie

Karzinoid-Syndrom:

Somatostatin-Analoga (SSA)

- Wirkung: 1. Hemmung der Freisetzung von Mediatoren
2. Antiproliferativ (PROMID-Studie)
- Substanzen:
 - (a) Octreotid (Sandostatin®): 50–500 µg 2–3 × pro Tag (Injektion s.c.) mindestens über 6 Wochen, mittlere Dosis (3 × 200 µg/Tag), Dosissteigerung je nach Ansprechen (maximale Dosis 1500 µg/Tag).
 - (b) Octreotid LAR: 10–30 mg alle 4 Wochen als intramuskuläre Injektion.
 - (c) Lanreotid: 60–120 mg s.c. alle 4–6 Wochen.

Octreotid und Analoga haben auch einen wachstumshemmenden Effekt auf die Tumoren (siehe unten). In knapp 50 % der Patienten mit Karzinoid-Syndrom kann eine Symptombefreiung erzielt werden, bei 30 % eine deutliche Besserung. 2017 wurde Telotristat (3 × 250 mg/Tag) als Hemmstoff der Tryptophan-Hydroxylase zur Therapie der Diarrhoen beim Karzinoid-Syndrom zugelassen.

Gastrinom:

- Protonenpumpenhemmer: Beginn meist mit 3 × 40 mg Omeprazol/Esomeprazol; gegebenenfalls Steigerung
- Nur selten: Somatostatin-Analoga (SSA) indiziert

Insulinom:

- Diazoxid 2 × 50 mg bis 3 × 100 mg
- Vermeidung von Hypoglykämien
- Somatostatin-Analoga (SSA) bei persistierender endokriner Symptomatik

3 Antiproliferative (symptomatische) Therapie mit Somatostatinanaloga

Substanzen:

- (a) Octreotid (Sandostatin®): 50–500 µg 2–3 × pro Tag (Injektion s.c.) mindestens über 6 Wochen, mittlere Dosis (3 × 200 µg/Tag), Dosissteigerung je nach Ansprechen (maximale Dosis 1500 µg/Tag).
- (b) Octreotid LAR: 10–30 mg alle 4 Wochen als intramuskuläre Injektion. Die sogenannte PROMID Studie zeigte, dass durch Octreotid LAR 30 mg bei Midgut-NET (G1/G2) die Zeit bis zur Progression (mit 14,3 Monaten *versus* 6 Monaten in der Placebo Gruppe) verlängert werden konnte.
- (c) Lanreotid: 60–120 mg s.c. alle 4–6 Wochen. Clarinet-Studie: Lanreotid in einer Dosis von 120 mg alle 4 Wochen s.c. konnte den in der PROMID Studie belegten Benefit bestätigen. Es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass das Wachstum

funktionell nicht aktiver, pankreatischer neuroendokriner Tumoren gehemmt und damit das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert wird.

Indikation:

- Metastasierte, nicht resektable intestinale G1/G2 neuroendokrine Tumore und pankreatische neuroendokrine Tumore (bei mehr als 25 % Tumorwachstum in 12 Monaten)
- Bei allen hormonell aktiven neuroendokrinen Tumoren

Nebenwirkungen:

- Häufig Rötung, Schmerz an Injektionsstelle
- Übelkeit, Erbrechen
- Meteorismus
- Diarrhoen
- Cholezystolithiasis und Cholezystitis
- Selten Pankreatitis oder Hepatitis
- Folsäuremangel
- Hyperglykämie

Eine Reduktion der endokrinen Symptomatik tritt bei ca. 80 % der Patienten unter Octreotidgabe ein.

4 Lokal ablativ Therapieverfahren neuroendokriner Lebermetastasen

Immer prüfen, ob eine R0-Resektion operativ möglich ist, ansonsten:

Radiofrequenzablation (RFA)

Indikation:

- Kurativ nicht operable Lebermetastasen und/oder medikamentös nicht beherrschbare hormonelle Symptomatik; Progress der Erkrankung mit Verdrängung. *Cave:* Radiofrequenzablation unter Octreotidschutz durchführen.

Eine Karzinoid-Krise kann im Rahmen einer Operation oder aber eines lokal ablativen Verfahrens wie RFA oder TACE ausgelöst werden. Dies geschieht durch eine Freisetzung von biologisch aktiven Mediatoren aus dem Tumor durch Zerstörung des Tumorgewebes. Dies geht vor allem mit einer ausgeprägten Hypotension einher und kann potenziell lebensbedrohlich sein. Vor operativen oder lokal ablativen Eingriffen sollte Octreotid (300–500 µg) intravenös oder subkutan 1 Stunde vor dem Eingriff verabreicht werden. Inwieweit H1 und H2 Blocker und/oder Kortison einen protektiven Effekt haben, ist unklar. Sollte trotz Octreotidschutz eine Karzinoid-Krise mit Hypotension auftreten, sollte zunächst nochmals 500–1000 µg Octreotid intravenös verabreicht werden und dann eine kontinuierliche Infusion mit 50–200 µg Octreotid/ Stunde angeschlossen werden.

Transarterielle Chemoembolisation (TACE) von Lebermetastasen mit Lipiodol und Epirubicin oder Doxorubicin

Indikation:

- Kurativ nicht operable Lebermetastasen
- Medikamentös nicht beherrschbare hormonelle Symptomatik
- Progress der Erkrankung mit Verdrängung

Kontraindikation:

- Pfortaderthrombose bzw. hepatofugaler Fluss
- Quick-Wert < 40 %, Bilirubin > 3 mg/dl (relative Kontraindikation)
- Hepatorenales Syndrom
- Okklusion intra- oder extrahepatischer Gallenwege
- Myelodepression
- Floride Infektion

Präinterventionell: Alle Patienten mit Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren erhalten eine Prophylaxe zur Suppression der Hormonausschüttung (siehe oben, Abschnitt Radiofrequenzablation). Ergebnis: Das 5-Jahresüberleben liegt bei bereits fortgeschrittener Tumorerkrankung unter TACE bei 54 %.

5 Chemotherapie und molekular zielgerichtete Therapien

A. Chemotherapie

I. Metastasierte G1/G2 neuroendokrine Tumoren des Pankreas und G2 intestinale neuroendokrine Tumoren

Midgut und Hindgut neuroendokrine Tumoren sind nur sehr eingeschränkt Chemotherapie-empfindlich. Seit Einführung von Sunitinib und Everolimus hat die Chemotherapie an Bedeutung verloren. Bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (G1/G2) liegen die Ansprechraten der Chemotherapie (Streptozotocin/5-FU; Streptozotocin/Doxorubicin) bei 40 % und bei intestinalen neuroendokrinen Tumoren bei 10–15 %. Für Temozolomid in Kombination mit Capecitabin wurden bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren Ansprechraten bis 70 % beschrieben. Vorteil der zuletzt genannten Kombination ist die gute Verträglichkeit. Allerdings ist diese Kombination nicht offiziell in Deutschland zugelassen.

Indikation: G1/G2 neuroendokrine Tumoren des Pankreas und auch, mit Einschränkung, G2 intestinale neuroendokrine Tumoren. Bei G1 differenzierten intestinalen neuroendokrinen Tumoren ist die Applikation einer Chemotherapie nicht erfolgsversprechend. Vorher sollte ein Tumorprogress (Wachstum > 25 % der Haupttumor-masse innerhalb von 12 Monaten) nachgewiesen sein und/oder durch andere Therapieoptionen nicht kontrollierbare tumorbedingte Symptome bestehen.

Streptozotocin/5-FU-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Streptozotocin	500	i.v.	1–5
5-FU	400	i.v.	1–5

Wiederholung alle 6 Wochen.

Streptozotocin/Doxorubicin

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Streptozotocin	500	i.v.	1–5
Doxorubicin	50	1 Stunde Infusion i.v.	1 und 22

Wiederholung alle 6 Wochen.

Cave: maximale kumulative Dosis von Doxorubicin: 500 mg.

Temozolomid/Capecitabin

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Temozolomid	150–200	p.o.	10–14
Capecitabin	1500 mg/m ² , verteilt auf 2 Gaben	p.o.	1–14

Wiederholung Tag 28.

Cave: Temozolomid und Capecitabin sind für diese Indikation nicht zugelassen.

II. Metastasierte neuroendokrine Karzinome G3

Hierbei handelt es sich um sehr aggressiv wachsende Tumoren mit hoher Proliferationsrate, biologisch sind diese Tumoren mit den kleinzelligen Bronchialkarzinomen zu vergleichen. Diese Tumoren haben eine schlechte Prognose mit einer 2-Jahresüberlebensrate von 20 %.

In der Regel werden diese Tumoren mit Cisplatin in Kombination mit Etoposid therapiert. Cisplatin kann durch Carboplatin (AUC6) ersetzt werden.

Cisplatin/Etoposid-Schema

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Etoposid	100	1 Stunde i.v.	1–3
Cisplatin	45	1 Stunde i.v.	2, 3

Wiederholung Tag 22 mit 2. Zyklus.

Als Zweitlinientherapie kommt eine Monotherapie mit Topotecan oder eine Kombinationstherapie nach dem FOLFIRI oder FOLFOX6-Schema (siehe Kap. 8.7) in Frage.

Topotecan Monotherapie

Substanz	Dosis (mg/m ² /Tag)	Applikationsform	Therapietage
Topotecan	1,5	30 Minuten i.v.	1-5

Wiederholung Tag 21 mit 2. Zyklus.

B. Molekular zielgerichtete Therapien**1. Sunitinib:**

- Orale Multityrosinkinase-Inhibitor (Sutent®: 37,5 mg/Tag p.o.)
- In Zulassungsstudie Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 5,5 Monaten (Placebo) auf 11,1 Monate (Verum)
- Indikation: metastasierte, G1-2 differenzierte pankreatische neuroendokrine Tumore
- Nebenwirkungen: Diarrhoen, Übelkeit und Erbrechen, Fatigue

2. Everolimus (Afinitor®):

- mTOR-Antagonist (10 mg/Tag p.o.)
- In Zulassungsstudie Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 4,6 Monaten auf 11 Monate
- Indikation: metastasierte, G1-2 differenzierte pankreatische oder intestinale neuroendokrine Tumore
- Nebenwirkungen: Infektanfälligkeit, Stomatitis, Knochenmarkdepression, Hypertonie, Thromboembolien, Hyperlipidämie, Nausea, Diarrhoen, Ödeme

Mehr und mehr werden die Standard-Chemotherapien durch molekular zielgerichtete Therapien abgelöst.

6 Radionuklidtherapie

Die gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren exprimieren auf ihrer Zelloberfläche Somatostatinrezeptoren. Vor jeglicher Therapieeinleitung sollte bei metastasierten G1 und G2 differenzierten Tumoren entweder eine Somatostatinrezeptor-Szintigraphie oder aber, wenn verfügbar, ein 68-DOTATOC-PET-CT durchgeführt werden.

Nur bei Patienten mit hoher Expression des Somatostatinrezeptors (vorwiegend Subtyp 2 adressiert) sollte die Möglichkeit einer Peptidrezeptor-Radiotherapie (PRSS) an einem geeigneten Zentrum überdacht werden. Zu diesem Zweck wird das spezifische Peptid (TOC) an einen Chelator gekoppelt, der mit einem β -Strahler (z. B. ^{90}Y trium) beladen wird. Das Radionuklid wird dann über den Somatostatinrezeptor in die Zelle aufgenommen und durch die β -Strahlenwirkung erfolgt konsekutiv eine Zerstörung der Tumorzellen (Reichweite im Gewebe 1–4 mm).

Indikation

Bei Progression oder unzureichender Symptomkontrolle durch Somatostatinanaloga kann im Falle einer nachweisbaren Somatostatinrezeptorexpression die Peptidrezeptor-Radiotherapie durchgeführt werden. Ein Sensitizing durch Capecitabin/Temozolomid kann sinnvoll sein. Grundvoraussetzung ist eine nicht operable metastasierte Situation bei G1/G2 GEP-neuroendokrinen Tumoren. Depot Somatostatin-Analoga müssen 6 Wochen vor der Peptidrezeptor-Radiotherapie abgesetzt werden. Die Kreatininclearance sollte $> 40\text{--}50$ ml/Minute sein. Kontraindikationen sind eine schwere Panzytopenie, eine ausgeprägte Leberinsuffizienz oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz. In Studien lag die *time to progression* bei 40 Monaten und das mediane Überleben bei 46 Monaten.

Literatur

- Delle Fave G, Kwkkeboom DJ, Van Cutsem E et al. *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms*. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74–87.
- Yao JC, Shah MH, Ito T et al. *Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors*. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–523.
- Kwккеboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al. *Treatment with the radiolabeled somatostatin analog[^{177}Lu -DOTA0,Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy and survival*. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–2130.
- Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B et al. *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors*. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 120–134.
- Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G et al. *Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms (NEN)*. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 139–143.

Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al. *ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas*. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 186–194.

8.10 Gastrointestinale Stromatumore

Definition/Epidemiologie

- Häufigster mesenchymaler Tumor des Gastrointestinaltraktes
- Charakteristisch ist die Expression der Rezeptor-Tyrosinkinase c-KIT (CD117)
- Bei Frauen und Männern in etwa gleich häufig
- Inzidenz: 10–20 pro eine Million Einwohner und Jahr
- Medianes Erkrankungsalter: Sechstes Lebensjahrzehnt
- Mittlere 5-Jahresüberlebensrate: 70–80 %
- Gastrointestinale Stromatumore sind am häufigsten im Magen (60 %), Dünndarm (30 %), Kolon/Anorektum (< 10 %), sehr selten im Ösophagus (3 %); extraintestinal im Omentum, Mesenterium und Retroperitoneum. Häufigste Metastasierungsorte: Leber (65 %), seltener Peritoneum (20 %), extraabdominelle Lokalisationen (10 %) und Lymphknoten (4–6 %)

Ätiologie/Pathogenese

Pathophysiologische Grundlage bildet die Expression der Typ III-Rezeptor-Tyrosinkinase c-KIT (CD117) auf der Zelloberfläche von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), welche aber auch von zahlreichen anderen Zellen, wie hämatopoetischen Stammzellen, Mastzellen, Melanozyten und Cajal-Zellen exprimiert wird. Der Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen kommt ein zentraler Stellenwert bei der Regulation von Wachstumsprozessen, aber auch bei der malignen Transformation zu. Bei bis zu 85 % der gastrointestinalen Stromatumore findet sich eine aktivierende Mutation der c-KIT Tyrosinkinase (sogenannte *gain-of-function* Mutation), die zu einer Liganden-unabhängigen, permanenten Aktivierung der Tyrosinkinase mit nachfolgend andauerndem Proliferationssignal sowie gleichzeitiger Hemmung der Apoptose führt und somit das Tumorwachstum begünstigt. Die Mutationen finden sich v. a. im Exon 11 (70 %), weniger im Exon 9 (10–15 %) und selten in den Exons 13 und 17. Die kleine Gruppe der c-KIT negativen gastrointestinalen Stromatumore zeigt in ca. 10 % Mutationen des Tyrosinkinase-Rezeptors PDGFR α (*platelet derived growth factor receptor alpha*) in den Exons 18 und 12 oder werden bei fehlender KIT- oder PDGFR α -Mutation als Wildtyp-GIST (ca. 10 %) bezeichnet.

Histologisch unterscheidet man bei gastrointestinalen Stromatumoren spindelzellige (60–70 %), epitheloidzellige (20–30 %) und gemischtzellige Formen. Postuliert wird die Abstammung der gastrointestinalen Stromatumore von den interstitiellen Zellen nach Cajal, Schrittmacherzellen des Magen-Darmtraktes, aber auch eine gemeinsame Herkunft beider Zellformen von einer gastrointestinalen Stammzelle erscheint möglich und könnte die in bis zu 70 % nachweisbare Koexpression des CD34 Proteins erklären.

Symptome/Klinik

Weichgewebstumoren des Gastrointestinaltraktes sind häufig asymptomatisch und werden bis zu einem Drittel zufällig im Rahmen einer Endoskopie, Röntgenuntersuchung oder im Operationspräparat z.B. Appendix nach Appendektomie entdeckt. Unspezifische Symptome (Gewichtsverlust, Übelkeit, Dysphagie) sind so lange führend, bis die Tumoren ulzerieren, bluten (20–50 %) oder so groß werden, dass sie Schmerzen (50–70 %) oder einen Ileus verursachen.

Diagnose

Häufig endoskopische Zufallsdiagnose; bildgebende Untersuchungen vervollständigen den Anfangsverdacht:

- Sonographie
- Endoskopie/Endosonographie (Möglichkeit der bioptischen Sicherung)
- Computertomographie (Ausbreitungsdiagnostik)
- Magnetresonanztomographie (ergänzend v. a. bei rektalem gastrointestinalen Stromatumor)
- FDG-PET (Fluorodesoxyglukose/Positronen-Emissions-Tomographie): Metastasen-nachweis, Rezidivnachweis, Beurteilung eines frühen Therapieansprechens

Aus dem gewonnenen Biopsiematerial ist die Bestimmung des KIT- und PDGFR α -Mutationsstatus bei Tumoren ≥ 2 cm zur Diagnosestellung und weiteren Therapieplanung obligat, denn nicht alle Mutationen sprechen auf eine medikamentöse Tumorthherapie gleich gut an (siehe unten). Zudem ist die Bestimmung der Mitoserate erforderlich (niedrige Mitoserate ≤ 5 pro 50 *high power field* (HPF), hohe Mitoserate ≥ 6 pro 50 HPF), auf der das histopathologische Grading basiert. Da gastrointestinale Stromatumore sehr fragile und gefäßreiche Tumore sind, und in Abhängigkeit ihrer Lokalisation eine endoskopische bzw. endosonographische Punktion technisch schwierig ist, sollte zur Vermeidung einer intraabdominellen Tumorruptur und Tumorzellausbreitung (Impfmetastasen) im Zweifel eine primäre Operation erfolgen.

Therapie

Die Therapieplanung sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen. Häufig handelt es sich um multimodale Ansätze bei der Behandlung der entsprechenden Patienten.

Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie stellt die einzige kurative Therapieoption (bei R0-Resektion) dar und ist somit Therapie der Wahl zur vollständigen Entfernung eines lokalisierten Primärtumors und gegebenenfalls vorhandener Metastasen. Das operative Vorgehen richtet sich sowohl nach Ausmaß als auch nach der Primärlokalisation des gastrointestinalen Stromatumors. Eine generelle Lymphadenektomie wird nicht empfohlen, jedoch sollten vergrößerte Lymphknoten mit entfernt werden. Sollte der Befund so ausgeprägt sein, dass primär eine R0-Resektion nicht erreicht werden kann, sollte der Versuch einer neoadjuvanten Therapie vorgeschaltet werden (siehe unten).

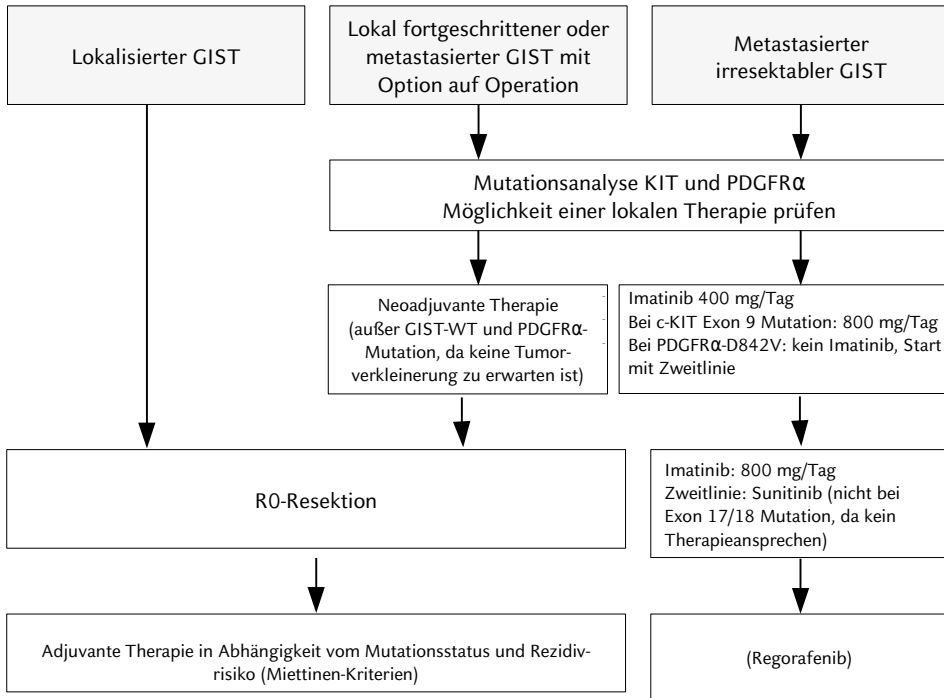


Abb. 8.10.1: Therapiealgorithmus gastrointestinaler Stromatumore (GIST). PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*.

Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie kann zurzeit aufgrund fehlender Daten weder bei inoperablen gastrointestinalen Stromatumoren noch nach R1- oder R2-Resektion empfohlen werden und wird lediglich zur Schmerztherapie bei ossären Metastasen in Betracht gezogen.

Medikamentöse Therapie

Pathophysiologische Grundlagen

Die dauerhafte Aktivierung der Tyrosinkinase c-KIT kann durch medikamentöse Blockierung der ATP-Bindungsstelle in der Kinasedomäne der Tyrosinkinase unterbrochen werden. Der oral applizierbare Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (Glivec®) hemmt neben der c-KIT Tyrosinkinaseaktivität auch die Aktivität des normalen c-abl Genprodukts, des onkogenen Bcr-Abl Fusionsproteins sowie die Tyrosinkinase-Aktivität des *platelet-derived growth factor*-Rezeptors (PDGFR) und führt hierüber zu einer Proliferationshemmung und Apoptoseinduktion.

Adjuvante Therapie

Das Rezidivrisiko der gastrointestinalen Stromatumore nach R0-Resektion hängt maßgeblich von drei Faktoren ab:

- Primärtumorlokalisation
- Tumorgröße
- Mitoserate

Tab. 8.10.1: Rezidiv-Risikoklassifikation für gastrointestinale Stromatumore (GIST), modifiziert nach Miettinen und Lasota (J Semin Diagn Pathol 2006). Abkürzungen: HPF, *high power field*.

Mitosen	Größe	Magen	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rektum
≤ 5/50 HPF	≤ 2 cm	Kein Risiko	Kein Risiko	Kein Risiko	Kein Risiko
	2–5 cm	Sehr niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
	5–10 cm	Niedriges Risiko	Keine Daten	Mittleres Risiko	Keine Daten
	> 10 cm	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
> 5/50 HPF	≤ 2 cm	Kein Risiko	Keine Daten	Hohes Risiko	Hohes Risiko
	2–5 cm	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
	5–10 cm	Hohes Risiko	Keine Daten	Hohes Risiko	Keine Daten
	> 10 cm	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko

Hieraus entwickelten Miettinen und Lasota eine Risikoklassifikation (siehe Tab. 8.10.1), mit deren Hilfe gastrointestinale Stromatumore mit einem sehr niedrigen, niedrigen, mittleren und hohem Rezidivrisiko eingeteilt werden können. Eine adjuvante Therapie ist nach erfolgter R0-Resektion von Tumoren ≥ 2 cm bei mittlerem und hohem Rezidivrisiko in Abhängigkeit vom Mutationsstatus der Tumore indiziert. Für Patienten mit einer Mutation im c-KIT Exon 11, 13, 17 wird eine adjuvante Therapie mit 400 mg/Tag Imatinib, bei c-KIT Mutation im Exon 9 durch schwächeres Ansprechen auf Imatinib mit 800 mg/Tag Imatinib jeweils über 3 Jahre empfohlen. Tumore mit einer PDGFRA-D842V-Mutation im Exon 18 sind resistent gegenüber Imatinib, so dass keine adjuvante Therapie mit Imatinib empfohlen wird. Alle anderen Mutationen werden mit 400 mg/Tag Imatinib über 3 Jahre therapiert. Bei mittlerem Rezidivrisiko sowie GIST-Wildtyp muss eine individuelle Therapieentscheidung zusammen mit dem Patienten getroffen werden. Patienten mit sehr niedrigem und niedrigem Risiko sollten keine adjuvante Therapie erhalten. Im Falle eines postadjuvanten Rezidivs kann abhängig vom Mutationsstatus die Wiederaufnahme der Imatinibtherapie erfolgen. Bei Metastasenresektion mit R0-Status ist eine lebenslange Tyrosinkinase-Inhibitor Therapie erforderlich, um mögliche disseminierte Tumorstammzellen zu kontrollieren.

Neoadjuvante Therapie

Falls initial bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Befund eine R0-Resektion nicht möglich ist, kann im Sinne eines neoadjuvanten Therapieansatzes eine präoperative Therapie mit Imatinib versucht werden und bei günstigem Therapieansprechen gegebenenfalls eine sekundäre Resektion erfolgen. Für die Aussage eines frühen Tumoransprechens ist die Diagnostik mittels PET am sensitivsten. Meist wird die Therapie für 6–12 Monate durchgeführt.

Metastasiertes Tumorstadium

Im metastasierten Stadium wird abhängig vom Mutationsstatus (siehe Tab. 8.10.4) mit Imatinib (Standarddosierung 400 mg/Tag) in der Erstlinientherapie bis zum Auftreten eines Progresses oder intolerabler Nebenwirkungen auf unbestimmte Zeit behandelt. Eine Besonderheit stellt die PDGFR α (D842V) Mutation dar, bei der die gängigen Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib und Sunitinib keinen klinischen Benefit (Resistenzentwicklung!) erbringen. Möglicherweise stellt in dieser Situation Crenolanib zukünftig eine vielversprechende Therapiealternative dar (aktuell: Phase II-Studie).

Die Beurteilung des Therapieansprechens wird mittels bildgebender Verfahren (optional Sonographie, CT, MRT, PET) in Abständen von zunächst drei Monaten durchgeführt, wobei die Intervalle bei gutem Therapieansprechen und stabilem Verlauf gegebenenfalls auf 6 Monate erweitert werden können. Radiologisch ist ein Therapieansprechen mit den gängigen RECIST-Kriterien (*response evaluation criteria in solid tumors*) (siehe Tab. 8.10.2) beim gastrointestinalen Stromatumor nicht sicher zu beurteilen. Verwendet werden die „Choi-Kriterien“ (siehe Tab. 8.10.3), die neben der Tumorgröße auch die Dichte der Läsionen berücksichtigen, da gastrointestinale Stromatumore, trotz Therapieansprechens, durch Einblutung oder Nekrosen an Größe zunehmen können. Eine Dichteminderung im CT, als radiologisches Zeichen eines Verlusts von Tumorgefäßen, korreliert mit einer Reduktion der Stoffwechselaktivität im PET und wird zur Bewertung eines Therapieansprechens mit herangezogen.

Tab. 8.10.2: RECIST-Kriterien (*response evaluation criteria in solid tumors*) Version 1.1. Nach: Eisenhauer EA et al. Eur J Cancer 2009.

1.	Zur Ermittlung der Tumorlast werden maximal 5 Läsionen (2 pro Organ) festgelegt und deren Summe des größten Durchmessers als Ausgangsgröße zum Vergleich des Tumoransprechens herangezogen
2.	Lymphknoten mit einem Querdurchmesser > 15 mm sind als maligne anzusehen, nicht pathologisch sind Lymphknoten mit einer Querachse < 10 mm
3.	Progression: Größenzunahme von $\geq 20\%$ in der Summe oder ≥ 5 mm absolut; neu aufgetretene Läsionen (cave: bei Wechsel des bildgebenden Verfahrens!)

Tab. 8.10.3: Choi-Kriterien, nach Choi H et al. J Clin Oncol 2007.

Komplette Remission	Verschwinden aller Läsionen; keine neuen Läsionen
Partielle Remission	Abnahme der Tumorgröße $\geq 10\%$ oder Abnahme der Tumordichte $\geq 15\%$ (Hounsfield-Skala) im CT; keine neuen Läsionen; keine Progression von Nicht-Target-Läsionen
Stabile Erkrankung	Keine komplette oder partielle Remission, kein Progress nach den definierten Kriterien
Progress	Zunahme der Tumorgröße $\geq 10\%$ und Fehlen einer Abnahme der Tumordichte $\geq 15\%$ (Hounsfield-Skala); neue Läsionen; neue intratumorale Knoten oder Größenprogredienz bekannter intratumoraler Knoten

Bei einem Progress kann die Imatinibdosierung zunächst auf 2×400 mg/Tag erhöht werden, worunter ein erneutes Therapieansprechen bei bis zu einem Drittel der Patienten erreicht werden kann.

Tab. 8.10.4: Therapieempfehlung für metastasierte gastrointestinale Stromatumore (GIST) in Abhängigkeit vom Genotyp. Modifiziert nach: Reichardt P, Schütte J. Leitlinie GIST der DGHO, Stand Juni 2011. *Gegebenenfalls Crenolanib als neuer Tyrosinkinase-Inhibitor (cave: Zulassung steht noch aus).

Imatinibdosierung für Erstlinientherapie bei metastasierten GIST in Abhängigkeit vom Genotyp		Indikationen für Sunitinib-Zweitlinientherapie bei metastasierten GIST in Abhängigkeit vom Genotyp	
Genotyp	Imatinibdosierung/Tag	Genotyp	Sunitinib (37,5 mg/Tag)
c-KIT Exon 11, 13, 17 wt	400 mg	c-KIT Exon 11 (primär) und sekundärer Genotyp unbekannt	Ja
c-KIT/PDGFRα-wt	400 mg	Primär c-KIT/PDGFRα-wt	Ja
c-KIT Exon 9	800 mg	Primär c-KIT Exon 9	Ja
PDGFRα Exon 12, 14	400 mg	Exon 11 (primär) und Exon 13/14 (sekundär)	Ja
PDGFRα Exon 18 (D842V) Mutation	Imatinib resistent*	Exon 11 (primär) und Exon 17/18 (sekundär)	Nein

Als Zweitlinientherapie steht bei erneutem Fortschreiten der Erkrankung der Multikinaseinhibitor Sunitinib (Sutent®) zur Verfügung, der auch gegen die Rezeptoren PDGFR, FLT3 und VEGFR gerichtet ist. Hier kann zwischen einer Sunitinibdosierung von 50 mg/Tag über 28 Tage, gefolgt von 14 Tagen Pause oder einer kontinuierlichen Therapie mit 37,5 mg/Tag bei möglicherweise besserer Verträglichkeit gewählt werden. Vor der Therapieumstellung sollte möglichst eine erneute Mutationsanalyse erfolgen, da unter einer Therapie mit Imatinib sekundäre Mutationen entstehen können, welche auf eine Therapie mit Sunitinib nicht ansprechen (siehe Tab. 8.10.4).

Ein weiterer Therapienutzen konnte in der dritten Therapielinie für den Multikinaseinhibitor Regorafenib (Stivarga®) nachgewiesen werden, welcher in einer Dosierung von 160 mg/Tag p.o. über 21 Tage mit anschließender einwöchiger Therapiepause verabreicht wird. Dieser ist in Deutschland seit April 2016 nicht mehr auf dem Markt, da der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dem Medikament keinen Zusatznutzen mehr zuerkennt. Auf dem europäischen Markt ist das Medikament aber weiterhin erhältlich.

Ist eine Operation nicht möglich, können lokalablativ Verfahren, wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder transarterielle Chemoembolisation (TACE) in Erwägung gezogen werden, wobei die Anwendung dieser Verfahren bei zahlreichen vorhandenen medikamentösen Therapieoptionen eher eine Einzelfallentscheidung darstellt.

Nebenwirkungen

Imatinib:

- Übelkeit
- Muskelkrämpfe
- Kopfschmerzen

- Gastrointestinale Blutungen
- Ödeme (v. a. periorbital)

Cave: Imatinib ist ein Inhibitor von Cytochrom P450, so dass mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beachtet werden müssen.

Sunitinib:

- Anämie
- Thrombozytopenie
- Neutropenie
- Hand-Fuß-Syndrom
- Arterielle Hypertonie
- Hypothyreose

Unter medikamentöser Therapie sollten regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Entzündungsparametern, Leber- und Nierenwerten erfolgen.

Literatur

Nishida T, Blay JY, Hirota S et al. *The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines.* Gastric Cancer 2016; 19: 3–14.

Miettinen M, Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.* Semin Diagn Pathol 2006; 23: 70–83.

Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al. *Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria.* J Clin Oncol 2007; 25: 1753–1759.

Casali PG, Blay JY, Bertuzzi A et al. *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 2014; Suppl 3: 21–26.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* Eur J Cancer 2009; 45: 228–247.

von Mehren M, Tetzlaff ED, Macaraeg M et al. *Dose escalating study of crenolanib besylate in advanced GIST patients with PDGFRA D842V activating mutations.* J Clin Oncol 2016; 34: 11010.

8.11 Schmerztherapie

Einleitung und 3-Stufenschema der WHO

Die Schmerzlinderung gehört zu den wesentlichen Aufgaben des Arztes und ist ein wichtiges Element in der Supportiv- und Palliativtherapie. Als Basis für Therapieentscheidungen in der medikamentösen Therapie der Tumorschmerzen wurde das Stufenschema der WHO (siehe Abb. 8.11.1) entwickelt.

Grundsätzlich sollten die Analgetika möglichst oral appliziert werden und die Einnahme sollte nach einem festen Zeitplan erfolgen. Es sollte eine stufenweise Dosisescalation in Orientierung an die Schmerzlinderung durchgeführt werden. Typische Nebenwirkungen (z. B. Obstipation) der Analgetika sollten vorbeugend behandelt und der eingesetzte Behandlungsplan regelmäßig überprüft werden.

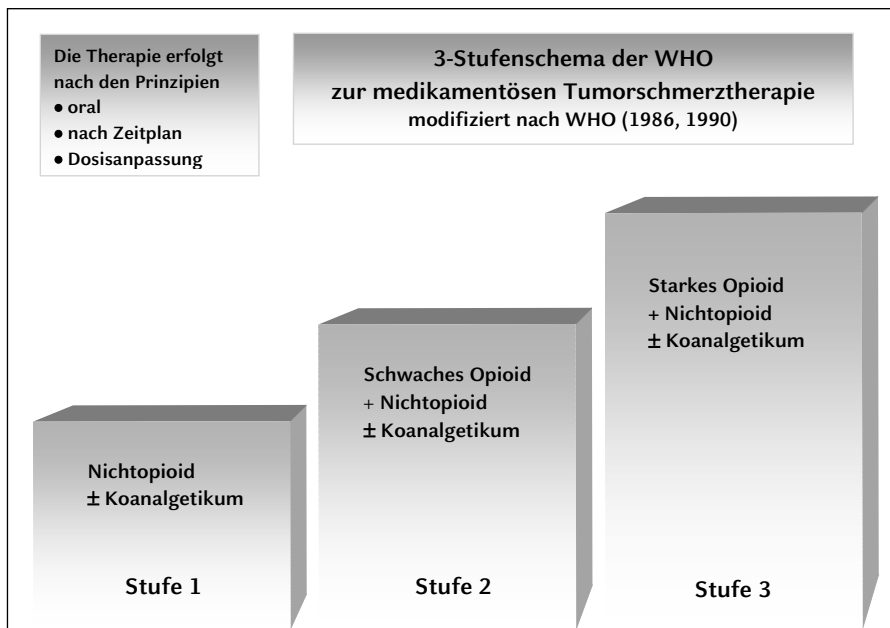


Abb. 8.11.1: 3-Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation WHO zur medikamentösen Tumorschmerztherapie.

Eine Kombination der Analgetika der Stufen 1 und 2 oder 1 und 3 ist aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen sinnvoll, die Kombination von Analgetika der Stufen 2 und 3 dagegen nicht.

Therapieranmerkungen

Eine Neueinstellung mit Morphinen geschieht durch schrittweise Dosisescalation („Titration“) vorzugsweise mit kurz wirksamen Präparaten bis zur Schmerzfreiheit, mit anschließender Zusammenfassung der Dosen zur retardierten Form. Eine Morphinhöchstdosis

existiert nicht bzw. wird gegebenenfalls durch die substanz eigenen Nebenwirkungen vorgegeben (z. B. Übelkeit/Erbrechen, Obstipation, Verwirrtheit). Die Initialdosis beträgt 5–10 mg alle 4 Stunden.

Die Äquivalenzdosen von Morphin:

$$10 \text{ mg i.v.} = 15 \text{ mg s.c.} = 30 \text{ mg p.o.}$$

Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Erbrechen und gegebenenfalls Halluzinationen sollten mit Metoclopramid $3 \times 10 \text{ mg/Tag}$ und/oder Haldol $0,5 \text{ mg}$ (5 Tropfen) dreimal täglich behandelt werden. Zur Behandlung der Obstipation finden Macrogol, Lactulose (15–45 ml/Tag), Laxoberal Tropfen (10–20 Tropfen) und Bisacodyl (Dulcolax supp.) Anwendung. Der Patient ist über typische Nebenwirkungen (auch über Fahruntüchtigkeit bis zum Erreichen einer stabilen Einstellung) und auf Zeichen der Intoxikation (z. B. Atemdepression, Miosis, Somnolenz bis Koma, Hypoxie, Abnahme des Muskeltonus) aufzuklären. Durchbruchschmerzen sollten mit der kurzwirksamen Form desselben Opioids behandelt werden, gegebenenfalls auch präemptiv, z. B. 10–30 Minuten vor einer vorhersehbaren Steigerung des Schmerzes durch pflegerische oder physiotherapeutische Anwendungen. Wenn regelmäßig mehr als 4–6 mal täglich zusätzlich kurzwirksame Opioide wegen Durchbruchschmerzen ohne besondere Beanspruchung eingesetzt werden müssen, ist gegebenenfalls eine Dosissteigerung der retardierten Form um eine Stufe zu erwägen.

Bei Wechsel zwischen 2 Opioiden (siehe Tab. 8.11.2 und Tab. 8.11.3) gelten die unten genannten Äquivalenzdosen als Richtwerte, da sich die tatsächliche Wirkung individuell stark unterscheiden kann. Von dem neuen Analgetikum sollen dann zunächst 50–75 % der berechneten Dosis eingesetzt werden (50 % bei älteren oder multimorbiden Patienten oder bei Komedikation oder hohen Opioiddosen $> 120 \text{ mg/Tag}$ Morphinäquivalent). Die Schmerztherapie mit Levomethadon sollte aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Wirkung, die auch von der analgetischen Vormedikation abhängt, dem erfahrenen Schmerztherapeuten vorbehalten bleiben.

Bei ausgewählten Patienten kann der Einsatz von sogenannten Koanalgetika eine bessere Wirkung der Schmerzmedikamente oder eine Dosisreduktion bewirken. Hier finden insbesondere

- Kortikosteroide (Dexamethason 2–8 mg alle 8 Stunden), z. B. bei Nervenkompression durch Schwellungszustände
- Antidepressiva (Amitriptylin, z. B. Saroten® 25–75 mg zur Nacht; Doxepin, z. B. Aponal® 10–75 mg zur Nacht) Anwendung.
- Neuropathische Schmerzen werden mit Antikonvulsiva therapiert: Pregabalin (z. B. Lyrica®) 75–300 mg alle 12 Stunden, Gabapentin (z. B. Neurontin®) 900–3600 mg/Tag in 2–3 Einzeldosen, Carbamazepin (z. B. Tegretal®) 200–400 mg alle 12 Stunden, Clonazepam (z. B. Rivotril®) 0,5 mg alle 12 Stunden; alle sind langsam ein- und auszuschieben.

Onkologie

Tab. 8.11.1: WHO Stufe 1 (Nichtopioide).

Substanz	Einzel-dosis	Dosisintervall
Acetylsalicylsäure	500–1000 mg	4-stündlich
Diclofenac	50 mg	6-stündlich
Diclofenac retardiert	75–100 mg	8–12-stündlich
Flupirtin	100–200 mg	8-stündlich
Ibuprofen	400–600 mg	6–8-stündlich
Ibuprofen retardiert	800 mg	12-stündlich
Metamizol	500–1000 mg	4-stündlich
Naproxen	250 mg	6–8-stündlich
Paracetamol	500–1000 mg	4-stündlich

Tab. 8.11.2: WHO Stufe 2 (schwache Opioide). *Geschätzter Faktor, bezogen auf orales Morphin (siehe Tabelle 8.11.3, relative Wirkstärke = 1).

Substanz	Einzel-dosis	Relative Wirkstärke*	Dosisintervall
Codein	60 mg	0,1	3–4 Stunden
Dihydrocodein retard (DHC)	60–90 mg		8–12 Stunden
Tilidin/Naloxon (Valoron N [®])	50–100 mg	0,1	4 Stunden
Tilidin/Naloxon retard (Valoron N [®])	100–200 mg	0,1	8–12 Stunden
Tramadol	50–100 mg	0,1	4 Stunden
Tramadol retard	100–200 mg	0,1	8–12 Stunden

Tab. 8.11.3: WHO Stufe 3 (starke Opioide). *Geschätzter Faktor, bezogen auf orales Morphin (relative Wirkstärke = 1).

Substanz	Applikation	Initialdosis	Relative Wirkstärke*	Dosisintervall
Buprenorphin (Temgesic [®])	sublingual	0,2–0,4 mg	30–40	6–8 Stunden
Buprenorphin TTS (Transtec [®])	transdermal	35–70 µg/Stunde	75	96 Stunden
Fentanyl TTS (Durogesic [®])	transdermal	25 µg	100	72 Stunden
Fentanyl Nasenspray (Abstral [®]), Lutscher (Actiq [®])	nasal, oral	100–800 µg	100–120	Bei Bedarf (bis 6 x/Tag)
Levomethadon (L-Polamidon [®])	oral	2,5–5 mg	5–12	8–12 Stunden
Morphin (Sevredol [®] , Merck Tropfen [®])	oral	5–10 mg	1	4 Stunden (bei Bedarf)
Morphin retard (MST-Retard [®])	oral	10 mg	1	8–12 Stunden
Morphin	s.c. oder i.v.	20–30 mg/24 Stunden	1,5 bzw. 3	Kontinuierlich
Oxycodon retard (Oxygesic [®])	oral	10 mg	2	8–12 Stunden
Oxycodon/Naloxon (Targin [®])	oral	5/2,5 mg oder 10/5 mg		12 Stunden
Hydromorphon retard (Palladon [®])	oral	4–16 mg	5	8–12 Stunden
Hydromorphon (Palladon [®])	oral	1,3 mg/2,6 mg	5	Bei Bedarf (bis 6 x/Tag)

Bei der Anwendung von Fentanyl- (oder Buprenorphin-)pflastern ist Folgendes zu beachten:

- Geeignet vor allem für Patienten mit chronischen Schmerzen und stabilem Opioidbedarf, die ein orales Opioid nicht einnehmen können.
- Zunächst sollte vor Einsatz geprüft werden, ob der Patient eine so hochdosierte Opioidtherapie benötigt (die Äquivalenzdosis der niedrigsten Dosis von Fentanyl 12,5 µg/Stunde beträgt 30 mg Morphin/Tag).
- Da Fentanylpflaster ein Wirkstoffdepot in den oberen Hautschichten bilden, beträgt die Latenz bis zum Eintritt der Wirkung 12–24 Stunden. Der Einsatz bei akuten Schmerzen ist daher nicht sinnvoll.
- Aufgrund der langen Abklingzeit kann auf Nebenwirkungen und Intoxikationen nicht unmittelbar reagiert werden, so dass der Patient nach Entfernen des Pflasters noch mindestens 24 Stunden nachbeobachtet werden sollte.
- Dosistitration sollte mit einem kurzwirksamen Opioid erfolgen. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Stoffen, die das Cytochrom P450 3A4 System hemmen, kann zu Spiegelerrhöhungen und Überdosierungen führen, ebenso lokale Wärmeeinwirkung.
- Entsorgung sicher vor Missbrauch und Zugriff von Kindern!

Auf chronische nicht-tumorbedingte Schmerzen können oben genannte Therapieempfehlungen nur mit Einschränkungen übertragen werden und sollten insbesondere zeitlich (auf 4–12 Wochen) begrenzt bzw. regelmäßig auf ihre Wirkung, Nebenwirkungen und Notwendigkeit kritisch überprüft werden. Als Indikationen gelten v. a. chronische Schmerzen bei Arthrose, chronische Rückenschmerzen, diabetische Polyneuropathie, Postzoster-Neuralgie. Von einer Langzeittherapie (> 26 Wochen) profitieren nur ca. 25 % dieser Patienten. Kontraindikationen bestehen u. a. für primäre Kopfschmerzen, funktionelle und psychische Erkrankungen mit dem Leitsymptom Schmerz sowie Zweifel an dem verantwortungsvollen Gebrauch.

Literatur

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015*. AWMF-Registernummer: 128/001OL.

Leitlinien der Deutschen Schmerzgesellschaft e. V. <http://www.dgss.org/versorgung/leitlinien-zur-schmerzbehandlung/>.

Häuser W, Bock F, Engeser P *et al.* *Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen*. Dtsch Ärztebl Int 2014; 111: 732–740.

Infektiologie

Infektiologie

9.1	HIV-Infektion und AIDS	630
9.2	Zytomegalie	659
9.3	Pneumonien	662
9.4	Tuberkulose	674
9.5	Lepra	683
9.6	Sarkoidose	686
9.7	Syphilis	689
9.8	Leptospirose	693
9.9	MRSA (Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>) und MRGN (Multi-resistente gramnegative Erreger)	694
9.10	Infektionen durch intrazelluläre Bakterien und Zoonosen	701
9.11	Lyme-Borreliose	719
9.12	Sepsis	725
9.13	Antibiotikatherapie	732
9.14	Genetisch bedingte Fiebersyndrome	744
9.15	Emerging Infectious Diseases	752
9.16	Hochkontagiöse, hochpathogene Erkrankungen	761
9.17	Malaria	780
9.18	Leishmaniose	789
9.19	Trypanosomiasis	794
9.20	Erkrankungen durch Amöben	798
9.21	Lambliasis (Giardiasis)	804
9.22	Echinokokkose	805
9.23	Bilharziose	809
9.24	Weitere Helminthen	814
9.25	Ektoparasitosen	818
9.26	Mikroskopische Parasitendiagnostik	830
9.27	Diagnostisches Vorgehen bei unklaren Erkrankungen nach Auslandsaufenthalt	839
9.28	Tropenmedizinisches Therapiemanual	848
9.29	Impfungen	859
9.30	Prionenerkrankungen	870
9.31	Hypereosinophiles Syndrom	877
9.32	Hämophagozytose-Syndrom	883

9.1 HIV-Infektion und AIDS

Definition

Infektion mit dem *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), einem RNA-haltigen Lentivirus.

Epidemiologie

Ende 2016 waren weltweit ca. 37 Millionen Menschen infiziert, davon fast 70 % in Afrika südlich der Sahara, entsprechend einer Prävalenz der HIV-Infektion von fast 5 % in Afrika südlich der Sahara. Ein starker Anstieg von Neuinfektionen wurde in den letzten Jahren in Osteuropa und China beobachtet.

In Deutschland lebten Ende 2016 nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) ca. 88 400 Menschen mit HIV. Etwa 12 700 Menschen mit HIV wissen dabei nichts von ihrer Diagnose. Der geschätzte Anteil der noch nicht diagnostizierten HIV-Infektionen liegt, abhängig vom Transmissionsmodus, in der Gruppe der HIV-infizierten MSM (Männer, die Sex mit Männern haben) bei 18 %, bei HIV-Positiven mit IVDA (i.v.-Drogen-Abusus) bei 11 % und bei HIV-Infizierten mit heterosexuellem Transmissionsmodus bei 26 %.

Map 1: New HIV diagnoses per 100 000 population, 2015



Abb. 9.1.1: HIV-Erstdiagnosen in Europa (Stand 2015). Quelle: ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*): <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf>.

Erreger/Pathogenese

Typen des *Human Immunodeficiency Virus*

- HIV-1: Häufigster Typ weltweit, 4 Hauptgruppen:
 - Gruppe M (major), Subtypen A bis K sowie zahlreiche Rekombinanten (diese werden nach ihren Subtyp-Anteilen und ihrer Häufigkeit in CRF (*circulating recombinant form*) und URF (*unique recombinant form*) unterteilt und nummeriert, z. B. CRF01_AE und CRF02_AG
 - Gruppe N (einzelne Fälle)
 - Gruppe O (sehr selten)
 - Gruppe P (einzelne Fälle)
- HIV-2 mit 8 Subtypen (A bis H): Ursprung Westafrika, in Europa insgesamt selten, von epidemiologischer Relevanz mit ca. 1–2 % beziehungsweise 4–5 % Prävalenz aller HIV-Infektionen in Frankreich und Portugal

Transmission (Aufteilung für Deutschland, HIV-Neudiagnosen mit Angabe zum Transmissionsrisiko, Stand 2016)

- 1 Sexuell
 - Homo- und bisexuelle Männer: 63 %
 - Heterosexuelle: 31,6 %
- 2 Parenteral
 - IVDA (gemeinsame Nadelbenutzung): 4,6 %
 - Blut(-produkte): Keine Meldungen 2016, zwei Fälle in den letzten 10 Jahren
 - Akzidentelle Verletzungen im medizinischen Bereich: Keine Meldungen 2016, eine Meldung 2015
- 3 Vertikale Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf das Kind: 0,8 %

Zielzellen und Rezeptoren

Zielzellen sind T-Helfer-Lymphozyten (CD4⁺) sowie Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems (wie z. B. Makrophagen, zirkulierende Monozyten, Langerhans-Zellen der Epidermis, folliculäre dendritische Zellen und Mikroglia des Gehirns). HIV bindet an den CD4-Rezeptor, benötigt aber für die Fusion mit der Zelle einen Korezeptor. Makrophagotrope (CCR5-trope) HI-Viren nutzen den Chemokinrezeptor CCR5, lymphozytotrope HI-Viren (CXCR4-trope) den CXCR4-Korezeptor. In der Frühphase der HIV-Infektion finden sich unabhängig vom HIV-1 Subtyp nahezu ausschließlich CCR5-trope HI-Viren. Im Verlauf einer unbehandelten HIV-Infektion kommt es im fortgeschrittenen Krankheitsstadium bei etwa 50 % der Patienten zum Auftreten von CXCR4-tropen HI-Viren (Korezeptor-Switch). Bei etwa 1 % der Menschen kaukasischer Ethnität liegt ein homozygoter Defekt des CCR5 Korezeptors (delta 32-Deletion) vor, der in afrikanischen oder asiatischen Populationen nicht beobachtet wird. Dieser CCR5 Korezeptordefekt führt zu einer weitgehenden Resistenz gegenüber einer HIV-Infektion. Inzwischen wird im Rahmen von Strategien zur Heilung von HIV mit stammzellbasierten Strategien und Induktion eines CCR5 Korezeptordefekts experimentiert.

Kategorisierung und Klinik

Die Stadieneinteilung der HIV-Infektion der CDC (*Centers for Disease Control, USA*) erfolgt wie in Tabelle 9.1.1 dargestellt. Für die Zuordnung gilt die am weitesten fortgeschrittene Kategorie, eine Rückklassifizierung im Krankheitsverlauf erfolgt nicht. Die Klassifikation zeigt also den jeweils schlechtesten klinischen und immunologischen Zustand des Patienten in seiner Krankheitsgeschichte an und kann von der aktuellen klinischen Situation des Patienten stark abweichen.

Tab. 9.1.1: CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion und AIDS-Falldefinitionen (USA, 1993).

		Klinisch		
		A	B	C
CD4-Zellzahl / μ l		Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit oder Lymphadenopathie-syndrom (LAS)	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-Indikator-Krankheiten
1	> 500	A1	B1	C1
2	200-499	A2	B2	C2
3	< 200	A3	B3	C3

Tab. 9.1.2: Auftreten opportunistischer Infektionen in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl. Abkürzungen: B-NHL, B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom; PCP, *Pneumocystis jiroveci* (früher *P. carinii*)-Pneumonie; CMV, Cytomegalievirus.

Zellzahl/ μ l	Opportunistische Infektionen/Malignome
> 500	Meist asymptomatisch, selten Tuberkulose, B-NHL, > Kaposi-Sarkom
200–500	<u>Zusätzlich:</u> Orale Candidose, orale Haarleukoplakie, Herpes zoster
100–200	<u>Zusätzlich:</u> PCP, Kryptosporidien-Enteritis
< 100	<u>Zusätzlich:</u> Zerebrale Toxoplasmose, Kryptokokkenmeningitis, CMV-Retinitis
< 50	<u>Zusätzlich:</u> Disseminierte atypische Mykobakteriose

Kategorie A (nach CDC-Stadieneinteilung)

- 1 Akute HIV-Krankheit: Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild mit Fieber, makulopapulösem Exanthem (siehe Farbtafel 13.7), Lymphknotenschwellungen, Splenomegalie und/oder Angina, das 3–6 Wochen nach der Erstinfektion auftritt. Nur 30 % der Patienten sind in dieser Phase symptomatisch. HIV-Antikörper werden in der Regel 1–3 Monate nach der Infektion positiv (Bestätigung über Western Blot oder PCR, die nach 11–13 Tagen positiv wird). Sind auch 6 Monate nach einer möglichen Exposition HIV-Antikörper nicht nachweisbar, kann eine Infektion mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.
- 2 Asymptomatische Infektion
- 3 Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (Lymphadenopathie-Syndrom)

Kategorie B (nach CDC-Stadieneinteilung)

Erkrankungen, die durch den HIV-assoziierten Immundefekt begünstigt werden, aber nicht den Kategorie A oder C zuzuordnen sind:

- 1 Subfebrile Temperaturen ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) oder chronische Diarrhoe (Dauer > 30 Tage)
- 2 Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- 3 Entzündungen des weiblichen kleinen Beckens; zervikale Dysplasie oder Carcinoma *in situ*
- 4 HIV-assoziierte periphere Neuropathie
- 5 Bazilläre Angiomatose (Infektion mit *Bartonella henselae* oder *B. quintana*)
 - Therapie: Für unkomplizierte Verläufe Doxycyclin 2×100 mg i.v. oder p.o. täglich, bei komplizierten Verläufen zusätzlich Rifampicin 2×300 mg p.o. täglich. Therapiedauer mindestens 3 Monate, bei schweren Verläufen in Abhängigkeit vom Immunstatus deutlich länger erforderlich.
- 6 Listeriose
 - Therapie: Für Bakteriämie oder Meningitis Ampicillin 6×2 g i.v. täglich plus Gentamicin 2 mg/kg i.v. Startdosis, dann $3 \times 1,7$ mg/kg i.v. täglich.
 - Die Therapiedauer sollte angesichts der Gefahr von Rezidiven mindestens 3 Wochen, bei Rhombencephalitis oder Hirnabszess 6 Wochen und bei Endokarditis 4–6 Wochen betragen.
- 7 Oropharyngeale oder vulvovaginale Candidosen
 - Therapie: Lokale Therapie (Amphotericin B oder Nystatin oral bzw. Nystatin vaginal) nur bei noch gutem Immunstatus, Fluconazol systemisch bei Immundefekt (100–200 mg täglich, doppelte Dosis an Tag 1, für 7 Tage).
- 8 Herpes zoster, Befall mehrerer Dermatome
 - Prolongierter Verlauf, atypische varizellenartige Manifestationen möglich.
 - Therapie: Aciclovir (3×5 –10 mg/kg Körpergewicht i.v. täglich oder 5×800 mg p.o. täglich für 7–10 Tage).
- 9 Orale Haarleukoplakie (weißliche, nicht abstreifbare palisadenförmige Beläge am Zungenrand, siehe Farbtafel 13.92), ausgelöst durch das Epstein-Barr-Virus.
- 10 Pulmonale Hypertonie

Kategorie C (nach CDC-Stadieneinteilung)**AIDS-definierende Krankheiten (AIDS-Indikatorkrankheiten)**

- 1 **Wasting-Syndrom**
Definiert als ungewollter Verlust von $> 10\%$ des Körpergewichtes und chronische Diarrhoe (> 30 Tage) oder Fieber/Abgeschlagenheit.
 - Diagnose: Ernährungsanamnese, regelmäßige Gewichtskontrolle, Ausschluss anderer (infektöser, maligner, oder endokrinologischer) Erkrankungen.
 - Therapie: Kombinierte antiretrovirale Therapie (cART), Ernährungsberatung, orale oder parenterale Zusatzernährung
- 2 **HIV-assoziierte Enzephalopathie**
Ausgelöst durch eine Infektion der Mikroglia mit konsekutiver Zerstörung des Zentralnervensystems. Nach einer internationalen Konsensuskonferenz unterschei-

det man innerhalb der sogenannten HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (HAND, *HIV-associated neurocognitive disorder*) je nach Schweregrad die Begriffe:

HAD (*HIV-1-associated dementia*)

MND (*mild neurocognitive disorder*, nicht AIDS definierend)

ANI (*asymptomatic neurocognitive impairment*, nicht AIDS definierend)

Die Klinik ist durch eine subkortikale, langsam fortschreitende Demenz mit kognitiven (Konzentrations-, Gedächtnisstörungen), motorischen (Gangstörung, Feinmotorik), emotionalen (Depression) und selten vegetativen (Miktionsstörung) Symptomen geprägt.

■ **Diagnose:**

- MRT (diffuse Hirnatrophie, Ausschluss anderer Krankheiten)
- Liquoranalyse (geringe Schrankenstörung, HI-Viruslast, Ausschluss anderer Krankheiten)
- Psychomentale Testverfahren (auch zur Frühdiagnose)
- MR-Spektroskopie (Inositol erhöht, N-Acetylaspartat erniedrigt)

■ **Therapie: Antiretrovirale Therapie (cART).**

Aufgrund der ZNS-Gängigkeit sind folgende Substanzgruppen besonders geeignet (siehe auch Tab. 9.1.3):

- Zidovudin (AZT), Abacavir (ABC)
- Nevirapin (NVP)
- Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), Darunavir/Ritonavir (DRV/r)
- Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG)
- Maraviroc (MVC)

3 Opportunistische Infektionen, die AIDS definieren

Seit der Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) ist das Auftreten opportunistischer Infektionen erheblich zurückgegangen. Für die meisten opportunistischen Infektionen bei Immundefekt gilt: Sofern die Infektionen überhaupt auch bei Immungesunden auftreten, liegen bei einem Immundefekt häufig atypische Manifestationen und ein komplizierterer Verlauf im Vergleich zu immungesunden Patienten vor.

■ **Toxoplasmose**

Am häufigsten ZNS-Toxoplasmose, seltener auch andere Organmanifestationen, wie Retinitis

- Klinik: Kopfschmerzen, Psychosyndrome, im Verlauf oft einem Schlaganfall ähnliche neurologische Ausfälle (Lähmungen, Aphasie), zerebrale Krampfanfälle.
- Diagnose: Radiologischer Nachweis intrazerebraler Abszesse mit ringförmiger Kontrastmittelanreicherung (siehe Farbtabelle 13.95), bevorzugt MRT (verbesserte Detektion von Herden im Vergleich zur KM-CCT (Kontrastmittel-unterstützte kraniale Computertomographie) und bessere Beurteilbarkeit des Verlaufs).
- Therapie: Clindamycin (2400 mg täglich) oder Sulfadiazin (4 g täglich), jeweils + Pyrimethamin (initial 100 mg täglich, nach 3 Tagen Halbierung)

der Dosis) + Folsäure (3×15 mg pro Woche), Erhaltungstherapie je nach klinischem Ansprechen nach 4–8 Wochen, meist mit reduzierter Dosis.

- Primärprophylaxe bei CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$: z. B. Cotrimoxazol 1×480 mg (schützt auch vor *Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie).

■ **Kryptosporidiose, Mikrosporidiose, *Isospora belli* Infektion:**

- Symptome: Wässrige Diarrhoe
- Diagnose: Mikroskopische und molekularbiologische Stuhl Diagnostik
- Therapie: Symptomatische Maßnahmen zur Kontrolle der oft schweren Diarrhoen, wie z. B. Loperamid, Tinctura opii und Octreotid. Einzig langfristig effektive Therapie: cART (und damit Verbesserung der Immundefizienz im Verlauf)

■ ***Pneumocystis jiroveci* (früher: *P. carinii*)-Pneumonie**

Häufigste opportunistische Pneumonieform im Rahmen einer unbehandelten HIV-Infektion.

- Klinik: Langsam, meist über Wochen, progrediente Belastungsdyspnoe, trockener Reizhusten, teils subfebrile Temperaturen, im Verlauf bis zur Entstehung einer schweren, lebensbedrohlichen Lungenerkrankung.
- Diagnose: Meist unauffälliger Auskultationsbefund an der Lunge. Röntgen-Thorax: Bilaterale interstitielle Infiltrate. Hypoxie, LDH meist erhöht (korreliert mit Schwere und kann als Verlaufsparemeter verwendet werden), C-reaktives Protein oft normal oder nur gering erhöht. Erregernachweis (Mikroskopie und PCR) aus Sputum, Bronchiallavage sowie transbronchialer Lungenbiopsie.
- Therapie:
 - Therapiedauer insgesamt 21 Tage
 - Mittel der 1. Wahl: Cotrimoxazol hochdosiert ($3 \times 5\text{--}6$ Ampullen à 480 mg/Tag), gleichzeitige Steroidtherapie (beginnend mit 40 mg Prednisolonäquivalent, 1-1-0 für 5–10 Tage), verbessert die Prognose, v. a. bei Hypoxie (arterieller $\text{pO}_2 < 70$ mmHg).
 - Mittel der 2. Wahl:
 - Clindamycin $3\text{--}4 \times 1$ Ampulle à 600 mg i.v. täglich plus Primaquin 1 Tablette à 30 mg täglich (zuvor Ausschluss G6PDH-Mangel) oder
 - Atovaquon (2×1500 mg täglich p.o.) oder
 - Pentamidin-Infusion (4 mg/kg Körpergewicht täglich via Perfusor über 4 Stunden). Nebenwirkungen: Nephro-, Hepato-, Myelotoxizität; auf Hypoglykämie und Hypotonie achten!
 - Primär- und Sekundärprophylaxe einer PCP: Spätestens bei Absinken der T-Helferzahl $\leq 200/\mu\text{l}$ Gabe von Cotrimoxazol (1 Tablette à 480 mg täglich, schützt vor *Pneumocystis*-Pneumonie und Toxoplasmose). Mittel der 2. Wahl (Schutz nur gegenüber PCP): Pentamidin-Inhalationen ($1 \times$ monatlich 300 mg unter Verwendung eines speziellen Verneblersystems, z. B. Respigard).

- Die Prophylaxe kann nach HI-Viruslastsuppression und stabilem Erreichen von > 200 CD4-Zellen/ μ l abgesetzt werden.

■ Candida-Ösophagitis

- Klinik: Retrosternales Brennen oder Schmerzen, Schluckbeschwerden, Gewichtsverlust, Geschmackstörungen, Fieber, Mundsoor.
- Diagnose: Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Bürstenbiopsie, eventuell tracheobronchialer Befall oder Candida-Sepsis.
- Therapie: Amphotericin B lokal nur bei noch gutem Immunstatus (z. B. Ampho-Moronal® 3–5 \times 1 Pipette täglich), Fluconazol systemisch bei Immundefekt (100–200 mg täglich, doppelte Dosis am 1. Tag)

Reservemittel bei Candidasepsis:

- Caspofungin (50 mg täglich i.v. mit *loading dose* von 70 mg),
- Voriconazol (6 mg/kg i.v., 2-malig im Abstand von 12 Stunden, dann 4 mg/kg i.v. alle 12 Stunden)

Reservemittel bei Resistenzen gegenüber Fluconazol:

- Itraconazol (2 \times 200 mg täglich p.o. für 2 Wochen, dann 2 \times 100 mg täglich p.o.), 1. Wahl bei unzureichendem Ansprechen auf Fluconazol bzw. bei Infektion durch *C. glabrata* oder *C. krusei*
- Voriconazol (2 \times 200 mg täglich), orale Medikation möglich

cave: Multiple Medikamenteninteraktionen (z. B. mit antiretroviralen Medikamenten, Immunsuppressiva, Blutgerinnungshemmern etc.), insbesondere bei den neueren Azol-Antimykotika (Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol)!

- Keine Primärprophylaxe empfohlen.

■ Kryptokokkose

- Klinik: Meningitis (Enzephalitis), evtl. pulmonaler Befall, systemisch, typisch sind starke andauernde Kopfschmerzen.
- Diagnose:
 - Nachweis von Kryptokokken-Antigen in Blut, Liquor, Bronchiallavage; eine Kryptokokken-Antigenämie sollte auch bei (noch) fehlender Klinik bei Immunsupprimierten behandelt werden
 - CT-Thorax bei Verdacht auf pulmonalen Befall, Spektrum im HR-CT der Lunge ist vielfältig (miliare Bilder, scharf abgrenzbare, an Bronchopneumonien erinnernde Infiltrate, Rundherde, Kavernen, Bronchiektasien), Nachweis des Erregers über eine Bronchoskopie mit Bronchiallavage (Kultur, Bestimmung Kryptokokken-Antigen)
 - Liquorpunktion (*cave:* erhöhter Hirndruck) bei Verdacht auf Kryptokokken-Meningitis (Zellzahl, Kryptokokken-Antigen, Tuschepräparat, Kultur)
 - Oft unauffällig: MRT des Schädels, selten: Nachweis von Kryptokokken

- Therapie:
 - Liposomales Amphotericin B 1×3 mg/kg Körpergewicht i.v. plus Fluconazol (2×200 – 400 mg i.v.) plus, bei besonders schweren Fällen, zusätzlich Flucytosin ($4 \times 2,5$ g i.v., entspricht 100 – 150 mg/kg verteilt auf 4 Einzelgaben, für 4–6 Wochen)
 - Sekundärprophylaxe mit Fluconazol oder Itraconazol, Reservemittel: Voriconazol.
- Die antiretrovirale Therapie soll bei einer Kryptokokkenmeningitis aufgrund eines möglichen schweren Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) mit dann erhöhter Mortalität, im Gegensatz zu den meisten anderen Indikationen, erst 3–5 Wochen nach Beginn der antimykotischen Therapie eingeleitet werden (nach Stabilisierung der Krankheitssituation von Seiten der Kryptokokkenmeningitis).
- **Andere Pilzinfektionen:** Aspergillose, Histoplasmose.
- **Atypische Mykobakteriose**
 - Meist *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI- bzw. MAC-Stämme), aber auch andere atypische Mykobakterien wie z. B. *M. genavense*. Vor allem bei CD4-Zellzahl < 50 / μ l.
 - Klinik: Fieber, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Ödeme, Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Panzytopenie.
 - Diagnose: Blutkulturen, Kultur von Punktaten und Biopsien (z. B. Duodenum, Knochenmark), Kultur von respiratorischen und gastrointestinalen Sekreten (*cave*: hier auch unspezifische Befunde), PCR auf *Mycobacterium avium-intracellulare*.
 - Therapie: Ethambutol (1200 mg täglich) + Clarithromycin (1000 mg täglich) + Rifabutin (300 mg täglich), *cave*: zahlreiche Interaktionen mit antiretroviralen Medikamenten.
 - Keine Primärprophylaxe.
- **Tuberkulose**
 - Klinik: Siehe Kapitel 9.4 Tuberkulose; gehäuft atypische oder schwere Verläufe.
 - Diagnose: Diagnostische Bakterienkultur (unter Verwendung verschiedener Kulturmedien), PCR, histologisch aus Biopsien, Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) und Mendel-Mantoux-Test, beim schweren Immundefekt teils negativ oder nicht auswertbar.
 - Therapie: Antituberkulotische Kombinationstherapie, Vorsicht bei Anwendung einer antiretroviralen Therapie wegen häufiger Interaktionen von Rifampicin mit nicht-nukleosidischen reverse Transkriptase-Hemmern, Proteasehemmern, aber auch Integrasehemmern und Korezeptorantagonisten (Anpassung der cART und/oder Wechsel auf Rifabutin nötig).
 - Im Verlauf der antiretroviralen Therapie treten häufiger Immunrekonstitutionssyndrome auf, die sich als paradoxe Zunahme von Krankheitssym-

ptomen (z. B. Fieber, Lymphknotenschwellung, Abszesse, Fisteln) unter effektiver Therapie äußern. Diese müssen dann teilweise mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und/oder Kortikosteroiden behandelt werden. Patienten mit einer niedrigen CD4-Zellzahl ($< 200/\mu\text{l}$) profitieren von einem raschen Beginn der cART. Bei CD4-Zellzahlen über $200/\mu\text{l}$ kann eine um 8–12 Wochen verzögerte Einleitung der cART erwogen werden. Bei tuberkulöser Meningitis sollte aufgrund der hohen IRIS-assoziierten Mortalität (unabhängig von der CD4-Zellzahl) erst 8 Wochen nach der antimykobakteriellen Therapie mit der cART begonnen werden.

■ **Salmonellensepsis**

- Meist *Salmonella typhimurium*
- Therapie: Ciprofloxacin ($2 \times 200\text{--}400$ mg täglich i.v.), alternativ Ceftriaxon (1×2 g täglich i.v.)

■ **Cytomegalievirusinfektion (CMV)**

- Häufig, vor allem bei CD4-Zellzahl $< 100/\mu\text{l}$ oder bei nicht mit cART behandelten Patienten. Früher oft Ursache einer Erblindung durch eine CMV-Retinitis.
- Klinik: Gastrointestinaler Befall (z. B. Schluckstörungen, Odynophagie bei Ulcera des Ösophagus, Diarrhoen bei ulzeröser Kolitis), retinaler Befall (progrediente Gesichtsfeldausfälle), Pneumonie, Encephalitis, Hepatitis.
- Diagnose: Fundoskopie, Endoskopie, Röntgen-Thorax, quantitative PCR aus Serum und Biopsaten (siehe Farbtafeln 13.35 und 13.36).
- Therapie: Valganciclovir (2×900 mg täglich p.o.) oder Ganciclovir (2×5 mg/kg Körpergewicht täglich i.v.), alternativ Foscarnet (2×90 mg/kg Körpergewicht täglich i.v.). Keine Primärprophylaxe. Eine Sekundärprophylaxe mit Valganciclovir (2×450 mg/Tag p.o.) sollte bei stattgehabten Organmanifestationen bis zur HI-Viruslastsuppression und dem stabilen Erreichen von CD4 Zellzahlen $> 100/\mu\text{l}$ durchgeführt werden.

■ **Herpes simplex-Infektion (besonders HSV-2)**

- Herpes genitalis, anorektaler, oropharyngealer Befall (persistierend und ulzerierend)
- Diagnose: Klinisch, im Zweifel PCR aus Abstrich vom Ulcusgrund
- Therapie: Aciclovir (5×400 mg/Tag p.o., in schweren Fällen $3 \times 5\text{--}10$ mg/kg i.v.) oder Famciclovir (2×500 mg/Tag p.o.) oder Valaciclovir (2×1 g/Tag p.o.). Dauer der Medikation meist 7–14 Tage.

■ **Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)**

- Ursache: JC-Virus-Infektion
- Klinik: Kognitive Störungen (bis zur Demenz), Mono-, Hemiparesen, Sprach- und Visusdefizite, je nach befallenen Hirnareal
- Diagnose: MRT Schädel, Liquor mit PCR
- Therapie: Antiretrovirale Therapie (cART) und Physiotherapie

4 Malignome, die AIDS definieren

■ Kaposi-Sarkom

- Formen des Kaposi-Sarkoms:
 - (a) Klassisches Kaposi-Sarkom
 - (b) Afrikanisches Kaposi-Sarkom
 - (c) Kaposi-Sarkom bei Organtransplantierten unter Immunsuppression
 - (d) HIV-assoziiertes Kaposi-Sarkom (siehe Farbtafeln 13.94 und 13.97)
- Ätiologie: Infektion mit humanem Herpesvirus 8 (HHV-8)
- Multizentrischer Tumor, betrifft überwiegend Männer, die Sex mit Männern haben
- Klinik:
 - Haut: Violette, rote oder braun-bläuliche Maculae bzw. Plaques, Tumorknoten, bevorzugt im Bereich mechanisch beanspruchter Haut (z. B. Spaltlinien)
 - Schleimhaut: Blau-rote Knoten an Gaumen oder Zunge, Konjunktiven
 - Gastrointestinaltrakt: Polypöse Veränderungen
 - Lymphknoten und andere Organe können betroffen sein (z. B. Lunge).
- Differentialdiagnose: Bazilläre Angiomatose: Eher rötliche Papeln, Erreger: *Bartonella henselae* oder *B. quintana*, Therapie mit Doxycyclin
- Systemische Therapie: Antivirale Kombinationstherapie (cART). Bei ausgedehntem Befall oder viszeralem Befall Chemotherapie in der ersten Therapielinie meist mit liposomalem, pegylierten Doxorubicin (20 mg/m² i.v. alle 2 Wochen), alternativ bei gutem Immunstatus Interferon α .
- Lokaltherapie: z. B. Exzision, Lasertherapie, Weichstrahl-Radiatio.

■ Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

- Meist vom B-Zelltyp (EBV-assoziiert), meist hoher Malignitätsgrad.
- Manifestation: Häufig auch extranodal und Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III und IV der Ann-Arbor-Klassifikation).
- Therapie: Bevorzugt R-CHOP-Schema; R-CHOEP, R-CHOP-14 oder Hochdosis-Protokolle (GMALL-Protokoll; *German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*) in besonderen Fällen.

CHOP-Regime

Substanz	Dosis (mg/m ²)	Applikationsform	Therapietag
Cyclophosphamid	750	i.v.	1
Doxorubicin	50	i.v.	1
Vincristin	1,4 (max. 2)	i.v.	1
Prednisolon	100	p.o.	1–5
Mesna	20 % der Cyclophosphamid-Dosis	Stunde 0, 4, 8 i.v. oder Stunde 0 i.v. und Stunde 2, 6 p.o.	

4–8 Zyklen zu jeweils 3 Wochen, Wiederholung an Tag 22.

- Alternativ werden bei CHOP-14 die Zyklen mit Hilfe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) von 3 auf 2 Wochen verkürzt.
- Der Zusatz von Etoposid (100 mg/m², Tag 1–3) zum CHOP-Protokoll wird dann als CHOEP-Protokoll bezeichnet und sollte insbesondere bei prognostisch ungünstigen Lymphomen in Erwägung gezogen werden.
- Aufgrund der besseren Ansprechraten wird bei CD20-positiven hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen meist zusätzlich Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 0 verabreicht (R-CHOP, R-CHOEP). Allerdings wird hierdurch ein noch höheres Maß von Immunsuppression erzeugt, so dass bei kritischen Patienten eine Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen sollte.
- Für Hochrisiko-Lymphome werden insbesondere bei jungen Patienten in noch gutem Allgemeinzustand auch komplexe Hochdosis-Protokolle wie das GMALL-Protokoll oder Hochdosis-Therapien mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation erfolgreich eingesetzt.
- Eine frühzeitige Kombination mit cART (*cave*: Interaktionen) ist für die Prognose von entscheidender Bedeutung.

■ Invasives Zervixkarzinom

- Durch verschiedene Hochrisiko-Typen (vor allem 16, 18, 31, 33) von humanen Papillomviren (HPV) ausgelöst, bei HIV deutlich erhöhtes Risiko.
- Zur Bedeutung der HPV-Impfung im Kontext einer HIV-Infektion siehe unten.

Andere wichtige Erkrankungen bei HIV/AIDS

- 1 Morbus Hodgkin: Gehäuftes Auftreten bei HIV-Infektion mit eingeschränktem Immunstatus, jedoch bislang nicht als AIDS-definierend anerkannt.
- 2 Immunrekonstitutionssyndrom (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS):
1–3 Monate nach Einleitung einer primär erfolgreichen antiretroviralen Therapie Auftreten entzündlicher Erkrankungen, teils Exazerbationen oder Demaskierung opportunistischer Infekte oder chronischer Hepatitiden mit anschließender Ausheilung.
- 3 Viszerale Leishmaniose (Kala-Azar, siehe Farbtafel 13.53)
Meist im Mittelmeerraum erworben, Reise oft länger zurückliegend. Klinik vor allem mit Hepatosplenomegalie, Bilytopenie/Panzytopenie, Fieber und Kachexie.
- 4 Analkarzinom (siehe auch Kap. 8.8): Durch verschiedene Stämme von humanen Papillomviren ausgelöst, stark gehäuftes Auftreten, jedoch bislang nicht als AIDS-definierend anerkannt.

Die Bedeutung der HPV-Impfung im Kontext einer HIV-Infektion ist bisher nicht abschließend geklärt. Insbesondere in der Gruppe der MSM, bei denen das höchste Risiko für ein Analkarzinom besteht, ist die Umsetzung möglicher Impfstrategien schwierig. Zum einen ist ein Schutz im Sinne einer sogenannten „Herdenimmunität“ durch die derzeit erfolgende Impfung von jungen Mädchen nicht zu erwarten, zum anderen ist bei Offenlegung der sexuellen Orientierung meist von mehreren bisherigen Sexualpartnern und somit von einem hohen Risiko für eine bestehende Infektion mit Hochrisiko-HPV-Viren auszugehen.

Diagnostik

Antikörper/Antigen–Nachweis gegen HIV-1 und HIV-2

Spezifische Antikörper gegen HIV werden im Durchschnitt 22 Tage und Virusantigen bereits 16–18 Tage nach der Infektion nachweisbar. Ein reaktiver Suchtest (ELISA, hohe Sensitivität) muss stets durch einen Bestätigungstest (in der Regel Western Blot, hohe Spezifität) aus der gleichen Blutprobe kontrolliert werden, um das seltene Vorkommen falsch positiver Befunde auszuschließen.

Alternativ zur Bestätigung im Immunoblot kann diese auch durch den Nachweis viraler Nukleinsäuren (z. B. PCR) erfolgen, vorausgesetzt die gemessene Viruslast beträgt mindestens 1000 Kopien/ml.

Um eine Probenverwechslung auszuschließen, muss zusätzlich eine 2. Blutprobe untersucht werden. Erst danach sollte ein positives Testergebnis dem Patienten durch den Arzt mitgeteilt werden. Im Fall eines negativen Testergebnisses ist bei Verwendung der derzeit für den Suchtest gebräuchlichen Testsysteme der 4. Generation (Nachweis von HIV-1-/HIV-2-spezifischen Antikörpern sowie von HIV-p24 Antigen) zum definitiven Ausschluss einer HIV-Infektion allerdings mindestens ein Zeitfenster zwischen Risikokontakt und Testdurchführung von 12 Wochen empfehlenswert.

Vor Durchführung eines HIV-Testes muss das Einverständnis des Betroffenen eingeholt und schriftlich dokumentiert werden.

Virusquantifizierung (PCR)

Virale Nukleinsäuren können im Durchschnitt schon 11 Tage nach dem Infektionsereignis nachgewiesen werden. Ein negatives Ergebnis im Amplifikationsverfahren schließt die Anwesenheit von HIV nicht aus (seltene Subtypen oder Varianten können durch die Standard-Primer nicht erfasst werden) und erfordert bei dringendem Infektionsverdacht Nachuntersuchungen in kurzem Zeitabstand.

Verlaufskontrolle

Das Absinken der HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze ist als Therapieerfolg zu werten. Ein Abfall der HIV-RNA um weniger als 90 % nach 4 Wochen oder das Ausbleiben des Abfalls unter die Nachweisgrenze innerhalb von maximal 6 Monaten ist im Regelfall als ungenügender Therapieerfolg zu werten.

Bei ungenügendem Therapieansprechen sollten nach Überprüfung der Adhärenz des Patienten eine Resistenztestung sowie gegebenenfalls Spiegelkontrollen (*therapeutic drug monitoring*) und, abhängig von den Ergebnissen, ein Wechsel des antiretroviralen Therapieregimes erfolgen.

T-Helferzellen (CD4-Zellen)

Die absolute und relative Zahl von CD4-Zellen ist der wichtigste Parameter zur Abschätzung des Immunstatus. Ein Anstieg der CD4-Zellen unter cART ist als Therapieerfolg zu werten. Oberhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l treten AIDS-definierende Krankheiten selten auf, bei Werten unter dieser Grenze soll eine PCP- und Toxoplasmose-Prophylaxe begonnen werden.

Prognoseparameter

Etwa 6 Monate nach HIV-Infektion wird eine individuell unterschiedlich hohe Viruskonzentration im Blut erreicht („set point“), die prognostische Bedeutung für die Dauer der Latenzzeit (Zeit zwischen Infektion und Entwicklung von AIDS bei unbehandelter HIV-Infektion) hat:

MACS (*Multicenter AIDS Cohort Study*)

HIV-1-RNA [Kopien/ml]	Zeit bis AIDS [Jahre]
501–3000	> 10
3001–10 000	8,3
10 001–30 000	5,5
> 30 000	2,8

Virämie und damit auch Infektiosität zeigen im unbehandelten Patienten zwei Gipfel, am Anfang (akute HIV-Krankheit) und bei fortgeschrittener Infektion (AIDS-Stadium).

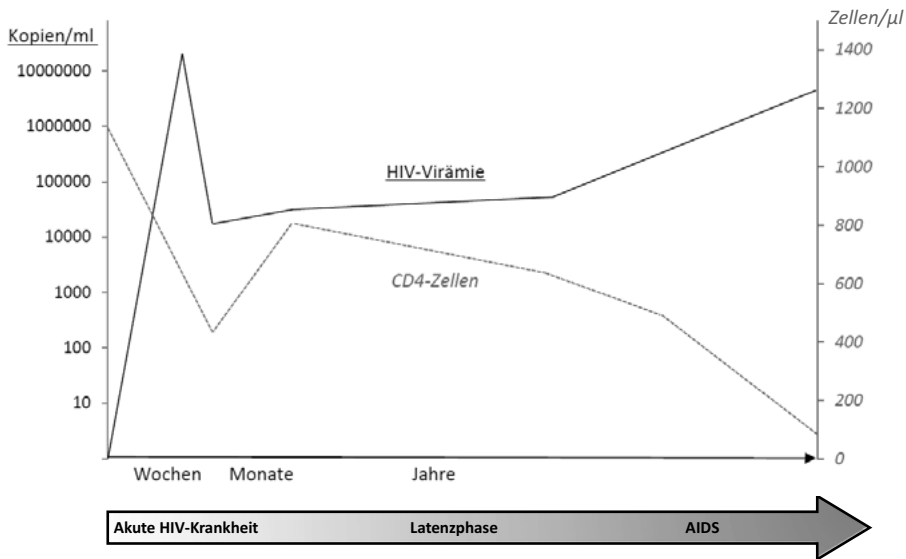


Abb. 9.1.2: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion.

Diagnostik bei Erstvorstellung

- Ausführliche Anamnese (auch Berufsanamnese, Sozialanamnese, Sexualanamnese, Reiseanamnese, Medikamentenanamnese inklusive „lifestyle-Medikamente“, Drogenkonsum)
- Vollständige körperliche Untersuchung (auch Größe/Gewicht, BMI) sowie mindestens orientierend neurologisch (bei Auffälligkeiten zusätzlich Testung des Vibrationsempfindens und Mini Mental Test)
- Bei fokal neurologischen Defiziten (Paresen, Orientierungsstörungen, Krampfanfälle) dringlich CT/MRT

- Bestätigung der HIV-Infektion in zweiter Blutprobe
- Plasma HIV-RNA (quantitativ)
- Resistenztest (Genotyp) mit HIV-Subtypbestimmung (RT-, PR-Sequenzierung des Integrase-Gens: Kostenübernahmeerklärung bei vermutetem Vorliegen von Integrasehemmer-Resistenz einholen)
- HLA B*5701 (positiv: Abacavir kontraindiziert wegen Hypersensitivitätsreaktion)
- Tropismus-Testung nur bei spezieller Indikation (z. B. bei geplantem Einsatz des Kozeptorantagonisten Maraviroc, im Rahmen der Ersttherapie sehr selten)
- Großes Blutbild, absolute Zahl und relativer Anteil der CD4-Lymphozyten sowie CD4/CD8 Quotient
- Elektrolyte, AST, ALT, γ GT, AP, Bilirubin, LDH, Lipase, Gesamteiweiß und Serum-
elektrophorese
- Nüchtern-Blutzucker und Nüchtern-Lipidprofil als Baseline-Bestimmung (Gesamt-
Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride)
- Kreatinin, Harnstoff und Urinstatus (z. B. Proteinurie bei HIV-assoziiertes Nephro-
pathie, Glukosurie/Mikroalbuminurie bei Diabetes mellitus)
- Bei Risikofaktoren für Osteoporose (1,25 OH⁻, 25 OH⁻) Vitamin D und gegebenen-
falls Knochendichtemessung
- Hepatitis-Serologie: A, B (bei HBsAg Positivität auch HDV), C und E
- Lues Serologie: TPHA-Test (*Treponema pallidum* Hämagglutinations-Assay), gege-
benenfalls VDRL-Test (*venereal disease research laboratory*), FTA-Abs IgM (FTA-Abs,
fluorescent treponemal antibody absorption)
- Gonorrhoe- und Chlamydien-Screening, gegebenenfalls als Anal-, Urethral- und/oder
Pharynxabstrich (PCR-Abstriche)
- Screening auf HPV-assoziierte Condylomata acuminata, genitoanale Dysplasien
oder Neoplasien (Abstriche risikoadaptiert, gegebenenfalls Anoskopie/hochauflösende
Proktoskopie, Kolposkopie)
- Toxoplasmose-Serologie
- CMV-, EBV-, HHV8-Serologie
- Kryptokokken-Antigen im Blut bei CD4-Zellen unter 200/ μ l oder bei neurologischen
Symptomen
- Varizellen-, gegebenenfalls Masern- und Röteln-IgG-Serologie
- Blutkulturen bei akuten Infekten
- Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) zum Nachweis einer latenten Tuberkulose
(bei niedriger CD4-Zellzahl häufig keine zuverlässige Interpretation des Testergeb-
nisses möglich)
- Röntgen-Thorax: Häufig initial bei asymptomatischen Patienten unauffällig, aber
langfristig oft hilfreich als Vergleichsbild bei späterem Auftreten von Beschwerden
- Abdomen-Sonographie
- EKG, gegebenenfalls Lungenfunktionstest
- Insbesondere bei < 100 CD4-Zellen/ μ l Funduskopie
- Impfungen überprüfen
- Prüfen der Notwendigkeit einer Prophylaxe hinsichtlich opportunistischer Infektio-
nen (z. B. PCP oder Toxoplasmose)

HIV-Resistenzbestimmung zur Therapiekontrolle

Indikationen:

- Vor Änderung der antiretroviralen Therapie aufgrund von Therapieversagen oder unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung
- Bei therapienaiven Patienten
- Bei Kindern und Schwangeren

Der Test dient der Auswahl von Medikamenten, für die das jeweils detektierte Virus sensitiv ist.

Serumspiegelbestimmung der antiretroviralen Medikamente

Indikationen:

- Verdacht auf mangelnde Compliance oder Bioverfügbarkeit
- Anwendung komplexer Kombinationstherapien
- Mangelnde Effektivität der antiretroviralen Therapie
- Vermutete Malabsorption
- Auftreten von Nebenwirkungen
- Beeinträchtigte Leberfunktion

Antiretrovirale Therapie

Der Begriff hochaktive antiretrovirale Therapie (abgekürzt HAART, *highly active antiretroviral therapy*) bezeichnet die um 1996 eingeführte Kombinationstherapie aus im Regelfall drei verschiedenen antiretroviralen Medikamenten zur Behandlung einer HIV-Infektion. Der Zusatz „hochaktiv“ sollte diese damals neu eingeführten antiretroviralen Kombinationstherapien gegenüber den bis 1996 gebräuchlichen Mono- und Dualtherapien mit insgesamt unbefriedigenden Therapieergebnissen abgrenzen. Inzwischen wird anstatt HAART der neutralere Begriff *cART* (*combined anti-retroviral therapy*, antiretrovirale Kombinationstherapie) verwendet.

Therapeutisch stehen folgende Substanzklassen zur Verfügung (siehe Tab. 9.1.3):

- Nukleosidische und nukleotidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase (NRTI, NtRTI)
- Nicht-nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase (NNRTI)
- Protease-Inhibitoren (PI)
- Fusionsinhibitoren (FI)
- CCR5 Korezeptorantagonist (KRA)
- Integraseinhibitoren (INI)

Da diese Therapieansätze nicht gegen bereits in das Genom integrierte provirale DNA wirksam sind, werden daher derzeit Methoden des *genom editing* (z. B. Brecl Recombinase) untersucht.

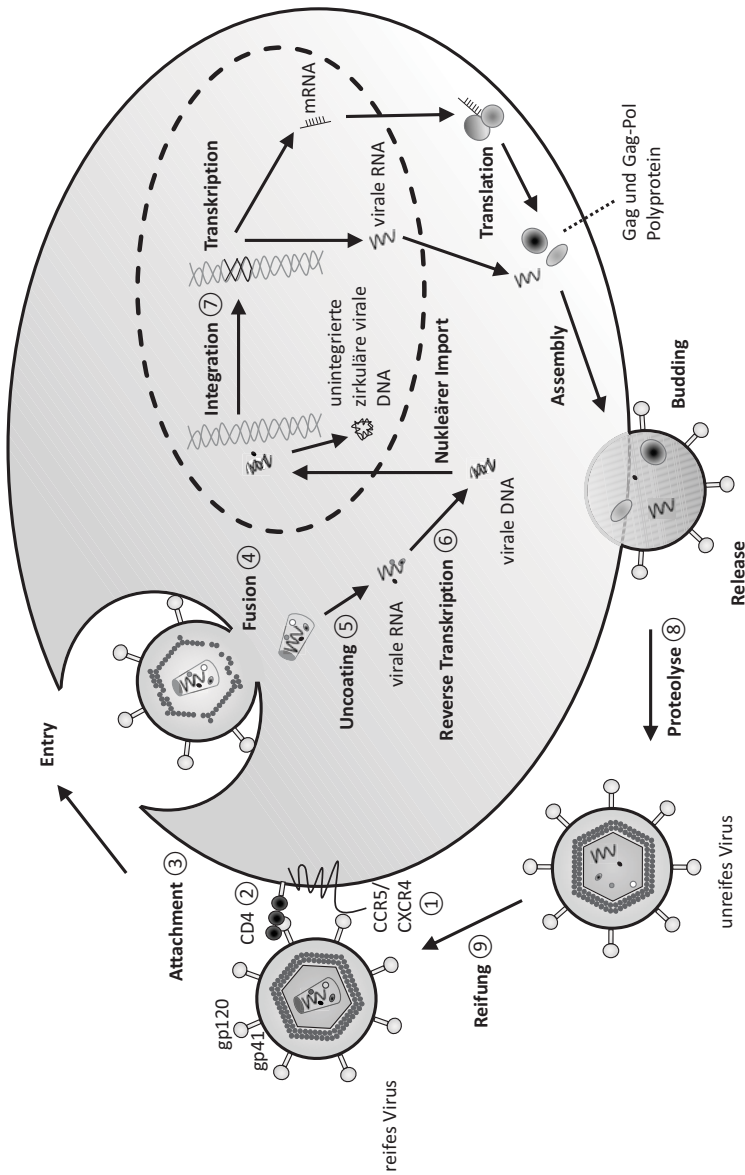


Abb. 9.1.3: HIV-Replikationszyklus und Ansatzpunkte der antiretroviralen Therapie (siehe auch Tab. 9.1.3). ① CCR5-Korezeptorantagonisten, z. B. Maraviroc, PRO-140 (Antikörper, in klinischer Entwicklung). ② CD4-Blockade, z. B. Ibalizumab (Antikörper, in klinischer Entwicklung). ③ Hemmung der Konformationsänderung nach Attachment, z. B. Fostemsavir (in klinischer Entwicklung). ④ Fusionsinhibitoren, z. B. Enfuvirtid. ⑤ Kapsidinhibitoren, z. B. GS-CA1 (in klinischer Entwicklung). ⑥ Nukleosidische/nukleotidische (NRTI/NI(RTI)) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI). ⑦ Integrase-Inhibitoren (INI), z. B. Raltegravir, Dolutegravir. ⑧ Proteaseinhibitoren (PI), z. B. Darunavir. ⑨ Maturationsinhibitoren (in klinischer Entwicklung).

Tab. 9.1.3: Medikamente zur antiretroviralen Therapie.

Substanz-Kürzel	Freiname	Handelsname	Bemerkungen/wichtige Nebenwirkungen	Substanzklasse
AZT	Zidovudin	Retrovir®	Knochenmarkdepression, Lipoatrophie, wegen NW nur selten eingesetzt	NRTI = Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren = Nukleosidanaloga
d4T	Stavudin	Zerit®	Neuropathie, Laktatazidose, Lipoatrophie; wegen NW kaum noch eingesetzt	
3TC	Lamivudin	Epivir®	Kopfschmerz	
ddl	Didanosin	Videx®	Pankreatitis, Laktatazidose; nüchtern einnehmen; wegen NW kaum noch eingesetzt	
ABC	Abacavir	Ziagen®	Hypersensitivität (Ausschluss HLA*B5701 vor Einsatz obligat)	
FTC	Emtricitabin	Emtriva®	Kopfschmerz	
ddC	Zalcitabin	Hivid®	Nicht mehr zugelassen	
TDF	Tenofovir-disoproxil-fumarat	Viread®	Diarrhoe, Übelkeit, Hypophosphatämie, Nierenschädigung	NtRTI = Nukleotid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
TAF	Tenofovir-alafenamid		Weniger Nieren- und Knochentoxizität gegenüber TDF	
AZT/3TC	s. o. bei den Einzelsubstanzen	Combivir®	s. o. bei den Einzelsubstanzen	Kombinationspräparate verschiedener NRTI/NtRTI
AZT/3TC/ABC		Trizivir®		
ABC/3TC		Kivexa®		
TDF/FTC		Truvada®		
TAF/FTC		Descovy®		
NVP	Nevirapin	Viramune®	Allergie, Leberschädigung (Risiko korreliert positiv mit Höhe des CD4-Wertes bei Therapiestart)	NNRTI = Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
EFV	Efavirenz	Sustiva®	Alpträume, Depression	
ETR	Etravirin	Intelligence®	Geringe NW	
RLP	Rilpivirin	Edurant®	Geringe NW, Einnahme mit Essen, nur bei Virus-konzentrationen < 100 000 c/ml	
DLV	Delavirdin	Rescriptor®	Nicht zugelassen	

Substanz-Kürzel	Freiname	Handelsname	Bemerkungen/wichtige Nebenwirkungen	Substanzklasse
SQV	Saquinavir	Invirase® Fortovase®	Diarrhoe, Übelkeit, geringe Bioverfügbarkeit; wegen NW nur selten eingesetzt	PI = Protease-Inhibitoren = Protease-Hemmer* *In der Regel Boostierung mit RTV (/r) 100–200 mg täglich, alternativ für DRV und ATV auch Boostierung mit Cobicistat (/c) möglich.
NFV	Nelfinavir	Viracept®	Diarrhoe, Übelkeit; nicht mehr zugelassen	
IDV	Indinavir	Crixivan®	Diarrhoe, Nephrolithiasis; wegen NW kaum noch eingesetzt	
RTV	Ritonavir	Norvir®	Übelkeit, Hyperlipidämie	
APV	Amprenavir	Agenerase®	Diarrhoe, Kopfschmerz; wegen NW kaum noch eingesetzt	
F-APV	Fosamprenavir	Telzir®	Amprenavir-Prodrug Übelkeit, Diarrhoe	
LPV/RTV(r)	Lopinavir/ Ritonavir	Kaletra®	Diarrhoe, Hyperlipidämie	
ATV	Atazanavir	Reyataz®	Hyperbilirubinämie	
TPV	Tipranavir	Aptivus®	Lebertoxizität, hohe Tablettenzahl	
DRV	Darunavir	Prezista®	Diarrhoe, hohe genetische Barriere	
T-20	Enfuvirtid	Fuzeon®	Reaktionen Einstichstelle; wegen NW nur noch selten eingesetzt	Fusionsinhibitor
MVC	Maraviroc	Celsentri®	Tropismustest erforderlich (nur wirksam gegen R5-trope Virenstämme)	CCR5-Korezeptorantagonist
RAL	Raltegravir	Isentress®	Selten Schlafstörungen, psychische Alterationen	INI = Integrasehemmer
DTG	Dolutegravir	Tivicay®	Selten Kopfschmerzen, Schlafstörungen, psychische Alterationen	

Substanz-Kürzel	Freiname	Handelsname	Bemerkungen/wichtige Nebenwirkungen	Substanzklasse
ABC/3TC/DTG	Abacavir/ Lamivudin/ Dolutegravir	Triumeq®	s. o. bei den Einzelsubstanzen	STRs = <i>single tablet regimens</i> Kombinationen aus zwei N(t)RTI + INI
TDF/FTC/EVG/c	Tenofovir-disoproxilfumarat/ Emtricitabin/ Elvitegravir/c	Stribild®		
TAF/FTC/EVG/c	Tenofovir-alafenamid/ Emtricitabin/ Elvitegravir/c	Genvoya®		
TDF/FTC/EFV	Tenofovir-disoproxilfumarat/ Emtricitabin/ Efavirenz	Atripla®		STRs = <i>single tablet regimens</i> Kombinationen aus zwei N(t)RTI + NNRTI
TDF/FTC/RLP	Tenofovir-disoproxilfumarat/ Emtricitabin/ Ralpivirin	Eviplera®		
TAF/FTC/RLP	Tenofovir-alafenamid/ Emtricitabin/ Ralpivirin	Odefsey®		
TAF/FTC/DRV/c	Tenofovir-alafenamid/ Emtricitabin/ Darunavir/c	Symtuza®		
				STRs = <i>single tablet regimens</i> Kombinationen aus zwei N(t)RTI + geboosterter PI

Therapieindikation

Die Empfehlungen zur Therapieeinleitung werden in der Therapie-Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) in folgender Weise abgestuft:

- „Soll erfolgen“ Die Therapie ist eindeutig indiziert
- „Sollte erfolgen“ Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar
- „Kann erfolgen“ Die Therapie ist vertretbar
- „Soll nicht erfolgen“ Die Therapie ist nicht indiziert

Die Empfehlungen zur Auswahl der Substanzen bzw. Kombinationen wurden wie folgt abgestuft:

- „Empfohlen“ Bevorzugte Substanz bzw. Kombination
- „Alternative“ Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen
- „Nicht empfohlen“ Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar
- „Nicht angezeigt“ Soll nicht gegeben werden

Tab. 9.1.4: Therapieindikation und Therapiebeginn. Abkürzungen: CDC, Centers for Disease Control; cART, antiretrovirale Kombinationstherapie.

Klinik	CD4 ⁺ T-Lymphozyten/ μ l	cART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B), HIV-Nephropathie, HIV-assoziierte neurokognitive Störung	Alle Werte	Soll erfolgen
Asymptomatische HIV-Infektion (CDC: A)	< 500	Soll erfolgen
	> 500	Sollte erfolgen
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	Alle Werte	Soll erfolgen
Asymptomatische/gering symptomatische Serokonversion	Alle Werte	Sollte erfolgen

Die symptomatische HIV-1-Infektion (CDC B und C) stellt eine Indikation zur Behandlung dar. Eine HIV-Nephropathie und eine symptomatische HIV-assoziierte neurokognitive Störung (HAND) sind als symptomatische HIV-Infektion zu werten.

Für asymptomatische Patienten erfolgt die Indikationsstellung zu Beginn einer antiretroviralen Therapie im Dialog zwischen spezialisiertem Arzt und informiertem Patienten und sollte unter Berücksichtigung einer individuellen Risikoabschätzung begonnen werden, wenn der Patient bereit ist. Es hat sich in aktuellen Studien gezeigt, dass auch asymptomatische Patienten mit noch gutem Immunstatus von einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) profitieren.

Im Fall des Nachweises einer akuten HIV-Infektion sollte die cART bei asymptomatischer oder gering symptomatischer Primärinfektion erfolgen und außerhalb von Studien nicht unterbrochen werden. Ferner limitiert eine frühe Therapie im Rahmen der akuten HIV-Infektion in Studien die Etablierung des latenten HIV-Reservoirs. Eine Problematik ergibt sich aus dem zur Erreichung eines positiven Effektes auf die HIV-Reservoirs notwendigen sofortigen Therapiebeginn bei Diagnosestellung einer HIV-Infektion während der Serokonversion. In Anbetracht der oft hohen psychischen Belastungssituation für den Patienten entsteht hier ein Konflikt, da die Therapiebereitschaft des Patienten zu der lebenslang durchzuführenden antiretroviralen Therapie in sehr kurzer Zeit geklärt werden muss. Aufgrund der insgesamt noch unklaren klinischen Relevanz eines sehr frühen Therapiebeginns ist z. B. bei zögerlicher Haltung des Patienten der Therapie gegenüber ein Abwarten jedoch vertretbar.

Empfehlungen zur Therapieauswahl

Zur Initialtherapie stehen Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir- oder Cobicistat geboosterte Proteaseinhibitoren („PI/r“ bzw. „PI/c“) und Integraseinhibitoren (INI) zur Verfügung. Alle Proteaseinhibitoren (PI) sind in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (1–2 × 100 mg/Tag) oder Cobicistat (150 mg/Tag) stärker wirksam als ohne Booster und werden deshalb nur in dieser Kombination empfohlen. Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI, einem INI oder geboosterten Proteaseinhibitor haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen.

Basiskombinationen der antiretroviralen Therapie

Eine antiretrovirale Kombinationstherapie wird in der Erstlinientherapie aus jeweils einer 2 NRTI-Kombination aus Spalte 1 (Kombinationspartner 1) und einer Substanz aus Spalte 2 (Kombinationspartner 2) zusammengestellt, so dass im Regelfall drei Substanzen kombiniert werden (siehe Tab. 9.1.5). Gegebenenfalls wird bei Auswahl eines Proteaseinhibitors oder von Elvitegravir zusätzlich als vierte Substanz ein pharmakologischer Booster, Ritonavir (/r) oder Cobicistat (/c) verabreicht.

Tab. 9.1.5: Bevorzugte antiretrovirale Kombinationen. ¹ Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie > 100 000 Kopien/ml und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score > 20 %/10 Jahre). ² Cave: nicht bei HIV-RNA > 100 000 Kopien/ml (keine Zulassung).

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2	
Nukleosid-/Nukleotidkombinationen Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	+	INI	- Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c
oder Abacavir/Lamivudin ¹		NNRTI	- Rilpivirin ²
		PI	- Darunavir/r oder Darunavir/c

Tenofoviridisoproxil stellt eine Alternative zu Tenofoviralfenamid dar. Dies gilt aufgrund der langjährigen Erfahrung mit Tenofoviridisoproxil besonders bei Frauen mit Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und im Kontext von bestimmten Medikamenteninteraktionen. Im Rahmen der Gabe von starken Pgp-Induktoren (Rifampicin, Rifabutin) kommt es zu einem relevanten Abfall der Spiegel von Tenofoviralfenamid, so dass eine Koadministration nicht empfohlen wird.

Medikamenteninteraktionen

Angeichts der Vielzahl an Interaktionsmöglichkeiten von antiretroviralen Substanzen, Begleitmedikation, Nahrungsergänzungsmitteln, sogenannten alternativen Therapien, legalen und illegalen Drogen sowie der hohen interindividuellen Variabilität, auch durch genetische Polymorphismen, ist eine Vorhersage der Interaktionen im Einzelfall oft schwierig und somit sind Medikamentenspiegelmessungen beziehungsweise ein enges Monitoring von Wirkung und Toxizitäten einzuleiten. Insbesondere im Zusammenhang mit der Gabe von nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder gebooster-

ten Proteaseinhibitoren (/r und /c) erfordert die Verordnung von antiretroviraler Therapie und Begleitmedikation eine genaue Kenntnis von Art und Ausmaß zu erwartender Interaktionen jedes Medikaments, um gegebenenfalls durch Dosisanpassung oder Umsetzen Wirkung und Sicherheit der medikamentösen Therapie sicherstellen zu können. (siehe auch z. B. <http://www.hiv-druginteractions.org>).

Prävention

- 1 Aufklärung über Verhaltensrisiken (*safer sex, safer use*)
- 2 Screening aller Blutspender auf HIV-Infektion (Nukleinsäure-Amplifikations-Test)
- 3 Minimierung von Fremdbluttransfusionen durch Eigenblutspenden oder Autotransfusion bei Operationen
- 4 Vorsicht und Körperschutz beim Umgang mit Blut: Schutzhandschuhe tragen! Bei Gefährdung durch infizierte Aerosole Mundschutz und Schutzbrille; sichere Entsorgung von Nadeln, Spritzen und scharfen Instrumenten
- 5 *Treatment as Prevention* (TasP): Sehr geringes Übertragungsrisiko durch sexuelle oder akzidentelle berufliche Expositionen bei Patienten unter stabiler cART mit einer HIV-RNA unter der Nachweisgrenze (< 50 Kopien/ml)
- 6 PrEP: Präexposition prophylaxe – in Studien gute Schutzwirkung durch die tägliche Einnahme von Tenofovir-DF/Emtricitabin (auch andere Schemata mit Einnahme vor sexuellen Risikokontakten und mit anderen Substanzen sind in klinischer Erprobung). Die *European Medicines Agency* (EMA) hat unter Auflagen im Juli 2016 die Indikationserweiterung einer täglichen Einnahme von einer Tablette Truvada® (Tenofovir-DF + Emtricitabin) zusammen mit Safer Sex Praktiken zur Präexposition prophylaxe (PrEP) bei Erwachsenen bekannt gegeben. Diese Auflagen (u. a. mit der nationalen Zulassungsbehörde abgestimmte Schulungsmaterialien für verordnende Ärzte und Anwender) wurden im September 2016 erfüllt. Bei Verordnung einer PrEP ist neben ausführlicher Aufklärung, regelmäßiger HIV-Testung, ärztlichen Kontrollen auf andere sexuell übertragbare Erkrankungen und Nebenwirkungen der Therapie auch zu berücksichtigen, dass derzeit nicht von einer Kostenübernahme durch die Krankenkassen auszugehen ist. Seit Dezember 2017 sind auch generische Varianten von Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin zur PrEP zugelassen, die preislich deutlich günstiger sind.

Empfehlungen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe

Deutsch-Österreichische Leitlinien

Die Empfehlung zur Postexpositionsprophylaxe (PEP) kann nicht mit Ergebnissen aus kontrollierten klinischen Studien begründet werden, da sich diese aufgrund ethischer Bedenken verbieten. Dennoch kann mittels retrospektiver Analyse der Nutzen einer Postexpositionsprophylaxe statistisch gezeigt werden. Viele Einzelfallberichte weisen auf eine Wirksamkeit der Postexpositionsprophylaxe hin, auch wenn in Einzelfällen ein Versagen beschrieben wurde. Aus diesen Gründen erfolgt die Postexpositionsprophylaxe nach gängigen Empfehlungen von Expertenkommissionen.

Nach Exposition gegenüber HIV sollte der HIV-Status der exponierten Person durch einen HIV-Test geklärt werden. Dies ist einerseits hinsichtlich der Dokumentation einer Sero-

konversion (z. B. im Sinne eines Berufsunfalls) essentiell, gleichzeitig erfolgt hierdurch der Ausschluss einer bereits vorbestehenden, noch unbekanntes HIV-Infektion, die einer regulären Betreuung bzw. antiretroviralen Therapie bedarf. Je nach Expositionsrisiko sollte dabei auch eine Kontrolle des serologischen Status hinsichtlich einer Hepatitis B- und Hepatitis C-Infektion erfolgen.

Berufliche Exposition

Wichtig ist die Meldung als Berufsunfall.

Infektiöses Material

In hohen Konzentrationen lässt sich HIV nur in Blut, Samenflüssigkeit und Vaginalsekret nachweisen; in Liquor und Synovialflüssigkeit können ebenfalls hohe Virusmengen nachweisbar sein. In den übrigen Körpersekreten (Aszites, Pleuraflüssigkeit, Speichel, Sputum, Urin usw.) ist HIV nicht oder nur in sehr geringen Konzentrationen vorhanden.

Art der Exposition

Tiefe Stich- und Schnittverletzungen bergen das höchste Infektionsrisiko. Beschrieben sind aber auch Übertragungen nach Kontakt von infektiösem Blut mit einer offenen Wunde oder geschädigter Haut sowie Schleimhaut. In diesen (Einzel-)Fällen scheint die Länge des Kontaktes sowie die Menge des infektiösen Blutes entscheidend zu sein.

Abschätzen des Infektionsrisikos

Das statistisch gemittelte Risiko einer HIV-Transmission nach perkutanem Kontakt mit Blut von HIV-Infizierten beträgt 0,3 %, kann aber je nach Art der Exposition auch deutlich höher liegen.

Tab. 9.1.6: Risiko für eine HIV-Übertragung nach Art der Exposition, dargestellt im Verhältnis zum Durchschnitt.

Art der HIV-Exposition	Expositionsrisiko in Relation zum mittleren Risiko (0,3 %)
Sehr tiefe Stich- oder Schnittverletzungen	16 : 1
Sichtbare, frische Blutspuren auf dem verletzenden Instrument	5 : 1
Verletzende Kanüle oder Nadel war zuvor in einer Vene oder Arterie platziert	5 : 1
Indexperson hat hohe Viruslast (akute HIV-Infektion, AIDS ohne cART)	6 : 1
Exposition von Schleimhaut	1 : 10
Exposition von entzündlich veränderten Hautpartien	1 : 10
Exposition intakter Haut	Kein Risiko

HIV-Status der Indexperson

Das individuelle Risiko einer Übertragung hängt von der Situation der Indexperson ab (aktuelle Höhe der Viruslast, aktuelle antiretrovirale Behandlung, Vorliegen von Resistenzen). Entscheidend für das Einleiten einer Postexpositionsprophylaxe ist jedoch, ob eine

HIV-Infektion nachweislich vorliegt oder nicht. Bei unklarem Serostatus der Indexperson kann dieser mittels HIV-Schnelltest innerhalb von 20 Minuten mit hoher Sicherheit geklärt werden.

Alternativ ist nach Rücksprache mit dem entsprechenden Labor auch ein regulärer HIV-Suchtest oder eine HIV-PCR oft innerhalb weniger Stunden möglich und damit eine entsprechende Reevaluation der initialen Entscheidung für oder gegen die Einleitung einer Postexpositionsprophylaxe.

Anzumerken ist, dass auch ein HIV-Schnelltest nur nach vorangegangener Aufklärung und mit Einverständnis der Indexperson durchgeführt werden kann.

Sollte eine Klärung des Serostatus nicht möglich sein, kann die Empfehlung zur Postexpositionsprophylaxe nur sehr zurückhaltend ausgesprochen werden. Dennoch wird man sich im Einzelfall insbesondere bei risikoreicher Exposition gemeinsam mit dem Betroffenen für das Durchführen einer Postexpositionsprophylaxe entscheiden.

Tab. 9.1.7: Indikation zur Durchführung einer Postexpositionsprophylaxe bei beruflicher Exposition (VL, Viruslast).

Expositionereignis	VL bei Indexpersonen > 50 Kopien/ml oder unbekannt	VL bei Indexpersonen < 50 Kopien/ml
Massive Inokulation (> 1 ml) von Blut oder anderer (Körper-) Flüssigkeit mit (potenziell) hoher Viruskonzentration	Empfehlen	Empfehlen
(Blutende) perkutane Stichverletzung mit Injektionsnadel oder anderer Hohlraumnadel; Schnittverletzung mit kontaminiertem Skalpell, Messer o. ä.	Empfehlen	Anbieten
Oberflächliche Verletzung (z. B. mit chirurgischer Nadel) ohne Blutfluss. Kontakt mit Schleimhaut oder verletzter/geschädigter Haut mit Flüssigkeit mit potenziell hoher Viruskonzentration	Anbieten	Nicht indiziert
Perkutaner Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (wie Urin oder Speichel). Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration). Haut- oder Schleimhautkontakt mit Körperflüssigkeiten, wie Urin und Speichel	Nicht indiziert	Nicht indiziert

Außerberufliche Exposition

Im Kontext einer sexuellen Risikoexposition ist von einem relevanten Infektionsrisiko bei ungeschütztem vaginalem oder analem Geschlechtsverkehr mit einer HIV-positiven Person mit einer HI-Viruslast über der Nachweisgrenze auszugehen. Zeitgleich vorliegende weitere sexuell übertragbare Erkrankungen erhöhen das Ansteckungsrisiko.

Bei nicht sicher zu klärendem Serostatus der Indexperson ist nur bei anamnestischen Hinweisen auf ein epidemiologisch erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer HIV-Infektion eine Indikation zur Postexpositionsprophylaxe gegeben (MSM, Herkunft aus einem Hoch-

Tab. 9.1.8: Indikation zur Durchführung einer Postexpositionsprophylaxe bei außerberuflicher parenteraler Exposition.

Parenterale Exposition		
Expositionereignis	Kommentar	PEP-Indikation
Versehentliche Transfusion von HIV-haltigen Blutkonserven oder Erhalt von mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV-haltigen Blutprodukten oder Organen	Experten hinsichtlich Dauer einer Prophylaxegabe hinzuziehen	PEP empfehlen
Nutzung eines HIV-kontaminierten Injektionsbestecks durch mehrere Drogengebrauchende gemeinsam		PEP empfehlen

prävalenzland, i.v.-Drogengebrauch). Des Weiteren besteht ein relevantes Übertragungsrisko bei Nutzung eines HIV-kontaminierten Injektionsbestecks im Rahmen eines i.v.-Drogengebrauchs.

Durchführung der Postexpositionsprophylaxe

- Als Standardschema wird aktuell TDF/FTC (Truvada® 1 Tablette á 300 mg/200 mg alle 24 Stunden) + RAL (Isentress® 1 Tablette á 400 mg alle 12 Stunden) über 4 Wochen eingesetzt
- Alternative: Kombination von 2 NRTI (Truvada® 1 Tablette 300 mg/200 mg TDF/FTC pro Tag oder Combivir® 1 Tablette 300 mg AZT / 150 mg 3TC, alle 12 Stunden) mit einem geboosterten PI, z. B. LPV/r (Kaletra® 2 Tabletten á 200/50 mg alle 12 Stunden) oder DRV/r (Prezista® 1 Tablette á 800 mg alle 24 Stunden sowie Norvir® 1 Tablette á 100 mg alle 24 Stunden)

Prinzipiell gilt, dass eine Postexpositionsprophylaxe so bald wie möglich nach Kontakt begonnen werden sollte, idealerweise innerhalb der ersten zwei Stunden. Liegen mehr als 72 Stunden zwischen Exposition und möglichem Beginn der Postexpositionsprophylaxe, kann diese nicht mehr empfohlen werden. Grundsätzlich sollte sich jeder PEP-Patient zum nächstmöglichen Zeitpunkt in einer Schwerpunkteinrichtung vorstellen. Bei Fragen oder speziellen Problemen (z. B. Schwangerschaft, Vorerkrankungen, resistentes HI-Virus bei der Indexperson) ist zeitnah ein Expertenrat einzuholen.

Aufklärung

Vor Beginn der Postexpositionsprophylaxe sollte eine ausführliche Aufklärung über die möglichen Nebenwirkungen, die Einnahmemodalitäten und über die fehlende Zulassung dieser Substanzen für diese Indikation mangels Langzeitsicherheitsdaten erfolgen. Nach beruflicher Exposition werden die Kosten der Therapie immer von der Berufsgenossenschaft übernommen; nach sexueller Exposition kann die Krankenkasse die Kostenerstattung verweigern, allerdings wurden auch hier bisher meist die Kosten vollständig übernommen.

Bei Vormedikation der Betroffenen müssen Wechselwirkungen berücksichtigt werden. Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass bis zum Abschluss der Kontrolluntersuchungen nur Safer Sex praktiziert werden soll.

Tab. 9.1.9: Indikation zur Durchführung einer Postexpositionsprophylaxe bei sexueller Exposition.

Sexuelle Exposition		
Expositionereignis	Kommentar	PEP-Indikation
Ungeschützter insertiver oder rezeptiver vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (z. B. infolge eines geplatzten Kondoms) mit einer bekannt HIV -infizierten Person	Transmissionsrisiko in erster Linie vom Behandlungsstatus bzw. der Viruslast bei der behandelten Person abhängig	PEP empfehlen <ul style="list-style-type: none"> ■ Wenn Indexperson unbehandelt bzw. VL > 1000 Kopien/ml ■ Wenn Behandlungsstatus nicht eruierbar
		PEP anbieten <ul style="list-style-type: none"> ■ Wenn VL der Indexperson 50–1000 Kopien/ml
		Keine PEP-Indikation <ul style="list-style-type: none"> ■ Wenn Indexperson wirksam behandelt (VL < 50 Kopien/ml)
Ungeschützter Geschlechtsverkehr bei unbekanntem HIV-Status des Partners/der Partnerin		
Ungeschützter Analverkehr zwischen Männern	Bei homosexuellem Analverkehr zwischen Männern liegt die statistische Wahrscheinlichkeit, dass beim Partner eine diagnostizierte oder unbehandelte HIV-Infektion vorliegt, in Deutschland zwischen ca. 1–3 % (altersabhängig). In Großstädten und Szene-typischen Settings ist mit erhöhten Wahrscheinlichkeiten zu rechnen	PEP anbieten <ul style="list-style-type: none"> ■ Wenn ungeschützter Analverkehr wiederholt erfolgt (Anamnese!), sollte zusätzlich eine Präventionsberatung empfohlen werden
Ungeschützter heterosexueller Vaginal- oder Analverkehr <ul style="list-style-type: none"> ■ mit aktiv intravenös Drogenkonsumierendem Partner ■ mit bisexuellem Partner ■ mit Partner aus HIV-Hochprävalenzregion (v. a. Subsahara-Afrika) 	Statistische Expositionswahrscheinlichkeit in einem Bereich von ca. 1:100	PEP anbieten
<ul style="list-style-type: none"> ■ bei Vergewaltigung 	Statistische Expositionswahrscheinlichkeit sehr gering ($\leq 1:10\,000$)	Keine Einigkeit bezüglich PEP-Indikation

Verlaufsuntersuchungen

An Laborkontrollen sollte neben der HIV- und Hepatitis-Serologie ein kleines internistisches Routinelabor (Blutbild, Kreatinin, Creatinkinase, LDH, AST, ALT, γ GT, Blutzucker, Lipase) an Tag 1, 14 und 28 der Postexpositionsprophylaxe bestimmt werden. Die HIV- und Hepatitis-Serologie sollte nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten kontrolliert werden, bei Kontakt mit Hepatitis C-Virus zusätzlich nach 12 Monaten.

Hepatitis-Koinfektion

Neben der HIV-Postexpositionsprophylaxe sollte nach beruflichem Kontakt mit infektiösem Material auch immer der Hepatitis-B-Impfschutz überprüft und gegebenenfalls aufgefrischt werden.

Tab. 9.1.10: Impfmaßnahmen nach Anti-HBs (Hepatitis B-Surface Antigen)-Titer der exponierten Person.

Anti-HBs > 100 IE/l	Keine weiteren Maßnahmen
Anti-HBs < 100 IE/l Z.n. erfolgreicher Grundimmunisierung	Aktive Auffrischimpfung
Kein Impfschutz	Simultane aktive und passive Immunisierung
Impfversager	Passive Immunisierung

HIV und Schwangerschaft

Allgemeines

Die Transmissionsrate bei unbehandelten Mutter-Kind-Paaren liegt in Europa zwischen 15–20 %, wobei der weitaus größte Teil der Übertragungen peri- bzw. intrapartal erfolgt. Durch antiretrovirale Behandlung der Mutter, optimales Management während Schwangerschaft und Geburt sowie prophylaktische Behandlung des Neugeborenen in Abhängigkeit von der Risikokonstellation und Stillverzicht konnte die Transmissionsrate in Deutschland auf unter 1 % gesenkt werden.

Therapieindikation und antiretrovirale Medikamente in der Schwangerschaft

- Abgesehen von Zidovudin (Retrovir®) ist kein Medikament für den Einsatz in der Schwangerschaft zugelassen.
- Für HIV-positive Schwangere gelten grundsätzlich die gleichen Behandlungsindikationen wie für nichtschwangere Erwachsene.
- Hat eine Frau beim Eintritt der Schwangerschaft bereits eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie, wird diese weitergeführt. Es sollte allerdings in jedem Fall geprüft werden, ob im Hinblick auf das exponierte Kind eine Therapiemodifikation sinnvoll und angezeigt ist.
- Der nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor Efavirenz kann im 1. Trimenon zu Neuralrohrdefekten führen. Sollte eine HIV-positive Schwangere unter einer Therapie mit Efavirenz stehen, so ist im 1. Trimenon die Therapie umzustellen, könnte aber ab dem 2. Trimenon fortgesetzt werden.
- Falls eine Frau bei Feststellung einer Schwangerschaft noch keine antiretrovirale Therapie erhält, sollte im Regelfall spätestens ab dem 2. Trimenon unabhängig von CD4-

Zellzahl und Höhe der HI-Viruslast eine cART eingeleitet werden, um zum Zeitpunkt der Geburt eine HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze (< 50 Kopien/ml) zu erreichen.

- Für andere und insbesondere neuere Substanzen (z. B. Rilpivirin, Etravirin, Maraviroc, Dolutegravir, Elvitegravir/c) gibt es bisher nur wenige Erfahrungen in der Schwangerschaft, so dass diese Substanzen im Regelfall nicht eingesetzt werden sollten, aber bei ungeplantem Schwangerschaftseintritt keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch darstellen.
- Häufig eingesetzte Therapiekombinationen in der Schwangerschaft sind insbesondere TDF/FTC + LPV/r, TDF/FTC + ATV/r sowie TDF/FTC + DRV/r. Alternativ zu TDF/FTC kann bei HLA B*5701-Negativität auch ABC/3TC eingesetzt werden. Da bei der Therapie mit einem Proteaseinhibitor ein erhöhtes Risiko für einen Schwangerschaftsdiabetes besteht, sollte im 2. Trimenon ein oraler Glukosetoleranztest erfolgen.
- Der Integraseinhibitor Raltegravir kann (insbesondere im 3. Trimenon) zur schnellen Viruslastsenkung in der Schwangerschaft eingesetzt werden.
- Derzeit wird von uns die Kombination von TDF/FTC (Truvada® 300/200 mg) und ATV/r (Reyataz® 300/Norvir® 100 mg) zur Einleitung einer Therapie in der Schwangerschaft bevorzugt.
- Falls sich die HI-Viruslast zum Geburtstermin unter der Nachweisgrenze befindet, ist eine vaginale Entbindung anzustreben. Sollte die HI-Viruslast auf > 50 Kopien/ml erhöht sein oder geburtshilfliche Risiken bestehen, ist eine Sectio indiziert.
- Eine zusätzliche intrapartale antiretrovirale Prophylaxe (Zidovudin i.v.) ist bei Einnahme einer cART und einer Viruslast < 50 Kopien/ml am Tag der Geburt unabhängig vom Geburtsmodus nicht erforderlich.

Monitoring in der Schwangerschaft

CD4-Zellzahl und Viruslast sollten monatlich bestimmt werden. Außerdem sollte vor Beginn einer antiretroviralen Behandlung oder einer Transmissionsprophylaxe und bei messbarer Viruslast unter antiretroviraler Therapie ein genotypischer Resistenztest durchgeführt werden, um bei Vorliegen von Resistenzmutationen entsprechende Alternativen einsetzen zu können. Unter Therapie sind monatliche Kontrollen von Blutbild, Transaminasen, Lipase, LDH und Laktat zu empfehlen.

- Wie bei allen Schwangeren sollte in der Frühschwangerschaft eine Röteln-, Toxoplasmose-, Hepatitis- und Lues-Serologie erfolgen, außerdem ist eine CMV-Serologie sowie die Wiederholung des Toxoplasmose-Screenings im 2. und 3. Trimenon zum Ausschluss einer Neuinfektion/Reaktivierung empfehlenswert.
- Eine enge Zusammenarbeit mit der Gynäkologie ist anzustreben.
- Durch die Gynäkologie wird in der Frühschwangerschaft ein Screening auf weitere sexuell übertragbare Erkrankungen (STD) wie Chlamydien, Mykoplasmen, Ureaplasmen, Gonorrhoe und Trichomonaden durchgeführt.
- Bei allen HIV-infizierten Schwangeren wird zwischen Schwangerschaftswoche 11 + 0 (11. SSW abgeschlossen + 0 Tage) und 13 + 6 (13. SSW abgeschlossen + 6 Tage) das frühe Organscreening mit der Messung der Nackentransparenz zur individuellen Ab-

wägung des Aneuploidierisikos sowie in der Schwangerschaftswoche 19 + 6 bis 22 + 6 ein sonographischer Fehlbildungsausschluss durch einen erfahrenen Untersucher (mindestens DEGUM-Stufe II) empfohlen.

- Fruchtwasseruntersuchungen gehen mit einem deutlich erhöhten Transmissionsrisiko einher und sollten nur in absoluten Ausnahmefällen unter antiretroviraler Behandlung erfolgen.

Stillen

Werden Kinder HIV-positiver Mütter gestillt, besteht ein deutlich erhöhtes HIV-Transmissionsrisiko. Daher sollte eine HIV-positive Schwangere direkt nach der Geburt abstillen und der Säugling ausschließlich mit adaptierter Säuglingsnahrung ernährt werden.

Risikoadaptierte HIV-Transmissionsprophylaxe und Nachsorge des Kindes

Je nach Höhe der mütterlichen HI-Viruslast und dem kindlichen Infektionsrisiko, z. B. durch Unreife bei Frühgeburtlichkeit, wird eine Postexpositionsprophylaxe beim Neugeborenen ausgewählt.

In der Regel wird das Neugeborene bei supprimierter HI-Viruslast der Mutter 2 Wochen mit AZT (2×4 mg/kg Körpergewicht/Tag p.o.; bei Frühgeborenen < 35 . Schwangerschaftswoche: 2×2 mg/kg Körpergewicht/Tag p.o.) behandelt. Bei erhöhtem Risiko wird die Therapie auf bis zu 6 Wochen verlängert und um 3TC (2×2 mg/kg Körpergewicht/Tag p.o.) plus Nevirapin (bei 1,5–2 kg: 8 mg/Dosis; bei mehr als 2 kg: 12 mg/Dosis, 3 Gaben im Abstand von 48 Stunden) eskaliert.

Die mütterlichen IgG-Antikörper, darunter auch die HIV-Antikörper, werden meist ab der 32. Schwangerschaftswoche von der Mutter transplazentar auf das Kind übertragen. Daher muss der Ausschluss einer HIV-Infektion des Kindes immer durch Bestimmung der HIV-RNA mittels PCR erfolgen. Die erste PCR sollte in den ersten 48 Stunden postpartal erfolgen, dann im ersten Lebensmonat und bis zur Negativierung der mütterlichen Antikörper beim Kind alle 3 Monate. Die mütterlichen Antikörper können bis zum Ende des 2. Lebensjahres beim Kind persistieren. Das Verschwinden der mütterlichen Antikörper sollte beim Kind mindestens einmal dokumentiert werden. Wegen der intrauterinen und postnatalen Exposition des Kindes gegenüber antiretroviralen Substanzen mit bisher nur unzureichend bekannten Langzeitfolgen (z. B. mitochondriale Toxizität durch NRTI) ist eine Nachsorge der Kinder unabdingbar, um langfristige Schäden erfassen und gegebenenfalls frühzeitig behandeln zu können.

Literatur

Bundesgesundheitsblatt 2015; 58: 877–886.

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, 2018. <http://www.daignet.de>

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten, 2014. <http://www.daignet.de>

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion, 2013. <http://www.daignet.de>

Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen, 2017. <http://www.daignet.de>.

Hoffmann C, Rockstroh J. *HIV 2016/2017*. Medizin Fokus Verlag, 2017. <https://hivbuch.de/>

Sarkar I, Hauber I, Hauber J et al. *HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase*. Science 2007; 316: 1912–1915.

Karpinski J, Hauber I, Chemnitz J et al. *Directed evolution of a recombinase that excises the provirus of most HIV-1 primary isolates with high specificity*. Nat Biotechnol 2016; 34: 401–409.

9.2 Zytomegalie

Erreger

Die Zytomegalie ist eine Infektion mit dem humanen Cytomegalievirus (CMV), einem β -Herpesvirus.

Ätiologie/Pathogenese

Nach der Primärinfektion persistiert das Virus lebenslang in wechselnden Phasen latenter und rezidivierender Infektion. Immunsuppression, Schwangerschaft und Stillperiode begünstigen die Rezidivierung erheblich.

Epidemiologie

In Deutschland beträgt die Seroprävalenz bei Erwachsenen ca. 50 %, in anderen Ländern liegt sie deutlich höher. CMV ist im Speichel, in Genitalsekreten, Urin und Muttermilch nachweisbar. Iatrogene Übertragungen resultieren bei Organtransplantationen, der Transfusion von leukozytenhaltigem Blut und bei CD34⁺ Stammzelltransplantationen. Nach diaplazentarer Transmission in der Schwangerschaft entstehen kongenitale CMV-Syndrome.

Symptome/Klinik

CMV-Infektion bei Immunkompetenten

Die Primärinfektion bei Immunkompetenten verläuft in den meisten Fällen symptomarm und daher unbemerkt. In einigen Fällen kommt es zu klinischen Symptomen mit Fieber über mehr als 10 Tage, Schweißausbrüchen, Transaminasenerhöhungen, Hepatosplenomegalie, gelegentlich mit Bilirubin-erhöhung und Ikterus, Lymphozytose (häufig mit Nachweis atypischer Lymphozyten im Blutaussstrich) und Pharyngitis. Bei negativem Nachweis heterophiler Antikörper muss an CMV als ursächlichen Erreger gedacht werden. In sehr seltenen Fällen verlaufen CMV-Infektionen bei immunkompetenten Normalpersonen klinisch schwer und zeigen eine Multiorganbeteiligung oder organspezifische Symptome wie Enteritis oder Kolitis (siehe Farbtabelle 13.35). Bei Persistenz der Symptomatik sollte eine Immundefektdiagnostik erfolgen.

CMV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten

Am häufigsten und schwersten treten symptomatische CMV-Infektionen bei stammzell-transplantierten Patienten, AIDS-Patienten mit sehr niedriger CD4 T-Zell-Zahl und bei Empfängern von Organtransplantaten auf. Anfängliche Zeichen des CMV-Syndroms sind Fieber, Abgeschlagenheit und Transaminasenerhöhung, gefolgt von Blutbildveränderungen (Thrombopenie, Neutropenie). Eine Lymphopenie korreliert mit einer schlechten Verlaufsprognose. Wird eine höhere Virämie nachgewiesen, ist von einer klinisch relevanten CMV-Erkrankung auszugehen.

Organschäden durch die CMV-Infektion können Lunge, Netzhaut, Myokard, Leber, Pankreas, Knochenmark und das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen. Daneben kann der gesamte Gastrointestinaltrakt in Form von Entzündung, Erosion und Ulcera betroffen sein. Indirekte Effekte der CMV-Infektion können die Begünstigung weiterer opportunistischer Infektionen (Pilze, Bakterien), eine erhöhte Sterblichkeit und die Abstoßung bzw. *Graft-versus-Host Disease* (GvHD) in Transplantatsituationen sein.

Kongenitale CMV-Syndrome

Die klinischen Manifestationen sind mannigfaltig. Häufig resultieren:

- ZNS-Schäden (vor allem Innenohrtaubheit, Mikrozephalie, Verkalkungen, Krampfanfälle, Enzephalitis)
- Hepatosplenomegalie
- Gallengangsatresie
- Ikterus
- Transaminasenerhöhungen
- Petechien
- Blutbildveränderungen
- Gedeihstörungen

Diagnose

Klinisch ist die Diagnose einer CMV-Erkrankung nicht zu sichern. Direkte Nachweisverfahren (PCR, Antigennachweis) haben bei Krankheitsverdacht generell Vorrang vor indirekten Nachweisverfahren, d.h. CMV-Antikörpernachweisen. Immunkompromittierte Patienten, z. B. nach Transplantationen, müssen zur rechtzeitigen Einleitung einer präemptiven Therapie regelmäßig überwacht werden (z. B. mittels qPCR aus EDTA-Blut).

Genomnachweis

In der Regel erfolgt der Virusdirektnachweis durch Amplifikation CMV-spezifischer Genomabschnitte mittels quantitativer PCR („viral load“, qPCR). Geeignete Materialien sind je nach Fragestellung und Organmanifestation insbesondere EDTA-Blut/Leukozyten, aber auch Biopsiematerial, Serum, Trachealsekret, Augenkammerwasser, Liquor, Fruchtwasser und Nabelschnurblut. Die PCR ist das empfindlichste Nachweisverfahren. Allerdings sollte insbesondere bei geringen nachgewiesenen Virusmengen immer eine klinische Korrelation des Befundes erfolgen, um aktive, therapiebedürftige CMV-Erkrankungen von dem Nachweis von Virusgenomen in latent infizierten Entzündungszellen bzw. von „viral shedding“ bei asymptomatischen Patienten zu unterscheiden. Die PCR ist die Methode der Wahl zur Erfolgskontrolle und Therapiesteuerung bei virostatistischer Behandlung. Der qua-

litative Nachweis von CMV-DNA mittels PCR hat dagegen einen nur geringen prädiktiven Wert für eine CMV-assoziierte Organerkrankung.

Antigennachweis

Der positive Nachweis des CMV-Matrixproteins pp65 in polymorphkernigen Leukozyten mittels Immunfluoreszenz (unter Verwendung monoklonaler Antikörper) weist die aktive systemische CMV-Infektion nach. Die quantitative Bestimmung der CMV-positiven Zellen eignet sich zur Verlaufskontrolle der CMV-Infektion. Allerdings ist der Test in der Durchführung vergleichsweise aufwendig und findet deshalb in der Routinediagnostik kaum Anwendung.

Virusisolierung

Mittels humaner Fibroblasten aus frischen Patientenmaterialien (Urin, Rachenspülwasser, Leukozyten, Biopsat, Trachealsekret, Fruchtwasser u. a.). Relativ zeitintensives Verfahren (1–6 Wochen). Durch den Nachweis von „Early-Antigen“ in Fibroblastenkulturen lässt sich der Nachweis beschleunigen (1–3 Tage).

Antikörpernachweis

Klassen-spezifischer Nachweis von CMV-IgG, -IgM oder -IgA mittels Enzym-Immunoassay (EIA). IgM- und IgA-Antikörper können bei der primären, aber auch der reaktivierten Infektion nachgewiesen werden. Rekurrente Infektionen führen zum Anstieg des IgG-Titers. Durch Aviditätsmessung können rezente und rekurrente CMV-Infektionen abgegrenzt werden. Die Serologie dient in der Regel der Feststellung des Infektionsstatus, z. B. vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie. Sie ist für die Diagnostik von CMV-Erkrankungen bei immunkompromittierten Patienten unzureichend.

Resistenztestung

Bei klinischem oder virologischem Verdacht auf eine Resistenzentstehung gegen Ganciclovir sollte eine genotypische Resistenzbestimmung (DNA-Sequenzierung des UL97-Gens/Phosphotransferase-Gens und gegebenenfalls des UL54-Gens/Polymerase-Gens) erfolgen. Mutationen im UL54-Gen können auch eine Resistenz gegenüber Foscarnet oder Cidofovir zur Folge haben. Der Plaque-Reduktionstest von CMV-Isolaten auf Fibroblasten erlaubt darüber hinaus eine phänotypische Resistenztestung.

Therapie

Organ- oder lebensbedrohende CMV-Erkrankungen (vor allem bei Immunsuppression) werden mit intravenös verabreichtem Ganciclovir, gegebenenfalls mit Foscarnet oder Cidofovir behandelt. Die orale Therapie mit Valganciclovir stellt für stabile Patienten inzwischen eine etablierte Option dar. Die Überwachung mittels qCMV-PCR bildet die Basis für präemptive Therapieprotokolle, die sich vielfach bewährt haben. Die antivirale Therapie erreicht zwar eine Unterdrückung der Virusvermehrung, jedoch keine Elimination des Virus, so dass Rezidive in Abhängigkeit des Immunstatus möglich sind. Eine Resistenzbildung gegen die eingesetzten antiviralen Substanzen wird gelegentlich beobachtet. Ende 2017 wurde Letermovir in Deutschland als weiteres antiviral wirksames Medikament für die Prophylaxe von CMV-Erkrankungen bei CMV seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zugelassen.

Tab. 9.2.1: Therapeutika zur Behandlung der CMV-Infektion. Die Dauer der Initialtherapie beträgt meist 3–4 Wochen, die Dauer der Erhaltungstherapie ist abhängig von Immunstatus und Verlauf.

Antivirale Substanz	Dosierung
Ganciclovir	Initialtherapie 5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden i.v.
	Erhaltungstherapie 5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden i.v.
Valganciclovir	Initialtherapie 900 mg alle 12 Stunden p.o.
	Erhaltungstherapie 900 mg alle 24 Stunden p.o.
Foscarnet	Initialtherapie 90 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden i.v.
	Erhaltungstherapie 90–120 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden i.v.
Cidofovir	Initialtherapie 1 × 5 mg/kg Körpergewicht/Woche
	Erhaltungstherapie 1 × 5 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen
Letermovir	Prophylaxe 1 × 480 mg/Tag

Literatur

Tan BH. *Cytomegalovirus Treatment*. Curr Treat Options Infect Dis 2014; 6: 256–270.

Torres-Madriz G, Boucher HW. *Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients*. Clin Infect Dis 2008; 47: 702–711.

Gandhi MK, Khanna R. *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. Lancet Infect Dis 2004; 4: 725–738.

9.3 Pneumonien

Definition

Die Pneumonie ist eine in der Regel durch infektiöse Erreger ausgelöste Entzündung des Lungparenchyms. Sie stellt eine wesentliche Ursache für eine Sepsis dar. Die Mortalität hospitalisierter Patienten mit Pneumonie liegt bei etwa 13–14 %.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pneumonie umfassen unter anderem:

- Alter > 65 Jahre
- Pulmonale Vorerkrankungen (zystische Fibrose, Bronchiektasen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Ziliendyskinesie, Karzinome, Bronchialobstruktion)
- Faktoren die zu einer (Mikro-)Aspiration prädestinieren, wie Dysphagie, Bewusstseinsstörung, Sonden-Ernährung
- Unzureichende Mundhygiene
- Einnahme von H2-Blockern oder Protonenpumpeninhibitoren
- Immunsuppression (inklusive HIV, möglicherweise auch inhalative Glukokortikoide)
- Unterernährung
- Tabakkonsum
- Alkoholkonsum

Ambulant erworbene Pneumonie (*community acquired pneumonia*, CAP)

Symptome/Klinik

Plötzlicher Beginn mit Schüttelfrost und hohem Fieber, schweres Krankheitsgefühl, Husten, Atemnot, möglicherweise Thoraxschmerzen beim Atmen durch Begleitpleuritis, teilweise zudem Verwirrtheit. Insbesondere ältere Menschen und Diabetiker sind häufig oligosymptomatisch.

Erregerspektrum

Das Erregerspektrum umfasst im Wesentlichen *Streptococcus pneumoniae* (bis zu 50 %), sowie zu jeweils 5–10 % *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Enterobacteriaceae, respiratorische Viren (RS-Viren, Adenoviren, Influenzaviren). Darüber hinaus in < 5 % *Legionella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia pneumoniae* und andere Erreger (siehe Tab. 9.3.4). In etwa 20–25 % der Fälle kann kein Erreger isoliert werden.

Folgende Besonderheiten sind in Bezug auf das Erregerspektrum zu beobachten:

- Die relative Häufigkeit des Befalls durch Legionellen, *S. aureus*, Enterobacteriaceae, *Coxiella burnetii*, *P. aeruginosa* nimmt bei schweren ambulant erworbenen Pneumonien zu
- Die relative Häufigkeit des Befalls durch Enterobacteriaceae und *P. aeruginosa* nimmt bei Patienten mit CAP im Lebensalter > 65 Jahre zu
- Ein Befall durch *S. aureus* und *P. aeruginosa* tritt vermehrt bei Patienten mit Mukoviszidose, COPD und Bronchiektasie auf
- Wandernde Infiltrate und hohe Eosinophilie deuten auf eine Parasitenlarvenmigration hin, z. B. Spulwürmer (*Ascaris lumbricoides*) oder *Strongyloides stercoralis*

Für das Auftreten von Pneumonien durch *Pseudomonas aeruginosa* wurden folgende Risikofaktoren identifiziert:

- Pulmonale Komorbidität (strukturelle chronische Erkrankungen wie fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen, Mukoviszidose)
- Glukokortikoidtherapie (mindestens 10 mg Prednisonäquivalent über mindestens 4 Wochen)
- Aspiration
- Breitspektrum-Antibiotikatherapie über mehr als 7 Tage innerhalb des letzten Monats
- Malnutrition

Diagnose

Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine ambulant erworbene Pneumonie besteht aus:

- Anamnese inklusive Vorerkrankungen, insbesondere Asthma und COPD, Vorliegen einer Immundefizienz (z. B. HIV als Risikofaktor für Pneumocystis-Pneumonie (PCP) oder Pneumonie durch CMV oder *Cryptococcus neoformans*), Nikotinkonsum, Medikamente (Antibiotika), Berufsanamnese (z. B. Mykoplasmen im Kinder-

garten, Aspergillen bei feuchten Wohnungen), Epidemiologie (z. B. andere Betroffene im Umfeld bei respiratorischen Virusinfektionen), Reiseanamnese (Legionellen, Melioidose, Tuberkulose, Hantaviren, SARS/MERS, Influenza, aviäre Influenza), Tierexposition (Psittakose, Q-Fieber, aviäre Influenza, Anthrax), Dauer und Dynamik der Beschwerden (über mehrere Wochen langsam zunehmende Belastungsdyspnoe typisch für PCP)

- Körperlicher Untersuchung
- Röntgen-Thorax
- Messung der Oxygenierung und Atemfrequenz
- Labordiagnostik (Differenzial-Blutbild, Elektrolyte, Nierenfunktionsparameter, Leberwerte, C-reaktives Protein). Hier ist zu beachten, dass intrazelluläre Erreger häufig nicht zu Blutbildveränderungen oder Erhöhung von C-reaktivem Protein (CRP) oder Procalcitonin (PCT) führen.

Sofern eine Röntgenuntersuchung nicht kurzfristig verfügbar ist (z. B. im ambulanten Umfeld), kann eine Thoraxsonographie die Diagnostik unterstützen. Diese ist jedoch nicht zum Ausschluss einer Pneumonie geeignet.

Stratifizierung der ambulant erworbenen Pneumonie

Die ambulant erworbene Pneumonie wird in drei Gruppen unterteilt (1a, 1b und 2). Die Gruppen 1a und 1b entsprechen den Patienten mit einem prinzipiell kurativen Therapieansatz.

- Gruppe 1a: Patienten in guter körperlicher Verfassung, welche (vor Beginn der Pneumonie) mindestens 50 % des Tages außerhalb des Bettes verbringen.
- Gruppe 1b: Patienten in schlechter körperlicher Verfassung, welche (bereits vor Beginn der Pneumonie) weniger als 50 % des Tages außerhalb des Bettes verbringen, oder in einer stationären Pflegeeinrichtung untergebracht sind.
- Gruppe 2: Patienten mit Grunderkrankung mit infauster Prognose im Terminalstadium, bei denen die Pneumonie Ausdruck des Sterbeprozesses ist. Das Therapieziel ist die Palliation.

Für die Gruppen 1a und 1b erfolgt eine Risikostratifizierung mittels CRB-65-Index (siehe Tab. 9.3.1) und modifizierten Kriterien der *American Thoracic Society* (ATS) (siehe Tab. 9.3.2). Sie dient der prognostischen Einschätzung und der Planung der weiteren Diagnostik und Therapie, sowie dem Ort der Behandlung (ambulant/stationär/Intensivtherapie).

Der CRB-65-Index ist ein geeigneter Prädiktor für die Mortalität der ambulant erworbenen Pneumonie. Ab einem CRB-65 von 1 sollte in der Regel eine stationäre Aufnahme erfolgen. Zu beachten ist, dass ein CRB-65 von 0 nur in der Gruppe 1a signifikant mit einem geringen Risiko assoziiert ist, nicht aber in der Gruppe 1b.

Der früher verwendete CURB-65-Score, welcher zusätzlich den Serum-Harnstoff beinhaltet, wurde wegen des fehlenden Zusatznutzens wieder verlassen.

Zur weiteren Risikobeurteilung sollte die Oxygenierung herangezogen werden, sowie das Vorliegen von Komorbiditäten (insbesondere kardiale, zerebrovaskuläre, renale, onkologische und hepatische Erkrankungen, sowie Diabetes mellitus).

Tab. 9.3.1: Der CRB-65-Index. Der Score wird durch die Addition eines Punktes für das Vorliegen jeweils eines der aufgelisteten Kriterien berechnet (maximale Punktzahl: 4).

CRB-65-Score
<ul style="list-style-type: none"> ■ Atemfrequenz ≥ 30/Minute ■ Diastolischer Blutdruck ≤ 60 mmHg oder systolischer Blutdruck < 90 mmHg ■ Bewusstseinstörung ■ Alter ≥ 65 Jahre

Tab. 9.3.2: Die modifizierten ATS-Kriterien für eine schwergradige Pneumonie. Abkürzung: ATS, *American Thoracic Society*.

Major-Kriterien (positiv wenn 1 von 2 Variablen vorhanden)	Minor-Kriterien (positiv wenn mindestens 2 vorhanden)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Notwendigkeit der Intubation und der maschinellen Beatmung ■ Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren > 4 Stunden (septischer Schock) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg bzw. ≤ 7 kPa bei Raumluft) ■ Atemfrequenz ≥ 30/Minute ■ Multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme ■ Neu aufgetretene Bewusstseinsstörung ■ Systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie ■ Akutes Nierenversagen (Harnstoff-N ≥ 20 mg/dl) ■ Leukopenie ($< 4000/\mu\text{l}$) ■ Thrombozytopenie ($< 100\,000/\mu\text{l}$) ■ Hypothermie (Körpertemperatur $< 36^\circ\text{C}$)

Bei Vorliegen eines *American Thoracic Society* (ATS)-Major-Kriteriums muss die Therapie auf einer Intensivstation erfolgen, bei Vorliegen eines oder mehrerer Minor-Kriterien sollte zumindest eine intensivierete Überwachung (z. B. auf einer *Intermediate Care Station*) erfolgen.

Im Falle einer ambulanten Behandlung sollte eine Reevaluation innerhalb von 2–3 Tagen erfolgen.

Weiterführende Diagnostik

Während bei ambulant behandelbaren Pneumonien in der Regel auf eine Erregerdiagnostik verzichtet werden kann, sollte diese bei hospitalisierten Patienten der Gruppen Ia und Ib wie folgt durchgeführt werden:

- Mindestens zwei Paar Blutkulturen
- Urindiagnostik auf Legionellen-Antigen
- Eine Sputumdiagnostik (Gramfärbung und Kultur) sollte nur dann erfolgen, wenn eine Verarbeitung innerhalb von maximal vier Stunden gewährleistet ist.

Monitoring im stationären Verlauf

Die weitere Diagnostik muss vom Schweregrad oder klinischen Besonderheiten abhängig gemacht werden.

- Bei Patienten mit Notwendigkeit einer intensivierten Überwachung sollte ein regelmäßiges klinisches Monitoring, sowie Erhebung der Stabilitätskriterien erfolgen (siehe Tab. 9.3.3).

Infektiologie

- Nach drei bis vier Tagen sollte erneut eine Bestimmung von C-reaktivem Protein oder Procalcitonin erfolgen, ein Rückgang der Werte korreliert gut mit einem Therapieansprechen.
- Bei Vorliegen von Komorbiditäten ist zudem eine spezifische Evaluierung der entsprechenden Organfunktion erforderlich (z. B. EKG-/Rhythmusüberwachung und Bestimmung des BNP [*brain natriuretic peptide*] bei kardiologischen Vorerkrankungen, Retentionsparameter bei vorbestehender Niereninsuffizienz, Transaminasen bei vorbekannter Hepatopathie).
- Eine sonographische Reevaluation ist bei initialem Vorliegen von Pleuraergüssen und bei fehlendem Therapieansprechen erforderlich.
- Bei Verdacht auf ein Pleuraempyem sollte umgehend eine diagnostische und gegebenenfalls therapeutische Punktion erfolgen.
- Radiologische Verlaufskontrollen sollten bei Risikofaktoren für das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms (insbesondere Nikotinabusus), Lebensalter > 65 Jahren oder schweren Begleiterkrankungen erfolgen, bei gutem klinischem Ansprechen jedoch frühestens zwei Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie.

Tab. 9.3.3: Stabilitätskriterien der ambulant erworbenen Pneumonie. Alle Punkte sollten vor einer Krankenhausentlassung erfüllt sein.

Stabilitätskriterien
■ Herzfrequenz ≤ 100 /Minute
■ Atemfrequenz ≤ 24 /Minute
■ Systolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg
■ Körpertemperatur $\leq 37,8$ °C
■ Gesicherte Nahrungsaufnahme
■ Adäquater Bewusstseinszustand
■ Kein Vorliegen einer Hypoxämie

Therapie

Eine empirische Initialtherapie sollte umgehend bzw. umgehend nach Asservierung zur mikrobiologischen Diagnostik erfolgen. Die Diagnostik darf jedoch in keinem Falle die Therapieeinleitung verzögern.

Kalkulierte Initialtherapie der ambulant erworbenen Pneumonie

- Bei ambulanter Therapie wird üblicherweise mit Amoxicillin behandelt, bei Vorliegen von Komorbiditäten unter Hinzunahme eines Beta-Lactamase-Inhibitors (BLI). Bei Penicillinunverträglichkeit können bei Patienten ohne Risikofaktoren alternativ Makrolide oder Doxycyclin eingesetzt werden. Bei Patienten der Gruppe 1b kann alternativ zu Penicillin ein pneumokokkenwirksames Fluorchinolon eingesetzt werden.
- Die stationäre Initialtherapie der leichten bis mittelschweren ambulant erworbenen Pneumonien erfolgt üblicherweise mit einem Aminopenicillin plus BLI, bei mittelschweren Pneumonien wird die zusätzliche Gabe eines Makrolidantibiotikums empfohlen.

- Bei schweren Pneumonien erfolgt die Therapie analog zur Therapie der Sepsis (siehe Kap. 9.12). Eine Antibiotikatherapie kann empirisch z. B. mit Piperacillin/Tazobactam begonnen werden.
- Bei besonderen Risiken für spezifische Keime (z. B. hohes Risiko einer Pseudomonas-Pneumonie bei COPD GOLD 4) muss ein entsprechend wirksames Antibiotikaregime (z. B. Piperacillin/Tazobactam) gewählt werden.

Detaillierte Informationen und Therapiealternativen siehe Kapitel 9.13 (Antibiotikatherapie).

Bei Vorliegen entsprechender mikrobiologischer Befunde sollte eine Therapiefokussierung oder Deeskalation erfolgen, um ein besseres Therapieansprechen zu ermöglichen und Nebenwirkungen (Toxizität und Resistenzentwicklung) zu reduzieren. Auch wirtschaftliche Überlegungen können hierbei eine Rolle spielen. Eine orale Sequenztherapie sollte bei leichter und mittelschwerer Pneumonie im Falle einer klinischen Besserung nach zwei Tagen durchgeführt werden. Erwogen werden kann eine orale Sequenztherapie auch bei einer schweren Pneumonie nach drei Tagen parenteraler Therapie.

Die Therapiedauer beträgt üblicherweise 5–7 Tage, insbesondere bei einer leichten oder mittelschweren Pneumonie sind kürzere Therapiedauern abhängig vom klinischen Verlauf möglich, Stabilitätskriterien sollten bei Therapieende mindestens zwei Tage lang vorliegen. Die Therapiedauer ist auch abhängig vom auslösenden Keim und dem gewählten Antibiotikum.

Eine Steuerung der Therapiedauer kann in erfahrenen Zentren zudem unter sequenziellem Monitoring von Procalcitonin erfolgen. Hierbei wird häufig empfohlen, die Therapie zu beenden, sobald das Procalcitonin nach antibiotischer Therapie (mindestens 3 Tage) einen Wert von 0,25 µg/l unterschreitet oder gegenüber des initial gemessenen Wertes um 80 % gefallen ist.

Nosokomial erworbene Pneumonie (*hospital acquired pneumonia, HAP*)

Definition

Bei der nosokomial erworbenen Pneumonie handelt es sich um eine durch Erreger ausgelöste Lungenentzündung, welche sich frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme oder innerhalb eines (uneinheitlich definierten) Zeitraumes bis zu drei Monaten nach Krankenhausentlassung manifestiert.

Grundlage für die Abgrenzung von der ambulant erworbenen Pneumonie ist eine zunehmende Kolonisierung mit nosokomialen Keimen während eines Krankenhausaufenthaltes, welche ein anderes antibiotisches Management erforderlich macht. Ein erheblicher Teil der Literatur zur nosokomialen Pneumonie befasst sich mit der Untergruppe der invasiv beatmeten Patienten und ist somit nur eingeschränkt auf die allgemeine Definition der nosokomialen Pneumonie übertragbar.

Eine strenge Unterteilung nach Dauer des Krankenhausaufenthaltes bis zum Symptombeginn („early/late onset“) wird aufgrund einer erheblichen Überlappung der entspre-

chenden Keimspektren zunehmend verlassen. Die Dauer des stationären Aufenthaltes spielt jedoch bezüglich des Vorliegens multiresistenter Erreger durchaus eine Rolle. So kann zu Anfang des stationären Aufenthaltes häufig noch *Streptococcus pneumoniae* als ursächlicher Keim identifiziert werden.

Keimspektrum

Insgesamt treten häufig polymikrobielle Infektionen auf, wobei die Abgrenzung zu asymptomatischen Kolonisierungen teils schwierig ist (zum Keimspektrum siehe auch Tab. 9.3.4).

Die häufigsten Erreger nosokomialer Pneumonien sind:

- Enterobacteriaceae
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella spp.*
- *Enterobacter spp.*
- *Haemophilus influenzae*
- Multisensibler *Staphylococcus aureus* (MSSA)
- *Streptococcus pneumoniae* (insbesondere zu Beginn des stationären Aufenthaltes)

Bei Risikofaktoren für das Vorliegen multiresistenter Erreger zusätzlich:

- Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- *extended spectrum β -Lactamase* (ESBL)-bildende Enterobacteriaceae/multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Die Risikofaktoren für das Vorliegen multiresistenter Erreger (MRE) umfassen insbesondere:

- Antimikrobielle (Vor-)Therapie
- Hospitalisierung > 4 Tage
- Invasive Beatmung > 4–6 Tage
- Aufenthalt Intensivstation
- Malnutrition
- Strukturelle Lungenerkrankung
- Bekannte Kolonisation durch MRE
- Aufnahme aus Langzeitpflegebereichen, chronische Dialyse, Tracheostomaträger, offene Hautwunden

Therapie

Die empirische Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie richtet sich nach dem individuellen Risiko für das Vorliegen von multiresistenten Erregern. Es wird eine Standardtherapiedauer von 7 Tagen empfohlen. Die Datenlage ist weniger gut als bei der ambulant erworbenen Pneumonie, längere Therapiedauern sind jedoch insgesamt nicht mit einer niedrigeren Rezidivrate assoziiert. Eine Reevaluation der antibiotischen Therapie sollte wie bei der ambulant erworbenen Pneumonie nach 48–72 Stunden erfolgen. Neben klinischen

Tab. 9.3.4: Keimspektren bei ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) und Ventilator-assoziierte Pneumonien (VAP). Die Erregerspektren der nosokomial erworbenen Pneumonien (HAP) sind unzureichend klassifiziert, sie liegen in etwa zwischen den Werten für CAP und VAP.

Keim	CAP [in %]	VAP [in %]
Pneumokokken	41,8	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	19,1	
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	10,1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	8,6	
<i>Staphylokokkus aureus</i>	5,5	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	4,4	
<i>Legionella pneumophila</i>	3,5	
<i>Klebsiella spp.</i>	3,3	10,2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,0	
<i>Escherichia coli</i>	1,8	
<i>Staphylokokkus aureus</i> (inkl. MRSA)		19,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		26,6
<i>Enterobacter spp.</i>		7,0
<i>Serratia spp.</i>		4,1
<i>Acinetobacter spp.</i>		14,3

und laborchemischen Aspekten sollten hier auch mikrobiologische Befunde Berücksichtigung finden und gegebenenfalls zu einer Deeskalation der antibiotischen Therapie führen.

Sonderfall Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP)

Die beatmungsassoziierte Pneumonie ist durch neu aufgetretene pulmonale Infiltrate unter mindestens 48-stündiger invasiver Beatmung definiert. Neben den allgemeinen Risikofaktoren für eine Pneumonie spielen in der Pathophysiologie jedoch auch andere, in erster Linie beatmungsassoziierte Faktoren eine Rolle, wie:

- Langzeit-Beatmung
- Niedriger oder fehlender positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) bei der Beatmung
- Flache Lagerung des Patienten
- Verwendung nasogastraler Sonden (als Risikofaktor für eine Aspiration)
- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Prophylaktische Maßnahmen umfassen daher insbesondere Strategien zur Verkürzung der Beatmung oder zum Aspirationsschutz, wie:

- Bevorzugung nicht-invasiver Beatmung (wenn möglich)
- Wahl adäquater Beatmungsparameter mit PEEP

Infektiologie

Tab. 9.3.5: Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei nosokomialer Pneumonie, Patienten ohne erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger.

Substanz	Dosierung (pro Tag, ohne Dosisanpassung z. B. bei Niereninsuffizienz)
Aminopenicillin + Betalaktamase-Inhibitor ■ Ampicillin/Sulbactam ■ Amoxicillin/Clavulansäure	3 × 3 g 3 × 2,2 g
Cephalosporin Gr. 3a ■ Ceftriaxon ■ Cefotaxim	1 × 2 g 3 × 2 g
Carbapenem ■ Ertapenem	1 × 1 g
Fluorchinolon ■ Moxifloxacin ■ Levofloxacin	1 × 400 mg 2 × 500 mg

Tab. 9.3.6: Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei nosokomialer Pneumonie, Patienten mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger.

Substanz	Dosierung (pro Tag, ohne Dosisanpassung z. B. bei Niereninsuffizienz)
Pseudomonas-wirksames Betalaktam Piperacillin/Tazobactam <u>oder</u> Cefepim Ceftazidim <u>oder</u> Imipenem/Cilastatin Meropenem	3–4 × 4,5 g 3 × 2 g 3 × 2 g 3 × 1 g 3 × 1 g
<u>plus</u> Fluorchinolon Ciprofloxacin Levofloxacin <u>oder</u> Aminoglykosid Gentamicin Tobramycin Amikacin	3 × 400 mg 2 × 500 mg 1 × 3–7 mg/kg KG (Talspiegel < 1 µg/ml) 1 × 3–7 mg/kg KG (Talspiegel < 1 µg/ml) 1 × 15–20 mg/kg KG (Talspiegel < 4 µg/ml)
bei MRSA-Verdacht <u>plus</u> Glykopeptid <u>oder</u> Oxazolidinon Vancomycin Linezolid	2 × 15 mg/kg KG (Talspiegel: 15–20 µg/ml) 2 × 600 mg

- Verwendung von Weaning-Protokollen (zur Senkung der invasiven Beatmungsdauer)
- 30°-Oberkörperhochlagerung
- Regelmäßige Mundpflege und subglottische Sekretentfernung

Prophylaktische Maßnahmen mit nicht sicher belegtem Nutzen umfassen die selektive gastrointestinale oder oropharyngeale Dekontamination, sowie die antimikrobielle Beschichtung von Beatmungstuben.

Die Therapie der beatmungsassoziierten Pneumonie erfolgt analog der nosokomialen Pneumonie, bei der Ventilator-assoziierte Pneumonie sind jedoch bereits *per definitionem* Risikofaktoren für das Vorliegen multiresistenter Keime gegeben, so dass entsprechend Tabelle 9.3.6 (mit doppelter Pseudomonas-wirksamer Therapie) behandelt wird. Zur Ventilator-assoziierten Pneumonie siehe auch Kapitel 9.12.

Lungenabszess

Lungenabszesse werden anhand der Pathogenese in eine primäre und eine sekundäre Form klassifiziert.

Primärer Lungenabszess: Dieser beruht auf der Aspiration und entsprechender Virulenz der Erreger bzw. verminderter Immunkompetenz des Patienten.

Sekundärer Lungenabszess: Dieser findet sich bei bronchialer Obstruktion (Neoplasien, Fremdkörper mit poststenotischer Pneumonie, Einschmelzung und Superinfektion von Infarktpneumonien, septischen Embolien oder Bakteriämien).

Keimspektrum

Häufig bestehen bakterielle Mischinfektionen. Grampositive Erreger können in 59–88 %, gramnegative Erreger in 72–74 % und anaerobe Erreger in 13–43 % der Fälle nachgewiesen werden. Andere Erreger wie Aktinomyzeten, Nokardien, Mykobakterien, Echinokokken oder nekrotisierende Aspergillus-Infektionen kommen in seltenen Fällen auch bei Immunkompetenten vor.

Diagnostik

Ein CT-Thorax zur Beurteilung von Lokalisation und Ausdehnung ist obligat. Mittels Bronchoskopie werden Obstruktionen diagnostiziert und gegebenenfalls therapiert, zudem erfolgt bronchoskopisch eine weitere Erregerdiagnostik (Grampräparat, orale, anaerobe und Mykobakterien-Kultur, gegebenenfalls weitere molekulare Untersuchungsverfahren mit spezifischer Fragestellung).

Therapie

Die Therapie besteht primär in der Beseitigung der Ursachen, z. B. Beseitigung der Bronchialobstruktion oder Verhinderung weiterer Aspirationen.

Zwingend ist eine Sekretableitung, welche gelegentlich eine transthorakale Drainage erforderlich machen kann. Begleitend erfolgt eine antibiotische Therapie, welche nach individuellen klinischen und radiologischen Kriterien unter Umständen mehrere Monate dauern kann. Die Auswahl des Antibiotikums richtet sich hierbei nach Antibiogramm des isolierten Keims (siehe auch Kap. 9.13).

Eine chirurgische Therapie ist nur in seltenen Fällen erforderlich. Sie kann z. B. bei nicht beherrschbaren Blutungen oder zur Entfernung sich nicht schließender Resthöhlen erforderlich werden.

Pleuraempyem

Bei bis zu 50 % der Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wird bei Diagnosestellung oder im Verlauf ein Pleuraerguss diagnostiziert, welcher auf einer erhöhten Kapillarpermeabilität oder einer Beteiligung der Pleura visceralis durch die Pneumonie beruht.

In wenigen Fällen entwickelt sich durch Bakterienübertritt in den Pleuraspalt ein Pleuraempyem. Risikofaktoren dieser Komplikation sind:

- Diabetes mellitus
- Systemische Kortikosteroidtherapie
- Gastroösophagealer Reflux
- Alkohol- oder i.v. Drogenmissbrauch

Ursächliche Erreger sind meist Streptokokken, *S. aureus*, Enterobakterien oder Anaerobier. Der Übergang eines parapneumonischen Ergusses zum Pleuraempyem ist neben dem Vorhandensein von Bakterien im Pleuraspalt durch einen pH-Abfall der Pleuraflüssigkeit < 7,1 und einen Abfall der Glukosekonzentration, sowie den Anstieg der Proteinkonzentration, der Laktatdehydrogenase (LDH) und der Zahl polymorphkerniger Neutrophiler im Erguss charakterisiert (siehe Tab. 9.3.7).

Bei Verdacht auf ein Pleuraempyem sollte umgehend eine sonographische Diagnostik erfolgen. Echogenität der Ergussflüssigkeit und Hinweise auf eine Ergussorganisation (Septierung, Pleuraverdickung, Fibrose) erhärten den Verdacht auf eine pleurale Infektion. Die Diagnose wird mittels diagnostischer Punktion gesichert. Das Punktat sollte makroskopisch beurteilt und einer Erregerdiagnostik (Gramfärbung, aerobe und anaerobe Kultur)

Tab. 9.3.7: Klassifikation parapneumonischer Ergüsse/Empyeme (modifiziert nach Muers MF, Lancet 1997).

	Unkomplizierter parapneumonischer Pleuraerguss	Komplizierter parapneumonischer Pleuraerguss	Empyem
Pleurale Morphologie	Dünn, permeabel	Fibrinexsudation, Septierungen	Verdickt, Granulationsgewebe, Septen und Kammern
Pleurapunktat	Klar	Trüb	Eitrig
pH im Pleurasekret	> 7,3	7,1–7,2	< 7,1
Laktatdehydrogenase im Pleurasekret	< 500 U/l	> 1000 U/l	> 1000 U/l
Glukose	> 60 mg/dl	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl
Leukozytenzahl	< 1000 /µl	> 1000 /µl	> 1000 /µl
Mikrobiologie	Steriles Punktat	Gelegentlich positiv (mikroskopisch und Bakterienkultur)	Gelegentlich positiv (mikroskopisch und Bakterienkultur)

zugeführt werden. Zusätzlich sollten Bestimmung von pH-Wert, Zahl polymorphkerniger Neutrophiler, Proteinkonzentration sowie LDH und eine zytologische Diagnostik erfolgen.

Das Material wird kategorisiert als

- unkomplizierter parapneumonischer Erguss
- komplizierter parapneumonischer Erguss
- Pleuraempyem

Ein unkomplizierter Begleiterguss sollte im Verlauf sonographisch kontrolliert werden. Bei einem klinisch relevanten Volumen sollte die Flüssigkeit zur Entlastung und somit besseren Belüftung der Lunge mittels Punktion entfernt werden.

Bei Nachweis eines komplizierten Ergusses oder eines Empyems ist die unverzügliche Einlage einer Pleuradrainage indiziert, um den Erguss möglichst komplett zu entfernen. Gelingt mittels Drainage keine vollständige Entfernung des Ergusses, sollte eine interdisziplinäre Abwägung weiterer interventioneller Verfahren, wie eine Lokalthherapie mit Fibrinolytika oder eine Sanierung durch videoassistierte Thorakoskopie (VATS) erfolgen. Bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Fibrothorax ist eine Spätdekortikation auch nach Abklingen der Entzündungsaktivität indiziert.

Pneumonie bei Immunsuppression

Siehe Kapitel 9.1 (HIV-Infektion und AIDS)

Spezifische Pneumonie

Siehe Kapitel 9.4 (Tuberkulose)

Nichtinfektiöse entzündliche Lungenparenchymerkrankungen

Zahlreiche nichtinfektiöse Lungenerkrankungen müssen als Differentialdiagnosen der bakteriellen Pneumonie in Betracht gezogen werden.

- Zu den häufigsten zählt die Sarkoidose (Morbus Boeck, siehe Kap. 9.6), welche bei mehr als 90 % der Fälle eine Lungenbeteiligung aufweist und häufig ein radiologischer Zufallsbefund ist.
- Eine weitere Differenzialdiagnose ist die kryptogene organisierende Pneumonie (COP) oder Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP). Hierbei handelt es sich um eine häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziierte entzündliche Erkrankung der Bronchiolen und des umgebenden Gewebes, welche mit Fieber, Nachtschweiß und Husten einhergeht und radiologisch häufig als Infiltrat imponiert. Ein chronischer Verlauf mit fehlendem Ansprechen auf antibiotische Therapie ist typisch. Die Diagnose wird histologisch nach transbronchialer Biopsie gestellt, therapiert wird mit Kortikosteroiden. Bei fortgeschrittenen Verläufen können erhebliche narbige Veränderungen des Lungenparenchyms persistieren.
- Sonstige Differenzialdiagnosen infektiöser Pneumonien umfassen ein breites Spektrum interstitieller Lungenerkrankungen, neoplastischer Erkrankungen und Vasculitiden wie:
 - Granulomatöse Polyangiitis (früher Morbus Wegener)
 - Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose
 - Eosinophile Pneumonie

- Idiopathische Lungenfibrose
- Medikamentös induzierte Alveolitiden (z. B. durch Amiodaron oder Methotrexat)
- Pneumonitiden durch ionisierende Strahlung

Zur Diagnosesicherung ist in vielen Fällen eine bioptische Sicherung erforderlich.

Literatur

Ewig S, Höffken G, Kern WV et al. *Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016*. Pneumologie 2016; 70: 151–200.

Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S et al. *Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie*. Pneumologie 2012; 66: 707–765.

Drozдов D, Dusemund F, Müller B et al. *Efficacy and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections*. Antibiotics 2013; 2: 1–10.

Jones RN. *Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia*. Clin Infect Dis 2010; 51: S81–S87.

Rhee C. *Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy*. Open Forum Infect Dis 2016; 4: 249.

9.4 Tuberkulose

Erreger und Epidemiologie

Die Mykobakterienspezies *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* (einschließlich BCG-Stamm), *Mycobacterium africanum* und weitere seltene Mycobacterienspezies (*Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*) werden unter dem Mycobacterium-tuberculosis-Komplex zusammengefasst. In Europa ist vor allem *Mycobacterium tuberculosis* epidemiologisch relevant.

Die Tuberkulose (Tbc) ist weltweit verbreitet. Es wird angenommen, dass etwa ein Drittel der Weltbevölkerung infiziert ist, während die Tuberkulose in Mitteleuropa derzeit nur eine untergeordnete Rolle spielt, so dass hier von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Ausrottung bis zum Jahr 2050 angestrebt wird. Von den im Jahr 2014 in Deutschland gemeldeten 4488 Neuinfizierten (5,6 pro 100 000 Einwohner) sind nur etwas weniger als die Hälfte in Deutschland geboren. Nach langjährig abnehmender Inzidenz zeigten sich in den letzten Jahren eine Plateaubildung und ab 2013 erste Hinweise auf eine Trendumkehr. Durch zunehmende Migration ist in Zukunft eine Zunahme der Fallzahlen sowie der multiresistenten Mykobakterien-Isolate zu erwarten.

Übertragung

Infektionen mit Mykobakterien des Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes erfolgen in der Regel durch Inhalation erregerhaltiger Tröpfchenkerne oder Aerosole. Infektionsquellen im Krankenhaus sind im Bereich der Patientenversorgung überwiegend Personen mit aktiver, offener, unbehandelter Lungentuberkulose, die große Erregermengen im Sputum aufweisen. Infektiös sind überwiegend solche Fälle, bei denen sich Erreger mikroskopisch

im Sputum nachweisen lassen ($> 10^4$ Mykobakterien pro ml Sputum). Übertragen wird die Tuberkulose im Bereich der Patientenversorgung ebenfalls überwiegend aerogen, d. h. durch Tröpfchenkerne, die insbesondere beim Husten freigesetzt werden, nicht sedimentieren und in Innenräumen über längere Strecken (> 2 Meter) transportiert werden können. Das Infektionsrisiko steigt mit der Dauer des ungeschützten Aufenthaltes und bei Husten-provozierenden Maßnahmen wie Bronchoskopie, Sputuminduktion, Intubation und offener endotrachealer Absaugung. Geringere Übertragungsrisiken bestehen beim Absaugen erregerhaltiger Wundsekrete (Aerosolbildung), beim Verbandwechsel stark sezernierender Wunden und Fisteln (Aerosolbildung) sowie bei der Autopsie und im mikrobiologischen Labor (Aerosolbildung, Inokulation).

Klinik

- **Primärtuberkulose:** Pulmonaler Primärkomplex + Hiluslymphknoten (meist symptomlos, 90 % heilen aus, führen aber zur Konversion des Tuberkulintests). Bei 90–95 % von Fällen immunkompetenter Personen treten im Verlauf des weiteren Lebens keine weiteren Krankheitserscheinungen mehr auf. Eine Begleitpleuritis bei primärer pulmonaler Tuberkulose kann als Komplikation auftreten. Bei Immundefekt tritt gehäuft eine primäre Generalisation im Sinne einer Miliartuberkulose (s. u.) auf.
- **Postprimäre Tuberkulose:** Jahre bis Jahrzehnte nach der Primärinfektion kann die postprimäre Tuberkulose mit Fieber, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und häufig pulmonaler Kavernenbildung reaktivieren. Patienten mit einer Lungentuberkulose entwickeln durch Arrosion von Bronchien gegebenenfalls Hämoptoe. Weitere postprimäre Manifestationen sind die Lymphknoten-, die Knochen- und die urogenitale Tuberkulose. Bei afrikanischen Patienten sind extrapulmonale Manifestationen häufig. Histologisch sind verkäsende Granulome charakteristisch.
- **Besonderheiten bei HIV und Tuberkulose:** Die Klinik der Tuberkulose hängt vom Grad des Immundefektes ab:
 - Bei $CD4 > 350/\mu\text{l}$ kommt es zu einem eher typischen Verlauf
 - bei $CD4 < 50/\mu\text{l}$ resultiert häufig ein extrapulmonaler bzw. atypischer Verlauf: Lymphknoten-Tbc, tuberkulöse Meningitis, Miliar-Tbc, selten Sepsis Landouzy (eine durch Mykobakterien ausgelöste Sepsis)
- **Miliartuberkulose:** Bei der miliaren Verlaufsform einer Tuberkulose kommt es zur disseminierten Aussaat der auslösenden Mykobakterien im Körper des Patienten. Alle Organe (inklusive des Gehirns) können betroffen sein. Es entstehen häufig stark ausgeprägte Allgemeinsymptome sowie organspezifische Symptome abhängig vom Befallsmuster.

Es ist wichtig, bei HIV-positiven Patienten aus Hochprävalenzgebieten, wie Afrika südlich der Sahara, Osteuropa und dem Indischen Subkontinent, frühzeitig an Tuberkulose zu denken.

Die MDR-Tuberkulose („multi drug resistant Tbc“) ist ein zunehmendes Problem in Entwicklungsländern, aber auch in Osteuropa. Bei Verdacht auf MDR-Tbc ist meist eine 6- oder 8-fache Medikamenten-Kombination indiziert. Eine Entisolierung bei offener MDR-

Tbc sollte erst nach sorgfältiger Prüfung des therapeutischen Ansprechens sowie negativen mikrobiologischen Sputumuntersuchungen geschehen.

Meldepflicht

Nach § 6 (1) des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) muss die Erkrankung oder Tod an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose, auch wenn ein bakteriologischer Nachweis nicht vorliegt, an das zuständige Gesundheitsamt namentlich gemeldet werden. Darüber hinaus müssen nach § 6 (2) IfSG auch Personen namentlich gemeldet werden, die an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose leiden und eine Behandlung verweigern oder abbrechen. Außerdem ist nach § 6 (3) IfSG dem Gesundheitsamt unverzüglich das Auftreten nosokomialer Tbc-Infektionen nicht-namentlich zu melden, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird. Von den Gesundheitsämtern werden Personen, die ungeschützten Kontakt zu infektiösen Patienten mit Tuberkulose hatten, aufgesucht und überwacht. Dazu ist bei Tuberkulosefällen im Krankenhaus eine Liste des Personals mit ungeschütztem direkten Kontakt zu erstellen.

Definitionen der Infektiosität

- **Offene Tbc:** Klinisch manifeste Tuberkulose mit Erregernachweis in den Ausscheidungen (z. B. in Sputum, Eiter, Urin). Zum Erregernachweis können unterschiedliche Verfahren eingesetzt werden (z. B. diagnostische Erregerkulturen, PCR und/oder mikroskopische Verfahren).
- **Nicht offene (geschlossene) Tbc:** Klinisch manifeste Tuberkulose ohne Erregernachweis in den Ausscheidungen (z. B. nicht fistelnde Lymphknoten- und Knochen-Tbc, Meningitis tuberculosa).
- **Infektiöse Tbc:** Tuberkulose-Formen, bei denen eine Übertragung auf andere Personen in der Praxis vorkommt. Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um Fälle von offener Lungen-Tbc. Als infektiös werden Patienten betrachtet, die große Erregermengen mit dem Sputum ausscheiden (Nachweis von Erregern im Direktpräparat des Sputums in Form säurefester Stäbchen, > 10 000/ml Sputum). Von hoher Infektiosität ist besonders dann auszugehen, wenn zusätzlich starker Hustenreiz mit Auswurf (z. B. bei laryngealer Beteiligung) oder eine radiologisch erkennbare Lungenkaverne besteht.
- **Nichtinfektiöse Tbc:** Unter normalen Umständen sind nicht offene Tuberkulose-Formen nicht infektiös. Auch offene Tbc-Formen sind oft nicht oder nur in geringem Ausmaß infektiös (z. B. Urogenital-, Haut- oder Lungen-Tbc mit positiver Sputum-Kultur aber fehlendem mikroskopischem Erregernachweis im Sputum).

Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich vor allem auf Mikroskopie, Kulturverfahren und PCR. Die Tuberkulin-Hauttests spielen seit Einführung der IFN- γ -Release-Assays (IGRA) nur noch eine untergeordnete Rolle im Rahmen der orientierenden Tuberkulose-Diagnostik. Eine Differenzierung zwischen aktiver und latenter Tbc ist weder mit Tuberkulin-Hauttests noch mit IGRA möglich. Der Nachteil des Tuberkulin-Hauttests besteht jedoch in häufig falsch positiven Ergebnissen bei vorangegangener BCG-Impfung oder Infektion mit nicht-

tuberkulösen Mykobakterien (NTM). Darüber hinaus weisen die IGRA mit > 99 % eine deutlich höhere Spezifität als der Tuberkulin-Hauttest auf. Bei zellulärem Immundefekt können jedoch beide Tests falsch negativ ausfallen.

Bei Verdacht auf pulmonale Tbc erfolgt die Diagnostik in der Regel aus Sputum, Bronchial- oder Trachealsekret. Alternativ kann die Diagnose auch aus Magensaft gestellt werden. Primär erfolgt eine mikroskopische Diagnostik. Da diese jedoch üblicherweise erst bei > 10⁴ Keimen/ml positiv ist, muss in jedem Fall zusätzlich eine diagnostische Erregerkultur angesetzt werden. Aufgrund der langen Generationszeit der Mykobakterien sind Kultur dauern von acht Wochen erforderlich, um eine Probe mit hinreichender Sicherheit abschließend als negativ zu befunden. Auch eine Antibiotika-Resistenztestung der Erreger kann und sollte zur Steuerung einer Therapie durchgeführt werden.

Nukleinsäureanalytik kann die Diagnostik erheblich beschleunigen. Sie ermöglicht darüber hinaus eine rasche Abgrenzung von *Mycobacterium tuberculosis* zu nicht-tuberkulösen Mykobakterien. Zudem bieten PCR-basierte Testverfahren zusätzlich eine erste Aussage zum Vorliegen von Resistenzen gegenüber antimykobakteriell wirksamen Substanzen.

Je mehr Material (Sputum, Urin, Liquor, Lymphknotenpunktat) kultiviert werden kann, desto höher ist die Sensitivität! Bei Verdacht auf Lymphknoten-Tbc ist eine frühzeitige Lymphknoten-Exstirpation anzustreben. Der Lymphknoten ist unmittelbar nach Entnahme für Mikrobiologie und Pathologie zu teilen, denn nach der Fixierung in Formalin ist keine Kultur mehr möglich! Bei einer Tbc-Meningitis sind PCR und Bakterienkultur häufig falsch negativ.

Therapie

Standardtherapie bei pulmonaler Tuberkulose (Dosierung für Erwachsene):

Rifampicin (RMP): 10 mg/kg Körpergewicht

Isoniazid (INH): 5 mg/kg Körpergewicht

Pyrazinamid (PZA): 25 mg/kg Körpergewicht

Ethambutol (EMB): 15 mg/kg Körpergewicht

- Einnahme einmal täglich, üblicherweise morgens auf nüchternen Magen

Tab. 9.4.1: Empfehlungen zur Therapiedauer der pulmonalen/extrapulmonalen Tuberkulose bei immun-
gesunden Patienten.

Tbc-Affektion	Therapiedauer (in Monaten)	Steroide
Lunge	2 + 4	Nein
Lymphknoten	2 + 4	Nein
Knochen/Gelenke	2 + 7	Nein
Pleura	2 + 4–7	Nein
Perikarditis	2 + 4	Ja
Meningitis	2 + 10	Ja
Miliar	2 + 4, bei ZNS-Beteiligung 2 + 10	Bei ZNS-Beteiligung, evtl. auch bei respiratorischer Insuffizienz sinnvoll
Urogenital	2 + 4	Nein
Peritoneal	2 + 4	Nein

Tab. 9.4.2: Therapieempfehlungen bei Mono-Resistenzen oder Unverträglichkeit eines Erstrangmedikaments (für Deutschland, abweichend von der WHO-Empfehlung). Abkürzungen: RMP, Rifampicin; PZA, Pyrazinamid; EMB, Ethambutol; INH, Isoniazid; MFX, Moxifloxacin; LFX, Levofloxazin; FQ, Fluorchinolon.

Monoresistenz	Initialphase	Kontinuitätsphase	Gesamttherapiedauer
Isoniazid (vorbekannt)	2 Monate RMP, PZA, EMB, FQ	7 Monate RMP, EMB, FQ	9 Monate
Rifampicin	2 Monate INH, PZA, EMB, Fluorchinolon (MFX oder LFX)	10–18 Monate INH, EMB	12–20 Monate
Pyrazinamid	2 Monate INH, RMP, EMB, zusätzlich FQ bei ausgedehnter Erkrankung	7 Monate INH, RMP	9 Monate
Ethambutol	2 Monate INH, RMP, PZA, zusätzlich FQ bei ausgedehnter Erkrankung	4 Monate INH, RMP	6 Monate

- Dauer der Therapie: 2 Monate 4-fach Kombination (INH + RMP + PZA + EMB), danach 4 Monate 2-fach Kombination mit INH + RMP.
- Bei zerebraler Beteiligung wird aufgrund der besseren Liquorgängigkeit eine Gabe von Streptomycin (SM) oder bei Nichtverfügbarkeit Moxifloxacin statt EMB empfohlen.
- Begleitend zur Einnahme von Isoniazid sollte zur Vorbeugung einer Polyneuritis durch Vitaminmangel die Therapie mit Pyridoxin (Vitamin B₆) erfolgen.
- Zu Beginn und in monatlichen Abständen müssen unter Therapie mit Ethambutol augenärztliche Kontrollen zur Früherkennung einer Neuritis des Sehnervs (als seltener Nebenwirkung) erfolgen. Diese äußert sich anfangs meist als Störung des Farbsehens.

Bei Multiresistenz (MDR-Tuberkulose: Resistenz gegenüber mindestens Isoniazid und Rifampicin) oder extensiver Resistenz (XDR-Tuberkulose: MDR-Tbc plus Resistenz gegen ein Fluorchinolon plus Resistenz gegen ein Aminoglykosid/Polypeptid) werden komplexe Therapieschemata und Therapiedauern von 20 Monaten und mehr empfohlen. Hier sollte grundsätzlich Rücksprache mit in der Behandlung von MDR/XDR-Tbc (*extensive drug resistant Tbc*) erfahrenen Zentren erfolgen.

Folgende Liste gibt einen Überblick über verfügbare Medikamente (Standard-Dosierung für Erwachsene):

- Amikacin: 1 × 1000 mg i.v.
- Azithromycin: 1 × 250–500 mg p.o.
- Bedaquilin: 1 × 400 mg p.o. für zwei Wochen, dann 1 × 200 mg 3 ×/Woche
- Capreomycin: 1 × 1000 mg i.v. oder i.m., Oto- und Nephrotoxizität beachten
- Delamanid: 2 × 100 mg p.o.
- Levofloxazin (LFX): 1 × 750–1000 mg p.o.
- Linezolid: 1–2 × 600 mg p.o. oder i.v., erhebliche Toxizität (z. B. Laktatidose, Neuropathien, Anämie) bei Langzeittherapie

Moxifloxacin (MFx):	1 × 400 mg p.o., gegebenenfalls höhere Dosis bei MDR-Tbc
Paraaminosalizylsäure:	1 × 12 g i.v. oder 3 × 3–4 g p.o.
Protionamid:	1 × 750–1000 mg p.o. (bei begleitender INH-Therapie 1 × 500 mg p.o.)
Rifabutin:	1 × 300 mg p.o. (als Therapiealternative zum RMP bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie; bei HIV-Therapie mit Proteaseinhibitor oder Cobicistat ist eine Dosisreduktion des Rifabutins auf 3 × 150 mg/Woche erforderlich)
Streptomycin:	1 × 1000 mg i.v. über 4 Stunden (nur parenteral)
Terizidon:	3 × 250 mg p.o.

Tab. 9.4.3: Häufige Nebenwirkungen der Tuberkulose-Therapie. Abkürzungen: RMP, Rifampicin; PZA, Pyrazinamid; EMB, Ethambutol; INH, Isoniazid; PNP, Polyneuropathie.

	Nebenwirkungen	Besonderheit
RMP	Hepatotoxizität, Cholestase, Pruritus	Urin färbt sich orange
INH	Hepatotoxizität, PNP, Akne	Vitamin B6 Substitution
PZA	Harnsäure ↑, Hepatotoxizität	(meist Allopurinol nicht indiziert)
EMB	Optikusneuritis	Ausschluss Farbsehstörungen vor Therapie, (Ishihara-Test), kontraindiziert bei Kleinkindern
Aminoglykoside	Oto- und nephrotoxisch	Audiogramm, Nierenfunktion

Vorgehen bei Lebertoxizität

- Ein Anstieg der Leberwerte ist unter der Kombinationstherapie häufig. Insbesondere bei Patienten mit vorgeschädigter Leber ist mit Toxizitäten der Substanzen INH, RMP und PZA zu rechnen. Bei Anstieg über das Fünffache der Norm sind die Medikamente abzusetzen. Bei geringerem Transaminasenanstieg kann unter engmaschiger Beobachtung abgewartet werden.
- Ebenso ist ein Absetzen bei Erhöhung des Bilirubins über das Zweifache der Norm auch schon bei gering erhöhten Transaminasen angezeigt.
- Bei dringender Therapieindikation kann die Therapie zunächst mit EMB, SM und Levofloxacin fortgesetzt werden, nach Normalisierung der Laborparameter sollte die Behandlung mit den Erstrangmedikamenten sukzessive mit einschleichenden Dosierungen wieder aufgenommen werden (INH initial 50 mg, Steigerung der Dosis auf 300 mg/Tag in 3–7 Tagen; Rifampicin: initial 75 mg, Steigerung der Dosis auf 450–600 mg/Tag in 3–7 Tagen; PZA initial 500 mg, Steigerung der Dosis auf 1500–2500 mg/Tag in 3–7 Tagen).
- Bei Auftreten entsprechender Laborveränderungen unter Eindosierung wird die ursächliche Substanz aus der Kombination dauerhaft ausgeschlossen.
- Empfehlungen zur Verlängerung der Therapiedauer je nach abgesetztem Medikament (siehe Tab. 9.4.2) sind zu beachten.

Besonderheiten bei Tuberkulose und HIV

Wechselwirkungen zwischen der antiretroviralen Therapie und der Tuberkulose-Medikation sind bedeutsam (z. B. RMP und Proteaseinhibitoren, Cobicistat, Integrasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NNRTI] außer Efavirenz). Eine Umstellung von Rifampicin auf Rifabutin ist häufig notwendig. Letzteres sollte bei Komedikation mit einem Proteasehemmer 3-mal wöchentlich (1 Tablette à 150 mg) gegeben werden. Es besteht die Gefahr eines Immunrekonstitutionssyndroms bei gleichzeitiger Einleitung von antiretroviraler Therapie und Tbc-Therapie mit additiver Toxizität. Insbesondere bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung kann daher eine verzögert eingeleitete Therapie der HIV-Infektion sinnvoll sein. Die Therapie sollte daher nur durch infektiologisch erfahrene Ärzte erfolgen.

Isolierungsmaßnahmen

Räumliche Isolierung

Bei gesicherter Diagnose einer Lungen-Tbc oder begründetem Verdacht auf eine infektiöse Lungen-Tbc ist der Patient umgehend zu isolieren. Bei diagnostizierter extrapulmonaler Tbc: siehe Tabelle 9.4.4 und Tabelle 9.4.5. Bei Patienten mit gesicherter Diagnose oder Verdacht auf multiresistente pulmonale oder multiresistente, offene extrapulmonale Tbc (z. B. Patienten aus Osteuropa, soziale Randgruppen) ist eine Einzelunterbringung erforderlich. Bei Patienten mit multiresistenter, geschlossener extrapulmonaler Tbc kann auf eine Isolierung verzichtet werden, sofern eine pulmonale Beteiligung und ein offener Prozess ausgeschlossen sind. Weitere Ausnahmen sind mit der Krankenhaushygiene abzusprechen. Tbc-Patienten mit in der Antibiotika-Resistenztestung nachgewiesenem identischen Resistenzprofil und bereits begonnener, adäquater Therapie, können gemeinsam in einem Zimmer untergebracht werden (Kohortenisolierung). Nach Rücksprache mit dem zuständigen Gesundheitsamt kann bei entsprechenden räumlichen Voraussetzungen eine häusliche Isolation des Patienten erfolgen.

Anforderungen an den Isolationsraum

Eine eigene Nasszelle muss vorhanden sein. Der Isolierraum sollte möglichst an eine raumlufttechnische Anlage angeschlossen sein, über die ein Luftunterdruck herstellbar ist. Der Isolierraum sollte über einen Vorraum mit Schleusenfunktion verfügen, insbesondere, wenn sich kein Unterdruck einstellen lässt.

Allgemeine Grundsätze der räumlichen Isolierung

Patienten dürfen den Isolationsraum nur in begründeten Ausnahmefällen und in Begleitung von medizinischem Personal verlassen, so z. B. für diagnostische Maßnahmen, die nicht im Isolierraum durchgeführt werden können. Außerhalb des Isolationsraums tragen die Patienten einen chirurgischen Mund-Nasenschutz oder eine Atemschutzmaske (siehe Tab. 9.4.4 und Tab. 9.4.5). Die Türen des Isolationsraums und des Vorraums sind geschlossen zu halten. Eine Kennzeichnung der Tür mittels entsprechenden Türschildes ist erforderlich. Besucher müssen sich beim Stationspersonal melden. Die Anzahl der Besucher ist auf ein Mindestmaß zu beschränken. Bei fehlender raumlufttechnischer Anlage sollte der Isolationsraum mehrmals täglich bei geschlossener Zimmertür gelüftet werden.

Hygieneanweisungen an den isolierten Patienten

Die Patienten sollten unterwiesen werden, beim Husten oder Niesen den Mund mit einem Papiertuch zu bedecken, um respiratorische Sekrete aufzufangen. Nach Entsorgung des Tuches erfolgt eine hygienische Händedesinfektion. Patienten mit infektiöser Lungentbc dürfen mit chirurgischem Mund-Nasenschutz und in Begleitung im Freien spazieren gehen. Menschenansammlungen sind zu meiden. Diese Regelung gilt nicht für Patienten mit offener, multiresistenter pulmonaler oder extrapulmonaler Tuberkulose.

Dauer der räumlichen Isolierung

Bei Infektionen mit *M. tuberculosis* (ohne Resistenzen gegen die Standardmedikamente) können die Isolierungsmaßnahmen unter folgenden Bedingungen frühestens zwei Wochen nach Beginn der Therapie aufgehoben werden:

- Adäquate Therapie über zwei Wochen mit klinischer Besserung
- Kein Husten mehr oder mindestens dreimal nacheinander mikroskopisch negatives Sputum
- Kein Hinweis auf eine Infektion mit einem multiresistenten Stamm
- Überwachte Weiterführung der Therapie gesichert

Bei Entlassung sollte die Rückkehr nicht in ein Umfeld mit gefährdeten Personen, wie Kleinkinder oder Personen mit Abwehrschwäche, erfolgen. Dieser Punkt gilt insbesondere dann, wenn initial eine hohe Keimzahl im Sputum nachweisbar war, Lungenkavernen vorliegen oder bei der Aufhebung der Isolierung noch vereinzelte säurefeste Stäbchen mikroskopisch sichtbar sind. Bei Infektion mit multiresistenten Stämmen von *M. tuberculosis* darf die Isolierung erst aufgehoben werden, wenn die Ergebnisse der diagnostischen Bakterienkultur eindeutig negativ ausfallen.

Personenbezogene Schutzmaßnahmen (Personalschutz)

Personalschutz mit FFP2- und FFP3-Atmenschutzmasken ist entsprechend der Tabellen 9.4.4 und 9.4.5 anzuwenden. Atmenschutzmasken können von derselben Person mehrmals getragen werden (Masken kennzeichnen und z. B. im Vorraum des Isolierraums lagern). Die Gesamttragedauer beträgt 8 Stunden. Auf korrekten Sitz der Maske ist zu achten (Nasenbügel, Kopfbänder). Bartträger sind wegen undichtem Sitz unter Umständen nicht ausreichend geschützt. Die Maske ist bei Durchfeuchtung, nach Kontamination mit Sekreten oder bei sichtbaren Defekten zu wechseln.

Husten-provozierende Maßnahmen (z. B. Bronchoskopie, Sputum-Induktion, endotracheales Absaugen, Extubation) bei Patienten mit infektiöser Lungentuberkulose

Während der Maßnahme sind die Türen geschlossen zu halten. Das Personal trägt Atemschutzmasken der Schutzstufe FFP2 bzw. FFP3 (MDR-Tuberkulose). Ein Rücktransport ins Patientenzimmer ist erst nach Abklingen des Hustens möglich. Wenn die Maßnahme in einem Raum ohne raumlufttechnische Anlage erfolgt, schließt sich im Anschluss an die erfolgte Maßnahme eine gründliche Fensterlüftung an, wobei die Türen dabei geschlossen zu halten sind. Nach Narkose und Extubation sollten Patienten mit infektiöser Lungentuberkulose getrennt von anderen Patienten überwacht werden.

Infektiologie

Tab. 9.4.4: Schutzmaßnahmen bei Patienten mit Tuberkulose und nicht-multiresistenten Erregern.

*Entlassungsreinigung (entsprechend der lokalen Hygieneverordnung) bei Entlassung, Verlegung oder Aufhebung der räumlichen Isolierung. **Eine räumliche Isolierung und das Tragen von Atemschutzmasken sind erforderlich, wenn mit einer Aerosolbildung von Tbc-Erregern zu rechnen ist (z. B. Wundabsaugung, Verbandwechsel).

Tuberkulose-Form	Räumliche Isolierung	FFP2-Atemschutzmaske für das Personal	Maske für den Patienten außerhalb des Isolierzimmers	Patientenbezogene Schutzkleidung, Handschuhe	Entlassungsreinigung*	Aufbereitung des Bettzeugs in der Wäscherei
Pulmonal, infektiös	ja	ja	Chirurgischer Mund-Nasen-Schutz	ja	ja	ja
Pulmonal, nicht infektiös	nein	nein	nein	Bei Kontakt mit infektiösem Material	nein	nein
Extrapulmonal, offen	nein**	nein**	nein	Bei Kontakt mit infektiösem Material	ja	ja
Extrapulmonal, nicht offen	nein	nein	nein	Bei Kontakt mit infektiösem Material	nein	nein

Tab. 9.4.5: Schutzmaßnahmen bei Patienten mit Tuberkulose und multiresistenten Erregern.

*Voraussetzung: Pulmonale Beteiligung und offener Prozess ausgeschlossen.

Tuberkulose-Form	Räumliche Isolierung	FFP3- Atemschutzmaske für das Personal	Maske für den Patienten außerhalb des Isolierzimmers	Patientenbezogene Schutzkleidung, Handschuhe	Entlassungsreinigung	Aufbereitung des Bettzeugs in der Wäscherei
Pulmonal, infektiös/nicht infektiös	ja	ja	FFP2-Atemschutzmaske ohne Ausatemventil	ja	ja	ja
Extrapulmonal, offen	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Extrapulmonal, nicht offen	nein*	nein*	nein	nein*	nein*	nein*

Literatur

Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F et al. *S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter*. Pneumologie 2017; 71: 325–397.

9.5 Lepra

Lepra (engl. *leprosy*), auch Morbus Hansen genannt, ist eine heilbare, chronische Infektionskrankheit der Haut und peripherer Nerven, die durch *Mycobacterium leprae* verursacht wird und die durch Nervenläsionen zu Verstümmelungen an Händen und Füßen und Schädigungen der Augen führt, mit Behinderungen und sozialer Ausgrenzung als Folge.

Im Jahr 2016 wurden weltweit 217 000 neue Erkrankungsfälle an Lepra diagnostiziert, 95 % davon in 22 der am stärksten betroffenen Ländern in tropischen Regionen, darunter die BRICS-Staaten Indien und Brasilien mit 135 485 bzw. 25 218 Fällen. In Deutschland liegen die gemeldeten Fälle im niedrigen einstelligen Bereich (2016: 2 Fälle), und sind überwiegend aus hochendemischen Ländern importiert.

Der Mensch ist das Hauptreservoir, andere Reservoirs spielen epidemiologisch keine wesentliche Rolle. Der Übertragungsweg ist weiterhin unklar, eine Rolle spielt wahrscheinlich die Tröpfcheninfektion bei engen Langzeit-Kontakten zwischen Gesunden und Erkrankten, die Besiedelung der Nasenschleimhaut von Indexpatienten mit multibazillärer Lepra sowie die Empfänglichkeit des Wirts. Die Aufnahme erfolgt vermutlich über die Schleimhäute des oberen Respirationstraktes mit anschließender Verteilung auf die Prädispositionsorgane nach Bakteriämie, sowie über die vorgeschädigte Haut. Die Inkubationszeit beträgt einige Jahre.

Als diagnostische Kriterien, von denen mindestens eines vorliegen muss, gelten:

- Eine mit Lepra vereinbare Hautläsion mit definitivem Sensitivitätsverlust mit oder ohne Verdickung der zugehörigen peripheren Nerven
- Positiver Hautabstrich (*skin smear*)

In Abhängigkeit von der Aktivität der zellulären Abwehr gegen *M. leprae* bilden die Hautläsionen ein kontinuierliches Spektrum ihrer Beschaffenheit mit der tuberkuloiden Lepra (TT) am Pol der aktiven Abwehr, mit einzelnen oder wenigen asymmetrisch verteilten, am Rand infiltrierte, leicht erhabenen und geröteten, im Zentrum hypopigmentierten Hautläsionen mit ausgeprägtem Sensibilitätsdefekt und Verdickung des zugehörigen peripheren Nerven. Am anderen Pol der anergen Abwehr findet sich die lepromatöse Lepra (LL) mit flächenhaft, landkartenartig, symmetrisch verteilten hypopigmentierten, daneben auch nodulären Hautläsionen. Die Haut wirkt teilweise derb, infiltrierte, im Gesicht als „facies leontina“ (siehe Farbtabelle 13.37), häufig Infiltration der Ohrmuschel, am Auge können Keratitis, Iritis und Hornhautschäden durch unvollständigen Lidschluss auftreten. Zwischenformen werden als borderline tuberkuloid (BT), borderline borderline (BB) und borderline lepromatös (BL) bezeichnet und gelten als immunologisch und morphologisch instabil und für Lepraaktionen anfällig.

Die früheste Läsion ist die indeterminierte Lepra, meist bei Kindern auftretend, eine einzelne hypopigmentierte Läsion, die von selbst verschwindet oder sich in eine der anderen Lepraformen weiterentwickeln kann.

Für die Therapie wird eine Einteilung in die paucibazilläre Lepra (PB), die die Formen TT und BT umfasst mit höchstens 5 Hautläsionen und im *skin smear* und Histologie keine oder nur wenige Erreger enthält, und die multibazilläre Lepra (MB) mit den Formen BB,

BL und LL mit 6 und mehr Hautläsionen, in denen entsprechend viele Erreger gefunden werden können, vorgenommen. In einer indischen Studie hatten jedoch 60 % der Fälle einer multibazillären Lepra einen negativen *slit-skin smear*.

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt klinisch anhand der Hautläsionen, wobei sich die Anlage einer „body-map“ über die Hautläsionen, verdickten Nerven und Nervenschäden und Defekte als vorteilhaft erweist.

Untersuchung der Nerven durch Palpation der verdickten Nervenstränge nahe den Hautläsionen, klinische Untersuchung der Muskelkraft und der Sensibilität, sofern verfügbar auch Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeiten. Nervenschäden können ohne oder vor Hautläsionen auftreten.

Slit-skin smear: Ca. 1 cm langer Schnitt mit einem spitzen Skalpell in eine hypoämisierte Hautfalte und daraus Abstrich durch Abkratzen von Gewebebestandteilen von den Wundrändern mit dem selben quergestellten Skalpell, der dann auf einen Objektträger aufgebracht wird und nach Ziehl-Neelsen gefärbt wird. Daraus wird ein bakteriologischer Index (BI) bestimmt, der von 1+ (1–10 pro 100 High-Power Felder) bis 6+ (> 1000 pro einzelner High-Power Feld) reicht. Untersuchung von 2–4 Körperstellen, mindestens eine aus einer Hautläsion, weitere von Routine-Stellen. Biopsie aus dem Rand einer Läsion mit histologischer Untersuchung (Hämatoxylin-Eosin- und Ziehl-Neelsen-Färbung).

PCR der DNA von *M. leprae* aus Gewebeproben und -abstrichen (erlaubt keine Unterscheidung von vitalen und abgestorbenen Erregern).

M. leprae ist ein säurefestes Stäbchenbakterium, ähnlich dem *M. tuberculosis*, das mikroskopisch im Direktpräparat (*slit-skin smear* oder seltener im Abstrich der Nasenschleimhaut) oder in der Hautbiopsie nachgewiesen wird. Es gibt weder Kulturmethoden auf künstlichen Nährmedien noch ein einfaches Tiermodell. Für Forschungszwecke kann der Anti-Phenolic-Glycolipid-1 (PGL-1) Antikörper serologisch bestimmt werden.

Differenzialdiagnose

Hautpilzkrankungen, Syphilis, Psoriasis, Pityriasis versicolor, Vitiligo, infiltrative Hautveränderungen bei Autoimmunerkrankungen, Sarkoidose, kutane Lymphome, Leishmaniosen.

Therapie

Wie bei anderen Mykobakteriosen wird eine „multi-drug therapy“ (MDT) eingesetzt. Dabei ist die in Monatsblister verpackte gesamte Menge der für einen Therapiedurchgang notwendigen Tabletten jeweils für Erwachsene und Jugendliche (10–14 Jahre) weltweit kostenfrei über die WHO zu beziehen und wird innerhalb weniger Tage zugestellt. Clofazimin ist nicht einzeln erhältlich (außer durch besonders begründeten Import aus Frankreich). Dabei soll der Patient sich jeweils monatlich zur Verlaufskontrolle vorstellen und erhält dabei den monatlichen Blister, von dem er die einmal monatlich einzunehmenden Tabletten auch unter direkter Beobachtung (DOTS) einnehmen soll.

Standardtherapie für Erwachsene

- 1 Multibazilläre Lepra (MB):
Rifampicin 600 mg einmal/Monat
Dapson 100 mg/Tag
Clofazimin 300 mg einmal/Monat und 50 mg/Tag
Dauer: 12 Monate
- 2 Paucibacilläre Lepra (PB):
Rifampicin 600 mg einmal/Monat
Dapson 100 mg/Tag
Dauer: 6 Monate
- 3 Paucibacilläre Lepra mit nur einer einzelnen Hautläsion:
Einmalig: Rifampicin 600 mg, Ofloxacin 400 mg, Minocyclin 100 mg

Die letztgenannten Substanzen können auch im Falle eines Therapieversagens oder einer Unverträglichkeit eingesetzt werden.

Leprareaktionen

Komplizierend treten im Spontanverlauf und unter Therapie Leprareaktionen auf, teilweise auch einige Zeit (bis ca. 3 Jahre) nach Therapie mit abnehmender Häufigkeit:

- 1 Typ I-Reaktion: *Reversal Reaction*
Ähnlich einem Immunrekonstitutionssyndrom verändern sich die Hautläsionen in Richtung der tuberkuloiden Form, da sich die zelluläre Immunabwehr gegenüber *M. leprae* verbessert. Die Hautläsionen sind an den Rändern stärker gerötet und leicht erhaben. Dabei können Schäden an den Nerven zunehmen oder an bisher scheinbar unbeteiligten Nerven neu auftreten und so zu Paresen, Ulcera und anderen Verletzungen führen.
Therapie:
Prednisolon 0,5–1,0 mg/kg, langsam ausschleichend, evtl. auch Azathioprin oder Cyclosporin. Gegebenenfalls zusätzlich NSAR.
- 2 Erythema nodosum leprosum (ENL)
Tritt vor allem bei lepromatöser und borderline lepromatöser Lepra auf mit neu entstandenen dermalen oder subkutanen erythematösen, knotenförmigen, schmerzhaften Schwellungen an den Extremitäten, am Rumpf oder im Gesicht mit Fieber, Arthralgien, Myalgien, daneben Neuritis, Epididymitis, Orchitis, Hepato-Splenomegalie, Glomerulonephritis, Iridozyklitis, Ödemen.
Therapie:
Prednisolon (s.o.), Thalidomid beginnend mit 100–200 mg/Tag, Clofazimin. Daneben gegebenenfalls Pentoxyphyllin, TNF α -Antagonisten.

Prävention

Eine Chemoprophylaxe mit Rifampicin als Einzeldosis bei engen Kontaktpersonen wird derzeit in Studien untersucht. In einer Studie aus Bangladesch konnte eine 57 %-ige Risikoreduktion für eine Lepramanifestation in den ersten 2 Jahren nach der Prophylaxe festgestellt werden. Der Effekt hielt für weitere 5 Jahre an. Früher mit BCG geimpfte Personen haben offenbar ein niedrigeres Risiko an einer Lepra zu erkranken. Darauf aufbauend werden Impf- und Prophylaxestrategien entwickelt.

Meldevorschriften

Meldepflicht bei direktem oder indirektem Erregernachweis in Verbindung mit einer akuten Infektion gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 31 IfSG.

Literatur

- Farrar J, White NJ, Hotez PJ et al. *Mansons Tropical Diseases*. 23. Auflage. Saunders, New York 2014.
- Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH et al. *Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy*. J Am Acad Dermatol 2014; 71: 795–803.
- Steinmann P, Reed SG, Mirza F et al. *Innovative tools and approaches to end the transmission of Mycobacterium leprae*. Lancet Infect Dis 2017; 17: 298–305.
- Schwienhorst-Stich EM, Gulati D, Kasang C et al. *Weltlepratapag 2018: Es tut sich viel – doch es ändert sich zu wenig*. Epid Bull 2018; 4: 49–53.

9.6 Sarkoidose

Definition und Epidemiologie

Die Sarkoidose (Morbus Boeck) ist eine Systemerkrankung, die durch das Vorliegen einer granulomatösen Entzündung charakterisiert ist, welche nicht durch infektiöse Erreger oder Fremdkörper ausgelöst wird. Histologisch können epitheloidzellhaltige, nicht-verkäsende Granulome nachgewiesen werden. Fast alle Organsysteme können betroffen sein. In 90 % der Fälle ist die Lunge mit angrenzendem lymphatischem Gewebe alleine oder in Kombination mit anderen Organen beteiligt. Für Deutschland wird eine Prävalenz von 46/100 000 angegeben. Ein Altersgipfel liegt in der dritten Lebensdekade, Frauen erkranken häufiger als Männer. Zudem sind familiäre und ethnische Prädispositionen (in Europa Nord-Süd-Gefälle, in Nordamerika höhere Prävalenz bei afrikanisch-stämmigen Einwohnern) beschrieben.

Pathophysiologie

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Sarkoidose sind nicht bekannt. Häufig wird eine Überstimulation des Immunsystems nach einer Infektion (besonders Mykobakterien-Infektionen) als auslösender Faktor für die Sarkoidose angenommen. Genetische Faktoren scheinen neben der Prädisposition auch das Befallsmuster zu beeinflussen. Darüber hinaus können einzelne Medikamente eine Sarkoidose auszulösen. Belegt sind z.B. Fälle nach Therapie mit rekombinantem Interferon(IFN)- α , IFN- β oder Antikörpern gegen Tumornekrosefaktor- α (TNF α), wobei letztere paradoxerweise auch eine Rolle in der Therapie der Sarkoidose spielen.

In der charakteristischen Entzündungsreaktion spielen T-Zellen und ihre Mediatoren eine Schlüsselrolle. Üblicherweise sind der Anteil an CD4-Zellen sowie die Interleukin-2 (IL-2) und Interferonspiegel erhöht. Zudem wurde eine Erhöhung der Spiegel von TNF und TNF-Rezeptor beschrieben. Eine Hyperreaktivität von B-Zellen führt zu vermehrter Produktion von Immunglobulinen.

Klinik

Die Symptomatik richtet sich nach Organbefall, kann aber auch unspezifisch sein (Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl) oder ganz fehlen. Gelegentlich ist die Sarkoidose eine radiologische Zufallsdiagnose.

- In 90 % der Fälle ist eine pulmonale Beteiligung beschrieben, respiratorische Symptomatik besteht jedoch meist nur in fortgeschrittenen Stadien der Krankheit.
- Eine symptomatische hepatische Beteiligung besteht bei 15–20 % der Fälle. Häufiger sind erhöhte Transaminasen oder Cholestaseparameter ohne weitere Symptomatik. Initial findet sich meist eine Hepatosplenomegalie, teilweise begleitet mit Oberbauchschmerzen. In fortgeschrittenen Fällen kann es zur Leberzirrhose kommen. Bei Gallengangsbefall tritt eine Cholestase bis hin zur biliären Zirrhose auf. Eine Leberbeteiligung wird insbesondere bei Vorliegen von Allgemeinsymptomatik häufig diagnostiziert. In der Leberhistologie finden sich Granulome.
- Ein okulärer Befall mit Konjunktivitis, anteriorer, intermediärer oder posteriorer Uveitis wird in etwa 15–20 % der Fälle angegeben.
- Hautzeichen wie Erythema anulare, Erythema nodosum und papuläre Hauteffloreszenzen treten in etwa 15–20 % der Fälle auf. Die Hautveränderungen zeigen häufig histologisch keine Granulome.
- Bei kardialer Beteiligung können Arrhythmien oder eine Kardiomyopathie auftreten. Die Sarkoidose kann auch Ursache eines plötzlichen Herztodes sein. Die Häufigkeit einer kardialen Beteiligung wird meist mit 2–5 % angegeben. In Autopsiestudien wurden in bis zu 25 % histologische Hinweise auf eine kardiale Beteiligung gefunden.
- Seltener werden Nieren (ca. 2–5 %), zentrales Nervensystem (ca. 5 %) und peripheres Nervensystem (ca. 5 %) befallen. Knochen- oder Knochenmarkbefall wird nur in etwa 1 % der Fälle beschrieben.

Sonderformen der Sarkoidose sind das Heerfordt-Syndrom (Parotitis in Kombination mit Uveitis und Fazialisparese) und das Löfgren-Syndrom (Sprunggelenksarthritis, mediastinale Lymphadenopathie und Erythema nodosum, oft begleitet von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Myalgien und Husten; ca. 5 % aller Sarkoidose-Fälle).

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach Scadding aus dem Jahr 1967 basiert auf der Röntgenbildgebung der Lunge und bildet das Ausmaß der pulmonalen Beteiligung ab:

Stadium 0: Extrapulmonale Sarkoidose

Stadium I: Beidseitige mediastinale Lymphknotenvergrößerung

Stadium II: Beidseitige Lymphknotenvergrößerung mit diffuser pulmonaler Granulombildung

Stadium III: Lungenbefall ohne Lymphknotenbeteiligung

Stadium IV: Lungenfibrose mit Funktionseinschränkung der Lunge

Diagnostik

Da die Symptomatik der Sarkoidose in der Regel unspezifisch ist, müssen üblicherweise zunächst andere Diagnosen ausgeschlossen werden, bis die Erkrankung diagnostiziert werden kann. Hinweise auf eine Sarkoidose können eine Erhöhung der Angiotensin Con-

verting Enzyme (ACE) und des löslichen Interleukin-2 (sIL2)-Rezeptors im Serum liefern. Diese Parameter weisen jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität auf und dienen daher hauptsächlich der Aktivitätsbeurteilung unter Therapie. Bei pulmonaler Beteiligung kann häufig in der bronchoalveolären Lavage eine Erhöhung der CD4/CD8-Ratio festgestellt werden, auch hier sind Sensitivität und Spezifität niedrig. Beim Löfgren-Syndrom besteht typischerweise eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG).

Diagnostischer Gold-Standard ist die histologische Aufarbeitung des befallenen Gewebes. Bei pulmonaler Beteiligung wird Material üblicherweise mittels transbronchialer Biopsie aus dem Lungenparenchym oder mittels ultraschallgesteuerter (endobronchialer) Ultraschall, EBUS) transbronchialer Nadelaspiration (TBNA) aus angrenzenden Lymphknoten gewonnen.

Auch bei postulierter extrapulmonaler Sarkoidose sollte dringend noch vor Therapiebeginn eine histologische Sicherung angestrebt werden, da diese nach Therapieeinleitung nur selten gelingt.

Bei Vorliegen einer granulomatösen Entzündung müssen infektiös bedingte Genesen (insbesondere Tuberkulose und atypische Mykobakterien, selten auch systemische Pilzinfektionen und Infektionen mit *Bartonella henselae*, Brucellen, Coxiellen, Toxoplasma oder *Francisella tularensis*), sowie bestimmte maligne Erkrankungen und Pneumokoniosen ausgeschlossen werden.

Zur bildgebenden Diagnostik bei pulmonaler Sarkoidose bietet sich ein CT des Thorax an, welches unter Inkaufnahme entsprechender Strahlenbelastung auch zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden kann. Um das Ausmaß der Organbeteiligung zu quantifizieren ist das ^{18}F -FDG PET geeignet. Aufgrund der hohen basalen Stoffwechselaktivität von Myokard und zentralem Nervensystem kann mit dem ^{18}F -FDG PET jedoch keine Beurteilung dieser Organe erfolgen. Hierzu eignet sich am besten die Magnetresonanztomographie.

Da die meisten Organmanifestationen innerhalb von zwei Jahren nach Erstmanifestation auftreten, sollte ab Diagnosestellung für zwei Jahre mindestens in jährlichen Abständen ein umfangreiches Organscreening erfolgen. Dazu zählen neben Anamnese und körperlicher Untersuchung:

- Sonographie des Abdomens
- Echokardiographie
- Ruhe- und 24-Stunden-EKG
- Röntgen-Thorax
- Lungenfunktion mit Messung der Diffusionskapazität
- Labor mit Ca^{2+} in Urin und Serum, Kreatinin, Harnstoff, AST, ALT, AP und γGT
- Augenärztliche Untersuchung

Therapie

Die Datenlage zur Therapie der Sarkoidose ist insgesamt schlecht. Gesichert ist eine hohe Rate an Spontanremissionen (bis 90 %). Bei Beteiligung von Herz oder zentralem Nervensystem besteht eine unmittelbare Therapieindikation, ansonsten erfolgt eine Therapie üblicherweise nur bei symptomatischen Verläufen. Bei hepatobiliärer Beteiligung wird im Allgemeinen eine dreifach über der Norm liegende Transaminasenerhöhung oder AP-Er-

höhung als Therapieindikation angesehen. Eine Leitlinie zur Therapie der Sarkoidose im Erwachsenenalter existiert bisher im deutschsprachigen Raum nicht.

- Es besteht Konsens zu einer Erstlinientherapie mit Kortikosteroiden. Als übliche Dosis wird Prednison 0,5 mg pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum von sechs Monaten eingesetzt und anschließend ausgeschlichen. Bei Beteiligung des zentralen Nervensystems werden höhere Dosen eingesetzt.
- Bei Rezidiven unter Prednison-Tagesdosen über der Erhaltungsdosis von 7,5 mg werden Zweitlinientherapien mit Kombination von Methotrexat oder Azathioprin mit Kortikosteroiden empfohlen. Bei kutaner oder ossärer Beteiligung hat auch Hydroxychloroquin Erfolge gezeigt, Pentoxifyllin wurde bei pulmonaler Beteiligung erfolgreich eingesetzt.
- Bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für Methotrexat oder Azathioprin werden Kombinationstherapien mit Leflunomid oder Mycophenolat Mofetil empfohlen.
- Bei Krankheitsprogress trotz immunsuppressiver Therapie kann eine anti-TNF α -Antikörpertherapie mit Infliximab oder Adalimumab erwogen werden. In Einzelfällen konnte auch eine Symptombesserung unter Rituximab aufgezeigt werden. Bei diesen Therapien handelt es sich jedoch derzeit um eine *off-label*-Anwendung.
- Bei unkomplizierten Verläufen des Löfgren-Syndroms können auch symptomatische Therapieversuche mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) erfolgen.

Literatur

Prasse A. *The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of sarcoidosis*. Dtsch Ärztebl Int 2016; 113: 565–574.

Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulaouzidis A. *Hepatic sarcoidosis*. Ann Hepatol 2006; 5: 251–256.

Liang NC, Truong KT, Afshar K. *Key management considerations in sarcoidosis from the American Thoracic Society 2016 Conference*. J Thorac Dis 2016; 8: S569–S572.

9.7 Syphilis

Definition

Die Syphilis ist eine weltweit verbreitete, sexuell übertragbare Infektionskrankheit, die durch den Erreger *Treponema pallidum* hervorgerufen wird.

Epidemiologie

Nachdem die gemeldeten Fallzahlen seit Ende der 70er Jahre deutlich rückläufig waren, erlangt die Erkrankung seit einigen Jahren durch erneut ansteigende Inzidenzraten Bedeutung. Betroffen sind vor allem Männer, die Sex mit Männern haben (MSM). Nicht selten tritt dabei die Syphilis bei HIV-infizierten Patienten auf, in diesem Fall sind einige Besonderheiten in Bezug auf klinischen Verlauf, Diagnostik und Therapie zu berücksichtigen. In jedem Fall sollte allen Patienten bei Diagnose einer Syphilis die Durchführung eines serologischen HIV-Tests sowie der Ausschluss weiterer sexuell übertragbarer Krankheiten

wie Gonokokken, Chlamydien, aber auch HBV und HCV, nahegelegt werden. Der Patient ist auf die Pflicht hinzuweisen, seine Sexualpartner zu informieren, bei primärer Syphilis bis zu 3 Monate, bei Sekundärsyphilis bis zu 2 Jahre zurückreichend.

Der direkte oder indirekte Nachweis von *Treponema pallidum* muss nach §7 IfSG nicht-namentlich durch das Labor (mit Vervollständigung des Meldebogens durch den einsendenden Arzt) direkt an das Robert Koch-Institut gemeldet werden.

Klinik

Die Syphilis zeigt einen chronisch-phasenhaften Verlauf.

■ Primäre Syphilis

Die Lues I beginnt im Mittel nach 21 Tagen mit einer Papel an der Eintrittsstelle, gefolgt von einem indurierten, wenig schmerzhaften Ulcus (harter Schanker), evtl. mit umgebender Schwellung und mit regionaler Lymphadenopathie, im Anus/Rektum auch mit Sekretion.

■ Sekundäre Syphilis

Die Lues II kennzeichnet die hämatogene und lymphogene Aussaat der Erreger und tritt einige Wochen nach dem Primäraffekt auf, teilweise jedoch auch mit Überschneidung. Sie ist durch verschiedenartige, teilweise rezidivierende Hautausschläge (typischerweise palmoplantare Syphilide, Condylomata lata und Plaques muqueuses), Alopezie, Fieber, Kopfschmerzen, generalisierte Lymphadenitis sowie gelegentlich Begleithepatitis gekennzeichnet.

■ Tertiäre Syphilis

Bei unbehandelter und nicht spontan ausgeheilter Syphilis können (bei ca. 25% der Infizierten) nach einer mehrere Jahre andauernden asymptomatischen Phase die Erscheinungen der Lues III auftreten, die ulcerierende, granulomatöse Organveränderungen (Gummen), tuberöse Hautveränderungen, kardiovaskuläre Veränderungen (Mesaortitis luetica, Aneurysmen) sowie die

■ Neurosyphilis

(auch als Lues IV bezeichnet, mit Tabes dorsalis, progressiver Paralyse) umfassen. Frühmanifestationen der Neurosyphilis, wie syphilitische Meningitis, Polyradikulitis, meningovaskuläre Syphilis und Uveitis können, insbesondere bei HIV-Infizierten, bereits im Stadium II auftreten.

Diagnose

In der Diagnostik stehen serologische Untersuchungen und der mikroskopische Direktnachweis als Routinemethoden zur Verfügung. Durch die verschiedenen serologischen Tests ist eine Verlaufsbeobachtung und Einschätzung der Aktivität möglich.

- Dunkelfeldmikroskopie: Vom Abstrich des Primäraffektes oder von Hauteffloreszenzen.
- TPPA/TPHA (*Treponema pallidum* Partikel-/Häm-Agglutinationstest): Spezifisch, Suchtest, nach 4–5 Wochen positiv.

- FTA-Abs (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest): Erregerspezifischer Bestätigungstest.
- Cardiolipin-Mikroflokkungstest (früher: VDRL, *venereal disease research laboratory*): Unspezifisch, Aktivitätsbeurteilung.
- *Treponema pallidum* IgM: Aktivitätsbeurteilung, Behandlungsbedürftigkeit bei Erstinfektion.
- Bei Verdacht auf Frühsyphilis und negativen Resultaten: Testwiederholung nach 2 Wochen.

Bei HIV-Infizierten bestehen oft eine atypische Konstellationen bzw. Unterschiede zwischen Labor und Klinik. Eine Liquorpunktion ist bei diesen Patienten insbesondere bei schwerem Immundefekt ($CD4 < 200/\mu\text{l}$) anzustreben. Eine Lumbalpunktion sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf eine Neurosyphilis oder bei Verdacht auf Reinfektion oder Reaktivierung durchgeführt werden.

Zur Beurteilung, ob eine neurologische Beteiligung vorliegt, dient ein positiver Cardiolipin-Test im Liquor sowie der Index der intrathekal produzierten *Treponema pallidum* Antikörper:

$$\text{ITpA Index} = \frac{\text{TPHA Titer (Liquor)}}{\text{Gesamt IgG (Liquor)}} \times \frac{\text{Gesamt IgG (Serum)}}{\text{TPHA Titer (Serum)}}$$

ITpA-Index 0,5–2,0: Keine spezifische Antikörpersynthese gegen *T. pallidum* im ZNS

ITpA-Index 2,0–3,0: Hinweis auf spezifische Antikörpersynthese gegen *T. pallidum* im ZNS

ITpA-Index > 3,0: Hochwahrscheinliche spezifische Antikörpersynthese gegen *T. pallidum* im ZNS

Falsch negative Ergebnisse sind bei Befall des zentralen Nervensystems im Sekundärstadium und bei meningovaskulärer Syphilis möglich. Der ITpA-Index ist nicht zur Verlaufskontrolle geeignet.

Therapie

- Die Therapie der Syphilis richtet sich nach Krankheitsstadium und individuellen Begleitumständen, wie beispielsweise HIV-Koinfektion oder Penicillinallergie.
- Aus therapeutischen Gründen wird eine Unterteilung in Frühsyphilis (bis ein Jahr nach vermuteter Infektion) und Spätsyphilis (mehr als ein Jahr nach vermuteter Infektion) vorgenommen. Bei unbekanntem Infektionszeitpunkt wird wie bei einer Spätsyphilis therapiert.
- Frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung sind für die Vermeidung von Früh- und Spät komplikationen sowie für die Unterbrechung der Infektionskette entscheidend.
- Therapie der Wahl (in allen Stadien der Erkrankung) ist parenterales Penicillin in unterschiedlichen Dosierungsschemata (siehe Tab. 9.7.1 bis Tab. 9.7.3), eine Resistenz des Erregers gegen Penicillin ist bisher nicht beschrieben worden.
- Kurze Zeit nach Beginn der antibiotischen Therapie kann, durch den plötzlichen Zerfall vieler Bakterien und die Freisetzung von Endotoxinen und Entzündungsmedia-

Infektiologie

toren, eine sogenannte Jarisch-Herxheimer Reaktion auftreten. Dabei können Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien, Exantheme und Kreislaufreaktionen auftreten. Zur Prophylaxe bzw. Abschwächung einer solchen Reaktion können Prednisolon (einmalig, vor Antibiotika-Gabe) 50 mg sowie gegebenenfalls ein Antipyretikum verabreicht werden.

- Bei HIV-Koinfektion werden schwerere Verläufe mit häufigerer bzw. früherer neurologischer Beteiligung sowie eine höhere Therapieversagerrate beobachtet. Daher ist hier eher ein intensiveres Therapieprotokoll zu verfolgen.
- Kann eine neurologische Beteiligung nicht ausgeschlossen werden, sollte wie bei Neurosyphilis therapiert werden.
- Eine engmaschige Therapiekontrolle (nach 4 Wochen, dann alle 3 Monate im ersten Jahr mit Cardirolipin- und TPPA/TPHA-Test) und gegebenenfalls eine Therapiewiederholung bei unzureichendem serologischem Ansprechen oder persistierender klinischer Symptomatik sind erforderlich.

Tab. 9.7.1: Therapie der Frühsyphilis (wichtig: Ausschluss Reinfektion).

Therapie	Dosis	Dauer
Benzathin-Penicillin	2,4 Mio IE i.m. (glutaeal rechts/links je 1,2 Mio IE) oder	Einmalig
Ceftriaxon	2 g i.v. (Kurzinfusion einmal täglich)	10 Tage
Alternative bei Penicillinallergie		
Doxycyclin	2 × 100 mg/Tag p.o.	14 Tage

Tab. 9.7.2: Therapie der Spätsyphilis (vermuteter Infektionszeitpunkt > 1 Jahr).

Therapie	Dosis	Dauer
Benzathin-Penicillin	2,4 Mio IE i.m. (glutaeal rechts/links je 1,2 Mio IE) oder	Tag 1, 8, 15
Ceftriaxon	2 g i.v. (Kurzinfusion einmal täglich)	14 Tage
Alternative bei Penicillinallergie		
Doxycyclin	2 × 100 mg/Tag p.o.	28 Tage

Tab. 9.7.3: Therapie der Neurosyphilis.

Therapie	Dosis	Dauer
Penicillin G	4 × 6 Mio IE/Tag i.v. oder 3 × 10 Mio IE/Tag i.v. oder 5 × 5 Mio IE/Tag oder	14 Tage
Ceftriaxon	2 g i.v. Kurzinfusion einmal täglich (initial 4 g)	14 Tage
Alternative bei Penicillinallergie (jedoch eingeschränkte Liquorgängigkeit)		
Doxycyclin	2 × 200 mg/Tag p.o.	28 Tage

Literatur

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. *S1-Leitlinie Neurosyphilis 2012*. AWMF-Registernummer: 030/10.

Deutsche STI-Gesellschaft. *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Syphilis 2014*. AWMF-Registernummer: 059/002.

9.8 Leptospirose

Epidemiologie/Erreger

Die Leptospirose ist eine durch Spirochäten der Gattung *Leptospira* ausgelöste Zoonose. Als Reservoir gelten hauptsächlich Nagetiere, welche den Erreger mit dem Urin ausscheiden. Durch Hautkontakt mit Nagerurin, kontaminierter Erde oder Süßwasser wird die Krankheit auf den Menschen übertragen. In tropischen und subtropischen Ländern kommt es oft bei Überschwemmungen zu kleineren Ausbrüchen, in Industrieländern treten gelegentlich Fälle bei Feld- und Kanalarbeitern, aber auch bei Tierärzten und Metzgern auf. Einzelfälle ohne entsprechende Expositionsanamnese sind oft mit Outdoor-Aktivitäten (z. B. Baden in Baggerseen) assoziiert. Die Überlebensdauer der Erreger in der Umwelt erhöht sich durch feuchtwarmes Klima. Die Inzidenz steigt in Deutschland daher im Sommer und Frühherbst an. In Deutschland werden meist etwa 100 Fälle jährlich gemeldet, von denen über die Hälfte autochthon erworben ist. Die Dunkelziffer dürfte jedoch deutlich höher liegen. Neben Menschen erkranken zahlreiche Nutz- und Wildtiere.

Die häufigste Form der Leptospirose ist der Morbus Weil, ausgelöst durch *L. interrogans* serovar *icterohaemorrhagiae*.

Der Nachweis einer akuten Infektion mit Leptospiren ist, gemäß § 7 Absatz 1 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG), meldepflichtig.

Klinik

Typischerweise kommt es nach einer Inkubationszeit von ein bis zwei Wochen zunächst zu unspezifischen Symptomen wie Fieber, Cephalgie, Myalgien und Abgeschlagenheit, gelegentlich tritt ein Exanthem auf. Ein Teil der Infektionen läuft asymptomatisch ab.

Komplikationen wie eine Meningitis, pulmonale Haemorrhagien, aber auch die beim Morbus Weil typische Trias aus Ikterus, Splenomegalie und Nierenversagen treten häufig in einer zweiten Krankheitsphase nach etwa einer Woche auf, als ursächlich werden Immunreaktionen angenommen. Gelegentlich werden Myokarditiden oder Rhabdomyolysen beobachtet, auch Pankreatitiden und Cholezystitiden sind beschrieben. Die Mortalität wird mit bis zu 10 % angegeben.

Aufgrund der hohen Bandbreite an Symptomen mit teils unspezifischen Beschwerden besteht eine hohe Zahl an Differenzialdiagnosen.

Diagnostik

Bei entsprechendem Verdacht gibt das Routinelabor oft Hinweise auf eine Leptospirose. Auffällig sind hier insbesondere erhöhte Transaminasen und eine Hyperbilirubinämie, eine Erhöhung der Creatinkinase, sowie auch eine Thrombopenie und eine Leukozytose mit Neutrophilie und Linksverschiebung.

Ein direkter Erregernachweis ist mit mikrobiologischen Nachweisverfahren aus Körperflüssigkeiten oder Gewebe möglich, zusätzlich sind PCR-basierte Methoden etabliert. Im Urin gelingt der Nachweis später als im Blut, meist erst ab der zweiten Woche.

Auch in der Dunkelfeldmikroskopie können die Bakterien nachgewiesen werden, in Gewebepräparaten können immunhistochemische Verfahren Anwendung finden.

Als Goldstandard für die serologische Diagnostik gilt der Mikroagglutinationstest: mit positiven Ergebnissen ist jedoch erst in der zweiten Krankheitswoche zu rechnen. Weniger sensitive Methoden wie der ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) können bereits früher positiv ausfallen, ein negativer Test schließt eine Leptospirose jedoch nicht aus, so dass gegebenenfalls eine serologische Verlaufskontrolle erfolgen sollte.

Therapie

Bei gesicherter Diagnose oder hochgradigem Verdacht erfolgt eine antibiotische Therapie mit Doxycyclin 2×100 mg p.o. für sieben Tage, alternativ können insbesondere bei schweren Fällen Penicillin G 1,5 Mio E $4 \times$ täglich i.v. oder Ceftriaxon 2 g täglich i.v. für ebenfalls sieben Tage gegeben werden. Bei schweren pulmonalen Verlaufsformen kann eine begleitende Gabe von Methylprednisolon eventuell die Prognose verbessern.

Problematisch ist die häufig späte serologische Diagnosestellung. Bei Therapieeinleitung mit mehr als dreitägiger Verzögerung ist die Wirkung fraglich.

Literatur

Dupouey J, Faucher B, Edouard S et al. *Human leptospirosis: an emerging risk in Europe?* Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2014; 37: 77–83.

9.9 MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) und MRGN (Multi-resistente gramnegative Erreger)

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Definition

Methicillin ist ein β -Lactam-Antibiotikum, das als Testantibiotikum für die Antibiotika-Sensitivität von Bakterien benutzt wird. MRSA-Stämme produzieren ein verändertes Penicillinbindepotein. Damit werden sie resistent gegenüber allen β -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme) und in unterschiedlicher Ausprägung auch gegen andere Antibiotikaklassen. In Deutschland ist auch die Abkürzung ORSA gebräuchlich (Oxacillin-resistenter *Staphylococcus aureus*). Für MRSA ist keine Resistenz gegenüber gängigen Desinfektionsmitteln bekannt.

Epidemiologie

Antibiotika-resistente Stämme dieses Keims kommen vermehrt dort vor, wo ständig Antibiotika verwendet werden, z. B. in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen. MRSA sind weltweit verbreitet. Während in den Niederlanden und den skandinavischen Ländern aufgrund eines guten Krankenhaushygienestands der Anteil von MRSA unter den *S. aureus* Stämmen sehr gering ist (etwa 1%), erreichen MRSA in einigen südeuropäischen Ländern, in den USA sowie in vielen asiatischen Ländern hohe prozentuale Anteile bis weit über 30%. Nachdem die MRSA-Raten in Deutschland längere Zeit konstant um 20% lagen, zeigt sich erfreulicherweise seit 2011 ein stetiger Rückgang auf zuletzt 12,8%. Dabei sind starke lokale Schwankungen zu beobachten. MRSA werden zunehmend auch

außerhalb des Krankenhauses gefunden. Hierfür wurde der Begriff cMRSA (*community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) geschaffen. Darunter gibt es Keime mit besonders aggressivem Verhalten, diese weisen den sogenannten Panton-Valentine-Leukozidin-Faktor (PVL) auf.

Übertragung

Das wichtigste natürliche Reservoir von MRSA ist der Nasenvorhof. Zusätzlich können insbesondere Wunden und Hautveränderungen (z. B. Dermatitis) längere Zeit mit MRSA besiedelt oder infiziert werden. Die genannten Orte sind oft Ausgangspunkt für eine Besiedlung anderer Körperregionen.

Der wichtigste Übertragungsweg ist der Händekontakt. Möglich ist auch die Übertragung durch kontaminierte Gegenstände (z. B. Pflegeutensilien) und durch Tröpfchen (z. B. beim endotrachealen Absaugen). Infektiöse Materialien umfassen Nasen-Rachensekret, Wundsekret, Eiter etc., sowie Gegenstände und Oberflächen, die mit diesen Materialien kontaminiert sind. Staphylokokken sind im Vergleich zu anderen Bakterienarten vergleichsweise unempfindlich gegen Austrocknung und können auf trockenen Oberflächen/ Gegenständen lange überleben.

Klinik

Bei Eindringen in normalerweise keimfreie Teile des Körpers kann *Staphylococcus aureus* Infektionen verursachen. Neben eher harmlosen Furunkeln können durch diese Bakterien schwere Wundinfektionen, Pneumonien und Sepsisfälle hervorgerufen werden.

Staphylococcus aureus ist einer der wichtigsten Erreger nosokomialer (= im Krankenhaus erworbener) Infektionen. Die Pathogenität von MRSA unterscheidet sich nicht von sensiblen Stämmen. Ein Nachweis von *Staphylococcus aureus* in einer Blutkultur ist primär immer als relevant anzusehen und sollte unbedingt eine Fokussuche und ausgiebige Abklärung zur Folge haben.

Therapie und Sanierung

Vor Einleitung einer Therapie gegen Infektionen durch MRSA sollte ein Antibiogramm vorliegen. In einigen Fällen sind Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Clindamycin, Fluorochinolone, Doxycyclin oder Rifampicin wirksam gegen MRSA. In vielen Fällen liegen jedoch Resistenzen gegen die genannten Substanzen vor, so dass Reserveantibiotika eingesetzt werden müssen. Zu den Reserveantibiotika mit Wirksamkeit gegen MRSA zählen Vancomycin, Teicoplanin, Quinupristin-Dalfopristin, Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin, Dalbavancin und Ceftobiprol. Wichtige Eigenschaften dieser Reserveantibiotika mit Wirksamkeit gegen MRSA sind in Tabelle 9.9.1 zusammengefasst.

Die Sanierungsmaßnahmen konzentrieren sich auf die nasopharyngeale Behandlung mit Mupirocin-Nasensalbe. Die Sanierung gelingt in der Regel nicht, solange noch andere Körperstellen (z. B. Wunden, Ulzera, Harnwege) kolonisiert oder infiziert sind. Zur Sanierung einer nasopharyngealen MRSA-Besiedlung erfolgt die Applikation von Mupirocin-Nasensalbe (3-mal täglich über mindestens 3 Tage) in beide Nasenvorhöfe. Die nasopharyngeale

Tab. 9.9.1: Übersicht über Reserveantibiotika mit Wirksamkeit gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Medikament (Handelsname)	Dosierung (ohne Dosisanpassung z. B. bei Niereninsuffizienz)	Zulassung	Wichtige Eigenschaften und Nebenwirkungen
Vancomycin	2 × 1 g/Tag i.v. Talspiegelmessung an Tag 3. Zielspiegel: bei unkomplizierten Infektionen 10–15 mg/l, bei komplizierten Infektionen 15–20 mg/l	Schwere Infektionen durch gegen andere Antibiotika resistente Erreger oder bei Patienten mit einer Allergie gegen β-Lactam-Antibiotika. Endokarditis, Infektionen der Knochen und Gelenke, Pneumonie, Sepsis, Weichteilinfektionen	Geringe pulmonale Aktivität Schlechte Penetration in Haut- und Weichteile, Nephrotoxizität
Teicoplanin (Targocid®)	3 × 6 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden; dann 6 mg/kg Körpergewicht/Tag Talspiegelmessung an Tag 3. Zielspiegel: 15–30 mg/l.	Mittelschwere und schwere Infektionen des Herzens, der Knochen und Gelenke, der Atemwege, der Haut und des Weichgewebes, der Niere und der ableitenden Harnwege, des Magen-Darm-Traktes, Sepsis	Überempfindlichkeit, Nephrotoxizität, Reizung der Injektionsstelle
Quinupristin-Dalfopristin (Synercid®)	3 × 7,5 mg/kg Körpergewicht/Tag i.v.	Nosokomiale Pneumonie, komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	Reaktionen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen, Zytopenie, Abdominalschmerz
Linezolid (Zyvoxid®)	2 × 600 mg/Tag i.v. oder p.o.	Nosokomiale Pneumonie, komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	Bakteriostatische Wirkung, Kopfschmerz, Zytopenie
Tigecyclin (Tygacil®)	2 × 50 mg/Tag i.v. (initial einmalig 100 mg i.v.)	Nosokomiale Pneumonie, komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
Daptomycin (Cubicin®)	1 × 6 mg/kg Körpergewicht/Tag i.v.	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	Anämie, Diarrhoen, Übelkeit
Dalbavancin (Xydalba®)	Erste Woche 1 × 1000 mg/Tag i.v., zweite Woche 1 × 500 mg/Tag i.v.	Akute bakterielle Haut- und Weichgewebsinfektionen bei Erwachsenen	Geringe pulmonale Aktivität
Ceftobiprol (Zevtera®)	3 × 500 mg/Tag i.v.	Nosokomiale (außer Beatmungs-assoziierte) und ambulant erworbene Pneumonie	Übelkeit

Sanierung reduziert in der Regel auch die Kolonisation anderer Körperstellen mit intakter Haut.

Patienten, bei denen eine erfolgreiche MRSA-Sanierung (bei Kolonisation) oder Therapie (bei Infektion) durchgeführt wurde, erhalten während des weiteren stationären Aufenthaltes einmal wöchentlich eine Abstrichuntersuchung von Nasenvorhöfen und Rachen, gegebenenfalls auch der zuvor kolonisierten/infizierten Lokalisationen zur Kontrolle der Nachhaltigkeit der Sanierungsmaßnahme.

Präventionsmaßnahmen

Zu den Basismaßnahmen zählen die Händedesinfektion vor und nach jedem Patientenkontakt sowie der Gebrauch von Einmalhandschuhen mit Händedesinfektion nach dem Ausziehen der Handschuhe. Infizierte und kolonisierte Patienten werden in Einzelzimmern isoliert. Eine gemeinsame Unterbringung mehrerer MRSA-Patienten ist möglich. Personen, die das Isolierzimmer betreten, tragen Schutzkittel.

Patienten dürfen das Zimmer in begründeten Ausnahmefällen verlassen, z. B. für Spezialuntersuchungen. Beim Verlassen des Isolierzimmers tragen Patienten mit Kolonisation/Infektion der Atemwege einen Mund-Nasenschutz, des Weiteren desinfizieren sie sich die Hände.

Hatte ein Patient relevanten Kontakt mit einem MRSA-Patienten (z. B. durch Unterbringung im selben Zimmer > 12 Stunden), so sollte dieser Kontakt möglichst schnell unterbrochen und der Kontaktpatient umgehend mittels MRSA-PCR untersucht werden.

Personal trägt in der Nähe von MRSA-Patienten (< 1 m) eine OP-Maske, sobald Tätigkeiten verrichtet werden, die mit einer Aerosolbildung von Keimen einhergehen können (z. B. Mundpflege, Absaugen, Verbandwechsel).

Bei Verlegung in eine andere Einrichtung sollte eine Information über den MRSA-Status des Patienten erfolgen. Aktuelle MRSA-Befunde, gegebenenfalls Therapie- und Sanierungsmaßnahmen sollten im Verlegungsbericht vermerkt werden.

Screening

Falls in einem Krankenhausbereich von einem hohen Anteil von Patienten mit Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung auszugehen ist, bietet sich an, bei jeder stationären Aufnahme ein routinemäßiges MRSA-Screening durchzuführen.

Alternativ kann ein risikoadaptiertes Screening erfolgen, bei dem ein MRSA-Screening nur bei Patienten mit nachfolgend aufgeführten Risikofaktoren erfolgt (bei häufigen Wiederaufnahmen einmal monatlich ausreichend):

- Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese (zunächst isolieren bis MRSA-Kolonisation/-Infektion ausgeschlossen ist)
- Patienten aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz (z. B. Krankenhäuser, Heime)
- Dialysepatienten

Infektiologie

- Aufenthalt auf Intensivstationen oder mehrwöchiger stationärer Aufenthalt in den zurückliegenden 12 Monaten
- Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes Kontakt zu MRSA-Trägern hatten (Unterbringung im selben Zimmer > 12 Stunden). Diese Patienten werden als MRSA-Kontaktpatienten bezeichnet
- Patienten, die regelmäßig (beruflich) direkten Kontakt zu MRSA haben:
 - Mitarbeiter im Gesundheitswesen mit Kontakt zu MRSA-Patienten
 - Personen mit Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren
- Patienten mit chronischen Hautläsionen (z. B. Ulcus, chronische Wunden, tiefe Weichteilinfektionen)
- Patienten mit chronischer Pflegebedürftigkeit und einem der nachfolgenden Risikofaktoren:
 - Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 6 Monaten
 - Liegende Katheter (z. B. Gefäßkatheter, Harnblasenkatheter, PEG-Sonde, Trachealkanüle)

MRSA-Screening Untersuchungen bestehen in der Regel aus:

- Kombiniertes Rachen/Nasenvorhöfe-Abstrich mit einem Abstrichtupfer
- Abstrich von eventuell vorhandenen Hautläsionen (z. B. nicht verheilte Wunden, Verbrennungen, Ulzera, Ekzeme)

Kontrollabstriche nach erfolgter Sanierung sollten frühestens 3 Tage nach Ende der Sanierungsmaßnahmen erfolgen. Hierbei können 3 Abstriche am gleichen Tag im Abstand von je einer Stunde entnommen werden.

Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz (IfSG)

- IfSG § 6 (3): Dem Gesundheitsamt ist unverzüglich das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden
- Es besteht eine Aufzeichnungs- und Bewertungspflicht gemäß IfSG § 23 (4)

Multi-resistente gramnegative Bakterien (MRGN)

Die Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen (Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*) erfolgt gemäß der Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ aus dem Jahr 2012.

Übertragung

Im Krankenhaus erfolgt die Übertragung am häufigsten durch Kontakt mit den Händen. Weitere Übertragungsmöglichkeiten bestehen auch durch kontaminierte Gegenstände (Medizinprodukte, Pflegeutensilien). Das wichtigste natürliche Reservoir von MRGN ist der Gastrointestinaltrakt.

Zur Einteilung der MRGN hinsichtlich ihres Resistenzprofils werden folgende Antibiotika als Leitsubstanzen für die jeweilige Antibiotika-Klasse verwendet:

- Acylureidopenicilline: Piperacillin
- Cephalosporine der 3. und 4. Generation: Cefotaxim und/oder Cefotaximid
- Fluorchinolone: Ciprofloxacin
- Carbapeneme: Imipenem und/oder Meropenem

Die Klassifizierung der Erreger erfolgt in zwei Resistenzgruppen (3MRGN und 4MRGN). Diese werden wie folgt eingeteilt:

Leitsubstanz	Enterobacteriaceae und <i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN
Piperacillin	R	R	Nur eine der vier Leitsubstanzen sensibel	R
Cefotaxim/Cefotaximid	R	R		R
Ciprofloxacin	R	R		R
Imipenem/Meropenem	S	R		R

R = resistent (intermediäre Testergebnisse werden für diese Beurteilung als resistent interpretiert); S = sensibel.

Präventionsmaßnahmen

Für Patienten, die mit Erregern der Resistenzgruppen 3MRGN/4MRGN kolonisiert oder infiziert sind, besteht unter den folgenden Bedingungen die Notwendigkeit einer Kontaktisolierung (Einzelzimmer oder Kohortenisolierung, patientenbezogener Schutzkittel bei Patientenkontakt, patientenbezogene Nutzung medizinischer Utensilien):

Resistenzgruppe	Risikobereiche*	Alle übrigen Krankenhausbereiche
3MRGN	Kontaktisolierung	Standardhygiene
4MRGN	Kontaktisolierung	Kontaktisolierung

* Risikobereiche werden als Bereiche definiert, in denen Patienten mit erhöhter Infektionsgefahr behandelt werden (Intensivstationen, hämato-onkologische Stationen, Transplantationseinheiten und vergleichbare Situationen).

Screening

Ein Screening von Patienten auf 4MRGN und vorsorgliche (präemptive) Isolierung bis zum Vorliegen des Screening-Ergebnisses soll bei Patienten mit den folgenden Risikofaktoren erfolgen:

- Alle Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Aufnahme in einem ausländischen Krankenhaus behandelt wurden (außer niederländische und skandinavische Krankenhäuser).
- Patienten mit 4MRGN-Nachweis in der Anamnese (innerhalb der letzten 12 Monate). Kontaktpatienten, die mit 4MRGN-kolonisierten oder infizierten Patienten länger als 12 Stunden in einem Zimmer untergebracht waren.

Entsprechende Patientengruppen sollten mit jeweils einem Abstrich je Lokalisation auf 3MRGN/4MRGN untersucht werden:

Infektiologie

- Rachenabstrich
- Trachealsekret bei beatmeten Patienten
- Kombiniertes Hautabstrich beider Achseln und beider Leisten
- Rektalabstrich
- Wundabstrich, sofern offene Wunde vorhanden

Meldepflicht, Aufzeichnungs- und Bewertungspflicht nach IfSG

- IfSG § 6 (3): Dem Gesundheitsamt ist unverzüglich das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden.
- Es besteht eine Aufzeichnungs- und Bewertungspflicht gemäß IfSG § 23 (4).

Aufhebung der Isolierung

Patienten, die mit MRGN besiedelt sind, behalten diese Erreger in der Regel über mehrere Monate oder Jahre in der Darmflora, auch wenn bei einer Kontrolluntersuchung eventuell kein Nachweis mehr geführt werden kann.

Therapie

Während sich bei Infektionen durch 3MRGN die Therapie derzeit auf die Carbapeneme stützt, ist für 4MRGN je nach vorliegendem Resistenzprofil der Einsatz von Reserveantibiotika, teils in Kombination, wie Colistin, Tigecyclin, Fosfomycin, Gentamicin und Amikacin erforderlich. Hierbei ist neben den teils deutlich erhöhten Toxizitätsraten auch das Erreichen ausreichender Wirkspiegel im Zielkompartiment zu beachten. Bei der Therapie von 4MRGN sollte daher grundsätzlich eine Rücksprache mit einem in der Behandlung von 4MRGN erfahrenen Infektiologen erfolgen.

Literatur

Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. KRINKO-Empfehlung 2012.

Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit MRGN. Epidemiologisches Bulletin 2014; 21: 183–184.

Ballemans CA, Weersink AJ, Blok HE et al. *Screening for MRSA: one hour versus 24 hour sampling interval.* J Hosp Infect 1999; 43: 316–317.

9.10 Infektionen durch intrazelluläre Bakterien und Zoonosen

Erreger

Rickettsiales, *Coxiella burnetii*, Anaplasmataceae, Bartonellen, Chlamydien, Legionellen, Mykoplasmen und Brucellen.

Klassifikation

Rickettsiales

- Rickettsien (siehe Tab. 9.10.1, 9.10.2)
- *Orientia tsutsugamushi* (Tsutsugamushi-Fieber, „scrub typhus“)
- *Neorickettsia sennetsu* (Sennetsu-Fieber)
- *Coxiella burnetii* (Q-Fieber, Seite 706 ff.)

Anaplasmataceae

- *Anaplasma phagocytophilum* (früher: *Ehrlichia phagocytophila*, *E. equi*; humane granulozytäre Anaplasrose)
- *Ehrlichia chaffeensis* (humane monozytäre Anaplasrose)
- *Ehrlichia ewingii* (humane granulozytäre Anaplasrose)

Bartonellen

- *B. henselae* (Katzenkratzkrankheit, Peliosis hepatis, Peliosis splenis u. a.)
- *B. bacilliformis* (Oroyafieber, Verruga peruana)
- *B. quintana* (Wolhynisches Fieber, trench fever)

Chlamydien

- *C. trachomatis* (Trachom, Urethritis, Adnexitis)
- *C. psittaci* (Ornithose, „Papageienkrankheit“, „Vogelzüchterkrankheit“)
- *C. pneumoniae*

Ätiologie/Pathogenese

Evolutionsbiologisch gesehen handelt es sich um sehr alte Bakterien, denen Endosymbionten wie Wolbachien genetisch nahestehen.

Häufig handelt es sich um Zoonosen, dies bedingt auch die Potentialität einer „Emerging Infection“. Diese Infektionen kommen häufiger in tropischen Regionen vor, ein Teil davon wird, je nach Übertragungsweg und Vektor, auch in unseren Breiten übertragen (z. B. Q-Fieber).

Symptome/Klinik

Die Symptome variieren für die verschiedenen Erreger. Häufige Symptome sind:

- Fieber
- eventuell Hautveränderungen: Eschar (=“cigarette burn lesion“, „tâche noire“, siehe Farbtafel 13.41), Exanthem (Rickettsien), vesikuläre Eruption (Rickettsialpox), Lymphknotenschwellung (Rickettsiosen, *Cat Scratch Disease*), Petechien, Gangrän (Rickettsien)

- eventuell Hepatitis (Q-Fieber), Veränderungen des zentralen Nervensystems (Rickettsien), Pneumonie (Legionellen, Mykoplasmen, Q-Fieber, Chlamydien), Urethritis, Genitalveränderungen (Chlamydien, Mykoplasmen), Augenerkrankung, Arthritis (Brucellen), reaktive Arthritis, Uveitis, Konjunktivitis, Balanitis circinata (insbesondere bei HLA B 27+, Chlamydien- und Mykoplasmen-Infektionen, Karditis (Q-Fieber, Brucellose)).
- Diagnose:
unauffälliges Blutbild oder Leukopenie, Thrombozytopenie. Inflammationsmarker wie das C-reaktive Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) können auch bei schweren Infektionen niedrig sein.
PCR-Diagnostik z. B. aus der Eintrittspforte (Eschar), Gewebe oder EDTA-Blut, gezielte serologische Untersuchungen in spezialisierten Zentren.

Therapie

Bei dringendem Handlungsbedarf ist auch vor endgültiger Diagnosestellung eine probatorische Therapie mit Doxycyclin oder Erythromycin gerechtfertigt, zumal Antikörper häufig erst nach 20 Tagen nachweisbar werden. Q-Fieber muss innerhalb von spätestens drei Tagen antibiotisch anbehandelt werden.

Tab. 9.10.1: Humanpathogene Rickettsien.

Übertragungsweg Erreger	Haupt-Vektoren	Verbreitung	Erkrankung
Übertragung durch Zecken			
<i>R. conorii conorii</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Mittelmeerraum	Mittelmeerfleckfieber, syn. Marseille-Fleckfieber, syn. "Fièvre boutonneuse": Eschar + makulopapuläres Exanthem + Fieber. Komplikationen: Hämorrhagischer Verlauf, Gangrän der Extremitäten, Sepsis.
<i>R. conorii israelensis</i>	<i>Rh. sanguineus</i>	Israel, Portugal	Israel-Fleckfieber. Eschar nur zu 10 %, Hepatosplenomegalie 35 %, sporadische Todesfälle
<i>R. conorii indica</i>	<i>Rh. sanguineus</i>	Indischer Subkontinent	Indian tick typhus, ähnlich Mittelmeerfleckfieber, häufig Petechien
<i>R. conorii caspia</i>	<i>Rh. sanguineus</i> , <i>Rh. pumilio</i>	Astrachan, Kosovo, Tschad	Astrachanfieber, Eschar 23 %, Rash 94 %, Konjunktivitis 34 %
<i>R. africae</i>	<i>Ambylomma hebraeum</i> , <i>Am. variegatum</i>	Afrika, Inseln des Indischen Ozean, Karibik	South African tick bite fever, Eschar 95 %, Fieber 88 %, Rash 49 %, Lymphadenopathie 43 %, bisher keine Todesfälle beschrieben

Infektionen durch intrazelluläre Bakterien und Zoonosen

Übertragungsweg Erreger	Haupt-Vektoren	Verbreitung	Erkrankung
Übertragung durch Zecken			
<i>R. japonica</i>	<i>Ixodes ovatus</i> , <i>Dermacentor taiwanensis</i> , <i>Haemophysalis longicornus</i> , <i>Hae. flava</i>	Japan	Japan-Fleckfieber, Eschar 91 %, Rash 100 %
<i>R. sibirica sibirica</i>	<i>D. sylvarum</i> , <i>Hae. concinna</i>	Nordasien	Eschar, Fieber, Myalgien, Rash, Petechien
<i>R. sibirica mongolotimonae</i>	<i>Hyalomma asiaticum</i> , <i>Hy. truncatus</i>	Sporadisch: Innere Mongolei, China, Afrika, Südfrankreich	Eschar 75 %, Rash 60 %, Lymphangitis 25 %
<i>R. heilongjiangensis</i>	<i>D. silvarum</i>	Nordostchina, NO-Russland	Eschar, Rash, Lymphadenopathie
<i>R. parkeri</i>	<i>Am. maculatum</i>	USA	1 humaner Fall beschrieben: Eschar, Rash
<i>R. australis</i>	<i>I. holocylus</i> , <i>I. tasmani</i>	Ost-Australien	Queensland tick typhus, Eschar 65 %;
<i>R. honei</i>	<i>Apanomma hydrosauri</i>	Flinders Insel, Tasmanien, Texas, Thailand	Flinders-Insel-Fleckfieber, Eschar 25 %, Rash 85 % mit Purpura 8 %, Lymphadenopathie 55 %
<i>R. aeschlimanni</i>	<i>Hy. marginatum</i> , <i>H.m. rufipes</i>	Südeuropa, Nordafrika	Wenige humane Fälle beschrieben: Eschar, Rash
<i>R. slovacica</i>	<i>D. marginatus</i> , <i>D. reticulatus</i>	Europa	„TIBOLA“ = tickborne lymphadenopathy, „DEBONEL“ = dermatocentorborne-necrosis-erthema-lymphadeonpathy. Fieber und Rash fehlen häufig
<i>R. helvetica</i>	<i>I. ricinus</i>	Europa, Thailand, Japan	In einigen Fällen diskutiert: letale Myokarditis?
<i>R. rickettsii</i>	<i>D. variabilis</i> , <i>D. andersoni</i> , <i>Am. cajennense</i> , <i>Am. aureolatum</i> , <i>Rh. sanguineus</i>	Amerika	Rocky Mountains Spotted Fever, São Paulo Fleckfieber. Brasilianisches Fleckfieber. Eschar fehlt! Rash 90 %, Petechien, ZNS-Beteiligung, Multiorganversagen, Gangrän unbehandelt Letalität bis zu 35 %
Übertragung durch Flöhe			
<i>R. typhi</i> syn.: <i>R. mooseri</i>	<i>Xenopsylla cheopsis</i> , <i>Ctenocephalides felis</i>	Weltweit, Südeuropa	Murines Fleckfieber, endemischer Typhus, Letalität < 1 %

Übertragungsweg Erreger	Haupt-Vektoren	Verbreitung	Erkrankung
Übertragung durch Flöhe			
<i>R. felis</i>	<i>Ctenocephalides felis felis</i>	USA, sporadisch: Mexiko, Brasilien, Europa (D, F, E; Zypern), Afrika (Gabun)	Californian flea fever, Eschar, Fieber, Exanthem, Lymphadenopathie
Übertragung durch Läuse			
<i>R. prowazekii</i>	<i>Pediculus humanus corporis seu vestimentorum</i>	Früher weltweit, heute v. a. während/nach Kriegen, in Flüchtlingslagern, oder bei Obdachlosen, Afrika, Asien, Amerika	Fleckfieber, Typhus exanthematicus, Rückfall: Brill-Zinzer-Krankheit, unbehandelt Letalität bis zu 60 %
Übertragung durch Milben			
<i>R. akari</i>	<i>Allodermanyssus sanguineus</i>	Amerika, Zentralafrika, Asien	Rickettsienpocken, Eschar, vesikulärer Rash
<i>Orientia tsutsugamushi</i> *	Laufmilben: <i>Thrombicula agamushi</i>	Südostasien, West-Ozeanien	Scrub typhus, Eschar 50 %, meist an unteren Extremitäten oder genital, Fieber und Lymphadenopathie 80 %. Komplikationen: Meningoenzephalitis, ARDS, Pneumonie, unbehandelt Letalität: 5–35 %

* (ehemals *Rickettsia tsutsugamushi*)

Infektionen durch intrazelluläre Bakterien und Zoonosen

Tab. 9.10.2: Klinik und Therapie der Rickettsiosen (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*; DIC, disseminierte intravasale Gerinnung; MSF, murines Fleckfieber).

<p>Inkubationszeit 5–28 Tage</p> <p>Klinik Trias: Eschar – Fieber – Exanthem</p> <p>Eschar, <i>syn.</i>: tache noire, <i>syn.</i>: cigarette burn lesion: nekrotisierende mit schwärzlicher Kruste bedeckte Läsion, eventuell mehrfach (Abb. 13.41, S. 1077) kann fehlen bzw. übersehen werden (Kopfhaut): z. B. bei Brill-Zinsser-Erkrankung, diverse Rickettsien-Spezies (siehe Tab. 9.10.1)</p> <p>Fieber: abrupt einsetzend</p> <p>Exanthem: maculopapulös zunächst am Stamm, palmoplantare Regionen ausgespart, bei Rickettsienpocken: vesikulär! Cave: Petechien</p> <p>Weitere Symptome: regionäre oder generalisierte Lymphknotenschwellung, Kopf- und Gliederschmerzen</p> <p>Komplikationen: Multiorganversagen, ARDS, DIC, Gangrän, Meningoenzephalitis</p> <p>Labor Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie oder unauffälliges Blutbild, Anstieg der Leberwerte</p>
<p>Nachweis: Antikörpertests (Serokonversion relativ spät!) Immunhistologie/PCR aus Eschar Blutkultur (nur in Speziallaboratorien)</p>
<p>Therapie Doxycyclin 2×100 mg/Tag, p.o.: ggf. i.v. fortzuführen über 3 Tage nach Entfiebern. Bei schweren Verläufen sind i.v. Tetracycline ggf. auch bei Kindern < 9 Jahren einsetzbar</p> <p>Alternativen: Tetracyclin: 25–50 mg/kgKG/Tag in 4 Dosen Chloramphenicol 50–75 mg/kgKG/Tag in 4 Dosen (schwere Verläufe, Enzephalitis). Nicht in Deutschland verfügbar</p> <p>Ciprofloxacin 3×500 mg/Tag (<i>R. typhi</i>) Josamycin (nicht in Deutschland verfügbar), Clarithromycin, Azithromycin (Wirksamkeit bei unkomplizierten Verläufen von MSF beschrieben)</p>

Infektiologie

Tab. 9.10.3: Humanpathogene Bartonellenspezies und Infektionen (BA, bazilläre Angiomatose).

Bartonella-Spezies	Jahr der Beschreibung	Reservoir	Vektor	Erkrankung	Jahr der Beschreibung
<i>B. bacilliformis</i>	1905	Mensch	Sandmücke	Oroya-Fieber Verruga peruana	1870 1870
<i>B. quintana</i>	1917	Mensch	Kleiderlaus	Fünftagefieber BA/Endokarditis	1917 1992/93
<i>B. henselae</i>	1992	Katze	Katzenfloh	Katzenkratzkrankheit BA/Endokarditis	1950 1992/93

Tab. 9.10.4: Klinik der Bartonellosen.

<p>Inkubationszeit 5–28 Tage</p> <p>Klinik <i>B. quintana</i> „Wolhynisches Fieber“, „Schützengrabenfieber“, „trench fever“, „Fünftagefieber“ übertragen durch Kleiderläuse Rezidivierende, etwa 5 Tage andauernde Fieberschübe, schweres Krankheitsgefühl, Knochenschmerzen</p> <p><i>B. bacilliformis</i> Oroya-Fieber, „Carrionsche Erkrankung“, verruga peruana; (Anden) <ul style="list-style-type: none"> • hohes Fieber • Dyspnoe • Lymphadenopathie • Hepatosplenomegalie • Meningoenzephalomyelitis Bei 30–40 % Übergang in verruga peruana ausgeprägte Suppression des Immunsystems</p> <p><i>B. henselae</i> <ul style="list-style-type: none"> • Katzenkratzkrankheit, Lymphadenopathie (regional) in 10–15 % mit Einschmelzung, Bartonellen-septikämie • Papel an der Eintrittspforte </p> <p><i>B. henselae</i>/B <i>quintana</i> Bazilläre Angiomatose, Bazilläre Peliosis hepatis, Peliosis splenica, Endokarditis</p> <p>Infektionen durch andere Bartonellosen: sporadisch Endokarditis, Neuroretinitis</p>

Q-Fieber

Epidemiologie/Erreger

Das Q-Fieber tritt als Zoonose nahezu weltweit auf. Die Verbreitung erfolgt insbesondere durch Schafe, Ziegen und Rinder. In Deutschland kommt es gelegentlich zu Ausbrüchen mit teils dreistelligen Zahlen von erkrankten Menschen.

Der 1937 erstmals in Queensland, Australien beschriebene Erreger *Coxiella burnetii* kann dabei über weite Strecken durch die Luft verbreitet werden. Die Infektion erfolgt meist durch Inhalation, eine Infektion kann jedoch auch bei Verzehr von Rohmilchprodukten

auftreten. Die Vermehrung des Erregers erfolgt obligat intrazellulär, extrem hohe Erregerzahlen werden in Schaf-Plazentazellen erreicht, so dass aerogene Übertragungen in der Nähe von Schafsweiden beobachtet werden. Bereits 1–10 Erreger können nach Inhalation beim Menschen eine Infektion auslösen. Der Erreger kommt in Säugerzellen in unterschiedlichen antigenen Formen vor, welche als Phase I und Phase II bezeichnet werden. Diese beruhen auf unterschiedlich ausgebildeten Zellwandantigenen und unterschiedlichen Längen des Zellwand-Lipopolysaccharids. Die daraus resultierende unterschiedliche Immunantwort wird in der Klinik genutzt, um zwischen akuten und chronischen Krankheitsverläufen zu differenzieren. Darüber hinaus kommt der Erreger als sogenannter *spore-like-particle* vor, welcher besonders umweltresistent ist.

Klinik

Mindestens 50 % der Fälle verlaufen klinisch inapparent. Bei klinisch apparenten Fällen treten meist nach einer Inkubationszeit von etwa 3–30 Tagen unspezifische Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, therapierefraktäre Cephalgie, sowie teilweise auch gastrointestinale Beschwerden auf. Die Krankheit ist häufig selbstlimitierend. In etwa 10 % der Fälle chronifiziert das Q-Fieber, häufig manifestiert es sich dann als Endokarditis, Hepatitis oder Meningoenzephalitis. In etwa 1 % der Fälle kommt es zu einer akuten Pneumonie, die meist ähnlich wie eine Pneumonie durch den verwandten Erreger *Legionella pneumophila* verläuft.

Diagnostik

IgG- und IgM-Antikörper können üblicherweise erst drei Wochen nach Symptombeginn nachgewiesen werden. Methode der Wahl ist der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT). Eine Serokonversion oder ein vierfacher Titeranstieg des Phase-II-IgM belegt eine Infektion oder Reaktivierung, ein Anstieg des Phase-I-IgG über einen Schwellenwert von 1:800 wird üblicherweise als Beleg für eine chronische Infektion angesehen.

Der Erregernachweis mittels PCR aus dem Blut gelingt meist bereits zwei Wochen nach Infektion. In Gewebeproben aus Lunge oder Leber ist eine granulomatöse Entzündung charakteristisch, auch hier kann ein Erregernachweis mittels PCR erfolgen. Mikrobiologische Nachweisverfahren sind ebenfalls etabliert.

Therapie

Die akute Infektion wird üblicherweise mit Doxycyclin (200 mg/Tag) über 2–3 Wochen behandelt. Clarithromycin und Fluorochinolone der Gruppe 3 oder 4 sind ebenfalls wirksam, unter Umständen sind Kombinationstherapien möglich.

Schwangere sollten aufgrund des erhöhten Abortrisikos auch bei einer akuten Infektion für die gesamte Dauer der Schwangerschaft behandelt werden. Aufgrund der Kontraindikation von Doxycyclin erfolgt die Therapie mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (2 × 160/800 mg/Tag).

Patienten mit Herzklappenvitien sollten auch bei einer akuten Infektion immer gleichermaßen mit Doxycyclin (200 mg/Tag) und Hydroxychloroquin (600 mg/Tag) über den Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, um einer Endokarditis vorzubeugen. Die zu-

Infektiologie

sätzliche Gabe von Hydroxychloroquin senkt den pH-Wert in den Phagosomolen und erhöht damit die bakterizide Aktivität von Doxycyclin.

Chronische Infektionen werden für mindestens 18 Monate mit Doxycyclin (200 mg/Tag) und Hydroxychloroquin (600 mg/Tag, angestrebte Plasmakonzentration: 0,8–1,2 mg/l, Spiegelkontrollen in dreimonatigen Abständen) behandelt. Für chronische Infektionen werden alternativ auch Kombinationstherapien aus Doxycyclin und Rifampicin oder Levofloxacin angewendet, die Therapiedauer beträgt dann üblicherweise mindestens drei Jahre (begrenzte Daten vorliegend).

Tab. 9.10.5: Klinik und Therapie des Q-Fiebers.

Inkubationszeit 14 bis 21 Tage
Klinik Akute Infektion: Grippeähnliche Symptome, hohes Fieber, allgemeine Symptome wie Kopf- und Gliederschmerzen Komplikationen: Interstitielle Pneumonie, Hepatitis (selten Endokarditis, Myokarditis, Meningoenzephalitis) Chronische Infektion: Endokarditis (selten andere Organe betroffen) bevorzugt bei Klappenanomalien oder Klappenersatz, Stents usw., Schwangerschaft, Immunsuppression, Niereninsuffizienz
Labor Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie oder unauffälliges Blutbild Anstieg der Leberwerte möglich
Nachweis Immunhistologie (doughnut Granulome in der Leber sind typisch, aber nicht spezifisch) Blutkultur (nur in Speziallaboratorien Sicherheitsstufe 3) PCR aus Blut früher positiv als der indirekte Immunfluoreszenztest aber weniger sensitiv (Sensitivität 26 %, Spezifität 100 %). PCR aus dem Gewebe 100 %, Antikörpertests (Serokonversion relativ spät! ca. 3 Wochen) Akute Erkrankung: Antikörper gegen Phase-II-Antigen IgM erst 2–3 Wochen nach Auftreten der klinischen Symptomatik nachweisbar, für etwa 3 Monate. IgG-II-Antikörper ab dem 2. Monat bis zu Jahren nach der Infektion.
Chronischer Verlauf Hochtitriger 1:800 anti-Phase-I-Antikörper (IgG, cut off: mindestens 1:800) Referenzmethode: Indirekter Immunfluoreszenztest
Therapie Akuten Erkrankung: Doxycyclin 200 mg/Tag, p.o.: gegebenenfalls i.v. fortzuführen über 3 Tage nach Deferveszenz. Chronisches Q-Fieber: Doxycyclin 200 mg/Tag + Chloroquin 3 × 200 mg/Woche für mindestens 12 Monate (eventuell kombiniert mit einem Chinolon der Gruppe 3 oder 4 oder Rifampicin.) Kinder/Schwangere (für die gesamte Schwangerschaft) Cotrimoxazol Alternativ Kombination mit Clarithromycin und Fluorochinolon der Gruppe 3 oder 4

Legionellose

Erreger

57 Arten und 79 verschiedene Serogruppen von Legionellen sind bekannt. Es handelt sich um gramnegative, nicht sporenbildende aerobe Bakterien, die zur Familie der Legionella-

ceae, Gattung *Legionella*, gehören. Alle sind potenziell humanpathogen. Die für Erkrankungen des Menschen bedrohlichste Art (etwa 90 %) ist *Legionella pneumophila* mit insgesamt 16 Serogruppen, von denen die Serogruppe 1 die größte Bedeutung besitzt.

Epidemiologie

Legionellen sind weltweit verbreitet. Ihr Lebensraum sind Frischwasserbiotope, wo sie in geringer Zahl Bestandteil von Oberflächengewässern und Grundwasser sind. Sie vermehren sich intrazellulär in Amöben und anderen im Wasser vorkommenden Protozoen. Ideale Wachstumsbedingungen sind Temperaturen zwischen 25°C und 45°C (Temperaturoptimum: 37°C). Oberhalb von 60°C sterben die Erreger ab.

Bei entsprechenden Temperaturen besiedeln Legionellen auch künstliche Wassersysteme, vor allem Warmwasseranlagen mit umfangreichen Rohrsystemen. Der Biofilm in den Rohren bildet ein komplexes Ökosystem und bietet den Legionellen eine günstige Lebensgrundlage. Ältere schlecht gewartete Wassersysteme sind anfällig für Legionellen-Kontaminationen. Hierdurch können große Mengen Legionellen-kontaminierter Aerosole in die Luft gelangen und zu weit verstreuten Erkrankungen führen.

Klassifiziert werden auftretende Erkrankungen anhand ihrer Expositionsbereiche:

- Nosokomiale Erkrankungen, die während eines Aufenthaltes in einer medizinischen Einrichtung auftreten.
- Reiseassoziierte Erkrankungen, die im Zusammenhang mit Übernachtungen in Hotels und anderen Unterkünften erworben werden.
- Ambulant erworbene Erkrankungen, bei denen der Infektionsort im privaten bzw. beruflichen Umfeld zu suchen ist, wie beispielsweise Schwimmbäder/Badebecken, Geräte für Mundhygiene, Inhalatoren und Luftbefeuchter im häuslichen Bereich.

Seit 2011 beinhaltet die deutsche Trinkwasserverordnung eine Anzeige- und Untersuchungspflicht für den Betrieb von Badebecken und Großanlagen der Trinkwasserinstallation.

In den Sommer- und Herbstmonaten ist, aufgrund der Freizeit- und Reiseaktivitäten sowie des feuchtwarmen Klimas, ein Anstieg der Fallzahlen zu verzeichnen. Eine Infektion erfolgt durch Inhalation Legionellen-haltiger Aerosole oder durch Aspiration von kontaminiertem Wasser. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt.

Klinik

Die klinischen Manifestationen reichen von asymptomatischen Infektionen bis hin zu schwerwiegenden Pneumonien, die in 10–15 % der Fälle letal sind. Bei der Legionellose unterscheidet man nach einer Inkubationszeit von 2–10 Tagen (durchschnittlich 6–7 Tage) zwei verschiedene Krankheitsbilder:

Die **Legionärskrankheit** (benannt nach einem großen Krankheitsausbruch während eines Veteranentreffens in Philadelphia im Jahr 1976) führt zu einer atypischen Pneumonie. Nach uncharakteristischem Prodromalstadium kommt es innerhalb weniger Stunden zu Thoraxschmerzen und einem Temperaturanstieg auf 39–40,5°C. Bei Beteiligung des zen-

tralen Nervensystems kann es zu schweren Verwirrheitszuständen kommen. Das Röntgenbild zeigt eine Pneumonie mit fleckiger Infiltration, später eine Verdichtung ganzer Lungenlappen. Folgeerscheinung kann eine Lungenfibrose sein. Trotz Therapie liegt die Letalität bei 10–15 %.

Das **Pontiac-Fieber** (benannt nach der gleichnamigen Stadt in den USA, wo die ersten Fälle beschrieben wurden) führt zu leichten grippalen Symptomen, Thoraxschmerzen, trockenem Husten und Fieber über 2–3 Tage, gelegentlich auch zu Verwirrheitszuständen. Zu einer Pneumonie kommt es nicht. Die Patienten erholen sich ohne Therapie innerhalb weniger Tage.

Diagnostik

Eine spezifische Erregerdiagnostik ist immer notwendig, da das klinische Bild keine Rückschlüsse auf den Erreger gibt. Zur Verfügung steht neben Kultur und PCR (aus bronchoalveolärer Lavage, Lungengewebe, Trachealsekret und Sputum) der Nachweis des *Legionella*-Antigens im Urin mit einer Spezifität von 99 %. Die Antigenausscheidung setzt nach 24 Stunden ein und persistiert einige Wochen.

Bei Patienten mit positivem Urin-Antigentest sollte die Spezifizierung der Serogruppe angestrebt werden. Der Antikörpernachweis hat nur retrospektiv einen Wert, da ein Titeranstieg erst in der 6. bis 8. Krankheitswoche erfolgt. Hohe Titer in Einzelseren lassen keinen Rückschluss auf den Infektionszeitpunkt zu.

Therapie

Mittel der Wahl der Legionellen-Pneumonie ist Levofloxacin, alternativ auch Moxifloxacin, Azithromycin oder Clarithromycin in maximaler Dosierung. Die Therapie sollte 5–10 Tage dauern, bei immuninkompetenten Patienten bis zu 3 Wochen. Resistenzen sind nicht bekannt.

Die Krankheit ist gemäß § 7 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) meldepflichtig (Labormeldepflicht).

Mykoplasmen

Mykoplasmen sind vielgestaltige Bakterien ohne rigide Zellwand, da ihnen die Mureinschicht fehlt. Sie können nur nativ mit der Phasen- oder Dunkelfeldmikroskopie dargestellt und nur auf speziellen Nährmedien mit längeren Kulturzeiten angezüchtet werden.

Mycoplasma pneumoniae

Epidemiologie/Erreger

Mycoplasma pneumoniae kann vor allem bei Kindern Infektionen der oberen Atemwege sowie bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen atypische Pneumonien auslösen, die sich im Gegensatz zu typischen Lobärpneumonien eher durch einen langsamen Beginn und eine meist mildere Symptomatik auszeichnen. Am häufigsten wird *Mycoplasma pneumoniae* dabei in der Altersgruppe von 5–15 Jahren nachgewiesen. *Mycoplasma pneumoniae* ist weltweit verbreitet und zeigt typischerweise keine Saisonalität (in manchen Jahren leichte Häufung in Herbst und Winter). Ausschließliche Infektionsquelle ist der Mensch, die

Erreger werden dabei durch Tröpfchen übertragen. Etwa 10 % der ambulant erworbenen Pneumonien in Deutschland gehen auf *Mycoplasma pneumoniae* zurück.

Klinik

Die Inkubationszeit beträgt 9–21 Tage. Die klinische Symptomatik reicht von klinisch inapparenten Fällen bis hin zu schweren atypischen Pneumonien mit protrahiertem Verlauf. Die Krankheit beginnt meist mit Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und im Verlauf zunehmender, teils hartnäckiger Hustensymptomatik. Wie bei anderen atypischen Pneumonien ist der auskultatorische und perkutorische Befund der Lunge oft weitgehend unauffällig. Während oder kurz nach der akuten Infektion können zahlreiche immunologisch vermittelte Begleit- und Folgeerkrankungen auftreten. Im Besonderen sind hier Peri- und Myokarditis, Myalgien und Arthralgien, hämolytische Anämien (in Verbindung mit Kälteagglutininen), Exantheme, Erythema nodosum, neurologische Komplikationen (z. B. Guillain-Barré-Syndrom), Glomerulonephritiden sowie Pankreatitiden zu nennen.

Diagnostik

Der mikroskopische Direktnachweis spielt, ebenso wie die kulturelle Anzucht, in der klinischen Praxis eine geringe Rolle. Zum Nachweis von Antikörpern gegen *Mycoplasma pneumoniae* stehen u. a. ELISA und die Komplementbindungsreaktion (KBR) zur Verfügung. Zum Nachweis einer frischen Infektion können ab etwa 1 Woche nach Symptombeginn einerseits hohe IgM-Antikörper-Titer als auch ein im Verlauf mindestens 4-fach ansteigender IgG-Antikörper-Titer dienen. Positive IgA-Antikörper-Titer können sowohl bei Primär- als auch Reinfektionen auftreten, sehr hohe IgA-Antikörper-Titer sprechen dabei eher für eine Primärinfektion. Die Sensitivitäten und Spezifitäten der serologischen Testverfahren liegen allerdings deutlich unter den Verfahren mit direktem Nachweis von *Mycoplasma pneumoniae* spezifischen Gensequenzen. Meist gelingt ein Nachweis von *Mycoplasma pneumoniae* durch PCR-basierte Verfahren aus respiratorischen Materialien wie nasopharyngealem Aspirat, Sputum oder Bronchiallavage.

Therapie

Klinisch manifeste Infektionen werden meist mit Doxycyclin 100 mg i.v. oder p.o. 2 × täglich, je nach Schwere für 7–14 Tage behandelt. Alternativ können Azithromycin 500 mg p.o. an Tag 1 und dann 250 mg p.o. für weitere 4 Tage oder Levofloxacin 750 mg i.v. oder p.o. für 5 Tage eingesetzt werden. Zuletzt werden insbesondere aus Asien zunehmende Makrolidresistenzen gemeldet, so dass bei entsprechender Reiseanamnese hier Tetrazykline und Fluorchinolone bevorzugt werden sollten. Clindamycin und Betalaktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme) sind grundsätzlich nicht wirksam.

Genitale Mykoplasmen (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* und *Ureaplasma parvum*)

Epidemiologie/Erreger

Alle genitalen Mykoplasmen werden sexuell übertragen, dabei ist die Häufigkeit der Gattung *Ureaplasma* sowohl bei Frauen als auch Männern höher als die der Gattung *Mycoplasma*. Eine Übertragung auf Neugeborene während des Geburtsvorganges ist ebenso möglich.

Klinik

Ureaplasma urealyticum kann akute und persistierende Urethritiden auslösen, während *Ureaplasma parvum* eher selten klinisch manifeste Beschwerden auszulösen scheint. Häufig können *Ureaplasma species* jedoch auch bei asymptomatischen Personen nachgewiesen werden. Am anderen Ende des Krankheitsspektrums stehen Epididymitis, postpartales Fieber und Begünstigung von Frühgeburtlichkeit sowie Lungenerkrankungen (z. B. bronchopulmonale Dysplasien) bei Neugeborenen.

Mycoplasma hominis spielt, obwohl der Erreger insbesondere bei Männern oft im Genitaltrakt nachgewiesen wird, eine eher untergeordnete Rolle als Krankheitserreger im Urogenitaltrakt und löst in der Regel keine Beschwerden im Sinne einer Urethritis aus. *M. hominis* wurde hingegen als Erreger von Bakteriämien, postpartalem Fieber, septischen Arthritiden, postoperativen Wundinfektionen und sogar Endokarditiden beschrieben.

Mycoplasma genitalium ist ein Erreger von Urethritiden bei Männern und Gebärmutterhalsentzündungen bei Frauen. Des Weiteren besteht wahrscheinlich ein Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Adnexitis/*pelvic inflammatory disease* (PID), wobei der Verlauf allerdings meist milder als bei *Neisseria gonorrhoeae* oder *Chlamydia trachomatis* ist.

Diagnostik

Aufgrund des hohen Aufwandes und der geringen Sensitivität wird die Kultur als Nachweisverfahren nur selten eingesetzt. In der Regel gelingt der Nachweis genitaler Mykoplasmen mit Hilfe von Abstrichen aus Urethra, Gebärmutterhals oder auch After durch entsprechende PCR-Verfahren.

Therapie

Da Kultur und Resistenztestung für diese Erreger anspruchsvoll sind und nur wenige klinische Studien zur Therapie der genitalen Mykoplasmeninfektionen durchgeführt wurden, ist die Datenlage zur Therapie und zu Trends in der Resistenzentwicklung insgesamt nicht sehr aussagekräftig.

Meist wird zur Behandlung von *Ureaplasma urealyticum* (und falls Hinweise auf eine pathogene Bedeutung bestehen auch von *U. parvum*) Doxycyclin 100 mg p.o. 2 × täglich für 7 Tage eingesetzt. Eine Alternative stellt eine Einmalgabe von Azithromycin 1,5 g p.o. dar. Resistenzen der Ureaplasmen sind sowohl gegenüber Tetrazyklinen als auch Makroliden beschrieben.

M. hominis ist resistent gegenüber Makroliden, kann jedoch meist erfolgreich mit Doxycyclin 100 mg p.o. 2 × täglich für 7 Tage behandelt werden.

M. genitalium wird durch Doxycyclin nicht gut erfasst, so dass hier Azithromycin 500 mg 1 × täglich p.o. über 2–5 Tage die erste Wahl darstellt. Auch hier sind jedoch Resistenzen mit entsprechendem klinischem Versagen in bis zu einem Drittel der Fälle beschrieben. Moxifloxacin 400 mg/Tag p.o. über 7–10 Tage ist in diesen Fällen die Therapiealternative mit der höchsten Erfolgswahrscheinlichkeit und zeigt ebenfalls Aktivität gegenüber *M. hominis* und *Ureaplasma species*, so dass in therapierefraktären Fällen ein entsprechender Therapieversuch gerechtfertigt erscheint.

Brucellose

Erreger

Die Brucellose ist eine Zoonose, die durch Infektion mit Bakterien der Gattung *Brucella* erworben wird. Humanpathogen sind *B. melitensis* (Maltafieber) mit 3 Biovaren (Reservoir: Rinder), *B. suis* mit 5 Biovaren (Reservoir: Schweine) und *B. abortus* mit 7 Biovaren (Morbus Bang), als Reservoir fungieren hier Ziegen oder Schafe.

Brucellen sind nicht sporenbildende, aerob wachsende, gramnegative kokkoide Stäbchen. Sie sind empfindlich gegenüber Desinfektionsmitteln und werden durch Temperaturen von mehr als 60°C abgetötet. In Urin, Staub, Wasser, Erde, Milch und Milchprodukten sind sie einige Wochen überlebensfähig. *Brucellen* sind fakultativ intrazelluläre Erreger und werden vom Monozyten-Makrophagen-System aufgenommen. Über das Lymphsystem ist eine hämatogene Aussaat in alle Organe möglich. Betroffen sind häufig Milz, Leber und Knochenmark.

Epidemiologie

Die Brucellose ist bei Haus- und Nutztieren weltweit verbreitet. Endemiegebiete sind der Mittelmeerraum, die Arabische Halbinsel, Afrika, Asien, Mittel- und Südamerika. In Deutschland sind die Viehbestände frei von *B. abortus* bzw. *B. melitensis*. Auftretende Erkrankungsfälle sind importiert oder werden von Wildtieren auf Nutztiere übertragen.

Infektionsweg

Zu Erkrankungen des Menschen kommt es in der Regel durch den Verzehr kontaminierter Lebensmittel, vor allem Milch, oder durch direkten Kontakt zu infizierten Tieren. Der Erreger kann aber auch über die Konjunktiven, die Atemwege und die verletzte Haut aufgenommen werden. Die Inkubationszeit beträgt 5–60 Tage.

Klinik

Subklinisch verlaufende Brucellose

Bis zu 90 % aller Infektionen verlaufen subklinisch. Der Nachweis gelingt nur durch spezifische Antikörper.

Akute bis subakute Brucellose

Schleichend (meist bei *B. abortus*) oder plötzlich (häufiger bei *B. melitensis*) treten Fieber, teils undulierend, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Nachtschweiß auf.

Chronische Brucellose

Bei nicht erkannten Infektionen (etwa 5 %) sind längere Erkrankungsverläufe möglich. Als chronisch gelten Erkrankungen, deren Verlauf über ein Jahr hinausgeht. Unspezifische Allgemeinsymptome, Schweißausbrüche und Leistungsabbruch sind wegweisend. Spondylitiden und Uveitiden kommen vor. Die Rezidivhäufigkeit ist bei nicht adäquater Antibiotikatherapie hoch. Chronische Verläufe werden meist durch persistierende Infektionsfoki in Knochen, Leber oder Milz unterhalten. Auch eine Meningitis, Endokarditis und Epididymo-Orchitis, Cholezystitis, Pankreatitis, Peritonitis oder eine interstitielle Pneumonie sind möglich. Die Letalität liegt auch bei unbehandelten Brucellosen unter 2 %.

Diagnostik

Die klinische Diagnose ist schwierig, eine gezielte Anamnese zwingend. Die Labordiagnose stützt sich auf den Erregernachweis in während der Fieberphase entnommenen Blutkulturen oder auf den Nachweis mittels PCR. Zur Diagnostik eignen sich je nach Lokalisation des Infektionsprozesses Knochenmark, Liquor, Urin oder Gewebeproben.

Auch der Antikörpernachweis aus dem Serum (Kreuzreaktionen mit Yersinien, Francisella und Salmonellen) ist beweisend. Die akute Infektion zeigt einen Titeranstieg um 2–3 Verdünnungsstufen nach wiederholter Untersuchung im Abstand von 2–3 Wochen. Agglutinierende Antikörper treten gegen Ende der 1. oder zu Beginn der 2. Krankheitswoche auf und können jahrelang persistieren.

Therapie

Eine Kombination aus Rifampicin (400 mg/Tag) und Doxycyclin (200 mg/Tag), für 6–12 Wochen, ist Therapie der ersten Wahl. Bei ausgeprägter Organbeteiligung sind längere Behandlungszeiträume indiziert. Bei Kontraindikationen gegen Doxycyclin (z. B. Schwangerschaft) kann eine Therapie mit Cotrimoxazol in Kombination mit Rifampicin durchgeführt werden.

Die Krankheit ist gemäß § 7 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) meldepflichtig (Labormeldepflicht).

Chlamydien

Die Familie der Chlamydiaceae beinhaltet im Wesentlichen drei humanpathogene Arten innerhalb der Gattungen *Chlamydia* (*C. trachomatis*) und *Chlamydophila* (*Cp. psittaci* und *Cp. pneumoniae*). Es handelt sich um obligat intrazelluläre, unbewegliche, gramnegative Erreger. Die Infektion erfolgt bei allen Arten durch die ca. 300 nm großen extrazellulär vorkommenden Elementarkörperchen, welche nach Bindung an oberflächliche Rezeptoren der Zielzellen im Respirationstrakt oder Urogenitaltrakt binden und mittels Endozytose ins Zellinnere gelangen. Hier wandelt sich das Elementarkörperchen in das etwa 1 µm große stoffwechselaktive, nicht-infektiöse Retikularkörperchen um, welches sich innerhalb der Endosomenmembran repliziert. Nach 24–36 Stunden erfolgt erneut eine Umwandlung in Elementarkörperchen, welche nach Ruptur oder Exozytose weitere Zellen infizieren können.

Chlamydophila pneumoniae (siehe Kapitel 9.3, ambulant erworbene Pneumonie)

Chlamydophila pneumoniae ist mit ca. 10 % einer der häufigsten Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie im Erwachsenenalter. Die Infektion erfolgt aerogen und weist eine relativ lange Inkubationszeit von 1–4 Wochen auf. Sie verursacht neben asymptomatischen Verläufen und oberen Atemwegsinfekten eine eher subakut und protrahiert verlaufende Pneumonie. Serologische Untersuchungen zeigen bei praktisch allen Erwachsenen stattgehabte Infektionen, was auf einen hohen Verbreitungsgrad des Erregers schließen lässt. Die Antikörper sind jedoch nicht protektiv, so dass mehrfache Infektionen möglich sind. Die Erreger können nach durchgemachter Infektion lange im oberen Respirationstrakt persistieren und somit zu ihrer Verbreitung beitragen. Neben Atemwegsinfekten kommen selten auch Endokarditiden, Myokarditiden, reaktive Arthritiden und Meningo-

radikulitiden vor. Serologische Untersuchungen sind aufgrund der hohen Durchseuchung und langen Antikörperpersistenz, sowie Kreuzreaktionen mit anderen Chlamydien-Spezies diagnostisch oft nicht hilfreich, spezifische Antikörper werden zudem erst spät im Krankheitsverlauf nachweisbar (IgM ab 2 Wochen nach Erstinfektion, bei Reinfektion oft nicht nachweisbar; IgA ab 2 Wochen nach Infektion; IgG ab 6 Wochen nach Erstinfektion, bei Reinfektionen bereits nach 2 Wochen). Ein mindestens vierfacher Titeranstieg des IgA oder IgG kann als beweisend für eine Infektion gewertet werden, dies setzt jedoch die Durchführung von Verlaufskontrollen voraus. Aufgrund dieser Limitationen erfolgt die Diagnosestellung heute üblicherweise mittels PCR aus respiratorischen Materialien (z. B. Sputum, bronchoalveoläre Lavage). Eine Bakterienanzucht in Zellkulturen oder die direkte Immunfluoreszenz sind wesentlich aufwendiger sowie fehleranfälliger und finden daher meist keine Anwendung mehr. Therapiert wird mit Doxycyclin (2×100 mg/Tag, für 10–14 Tage), alternativ sind Azithromycin und Levofloxacin wirksam (siehe Kap. 9.28).

Chlamydomphila psittaci

Die Psittakose oder Ornithose ist eine Zoonose, welche durch Vogelkontakte ausgelöst wird. Neben Farmtieren (Truthühner, Enten) kommen insbesondere Tauben, Sittiche und Papageien („Papageienkrankheit“) als Reservoir-Tiere infrage. Die betroffenen Vögel sind nicht immer apparent erkrankt, oft bestehen lediglich unspezifische Krankheitszeichen. Eine Erregerausscheidung erfolgt durch respiratorische Sekrete und Exkremate, die Erreger bleiben auch nach Austrocknung noch mehrere Wochen infektiös, so dass Infektionen insbesondere durch Staubinhalation möglich sind. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen müssen bei infizierten Vogelpopulationen beachtet werden. Infektionen bei Vögeln sind laut Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten (TKrMeldpflV) meldepflichtig, akute menschliche Infektionen sind laut Infektionsschutzgesetz (IfSG, §7) meldepflichtig. Übertragungen von Mensch zu Mensch treten nicht auf.

Menschliche Infektionen beginnen nach einer Inkubationszeit von 1–4 Wochen üblicherweise mit hohem Fieber und grippeähnlichen Beschwerden, im Verlauf kommt es zu einer interstitiellen Pneumonie mit trockenem Husten und gelegentlich Pleurodynie. Häufig wird eine begleitende Splenomegalie gesehen. Die Krankheitsdauer beträgt unbehandelt meist mehrere Wochen. Neben der Pneumonie kommen ZNS-Beteiligungen und kardiale Beteiligungen (Peri-, Myo- und Endokarditiden), sowie Thrombophlebitiden vor. Symptomarme Verläufe sind möglich. Eine ausgeheilte Infektion hinterlässt eine lebenslange Immunität.

Die Erregeranzucht in Zellkulturen gilt als Goldstandard, ist jedoch aufwendig und darf aufgrund der hohen Infektiosität nur in Speziallabors der Sicherheitsstufe 3 erfolgen. Einfacher ist der Erregernachweis mittels PCR. Da keine kommerziell erhältlichen Tests verfügbar sind, wird jedoch auch die molekularbiologische Diagnostik lediglich in Speziallaboratorien durchgeführt.

Die Therapie erfolgt üblicherweise mit Doxycyclin (2×100 mg/Tag, für 10–21 Tage), alternativ sind Erythromycin und Azithromycin, aber auch neuere Chinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin wirksam (siehe Kap. 9.28).

Chlamydia trachomatis

Die Art *Chlamydia trachomatis* teilt sich in unterschiedliche Serotypen auf, welche verschiedene Krankheitsbilder verursachen. Die Serotypen A–C sind für das in den Tropen vorkommende Trachom verantwortlich, während die Serotypen D–K meist urogenitale Infektionen und nur selten Konjunktividen verursachen. Die Serotypen L1–L3 lösen das Lymphogranuloma venereum aus.

I. Trachom (Serovare A–C)

Das Trachom ist eine Infektion der Bindehäute mit *Chlamydia trachomatis* der Serotypen A–C. Die Verbreitung ist heute weitestgehend auf das tropische Afrika und Teile Asiens beschränkt. Es gilt nach der Katarakt als weltweit zweithäufigste Ursache einer Erblindung. Infolge mehrfacher Infektionen im Kindesalter, oft kombiniert mit bakteriellen Superinfektionen kommt es dabei zu einer narbigen Schrumpfung der Bindehäute, welche ein Entropium des Oberlides bewirken. Infolge der Austrocknung des Auges bei unvollständigem Lidschluss und der mechanischen Reizung der Kornea kommt es üblicherweise bereits im jungen Erwachsenenalter zur Erblindung. Die Übertragung erfolgt mittels Schmierinfektion, insbesondere in den Tropen jedoch auch durch Fliegen. Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt.

II. Urogenitale Infektionen (Serovare D–K)

Die weltweit vorkommenden urogenitalen Chlamydieninfektionen durch Serovare D–K werden sexuell übertragen. Die Infektion bleibt häufig asymptomatisch (Frauen: 80 %, Männer: 50 %). In symptomatischen Fällen breitet sich die Infektion bei Frauen von einer Zervizitis auf die Harnröhre und die Bartholin-Drüsen aus, zusätzlich kann es zu einer Endometritis, Salpingitis und selten Infektion des kleinen Beckens und Perihepatitis kommen. Bedeutsam ist insbesondere die Salpingitis, welche durch Vernarbungen zu Tubenstrikturen führen kann, und somit eine häufige Ursache für Sterilität und Extrauterin gravidität darstellt. Bei Männern kommt es initial zu einer Urethritis, aufsteigende Infektionen können eine Prostatitis und eine Epididymitis verursachen. Insbesondere bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), wurden in letzter Zeit auch durch Chlamydien ausgelöste Proktitiden, Pharyngitiden und Konjunktividen beobachtet.

Neben der horizontalen Übertragung kommt es zur vertikalen Transmission auf das Neugeborene bei Durchtritt durch den Geburtskanal der infizierten Mutter. Diese führt meist zu einer Konjunktivitis, seltener zu einer Otitis media und in seltenen Fällen bei Erregeraspiration zu einer lebensbedrohlichen Pneumonie. Ein Zusammenhang mit anderen Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburten ist wahrscheinlich.

Nach Ausheilen der akuten Infektion kommt es gelegentlich zu reaktiven Arthritiden und insbesondere bei HLA-B27-Trägern zum Auftreten des Reiter-Syndroms (Arthritis, Konjunktivitis/Uveitis und Urethritis).

Die Diagnosestellung erfolgt heutzutage meist mittels PCR aus Urin oder Schleimhautabstrichen, darüber hinaus ist die Anzucht auf Zellkulturen möglich. Da Antikörper Kreuzreaktivität zu anderen Chlamydienarten aufweisen und üblicherweise erst zwei Monate

nach Infektion, jedoch dann oft persistierend über Jahre nachweisbar sind, können serologische Verfahren nicht zur Sicherung einer akuten Infektion eingesetzt werden. Sie haben jedoch einen gewissen Stellenwert bei der Ursachenklärung reaktiver Arthritiden und anderer Folgekomplikationen wie Sterilität.

III. Lymphogranuloma venereum (Serovare L1–3)

Das sexuell übertragbare Lymphogranuloma venereum kommt bei weltweit abnehmender Häufigkeit derzeit noch in Asien, Afrika, Südamerika und Teilen der Karibik vor, insbesondere unter MSM werden jedoch auch in Deutschland wieder gehäuft Fälle mit dem Serovar L2 diagnostiziert.

Nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen bildet sich an der Eintrittsstelle zunächst eine Papel, welche im Verlauf ulzeriert und sich dann nach einigen Tagen zurückbildet. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer schmerzhaften regionalen Lymphangitis und Lymphadenitis, je nach Infektionsort auch zu einer Zervizitis, Proktitis oder selten Pharyngitis. Die befallenen Lymphknoten können abszedieren, aufbrechen und Fisteln bilden. Bei unbehandelter Erkrankung kommt es im Verlauf zu Vernarbung der Lymphbahnen und Ausbildung von Lymphödemen der Beine. Die Diagnostik erfolgt in der Regel durch eine PCR aus Punktaten oder Abstrichen.

Therapie (siehe Kap. 9.28)

Die Therapie des Trachoms erfolgt üblicherweise mittels Einmalgabe von Azithromycin (20 mg/kg Körpergewicht), alternativ mit einer sechswöchigen Anwendung von Tetracyclin Augensalbe (3 × täglich). Zusätzlich können chirurgische Korrekturen eines Entropiums erforderlich werden. Bei rechtzeitiger Therapie kann in der Regel das Augenlicht erhalten bleiben.

Unkomplizierte urogenitale Infektionen der Serotypen D–K (Urethritis, Zervizitis) können mit 1 g Azithromycin als Einmaldosis, alternativ mit Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für 7–10 Tage therapiert werden. Bei komplizierten Infektionen (z. B. Salpingitis, Epididymitis) muss die Therapiedauer mit Doxycyclin mindestens 14 Tage, beim Lymphogranuloma venereum mindestens 21 Tage betragen. Eine Mitbehandlung der Sexualpartner der vorangegangenen 60 Tage ist erforderlich; um Reinfektionen zu verhindern. Weitere Sexualkontakte dürfen frühestens 7 Tage nach Therapiebeginn, beim Lymphogranuloma venereum nach Abheilen sämtlicher Hautläsionen stattfinden.

Literatur

Parrott GL, Kinjo T, Fujita JA. *Compendium for Mycoplasma pneumoniae*. Front Microbiol 2016; 7: 513.

Taylor-Robinson D, Furr PM. *Update on sexually transmitted mycoplasmas*. Lancet 1998; 351: 12–15.

Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS et al. *Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial*. Clin Infect Dis 2013; 56: 934–942.

<http://www.dstig.de/literaturleitlinienlinks/sti-leitfaden.html>

Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Coxiella burnetii* – Erreger des Q (query)-Fiebers. Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 1178–1190.

Löscher T, Burchard GD (Hrsg.). *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010.

Cook GC, Zumla A (Hrsg.). *Mansons Tropical Diseases*. 23. Auflage. Saunders, New York 2014.

Robert Koch-Institut. *Ratgeber für Ärzte, Infektionen durch Chlamydien (Teil 1): Erkrankungen durch Chlamydia trachomatis; (Teil 2): Erkrankungen durch Chlamydomphila psittaci, Chlamydomphila pneumoniae und Simkania negevensis*. Epidemiologisches Bulletin 8. März 2010, letzte Online-Aktualisierung: 02/2018.

Süttorp N, Mielke M, Kiehl W, Stück B. *Infektionskrankheiten*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004.

Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. *Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8. Auflage. Elsevier Verlag, 2015.

9.11 Lyme-Borreliose

Ätiologie/Pathogenese

Bei der Lyme-Borreliose handelt es sich um eine Multisystem-Erkrankung, die durch Bakterien des *Borrelia burgdorferi sensu lato* Komplexes verursacht wird. Die Erkrankung wird durch *Ixodes ricinus* (Schildzecke, auch gemeiner Holzbock genannt) übertragen und ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in Europa. Eine Übertragung findet in den warmen Sommermonaten statt, in denen die Zecken ihre Blutmahlzeit aufnehmen. Die Prävalenz der infizierten Zecken in Deutschland liegt zwischen 5 und 35 %. Adulte Zecken sind am häufigsten infiziert, während Nymphen seltener und weniger als 1 % der Larven infiziert sind. Seit 2006 wird auch *Dermacentor reticulatus* (Auwaldzecke) als möglicher Vektor der Lyme-Borreliose eingestuft. Nach einem Stich durch eine infizierte Zecke ist bei ca. 1,5–6 % der Betroffenen mit einer Infektion und bei ca. 0,3–1,4 % mit einer manifesten Erkrankung zu rechnen. Akute Infektionen treten meistens zwischen März und Oktober mit einem Gipfel im Juni–Juli (Juli und August für die Neuroborreliose) auf. Reservoir für die Erreger sind kleine Nagetiere, Vögel, Rehe und Hirsche. Die Lyme-Borreliose kommt fast ausschließlich in der nördlichen Hemisphäre vor, es liegen lediglich Einzelberichte aus Afrika, Australien, Asien und Süd-Amerika vor. Die Lyme-Krankheit bzw. Lyme-Borreliose wurde nach dem Ort Lyme (Connecticut, USA) benannt, in dem gehäuft Gelenkentzündungen nach Zeckenstichen auftraten.

Es wurden 12 Spezies innerhalb des *B. burgdorferi sensu lato* Komplexes beschrieben, wovon 4 für den Menschen pathogen sind: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii* und *B. spielmanii*. In Europa kommen alle vier Spezies vor, in den USA ist als alleiniger Erreger für die Lyme-Borreliose nur *B. burgdorferi sensu stricto* beschrieben. In Europa wird die Neuroborreliose meist von *B. garinii* verursacht und Hautmanifestationen meist von *B. afzelii*. Die Übertragungsrate von der Zecke auf den Menschen steht in direktem Zusammenhang mit der Dauer des Saugaktes. In der Regel geht man davon aus, dass eine Übertragung des Erregers auf Menschen innerhalb der ersten 36 Stunden nach dem Einstich nur selten vorkommt, sondern erst erfolgt, nachdem sich die Zecke mit Blut voll gesaugt hat. Das Hauptinfektionsrisiko besteht in den Sommermonaten speziell bei Aufenthalt im „Grünen“.

Symptome/Klinik

Die Lyme-Borreliose ist eine Multisystem-Erkrankung, die unterschiedliche Manifestationen in verschiedenen Organen wie Haut, Nervensystem, Gelenke und Herz hat. Man teilt die Erkrankung in drei Stadien ein. Die Frühborreliose umfasst die Stadien I und II.

Zum Stadium I (Tage bis Wochen nach Zeckenstich) zählen:

- Erythema chronicum migrans,
- Allgemeinsymptome wie Kopf-, Gliederschmerzen, Fieber, Lymphknotenschwellungen.

Das anschließende Stadium II (Disseminationsphase; Wochen bis Monate nach Zeckenstich) umfasst:

Infektiologie

- Arthralgien,
- kardiale Borreliose (Lyme-Karditis) und
- akute Neuroborreliose (Meningoradikuloneuritis, Garin-Boujadoux-Bannwarth-Syndrom) bzw. die Borrelienmeningitis,
- Lymphadenosis cutis benigna.

Spätmanifestationen (chronische Phase; Monate bis Jahre nach Zeckenstich) der Borreliose sind:

- Arthritis,
- chronische Neuroborreliose und
- Akrodermatitis chronica atrophicans.

Die frühe Lyme-Borreliose tritt Tage bis Wochen nach einem Zeckenstich auf. Das Erythema chronicum migrans (ECM) ist die häufigste Manifestation der Frühborreliose. Nach einer initialen Papel an der Stichstelle beobachtet man eine schmerzlose sich zentrifugal ausbreitende erythematöse Läsion mit scharfem Rand, die in der Regel einen Durchmesser von mehr als 5 cm erreicht. Gelegentlich sieht man ähnliche, aber meist kleinere Läsionen entfernt von der Hauptläsion. Ein Erythem, das schon während des Saugaktes an der Stichstelle zu finden ist, beruht am wahrscheinlichsten auf einer Hypersensitivitätsreaktion. Solche Läsionen verschwinden in der Regel innerhalb von 48 Stunden und sind selten größer als 5 cm im Durchmesser. Das ECM kann von grippeähnlichen Symptomen begleitet werden (Fieber, Myalgie, Lymphknoten-Schwellung, Nachtschweiß und Arthralgie). Bei ungefähr 50 % der Infektionen ist kein ECM zu beobachten.

Seltener als das ECM tritt eine Lymphadenosis cutis benigna (Borrelien-Lymphozytom) auf. Es handelt sich hierbei um einen rötlich-lividen Tumor, der bevorzugt am Ohrläppchen, der Mamille oder dem Skrotum auftritt.

Nach Dissemination der Borrelien (Stadium II) kann es zu einer Früh-Neuroborreliose mit der Manifestation einer Meningoradikuloneuritis (Garin-Boujadoux-Bannwarth-Syndrom) mit Hirnnervenausfall, selten einer peripheren Polyneuropathie oder einer Mononeuritis multiplex kommen. Die Symptome, segmentale Schmerzen, die brennend, reißend oder bohrend sein können, treten 4–6 Wochen nach dem Zeckenstich bzw. ECM auf. Bei 75 % der Patienten entwickeln sich nach 1–4 Wochen neurologische Ausfälle. Paresen sind hierbei häufiger als Sensibilitätsstörungen. Hirnnervenausfälle sind bei ca. 60 % der Patienten zu beobachten, am häufigsten ist eine Fazialisparese (eventuell auch beidseitig). Alle Hirnnerven (außer dem Hirnnerv II) können betroffen sein. Ein isolierter Ausfall des N. vestibulo-cochlearis ist nur selten auf eine Borreliose zurückzuführen. Eine lymphozytäre Meningitis als Manifestation einer Frühborreliose ist hauptsächlich bei Kindern zu finden. Dabei wurde die Anwesenheit von einem der folgenden Symptome in 90 % der Fälle beobachtet: Hirnnervenausfall, Papillenödem oder Erythema chronicum migrans.

Die Frühborreliose kann auch mit kardialen Symptomen einhergehen, wie z. B. einem akuten atrioventrikulärer Block, ventrikulären Extrasystolen oder einer Myo-/Perikarditis. Diese Befunde treten innerhalb von 8 Wochen nach einer Infektion auf.

Spätmanifestationen (Stadium III) der Lyme-Borreliose sind die Lyme-Arthritis (ca. 5 % aller Borreliosen in Deutschland), die Acrodermatitis chronica atrophicans (ca. 1 %) und die chronische Neuroborreliose. Die Lyme-Arthritis ist eine schubweise oder chronisch verlaufende mono- oder oligoartikuläre Arthritis. Am häufigsten sind die Kniegelenke betroffen, dann in abnehmender Häufigkeit Sprunggelenke, die Ellenbogen-, Finger-, Zehen- oder Handgelenke. Eine Mono- oder Oligoarthritis kann Monate bis Jahre nach der Infektion auftreten.

Das zentrale Nervensystem ist sehr selten betroffen, die chronische Enzephalomyelitis kann aber zu einer Para- bzw. Tetraparese führen. Eine Borrelien-induzierte Vaskulitis ist ebenfalls beschrieben worden.

Es gibt zurzeit keine sichere Evidenz für die Existenz eines „Post-Lyme-Disease-Syndroms“.

Diagnose

Die Diagnose der Lyme-Borreliose basiert auf den

- klinischen Manifestationen und
- spezifischen Laboruntersuchungen.

Durch die sehr unspezifischen Symptome und Zeichen der Erkrankung in den verschiedenen Phasen ist eine klinische Diagnose ohne serologische Untersuchungen oder den direkten Erregernachweis nur bei Vorliegen eines ECM möglich. Die Prävalenz der Seropositivität in Deutschland liegt durchschnittlich bei ca. 10 %, d.h. die Infektion verläuft in der Regel symptomlos.

Die Serodiagnostik folgt einem zweistufigen Prinzip:

- In der 1. Stufe werden mittels einer Suchreaktion in ELISA- oder Immunfluoreszenz-Testverfahren IgM und IgG Antikörper gegen *Borrelia spp.* bestimmt.
- Bei einem positiven Ergebnis wird eine Infektion mittels spezifischem Immunoblot in der 2. Stufe bestätigt.

Falsch positive Suchtests können bei Lues, EBV-Infektion und Autoimmunerkrankungen auftreten. Wichtig beim Immunoblot ist, dass standardisierte Verfahren verwendet werden. Hierbei werden definierten rekombinanten Antigenen eine besondere Bedeutung zugeschrieben. Beim IgM Immunoblot sollen 2 oder mehr der folgenden Antigene reaktiv sein: 24 kDa (OspC), 39 kDa (BmpA), 41 kDa (Fla). Beim IgG Immunoblot sollen 5 oder mehr der folgenden Banden positiv sein: 18 kDa, 21 kDa (OspC), 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (BmpA), 41 kDa (Fla), 45 kDa, 58 kDa (nicht GroEL), 66 kDa oder 93 kDa.

Zu beachten ist, dass eine negative Serologie eine Frühborreliose nicht ausschließt, da ca. 50 % der Patienten mit einem ECM serologisch negativ sind. IgM-Antikörper können auch sehr lange (über Jahre) persistieren.

Ein passendes klinisches Bild und eine positive Serologie stellen eine Therapieindikation dar.

Der Nachweis von *B. burgdorferi sensu lato* in Kultur aus einer Hautbiopsie ist 100 % spezifisch, die Kultur ist jedoch zeit- und arbeitsintensiv und daher zur Routinediagnostik nicht empfohlen. Eine PCR aus dem gleichen Material ist möglich aber wenig spezifisch und wird ebenfalls nicht routinemäßig durchgeführt.

Bei Verdacht auf akute oder chronische Neuroborreliose soll Serum sowie Liquor vom gleichen Tag untersucht werden. Die Bestimmung des Liquor/Serum-Index ermöglicht den Nachweis der intrathekalen Antikörperbildung und somit die Diagnose einer Neuroborreliose. Die Serologie ist bei einer Neuroborreliose in der überwiegenden Zahl der Patienten positiv. In den wenigen Fällen in denen die Untersuchung negativ ausfällt, wird eine erneute Untersuchung nach 2 Wochen empfohlen. Eine PCR aus dem Liquor ist weder sehr sensitiv noch sehr spezifisch, kann aber in Einzelfällen hilfreich sein.

Patienten mit einer Spätborreliose haben in der Regel einen positiven Antikörpertiter. Wegen der hohen Durchseuchungsrate ist ein positiver Antikörpertiter für Borrelien bei Arthritis nicht für die Diagnose einer Borrelien-Arthritis ausreichend. Die PCR aus einer Synoviabiopsie ist in ca. 70 % der Patienten mit Lyme-Arthritis positiv und damit beweisend.

Die PCR aus anderen Materialien wie Urin oder Blut hat keine diagnostische Relevanz.

Der Lymphozyten-Transformationstest und der „Visual Contrast Sensitivity Test“ (Graustufentest) haben keinen diagnostischen Wert.

Prävention und Prophylaxe

- Eine Impfung gegen die Lyme-Borreliose ist nicht möglich und aufgrund der Heterogenität des Erregers, in naher Zukunft auch nicht zu erwarten.
- Eine effektive Methode, eine Infektion zu vermeiden, stellen alle Maßnahmen zur Zeckenstich-Prävention dar. Bei Risiko-Aktivitäten (Freilandaufenthalten mit Kontakt zu bodennahen Pflanzen wie hohem Gras, Kraut, Farne, Strauchwerk) sollte man Schuhe, Strümpfe und lange Hosen tragen. Insekten-Repellents sind effektiv aber häufig nur einige Stunden wirksam. Abends sollte eine sorgfältige Körperuntersuchung nach Zecken durchführt und alle Zecken entfernt werden. Kinder sollten insbesondere am Haaransatz sorgfältig inspiziert werden. Bei der Entfernung mit einer Pinzette oder „Zeckenkarte“ sollte man darauf achten, dass die Zecke nicht gequetscht wird, was dazu führen könnte, dass der Darminhalt – und damit das Bakterium – übertragen wird. Zecken, die sich noch nicht mit Blut voll gesaugt haben (in der Regel < 36 Stunden), stellen ein sehr niedriges Infektionsrisiko dar.
- Eine Postexpositionsprophylaxe mit Antibiotika wurde zum ersten Mal in den neuen Leitlinien der „Infectious Diseases Society of America“ von 2006 aufgenommen. Nur Betroffene, bei denen alle der folgende Kriterien erfüllt sind, sollen, laut Leitlinien, eine einmalige Gabe von Doxycyclin bekommen: a) die Zecke konnte als *I. scapularis* identifiziert werden und war weniger als 36 Stunden am Körper; b) die Prophylaxe kann innerhalb von 72 Stunden nach Entfernung der Zecke verabreicht werden; c) die Infektionsrate der Zecken im geographischen Gebiet ist > 20 %; d) es existiert keine

Kontraindikation zur Doxycyclintherapie. Eine entsprechende Prophylaxeempfehlung in Europa existiert nicht.

Therapie

■ Stadium I. Erythema migrans

1. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag p.o., für 14 Tage
2. Wahl: Amoxicillin 3 × 500–750 mg/Tag p.o., für 14 Tage (auch Schwangere)
3. Wahl: Cefuroximaxetil 2 × 500 mg/Tag p.o., für 14 Tage
4. Wahl: Azithromycin 500 mg/Tag p.o., für 7–10 Tage

■ Stadium II. Wochen bis 6 Monate nach dem Zeckenstich: Akute Neuroborreliose, Meningoradikulitis, periphere Facialislähmung

1. Wahl: Ceftriaxon 2 g/Tag i.v., für 14 Tage
2. Wahl: Cefotaxim 3 × 2 g/Tag i.v., für 14 Tage
3. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag p.o., für 14 Tage
4. Wahl: Penicillin 3–4 × 6 Mio IE/Tag p.o., für 14 Tage

■ Stadium III. Länger als 6 Monate bis Jahre nach dem Zeckenstich: Beteiligung des zentralen Nervensystems

1. Wahl: Ceftriaxon 2 g/Tag (maximal 4 g) i.v. (Kinder: 50 mg/kg KG/Tag; maximal 2 g), für 14 Tage
2. Wahl: Cefotaxim 200 mg/kg KG/Tag i.v., in 3 Einzeldosen, maximal 6 g für 14 Tage
3. Wahl: Penicillin G 0,5 Mio IE/kg KG/Tag i.v., in 4 Einzeldosen für 14 Tage

■ Arthritis

1. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag p.o., für 28 Tage
2. Wahl: Amoxicillin 3 × 500–750 mg/Tag p.o., für 28 Tage (auch Schwangere)
3. Wahl: Cefuroximaxetil 2 × 500 mg/Tag p.o., für 28 Tage oder Ceftriaxon 2 × 1 g/Tag i.v., für 14 Tage

■ Borrelien-Lymphozytom (Lymphadenosis cutanea benigna)

1. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag p.o., für 14 Tage
2. Wahl: Amoxicillin 3 × 500 mg/Tag p.o., für 14 Tage
3. Wahl: Cefuroximaxetil 2 × 500 mg/Tag p.o., für 14 Tage

■ Acrodermatitis chronica atrophicans

1. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag p.o., für 21 Tage
2. Wahl: Amoxicillin 3 × 500–750 mg/Tag p.o., für 21 Tage (auch Schwangere)
3. Wahl: Cefuroximaxetil 2 × 500 mg/Tag p.o., für 21 Tage

Die Prognose der Borreliose ist gut. Die meisten Symptome heilen spontan aus. Jede klinische Manifestation der Borreliose sollte dennoch so früh wie möglich behandelt werden, um seltene Spätmanifestationen zu verhindern. Die Manifestationen der frühen Stadien heilen durch die Antibiotikatherapie in der Regel vollständig aus, während es in Spätstadien zu einer längeren Persistenz der Beschwerden und zu Residuen kommen kann. Antibiotikaresistenzen sind nicht bekannt. Es gibt keine Hinweise, dass verlängerte antibiotische Therapieregime zu einer Besserung der mit einer chronischen Borreliose assoziierten persistierenden Beschwerden oder reduzierten Lebensqualität führen.

Infektiologie

Höhergradige Reizleitungs- und Herzrhythmusstörungen im Rahmen einer Lyme-Karditis treten selten auf und sollten, insbesondere bei PQ > 300 ms oder Synkope, mittels EKG-Monitoring überwacht werden. Sie heilen unter Antibiotikatherapie innerhalb von 6 Wochen aus. Selten ist eine passagere und nur in Ausnahmefällen eine permanente Schrittmacheranlage notwendig. Für einen Zusammenhang mit einer chronischen dilatativen Kardiomyopathie gibt es keine Evidenz.

Wegen der langen Persistenz der Antikörper eignet sich die Serologie nicht zur Verlaufskontrolle.

Durch die Infektion entsteht keine bleibende Immunität gegen *B. burgdorferi sensu lato*, Re-Infektionen sind daher möglich.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nach dem Infektionsschutzgesetz nicht. In den Bundesländern Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen besteht eine Meldepflicht für die Lyme-Borreliose auf der Basis von Länderverordnungen.

Literatur

Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM et al. *Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 697–703.

Diener HC (Hrsg.). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme Verlag, Stuttgart 2005.

Nau R, Christen HJ, Eiffert H. *Lyme-Borreliose – aktueller Kenntnisstand*. Dtsch Ärztebl Int 2009; 106: 72–81.

Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED et al. *The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089–1134.

Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R et al. *Diagnostik, Therapie und Prognose der Lyme-Karditis*. Dtsch Ärztebl Int 2015; 112: 202–208.

Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ et al. *Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease*. N Engl J Med 2016; 374: 1209–1220.

https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/infektionsschutz/infektionskrankheiten_a_z/borreliose/lyme_therapie.htm

9.12 Sepsis

Definition

Die Sepsis ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, welches als Organversagen infolge einer fehlregulierten systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) auf eine Infektion definiert ist.

Ein Keimnachweis ist keine Bedingung für die Diagnosestellung der Sepsis. Er gelingt lediglich in etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle, bei antibiotischer Vorbehandlung sogar nur in etwa 30 %.

Da sich bisher gebräuchliche SIRS/Sepsis Kriterien in der Praxis leider als häufig unspezifisch für die Prognose einer Infektion oder eines schweren Verlaufs erwiesen, revidierte ein Experten-Panel im Jahr 2016 aufgrund eines verbesserten Verständnisses der pathophysiologischen Mechanismen die klinische Sepsisdefinition und die Diagnosekriterien. Für die Definition des Organversagens ausschlaggebend sind nun die sogenannten SOFA-Kriterien (*sequential organ failure assessment*).

Tab. 9.12.1: Der SOFA (*sequential organ failure assessment*)-Score als Diagnosekriterien für die Sepsis. Abkürzungen: MAP, *mean arterial pressure*, arterieller Mitteldruck; k. A., keine Angabe. Tabelle modifiziert nach: Vincent JL et al., *Intensive Care Med* 1996.

Organ	Parameter	1	2	3	4
Lunge	PaO ₂ /FiO ₂	< 400	< 300	< 200 (mit Beatmung)	< 100 (mit Beatmung)
Niere	Kreatinin [mg/dl] oder Ausfuhr [ml/Tag]	1,2–1,9 k. A.	2,0–3,4 k. A.	3,5–4,9 < 500	≥ 5,0 < 200
Leber	Bilirubin [mg/dl]	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥ 12,0
Herz/ Kreislauf	Blutdruck [mmHg] bzw. Katecholamindosis	MAP < 70	niedrig*	mittel*	hoch*
Blut	Thrombozyten [1000/μl]	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS	Glasgow Coma Scale	14–13	12–10	9–6	< 6
*Katecholamindosis [μg/kg KG*min]:		niedrig = Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (jede Dosis) für mindestens 1 Stunde mittel = Dopamin > 5 oder Adrenalin/Noradrenalin ≤ 0,1 hoch = Dopamin > 15 oder Adrenalin/Noradrenalin > 0,1			

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit mutmaßlicher oder gesicherter Infektion liegt definitionsgemäß bei einem Anstieg des SOFA-Scores um ≥ 2 Punkte eine Sepsis vor. Eine solche Konstellation ist mit einem Mortalitätsrisiko von ungefähr 10 % verbunden.

Bei Patienten außerhalb der Intensivstation, bei denen nicht alle Parameter des SOFA-Scores verfügbar sind, kann der quick-SOFA-Score (qSOFA) angewendet werden. Eine Sepsis liegt dann vor, wenn ≥ 2 der folgenden qSOFA Kriterien erfüllt werden:

- Atemfrequenz ≥ 22 /Minute
- Systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg
- Bewusstseinsveränderung

Ein septischer Schock ist eine Verlaufsform der Sepsis mit schwerer Beeinträchtigung des Kreislaufs und zellulärer und/oder metabolischer Funktionen mit hoher Mortalität (> 40 %). Dieser ist in Abwesenheit einer Hypovolämie definiert als:

- Notwendigkeit von Vasopressoren, um einen mittleren systolischen Blutdruck von ≥ 65 mmHg aufrecht zu erhalten und
- Serum-Laktat > 2 mmol/l

Diagnostik

Blutkulturen

Bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis bzw. bei einem oder mehreren der folgenden Kriterien wie Fieber, Schüttelfrost, Hypothermie, Leukozytose, Linksverschiebung im Differentialblutbild bzw. Neutropenie sollten Blutkulturen entnommen werden. Dies sollte vor Einleitung einer antibiotischen Therapie oder, bei bereits laufender antibiotischer Therapie, unmittelbar vor der nächsten Gabe des Antibiotikums erfolgen. Dabei sind mindestens zwei Paare, bei Verdacht auf eine Endokarditis drei Paare Blutkulturen (jeweils aerob und anaerob) aus verschiedenen Punktionsstellen zu entnehmen. Auf aseptisches Arbeiten ist dringend zu achten, um Kontamination der Blutkulturen mit Hautkeimen zu vermeiden. Aufgrund des zweifach höheren Kontaminationsrisikos sollten Blutkulturen nur in Ausnahmefällen über einen arteriellen oder (zentral-)venösen Zugang abgenommen werden. Ein zeitliches Intervall zwischen den Probenentnahmen oder eine Entnahme während eines Fieberschubes ist nicht erforderlich.

Je nach postuliertem Infektfokus sollte weiteres Material zur kulturellen Diagnostik (z. B. Urin, Wundabstriche, Bronchialsekret, Liquor) möglichst ebenfalls vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie asserviert werden. Eine entsprechende Diagnostik darf jedoch keinesfalls eine notwendige antibiotische Therapie verzögern.

Procalcitonin

Mehrere Studien konnten in den letzten Jahren zeigen, dass bei septischen Patienten die Höhe des Procalcitoninspiegels (PCT) im Serum deutlich mit der Schwere der Sepsis und der Prognose korreliert. Bei PCT-Konzentrationen $< 0,5$ ng/ml ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Wert von $2,0$ ng/ml hochwahrscheinlich. Bei der Interpretation des PCT-Werts ist zu beachten, dass mehrere Faktoren, wie z. B. ein schweres Trauma, ein akutes Lungenschädigungs-Syndrom (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) oder Neoplasien ebenfalls zu erhöhten Procalcitonin-Werten führen können, ohne dass ein bakterieller Infekt vorliegt.

Das Procalcitonin eignet sich darüber hinaus zur Steuerung der Dauer einer antibiotischen Therapie. Mehrere Studien empfehlen ein Beenden der antibiotischen Therapie bei einem $PCT \leq 1$ ng/ml.

Sonographie/Computertomographie

Bei jedem septischen Patienten sollte zum Ausschluss eines intraabdominellen Fokus eine Abdomensonographie erfolgen. Bei unauffälligem Befund und weiterhin bestehendem klinischem Verdacht auf eine intraabdominelle Infektion sollte großzügig die Indikation zur Computertomographie (gegebenenfalls mit Kontrastmittel) gestellt werden.

Spezifische Diagnostik nach Krankheitsbildern

Sepsis durch Katheter oder Fremdkörper

Eine Katheter-induzierte Infektion kann ohne Entfernen des betreffenden Katheters nicht sicher diagnostiziert werden. Der Katheter muss zur Diagnosesicherung geborgen und die Katheterspitze zur mikrobiologischen Diagnostik eingeschickt werden. Zuvor sollten gleichzeitig Blutkulturen über den Katheter und aus einer peripheren Vene entnommen werden, die Zeitdauer bis zum Keimnachweis in Kultur (*differential time to positivity*, DTP) ist ein zuverlässiges Kriterium zur Diagnosestellung einer Katheterinfektion. Bei einem mindestens zwei Stunden früheren Nachweis eines Keimwachstums in der Katheter-Blutkultur kann ein Fokus im Bereich des Katheters angenommen werden, ein zeitgleicher Keimnachweis gilt als Ausschluss.

Ein regelmäßiger Wechsel zentralvenöser oder arterieller Zugänge nach vordefinierten Zeiträumen zur Prophylaxe von Katheter-assoziierten Infektionen wird nicht empfohlen. Eine Ausnahme stellen hier die häufig in Notfallsituationen gelegten Femoraliskatheter dar. Mehrere Studien zeigten eine höhere Rate Katheter-assoziiierter Infektionen in Abhängigkeit von der Liegedauer, so dass mehrere Autoren zum Entfernen oder Ersatz des Katheters nach 48 bzw. spätestens 72 Stunden raten.

Ventilator-assoziierte Pneumonie (siehe Kap. 9.3)

Eine Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) ist definiert als Pneumonie, welche nach mindestens 48 Stunden invasiver Beatmungsdauer auftritt. Eine Abgrenzung von Pneumonien anderer Genese ist aufgrund eines unterschiedlichen Keimspektrums erforderlich. Neu aufgetretene Lungeninfiltrate, eine Leukozytose oder Leukopenie und purulentes Trachealsekret sind sensitive klinische Hinweise auf eine Ventilator-assoziierte Pneumonie.

Akute bakterielle Meningitis

Bei Patienten mit Verdacht auf eine akute bakterielle Meningitis (mindestens zwei der Symptome Kopfschmerzen, Nackensteife, Fieber und Bewusstseinsstörung) sollte die Diagnose durch eine Liquordiagnostik untermauert werden. Diese sollte möglichst vor Einleitung einer antibiotischen Therapie erfolgen.

Im Falle von Bewusstseinsminderung, fokalem neurologischem Defizit, Immunsuppression, Erkrankung des zentralen Nervensystems in der Anamnese oder neu aufgetretenen Krampfanfällen, ist vor Liquorpunktion der Ausschluss eines erhöhten Hirndrucks mittels Computertomographie anzustreben. Bei dieser Patientengruppe sollte unverzüglich vor CT und Liquorpunktion mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden. Zusätzlich sollten betroffene Patienten begleitend zum Beginn der antibiotischen Therapie Dexamethason erhalten.

Invasive Candida-Infektionen

Bei Patienten mit Sepsis und vorbestehender Neutropenie, Immunsuppression oder nach langer antibiotischer Therapie, sowie Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen sollten Blutkulturen zum Candida-Nachweis abgenommen werden.

Invasive Candida-Infektionen sind bei etwa 1–2 % aller Intensivpatienten nachweisbar. Hiervon müssen Candida-Kolonisationen abgegrenzt werden, welche bei etwa 16 % nachgewiesen werden können. Eine invasive Candida-Infektion sollte histopathologisch oder

zytopathologisch in betroffenen Geweben oder Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden, Urin ist zur Diagnostik ungeeignet.

Therapie

Fokussanierung

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie der Sepsis ist eine rasche, vollständige Fokussanierung. Diese kann unter anderem folgende Maßnahmen beinhalten: Entfernung von infizierten Implantaten oder Kathetern, Inzision bzw. Drainage von Abszessen, Wund-eröffnung und Nekroektomie, Amputation und Fasziotomie sowie eine operative Behandlung von Peritonitis, Anastomosensuffizienz und Ileus durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie. Klinische Studien hierfür liegen nicht vor.

Antibiotikatherapie

Eine zeitnahe empirische Breitspektrum-Antibiotikatherapie reduziert erwiesenermaßen die Letalität bei Patienten mit bakterieller Sepsis. Die Behandlung sollte daher umgehend nach Asservierung, spätestens jedoch innerhalb einer Stunde nach Diagnose der Sepsis begonnen werden. Eine engmaschige Reevaluation des gewählten Antibiotikaregimes (alle 48–72 Stunden) ist anzustreben. Neben der klinischen Einschätzung wird hierbei anhand mikrobiologischer Befunde eine gezieltere oder Resistenz-adaptierte Therapie angestrebt und die Dauer der Therapie anhand molekularer Marker angepasst. Die antibiotische Therapie übersteigt nur ausnahmsweise eine Dauer von 7–10 Tagen. Unter antibiotischer Therapie ist bei initialem Nachweis einer Bakteriämie 48–72 Stunden nach Erstentnahme von Blutkulturen eine erneute Entnahme von Blutkulturen zur Ausheilungskontrolle sinnvoll.

Die Auswahl der empirischen Initialtherapie erfolgt grundsätzlich anhand des postulierten Infektfokus, mutmaßliche Resistenzen (z. B. Methicillin-resistenter *Staphylokokkus aureus* (MRSA) oder multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)) müssen bei der Therapie-wahl Berücksichtigung finden.

Zur antibiotischen Therapie siehe auch Kapitel 9.13.

Supportive Therapie

Hämodynamische Stabilisierung

Zur Gewährleistung einer adäquaten Gewebs-Oxygenierung ist eine rasche, nachhaltige hämodynamische Stabilisierung erforderlich. Als Initialtherapie bei vermuteter Hypovolämie sollte bis zu 1 Liter Vollelektrolytlösung appliziert werden. Eine Verwendung unphysiologischer Lösungen (z. B. NaCl-Lösung 0,9 %, unter anderem Gefahr der hyperchlo-rämischen Azidose) oder kolloidaler Lösungen ist nur noch im Ausnahmefall vertretbar. Die weitere Volumentherapie richtet sich nach hämodynamischen Parametern. Allgemeine Zielwerte der hämodynamischen Therapie sind:

- Ein zentralvenöser Druck (ZVD) > 8 mmHg (bzw. > 12 mmHg unter mechanischer Beatmung)
- Ein arterieller Mitteldruck (MAP) > 65 mmHg
- Eine Diurese > 0,5 ml/kg Körpergewicht/Stunde

- Eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) > 70 %
- Laktat < 1,5 mmol/l bzw. Abfall des Laktats

Zur adäquaten Oxygenierung können bei septischen Patienten gegebenenfalls auch Transfusionen mit dem Ziel eines Hämatokrits > 30 % erfolgen. Insbesondere bei schwerer Sepsis oder septischem Schock ist häufig eine Katecholamintherapie zur hämodynamischen Stabilisierung erforderlich.

Nierenersatzverfahren

Eine adäquate hämodynamische Stabilisierung ist die wirksamste Prophylaxe eines Nierenversagens. Diuretika sind ungeeignet zur Prophylaxe eines Nierenversagens, können jedoch bei erhaltener Nierenfunktion einen Stellenwert im Rahmen der Steuerung der Volumentherapie haben.

Insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten haben kontinuierliche Nierenersatzverfahren (z. B. kontinuierliche venovenöse Hämofiltration, CVVH) Vorteile gegenüber intermittierender Hämodialyse.

Insulintherapie

Im Rahmen der Sepsis kann es durch metabolische Umstellungen im sogenannten Postaggressionsstoffwechsel auch zu einer Glukoseverwertungsstörung kommen. Bei hyperglykämischer Stoffwechsellage sollten zunächst ursächliche Faktoren (erhöhte Glukosezufuhr, Therapie mit Glukokortikoiden) angepasst werden, bevor eine Insulintherapie eingeleitet wird.

Eine intravenöse Insulintherapie mit einem Zielwert < 150 mg/dl (< 8,3 mmol/l) kann bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock erwogen werden. Eine strengere Einstellung (< 110 mg/dl) bringt jedoch das Risiko vermehrter Hypoglykämien mit sich und ist daher zu vermeiden.

Thromboseprophylaxe

Bei Patienten auf Intensivstationen ist das Risiko für eine tiefe Venenthrombose deutlich erhöht. Bis jetzt liegen keine randomisierten Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und dem Nutzen einer Thromboseprophylaxe vor. Eine Thromboseprophylaxe mit unfraktionierten oder niedermolekularen Heparinen wird jedoch empfohlen, da betroffene Patienten meist nur eine geringe kardiopulmonale Reserve für thromboembolische Komplikationen haben. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz muss die Dosis von niedermolekularen Heparinen adaptiert werden.

Ernährung

Eine enterale Ernährung ist auch bei Patienten mit Sepsis die bevorzugte Form der Ernährung. Falls dies voraussichtlich innerhalb von 5–7 Tagen nicht möglich ist, oder eine schwere Mangelernährung vorliegt, sollte alternativ eine parenterale Ernährung verabreicht werden. Falls zumindest ein Teil des Kalorienbedarfes durch enterale Ernährung gedeckt werden kann, ist eine kombinierte Ernährung vorzuziehen.

Bei einer rein parenteralen Ernährung sollten 30–50 % der Nicht-Protein-Kalorien in Form von Fett verabreicht werden. Lipidemulsionen mit einer Mischung aus langkettigen Triglyceriden (LCT) und mittelkettigen Triqlyceriden (MCT), aber keine rein LCT-basierten Emulsionen, sollten Anwendung finden. Bei kritisch kranken Patienten mit ausschließlich parenteraler Ernährung kann zudem Glutamindipeptid zugeführt werden, da dies mit einer verbesserten Stoffwechsellage und einer erhöhten Überlebensrate assoziiert ist.

Immunmodulierende Diätformen können nach derzeitigem Kenntnisstand nicht empfohlen werden, eine kontinuierliche enterale Ernährung mit Omega-3 Fettsäuren reduziert jedoch möglicherweise die Letalität.

Ulcusprophylaxe

Die Effektivität einer medikamentösen Stressulcusprophylaxe zur Verhinderung gastrointestinaler Blutungen ist erwiesen. Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock haben wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Stressulcus. Obwohl große randomisierte Studien fehlen, wird eine Stressulcusprophylaxe in dieser Patientengruppe empfohlen. Geeignet sind Histamin-2-Rezeptorblocker oder Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Letztere wirken zwar insgesamt effektiver und werden daher insbesondere zur Rezidivprophylaxe angewendet, sind jedoch mit einem erhöhten Risiko nosokomialer Infektionen (insbesondere *Clostridium difficile* und Pneumonien) vergesellschaftet.

Sedierung und Analgesie

Durch kontinuierliche Verwendung von Sedierungsprotokollen können Beatmungsdauer, Liegedauer und die Tracheotomiehäufigkeit bei Intensivpatienten reduziert werden. Der Einsatz von Sedierungsprotokollen wird daher auch bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock empfohlen, obwohl zurzeit keine randomisierten Studien vorliegen. Die Protokolle sollten auf validierten Scoringssystemen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Sedierung, Analgesie und Delir basieren.

Sonstiges

Ausdrücklich nicht empfohlen für den regelhaften Einsatz in der Therapie der Sepsis werden:

- Fresh Frozen Plasma bei septischem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren
- Erythropoetin zur Therapie der Sepsis-assoziierten Anämie
- Bikarbonat oder andere Puffer zur Therapie einer Hypoperfusions-assoziierten Laktatazidose
- Eine Therapie mit rekombinantem aktiviertem Protein C (Drotrecogin) oder mit Antithrombin zur Immunmodulation. Hieraus resultiert kein Überlebensvorteil. Aktiviertes Protein C wird in Deutschland nicht mehr vertrieben.

Early Goal-Directed Therapy

Die seit 2001 postulierte sogenannte *Early Goal-Directed Therapy* (EGDT) stellt ein Behandlungsprotokoll der schweren Sepsis dar und versucht, eine Reduktion der Mortali-

tät der Sepsis durch eine frühzeitige hämodynamische Stabilisierung betroffener Patienten zu erreichen. Wesentliche Zielp Parameter sind hierbei arterieller Mitteldruck, zentraler Venendruck und zentralvenöse Sauerstoffsättigung. Neuere Studien konnten keinen Überlebensvorteil für Patienten, die nach entsprechenden Behandlungsprotokollen behandelt wurden, belegen. Dennoch ist eine frühe Therapie durch intensivmedizinisch geschultes und erfahrenes Personal eindeutig empfehlenswert.

Literatur

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA 2016; 315: 801–810.

Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG et al. *Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge*. 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e. V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Ger Med Sci 2010; 8: 1–86.

Angus DC, Barnato AE, Bell D et al. *A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators*. Intensive Care Med 2015; 41: 1549–1560.

9.13 Antibiotikatherapie

- Die folgende Darstellung enthält Empfehlungen zur kalkulierten, insbesondere parenteralen Initialtherapie.
- Die Dosisangaben sind Tagesdosen für normalgewichtige Erwachsene ohne Nieren- bzw. Leberfunktionsstörung, gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung gemäß Fachinformation erforderlich.
- Grundsätzlich sind vor jeder Antibiotikagabe Materialien zu Erregerdiagnostik und Resistenzbestimmung zu asservieren (z. B. Urin, Blutkultur, Ergussflüssigkeit, Abstriche, Sputum etc.).
- Nach Erregeridentifizierung ist eine Therapieanpassung gemäß Antibiogramm erforderlich.
- Eine Sequenztherapie, d. h. der Wechsel von einem parenteralen auf ein orales Antibiotikum, ist in der Regel so früh wie möglich anzustreben.
- Die Therapiedauer richtet sich nach dem klinischen Verlauf und gegebenenfalls nach Leitlinienempfehlungen und sollte so kurz wie möglich gewählt werden, gegebenenfalls unter Einbeziehung von Entzündungsparametern (z. B. Procalcitonin) und mikrobiologischen Befunden.

Tab. 9.13.1: Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie (BLI, β -Laktamase-Inhibitor).

<p>Ambulant erworbene leichte Pneumonie ohne Komorbiditäten (orale Therapie)</p>	<p>Amoxicillin 3 × 750–1000 mg/Tag p.o. <u>Alternativ:</u> Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag p.o. <i>oder</i> Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag p.o. <i>oder</i> Clarithromycin 2 × 500 mg/Tag p.o. <i>oder</i> Azithromycin 1 × 500 mg/Tag p.o. <i>oder</i> Doxycyclin 1 × 200 mg/Tag p.o. Therapiedauer 5–7 Tage (mindestens 2 Tage nach klinischer Stabilisierung)</p>
<p>Ambulant erworbene leichte Pneumonie mit Komorbiditäten (orale Therapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Chronische Herzinsuffizienz ■ ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen ■ Schwere COPD mit Bronchiektasen ■ Bettlägerigkeit, PEG 	<p>Amoxicillin/Clavulansäure 2–3 × 1g/Tag p.o. <u>Alternativ:</u> Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag p.o. <i>oder</i> Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag p.o. Therapiedauer 5–7 Tage (mindestens 2 Tage nach klinischer Stabilisierung)</p>

<p>Ambulant erworbene mittelschwere Pneumonie (i. d. R. Sequenztherapie) Je nach Schwere bzw. vermutetem Erreger:</p>	<p>Amoxicillin/Clavulansäure 3 × 2,2 g/Tag i.v. <i>oder</i> Ampicillin/Sulbactam 3–4 × 3 g/Tag i.v. <i>oder</i> Cefuroxim 3–4 × 1,5 g/Tag i.v. <i>oder</i> Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v. <i>oder</i> Cefotaxim 3–4 × 2 g/Tag i.v. jeweils ± Makrolid für 3 Tage Clarithromycin 2 × 500 mg/Tag i.v./p.o. <i>oder</i> Azithromycin 1 × 500 mg/Tag i.v./p.o. <u>Alternativ:</u> Moxifloxacin 1 × 400 mg /Tag p.o. <i>oder</i> Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag p.o. Therapiedauer 5–7 Tage (mindestens 2 Tage nach klinischer Stabilisierung)</p>
<p>Ambulant erworbene schwere Pneumonie (Beginn immer i.v., Sequenztherapie prinzipiell möglich)</p>	<p>Piperacillin/Tazobactam 3–4 × 4,5 g/Tag i.v. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v. Cefotaxim 3–4 × 2 g/Tag i.v. jeweils + Makrolid für 3 Tage Clarithromycin 2 × 500 mg/Tag i.v. <i>oder</i> Azithromycin 1 × 500 mg/Tag i.v. <u>Alternativ:</u> Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag p.o./i.v. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag p.o./i.v. (Monotherapie nicht bei septischem Schock) Therapiedauer in der Regel 7 Tage (mindestens 2 Tage nach klinischer Stabilisierung)</p>
<p>Nosokomiale Pneumonie Patienten ohne erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger</p>	<p>Aminopenicillin + BLI (Ampicillin/Sulbactam 3 × 3 g/Tag i.v. <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 3 a (Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v. <i>oder</i> Cefotaxim 3 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Carbapenem (Ertapenem 1 × 1 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon (Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag) p.o./i.v.</p>

<p>Nosokomiale Pneumonie Patienten mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger</p>	<p>Pseudomonas-wirksames β-Lactam: Piperacillin/Tazobactam 3–4 \times 4,5 mg/Tag i.v. <i>oder</i> Cefepim 3 \times 2 g/Tag i.v. <i>oder</i> Ceftazidim 3 \times 2 g/Tag i.v. <i>oder</i> Imipenem/Cilastatin 3 \times 1 g/Tag i.v. <i>oder</i> Meropenem 3 \times 1 g/Tag i.v. <i>oder</i> Doripenem 3 \times 0,5–1 g/Tag i.v. <i>plus</i> Fluorchinolon: Ciprofloxacin 3 \times 400 mg/Tag i.v. <i>oder</i> Levofloxacin 2 \times 500 mg/Tag i.v. <i>oder</i> Aminoglykosid: Gentamicin 1 \times 3–7 mg/kg/Tag i.v. (Talspiegel < 1 μg/ml) <i>oder</i> Tobramycin 1 \times 3–7 mg/kg/Tag i.v. (Talspiegel < 1 μg/ml) <i>oder</i> Amikacin 1 \times 15–20 mg/kg/Tag i.v. (Talspiegel < 4 μg/ml) Bei MRSA-Verdacht <i>plus</i> Glykopeptid <i>oder</i> Oxazolidinon Vancomycin 2 \times 15 mg/kg/Tag i.v. (Talspiegel 15–20 μg/ml) <i>oder</i> Linezolid 2 \times 600 mg/Tag i.v.</p>
<p>Leichte akut exazerbierte COPD</p>	<p>Aminopenicillin (+ BLI) (z. B. Amoxicillin <i>oder</i> Amoxicillin + Clavulansäure) <u>Alternativ:</u> Makrolid (Clarithromycin, Azithromycin <i>oder</i> Roxithromycin) <i>oder</i> Tetracyclin (z. B. Doxycyclin 100 mg 2 \times/Tag p.o.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 3 (Levofloxacin 1–2 \times 500 mg/Tag p.o.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 4 (z. B. Moxifloxacin 1 \times 400 mg/Tag p.o.) Therapiedauer 5–7 Tage</p>
<p>Mittelgradige bis schwere akut exazerbierte COPD (hospitalisierte Patienten)</p>	<p>Aminopenicillin + BLI (Ampicillin + Sulbactam 3 \times 3 g/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 \times 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 3 (z. B. Levofloxacin 1–2 \times 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 4 (z. B. Moxifloxacin 1 \times 400 mg/Tag p.o.) Therapiedauer 5–7 Tage</p>
<p>Schwere akut exazerbierte COPD (beatmete Patienten, Pseudomonas-Risiko)</p>	<p>Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 \times 4,5 g) <u>Alternativ:</u> Cephalosporin Gr. 3b (z. B. Ceftazidim 2–3 \times 2 g/Tag i.v.)* <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 \times 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 2 <i>oder</i> 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 \times 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 \times 500 mg/Tag i.v.) *in Kombination mit einer Pneumokokken-wirksamen Substanz Therapiedauer 5–7 Tage</p>

Bronchiektasen	<p>Ambulant: Fluorchinolon Gr. 2 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag p.o.) (nicht sicher Pseudomonas-wirksam) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 3 (z. B. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag p.o.)</p> <p>Stationär: Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.)</p> <p>Alternativ: Cephalosporin Gr. 3b (z. B. Ceftazidim 2–3 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.)</p>
Lungenabszess, Pleuraempyem und Aspirationspneumonie (ambulant erworben)	<p>Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin + Sulbactam 3 × 3 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Clindamycin (3 × 600 mg/Tag i.v.) + Cephalosporin Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v. Cefuroxim 3–4 × 1,5 g /Tag i.v. Cefotaxim 3–4 × 2 g/Tag i.v.</p> <p><i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 4 (z. B. Moxifloxacin 1 × 400 mg i.v.) Therapiedauer bis zur Ausheilung der Abszedierung</p>
Endokarditis, Nativklappen	<p>Empirische Initialtherapie vor Erregeridentifizierung: Nativklappen <i>community-acquired</i> oder späte Klappenprothesen (> 1 Jahr)</p> <p>Ampicillin i.v. 12 g/Tag in 4–6 Dosen <i>plus</i> (Flu)cloxacillin oder Oxacillin i.v. 12 g/Tag in 4–6 Dosen <i>plus</i> Gentamicin i.v. 3 mg/kg/Tag in einer Dosis</p> <p>Bei Penicillinallergie: Vancomycin i.v. 30 mg/kg/Tag in zwei Dosen <i>plus</i> Gentamicin i.v. 3 mg/kg/Tag in einer Dosis</p>
Endokarditis, Klappenprothesen	<p>Empirische Initialtherapie vor Erregeridentifizierung: frühe Klappenprothesen (< 1 Jahr) und Nativklappe <i>hospital/health care acquired</i> Vancomycin (2 × 1g/Tag i.v.) <i>plus</i> Gentamicin (1 × 240 mg/Tag i.v.) <i>plus</i> Rifampicin (900–1200 mg/Tag in 2–3 Dosen)</p>
Primäre Peritonitis, juvenil	<p>Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin/Subactam 3 × 3 g/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 2 (z. B. Cefuroxim 2 × 1–2 g/Tag i.v.) Therapiedauer 7 Tage</p>

<p>Primäre Peritonitis bei Leberzirrhose (spontan bakterielle Peritonitis)</p>	<p>Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Carbapenem (z. B. Meropenem 3 × 1 g/Tag i.v. <i>oder</i> Imipenem/Cilastatin 3 × 1000 mg/Tag i.v.) Fluorchinolon Gr. 2 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag p.o.) <i>oder</i> Norfloxacin 400 mg 2 ×/Tag p.o. (für die ambulante Behandlung der unkomplizierten spontan bakteriellen Peritonitis und die Sekundärprophylaxe) Therapiedauer 5–7 Tage</p>
<p>Sekundäre Peritonitis, lokal begrenzt</p>	<p>Cephalosporin Gr. 2 (z. B. Cefuroxim 2 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) <i>plus</i> Metronidazol 3 × 500 mg/Tag i.v. <u>Alternativ:</u> Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin/Sulbactam 3 × 3 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 2 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag) <i>plus</i> Metronidazol (3 × 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Carbapenem Gr. 2 (z. B. Ertapenem 1 × 1 g/Tag o.v.) Therapiedauer 1–2 Tage plus chirurgische Sanierung</p>
<p>Diffuse Peritonitis</p>	<p>Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Carbapenem Gr. 2 (z. B. Ertapenem 1 × 1 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefuroxim 2 × 2 g/Tag i.v.) <i>plus</i> Metronidazol (3 × 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <i>plus</i> Metronidazol (3 × 500 mg/Tag i.v.) Fluorchinolon Gr. 4 (z. B. Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag) <i>oder</i> Tigecyclin (Startdosis 100 mg, dann 50 mg alle 12 Stunden i.v.) bei polymikrobieller Infektion mit MRSA-Beteiligung) Therapiedauer 3–5 Tage plus chirurgische Sanierung</p>

Postoperative Peritonitis	<p>Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.)</p> <p><u>Alternativ:</u> Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Carbapenem Gr. 2 (z. B. Ertapenem 1 × 1 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.)</p> <p><i>plus</i> Metronidazol (3 × 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 4 (z. B. Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag i.v./p.o.) <i>oder</i> Tigecyclin (Startdosis 100 mg, dann 50 mg alle 12 Stunden i.v.) (bei polymikrobieller Infektion mit MRSA-Beteiligung; evtl. Kombination mit Pseudomonas-wirksamer Substanz)</p>
Cholangitis/Cholezystitis, sekundär	<p>Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g)</p> <p><u>Alternativ:</u> Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin + Sulbactam 3 × 3 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 2 <i>oder</i> 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) jeweils</p> <p><i>plus</i> Metronidazol (3 × 500 mg/Tag i.v.)</p> <p><i>oder</i> Fluorchinolon Gr.4 (Moxifloxacin 400 mg 1 ×/Tag i.v.)</p> <p>Bei Verdacht auf Pseudomonas: zusätzlich Aminoglykosid (z. B. Gentamicin 1 × 240 mg/Tag i.v.)</p> <p>Therapiedauer 3–5 Tage plus endoskopische/chirurgische Sanierung</p>
Nekrotisierende Pankreatitis	<p>Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem/Cilastatin 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.)</p> <p><u>Alternativ:</u> Carbapenem Gr. 2 (z. B. Ertapenem 1 × 1 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 2 (z. B. Cefuroxim 2 × 1–2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 2 <i>oder</i> Gr. 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.)</p> <p>jeweils <i>plus</i> Metronidazol (3 × 500 mg/Tag i.v.)</p> <p><i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 4 (z. B. Moxifloxacin 1 × 400 mg) <i>oder</i> Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.)</p> <p>Therapiedauer 7–10 Tage</p>

<p>Divertikulitis</p>	<p>Akute unkomplizierte Divertikulitis: unter enger Kontrolle keine Antibiotika Hinweise für komplizierte Divertikulitis: Ciprofloxacin 500 mg 2 ×/Tag i.v./p.o. <i>plus</i> Metronidazol 500 mg 3 ×/Tag i.v./p.o. <i>oder</i> Cefuroxim 750–1500 mg 3×/Tag i.v. <i>plus</i> Metronidazol 3 × 500 mg/Tag i.v. Alternativ (je nach Schweregrad): Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin + Sulbactam 3 × 3 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Moxifloxacin 400 mg 1 ×/Tag p.o./i.v. <i>oder</i> Carbapenem Gr. 2 (z. B. Ertapenem 1 × 1 g/Tag i.v.)</p>
<p>Akute unkomplizierte Pyelonephritis</p>	<p>Fluorchinolon Gr. 2 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 500–750 mg/Tag p.o. 7–10 Tage) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 3 (z. B. Levofloxacin 1 × 500–750 mg, 7 bzw. 10 Tage) <u>Alternativ:</u> Cefpodoximproxetil 200 mg 2 ×/Tag, 10 Tage p.o. <i>oder</i> Ceftibuten 400 mg 1 ×/Tag, 10 Tage p.o. <i>oder</i> Cotrimoxazol 160/800 mg 2 ×/Tag, 14 Tage (bei empfindlichem Erreger) p.o. <i>oder</i> Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin + Sulbactam 3 × 3 g/Tag i.v.)</p>
<p>Harnwegsinfekt, kompliziert (bei schwerer Verlaufsform), gegebenenfalls Sequenztherapie</p>	<p>Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin + Sulbactam 3 × 3 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Acylaminopenicillin + BLI (Piperacillin/Tazobactam 4,5 g 3 ×/Tag i.v.) <i>oder</i> Aminoglykoside (z. B. Gentamicin 5 mg/kg 1×/Tag i.v.) <i>oder</i> Carbapenem Gr. 2 (z. B. Ertapenem 1 × 1 g/Tag i.v.) Therapiedauer 3–5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des Infektherdes</p>
<p>Akute Prostatitis, Prostataabszess</p>	<p>Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin + Sulbactam 3 × 3 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Aminoglykosid (z. B. Gentamicin) mit Ampicillin Therapiedauer 2 (–4) Wochen</p>

<p>Akute Epididymitis, < 40 Jahre (Verdacht auf sexuelle Übertragung)</p>	<p>Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) <i>plus</i> Doxycyclin 2 × 100 mg, 10 Tage <i>oder</i> Azithromycin 2 g p.o. (einmalig) <u>Alternativ:</u> Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.)</p>
<p>Akute Epididymitis, > 40 Jahre (Verdacht auf aufsteigenden Harnwegsinfekt)</p>	<p>Fluorchinolon Gr. 2 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag p.o., 10 Tage) <u>Alternativ:</u> Fluorchinolon Gr. 3 (z. B. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag p.o., 10 Tage)</p>
<p>Sepsis, nosokomial, Infektionsherd unbekannt („+“ bei schwerer Sepsis und/oder zur Spektrumserweiterung)</p>	<p>Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) ± Aminoglykosid (z. B. Gentamicin 1 × 240 mg/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) ± Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) ± Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Aminoglykosid (z. B. Gentamicin 1 × 240 mg/Tag i.v.) Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) ± Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.) ± Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Aminoglykosid (z. B. Gentamicin 1 × 240 mg/Tag i.v.)</p>

<p>Sepsis, nosokomial, Atemwege („+“ bei schwerer Sepsis und/oder zur Spektrumerweiterung)</p>	<p>Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) ± Aminoglykosid (z. B. Gentamicin 1 × 240 mg/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) ± Fluorchinolon Gr. 2 oder Gr. 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) Cephalosporin Gr. 3b (z. B. Ceftazidim 3 × 2 g/Tag i.v.) oder Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) ± Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) oder Aminoglykosid (z. B. Gentamicin 1 × 240 mg/Tag i.v.) Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <i>plus</i> Cephalosporin Gr. 3b (z. B. Ceftazidim 3 × 2 g/Tag i.v.) oder Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.) ± Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) oder Aminoglykosid (z. B. Gentamicin 1 × 240 mg/Tag i.v.)</p>
<p>Sepsis, nosokomial, Harntrakt</p>	<p>Fluorchinolon Gr. 2 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) Cephalosporin Gr. 3b (z. B. Ceftazidim 3 × 2 g/Tag i.v.) Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) Fluorchinolon Gr. 3 (z. B. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.)</p>
<p>Sepsis, nosokomial, Darm, gynäkologisch</p>	<p>Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) Cephalosporin Gr. 3b (z. B. Ceftazidim 3 × 2 g/Tag i.v.) oder Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) oder Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <i>plus</i> Metronidazol (z. B. Clont® 3 × 500 mg/Tag i.v.)</p>

Sepsis, nosokomial, Gallenwege	Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) <i>plus</i> Aminopenicillin (z. B. Unacid® 3 × 3 g/Tag i.v.) Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.)
Sepsis, nosokomial, Haut/Weichteile	Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) <i>plus</i> Clindamycin (3 × 600 mg/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Cephalosporin Gr. 3b (z. B. Ceftazidim 3 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) <i>plus</i> Clindamycin (3 × 600 mg/Tag i.v.) Fluorchinolon Gr. 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. bzw. Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <i>plus</i> Cephalosporin Gr. 2 (z. B. Cefuroxim 2 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Clindamycin (3 × 600 mg/Tag i.v.) Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.)
Sepsis, nosokomial, katheterassoziiert („+“ bei schwerer Sepsis und/oder zur Spektrumserweiterung)	Vancomycin (2 × 1 g/Tag i.v.) ± Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Vancomycin (2 × 1 g/Tag i.v.) ± Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.)
Erysipel	Benzylpenicillin (z. B. Penicillin G 4 × 5 Mio. I.E./Tag i.v.) <i>oder</i> Clindamycin (3 × 600 mg/Tag i.v./p.o.) (bei Penicillin-Allergie) <u>Alternativ:</u> Moxifloxacin 400 mg 1 ×/Tag i.v. /p.o. Therapiedauer 2 Wochen, im Rezidiv 6 Wochen
Nekrotisierende Fasciitis (<i>necrotising skin and soft tissue infection</i>)	Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Carbapenem Gr. 1 (z. B. Imipenem 3 × 0,5–1 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Gr. 2 (z. B. Ertapenem 1 × 1 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 2 g/Tag i.v.) mit Metronidazol (3 × 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Clindamycin (3 × 600 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 4 (Moxifloxacin 400 mg 1 ×/Tag i.v./p.o.) Kombination mit Clindamycin oder Linezolid kann septische Komplikationen durch bakterielle Exotoxinproduktion abmildern Therapiedauer 7 Tage

<p>Weichteilinfektionen</p>	<p>Je nach Schweregrad: Clindamycin (3 × 600 mg/Tag p.o./i.v.)<i>oder</i> Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin + Sulbactam 3 × 3 g <i>oder</i> Amoxicillin + Clavulansäure 3 × 2,2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 1 (z. B. Cephazolin 3 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 2 (z. B. Cefuroxim 3 × 0,75–1,5 g/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 4 (z. B. Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag i.v./p.o.) Bei Staphylokokken: (Flucl)oxacillin 4 × 1–2 g/Tag i.v. <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 2 (z. B. Cefuroxim 3 × 0,75–1,5 g/Tag i.v.) Bei MRSA (strenge Indikationsstellung für systemische Therapie): Vancomycin 500 mg alle 6 Stunden <i>oder</i> 1000 mg alle 12 Stunden (Dosisanpassung nach Nierenfunktion, Überprüfung des Talspiegels ab 2. Tag 2–3 ×/Woche, Sollwert zwischen 5 und 10 mg/l) Evtl. Kombination mit Rifampicin <i>oder</i> Fosfomycin <i>oder</i> Linezolid 600 mg 2 ×/Tag i.v. <i>oder</i> Daptomycin 6 mg/kg Körpergewicht 1 × alle 24 Stunden i.v. <i>oder</i> Tigecyclin (Startdosis 100 mg, dann 50 mg alle 12 Stunden i.v.) (bei polymikrobieller Infektion mit MRSA-Beteiligung)</p>
<p>Dekubitus</p>	<p>Acylaminopenicillin + BLI (z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 2 <i>oder</i> 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. <i>bzw.</i> Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 4 (z. B. Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag i.v./p.o.) Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 4 (z. B. Cefepim 2 × 2 g/Tag i.v.) Gegebenenfalls Kombination mit: Metronidazol (3 × 500 mg/Tag i.v.) <i>oder</i> Clindamycin (3 × 600 mg/Tag i.v.)</p>
<p>Bissverletzung</p>	<p>Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin + Sulbactam 3 × 3 g <i>oder</i> Amoxicillin + Clavulansäure 3 × 2,2 g/Tag i.v.) <u>Alternativ:</u> Cephalosporin Gr. 1 (z. B. Cephazolin 3 × 2 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Cephalosporin Gr. 2 (z. B. Cefuroxim 3 × 0,75–1,5 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 4 (z. B. Moxifloxacin 1 × 400 mg/Tag i.v./p.o.) Therapiedauer 1–10 Tage</p>
<p>Osteomyelitis, hämatogen</p>	<p>Cephalosporin Gr. 2 (z. B. Cefuroxim 2 × 1–2 g/Tag i.v.) <i>plus</i> Clindamycin 3 × 600 mg/Tag i.v. <i>oder</i> Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin + Sulbactam 3 × 3 g/Tag i.v.) <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 2 <i>oder</i> 3 (z. B. Ciprofloxacin 2 × 200 mg/Tag i.v. <i>bzw.</i> Levofloxacin 1–2 × 500 mg/Tag i.v.) <i>plus</i> Clindamycin 3 × 600 mg/Tag i.v. <i>oder</i> Fluorchinolon Gr. 4 (z. B. Avalox® 1 × 400 mg/Tag i.v.) Therapiedauer 1–4 Wochen i.v., gefolgt von 4–6 Wochen p.o., insgesamt mindestens 8 Wochen</p>

Osteomyelitis, posttraumatisch, postoperativ	Aminopenicillin + BLI (z. B. Ampicillin + Sulbactam 3 × 3 g/Tag i.v.) Alternativ: Cephalosporin Gr. 2 (Cefuroxim 2 × 1–2 g/Tag i.v.) Clindamycin 3 × 600 mg/Tag i.v. Bei hohem Risiko für MRSA: Daptomycin 6 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden i.v. <i>oder</i> Teicoplanin 800 mg i.v. alle 12 Stunden für 3 Anwendungen, dann Spiegel-kontrolliert 800 mg i.v. alle 24 Stunden <i>oder</i> Linezolid 600 mg alle 12 Stunden i.v. Therapiedauer 1–4 Wochen i.v., gefolgt von 4–6 Wochen p.o., insgesamt mindestens 8 Wochen
Meningitis	Cephalosporin Gr. 3a (z. B. Ceftriaxon 2 × 2 g/Tag i.v.) <i>plus</i> Ampicillin (z. B. Binotal®) 12 g/Tag 4–6 Dosen i.v. Nosokomial, nach Operation, Shuntinfektion, SHT:Vancomycin <i>plus</i> Meropenem <i>oder</i> Ceftazidim (+ Metronidazol bei operativem Zugang durch die Schleimhäute) Therapiedauer mehr als 7 Tage bei <i>Neisseria meningitidis</i> und mehr als 10 Tage bei anderen Erregern

Abkürzungen: COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; PEG, perkutane endoskopische Gastrostomie; BLI, β -Lactamase-Inhibitor; MRSA, Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; SHT, Schädel-Hirn-Trauma.

Literatur

- Ewig S, Höffken G, Kern WV et al. *Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention*. S3-Leitlinie, Update 2016.
- Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S et al. *Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie*. *Pneumologie* 2012; 66: 707–765.
- Diener HC, Weimar C (Hrsg.). *Ambulant erworbene bakterielle (eitrig) Meningoenzephalitis*. Thieme Verlag, Stuttgart 2012.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis*. *Eur Heart J* 2015 ; 36: 3075–3123.
- Bodmann KF, Grabein B, Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. *Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen*. *Chemother J* 2010; 19: 179–255.

9.14 Genetisch bedingte Fiebersyndrome

Bei den genetisch bedingten bzw. periodischen Fiebersyndromen handelt es sich um systemische Erkrankungen mit episodisch auftretendem Fieber, die mit vielfältigen Begleitsymptomen einhergehen können. Genetisch bedingte Fiebersyndrome stellen eine Untergruppe der autoinflammatorischen Syndrome („autoinflammatory diseases“, AID) dar. Diesen Erkrankungen, die durch rekurrende oder chronische Inflammation charakterisiert sind, liegt als ätiologische Gemeinsamkeit eine Dysregulation des angeborenen, nicht-adaptiven Immunsystems zugrunde.

Da bei einigen dieser Syndrome die weltweit beschriebenen Fallzahlen sehr gering sind, ist die molekulare Pathogenese noch nicht für alle Krankheitsentitäten vollständig bekannt. Insgesamt hat aber in den letzten 20 Jahren die Charakterisierung insbesondere der klassischen monogenetischen periodischen Fiebersyndrome deutliche Fortschritte gemacht. Als zentraler Pathomechanismus hat sich hier eine Störung des Interleukin (IL)-1-Signalwegs herauskristallisiert. In der Konsequenz haben sich in den letzten Jahren neben den klassischen Therapien mit Colchicin, Steroiden oder nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) zunehmend Biologika wie IL-1-Rezeptorantagonisten und TNF-Antagonisten etabliert.

Daten aus randomisierten Studien sind aufgrund der geringen Fallzahlen limitiert. Daher wurden nationale und internationale Register wie das *Eurofever Registry* und das AID-Net-Projekt etabliert, um Daten zu klinischen Charakteristika und Ansprechraten auf verschiedene Medikamente erfassen zu können.

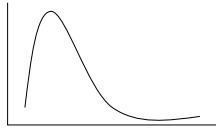
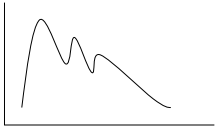
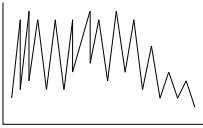
Die Diagnosestellung erfolgt oft erst mit längerer, teils mehrjähriger Latenz im Ausschlussverfahren. Auch andere Erkrankungen, wie zum Beispiel Neoplasien oder Infektionen können zu rekurrenden Fieberschüben führen. An das Vorliegen eines genetisch bedingten Fiebersyndroms sollte insbesondere bei Vorliegen folgender Kriterien gedacht werden:

- Rekurrende Fieberepisoden über mehrere Jahre
- Erstmanifestation in der Kindheit
- Positive Familienanamnese
- Ethnische Zugehörigkeit
- Auftreten charakteristischer Begleitsymptome

Wichtige genetisch bedingte bzw. periodische Fiebersyndrome sind:

- 1 Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)
- 2 Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)
- 3 Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom (TRAPS)
- 4 Zyklische Neutropenie (CN)
- 5 CIAS (*cold-induced autoinflammatory syndrome*) 1-Gen assoziierte Fiebersyndrome (Kryopyrinopathien):
 - Familiäre Kälteurtikaria
 - Muckle-Wells-Syndrom
 - *chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome* (CINCA- bzw. NOMID-Syndrom)
- 6 PFAPA-Syndrom (Periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und zervikaler Lymphadenopathie; keine genetische Ursache bekannt)

Tab. 9.14.1: Differentialdiagnose der drei häufigsten genetisch bedingten Fiebersyndrome (modifiziert nach Timmann 2004, Huemer 2006, ter Haar 2013, Neudorf 2013). Abkürzungen: FMF, familiäres Mittelmeerfieber; HIDS, Hyper-IgD-Syndrom; TRAPS, Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom; CRP, C-reaktives Protein; BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit; SAA, Serum Amyloid A; MEFV, *mediterranean fever*; NSAR, nicht steroidale Antirheumatika.

Erkrankung	FMF	HIDS	TRAPS
Fieberverlauf			
Dauer	1–3 Tage	3–7 Tage	7–21 Tage
Intervall	Wochen bis Monate	4–8 Wochen	Wochen bis Monate
Symptome	Polyserositis (Bauchschmerzen, Thoraxschmerzen, Arthritis)	Zervikale Lymphadenopathie, Bauchschmerzen, Hepatosplenomegalie, Arthritis	Konjunktivitis, periorbitale Ödeme, Myalgien, Arthralgien
Hauterscheinungen	Erysipel-ähnliches Exanthem (untere Extremität)	Makulöses oder makulopapulöses Exanthem	Generalisiertes migratorisches Exanthem
Arthritistyp	Akute Monarthritis eines großen Gelenks	Akute oligoartikuläre Arthritis	seltener
Laborbefunde	Unspezifisch (CRP, BSG, Leukozyten, SAA)	Serum-IgD > 100 IU/l	sTNFR < 1 ng/l
Manifestationsalter	meist 5.–20. Lebensjahr	meist < 1 Jahr	meist 5.–10. Lebensjahr
Gendefekt	MEFV/Pyrin	MVK/Mevalonatkinase	TNFRSF1A/TNF-Rezeptor
Erbgang	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv	autosomal-dominant
Familienanamnese	positiv	positiv	positiv
Abstammung	türkisch, arabisch, jüdisch, armenisch	nordeuropäisch	nordeuropäisch, arabisch, japanisch
Therapie	Colchicin (lebenslange Prophylaxe), Analgetika im Schub, bei Colchicin-Resistenz Steroide, Interferon- α , Anakinra, Etanercept	Steroide, NSAR, Etanercept, Anakinra, ggf. Statine	Glukokortikoide, Anakinra, Etanercept
Komplikationen	Amyloidose (unbehandelt bis 60 %)	Amyloidose-Risiko sehr gering	Amyloidose (10–25 %)

Familiäres Mittelmeerfieber

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist das häufigste genetisch bedingte Fiebersyndrom, es ist charakterisiert durch rezidivierende Fieberschübe mit begleitender Polyserositis. Ursächlich sind autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im MEFV-Gen („mediterranean fever“-Gen) auf Chromosom 16, welches für das immunmodulatorische Protein Pyrin (auch „Marenostrin“ genannt) kodiert. Bislang sind mehr als 50 verschiedene Mutationen bekannt. Pyrin wird u.a. in neutrophilen Granulozyten exprimiert und ist vermutlich an der Herabregulation von proinflammatorischen Mediatoren beteiligt. Nachgewiesen ist z. B. der Einfluss von Pyrin auf die Sekretion von IL-1 β und die Apoptoseregulation. In Übereinstimmung mit diesem Modell liegen im Fieberschub Neutrophilen-Infiltrate in Peritoneal-, Pleura- und Synovialflüssigkeit vor.

Die höchste populationspezifische Mutationsträger-Frequenz von 1:3 bis 1:5 findet sich bei sephardischen Juden, Armeniern, Arabern und Türken.

Die Erstmanifestation der Krankheitsschübe tritt in 90 % der Fälle zwischen dem 5. und 20. Lebensjahr auf. Die Dauer der Fieberepisoden liegt in der Regel zwischen 6 Stunden und 3 Tagen, das Auftreten erfolgt meist spontan, selten ausgelöst durch Faktoren wie Stress oder Infektionen.

Symptome

Das klinische Bild wird geprägt durch die Symptome einer schmerzhaften Polyserositis, wobei in 95 % der Fälle eine Peritonitis mit Beschwerden wie bei einem akuten Abdomen vorliegt. Bei einigen Patienten führt diese Symptomatik bei noch nicht erfolgter FMF-Diagnose zu unnötigen Appendektomien bzw. Laparotomien. Seltener treten im Schub eine Monarthrit eines großen Gelenkes (45–75 %), eine einseitige Pleuritis (30 %), Sakroileitis, Polyarthrit der kleinen Gelenke, Perikarditis, Myalgien oder eine Beteiligung des Skrotums auf. Fakultativ können auch erysipelähnliche Hauteffloreszenzen, bevorzugt an Unterschenkeln und Fußrücken, bestehen.

Diagnostik

Laborchemisch zeigen sich während eines Schubes und in geringerer Ausprägung manchmal auch im Intervall, unspezifische Entzündungszeichen (Erhöhung von C-reaktivem Protein, Serum Amyloid A und anderen Akut-Phase-Proteinen, der Leukozyten und der Blutsenkungsgeschwindigkeit).

Ein diagnostisch wegweisender Labormarker existiert nicht, die Diagnose ist aus der Kombination von klinischem Bild, Familienanamnese, Therapieansprechen und gegebenenfalls Gendiagnostik (insbesondere bei atypischen Verlaufsformen) zu stellen.

Therapie

Die Therapie besteht in der kontinuierlichen, lebenslangen Gabe des Mitosehemmstoffes Colchicin zur Prophylaxe und Milderung der Anfälle sowie zur Verhinderung einer Amyloidose. Die Tagesdosis bei Erwachsenen liegt bei ca. 1 mg (0,5–2 mg), die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoen und Übelkeit, seltener werden reversible Blutbildveränderungen, Myoneuropathien oder Exan-

theme beobachtet. Je nach Quelle ist bei ca. 30–65 % der Patienten eine vollständige bzw. partielle Remission zu erreichen. Zur Therapie eines akuten Schubes ist Colchicin nicht geeignet, hier steht die symptomatische analgetische und antipyretische Behandlung mit NSAID und Morphinderivaten im Vordergrund. Etwa 5–10 % der Patienten sprechen auf Colchicin nicht ausreichend an oder tolerieren dieses aufgrund schwerer Nebenwirkungen nicht. In diesen Fällen kann eine zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden oder eine Therapie mit einem IL-1-Rezeptor-Antagonisten (Anakinra, Canakinumab) bzw. einem TNF-Antagonisten (Etanercept, Infliximab, Adalimumab) versucht werden.

Prognose

Die Hauptkomplikation und bestimmend für die Prognose des familiären Mittelmeerfiebers ist die Entwicklung einer Amyloidose mit führender Beteiligung der Nieren bis hin zum terminalen dialysepflichtigen Nierenversagen. Bei unbehandeltem FMF tritt diese Komplikation bei ca. 60 % der Patienten nach einem Krankheitsverlauf über 40 Jahre auf und war vor der Einführung der Colchicintherapie die häufigste Todesursache.

Hyper-IgD-Syndrom

Das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), auch Mevalonatkinase-Mangel genannt, wurde als solches erstmals 1984 beschrieben, zuvor wurde es als Ätiocholanolonfieber oder als Sonderform des adulten Stillsyndroms bezeichnet.

Es liegt eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im Gen für die Mevalonatkinase (MVK) vor, einem Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese. Durch diese Mutationen ist die Enzymaktivität der Mevalonatkinase auf 1–15 % des Normwertes reduziert, mit einer Tendenz zu jeweils noch niedrigeren Aktivitäten während eines Fieberschubes. Der pathogenetische Zusammenhang zwischen Cholesterinsynthese, Zytokinaktivierung und der klinischen Symptomatik ist noch unbekannt.

Das Auftreten dieser Mutationen wurde bislang hauptsächlich bei Nordeuropäern (v.a. Niederländern und Franzosen) beschrieben. Die geschätzte Mutationsrate bei Niederländern liegt bei ca. 1:65.

Die Erkrankung manifestiert sich bereits in den ersten Lebensjahren (ab dem 6. Lebensmonat) mit rezidivierenden Fieberschüben mit graduellem Temperaturrückgang über 3 bis 7 Tage. Die Häufigkeit der Episoden variiert intra- und interindividuell; sie treten meist alle 4–8 Wochen, spontan oder ausgelöst durch Triggerfaktoren, auf. Mehrfach wurde ein zeitlicher Zusammenhang mit Impfungen beschrieben.

Symptome

Klinisch werden die Fieberschübe in der Regel von einer Lymphadenopathie und abdominalen Schmerzen mit Diarrhoe und Erbrechen begleitet. Darüber hinaus treten häufig Polyarthralgien (80 %), Arthritiden großer Gelenke (68 %), Kopfschmerzen und makulöse oder makulopapulöse Exantheme (80 %) auf. Seltener sind aphthöse Ulzerationen der Mund- und Genitalschleimhaut. Die Haut- und Gelenksymptome persistieren meist über den Rückgang des Fiebers hinaus. Sonographisch imponiert häufig eine Hepatosplenomegalie.

Diagnostik

Labordiagnostisch findet man neben unspezifischen Entzündungszeichen eine Erhöhung des Serum-IgD auf Werte über 100 IU/ml, oft auch eine mäßige Erhöhung des IgA. Zu bedenken ist, dass einerseits gerade bei kleinen Kindern mit HIDS die IgD-Werte oft noch normwertig sind, und dass andererseits auch andere Erkrankungen wie HIV, Neoplasien unter Chemotherapie, FMF und TRAPS mit einer (jedoch meist weniger ausgeprägten) IgD-Erhöhung einhergehen können. Eine erhöhte Ausscheidung von Mevalonsäure im Urin ist oft nur im akuten Schub nachweisbar.

Differentialdiagnostisch ist das HIDS von der Mevalonazidurie abzugrenzen. Hier führen die Mutationen im MVK-Gen zu einer noch ausgeprägteren Einschränkung der Enzymaktivität, was in einer deutlich erhöhten Mevalonsäure-Ausscheidung im Urin und einer zusätzlichen neurologischen Symptomatik resultiert.

Therapie

Eine etablierte Therapie existiert nicht. Individuelle Therapieversuche mit Glukokortikoiden, Colchicin, Immunglobulinen, Ciclosporin A und Thalidomid waren jeweils nur bei einzelnen Patienten erfolgreich. Erste positive Ergebnisse liegen für den TNF-Antagonisten Etanercept, den Lipidsenker Simvastatin sowie für Biologika (Anakinra, Adalimumab, Canakinumab) vor. Diese Studienergebnisse beruhen allerdings auf der Untersuchung sehr kleiner Patientenkollektive und lassen derzeit noch keine Ableitung allgemeingültiger Therapieempfehlungen zu. So lässt sich zwar durch Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) die Zahl der Tage mit Fieber bei manchen Patienten signifikant senken, in anderen Fällen wurden durch Lovastatin hingegen Krankheitssymptome provoziert. Der therapeutische Effekt von NSAR und Steroiden ist bislang noch am besten belegt.

Prognose

Die Prognose des HIDS ist günstig. Die Arthritiden führen nicht zur Gelenkdestruktion und das Auftreten einer Amyloidose wurde nur in seltenen Ausnahmefällen beschrieben. Anzahl und Dauer der Krankheitsschübe nehmen über die Jahre ab.

TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom

Das TNF-Rezeptor-assoziierte periodische Fiebersyndrom (TRAPS), nach dem familiären Mittelmeerfieber das zweithäufigste genetische Fiebersyndrom, wurde erstmalig als „familiar hibernian fever“ bei einer schottisch-irischen Familie beschrieben. Es ist charakterisiert durch lang andauernde Episoden mit wechselnden hochfieberhaften und subfebrilen Temperaturen über Tage bis einige Wochen, typischerweise begleitet von Myalgien, Hauterscheinungen und Augenbeteiligung.

Der zugrunde liegende Gendefekt ist eine autosomal-dominant vererbte Mutation im TNF-Rezeptor-Superfamilie 1A (TNFRSF1A)-Gen auf Chromosom 12. Bislang sind über 40 verschiedene Mutationen bekannt, die vermutlich über eine gestörte Abspaltung des TNF-Rezeptors von der Zelloberfläche zu einer Rezeptoranreicherung und somit zu einer übermäßigen Aktivierung der inflammatorischen TNF-Signalübertragung führen. Im Gegensatz zum FMF und zum HIDS liegt beim TNF-Rezeptor-assoziierten periodischen

Fiebersyndrom keine auffällige ethnische Häufung vor. Mutationen wurden beispielsweise bei Nordeuropäern, Japanern, Arabern und anderen Volksgruppen beschrieben.

Das Alter bei Erstmanifestation ist sehr variabel, liegt jedoch meist zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr.

Symptome

Klinisch imponieren Fieberepisoden mit Myalgien (vermutlich aufgrund einer monozytären Fasziitis), erythematösem Exanthem sowie Konjunktivitis mit schmerzhaften periorbitalen Ödemen. Zum Teil treten auch abdominale Beschwerden und in Einzelfällen eine kutane Vaskulitis oder eine Pannikulitis auf.

Diagnostik

Labordiagnostisch finden sich neben unspezifischen Entzündungszeichen meist (jedoch nicht in allen Fällen) erniedrigte Serumwerte für den löslichen TNF-Rezeptor (sTNFR, < 1 ng/ml), sowie oft leicht erhöhte Werte für IgD (< 100 IU/ml) und IgA.

Therapie

Therapeutisch werden Glukokortikoide in hoher Dosierung eingesetzt, deren Wirkung jedoch einer gewissen Toleranzentwicklung unterliegt. Zur symptomatischen Behandlung werden oft NSAR eingesetzt. Mit Etanercept als kausalem Therapieansatz (TNF-Blockade) kann in vielen Fällen zumindest ein inkomplettes Ansprechen erzielt werden. Anakinra konnte laut Daten des *Eurofever Registry* sogar ein vollständiges Ansprechen in fast 80 % der behandelten Patienten erreichen. Colchicin und Infliximab zeigten sich weniger effektiv.

Prognose

Die Prognose wird vom Auftreten einer Amyloidose bestimmt (in ca. 10–25 % der Fälle), die auch hier vor allem die Nieren, seltener die Leber betrifft. Bei Patienten ohne Amyloidose ist die Lebenserwartung nicht eingeschränkt.

Zyklische Neutropenie

Die zyklische Neutropenie (CN) ist eine seltene Erkrankung, bei der Fieberschübe in zeitlichem Zusammenhang mit periodischen Neutropenie-Phasen auftreten. Aufgrund ihres Pathomechanismus nimmt sie in dieser Auflistung eine Sonderstellung ein und wird vielfach nicht zu den klassischen hereditären Fiebersyndromen gezählt. Zugrunde liegt eine Mutation im ELA-2-Gen, die in 25 % der Fälle autosomal-dominant vererbt wird, in 75 % aber spontan entsteht. ELA-2 codiert für die Neutrophilenelastase, die vermutlich über einen Rückkopplungsmechanismus die Neutrophilenrekrutierung bei inflammatorischen Prozessen und auch die Differenzierung auf Knochenmarkebene kontrolliert.

Symptome

Meist kommt es mit Beginn der frühen Kindheit in sehr regelmäßigen Abständen von 21 Tagen zu schweren Neutropenien von drei- bis zehntägiger Dauer, begleitet von Fieber und variablen Begleitsymptomen wie oralen Ulzera, Gingivitis, Otitis media und Lymphadenopathie. Hierbei handelt es sich im Allgemeinen um Infektionen, die von der phy-

siologischen Keimflora ausgehen. Seltener treten Infektionen durch z. B. *Escherichia coli* und Clostridien mit septischen Komplikationen auf. Weitere fakultative Beschwerden sind Knochen- und Kopfschmerzen, Müdigkeit und Diarrhoen.

Diagnostik

Die Diagnose der zyklischen Neutropenie kann durch wiederholte Bestimmung der Neutrophilenzahl im Blutbild über mehrere Wochen gestellt werden. Während eines Fieberschubes besteht üblicherweise eine schwere Neutropenie ($< 0,2 \times 1000$ Neutrophile/ μl), im symptomfreien Intervall können die Werte normal oder auch leicht erniedrigt sein.

Therapie

Die Therapie besteht in der Gabe von G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) oder GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*), darüber hinaus ist auf eine ausreichende Mundhygiene zu achten.

Prognose

Die Prognose ist, abgesehen von gelegentlich auftretenden septischen Komplikationen, meist günstig. Die Intensität der Symptome nimmt mit der Zeit ab, ein Übergang in eine akute myeloische Leukämie kommt im Gegensatz zur angeborenen chronischen Neutropenie nicht vor.

CIAS1-Gen-assoziierte Fiebersyndrome

Bei diesen auch als Kryopyrinopathien bezeichneten Erkrankungen führen unterschiedliche Mutationen im CIAS1-Gen (CIAS1 kodiert für das Protein *NLR family pyrin domain containing 3* NLR, *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors = NOD-like receptors*) zu verschiedenen Syndromen mit unterschiedlich schweren klinischen Verlaufsformen, deren gemeinsames Merkmal das Auftreten von urtikariellen Exanthenen und episodischen Fieberschüben ist. Therapeutisch werden vor allem Interleukin-1-Antagonisten (Anakinra, Canakinumab) eingesetzt.

■ Familiäre Kälteurtikaria

Wiederkehrende, kurze und selbstlimitierende Episoden von Fieber, Urtikaria, Arthralgien und Konjunktivitis, ausgelöst durch vorangehende Kälteexposition. Erstmanifestation meist im frühen Säuglingsalter.

■ Muckle-Wells-Syndrom

Fieberschübe assoziiert mit Hautsymptomen, Gelenkbeteiligung, audiologischen (bis hin zur progressiven sensorischen Taubheit) und ophthalmologischen Symptomen. Häufiges Auftreten einer Amyloidose.

■ CINCA-Syndrom (Synonym: NOMID, *neonatal onset multisystem inflammatory disease*)

Meist von Geburt an bestehendes urtikarielles Exanthem, in ca. 50 % der Fälle faziale Dismorphien. Es kommen artikuläre Symptome bis hin zur destruktiven Arthropathie vor. Im Verlauf sensorische Taubheit und Blindheit durch Papillenödem möglich. Bei fast allen Patienten zeigt sich eine chronische aseptische Meningitis mit starken Kopfschmerzen, in Einzelfällen auch Lähmungen und Epilepsie.

PFAPA-Syndrom

Der Name PFAPA-Syndrom steht für die bei diesem Syndrom führenden klinischen Symptome „periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und zervikaler Lymphadenopathie“. Im Rahmen dieser Aufstellung nimmt dieses Krankheitsbild insofern eine Sonderstellung ein, als hier keine genetische Ursache vorliegt bzw. zumindest keine solche bekannt ist. Die Erkrankung wurde 1987 erstmals beschrieben, sie verläuft meist eher milde und kommt weltweit vor.

Die Erstmanifestation erfolgt meist vor dem 5. Lebensjahr mit Fieberepisoden über 3 bis 5 Tage in Abständen von 4 Wochen (z. T. auch bis zu 8 Wochen). Im Intervall ist der Allgemeinzustand normalisiert, die Kinder zeigen keine Wachstums- oder Entwicklungsverzögerung.

Symptome

Die häufigsten Symptome sind eine aphthöse Stomatitis (70 %), Pharyngitis (72 %), zervikale Lymphadenopathie (12 %) sowie Gelenkschmerzen (10–15 %).

Diagnostik

Die Diagnose des PFAPA-Syndroms ist immer eine Ausschlussdiagnose und sollte auch im Verlauf immer wieder überprüft werden, da bei einigen Patienten im Verlauf spezifische Symptome auftreten, die auf das Vorliegen einer anderen, mit rezidivierendem Fieber einhergehenden Grunderkrankung (z. B. juvenile Polyarthrit oder chronisch entzündliche Darmerkrankung) hinweisen.

Therapie

Therapeutisch werden mit sehr guten Ansprechraten Glukokortikoide eingesetzt, die allerdings neben den Fieberschüben bei manchen Patienten auch die freien Intervalle zu verkürzen scheinen. Eine langfristige Besserung kann bei 30 % der Patienten mit dem Antihistaminikum Cimetidin erreicht werden. Bei therapierefraktären Verläufen wird auch eine Tonsillektomie erwogen. Dieses Vorgehen ist aufgrund der derzeitigen Datenlage jedoch umstritten. Einzelne Berichte liegen auch zur Effektivität von Colchicin und Anakinra vor.

Prognose

Die Prognose ist sehr gut, nach einer mittleren Krankheitsdauer von 4,5 Jahren sistieren die Schübe in 30 % der Fälle vollständig oder nehmen an Intensität deutlich ab.

Literatur

- Haas D, Hoffmann GF. *Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome*. Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 13.
- Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B et al. *Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia*. Blood 2006; 109: 1817–1824.
- Huemer C, Huemer M. *Genetische Fiebersyndrome*. Z Rheumatol 2006; 65: 595–603.
- Kötter I, Schedel J, Kümmerle-Deschner JB. *Periodische Fiebersyndrome/autoinflammatorische Syndrome*. Z Rheumatol 2009; 68: 137–149.
- Lierl M. *Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist*. Allergy 2007; 62: 1349–1358.

Neudorf U, Lainka E, Kallinich T et al. *Genetische Fiebersyndrome*. Z Rheumatol 2013; 72: 332–338.

ter Haar N, Lachmann H, Özen S et al. *Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review*. Ann Rheum Dis 2013; 72: 678–685.

Timmann C, Schumacher J, Lamprecht P et al. *Genetisch bedingte Fiebersyndrome – Klinik, Genetik, Diagnose und Therapie*. Dt Ärztebl 2004; 48: 3262–3266.

9.15 Emerging Infectious Diseases

Jedes Jahr werden neue humanpathogene infektiöse Erreger identifiziert. Man bezeichnet die von diesen Erregern hervorgerufenen Erkrankungen als *Emerging Infectious Diseases* (EID). Darunter versteht man im Einzelnen:

- Das Auftreten einer neuartigen Erkrankung durch einen bisher nicht als humanpathogen bekannten Erreger, z. B. HIV, SARS-Coronavirus, MERS-Coronavirus und das Alkhurma Virus.
- Die Mutation bzw. Rekombination eines bekannten Erregers, die zu einer neuen Erkrankungsform führt, beispielsweise aviäre Influenza oder das Influenza H1N1-Virus.
- Das Auftreten einer Erkrankung in einer bisher nicht für diese Infektion endemischen Region durch Import eines Erregers: z. B. die Ausbreitung des West-Nil Virus und des Affenpockenvirus auf den amerikanischen Kontinent, Zika Virus in Lateinamerika, Dengue-Fieber in Europa, Krim-Kongo hämorrhagisches Fieber in Spanien.

Von einer *Re-Emerging Infection* spricht man, wenn die Häufigkeit einer Erkrankung wieder zunimmt, z. B. Tuberkulose oder Schlafkrankheit.

Infektionen sind wichtige Trigger der biologischen Evolution, das menschliche Genom ist von der Anpassung auf infektiöse Erreger geprägt. Rickettsien-ähnliche Mikroorganismen, die nach und nach zu obligaten intrazellulären Symbionten wurden, gelten als Vorläufer der Mitochondrien. Der evolutionäre Vorteil der Entwicklung verschiedener Geschlechter bei Organismen wird darauf zurückgeführt, dass zwei- oder mehrgeschlechtliche Organismen anpassungsfähiger sind als eingeschlechtliche, was im Besonderen für die Anpassung an infektiöse Erreger gilt. Zeugnis dafür, dass sich der *Homo sapiens* seit langer Zeit auf die Bedrohung durch infektiöse Erreger einstellen musste, ist auch die Konservierung von Mutationen im Genom exponierter Menschenpopulationen, die die Entwicklung infektiöser Erreger hemmen. Bei Menschen aus malariaendemischen Regionen blieben diese Mutationen teilweise erhalten, weil eine Heterozygotie dieser Mutationen einen Schutz gegen letale Malariaverläufe vermittelt: Sichelzellanämie, Thalassämie, Glukose-6-Dehydrogenase-Mangel, Duffy-Antigen-Defizienz und andere Hämoglobinanomalien.

Begünstigende Faktoren

Sowohl lokale Faktoren am Ursprungsort einer Epidemie als auch globale Faktoren können zur Ausbreitung einer Infektion beitragen. Das Überspringen eines normalerweise zoonotischen Infektionserregers auf den Menschen wird begünstigt durch:

- die zunehmende Annäherung des Menschen an zoonotische Infektionsherde, z. B. durch Siedlung in der Nähe von Urwäldern,
- die Veränderung des Habitats definitiver Wirte von Zoonosen und deren Vektoren, durch die Vertreibung von Wildtieren in die Nähe menschlicher Siedlungen, z. B. durch Rodung von Urwaldgebieten,
- besondere lokale Ernährungsgewohnheiten: In vielen afrikanischen Regionen stehen (häufig im Urwald) gejagte Tiere auf dem Speiseplan („bushmeat“), z. B. Affen. In Asien trugen aller Wahrscheinlichkeit nach besondere Essgewohnheiten (Verzehr von Zibetkatzen) zur Übertragung des Erregers des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS-Coronavirus) bei. Auch Fledermäuse, die das Reservoir für Ebola- und Marburg-Viren darstellen, werden verzehrt und spielen bei der Übertragung eine Rolle. Der Verzehr von rohem Fisch (Sushi, Sashimi) und Fleisch fördert Parasitosen wie Anisakiasis, Leberegelinfektionen, Trichinosen und andere. Durch engen Kontakt mit Kamelen oder Verzehr von Kamelfleisch kann das „middle east respiratory syndrome coronavirus“ (MERS-CoV) übertragen werden.
- Neue Methoden der Viehhaltung in der Nahrungsmittelindustrie (Verfütterung von Kadavermehl) wurden für die Zunahme der bovinen spongiosen Enzephalitis (BSE) beim Rind und der varianten Creutzfeld-Jakob-Krankheit beim Menschen verantwortlich gemacht.

Die Ausbreitung von derartigen Infektionen kann durch folgende Faktoren begünstigt werden:

- Die globale Erwärmung, die zur Ausbreitung von Vektorpopulationen (insbesondere Arthropoden) in vormals nichtendemische Regionen beiträgt.
- Urbanisierung und Maßnahmen, die ein Habitat für bestimmte Vektoren schaffen: Die Vermehrung der ägyptischen Tigermücke (*Aedes aegypti*) wird durch die zunehmende Urbanisierung in Entwicklungsländern gefördert. Der Bau von Staudämmen trägt zur Ausbreitung der Bilharziose bei.
- Bevölkerungszuwachs, internationale Migration, Urbanisierung, Krieg und Flucht begünstigen die Ausbreitung von Infektionen: Die Wiederausbreitung der Schlafkrankheit und anderer Infektionserkrankungen in Afrika ist charakteristischerweise mit kriegerischen Auseinandersetzungen assoziiert. Ein weltweit zu beobachtendes Phänomen ist auch die hierdurch bedingte Zunahme der Tuberkulose.
- Verhaltensänderungen des Menschen können ebenfalls zur Verbreitung von Erkrankungen beitragen. Auch bei der Entstehung und dem Verlauf der HIV-Epidemie spielten Mobilität, Urbanisierung und soziale Faktoren eine wichtige Rolle. Die weltweite Zunahme der Zahl der (u. a. durch HIV) immunsupprimierten Menschen kann weiteren Infektionen den Weg ebnen.
- Der breite Zugang zum modernen Transportmittel Flugzeug führt zur schnellen Beförderung und Ausbreitung von Infektionserregern. Dies wurde insbesondere bei der SARS (*severe acute respiratory syndrome*) Pandemie 2002/2003 und der Ebola-Epidemie 2013–2016 deutlich.
- Vereinzelt werden Infektionserreger auch absichtlich verbreitet, wie z. B. bei dem postalischen Versand von *Bacillus anthracis* in den USA oder bei bioterroristischen Angriffen.

Bekämpfung

Zur Überwachung und Bekämpfung dieser neuen Bedrohung müssen daher folgende Möglichkeiten genutzt/umgesetzt werden:

- Wachsamkeit für neue bzw. bisher unbekannte Infektionserkrankungen. Dr. Carlo Urbani erkannte in Hanoi die Besonderheit und das Potential von SARS. Die Erkrankung kostete ihn das Leben.
- Die rasche und konsequente, aber auch adäquate Isolierung und Quarantäne von Patienten und Kontakten bzw. Verdachtsfällen.
- Die Entwicklung von effektiven Impfstoffen.
- Die rasche weltweite Kommunikation von Daten ist durch die Etablierung internationaler elektronischer Netzwerke möglich geworden und konnte erheblich zur Kontrolle von Epidemien beitragen. Bei SARS hat der rückhaltlose elektronische Informationsaustausch zwischen virologischen Institutionen zur Identifikation des Virus innerhalb weniger Monate geführt.
- Institutionell etablierte Präventionsmaßnahmen wie Fleischbeschau, Lebensmittelüberwachung, veterinärmedizinische Maßnahmen, Aufklärungsprogramme zur Bekämpfung von verhaltensbedingten Infektionen (z. B. Geschlechtskrankheiten), Vektorbekämpfung und internationale Surveillance-Netzwerke werden weiterhin eine wichtige Rolle spielen.
- Vorausschauende Untersuchung von möglichen Reservoirs und Vektoren auf Infektionserkrankungen, die das Potential für menschliche Infektionen haben. So werden beispielsweise weltweit umfangreiche Untersuchungen an Fledermäusen und Mückenpopulationen durchgeführt. Die Erkenntnisse können für die Früherkennung und zur Vorbeugung von Epidemien verwendet werden.
- Aufbau von funktionierenden Gesundheitssystemen in betroffenen Endemiegebieten.
- Etablierung von geeigneten internationalen Infektionsüberwachungs-Netzwerken und mobilen Expertengruppen für die Bekämpfung von entsprechenden Ausbrüchen (z. B. das *Global Outbreak Alert and Response Network* (GOARN) der Weltgesundheitsorganisation WHO).

Wachsamkeit bei typischen klinischen Krankheitsbildern

Für die Identifizierung einer *Emerging Infection* ist es entscheidend, daran zu denken, dass man es bei einem Patienten mit einem unklaren Krankheitsbild mit einer neuen Erkrankung zu tun haben könnte. Nur wenn die entsprechende Diagnostik veranlasst wird, können neue oder in einer Region bislang nicht aufgetretene Infektionen identifiziert werden. Tropische, besonders hochinfektiöse und/oder hochletale Erreger müssen schnellstmöglich erkannt werden, um Ausbrüche zu verhindern.

- Influenzaepidemien, SARS oder MERS-CoV manifestieren sich als Atemwegserkrankung. Ebenfalls als pulmonales Syndrom äußert sich das durch das 1993 charakterisierte „sin nombre“ („namenloses“) Hantavirus bedingte pulmonale Hantavirus Syndrom in Amerika.

- Bei vielen anderen gefährlichen Infektionen handelt es sich um „arthropod-borne“, d. h. durch Arthropoden übertragene Virose (= Arbovirose), die sich z. B. durch ein hämorrhagisches Fieber, eine Meningoenzephalitis oder eine Arthritis äußern. Sie werden u. a. durch Viren der Familien Bunyaviridae und Flaviviridae hervorgerufen.
- Arbovirale Meningoenzephalitiden müssen insbesondere von der in vielen tropischen Regionen endemischen Tollwutinfektion und von bakteriellen Meningitiden abgegrenzt werden. Von der Schlafkrankheit unterscheiden sie sich durch ihren akut enzephalitischen Verlauf.
- An eine arbovirale Arthritis sollte man insbesondere bei akutem Auftreten innerhalb von 21 Tagen nach Rückkehr aus einer endemischen Region denken. Vorübergehende Glieder- und Gelenkschmerzen treten z. B. bei klassischem Dengue-Fieber, Zika und Chikungunya-Fieber auf. Autochtone Chikungunya Virusinfektionen treten seit einigen Jahren auch in Südeuropa auf, wobei schwere arthritischen Beschwerden typisch sind, die auch über Monate bis Jahre persistieren können. Eine ähnliche Symptomatik kann bei der in Australien und Ozeanien endemischen Ross-River-Infektion (epidemische Polyarthritiden) auftreten, während bei der in Ostafrika endemisch-epidemisch auftretenden O’Nyong-nyong Virusinfektion die Arthritis selten persistiert. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind andere virale oder reaktive Arthritiden.

Beispiele für Emerging Infectious Diseases

Naturgemäß haben die Gesundheitssysteme der betroffenen Regionen mit Ausbrüchen von *Emerging Infections* keine Erfahrung und sind auf diese nicht vorbereitet, so dass die Erkennung und Eindämmung dieser Infektionen eine große Herausforderung darstellt. Wichtige Beispiele aus der Vergangenheit sind die HIV-Epidemie in den 1980er Jahren, sowie die SARS-Epidemie, bei der 2002/2003 ein bis dato unbekanntes Coronavirus das schwere akute respiratorische Syndrom (SARS) verursachte. Beginnend in Südchina machte die Epidemie deutlich, wie schnell sich Erreger mit dem weltweiten Reiseverkehr ausbreiten können. Innerhalb weniger Monate waren mehr als 8000 Krankheitsfälle in 37 Ländern aufgetreten, fast 10 % der Patienten verstarben.

2003 gelangten aus Afrika mit importierten Haustieren (Gambiaratten, *Cricetomys gambianus*) die Affenpocken in die USA und verursachten einen kleineren Ausbruch. Auch Influenzaviren bergen ein erhebliches Potenzial für Epidemien; die 1918 grassierende Spanische Grippe forderte mehr Menschenleben als die kriegerischen Handlungen des Ersten Weltkriegs.

Besonders gefürchtet wird die Rekombination zwischen hochinfektösen und für Geflügel oft letalen Vogelgrippeviren (z. B. H5N1) und menschlichen Influenzaviren. Die geographische Verbreitung der Infektion erfolgt besonders durch den Flug von infizierten Zugvögeln. Humane Infektionen treten überwiegend dort auf, wo Menschen auf engstem Raum mit Vögeln zusammenleben. Bisher verliefen menschliche Infektionen durch H5N1 meist letal, direkte Mensch-zu-Mensch Infektionen wurden jedoch nur in Ausnahmefällen beobachtet.

Im Folgenden werden einige derzeit aktuelle *Emerging Infectious Diseases* dargestellt.

I. Dengue Virus

Dengue-Fieber gilt als die bedeutendste und sich am schnellsten ausbreitende Arbovirose der Welt und ist bereits in weiten Teilen der Tropen und Subtropen verbreitet; etwa 3,9 Milliarden Menschen in 128 Ländern leben in Dengue-Endemiegebieten. Nach Angaben der WHO hat sich die Zahl der Erkrankungen von 2000 bis 2010 ungefähr verdoppelt. Man schätzt, dass bis zu 390 Millionen Infektionen jährlich auftreten, von denen allerdings nur etwa 96 Millionen symptomatisch verlaufen. Schwere Verläufe werden vor allem bei Kindern in Endemiegebieten beobachtet. Die wichtigsten Überträger des Dengue Virus sind vor allem *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* Mücken, die in den Tropen und Subtropen weit verbreitet sind. *Aedes albopictus* ist auch in Europa endemisch, Ausbrüche sind dokumentiert. Im Jahr 2010 traten erste autochthone Fälle in Südfrankreich und in Kroatien auf, 2012 kam es zu einem Ausbruch auf Madeira (Portugal) mit über 2000 Fällen. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 956 importierte Dengue-Fälle gemeldet, wobei fast die Hälfte der Fälle in Thailand und Indonesien erworben wurde.

Das Denguevirus ist ein Flavivirus mit vier Serotypen (DENV-1 bis DENV-4), wobei eine Infektion mit einem der 4 Serotypen eine Immunität gegen den betreffenden Serotyp, jedoch nicht gegen die anderen 3 Serotypen vermittelt. Das Risiko für schwere Verläufe scheint bei Folgeinfektionen mit den verbleibenden Serotypen zu steigen.

Klinisches Bild, Diagnose und Management

Anders als bei Zika- und West-Nil Virus Infektionen verläuft die Mehrzahl der Dengue Virusinfektionen bei Erwachsenen symptomatisch. Nach einer Inkubationszeit von 3–14 Tagen tritt eine akut fieberhafte Erkrankung mit Kopfschmerzen, retroorbitalen Schmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen und Exanthem auf. Nach 5–7 Tagen fällt das Fieber normalerweise wieder ab, ein Teil der Patienten zeigt allerdings einen biphasischen Verlauf mit einer erneuten kürzeren Fieberepisode. Schwere Verläufe mit Komplikationen treten in weniger als 5 % der Fälle als Dengue-hämorrhagisches Fieber (DHF) oder Dengue-Schock Syndrom (DSS) auf. Diese sind durch eine erhöhte vaskuläre Permeabilität mit intravasalem Flüssigkeitsverlust, eventuell mit hypovolämischem Schock, durch Blutungskomplikationen sowie in der Folge häufig Organversagen gekennzeichnet. Labordiagnostisch zeigt sich typischerweise ein mäßiger Transaminasenanstieg sowie Thrombozytopenie und Lymphopenie. Die Diagnose erfolgt mittels PCR aus dem Blut oder durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern oder dem NS1 (*nonstructural protein 1*) Antigen. Schnellteste mit guter Sensitivität und Spezifität stehen zur Verfügung.

Eine spezifische Therapie existiert nicht, so dass eine optimale supportive Therapie von zentraler Bedeutung ist. Acetylsalicylsäure und andere Medikamente, die die Blutgerinnung beeinflussen, müssen vermieden werden. Seit 2016 steht ein rekombinant hergestellter tetravalenter Impfstoff für Personen im Alter von 9–45 Jahren in Endemiegebieten zur Verfügung. Der Impfstoff ist in der Reisemedizin nicht zugelassen, da in Niedrigendemiegebieten ein Anstieg von schweren Dengue-Fieverläufen befürchtet wird.

II. Zika Virus

Ein wichtiges und aktuelles Beispiel ist die Zika Virus Epidemie in Lateinamerika, die 2015 in Brasilien begann, und sich in der Folge auf dem amerikanischen Kontinent ausgedehnt

hat. Wie das Gelbfieber-, das West-Nil- und das Dengue Virus gehört das Zika Virus zu den Flaviviren.

Nachdem das Virus erstmals 1947 in Uganda isoliert wurde, wurde über Jahrzehnte lediglich von Einzelfällen in Afrika und Asien berichtet. Zu einem ersten größeren Ausbruch kam es 2007 auf den Yap-Inseln (Mikronesien), bei dem mit über 5000 Infizierten mehr als die Hälfte der Bevölkerung betroffen war. Ein weiterer, größerer Ausbruch mit etwa 32 000 Infektionen war 2013/2014 in Französisch-Polynesien zu verzeichnen. Im Mai 2015 wurden erste Fälle aus Brasilien berichtet. In der Folge breitete sich die Epidemie in über 70 Länder aus, darunter fast alle Länder in Süd- und Mittelamerika, sowie der Südosten der USA. In Afrika zirkuliert das Zika Virus im sylvatischen Zyklus zwischen verschiedenen Überträgermücken und Affen im Regenwald. Bei sporadisch vorkommenden menschlichen Infektionen im Rahmen des sylvatischen Zyklus kann es in der Folge in urbanen Umgebungen zu größeren Epidemien kommen. Dabei spielt vor allem die ägyptische Tigermücke (*Aedes aegypti*) als Überträger eine wichtige Rolle, aber auch andere *Aedes* Arten, u. a. die asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*) können das Zika Virus übertragen (siehe Abb. 9.15.1). Ähnliche Transmissionszyklen sind auch für das Gelbfieber-, Chikungunya- und das Dengue Virus beschrieben. Aufgrund der weiten Verbreitung der Überträgermücken ist eine weitere Ausbreitung des Zika Virus zu erwarten.

Klinisches Bild, Diagnose und Management

Die Mehrzahl der Zika Virusinfektionen verläuft asymptomatisch, ansonsten ist der klinische Verlauf generell mild (Inkubationszeit 3–12 Tage) mit Fieber, Konjunktivitis, makulopapulösem Exanthem, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen. Des Weiteren wird ein Zusammenhang mit dem Auftreten eines Guillian-Barré Syndroms und anderen neurologischen Komplikationen vermutet.

Im Rahmen der aktuellen Epidemie zeigte sich, dass Infektionen während der Schwangerschaft Hirnfehlbildungen mit Mikrozephalie der Kinder im Mutterleib verursachen können. Tausende Kinder mit Mikrozephalie wurden in den betroffenen Ländern geboren; Schwangeren und Frauen, die eine Schwangerschaft planen, wird daher von Reisen in Endemiegebiete abgeraten. Eine sexuelle Übertragung ist möglich, eine Virusausscheidung über mindestens 2 Monate nach Infektion wurde beschrieben. Paaren, bei denen sich einer der Partner in einem Endemiegebiet aufgehalten hat, wird geraten mit einer Schwangerschaft bis 6 Monate nach Rückkehr zu warten. Schwangere, deren Partner sich in einem Endemiegebiet aufgehalten haben, sollten bis zum Ende der Schwangerschaft „Safer Sex“ praktizieren. Eine kausale Therapie oder eine Impfung stehen nicht zur Verfügung, so dass ein effektiver Mückenschutz bzw. die Vektorkontrolle in den betroffenen Gebieten von zentraler Bedeutung sind. Die Diagnose erfolgt in der Frühphase mittels PCR aus dem Blut (etwa bis zum 7. Tag nach Symptombeginn), danach erfolgt die Diagnose mittels PCR aus Urin (bis Tag 28 nach Symptombeginn) oder durch serologische Tests.

III. Gelbfieber

Gelbfieber ist in Afrika und Südamerika verbreitet, vor allem in Afrika kommt es immer wieder zu größeren Ausbrüchen. Weltweit werden pro Jahr laut WHO bis zu 200 000 Erkrankungsfälle geschätzt, wovon etwa 30 000 bis 60 000 Betroffene sterben. Gelbfieber

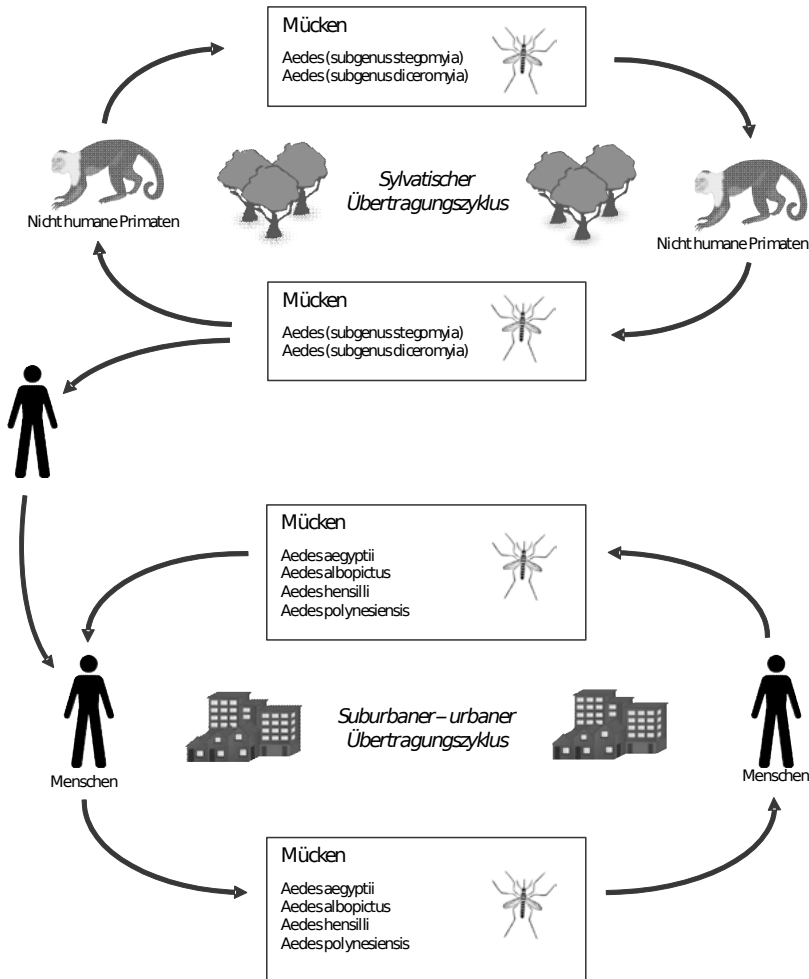


Abb. 9.15.1: Transmissionszyklus für das Zika Virus (nach Petersen et al. NEJM 2016).

wird durch verschiedene Mückenarten übertragen, wobei der Übertragungszyklus des Virus vorwiegend im Tierreich stattfindet. Das Virus zirkuliert im Regenwald im sogenannten sylvatischen Zyklus zwischen Mücken (hier vor allem *Aedes africanus*) und zahlreichen Affenarten, die nur selten erkranken, das Virus aber weitergeben können. Infiziert sich ein Mensch im Regenwald, kann das Virus in der Folge durch Übertragung durch *Aedes aegypti* größere Ausbrüche von urbanem Gelbfieber (urbaner Zyklus) verursachen.

Von Dezember 2015 bis September 2016 kam es in Angola zu einem Gelbfieber-Ausbruch mit über 4000 Infektionen und, davon ausgehend, über 2500 Fällen in der Demokratischen Republik Kongo. Durch intensive Surveillance- und Infektionskontrollmaßnahmen mit umfangreichen Impfprogrammen und Maßnahmen zur Vektorkontrolle konnte der

Ausbruch schließlich eingedämmt werden. Im Rahmen der aktuellen Epidemie sind mit Gelbfieber infizierte Personen in eine Reihe von Ländern ausgereist, unter anderem nach Asien, wo Gelbfieber bisher nicht beobachtet wurde. Die Überträgermücke *Aedes aegypti* ist in vielen dicht besiedelten Regionen Asiens weit verbreitet, so dass eine mögliche Einschleppung mit größeren Ausbrüchen befürchtet wird. Da der Mensch für die Aufrechterhaltung des Infektionszyklus nicht erforderlich ist, kann die Infektion durch Impfkampagnen und Surveillance menschlicher Infektionen allein nicht ausgerottet werden.

Klinisches Bild, Diagnose und Management

Der klinische Verlauf ist sehr variabel, wobei die Mehrzahl der Infektionen asymptomatisch verläuft. Bei symptomatischen Verläufen kommt es nach einer Inkubationszeit von 3–6 Tagen zu einer akuten fieberhaften Erkrankung mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Übelkeit, gegebenenfalls mit Erbrechen. Dabei kann sich eine relative Bradykardie zeigen. Bei der Mehrzahl der Patienten tritt nach einigen Tagen eine klinische Besserung ein, bei etwa 15 % der Patienten entwickelt sich jedoch eine zweite Krankheitsphase (auch als toxische Phase bezeichnet), in der häufig Komplikationen wie Hepatitis mit schweren Gerinnungsstörungen und Blutungen auftreten. Die Diagnose erfolgt mittels PCR aus dem Blut. Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung, so dass die supportive Therapie von zentraler Bedeutung ist. Es steht eine sichere und hoch wirksame Lebendimpfung zur Verfügung, die einen lebenslangen Schutz vermittelt. Die Durchführung der Gelbfieber-Impfungen erfolgt ausschließlich in den von den Gesundheitsministerien der Länder zugelassenen Impfstellen (siehe auch Kap. 9.29).

IV. West-Nil Virus

Das West-Nil Virus ist ein Flavivirus, das hauptsächlich Vögel infiziert, aber über verschiedene Mückenarten (u. a. *Culex*, *Aedes*) auch auf den Menschen und eine Reihe von Säugetieren übertragen werden kann. Das West-Nil Virus wurde erstmals 1937 in Uganda isoliert, 1999 traten die ersten Fälle in New York City auf. Nachdem im Central Park verendete Vögel auffielen, kam es zu einer Häufung von (vor allem älteren) Patienten mit Enzephalitis. Inzwischen ist das Virus in weiten Teilen der USA endemisch, im Jahr 2012 wurden fast 3000 Fälle gemeldet. In Europa kommt es ebenfalls zu saisonalen Ausbrüchen. Im Jahr 2016 wurden in Europa 225 Fälle gemeldet, die meisten Fälle traten in Rumänien (93 Fälle) und Italien (76 Fälle) auf. Das West-Nil Virus gehört heute zu den am weitesten verbreiteten Arbovirosen, wobei eine hohe Dunkelziffer vermutet wird.

Klinisches Bild, Diagnose und Management

Die typische Inkubationszeit beträgt 2–14 Tage. Auch bei dem West-Nil Virus verläuft die Mehrzahl der Infektionen asymptomatisch. Bei etwa einem Viertel der Infizierten entwickelt sich ein fieberhaftes, grippeähnliches Krankheitsbild, mit Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, Lymphadenopathie und gegebenenfalls Exanthem, das etwa 3–6 Tage andauert. Bei etwa einer von 150 infizierten Personen entwickelt sich eine schwere neuroinvasive Erkrankung mit Meningitis bzw. Enzephalitis. Symptome können u. a. Bewusstseinsstörungen, Lähmungen, extrapyramidale Störungen, Sehstörungen oder auch Krampfanfälle sein. Bei Patienten mit Enzephalitis liegt die Letalität bei etwa einem Drittel, ein großer Teil der restlichen Patienten muss mit Spätfolgen rechnen. Ansonsten heilt

die Erkrankung in der Regel folgenlos aus. Die Diagnose erfolgt mittels PCR oder serologischer Tests aus Blut oder Liquor. Eine spezifische Therapie existiert nicht, so dass auch hier die symptomatische Therapie im Vordergrund steht.

V. Chikungunya Virus

Der Name Chikungunya kommt aus der Makonde Sprache in Tansania und bedeutet „das was sich aufkrümmt“, was auf die kennzeichnenden Symptome, nämlich schwere Gelenk- und Muskelschmerzen, hinweist. Das Virus wurde erstmals 1953 während einer Epidemie in Tansania isoliert. Chikungunya gehört zu der Gattung der Alphaviren und ist in vielen asiatischen und afrikanischen Ländern verbreitet. Die Erkrankung wird über verschiedene Aedes Mücken übertragen, hauptsächlich *A. aegypti* und *A. albopictus*. Im Jahr 2013 verbreitete sich das Virus auf den Karibik-Inseln, in der Folge auch in Nord-, Zentral- und Südamerika. In Europa sind bisher Übertragungen aus Italien (über 200 Infektionen in 2017) und Frankreich, fraglich auch in Spanien, nachgewiesen worden. Im Jahr 2016 wurde das Chikungunya-Fieber laut Robert-Koch Institut bei 74 Reiserückkehrern in Deutschland diagnostiziert.

Klinisches Bild, Diagnose und Management

Nach einer Inkubationszeit von 4–7 Tagen kommt es zu einem akuten hochfieberhaften Infekt. Häufig wird ein sattelförmiger Fieberverlauf beobachtet, mit einer erneuten Fieberphase nach einem initialen Fieberabfall an Tag 3–4. Begleitend treten Kopf- und Muskelschmerzen, sowie häufig ein makulopapulöses Exanthem auf, was eine Abgrenzung zu Dengue Virusinfektionen erschweren kann. Charakteristisch sind die starken und anhaltenden Gelenkschmerzen, vor allem der kleinen Gelenke (Fuß-, Knöchel-, Hand- und Fingergelenke). Typisch ist dabei ein symmetrischer Gelenkbefall mit deutlichen Entzündungszeichen. Die Gelenkbeschwerden persistieren oft für Monate oder sogar Jahre. Schwere Verläufe und Todesfälle sind selten und kommen vor allem bei älteren Personen und schweren Komorbiditäten vor. Der klinische Verdacht ergibt sich bei der Kombination aus Fieber und ausgeprägten Arthralgien in Endemiegebieten. In der frühen Krankheitsphase erfolgt die Diagnose mittels PCR aus dem Blut, danach serologisch durch den Nachweis spezifischer Antikörper. Eine spezifische antivirale Therapie existiert nicht. Es erfolgt eine symptomatische Therapie mit nicht steroidalene Antirheumatika, die bei persistierenden Gelenkschmerzen zum Teil über längere Zeit erforderlich sind.

Literatur

Bhatt S, Gething PW, Brady OJ et al. *The global distribution and burden of dengue*. Nature 2013; 496: 504–507.

WHO. *Dengue – Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009*.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44188/1/9789241547871_eng.pdf

Monath TP, Vasconcelos PF. *Yellow fever*. J Clin Virol 2015; 64: 160–173.

Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM et al. *Zika Virus*. N Engl J Med 2016; 374: 1552–1563.

Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA et al. *Zika Virus and Birth Defects – Reviewing the Evidence for Causality*. N Engl J Med 2016; 374: 1981–1987.

Rizzoli A, Jiménez-Clavero MA, Barzon L et al. *The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities*. Euro Surveill 2015; 20: 21135.

Weaver SC, Lecuit M. *Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease*. N Engl J Med 2015; 372: 1231–1239.

9.16 Hochkontagiöse, hochpathogene Erkrankungen

Die hohe Geschwindigkeit, mit der sich Infektionen angesichts der weltweiten Mobilität der Menschen verbreiten können, wurde bei der Ebola-Epidemie deutlich, die Ende 2013 in Guinea ihren Ausgang nahm. Nachdem das Virus im Jahre 1976 etwa zeitgleich im Sudan und in Zaire entdeckt wurde, sind in den darauf folgenden Jahrzehnten regelmäßig kleinere Epidemien in äquatorialafrikanischen Ländern aufgetreten. Diese waren jedoch stets regional begrenzt und die Infektionsketten konnten meist innerhalb einiger Wochen unterbrochen werden. Hauptstädte oder wichtige Verkehrsknotenpunkte waren bis zu diesem Zeitpunkt nicht betroffen. Wesentliche Fortschritte in der Therapie oder Prävention (z. B. Impfungen) konnten in den langen Jahren der lokal begrenzten Epidemien nicht erreicht werden.

Bei dem Ausbruch 2013–2016 hat sich jedoch, ausgehend von den ersten Fällen in Guinea, eine weltweite Epidemie mit mehr als 28 000 Infizierten und mehr als 11 000 Todesopfern entwickelt.

Wichtige Ursachen der epidemischen Ausbreitung in Westafrika waren:

- Überforderung überlasteter/unterentwickelter Gesundheitssysteme
- Mangelnde Kenntnis der Bevölkerung über die Verbreitung der Infektion
- Fehlen von Infektionsschutzkonzepten und Materialien (z. B. persönliche Schutzausrüstung).
- Verspätete und unzureichend koordinierte internationale Hilfe

Erneut wurde deutlich, dass die Kenntnis der Reservoirs und deren Verbreitungsgebiete, Übertragungsmodalitäten, sowie die Möglichkeiten zur Prävention und Therapie dieser lebensbedrohlichen Infektionserreger zur Verhinderung bzw. rechtzeitigen Eindämmung zukünftiger Epidemien essentiell ist.

Erkrankungen durch hochpathogene Erreger bezeichnen Infektionen, die

- von Mensch zu Mensch übertragbar sind,
- eine schwere Erkrankung mit hoher Letalität hervorrufen,
- eine schwerwiegende Gefahr für die Mitarbeiter der medizinischen Versorgungseinrichtungen und die Allgemeinheit darstellen, und die
- spezifische seuchenhygienische Maßnahmen erfordern.

Erreger für diese Erkrankungen sind in Deutschland bisher nicht endemisch und werden entweder aus dem tropischen Ausland importiert oder aus Laboratorien (z. B. durch Laborunfälle) freigesetzt. Es werden dabei Erreger mit deutlich unterschiedlichen Übertra-

gungsmodalitäten, klinischen Syndromen und Sterblichkeitsraten zusammengefasst, wobei keine einheitliche Definition existiert.

Diese umfassen:

- Virale hämorrhagische Fieber (VHF)
 - Filoviridae
 - Marburg Virus
 - Ebola Virus
 - Bunyaviridae
 - Krim-Kongo hämorrhagisches Fieber
 - Arenaviridae
 - Lassa Virus
 - Lujo Virus
 - Verschiedene südamerikanische hämorrhagische Fieberviren (z. B. Junin-, Machupo-, Guanarito-, Sabia-Virus)
- Pandemische Influenzaviren und hochpathogene aviäre Influenzaviren
- Orthopox-Viren, z. B.
 - Variola Virus (Erreger der klassischen humanen Pocken, gelten seit 1980 als ausgerottet)
 - Affenpockenvirus
 - Kamelpockenvirus
- Coronaviren
 - *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) Coronavirus
 - *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) Coronavirus
- Bakterielle Infektionen
 - *Yersinia pestis* (insbesondere Lungenpest)
- Neu auftretende hochpathogene Erreger mit epidemischem Potential

Einige dieser Infektionen sind dabei bisher erst in Einzelfällen diagnostiziert worden (z. B. Lujo-Virus, Sabia-Virus). Bei Lassa-Fieber geht man hingegen von mehr als 100 000 Fällen jährlich in Westafrika aus, von denen die Mehrzahl jedoch asymptomatisch oder oligosymptomatisch verläuft. Während die Letalität bei Lassa-Fieber im unteren einstelligen Bereich liegt, wird bei Ebola- und Marburg Virusinfektionen eine Letalität von bis zu 90 % beobachtet. Der in diesem Zusammenhang häufig verwendete Begriff „hochkontagiös“ ist relativ zu der hohen Pathogenität zu sehen, im Vergleich zu beispielsweise Varizellen ist die Ansteckungsgefahr bei Lassa- oder Ebola Virusinfektionen deutlich geringer. In späten Erkrankungsstadien mit hohen Viruslasten ist aber das Risiko vor allem für medizinisches Personal relevant, so dass entsprechende Schutzmaßnahmen ergriffen werden müssen.

Die Epidemiologie hochkontagiöser, hochpathogener Erkrankungen ist von der geographischen Verbreitung der Reservoirs und gegebenenfalls der Vektoren abhängig. Einige der Infektionen sind eng geographisch begrenzt, wie z. B. die südamerikanischen hämorrhagischen Fieberviren, andere sind dagegen über mehrere Kontinente verbreitet (z. B. Krim-Kongo, Pest). Das Krim-Kongo hämorrhagische Fieber kommt auch in verschiedenen Regionen Europas vor. Im August 2016 wurde eine erste autochthone Infektion in Spanien beschrieben, nachdem das Virus dort zuvor bereits in Zecken nachgewiesen wurde.

Medizinische Versorgung von Patienten mit hochkontagiösen, hochpathogenen Erkrankungen

Die medizinische Versorgung von Patienten mit diesen Erkrankungen ist enorm aufwendig, da nur maximale Schutzmaßnahmen einen ausreichenden Schutz des Personals gewährleisten können. Dabei werden, neben den erforderlichen räumlichen und technischen Voraussetzungen, erhebliche personelle Ressourcen benötigt.

Für die Versorgung eines Patienten in der Sonderisolierstation Düsseldorf werden pro Woche und abhängig vom klinischen Zustand des Patienten

- 34 Pflegekräfte und
- 16 Ärzte

benötigt. Die Behandlung kann Monate andauern und ist sehr kostenintensiv. In Deutschland existieren 7 solcher Behandlungszentren für die Versorgung von Patienten mit Erkrankungen durch hochpathogene Erreger (siehe Abb. 9.16.1). Diese sind, zusammen mit weiteren Einrichtungen, im „Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Erkrankungen durch hochpathogene Erreger“ (STAKOB) am Robert-Koch Institut in Berlin vernetzt.

Die Anforderungen für die Versorgung von Patienten mit Erkrankungen durch hochpathogene Erreger sind u. a. in den „Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe“ (TRBA) definiert und wurden zuletzt 2015 im Bundesgesundheitsblatt publiziert. In den Behandlungszentren in Deutschland werden die strukturellen, materiellen und logistischen Ressourcen zur Versorgung von Patienten mit hochkontagiösen, hochpathogenen Erkrankungen ständig vorgehalten, wie auch eine hohe Anzahl von intensiv geschulten Mitarbeitern mit entsprechender Fachkompetenz. Umfassende technische Vorrichtungen sind erforderlich, um ein Entweichen von potenziell infektiösen Erregern zu verhindern. Alle essentiellen technischen Anlagen müssen dabei redundant vorgehalten werden, um bei Ausfall eines Systems die Funktionsfähigkeit sicherstellen zu können.

Bauliche Voraussetzungen und raumluftechnische Anlage

Diese umfassen eine räumlich abtrennbare Einheit mit einer separaten raumluftechnischen Anlage, die durch einen gestaffelten Unterdruck und ein automatisches Schleusensystem einen gerichteten Luftstrom erzeugt. Dabei wird ein Entweichen von kontaminierter Luft aus dem Isolationsbereich verhindert, und die Abluft durch Partikelfilter mit einer Effektivität von 99,995 % bei einer Porengröße von 0,3 μm von möglicherweise aerogen übertragbaren Infektionserregern befreit (siehe Farbtafel 13.42). Alle Abwässer und Abfälle der Anlage werden gesammelt und autoklaviert.

Vorhalten von Untersuchungen in der Sonderisolierstation

Da weder der Patient, noch Probenmaterialien von ihm die Sonderisolierstation verlassen dürfen, müssen alle notwendigen Untersuchungen innerhalb der Einheit erfolgen. Eine Ausnahme ist die Versendung von Proben an die Speziallaboratorien mit der höchsten Sicherheitsstufe (S4) für die entsprechende Erregerdiagnostik, wie z. B. das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg. Der Transport der Proben erfolgt dabei in spezi-



Abb. 9.16.1: Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger in Deutschland. Quelle: Thk-design, Fotolia, Robert-Koch Institut (http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stakob_node.html).

ellen Verpackungen durch zertifizierte Kuriere. Für die erforderliche Diagnostik innerhalb der Sonderisolierstation wird ein Labor für biochemische Routineparameter, Blutgasanalyse, mikroskopische Parasitendiagnostik, Mikrobiologie und Blutgruppendiagnostik vorgehalten. Endoskopische Untersuchungen und Röntgenaufnahmen können in der Sonderisolierstation durchgeführt werden, ebenso ist eine umfassende intensivmedizinische Betreuung (u. a. Beatmung und Dialyse) möglich.

Persönliche Schutzausrüstung

Der Schutz der Mitarbeiter wird durch die persönliche Schutzausrüstung gewährleistet. In der Sonderisolierstation Düsseldorf werden dabei geschlossene Einmal-Anzüge mit Hochleistungsfilter-Gebläsesystemen verwendet.

Die Schutzanzüge werden nach dem Anlegen flüssigkeitsdicht verklebt. Nach erfolgter Dekontaminationsdusche mit alkalisierter Peressigsäure (siehe Farbtafel 13.43) werden die

Anzüge zum Ablegen aufgeschnitten und anschließend nach einem Autoklaviervorgang entsorgt. Durch die Belastung der Mitarbeiter während der Arbeit in den Schutzanzügen und die Akkulaufzeit der Gebläse ist die Arbeitszeit innerhalb der Sonderisolierstation auf etwa 2–3 Stunden begrenzt.

Mitarbeiterschulung

In der Sonderisolierstation Düsseldorf werden, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, für die Versorgung eines Patienten für eine Woche etwa 50 speziell geschulte Mitarbeiter (16 Ärzte, 34 Pflegekräfte) benötigt. Damit diese hohe Zahl von ausgebildeten Mitarbeitern im Alarmfall innerhalb kürzester Zeit rekrutiert werden kann, ist die regelmäßige Schulung eines großen Personalpools erforderlich. Dabei werden, neben der korrekten und sicheren Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung, die medizinische und pflegerische Patientenversorgung sowie Notfälle innerhalb der Einheit geübt. Diese umfassen beispielsweise die Reanimation eines Patienten (siehe Farbtafel 13.44), wie auch die Evakuierung von bewusstlosen Mitarbeitern im Schutzanzug.

Ständige Rufbereitschaft und Aktivierung der Sonderisolierstation

Die Behandlungszentren stellen eine ständige Erreichbarkeit und Alarmbereitschaft sicher. Eine Aktivierung der Sonderisolierstation bedeutet einen hohen Aufwand mit erheblichen Einschränkungen der regulären Krankenversorgung, so dass diese nur bei begründeten Verdachtsfällen nach entsprechenden Falldefinitionen erfolgt. Für die Aktivierung der Sonderisolierstation aus der regulären Patientenversorgung heraus werden etwa 4 Stunden Vorbereitungszeit benötigt. Neben der Aufrüstung der Station mit den benötigten Materialien ist die Verlegung der regulären Patienten der im Alltag als infektiologische Normalstation genutzten SIS, sowie die Aktivierung der innerklinischen Alarmierungskette und die Personalrekrutierung erforderlich.

Ausgewählte Erkrankungen durch hochpathogene Erreger

Die Kenntnis der Klinik und der Epidemiologie hochkontagiöser, hochpathogener Erkrankungen ist für die Identifikation von Verdachtsfällen und die Einleitung einer entsprechenden Diagnostik von entscheidender Bedeutung. Eine spezifische Therapie ist für viele der hochkontagiösen, hochpathogenen Erkrankungen nicht etabliert. Daher kommt der optimalen supportiven Therapie eine entscheidende Bedeutung zu. Die wichtigsten hämorrhagischen Fiebertypen sind in Tabelle 9.16.1 aufgeführt. Im Folgenden werden exemplarisch die Charakteristika einiger relevanter hochkontagiöser, hochpathogener Erkrankungen beschrieben.

Ebola

Ebola gehört, zusammen mit dem Marburg Virus, zur Familie der Filoviren. Das Ebola Virus wurde erstmals 1976 im Rahmen von Epidemien in Zaire (heute: Demokratische Republik Kongo) und im Sudan isoliert und beschrieben. Inzwischen sind 5 Subtypen bekannt (Bundibugyo, Reston, Sudan, Taï Forest, Zaire), die nach dem Ort ihres ersten Auftretens benannt sind, und die sich in der Letalität deutlich unterscheiden.

Epidemiologie – Ausbrüche bis 2013

Seit der Erstbeschreibung 1976 kam es in unregelmäßigen Abständen zu Ausbrüchen in Zentralafrika (Zaire, Sudan, Südsudan, Uganda, Gabun) mit insgesamt weniger als 2000 Infektionen bis zum Jahr 2013. Bei den Infektionsketten spielen die medizinische Versorgung unter schlechten hygienischen Bedingungen und Beerdigungsrituale eine wichtige Rolle. Die Ausbrüche bis 2013 fanden dabei in ländlichen, meist abgelegenen Gebieten statt, maximal waren dabei einige hundert Personen betroffen. Für Infektionen mit dem Zaire-Subtyp wurde eine Letalität von bis zu 90 % beschrieben, während Viren vom Subtyp Reston nicht humanpathogen sind.

Ausbruch 2014–2016 in Westafrika

Ausgehend von einer Infektion im Dezember 2013 in Guinea bei einem 2-jährigen Kind kam es zu einer Epidemie von bislang ungekanntem Ausmaß. In den Ländern Guinea, Liberia und Sierra Leone sind in der Folge insgesamt mehr als 28 000 Fälle aufgetreten, über 11 000 Infizierte sind verstorben. Überforderte Gesundheitssysteme und ein Auftreten von Infektionen auch in dicht besiedelten Gebieten und Hauptstädten haben die Ausbreitung begünstigt. Infektionen wurden dabei auch in andere afrikanische Länder, in die USA und nach Europa exportiert, allerdings konnte dort die weitere Ausbreitung verhindert werden. In Afrika kam es bei der Pflege von Patienten mit Ebola zu vielen Infektionen bei Mitarbeitern des Gesundheitssystems, aber auch bei der medizinischen Versorgung von Ebola-Infizierten in den USA und in Spanien hat sich medizinisches Personal infiziert. Nur durch die koordinierte Intervention der Weltgemeinschaft konnte die Epidemie 2016 eingedämmt werden.

Virusreservoir/Transmission

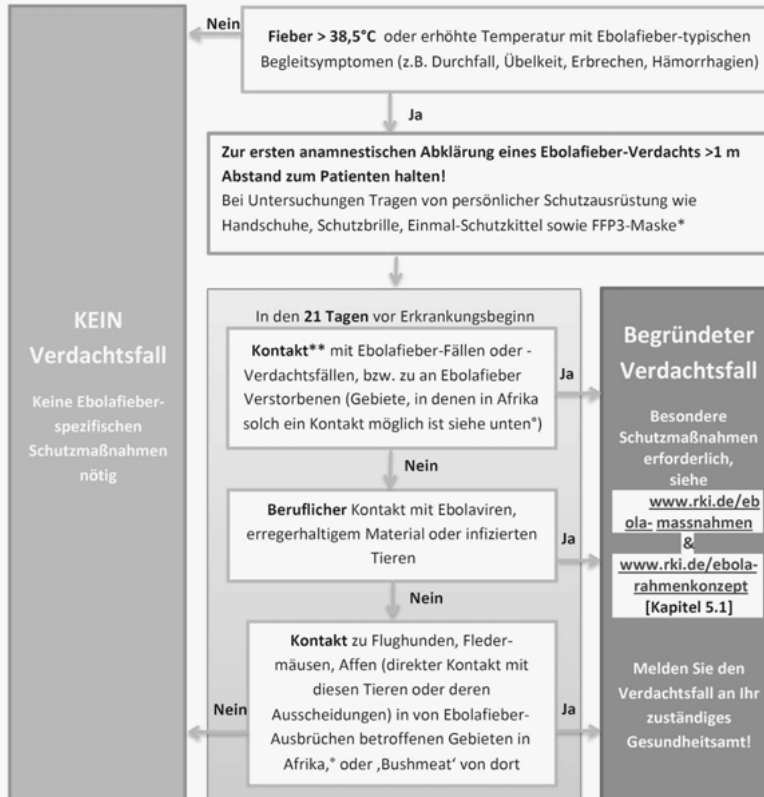
Als natürliche Wirte konnten fruchtfressende Fledermausarten sowohl für das Ebola- als auch für das Marburg Virus identifiziert werden. Diese erkranken selbst nicht, können aber andere Wildtiere oder Menschen infizieren. Die Übertragung auf den Menschen kann z. B. bei der Jagd, Verarbeitung, Zubereitung oder dem Verzehr von infizierten Wildtieren erfolgen. Ebola wird von Mensch zu Mensch durch direkten Kontakt mit Körperflüssigkeiten wie Speichel, Blut, Urin und Stuhl übertragen. Auch eine Ansteckung durch sexuelle Kontakte ist möglich. Infizierte Personen gelten vor dem Auftreten von Symptomen als nicht infektiös. Zu Beginn der Erkrankung scheint das Infektionsrisiko ebenfalls noch gering zu sein. Das höchste Infektionsrisiko besteht bei der medizinischen Versorgung von Infizierten in späten Krankheitsstadien und bei Kontakt zu Verstorbenen bei traditionellen Beerdigungen.

Kontrolle von Ausbrüchen

Von entscheidender Bedeutung für die Kontrolle von Ausbrüchen sind das frühe Erkennen und die Isolation und Behandlung von infizierten Personen, sowie die Überwachung und gegebenenfalls Quarantänisierung von Kontaktpersonen. Für die Abklärung, ob ein begründeter Ebola-Fieber Verdachtsfall vorliegt, hat das Robert-Koch Institut ein Flussdiagramm entwickelt, das in der Abbildung 9.16.2 exemplarisch dargestellt ist.

Erstverdacht auf Ebolafieber: Hilfestellung für den Arzt in Deutschland zur Abklärung, ob ein begründeter Ebolafieber-Verdachtsfall vorliegt
 Ebolafieber-Ausbruch, Westafrika

ROBERT KOCH INSTITUT



*Die aufgeführten Arbeitsschutzmaßnahmen wurden vom Koordinierungskreis des ABAS (Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe) empfohlen. Hinweise zur Schutzkleidung finden sich im Rahmenkonzept Ebolafieber, Kapitel 5.1. unter: www.rki.de/ebola-rahmenkonzept, Hinweise zur Desinfektion finden sich unter www.rki.de/ebola-desinfektion.

****Kontakt:**

- Direkter Kontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten bzw. erregershaltigem Gewebe von an Ebolafieber Erkrankten bzw. Verstorbenen, begründeten Verdachtsfällen oder möglicherweise Kontakt mit Ebolavirus kontaminierter Kleidung / Gegenständen
- Ungeschützter Kontakt (< 1m) mit einem an Ebolafieber Erkrankten bzw. Verstorbenen oder begründeten Verdachtsfall (inkl. Haushaltskontakte, Flugpassagiere, die neben, vor oder hinter dem Erkrankten saßen (1 Sitz in alle Richtungen, auch über den Gang), ihn betreuende Crewmitglieder)
- Aufenthalt in afrikanischem Krankenhaus, in dem möglicherweise Ebolafieber-Patienten behandelt wurden
- **Kein Kontakt:** nur Aufenthalt (> 1m) im gleichen Raum/Verkehrsmittel.

* Welche Gebiete betroffen sind, entnehmen Sie bitte den Situationsberichten der WHO unter <http://apps.who.int/ebola/ebola-situation-reports> (auf Englisch).

=> Fachpersonal kann sich bei Fragen an das Gesundheitsamt oder ein Kompetenz- oder Behandlungszentrum: www.stakob.rki.de wenden.

=> Ist eine Abklärung zu Kontakt und Aufenthalt vorerst nicht möglich, sollten bei anhaltendem klinischen Verdacht auf Ebolafieber weiterhin die zur Abklärung eines Ebolafieber-Verdachts genannten Schutzmaßnahmen gelten. Diese gelten auch nach Verlegung des unklaren Verdachtsfalls in ein Krankenhaus (wenn möglich Absonderung des Patienten). Eine Verlegung eines unklaren Verdachtsfalls in eine Sonderisolerstation ist nicht notwendig. Zunächst sollte eine entsprechende labormedizinische Diagnostik unter Standardbedingungen erfolgen. Kann weiterhin das Vorliegen eines begründeten Verdachtsfalls nicht ausgeräumt werden, sollte eine Ebola-Ausschlussdiagnostik veranlasst werden.

Abb. 9.16.2: Vorgehen bei möglichen Ebola-Verdachtsfällen. Quelle: Robert-Koch Institut.

Klinik

Die Inkubationszeit beträgt 2–21 Tage, die Erkrankung beginnt mit einer eher unspezifischen Symptomatik mit abrupt einsetzendem Fieber mit Schüttelfrost, initial können auch nur subfebrile Temperaturen auftreten. Zusätzlich sind Schwäche, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Durchfall und Erbrechen typische Symptome. Bei fortschreitender Erkrankung stehen oft die gastrointestinalen Symptome mit großem Flüssigkeitsverlust im Vordergrund. Weiterhin werden häufig ein makulo-papulöses Exanthem, Konjunktivitis und eine Pharyngitis beobachtet. Im Verlauf können sich bei schwerem Verlauf Bewusstseinsstörungen sowie ein *capillary leak* Syndrom mit Schock und Multiorganversagen entwickeln, häufig mit letalem Ausgang. Höheres Alter und hohe Viruslast sind mit schlechter Prognose assoziiert. Bei dem Ausbruch in Westafrika 2014–2016 hat sich gezeigt, dass die namensgebenden Blutungskomplikationen nur bei einem kleinen Teil der Patienten auftreten, und damit wesentlich seltener sind, als zuvor angenommen wurde. Die Bezeichnung „Ebola hämorrhagisches Fieber“ wurde dementsprechend verlassen, stattdessen wird nun die Bezeichnung „Ebola Viruserkrankung“ verwendet.

Bei den Laboruntersuchungen sind eine Leukopenie, Thrombopenie, erhöhte Transaminasen und Nierenfunktionsparameter, sowie eine gestörte Blutgerinnung typisch. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von RNA mittels PCR in spezialisierten Laboratorien.

Therapie

Eine etablierte Therapie steht nicht zur Verfügung. Während des großen Ausbruchs in Westafrika kamen aber verschiedene Substanzen zum Einsatz, für die vielversprechende Ergebnisse aus Versuchen in Zellkulturen und Tiermodellen vorlagen. Bisher ist der überzeugende Nachweis einer Wirksamkeit bei menschlichen Infektionen noch nicht gelungen, aber eine mögliche Effektivität als Therapeutikum wird unter anderem für das ursprünglich als Grippemedikament entwickelte Virostatikum Favipiravir, sowie für eine als ZMapp bezeichnete Kombination aus monoklonalen Antikörpern beschrieben. Weitere Substanzen, wie z. B. das von Gilead entwickelte Virostatikum GS-5734, das im Tiermodell vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat, sollen weiter untersucht werden.

Mehrere Impfungen sind ebenfalls in Erprobung. Am weitesten fortgeschritten ist die sogenannte rVSV-ZEBOV Impfung, die auf einem genetisch veränderten vesikulären Stomatitisvirus basiert, welches ein Oberflächenglykoprotein des Zaire Ebola Virus exprimiert. Nachdem eine gute Effektivität in Tiermodellen demonstriert werden konnte, hat sich inzwischen gezeigt, dass die Impfung beim Menschen einen fast sicheren Schutz vermittelt. Damit steht der Bekämpfung zukünftiger Ausbrüche ein wichtiges Instrument zur Verfügung.

Viruspersistenz und Post-Ebola Syndrom

Nach Genesung kann Ebola noch längere Zeit im Körper, insbesondere in immunprivilegierten Organen (z. B. Auge, Hoden, Gehirn, Plazenta), persistieren und mit verschiedenen Körperflüssigkeiten ausgeschieden werden. So wurde eine Virusausscheidung in Sperma und Muttermilch über mehr als ein Jahr nach Genesung nachgewiesen. Angesichts der Möglichkeit einer sexuellen Übertragung hat diese Erkenntnis Bedeutung für

die Bekämpfung von Ebola-Ausbrüchen. In Guinea wurden, nachdem das Land im Dezember 2015 zunächst als Ebola-frei eingestuft wurde, im Februar 2016 neue Ebola-Fälle durch eine wahrscheinliche sexuelle Übertragung, ausgehend von einem männlichen Ebola-Überlebenden, verursacht. Diese sexuelle Übertragung erfolgte vermutlich 470 Tage nach Symptombeginn. Das Virus konnte noch 531 Tage nach Beginn der Erkrankung in der Samenflüssigkeit des Überlebenden nachgewiesen werden. Im Rahmen des Ausbruchs wurde auch evident, dass ein großer Teil der Ebola-Überlebenden an persistierenden, zum Teil schweren Beschwerden leidet. Dabei treten bei diesem Krankheitsbild, das als Post-Ebola Syndrom bezeichnet wird, noch Wochen und Monate nach der Infektion neurologische Komplikationen, Augenprobleme, muskuloskeletale Schmerzen, aber auch ein breites Spektrum von anderen Pathologien auf.

Krim-Kongo hämorrhagisches Fieber

Epidemiologie und Übertragung

Das Krim-Kongo hämorrhagische Fieber (CCHF) ist eine Zoonose, die vor allem über Hyalomma-Zecken übertragen wird. Jährlich treten mehr als 1000 Infektionen in über 30 Ländern in Afrika, dem Mittleren Osten, Asien, und Südost-Europa auf. Durch die zunehmende Verbreitung der Vektoren wird eine Ausbreitung des CCHF erwartet. Im Jahr 2016 wurde über die erste autochthone Infektion in Spanien berichtet. Neben dem Menschen kann eine Vielzahl von Wild- und Nutztieren infiziert werden, die jedoch normalerweise nicht erkranken. Eine Übertragung auf den Menschen kann entweder durch den Stich von infizierten Zecken sowie durch Kontakt zu infizierten Tieren oder Menschen erfolgen. Bei der medizinischen Versorgung von erkrankten Personen besteht ein relevantes Infektionsrisiko für das medizinische Personal, mehrere nosokomiale Ausbrüche wurden dokumentiert.

Klinik

In der Mehrzahl der Fälle verläuft die Infektion subklinisch, es treten allerdings auch schwere Verläufe mit dem Bild eines hämorrhagischen Fiebers mit hoher Letalität auf. Nach einer Inkubationszeit von 1–12 Tagen treten Fieber, Kopfschmerzen, Schwäche/Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen, gastrointestinale Symptome, sowie Hämorrhagien bei etwa einem Viertel der Patienten auf. Bei schweren Verläufen werden sowohl innere wie auch äußere Blutungen beobachtet, sowie eine überschießende Immunaktivierung mit Freisetzung von Zytokinen, die häufig zu Schock, Multiorganversagen und Tod führt. Laborveränderungen umfassen, ähnlich wie bei Ebola und anderen viralen hämorrhagischen Fiebern, Leukopenie, Thrombopenie, eine Erhöhung von Transaminasen, Creatinkinase und anderen Nierenfunktionsparametern, sowie Störungen der Blutgerinnung. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von RNA mittels PCR in spezialisierten Laboratorien.

Therapie

Therapeutisch wird Ribavirin eingesetzt, die Datenlage ist jedoch zum Teil noch widersprüchlich. Der optimierten supportiven Therapie in einem Behandlungszentrum für hochkontagiöse, hochpathogene Erkrankungen kommt eine entscheidende Bedeutung zu.

Reisemedizinische Relevanz

Obwohl die Infektion auch in der Türkei und in Griechenland endemisch ist, ist das Risiko für Reisende gering. Trotzdem sollte bei Personen mit entsprechender Reiseanamnese und Zeichen einer Blutungsneigung das CCHF differentialdiagnostisch bedacht werden. Nachdem das Virus 2010 in Zecken in Spanien nachgewiesen wurde, infizierte sich dort im Sommer 2016 eine Person, die an den Folgen der Infektion verstarb. Vermutlich wurde die Infektion während einer Wanderung durch einen Zeckenstich erworben. Bei der medizinischen Versorgung des Patienten kam es auch zu einer nosokomialen Übertragung.

Lassa-Fieber

Epidemiologie und Übertragung

Das Lassa Virus gehört zu den Arenaviren und ist nach der Stadt in Nigeria benannt, in der das Virus 1969 erstmals beschrieben wurde. Das Reservoir sind Vielzitzenratten (*Mastomys natalensis*), die vor allem in Westafrika weit verbreitet sind und den Erreger in Urin und anderen Körpersekreten ausscheiden.

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch kontaminierte Nahrungsmittel, durch Kontakt mit verletzter Haut oder Schleimhaut oder über die Atemwege. Teilweise werden die Nager aber auch gefangen und verzehrt. Die Mensch-zu-Mensch Übertragung erfolgt über direkten Kontakt zu virushaltigen Körperflüssigkeiten. Asymptomatische Patienten gelten dabei als nicht infektiös, Patienten in frühen Infektionsstadien als gering infektiös. Bei Ausreisen von Lassa Infizierten aus Westafrika wurden in der Vergangenheit keine Infektionen unter Kontaktpersonen dokumentiert. Es ist aber bekannt, dass im Verlauf der Erkrankung hohe Virämien erreicht werden. In Deutschland wurde zuletzt 2016 eine Lassa Virusinfektion bei einem aus Togo eingeflogenen Krankenpfleger diagnostiziert, der kurze Zeit später an der Infektion verstarb. Die Diagnose wurde erst *post mortem* gestellt, bei einem Bestatter kam es zu einer Sekundärinfektion.

Klinik

Es wird geschätzt, dass in Westafrika jährlich über 100 000 Lassa-Fälle auftreten, von denen die Mehrzahl mild oder klinisch inapparent verläuft. Die Inkubationszeit beträgt 6–21 Tage. Die Erkrankung beginnt eher schleichend mit unspezifischen Symptomen, wie Fieber, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Myalgien und gastrointestinalen Symptomen. Auch retrosternale Schmerzen werden oft angegeben. Häufig werden auch ein makulo-papulöses Exanthem sowie eine ulzerierende Pharyngitis, gegebenenfalls mit Glottisödem, beobachtet, sowie bei schweren Verläufen Ödeme der Augenlider und des Gesichts. Ein Teil der Patienten entwickelt im Verlauf eine Blutungsneigung mit Schock und Multiorganversagen. Bei symptomatischen Fällen beträgt die Letalität bis zu 25 %. Bei den Laboruntersuchungen sind eine Lymphopenie, eine milde Thrombopenie, sowie erhöhte Leberwerte und eine gestörte Gerinnung typisch. Eine Enzephalitis mit entsprechenden neurologischen Symptomen, sowie Pleura- bzw. Perikardergüsse gehören zu den Komplikationen.

Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik erfolgt durch direkten Virusnachweis mittels PCR in Speziallaboratorien. In Deutschland wird eine Lassa Virusdiagnostik u. a. im Bernhard-Nocht-Institut für Tro-

penmedizin durchgeführt. Für die Therapie von Lassa Virusinfektionen steht Ribavirin zur Verfügung, das die Letalität erheblich reduzieren kann, wenn es frühzeitig gegeben wird.

Tab. 9.16.1: Charakteristika ausgewählter viraler hämorrhagischer Fieber.

Kontinent/ Region	Virus/Erkrankung	Natürliches Reservoir/ Übertragung	Charakteristische Symptome	Inkubationszeit (Tage)
Europa				
Südosteuropa	Krim-Kongo Virus (<i>Crim-Congo-Haemorrhagic Fever</i> , CCHF) (Bunyaviren)	Hase, Nager, Huftiere, Igel, Strauß/ Zecken	Exanthem, Myalgie, gastrointestinale Symptome, Schock, profuse Blutungen	1–12
Rumänien	Omsk hämorrhagisches Fieber (Flaviviren)	Bisamratte/ direkter Kontakt mit Tierkadavern, Zecken	Meist milder Verlauf, manchmal papulovesikuläres Exanthem am Gaumen, Schleimhaut- und gastrointestinale Blutungen	3–8
Asien				
Südasien, Südostasi- en, Arabien	Dengue Virus (Flaviviren)/ Denguefieber, DHF- DSS (Dengue- hämorrhagisches Fieber/Dengue- Schock Syndrom)	Mensch, Affe/ Mücken: <i>Aedes aegypti</i>	Hohes Fieber, okulomotorische Schmerzen, Arthromyalgien, morbilliformes Exanthem, Hämorrhagien, Schock	3–14
Zentralasien	Krim-Kongo Virus (<i>Crim-Congo-Haemorrhagic Fever</i> , CCHF) (Bunyaviren)	s. o.	s. o.	1–12
Sibirien	Omsk hämorrhagisches Fieber (Flaviviren)	s. o.	s. o.	3–8
Südostasien	Chikungunya Virus (Togaviren)/ Chikungunya-Fieber	Affen/ <i>Aedes aegypti</i>	Akute Gliederschmerzen, Arthritis, hämorrhagische Verläufe	4–7
Ostasien	Hantaan Virus (Bunyaviren)/Hanta hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS)	Nager/Exkrete	Akute interstitielle Nephritis, Hämorrhagien	9–40
Indien (My- sore)	Kyasanur-Wald- Krankheit (KFD, Arbovirus)	Nager/Zecken	Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Blutungsneigung. Nach Intervall von 7–21 Tagen eventuell Enzephalitis	3–8

Infektiologie

Kontinent/ Region	Virus/Erkrankung	Natürliches Reservoir/ Übertragung	Charakteristische Symptome	Inkubationszeit (Tage)
Afrika				
Tropisches Afrika	Gelbfiebervirus (Flaviviren), Gelbfieber (<i>fièvre jaune/yellow fever</i>)	Affen, Mensch/ Mücken z. B. <i>Aedes aegypti</i>	Trias: Ikterus, Albuminurie, Hämorrhagie; gastrointestinale Blutung: „vomito negro“, Myokardinsuffizienz, Nierenversagen	3–6
Tropisches Afrika	Dengue Virus (Flaviviren)/ Denguefieber	s. o.	Klassisches Denguefieber, hämorrhagische Verläufe wurden in Afrika bisher nicht beschrieben.	3–14
Westafrika	Lassa Virus (Arenaviren)/ Lassafieber	Vielzitzenratte, Mensch/ Exkrete	Gradueller Beginn, Pharyngitis, Bauchschmerzen, Lymphadenopathie, Enzephalopathie	6–21
Zentral- und Ost- afrika	Ebola Virus (Filoviren)/ Ebolafieber	Primaten, Fledermäuse/ Sekrete, Blut, nosokomiale Übertragun- gen	Feinfleckiges, erhabenes, schuppiges Exanthem, ab 5. Tag Multiorganversagen, Enzephalopathie	2–21
Zentralafrika	Marburg Virus (Filoviren)/ Marburgfieber	Primaten, Fledermäuse/ Sekrete, Blut, nosokomial	Ähnlich Ebola	7–9
Östliches und süd- liches Afrika	<i>Rift Valley Fever</i> (RVF) Virus/Rift-Tal- Fieber	Weidetiere/ Kontakt mit Schlacht- fleisch, Mücken	Biphasisches Fieber, Bauchschmerzen, Retinitis, Meningoenzephalitis, fulminante Hepatitis, selten Hämorrhagien	3–7
Tropisches Afrika	Affenpockenvirus (Orthopoxvirus)/ Affenpocken	Nager („Gambia giant rat“)/ direkter Hautkontakt	Charakteristische gekammerte Vesikel (Pocken), v. a. Gesicht, Extremitäten, selten hämorrhagische Verläufe, Multiorganversagen	7–14

Kontinent/ Region	Virus/Erkrankung	Natürliches Reservoir/ Übertragung	Charakteristische Symptome	Inkubationszeit (Tage)
Amerika				
Karibik, Mittel- und Südame- rika	Dengue Virus (Flaviviren)/ Denguefieber, DHF- DSS (Dengue- hämorrhagisches Fieber/Dengue- Schock Syndrom)	s. o.	s. o.	3–14
Südamerika	Gelbfieberevirus (Flaviviren), Gelbfieber	s. o.	s. o.	3–6
Argentinien	Junin Virus (Arenaviren)/ Argentinisches hämorrhagisches Fieber	Ratte/Exkrete, Laborinfekti- on	Schleichender Beginn; Enanthem, Lymphadenopathie	7-20
Bolivien	Machupo Virus (Arenavirus)/ Bolivianisches hämorrhagisches Fieber	Ratte/Exkrete, Mensch-zu- Mensch (?)	Schleichender Beginn; Enanthem, Lymphadenopathie	7–20
Australien und Ozeanien				
Ozeanien	Dengue Virus (Flaviviren)/ Denguefieber, DHF- DSS (Dengue- hämorrhagisches Fieber/Dengue- Schock Syndrom)	s. o.	s. o.	3–14

Zoonotische Pockenviren

Der Erreger der humanen Pocken, das Variola-Virus, gilt nach einer weltweiten Impfkampagne der Weltgesundheitsorganisation (WHO) seit 1980 offiziell als ausgerottet. Die letzten Epidemien in Deutschland traten 1962 in Monschau (siehe Farbtafel 13.38) und 1970 im nördlichen Sauerland auf. Der letzte Einzelfall wurde 1972 in Hannover bei einem Gastarbeiter aus dem Kosovo beschrieben. Das Variola-Virus gehört zu den Orthopoxviren, welche auch einige zoonotische Stämme beinhalten. Diese können auf den Menschen übertragen werden und zum Teil schwere Krankheitsbilder auslösen.

Affenpocken

Epidemiologie und Übertragung

Das Affenpockenvirus ist in West- und Zentralafrika beheimatet. Das Virusreservoir stellen Hörnchenarten wie die afrikanischen Streifenhörnchen (*Funisciurus* sp.) und Sonnen-

hörnchen (*Heliosciurus* sp.) oder Nager wie die Gambia-Riesenhamsterratte (*Cricetomys gambianus*) dar. Das Virus wurde erstmals 1975 bei aus Afrika stammenden Affen im Kopenhagener Zoo beschrieben. Bei Affen kann das Virus je nach Art zu einer schweren Erkrankung führen, die oft letal endet. Das Affenpockenvirus wird über Bisse, Haut/Schleimhautkontakt, sowie durch Kontakt mit Blut und Sekreten von infizierten Tieren übertragen. Auch der Verzehr von infiziertem Fleisch („bushmeat“) kann zur Übertragung führen. Der erste Fall von Affenpocken bei einem Menschen wurde 1970 in der Demokratischen Republik Kongo (ehemals Zaire) beschrieben. Seitdem werden regelmäßig Infektionen von afrikanischen Staaten gemeldet (z. B. 2003: Republik Kongo, 2005: Sudan, 2011: Zentralafrikanische Republik, 2017: Nigeria). 2003 sorgte ein Ausbruch in den USA für Aufsehen. Dort hatten aus Ghana importierte Gambia-Riesenhamsterratten in einem texanischen Zoogeschäft Präriehunde mit dem Affenpockenvirus angesteckt. Diese wurden anschließend als Haustiere in die Bundesstaaten Wisconsin, Illinois und Indiana verkauft. Insgesamt erkrankten 74 Personen, insbesondere Tierhalter und Tierärzte der erkrankten Präriehunde sowie Kunden und Mitarbeiter des Zoogeschäftes. Es gab keine Todesfälle.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von 7–14 Tagen beginnt die Krankheit mit den Symptomen eines fieberhaften Infektes, wobei sich die Viren stark im Oropharynx vermehren. Die meist ausgeprägte Lymphadenopathie ist ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal zu den echten Pocken. Das anfangs makulöse Exanthem entwickelt sich im Verlauf zu den typischen uniformen pustulösen gekammerten Pockenläsionen, die zentripetal über den Körper verteilt sind. Häufig finden sich auch Läsionen in der Mundhöhle, die die Aufnahme von Flüssigkeit und Nahrung erschweren. Zu den seltenen Komplikationen gehören bakterielle Superinfektionen der Pocken, Hornhautulcera und Erblindung sowie Pneumonien. Die Läsionen heilen nach 2–4 Wochen ab und hinterlassen Narben, die selten entstellend sind. Der Patient gilt während des gesamten Krankheitsverlaufs als infektiös. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist sowohl während der oropharyngealen Vermehrung (via Virusaerosol) als auch durch Vesikelflüssigkeit und Pockenkrusten (via Staub/Aerosolinfektion) möglich. Die Letalität der Affenpocken liegt bei 1–11 %. Schwere Verläufe wurden primär bei Kindern unter 8 Jahren beobachtet. Der zentralafrikanische Stamm der Affenpocken gilt als deutlich virulenter als der westafrikanische Stamm.

Kuhpocken

Epidemiologie und Übertragung

Die Kuhpocken wurden ursprünglich von Kühen auf den Menschen übertragen. Insbesondere Melkerinnen infizierten sich bei ihrer Arbeit an Pockenläsionen des Kuheuters. Berühmt wurde das Virus jedoch durch Edward Jenner, der den Grundstein für die Pockenimpfung legte, als er 1796 einen kleinen Jungen mit Kuhpocken aus den Läsionen eines Stallmädchens infizierte. Als er dem Kind zwei Monate später Material aus den Läsionen eines an Pocken Erkrankten übertrug, brach die tödliche Krankheit nicht aus. Das Kuhpockenvirus ist in Europa, der ehemaligen UdSSR und in daran angrenzenden Teilen Asiens heimisch. Das Virusreservoir stellen Nagetiere wie die Rötelmaus (*Myodes glareolus*), Erdmaus (*Microtus agrestis*) und Feldmaus (*Microtus arvalis*) dar. Die meisten Fälle

von humanen Kuhpocken in Westeuropa werden heute nicht mehr durch Kühe sondern durch Hauskatzen übertragen. Diese sind sehr empfänglich für das Virus und entwickeln meist multiple Hautläsionen an Kopf, Mundhöhle, Nacken, Vorderextremitäten und Taten. Häufig werden jedoch auch Fälle von Übertragungen durch Farbratten beschrieben. Beim Streicheln und Kuschneln mit den Haustieren kommt es zum Kontakt des hochinfektiösen Sekrets der Pockenläsionen mit der menschlichen Haut.

Klinik

Die Inkubationszeit beträgt 7–10 Tage. Die Frühphase der Erkrankung geht mit Fieber und grippeartigen Symptomen einher. Häufig wird auch eine Lymphadenopathie beobachtet. Anschließend bildet sich meist eine einzige Läsion an den Händen oder im Gesicht, welches die Eintrittsstelle des Virus in den Körper markiert. Nur in 25 % der Fälle bilden sich Sekundärläsionen an anderen Körperstellen. Über der anfangs papulösen, erythematösen und häufig ödematösen Läsion bildet sich im Verlauf ein verkrusteter Schorf (Eschar), der dem Bild eines Hautmilzbrandes ähnelt. Die Läsion heilt innerhalb von 3–5 Wochen ab und hinterlässt immer eine tiefe Pockennarbe. Schwere und letale Verläufe sind sehr selten und wurden nur bei Immunsupprimierten und Kindern beobachtet. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bislang nicht beschrieben.

Diagnostik und Therapie von Affen- und Kuhpocken

Die Diagnostik erfolgt meist über den Virusdirektnachweis mittels PCR. Weiterhin können die Virus-Kultur, Elektronenmikroskopie, Immunhistochemie und der Antikörpernachweis (Orthopoxvirus-IgM/IgG) durchgeführt werden. Die Diagnostik der Affenpocken (Biostoff der Risikogruppe 3, „S3-Erreger“) und der Kuhpocken (Biostoff der Risikogruppe 2, „S2-Erreger“) sollte in speziellen Laboratorien wie z. B. dem Konsiliarlaboratorium für Pockenviren des Robert Koch-Institutes durchgeführt werden. Als diagnostisches Material für den Virusdirektnachweis eignen sich insbesondere das Pockensekret (Abstrichröhrchen) und die Pockenkruste (nativ).

Eine medikamentöse Therapie für Affen- und Kuhpocken steht nicht zur Verfügung. Es ist jedoch bekannt, dass die Pockenimpfung bei beiden Krankheitserregern vor schweren Verläufen schützt und die Infektion allgemein deutlich milder verläuft.

Weitere virale hämorrhagische Fieber

Eine Übersicht über ausgewählte virale hämorrhagische Fieber und auslösende Viren ist in der Tabelle 9.16.1 dargestellt.

Milzbrand (Anthrax)

Erreger und Epidemiologie

Bacillus anthracis ist ein grampositives, aerobes, stäbchenförmiges Bakterium aus der Familie der Bacillaceae, das in der Lage ist, Endosporen auszubilden. Die Sporen haben eine Größe von ca. $1 \times 2 \mu\text{m}$ und keimen, wenn sie sich in einer geeigneten Umgebung, wie z. B. Blut, befinden, zu vegetativen Zellen aus. Unter wachstumslimitierenden Bedingungen (z. B. nach Freisetzung der Zellen aus einem infizierten Tier) bilden sie Sporen aus.

B. anthracis gehört zur Risikogruppe 3 gemäß Biostoffverordnung. Die vegetative Form ist durch gängige Desinfektionsmethoden leicht abzutöten, die Sporen hingegen sind gegenüber Hitze und Desinfektionsmitteln hoch resistent. Im Erdboden können *B. anthracis* Sporen sogar Jahrzehnte überdauern und infektiös bleiben. Für die Pathogenität spielen bestimmte Exotoxine eine wesentliche Rolle. Diese Toxine sind verantwortlich für die lokale Gewebeschädigung.

Milzbrand ist eine weltweit verbreitete Zoonose, die vor allem noch in Afrika, Teilen Asiens sowie Lateinamerika auftritt. Zu den Ländern mit vergleichsweise hohen Erkrankungszahlen gehören Äthiopien, Zimbabwe, Sambia, Niger, Tschad, Guinea, Sierra Leone, Liberia, Elfenbeinküste, Ghana, Togo, Türkei, Tadschikistan und Myanmar. In Europa ist die Erkrankung heutzutage sehr selten, sporadisch kommt es zu Infektionen bei der Verarbeitung von Tierhäuten und Fellen, tierischen Knochen sowie bei Beschäftigten in der Tiermedizin und der Land-, Forst- und Jagdwirtschaft. In diesem Zusammenhang traten immer wieder vereinzelt Fälle von Milzbrand in Europa auf, zuletzt 1994 ein Fall von Hautmilzbrand in Deutschland. Des Weiteren kam es in Verbindung mit dem Bau oder der Benutzung von Trommeln, bei denen Tierhäute verarbeitet wurden, in Schottland, England und den USA vereinzelt zu Inhalations- und Magen-Darm-Milzbrand. Seit dem Jahr 2000 wurden in Europa immer wieder Fälle von Injektionsmilzbrand im Kontext von intravenösem Drogengebrauch gemeldet, die durch mit Sporen kontaminiertes Heroin ausgelöst wurden. Ein größerer Ausbruch mit über 80 Fällen wurde dabei ab 2009/2010 aus Schottland berichtet, 2012 traten auch in Deutschland 4 Fälle von Injektionsmilzbrand auf. Eine weitere Besonderheit ist die Bedeutung von *B. anthracis* im Zusammenhang mit Bioterrorismus („Milzbrand-Briefe“).

Klinik

Menschen können sich auf vier unterschiedliche Wege infizieren:

- Bei Hautmilzbrand, der etwa 95 % aller Fälle ausmacht, dringt der Erreger über Verletzungen der Haut ein.
- Lungenmilzbrand (Inhalationsmilzbrand) kann auftreten, wenn mit Sporen kontaminierte Aerosole inhaliert werden.
- Magen-Darm-Milzbrand wird nach dem Verzehr von kontaminierten Fleischprodukten von erkrankten Tieren beobachtet.
- Injektionsmilzbrand entwickelt sich nach Injektion einer mit *B. anthracis* kontaminierten Substanz.

Eine direkte Milzbrandübertragung von Mensch zu Mensch findet in der Regel nicht statt. Insbesondere bei Hautmilzbrand wurden jedoch bei engem Kontakt Einzelfälle einer Übertragung auf andere Personen beschrieben, so dass Hygienemaßnahmen im Sinne einer Kontaktisolierung (Schutzkleidung, Einzelzimmer) erfolgen sollten.

Die Inkubationszeit ist unterschiedlich und abhängig von Expositionsdosis und Übertragungsweg. Bei Hautmilzbrand liegt die Inkubationszeit im Bereich von Stunden bis 6 Tage nach Kontakt. Lungenmilzbrand hat typischerweise eine Inkubationszeit von 4–6 Tagen, allerdings wurden auch kürzere und deutlich längere Inkubationszeiten beschrieben (experimentell bei Affen bis 100 Tage). Bei Magen-Darm-Milzbrand und Injektionsmilzbrand

ist etwa 1–3 Tage nach Inokulation des Erregers mit dem Auftreten von Symptomen zu rechnen.

- **Hautmilzbrand** äußert sich in einer rasch fortschreitenden, schmerzlosen Entzündung in Form einer Papel (*Pustula maligna*), die sich zu einem mit schwarzem Schorf bedeckten Geschwür, dem sogenannten Milzbrandkarbunkel, weiterentwickelt. Typisch für eine Infektion mit *B. anthracis* ist dabei das durch die freigesetzten Exotoxine hervorgerufene Ödem der befallenen Körperregion. Ebenso kann durch die Exotoxine ein schweres systemisches Krankheitsbild mit hohem Fieber, Benommenheit und Schocksymptomatik hinzukommen. Unbehandelt ist Hautmilzbrand in 10–40 % der Fälle tödlich, bei rasch eingeleiteter Therapie ist die Prognose jedoch gut.
- Bei **Lungenmilzbrand** (oder Inhalationsmilzbrand) zeigen sich initial unspezifische, einem grippalen Infekt ähnliche Beschwerden, wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Innerhalb weniger Tage kommt es zu einem schweren Krankheitsbild mit hohem Fieber, Mediastinitis (mit meist radiologisch nachweisbarer Mediastinalverbreiterung) und dem Bild einer Sepsis mit Multi-Organversagen. Bei nicht frühzeitig eingeleiteter gezielter antibiotischer Therapie liegt die Mortalität nahe 100 %.
- **Magen-Darm-Milzbrand** führt anfangs zu abdominellen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Fieber und Blähungen. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine schwere hämorrhagische Entzündung des Magen-Darm-Traktes mit blutigen Diarrhoen und Peritonitis. Die fortgeschrittene Erkrankung ist auch unter antibiotischer Therapie nur schwer beherrschbar.
- Typisch für **Injektionsmilzbrand** ist eine ausgedehnte Weichteilinfektion mit diffuser Beteiligung des subkutanen Fettgewebes, Erythem und massiver Ödembildung in der Region der Injektionsstelle. Auftreten können Komplikationen bis hin zum Kompartmentsyndrom und dem Bild einer nekrotisierenden Fasziiitis, sowie schwere systemische Infektionszeichen. Die lokale Schmerzsymptomatik ist oft für die Schwere des Krankheitsbildes ungewöhnlich gering ausgeprägt.
- Die **Milzbrand-Meningitis** stellt eine weitere klinische Verlaufsform dar und kann sich aus allen anderen Formen des Milzbrands heraus entwickeln. Sie zeichnet sich durch ein sich rasch verschlechterndes Krankheitsbild mit plötzlich auftretenden Kopfschmerzen, hohem Fieber, Myalgien und Verwirrtheit aus.

Diagnostik

Bei Verdacht auf Milzbrand sollte direkt Kontakt mit einem entsprechenden Referenzlabor (Deutschland: Konsiliarlabor für *Bacillus anthracis*, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene, Berlin) aufgenommen werden. Eine kulturelle Anzucht oder andere gezielte Tätigkeiten nach Biostoffverordnung dürfen nur in einem Labor der Schutzstufe 3 erfolgen.

Folgende Materialien sind für die Diagnostik geeignet:

- 2 unabhängige Blutkulturpaare (aerob/anaerob)
- Wundabstrich/Gewebeproben/Drainagesekrete (bei Hautmilzbrand, Injektionsmilzbrand)
- Sputum bzw. Bronchiallavage (bei Lungenmilzbrand)

Infektiologie

- Stuhl (bei Magen-Darm-Milzbrand)
- Liquor (bei Meningitis)

Möglich sind sowohl ein mikroskopischer Nachweis von charakteristischen grampositiven Stäbchen bzw. Bacillussporen, eine kulturelle Anzucht, PCR-basierte Verfahren, ein Antikörper-basierter Antigennachweis sowie der Nachweis von spezifischen Antikörpern im Serum (z. B. ELISA, Western-Blot).

Gemäß § 6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist sowohl der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an Milzbrand, sowie gemäß § 7 IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von *Bacillus anthracis*, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich innerhalb von 24 Stunden meldepflichtig.

Therapie

Eine sofortige antibiotische Therapieeinleitung nach Abnahme von Proben für die Erregerdiagnostik ist entscheidend für die Prognose der Erkrankung.

Bei Milzbrand-Meningitis ist zu beachten, dass das verabreichte Antibiotikum ZNS-gängig sein muss.

- Hautmilzbrand kann, falls Anzeichen einer schweren systemischen Infektion fehlen, oral behandelt werden:
 - Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag p.o., für 10 Tage
 - Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag p.o., für 10 Tage
- Lungen-, Magen-Darm- und Injektionsmilzbrand sollten ebenso wie die Milzbrand-Meningitis mit einer Kombinationstherapie von 1–2 bakteriziden Antibiotika und einem die Proteinsynthese inhibierenden Antibiotikum intravenös behandelt werden:
 - Meningitis gesichert oder möglich:
Ciprofloxacin (3 × 400 mg/Tag i.v.) + Meropenem (3 × 2 g/Tag i.v.) + Linezolid (2 × 600 mg/Tag i.v.), für mindestens 2–3 Wochen
 - Kein Hinweis auf Meningitis:
Ciprofloxacin (3 × 400 mg/Tag i.v.) + Clindamycin (3 × 900 mg/Tag i.v.) oder Linezolid (2 × 600 mg/Tag i.v.), für mindestens 2 Wochen

Nach klinischer Stabilisierung sollte im Anschluss an die intravenöse Therapiephase eine orale Therapie zur Vervollständigung einer Gesamt-Therapiedauer von 4 Wochen abgeschlossen werden.

In schweren und inhalativ bedingten Fällen ist auch eine Therapie mit Anthrax-Immunglobulin (Anthrasil®) oder monoklonalen Antikörpern wie Raxibacumab zu erwägen. Diese sind z. B. in den USA, aber nicht in Deutschland zugelassen und müssen importiert werden.

Prophylaxe

Grundsätzlich sollte ungeschützter Kontakt mit erkrankten Tieren oder entsprechenden Tierprodukten sowie Leichen von an Anthrax Verstorbenen vermieden werden. Laborarbeiten mit *B. anthracis* dürfen nur in Laboren der Schutzstufe 3 erfolgen.

Für den Fall einer sicheren oder hochwahrscheinlichen aerogenen Exposition (z. B. Bio-terrorismus) mit relevanten Mengen an Sporen von *B. anthracis* ist eine postexpositionelle Antibiotika-Gabe mit Ciprofloxacin (2×500 mg/Tag p.o.) für 60 Tage empfohlen. Alternativ können Doxycyclin (2×100 mg/Tag p.o.) oder Amoxicillin (3×500 mg/Tag p.o.) für jeweils 60 Tage eingesetzt werden.

In Deutschland ist seit 2013 durch das Paul-Ehrlich-Institut der amerikanische Impfstoff BioThrax® zugelassen. Eine Indikation zur aktiven Immunisierung von Erwachsenen besteht allerdings nur bei einem hohen Risiko der Exposition gegenüber Milzbranderregern (z. B. Labortätigkeiten).

Literatur

- European Network of Infectious Diseases (EUNID) Working Definitions 2005.
<http://www.eunid.com/guidelines>
- Burki TK. *Post-Ebola syndrome*. Lancet Infect Dis 2016; 16: 780–781.
- Chomel BB. *Emerging and Re-Emerging Zoonoses of Dogs and Cats*. Animals (Basel) 2014; 4: 434–445.
- Damon IK. *Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research*. Vaccine 2011; 29: 54–59.
- Diallo B, Sissoko D, Loman NJ et al. *Resurgence of Ebola virus disease in Guinea linked to a survivor with virus persistence in seminal fluid for more than 500 days*. Clin Infect Dis 2016; 63: 1353–1356.
- Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H. *Zoonotic poxviruses*. Vet Microbiol 2010; 140: 229–236.
- Grünewald T. *Structural requirements for the management of patients with highly contagious life-threatening infectious diseases: update 2015*. Bundesgesundheitsbl 2015; 58: 662–670
- Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM et al. *Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!)*. Lancet 2016; 16: 32621–32626.
- Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV et al. *Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults*. Emerg Infect Dis 2014; 20: e130687.
- Hicks CW, Sweeney DA, Cui X et al. *An overview of anthrax infection including the recently identified form of disease in injection drug users*. Intensive Care Med 2012; 38: 1092–1104.
- Lewis-Jones S. *Zoonotic poxvirus infections in humans*. Curr Opin Infect Dis 2004; 17: 81–89.
- McCollum AM, Damon IK. *Human Monkeypox*. Clin Infect Dis 2014; 58: 260–267.
- Richter J, Richter KH, Häussinger D. *Poxviruses*. In: Tyring SK, Lupi O, Hengge UR (Hrsg.). *Tropical Dermatology*. 1. Auflage, S. 145–158; Elsevier Verlag, Amsterdam 2006.

- Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A et al. *Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone*. N Engl J Med 2014; 371: 2092–2100.
- Sweeney DA, Hicks CW, Cui X et al. *Anthrax infection*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1333–1341.
- Vorou RM, Papavassiliou VG, Pierrotsakos IN. *Cowpox virus infection: an emerging health threat*. Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 153–156.
- Warren TK, Jordan R, Lo MK et al. *Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys*. Nature 2016; 531: 381–385.
- Zacharowski K, Brodt HR, Wolf T. *Medical treatment of an Ebola-infected doctor-ethics over costs?* Lancet 2015; 385: 685.

9.17 Malaria

Definition

Infektion durch Protozoen der Gattung *Plasmodium*.

Ätiologie/Pathogenese

- *Plasmodium falciparum*, Erreger der Malaria tropica
- *P. vivax*, *P. ovale* und *P. simium*, Erreger der Malaria tertiana
- *P. malariae*, Erreger der Malaria quartana
- *P. knowlesi*, Erreger der Knowlesi-Malaria

Der Mensch fungiert als Zwischenwirt der Mückeninfektion durch Plasmodien und dient als Nährstofflieferant für die Eireifung. In der weiblichen *Anopheles*-Mücke findet die Entwicklung des Erregers bis zum für den Menschen infektiösen Sporozoiten statt. Die Sporozoiten erreichen nach Mückenstich innerhalb von 20 Minuten die Leber und entwickeln sich zu Leberschizonten, die Merozoiten ins Blut entlassen, welche die menschlichen Erythrozyten befallen. Die Merozoiten entwickeln sich im Erythrozyten zu Trophozoiten. Erst bei Befall der Erythrozyten (frühestens sechs Tage nach dem Mückenstich) treten Krankheitssymptome auf. Aus Trophozoiten entwickeln sich erythrozytäre Schizonten, die nach Ruptur des Erythrozyten erneut eine Vielzahl von Merozoiten ins Blut entlassen. Diese befallen erneut Erythrozyten. Nach einigen Zyklen entwickeln sich weibliche und männliche Gametozyten. Die Krankheit des menschlichen Wirtes wird ausschließlich durch die erythrozytären ungeschlechtlichen („asexuelle“) Plasmodienformen hervorgerufen.

Weltweit ist *P. falciparum* (siehe Farbtafel 13.48) der häufigste Erreger, gefolgt von *P. vivax* (siehe Farbtafel 13.45). *P. vivax* herrscht in gemäßigten Zonen vor, da es über die Fähigkeit, Hypnozoiten zu bilden und dadurch kältere Perioden zu überstehen bis wieder ausreichende Mückenpopulationen aufgebaut werden, verfügt. In Afrika, Südostasien und Ozeanien herrscht *P. falciparum* vor, gefolgt von *P. vivax*. In Westafrika hat *P. ovale* (siehe Farbtafel 13.46) *P. vivax* verdrängt. In Nordafrika, im Vorderen Orient, der zentralen und nördlichen Arabischen Halbinsel und im indischen Subkontinent herrscht *P. vivax* vor; in Indien nimmt die Inzidenz von *P. falciparum*-Infektionen allerdings zu. In Mittelamerika herrscht

P. vivax vor, in Südamerika kommen *P. falciparum* und *P. vivax* unterschiedlich häufig vor, auf Haiti und der Dominikanischen Republik ausschließlich *P. falciparum*. *P. malariae* (siehe Farbtabelle 13.47) kommt weltweit vor, trägt jedoch nur zu ca. 1 % der Infektionen bei. Infektionen mit *P. knowlesi* und *P. simium* wurden erst in den vergangenen Jahren beschrieben, es handelt sich um Zoonosen von Affenplasmodien, welche regional begrenzt in Südostasien (*P. knowlesi*) und dem Südosten Brasiliens (*P. simium*) auftreten.

Chemoresistenzen werden vor allem bei *P. falciparum* beobachtet. Nur bei wenigen *P. vivax* und *P. malariae*-Stämmen in Indonesien (Borneo) und Papua-Neuguinea haben sich Chloroquinresistenzen entwickelt.

Sporadisch ist die Übertragung eingeschleppter Plasmodien in Europa durch einheimische *Anopheles*-Mücken beobachtet worden. In Deutschland werden jährlich 800–1000 Infektionen bei Rückkehrern aus endemischen Gebieten gemeldet. Es handelt sich dabei meist um aus Afrika eingeschleppte Fälle.

Mehr als 2 Milliarden Menschen leben in malariagefährdeten Regionen. Die Anzahl der Infektionen wird auf bis zu 221 Millionen im Jahr 2015 geschätzt. Die Zahl der Todesfälle wird auf 429 000 geschätzt, wobei insbesondere Kinder in Afrika betroffen sind.

Außer durch infizierte Mückenstiche kann die Infektion diaplazentar, durch Bluttransfusionen und durch infizierte, nicht ausreichend sterilisierte Injektionsnadeln übertragen werden.

Die Ausprägung der Erkrankung hängt vom Immunitätsgrad der infizierten Person ab. Nichtimmun sind alle Kleinkinder. Dies gilt auch für Kleinkinder in Malaria-endemischen Gebieten, nachdem sie im Alter von 4–6 Monaten schützende Antikörper der teilimmunen Mutter verloren haben. Nichtimmun sind außerdem alle Individuen aus nicht oder gering-endemischen Gebieten. Im Rahmen wiederholter überstandener Infektionen entwickelt der Mensch einen gewissen Immunitätsgrad, der durch ständige Neuinfektionen aufrechterhalten werden muss (Teilimmunität oder Semi-Immunität).

Die Teilimmunität nimmt während der Schwangerschaft und einige Jahre nach Aufenthalt in nicht-endemischen Gebieten ab. Die Malaria tropica kann bei Nichtimmunen lebensgefährlich sein, während die Malaria tertiana und Malaria quartana nur selten zum Tode führen. Die bei der Malaria tropica auftretende Sequestrierung infizierter Erythrozyten spielt insbesondere bei gefäßreichen Organen wie Gehirn, Nieren und Plazenta eine wichtige Rolle. Sie hat vor allem immunpathologische Ursachen und beruht auf der zunehmenden Adhäsion parasitierter Erythrozyten an Endothelzellen der postkapillären Venolen. Dies führt zur Ischämie der betroffenen Organe und kann zum Multiorganversagen führen. Die zerebrale Malaria ist lebensbedrohlich. Die Malaria führt außerdem zur Immunsuppression und kann bei bakterieller Superinfektion den Weg für eine Sepsis ebnen.

Symptome/Klinik

Teilimmune Malariainfizierte sind oft asymptomatisch. Sie können einen gewissen Grad von Splenomegalie und Anämie aufweisen. Im Rahmen anderer Infektionen oder anderer immunsupprimierender Konditionen, insbesondere einer Schwangerschaft, können Malaria-symptome auftreten und vermehrt Plasmodien im peripheren Blut nachweisbar sein.

Ein geringer Teil der permanent exponierten Kinder kann eine „hyperreaktive malariöse Splenomegalie“ entwickeln, die durch eine ausgeprägt vergrößerte, derbe Milz mit sonographischer Hyperechogenität und vergrößerter Struktur gekennzeichnet ist.

Die Inkubationszeit der Malaria bei Nichtimmunen beträgt meist zwischen 7 und 14 Tagen, kann aber, insbesondere durch die temporäre Suppression einer unvollständigen Malaria-Chemoprophylaxe, auch einige Wochen bis Monate betragen. Rückfälle sind bei der Malaria tropica bis zu einem Jahr, bei der Malaria tertiana bis einige Jahre, bei der Malaria quartana bis einige Dekaden nach Erstinfektion möglich. Kardinalsymptom der Malaria beim Nichtimmunen ist Fieber. Jedes Fieber nach Aufenthalt in einem Malariagebiet ist bis zum Beweis des Gegenteils durch die mikroskopische Untersuchung des dicken Tropfens und Ausstrichs als malariaverdächtig zu betrachten!

Im Frühstadium und bei geringer Parasitenbelastung entwickelt sich in der Regel eine unkomplizierte Malaria, die neben Fieber mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Glieder- und Kopfschmerzen einhergeht. Unbehandelt schreitet sie zur komplizierten Malaria (Letalität bei Nichtimmunen 10–20 %) fort.

Komplizierte Malaria

- Die zerebrale Malaria äußert sich durch Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma. Insbesondere bei Kindern müssen Fieberkrämpfe und Hypoglykämien von der zerebralen Malaria abgegrenzt werden. In manchen Fällen muss eine virale oder bakterielle Enzephalitis ausgeschlossen werden. Der Liquordruck kann normal oder erhöht sein. Es kann zu Ausfällen von Hirnnerven, Fundusblutungen und Papillenveränderungen kommen. In seltenen Fällen einer zerebralen Malaria ist die periphere Parasitämie sehr niedrig. In bis zu 10 % aller Fälle bei Kindern mit Hypoglykämie und zerebraler Malaria bleiben neurologische Schäden zurück.
- Die gestörte Mikrozirkulation und immunologische Prozesse können zum Nierenversagen führen.
- Die vermehrte Durchlässigkeit von Lungenkapillaren und Hypalbuminämie prädestinieren zu Lungenödem und ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), die sich durch erhöhte Atemfrequenz und Husten ankündigen.
- Sowohl Lebersversagen als auch Hämolyse führen zum Ikterus, der Anteil der jeweiligen Schädigung wird durch labor diagnostische Parameter abgeschätzt.
- In der Schwangerschaft ist der intrauterine Fruchttod durch Plazentainsuffizienz häufig, die Mutter durch die Malaria besonders gefährdet. Eine konnatale Malaria ist relativ selten. Infizierte Neugeborene sind bei Geburt meist asymptomatisch, entwickeln nach einigen Tagen aber die Zeichen einer schweren Malaria.

Während der Fieberverlauf bei der Malaria tropica uncharakteristisch ist, stellen sich bei der durch *P. vivax* und *P. ovale* hervorgerufenen Malaria tertiana nach einigen Tagen zweitägig wiederkehrende Fieberschübe ein. Sie führt sehr selten zu tödlichen Komplikationen, insbesondere bei Vorschädigung durch andere Erkrankungen. Durch die Fähigkeit Hypnozoiten zu bilden, kann *P. vivax* auch einer adäquaten Chemoprophylaxe entgehen und nach Monaten (bis max. 8 Jahren) zu Rückfällen (*relapse*) führen. Besonders häufig führt

der in Indonesien endemische „Chesson Strain“ zu Rückfällen. 2017 wurden im Südosten Brasiliens mittels PCR erstmals 28 humane Fälle von Malaria tertiana durch das zuvor als affenpathogen beschriebene *Plasmodium simium* diagnostiziert. Klinischer Verlauf und morphologische Charakteristika in der mikroskopischen Diagnostik scheinen denen der Malaria tertiana durch *Plasmodium vivax* zu entsprechen. Ob *Plasmodium simium* Hypozoiten bilden kann, ist aktuell noch unklar. Alle dokumentierten Fälle haben adäquat auf eine Therapie mit Chloroquin und Primaquin angesprochen.

Die Malaria quartana führt alle drei Tage zu Fieber. Gefährlichste Komplikation der M. quartana ist eine Immunkomplex-Glomerulonephritis, die zu einem nephrotischen Syndrom mit ungünstiger Prognose führt. Rekrudeszenzen können noch nach mehr als 50 Jahren auftreten.

Plasmodium knowlesi (siehe Farbtafel 13.50) ist ein affenpathogenes Plasmodium, das unter dem Mikroskop je nach Stadium mit *P. falciparum* und *P. malariae* verwechselt werden kann. Richtungsweisend sind tägliche Fieberschübe und vorheriger Aufenthalt in Südostasien. *P. knowlesi*-Erkrankungen verlaufen schwerer als *P. malariae* Infektionen.

Diagnose

Verdachtsmomente ergeben sich aus Expositionsanamnese, Fieber, Anämie und Thrombozytopenie. Die Diagnose beruht auf der Mikroskopie gefärbter Blutaussstriche und des dicken Tropfens. Sie erlauben den Speziesnachweis, insbesondere bei Mischinfektionen mit mehr als einer Spezies, und die Bestimmung der Parasitämie, entweder aus dem Ausstrich mit dem prozentualen Anteil der befallenen Erythrozyten an der Gesamterythrozytenzahl oder aus dem dicken Tropfen in Beziehung zu den dort gezählten Leukozyten und der durch das Blutbild festgestellten Leukozytenzahl als Parasitenzahl/ μl .

Cave: bei Plazentabefall oder bei einer hohen Anzahl sequestrierter befallener Erythrozyten in Hirn und Nieren kann eine relativ niedrige Parasitämie im peripheren Blut dazu führen, den Schweregrad des Befalls zu unterschätzen! Im fieberfreien Intervall kann der Nachweis ebenfalls erschwert sein und muss gegebenenfalls wiederholt werden.

Der Immunchromatographie-Test: der ICT-Schnellnachweis des *P. falciparum*-spezifischen histidinreichen Proteins (HRP-2/3) hat sich beim Management der Malaria bewährt: er zeigt eine Malaria tropica innerhalb weniger Minuten an. Die Sensitivität des Testes hängt von der Erfahrung des Untersuchers ab (95–100 %). In den Händen von Unerfahrenen oder Laien ist er ungeeignet. Der ICT kann einige Wochen nach Infektion und Therapie positiv bleiben, weshalb er zum Monitoring ungeeignet ist. Ein negativer ICT-Test schließt eine Malaria tertiana, eine Knowlesi-Malaria oder M. quartana nicht aus (Test ungeeignet). Ab 2015 wurden gehäuft in Südamerika und seit 2018 auch in Ostafrika Fälle von Malaria tropica diagnostiziert, bei denen die HRP-basierten Schnelltests falsch negativ ausfielen. Genetische Analysen zeigten ein Fehlen des zugrundeliegenden Gens bei den betroffenen Plasmodien. Insbesondere in betroffenen Gebieten muss bei Malariaverdacht immer auch eine mikroskopische Diagnostik erfolgen.

Bei unklaren Befunden muss der Befall durch zoonotische Malariaerreger oder, insbesondere bei fehlender Tropenanamnese, der Befall durch *Babesia spp.*, ausgeschlossen werden.

Mittels PCR kann eine Malaria-Diagnostik und Speziesdifferenzierung mit hoher Sensitivität und Spezifität erfolgen. Die Verfügbarkeit ist jedoch häufig im Notfall nicht gegeben. Bei Malaria-Verdacht, trotz fehlendem mikroskopischen Nachweis, aber auch bei unklarem mikroskopischen Befund und Verdacht auf Mischinfektionen, kann die PCR eine hilfreiche Ergänzung zur Basisdiagnostik sein.

Therapie

Die Therapie einer Malaria richtet sich danach, welche Form der Malaria vorliegt.

Bei einer Malaria tropica und einer Knowlesi-Malaria ist die Therapie abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und vom Vorliegen einer Schwangerschaft. Dementsprechend sollen zu Beginn der Therapie folgende Informationen vorliegen:

- Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme (insbesondere QTc-Zeit-Verlängerung)
- Eventuelle Einnahme einer Malariaprophylaxe
- Körperlicher Untersuchungsbefund
- Parasitologische Untersuchungsergebnisse:
 - Speziesdifferenzierung
 - bei *P. falciparum* und *P. knowlesi*: Quantifizierung der Parasitenzahl (Parasitämie)
- Laboruntersuchungen und technische Befunde

Eine Malaria tropica oder eine *Plasmodium knowlesi* Malaria ist bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Befunde als lebensbedrohlich anzusehen, und der Patient sollte sofort auf eine Intensivstation verlegt werden:

- Bewusstseinsbeeinträchtigung, zerebraler Krampfanfall
- Respiratorische Insuffizienz, unregelmäßige Atmung, Hypoxie
- Hypoglykämie mit Blutzucker < 40 mg/dl (< 2,22 µmol/l)
- Schocksymptomatik
- Spontanblutungen, Azidose oder Laktaterhöhung (Bikarbonat < 15 mmol/l, Laktat > 5 mmol/l)
- Hyperkaliämie (> 5,5 mmol/l)
- Schwere Anämie (Hämoglobin-Konzentration < 6 g/dl)
- Niereninsuffizienz (Ausscheidung < 400 ml/24 Stunden und/oder Kreatinin > 2,5 mg/dl (> 221 µmol/l), bzw. im Verlauf rasch ansteigende Kreatinin oder Cystatin C Werte)
- Hämoglobinurie (ohne bekannten G6PDH-Mangel)
- Hyperparasitämie ($\geq 5\%$ der Erythrozyten von *Plasmodium falciparum* befallen, bzw. > 100 000 Parasiten/µl Blut bei *Plasmodium knowlesi*)

Therapie der komplizierten Malaria tropica und Knowlesi-Malaria

Mittel der Wahl zur antiparasitären Therapie ist Artesunat i.v. Wenn Artesunat nicht verfügbar ist, kann auf Chinin i.v. (siehe auch Abschnitt Schwangerschaft) ausgewichen werden (*cave*: Chinin-Resistenzen in Südostasien häufig). Die Behandlung soll immer auf ei-

ner Intensivstation erfolgen. Es soll immer ein Konsil durch einen mit der Therapie der komplizierten Malaria erfahrenen Tropenmediziner eingeholt werden.

Therapie der komplizierten *Malaria tropica* bzw. der komplizierten Knowlesi-Malaria:

- Artesunat 2,4 mg/kg Körpergewicht i.v. als Bolus über etwa 5 Minuten jeweils bei Aufnahme, sowie nach 12, 24, 48 und 72 Stunden.
- Orale Anschlusstherapie: (4 Stunden nach der letzten Artesunat i.v. Dosis): Fortführung der Therapie mit Atovaquon/Proguanil (z. B. Malarone®): 4 Tabletten/Tag, für 3 Tage.

Therapie der komplizierten *Malaria tropica* bzw. der Knowlesi-Malaria mit Chinin:

Loading dose: 20 mg Chinindihydrochlorid/kg Körpergewicht (entsprechend 16,4 mg Chinin-Base/kg Körpergewicht) über 4 Stunden (siehe unten) *per infusionem*, nach einer 4-stündigen Pause gefolgt von:

Erhaltungsdosis: 8-stündlich 10 mg Chinindihydrochlorid/kg Körpergewicht (entsprechend 8,2 mg Chinin-Base/kg Körpergewicht) über jeweils 4 Stunden i.v. für 7 Tage, gegebenenfalls umsetzen auf eine orale Abschlusstherapie. Zur Vermeidung von Rekrudescenzen für 7 Tage zusätzlich: Doxycyclin 3 mg/kg Körpergewicht/Tag) oder bei Kontraindikationen:

Clindamycin 10 mg/kg als loading dose, dann 5 mg/kg alle 8 Stunden.

Punkte, die bei Chinin-Therapie zu beachten sind:

- Als Chininsalz zur intravenösen Anwendung ist in Deutschland Chininum dihydrochloricum zugelassen. Es wird in Deutschland derzeit jedoch nicht mehr vertrieben, bei Bezug aus dem Ausland ist mit Lieferzeiten von mehreren Tagen zu rechnen. Chinin i.v. kann in Klinikapotheken hergestellt werden.
- Keine Chinin loading dose nach Mefloquin-Gabe während der vorausgehenden 2 Wochen.
- Bei Patienten, die nach drei Tagen weiterhin Zeichen eines Multiorganversagens zeigen, sollte die Dosis um 30–50 % reduziert werden, um eine Akkumulation zu verhindern.
- Auch bei Nierenversagen (Kreatinin-clearance < 10 ml/min) und bei Dialyse loading dose geben. Bei Nierenversagen wird die Erhaltungsdosis um 30 % reduziert (falls möglich: Plasmaspiegel-Bestimmungen). Chinin-Spiegel werden durch Hämofiltration nicht beeinflusst, eine Modifikation der Dosis ist nicht erforderlich (falls möglich: Plasmaspiegel-Bestimmungen).
- Bei schwerer hepatischer Dysfunktion soll die Erhaltungsdosis ebenfalls um 30 % reduziert werden (falls möglich: Plasmaspiegel-Bestimmungen).
- Dosis um die Hälfte reduzieren, wenn die QTc-Zeit um mehr als 25 % des Ausgangswertes oder auf > 500 ms ansteigt. Dies gilt insbesondere für Patienten, die ein Nierenversagen entwickeln.

- Bei Besserung des Zustandes und der Möglichkeit einer oralen Applikation kann von Chinin i.v. auf dieselbe Dosis Chinin oral übergegangen werden, Gesamtbehandlungsdauer 7 Tage (alternativ kann Chinin abgesetzt und eine Therapie mit Artemether/Lumefantrin oder Dihydroartemisinin/Piperaquin angeschlossen werden).

Nebenwirkungen und Interaktionen: siehe Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e. V. (<http://www.dtg.org>).

Therapie der unkomplizierten Malaria tropica und Knowlesi-Malaria

gleich gut geeignet:

- Atovaquon/Proguanil
- Artemether/Lumefantrin

Bei relativ hohen Parasitendichten (mehr als 2 % der Erythrozyten von *P. falciparum* befallen bzw. > 20 000 Parasiten/µl Blut bei *P. knowlesi*) sind grundsätzlich Artemisinin-Präparate gegenüber Atovaquon/Proguanil wegen eines schnelleren Wirkungseintritts zu bevorzugen.

Behandlung mit Artemether/Lumefantrin (Riamet®) bei Erwachsenen (oral):

Jeweils 80 mg Artemether/480 mg Lumefantrin sofort, sowie nach 8, 24, 36, 48 und 60 Stunden.

Behandlung mit Atovaquon/Proguanil (Malarone®) bei Erwachsenen (oral):

Jeweils 1000 mg Atovaquon und 400 mg Proguanil sofort, sowie nach 24 und 48 Stunden.

Therapie der Malaria tertiana und Malaria quartana

Malaria tertiana: Behandlung mit Artemether/Lumefantrin oder Atovaquon/Proguanil in derselben Dosierung wie bei Malaria tropica (s. o.). Hinzuweisen ist darauf, dass es sich hierbei um einen *off-label-use* handelt.

Malaria quartana: Behandlung mit Chloroquin

Behandlung der Malaria quartana mit Chloroquin (z. B. Resochin®):

Therapiebeginn: 10 mg Chloroquin-Base/kg Körpergewicht p.o.

6 Stunden nach Therapiebeginn: 5 mg Chloroquin-Base/kg Körpergewicht p.o.

24 Stunden nach Therapiebeginn: 5 mg Chloroquin-Base/kg Körpergewicht p.o.

48 Stunden nach Therapiebeginn: 5 mg Chloroquin-Base/kg Körpergewicht p.o.

Verhinderung eines Relaps mit Primaquin (z. B. Primaquine®) (zuvor G6PDH-Mangel ausschließen!)

- Bei *P. vivax*: 0,5 mg Base/kg Körpergewicht p.o., einmal täglich über 14 Tage
- Bei *P. ovale*: 0,25 mg Base/kg Körpergewicht p.o., einmal täglich über 14 Tage

Malariatherapie in der Schwangerschaft (Dosierung siehe oben)

- Unkomplizierte Malaria tropica: Im ersten Trimester Chinin + Clindamycin, im zweiten und dritten Trimester Artemether-Lumefantrin
- Komplizierte Malaria tropica: Artesunat i.v.
- Malaria tertiana: Behandlung wie bei Malaria tropica (keine Nachbehandlung mit Primaquin während der Schwangerschaft, Patientin auf die Möglichkeit von Rezidiven hinweisen)
- Malaria quartana: Chloroquin
- Knowlesi-Malaria: Behandlung wie bei Malaria tropica

Überwachung und Verlaufskontrolle

Je nach Schwere der Erkrankung.

Klinische Kontrollen:

- Temperatur
- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Flüssigkeitsbilanz
- Blutdruck
- EKG
- Kardiovaskuläres und volumetrisches Monitoring
- Neurologischer Status

Parasitologische Kontrollen:

- Parasitenzählung im Blutaussstrich

Labortechnische Kontrollen:

- Blutbild mit Thrombozyten
- Gerinnungsstatus
- Laktatdehydrogenase (LDH)
- Blutzucker (muss insbesondere bei Chinin-Therapie häufig kontrolliert werden)
- Ausscheidung über 24 Stunden: Kreatinin, Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium
- Säure-Basen-Status und Blutgasanalyse

Zunächst engmaschige Überwachung, im weiteren Verlauf Überwachungsintensität nach Befunden. Kriterien für das Ansprechen der Therapie sind: klinische Besserung, Normalisierungstendenz von Thrombozyten- und LDH-Werten, Reduktion der asexuellen Parasiten im Blutaussstrich nach spätestens 48 Stunden (ansonsten Verdacht auf das Vorliegen einer Resistenz! In den ersten 24–36 Stunden ist ein Anstieg der Parasitenzahl möglich).

Prophylaxe

Bei Reisenden in Endemiegebiete werden prophylaktische Maßnahmen (Mückenschutz, Chemoprophylaxe, Notfalltherapie) je nach lokaler Endemiesituation empfohlen. Die Endemiegebiete werden entsprechend der Inzidenz der Malariafälle in Gering-, Mittel- und Hochrisikogebiete eingestuft (siehe Abb. 9.17.1). In als gering oder mittel eingestuften Gebieten muss ein konsequenter Mückenschutz mit Repellentien betrieben werden, und bei möglicherweise schlechter medizinischer Versorgung und Reisen, die länger als 7 Tage

Malariaepidemiologie 2018

Einteilung in Zonen mit unterschiedlicher medikamentöser Chemoprophylaxe gemäß den Empfehlungen der DTG (Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V.)

Stand: Mai 2018

Für alle Malaria-Risikogebiete gilt: Mückenschutz empfohlen

- Gebiete, in denen die Malaria nicht oder nicht mehr vorkommt
- ▨ Gebiete mit minimalem Malarierisiko (nur Mückenschutz empfohlen, s. EP in Länderliste)
- Gebiete mit geringem bzw. mäßigem Malarierisiko (i.d.R. nur Notfalltherapie empfohlen, Ausnahmen s. Länderliste)
- Gebiete mit hohem Malarierisiko (Chemoprophylaxe empfohlen)

P Zur Chemoprophylaxe Atovaquon/Proguanil (Malarone® oder Generika) oder Doxycyclin* oder Mefloquin (Lariam®)**

- * Für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen
- ** Besondere Warnhinweise beachten

P' Chemoprophylaxe saisonal empfohlen mit Atovaquon/Proguanil (Malarone® oder Generika) oder Doxycyclin* oder Mefloquin (Lariam®)** Ansonsten Notfalltherapie Atovaquon/Proguanil (Malarone® oder Generika) oder Artemether/Lumefantrin (Riamet®)

- * Für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen
- ** Besondere Warnhinweise beachten

T Zur Notfalltherapie Atovaquon/Proguanil (Malarone® oder Generika) oder Artemether/Lumefantrin (Riamet®)

Keine Chemoprophylaxe empfohlen

T' Zur Notfalltherapie nur Atovaquon/Proguanil (Malarone® oder Generika)

Keine Chemoprophylaxe empfohlen

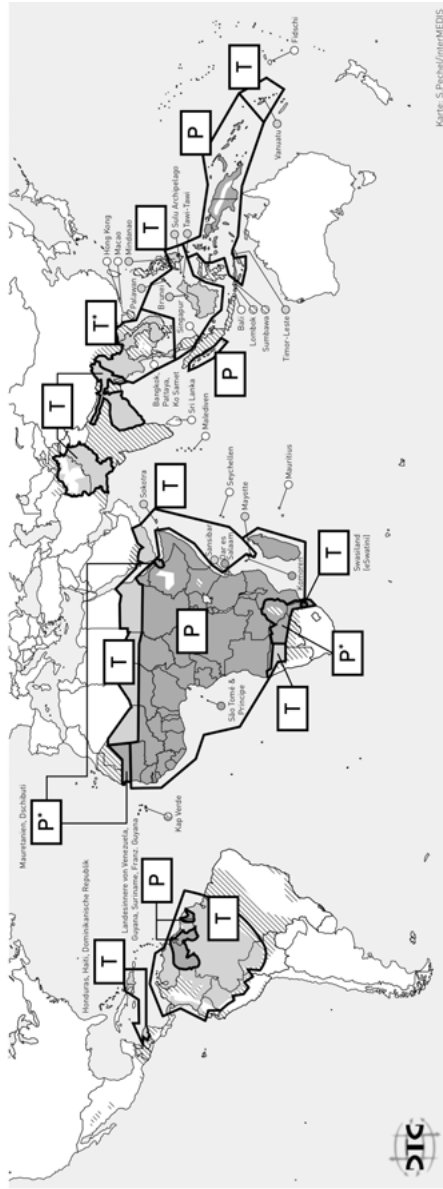


Abb. 9.17.1: Globale Endemie- und Pharmakoresistenzsituation (Quelle: DTG, Empfehlungen zur Malariavorbeugung; <http://www.dtg.mwn.de>). Mefloquin (Lariam®) wird in Deutschland nicht mehr vertrieben und sollte aufgrund des Nebenwirkungsprofils und vorhandener Alternativen nur noch zurückhaltend eingesetzt werden. Vor Verschreibung sollte eine Checkliste bezüglich möglicher Kontraindikationen ausgefüllt, und dem Reisenden ein Patientenpass ausgestellt werden (abrufbar unter <http://www.lariam.de>).

betragen, ein Notfallmedikament zur Selbsttherapie verordnet werden. Hier bietet sich Atovaquon/Proguanil wegen seiner einfachen Dosierung (4 Tabletten/Tag, für 3 Tage) an, zudem besteht kein Einfluss auf die QT-Zeit. Artemeter/Lumefantrin ist aber ebenfalls möglich.

Eine Chemoprophylaxe ist für Hochrisikogebiete zwingend. In Deutschland zugelassen ist derzeit nur Atovaquon/Proguanil (z. B. Malarone®) in einer Dosierung von 250 mg/100 mg pro Tag. Beginn: ein Tag vor Betreten und Ende 7 Tage nach dem Verlassen des Endemiegebietes. Alternativ kann Doxycyclin 100 mg/Tag gegeben werden. Das Medikament ist in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen, wird aber von der WHO empfohlen und kann daher off label verschrieben werden. Beginn: ein Tag vor Betreten und Ende 4 Wochen nach dem Verlassen des Endemiegebietes.

Literatur

Cook GC, Zumla A (Hrsg.). *Mansons Tropical Diseases*. 21. Auflage, Saunders, New York 2002.

Diagnostik und Therapie der Malaria. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) 2016. <http://www.dtg.org>.

9.18 Leishmaniose

Definition

Leishmaniosen sind durch Protozoen der Gattung *Leishmania* hervorgerufene Erkrankungen. Klinisch werden drei verschiedene Verlaufsformen unterschieden, die von der Leishmanienspezies und der Immunantwort des Wirtes abhängen:

- 1 kutane Leishmaniose (CL)
- 2 viszerale Leishmaniose (VL) oder Kala-Azar
- 3 Mukokutane Leishmaniose (MCL)

Ätiologie/Pathogenese

Leishmanien sind Protozoen, die in der Alten Welt durch Sandmücken (vor allem Phlebotomus- und Lutzomyia-Arten) übertragen werden. Amastigote werden mit Makrophagen des Säugetier-Wirtes während der Blutmahlzeit von der Mücke aufgenommen. Nachdem sie im Darm der Mücken freigesetzt werden erfolgt die Reifung zu promastigoten Formen, die sich teilen und in den Saugapparat der Mücken wandern. Von dort gelangen sie bei der Blutmahlzeit in den Wirt. Nach Phagozytose und Umwandlung in amastigote Formen vermehren sich diese in der befallenen Wirtszelle, bis diese rupturiert und amastigote Leishmanien freigesetzt werden. Sowohl bei der amastigoten, als auch bei der promastigoten Form der Leishmanien kann mikroskopisch neben dem Zellkern (Nucleus) der Kinetoplast, eine DNA-reiche Substruktur des Mitochondriums, identifiziert werden.

Einteilung

Ausschließlich in der Alten Welt (Europa, Mittlerer Osten, Afrika und Asien) treten *L. tropica*, *L. major* und *L. aethiopica* auf, die zur kutanen, viszeralen und (selten) zu einer mukokutanen Leishmaniose führen. Subspezies des *L. donovani*-Komplexes (*L. infantum*, *L. donovani*, *L. chagasi*) führen zu viszeraler und kutaner Leishmaniose, selten zu mukokutaner Leishmaniose. Erkrankungen treten sowohl in der Alten Welt als auch in Amerika auf. *L. infantum* führt im Mittelmeerraum zu viszeraler und kutaner Leishmaniose. Während neuweltliche Leishmanien des *L. mexicana*-Komplexes zu kutaner Leishmaniose führen, können Subspezies des Subgenus *Viannia* (z. B. *L. (V.) braziliensis*) auch die Schleimhaut und Knorpelgewebe befallen und zerstören (mukokutane Leishmaniose).

Die Ausprägung der Infektion wird durch die Virulenz des Erregerstammes und die Fähigkeit des Immunsystems des Wirtes, die Infektion einzudämmen, bestimmt. Der Anteil subklinisch verlaufender Infektionen ist hoch. Obwohl sich nach Infektion eine dauerhafte Immunität einstellt, bleibt die Infektion latent. Eine iatrogene Immunsuppression, Mangelernährung, ein unreifes Immunsystem und immunsupprimierende Infektionen können zur Manifestation einer latenten subklinischen Infektion führen. Bei der viszeralen Leishmaniose werden zunächst die Makrophagen der Lymphknoten, dann der Leber und Milz befallen. Folge der Infektion des Knochenmarks und des Hypersplenismus ist eine schwere Panzytopenie, die die Patienten empfänglich für Sekundärinfektionen macht.

Bei der kutanen Leishmaniose der Alten Welt ist das Immunsystem meist in der Lage, die Infektion auf die Haut um die Stichstelle zu begrenzen.

Bei der mukokutanen Leishmaniose kommt es auch zum Schleimhaut- und Knorpelbefall. Eндarteriitis der kleinen Gefäße und Thrombose gelten als Ursache der in der Nasenschleimhaut beginnenden Destruktion.

Epidemiologie

Die Verbreitung der Erkrankung hängt wesentlich von der Ökologie der Überträgermücken und der der Reserviertiere ab (siehe Tabelle 9.18.1). Für die vorwiegend im Kindesalter auftretende Form der viszeralen Leishmaniose sind der Mittelmeerraum (*L. infantum*, siehe Farbtafel 13.51), Nordostbrasilien (*L. chagasi*) und Ostafrika (Sudan) endemisch. In diesen Regionen kommt es seltener zu Erkrankungsfällen im Erwachsenenalter. Diese sind auf eine Reaktivierung einer latenten Infektion durch eine Immunsuppression zurückzuführen. Mit Zunahme der HIV-Durchseuchung nehmen auch die symptomatischen Erwachsenen-Infektionen zu und sollten zum Verdacht auf eine begleitende HIV-Infektion veranlassen. Auf dem indischen Subkontinent betrifft die viszerale Leishmaniose durch *L. donovani* vornehmlich junge Erwachsene.

Das Verbreitungsgebiet der kutanen Leishmaniose der Alten Welt (Orientbeule, Aleppobeule) durch *L. tropica* konzentriert sich auf größere Siedlungen in einem Verbreitungsgebiet, das sich vom östlichen Mittelmeerraum bis nach Ostindien erstreckt. Im westlichen Mittelmeerraum und auf Malta wird die kutane Leishmaniose durch *L. infantum* hervorgerufen. Die ländliche kutane Leishmaniose durch *L. major* betrifft vornehmlich Nomaden

in Nordafrika, der Sahelzone und Arabiens. In Äthiopien führt *L. aethiopica* zur diffusen kutanen Leishmaniose (DCL).

Tab. 9.18.1: Geographische Verteilung der verschiedenen Leishmanien Spezies.

Leishmania Spezies	Verbreitungsgebiet	Klinik
<i>L. aethiopica</i>	Äthiopien, Kenia, Uganda	Kutane Leishmaniose
<i>L. amazonensis</i>	Nördliches Südamerika bis Nordargentinien	Kutane Leishmaniose
<i>L. brasiliensis</i>	Mittel- und Südamerika, von Mexiko bis Nordargentinien	Kutane und mukokutane Leishmaniose
<i>L. donovani</i>	Indischer Subkontinent, Ost-Afrika, südwestliche arabische Halbinsel, China, Zypern, Irak	Viszerale Leishmaniose
<i>L. guyanensis</i>	Nördliches Südamerika bis Nordargentinien	Kutane und (selten) mukokutane Leishmaniose
<i>L. infantum</i> (in Südamerika auch als <i>L. chagasi</i> bezeichnet)	Mittelmeerraum, vereinzelt naher/mittlerer Osten, Südamerika (hauptsächlich Brasilien)	Kutane und viszerale Leishmaniose
<i>L. major</i>	Westafrika, Sudan, Südsudan, Nordafrika, sowie West- und Mittelasien über die arabische Halbinsel bis Nordindien	Kutane Leishmaniose
<i>L. mexicana</i>	Amerika, Südliche USA bis Kolumbien und Ecuador	Kutane Leishmaniose
<i>L. panamensis</i>	Mittel- und nördliches Südamerika	Kutane und mukokutane Leishmaniose
<i>L. tropica</i>	Marokko, Griechenland, West- und Mittelasien, von der Türkei über die nördliche arabische Halbinsel bis Indien	Kutane Leishmaniose

Amerikanische kutane Leishmaniosen stellen Zoonosen dar, die sporadisch bevorzugt im Regenwald übertragen werden. Sie kommen von Texas bis Nordargentinien vor. Bei Infektion durch Leishmanien des *L. braziliensis*-Komplexes können auch Schleimhäute und Knorpel betroffen sein. Man spricht dann von der mukokutanen Leishmaniose.

Hunde stellen das Hauptinfektionsreservoir für den *L. donovani*-Komplex dar. Bei der indischen Form fungiert jedoch der Mensch als hauptsächliches Reservoir. Nagetiere und Hunde sind das Reservoir für die Erreger der kutanen Leishmaniose der Alten Welt, in Amerika dienen außerdem u. a. Ameisenbären, Gürteltiere und Faultiere als Reservoir. Während Hunde an der Infektion verenden, erkranken die anderen Reservoirtiere meist nicht.

Symptome/Klinik

Viszerale Leishmaniose

Die Inkubationszeit der viszeralen Leishmaniose beim immunkompetenten Patienten beträgt Wochen bis Jahre. Charakteristisch sind Antriebsarmut, mehrmals täglich auftretende Fieberschübe und eine massive Hepatosplenomegalie (siehe Farbtafel 13.53). Die Thrombozytopenie kann sich als Purpura, Epistaxis und Spontanblutungen äußern.

Auffallend ist eine Dysproteinämie mit stark erhöhtem Serumferritin, Hypergammaglobulinämie, Hypalbuminämie, und polyklonaler Ig-Aktivierung. Unbehandelt führt die manifeste Erkrankung in 90 % der Fälle zum Tod. Häufige Todesursache sind Sekundärinfektionen durch die resultierende Immunsuppression, seltener kommt es zu Blutungskomplikationen. Auch während der Therapiephase besteht die Gefahr tödlicher Sekundärinfektionen fort. Monate bis viele Jahre nach Therapie einer viszeralen Leishmaniose vor allem durch *L. donovani* kann sich das Post-Kala-Azar-dermale-Leishmanoid (PKDL) als Komplikation entwickeln. Dabei kommt es zu meist hypopigmentierten makulopapulösen oder auch nodulären Hautveränderungen, die im Gesicht beginnen und sich in der Folge auf andere Körperregionen ausbreiten. Ursächlich sind vermutlich Immunreaktionen auf verbleibende Leishmanien in der Haut.

Kutane Leishmaniose der Alten Welt

Die kutane Leishmaniose der Alten Welt manifestiert sich einige Wochen nach der Infektion als schmerzlose, nicht pruriginöse granulomatöse Papel, die sich zu einem keratinösen Ulcus entwickelt. Die Läsionen können einzeln oder multipel meist an exponierten Körperteilen auftreten. *L. tropica* verursacht im allgemeinen eine trockene Einzelläsion, *L. major* nässende Ulzerationen, die bakteriell superinfiziert werden und rezidivieren können (*L. recidivans*). *L. aethiopica* ruft eine unkomplizierte kutane Leishmaniose, aber auch die diffuse kutane Leishmaniose hervor (DCL).

Kutane Leishmaniose der Neuen Welt

Bei der kutanen Leishmaniose der Neuen Welt bilden sich papulär-noduläre häufig stark ulzerierende Läsionen mit Satellitenläsionen und Lymphknotenbeteiligung. Leishmanien des *L. mexicana*-Komplexes rufen kutane Läsionen hervor, die mit der Destruktion von Knorpelgewebe einhergehen können: z. B. das „Chiclero“-Ulcus = Gummizapfer-Ulcus, das zu einer langsamen Zerstörung der äußeren Ohrmuschel führen kann. Leishmanien des *L. braziliensis*-Komplexes haben eine besondere Tendenz der Aussaat. Die Espundia zeichnet sich durch eine rasch fortschreitende Gewebsdestruktion aus, die von kutanen Läsionen der Nasen- und Mundschleimhäute auf den Nasen-Rachen-Raum übergreifen kann. Die Espundia entwickelt sich nach lympho- oder hämatogener Erregerverschleppung aus der kutanen Läsion der Nasen- und Mundschleimhäute nach einer jahrelangen symptomlosen Latenz.

Diagnose

Viszerale Leishmaniose

Richtungsweisend bei der Diagnose der viszeralen Leishmaniose ist der Nachweis leishmanienspezifischer Antikörper. Serologische Untersuchungsmethoden haben aber Limitationen bei der Sensitivität (vor allem bei HIV-Koinfektion) und Spezifität, so dass immer eine Bestätigung durch einen direkten Erregernachweis erfolgen sollte. Der Leishmaniennachweis wird im Knochenmarkspirat, nach Ausstrich und einer Romanowski-Färbung (z. B. Giemsa), geführt. Charakteristisch sind die meist in den Makrophagen nachweisbaren intrazellulären Erreger mit Nucleus und Kinetoplast. Die Beurteilung sollte durch erfahrene Parasitologen erfolgen. Die Amplifikation leishmanienspezifischer DNA mittels PCR ist

sensitiver als die Mikroskopie und sollte bei fraglichen Fällen bzw. negativer Mikroskopie zum Einsatz kommen. Labordiagnostisch ist eine Panzytopenie wegweisend.

Kutane und mukokutane Leishmaniose

Material zum Nachweis einer kutanen Leishmaniose kann durch aus dem Ulcusrandwall mit einem Skalpell geschabt und auf einem Objektträger ausgestrichen werden oder aus einer Hautbiopsie aus dem Randwall gewonnen werden. Der Erregernachweis kann mikroskopisch erfolgen, allerdings ist die Sensitivität limitiert und eine Speziesbestimmung nicht möglich. Daher kommen PCR und Kultur auf Spezialmedien zum Einsatz, um den Nachweis mit hoher Sensitivität und eine Speziesdifferenzierung zu ermöglichen, die für die Therapieauswahl entscheidend ist.

Therapie

Siehe Therapiemanual Kapitel 9.28.

Viszerale Leishmaniose

Therapie der Wahl der viszeralen Leishmaniose ist liposomales Amphotericin B in einer Gesamtdosierung von 20 mg/kg KG, verteilt auf mind. 5 Einzeldosen von jeweils 3-4mg/kg KG über einen Zeitraum von 10–21 Tagen (z. B. 3–4 mg/kg KG an den Tagen 1–5 und 10). Mittel der zweiten Wahl ist Miltefosin, das oral verabreicht wird, in einer Dosierung von 1,5–2,5 mg/kg KG/Tag (bis max. 150 mg/Tag) über 28 Tage.

Kutane Leishmaniose der Neuen Welt mit Potential zur mukokutanen Aussaat, mukokutane Leishmaniose

Mittel der Wahl sind ebenfalls liposomales Amphotericin B, hier ist jedoch eine Gesamtdosis von 40 mg/kg KG erforderlich (2–3 mg/kg KG/Tag i.v., für 14 Tage), alternativ kann ebenfalls Miltefosin verwendet werden. Erwachsene mit einem Körpergewicht > 45 kg erhalten hier 150 mg/Tag für 28 Tage. Grund für die höheren Dosierungen sind die schlechtere Verteilung ins Zielgewebe.

Kutane Leishmaniose der Alten Welt

Die unkomplizierte kutane Leishmaniose der Alten Welt heilt üblicherweise innerhalb von 2 Jahren spontan ab. Um Komplikationen und Narbenbildung zu vermeiden erfolgt in der Regel eine spezifische Therapie, die von der Art der Erreger und der Läsionen abhängt. Einfache Läsionen können durch Lokaltherapie mit periläsionaler Infiltration mit Antimonpräparaten behandelt werden. Das 5-wertige Antimonpräparat (z. B. Natriumstibogluconat, Glucantime®) wird zirkulär unter den Läsionsrand injiziert, welcher dabei vollständig durchtränkt werden muss. Die Injektionen werden üblicherweise 3 × wöchentlich für mindestens 3 Wochen durchgeführt. Eventuell kann eine topische anästhetische Vorbehandlung sinnvoll sein. Von komplexen Läsionen spricht man, wenn z. B. mindestens 5 Läsionen vorhanden sind, Läsionen an kosmetisch oder funktionell kritischen Arealen (z. B. Gesicht, Hände) lokalisiert sind, oder bei großen Läsionen (> 5 cm) oder Läsionen an Haut-Schleimhautübergängen. Bei komplexen Läsionen erfolgt eine systemische Therapie, wobei je nach Spezies, Azol-Antimykotika, Miltefosin, Antimon oder liposomales Amphotericin B zum Einsatz kommen (siehe auch Kap. 9.28).

Literatur

- Boecken G et al. *S 1 Leitlinie – Diagnostik und Therapie der kutanen und mukokutanen Leishmaniasis in Deutschland*. 2010, DTG (<http://www.dtg.org>). Eine gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).
- von Stebut E, Boecken G, Sunderkötter C, Bogdan, C., Importierte Dermatose: Kutane Leishmaniasis, Dtsch Ärztebl 2016; 113(15):A-717-20.
- Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T et al. (Hrsg.) *Manson's Tropical Diseases*. 23. Auflage, Elsevier Verlag, 2014.

9.19 Trypanosomiasis

Definition

In Afrika durch *Trypanosoma brucei* hervorgerufene Schlafkrankheit und in Süd- und Mittelamerika endemische, durch *Trypanosoma cruzi* hervorgerufene Chagas-Erkrankung.

Afrikanische Trypanosomiasis (Schlafkrankheit)

Ätiologie/Pathogenese

Trypanosomen sind begeißelte Protozoen. Nahe am Ursprung der als Saum unter der Zellmembran zum Hinterende ziehenden Geißel liegt eine Zellorganelle, der Kinetoplast.

Sie werden durch den Stich von Tsetsefliegen übertragen. Beim Saugakt werden mit dem Speichel metazyklische Formen übertragen, die sich zunächst lokal entwickeln und vermehren. Dabei können sie eine deutliche lokale entzündliche Reaktion, den sogenannten Trypanosomen-Schanker (siehe Farbtafel 13.54), hervorrufen. Nach einigen Tagen erfolgt die lymphogene und hämatogene Ausbreitung. Die Symptome der Frühphase scheinen auf Immunkomplexphänomenen und der Aktivierung inflammatorischer Zytokine zu beruhen, was zu einer Immundysregulation, Vaskulitis und Myokarditis führt. In der Spätphase (bei *T. brucei rhodesiense* nach Wochen, bei *T. brucei gambiense* nach Monaten) können Trypanosomen die Bluthirnschranke passieren. Pia und Arachnoidea werden infiltriert.

Epidemiologie

Von Westafrika bis Uganda ist *T. brucei gambiense*, vor allem in Ost- und im südlichen Afrika ist *T. brucei rhodesiense* endemisch. Überträger der Schlafkrankheit sind blutsaugende Tsetsefliegen (Glossinidae). Durch umfangreiche Bekämpfungsmaßnahmen konnte die Schlafkrankheit in weiten Teilen Afrikas zurückgedrängt werden. 2015 wurden laut WHO weniger als 3000 Fälle gemeldet, wovon die meisten in der Demokratischen Republik Kongo auftreten.

Symptome/Klinik

Erstmanifestation der Infektion ist häufig der Trypanosomen-Schanker, eine rötliche und schmerzhafte Schwellung, die sich innerhalb einiger Wochen zurückbildet. Der

Trypanosomen-Schanker ist häufiger bei *T. brucei rhodesiense* Infektionen zu beobachten (ca. 50 %). Während des nach einigen Tagen darauf folgenden hämolymphatischen Stadiums treten unspezifische Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit und intermittierende Fieberschübe, begleitet von prallelastischer („reife Pflaumen“), indolenter *Lymphknotenschwellung* auf. Schon bei Sklavenhändlern bekannt war die Lymphknotenschwellung im Halsdreieck (Winterbottom-Zeichen). Die tiefe ossäre Schmerzempfindung nimmt zu (Kérandel-Zeichen). Auf weißer Haut können anuläre, einige Zentimeter große Erytheme (Trypanide) sichtbar werden. Organveränderungen umfassen Ödeme, Hepatosplenomegalie, Aszites, Lungenödem, Perikarderguss, kongestive Kardiomyopathie u. a. Nach einer variablen Dauer, bei *T. brucei rhodesiense* Infektionen meist nach Wochen und bei *T. brucei gambiense* Infektionen meist erst nach Monaten, setzt das meningoenzephalitische Stadium mit neurologischen Störungen ein. Dazu gehören Persönlichkeitsveränderungen, sensomotorische Störungen, Krampfanfälle, Paresen, Antriebsverlangsamung, Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus, Veränderungen des Sexualverhaltens und des Appetits. Interkurrente Infektionen oder Mangelernährung führen häufig innerhalb eines bis weniger Jahre zum Tod. Bei der zentral-ostafrikanischen Form der Schlafkrankheit ist der Verlauf sehr viel akuter, der Tod kann bereits in der hämolymphatischen Phase im Rahmen einer Myokarditis eintreten.

Diagnose

Verdachtsmomente sind eine mäßiggradige Panzytopenie und eine ausgeprägte polyklonale Vermehrung der Immunglobuline, vor allem des IgM. Wegen der polyklonalen Antikörperaktivierung kann die Erkrankung mit einer rheumatologischen Systemerkrankung verwechselt werden. Der Nachweis von Mott-Zellen (vakuolisierte, „brombeerförmige“ Plasmazellen) im Liquor gilt in endemischen Regionen als pathognomonisch. Die Diagnose wird durch Direktnachweis in Schankerflüssigkeit, Lymphknotenpunktat, Blut oder Liquor erbracht und durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern im Serum erhärtet. Da vor allem bei *T. brucei gambiense* Infektionen die Parasitämie häufig gering ist, kommen verschiedene Anreicherungsverfahren zur Anwendung. Eine Untersuchung des Liquors ist bei nachgewiesener Infektion erforderlich, um das Krankheitsstadium zu bestimmen. Während des hämolymphatischen Stadiums sollte vor einer Liquorpunktion wenn möglich eine zweiwöchige Therapie stattgefunden haben, um die Verschleppung von Trypanosomen in das zentrale Nervensystem durch die Liquorpunktionsnadel zu vermeiden. Eine PCR-Diagnostik wird von spezialisierten Laboratorien durchgeführt.

Therapie

Die Therapie sollte wegen der schweren Nebenwirkungen nur in einem erfahrenen Zentrum unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Die Medikamente Pentamidin, Eflornithin, Suramin und Melarsopol sind in Deutschland nicht zugelassen und müssen gegebenenfalls reimportiert werden (siehe Therapiemanual 9.28).

T. brucei gambiense

Hämolymphatisches Stadium:

1. Wahl: Pentamidin-Kurzinfusionen 4 mg/kg Körpergewicht/Tag, je 1 × täglich für 7–10 Tage

2. Wahl: Suramin (Germanin®) Testdosis 4–5 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von 20 mg/kg Körpergewicht/Tag i.v. an Tag 3, 10, 17, 24, 31. Maximaldosis 1 g/Gabe. Applikation im Verhältnis 1:10 in Aqua bidest langsam i.v.

Meningoenzephalitisches Stadium:

1. Wahl: Eflornithin (Ornidyl®) 4 × 100 mg/kg/Tag, für 7 Tage
und
Nifurtimox (Lampit®) 15 mg/kg Körpergewicht/Tag, je 1 × täglich für 10 Tage
2. Wahl: Melarsoprol 2,2 mg/kg Körpergewicht/Tag, für 10 Tage
In jedem Fall begleitend: hochdosierte Kortikoidtherapie.

T. brucei rhodesiense

Hämolympathisches Stadium:

Suramin (Germanin®) Testdosis 4–5 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von 20 mg/kg Körpergewicht i.v. Tag 3, 10, 17, 24, 31. Maximaldosis 1 g/Gabe. Applikation im Verhältnis 1:10 in Aqua bidest langsam i.v.

Meningoenzephalitisches Stadium:

Melarsoprol (z. B. Mel B®, Arsobal®) 2,2 mg/kg Körpergewicht/Tag, für 10 Tage. Applikation langsam i.v.

In jedem Fall begleitend: hochdosierte Kortikoidtherapie.

Amerikanische Trypanosomiasis (Chagas-Erkrankung)

Ätiologie/Pathogenese

Der Erreger der Chagas-Krankheit ist *T. cruzi*. Der Erreger wird durch infizierte Raubwanzen der Gattungen *Triatoma*, *Panstrongylus* und *Rhodnius* auf den Menschen übertragen. Die Infektion findet statt, wenn trypanosomenhaltige Faeces der infizierten Raubwanzen z. B. durch Kratzen in die Stichstelle gelangen. Infektionen sind jedoch auch über Bluttransfusionen, konnatal und oral (z. B. über kontaminierten Zuckerrohrsaft) möglich.

Die Trypanosomen vermehren sich während der ersten Tage an der Einstichstelle, wo sie eine entzündliche Lokalreaktion (Chagom) und, im Falle eines Stiches in Augennähe, ein einseitiges Lidödem hervorrufen (Romaña-Zeichen). Die Erreger zirkulieren dann frei im Blut, bis sie phagozytiert werden oder aktiv in Wirtszellen eindringen. Sie können sich in der Wirtszelle vermehren und neue Zellen befallen. Erreger und Immunreaktion führen zur Schädigung der autonomen Nervenplexus. Die Erreger bleiben lange latent und können im Rahmen einer Immunsuppression (HIV-Infektion, Immunsuppression bei Organtransplantation) reaktiviert werden.

Epidemiologie

T. cruzi ruft humane Infektionen in Lateinamerika hervor. Natürliches Habitat der Raubwanzen sind Palmenkronen, weshalb die Übertragung insbesondere in ärmlichen palmenblättergedeckten Lehmhütten stattfindet. Durch intensive Vektorbekämpfung und Verbesserung der Lebensbedingungen wurde die Inzidenz von Neuinfektionen erheblich reduziert.

Symptome/Klinik

Während die Infektion häufig im Kindesalter stattfindet, treten die Folgen der Schädigung des autonomen Nervensystems klinisch meist erst im Erwachsenenalter auf. Die akute Chagaserkrankung führt nur bei etwa 30–40 % der Infizierten zu unspezifischen Symptomen wie Fieber, Durchfälle, Anorexie, Ödeme und Hautveränderungen. Bei der körperlichen Untersuchung finden sich eine generalisierte Lymphknotenschwellung und mäßige Hepatosplenomegalie. Die chronische Chagas-Erkrankung äußert sich 10–30 Jahre nach Infektion meist erst im Erwachsenenalter mit schwerer Ösophagusachalasie und Megaösophagus, Megakolon, und einer hypokontraktilen Gallenblase. Häufigste Todesursachen sind maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen im Rahmen einer Chagas-Kardiomyopathie und Rupturen apikaler Aneurysmen des linken Ventrikels. Neurologische Komplikationen werden vor allem bei HIV Koinfizierten beobachtet.

Diagnose

Bei Kindern muss insbesondere auf Verdachtsmomente einer Frühinfektion (z. B. Lid-ödem, sogenanntes (Romaña-Zeichen) geachtet werden. Bei Risikokindern müssen Screeninguntersuchungen durchgeführt werden, da die Heilungschancen in der Frühphase günstig sind, während in der Spätphase irreversible Organschädigungen eventuell nur operativ zu behandeln sind, bzw. eine Herztransplantation erforderlich machen können. Bei Migranten erlaubt der Nachweis spezifischer Antikörper nicht sicher die Unterscheidung zwischen aktiver und latenter Infektion. Der Erregernachweis gelingt in der Regel mikroskopisch oder durch eine spezifische PCR.

Therapie

Die Therapeutika müssen vom Hersteller bezogen werden. Therapieeinleitung immer unter stationärer Überwachung!

1. Wahl: Benznidazol (Rochagan®), 5–7 mg/kg/Tag p.o. auf zwei oder drei Dosen verteilt, in ansteigender Dosierung für 60 Tage. Der Therapieerfolg bei chronischer Infektion ist begrenzt.
2. Wahl: Nifurtimox (Lampit®) 8–10 mg/kg/Tag p.o. auf drei oder vier Dosen verteilt, für 90–120 Tage.

Literatur

- Löscher T, Burchard GD (Hrsg.). *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2009.
- Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T et al. (Hrsg.) *Manson's Tropical Diseases*. 23. Auflage, Elsevier Verlag, 2014.

9.20 Erkrankungen durch Amöben

Intestinale Amöbeninfektionen

Definiton

Die Amöbiasis ist die symptomatische Infektion durch die humanpathogene gewebsinvasive Amöbe *Entamoeba histolytica*.

Ätiologie/Pathogenese

Viele apathogene Amöben besiedeln als Kommensale den Darm. Zwei der apathogenen Darmamöben *Entamoeba dispar* und *E. moshkovskii* können aufgrund mikroskopisch-morphologischer Kriterien nicht von der humanpathogenen *E. histolytica sensu stricto* unterschieden werden. Die Infektion wird durch kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel erworben. Invasive Trophozoiten („Magna“-Formen = große Amöben, die Erythrozyten ingestiert haben) von *E. histolytica* penetrieren die Mucosa, adhärieren an den Wirtszellen und ingestieren diese, insbesondere Erythrozyten. Die Trophozoiten produzieren Ulzerationen der Darmschleimhaut und können nach Erreichen der Portalgefäße die Leber erreichen.

Von den etwa 500 Millionen von der WHO geschätzten Fällen durch den *E. dispar/E. moshkovskii/E. histolytica*-Komplex Betroffenen sind 450 Millionen asymptomatische Ausscheider von *E. dispar*.

Der Mensch stellt das Reservoir der *E. histolytica*-Infektion dar. Amöben werden fäkal-oral übertragen, entweder direkt oder über Fliegen oder Schaben, die vom infizierten Stuhl auf Lebensmittel gelangen. Die Amöbiasis tritt weltweit auf und ist besonders häufig in Regionen mit warmem Klima und eingeschränkten hygienischen Bedingungen. In Europa sind Patienten psychiatrischer Institutionen und Kanalarbeiter exponiert. Eine Immunsuppression (nicht HIV) kann eine latente in eine invasive Infektion verwandeln.

Symptome/Klinik

Die Ausprägung der Amöbenkolitis kann von asymptomatischen Verläufen bis hin zur schweren Amöbenruhr reichen, die mit einer Colitis ulcerosa oder einem Morbus Crohn verwechselt werden kann. Die Ulzerationen sind zunächst klein (3–5 mm) und oberflächlich. Im weiteren Verlauf weisen die Ulzerationen einen unterminierten Rand auf. Typisch für die Amöbenkolitis ist eine afebrile blutig-schleimige Diarrhoe, in Einzelfällen kann Fieber auftreten. Das Konfluieren von Ulzerationen führt zur fulminanten ulzerativen Kolitis.

Die extraintestinale Amöbiasis stellt den Befall extraintestinaler Organe nach Darmperforation durch tiefe Darmulzerationen dar. Symptome der Peritonealamöbiasis können bei geringer Ausprägung mild sein, können sich bei schwerem Fall jedoch auch als akutes Abdomen darstellen. Der Amöbenleberabszess entwickelt sich innerhalb von Wochen bis Monaten. Nur in 50 % Prozent der Fälle sind noch Amöben im Stuhl nachweisbar. Häufig wird über Bauchschmerzen mit Ausstrahlung in die rechte oder linke Schulter geklagt. Der Allgemeinzustand ist reduziert. Unbehandelt kann es zur Ruptur ins Peritoneum, Perikard, Pleura oder Mediastinum kommen: pleuropulmonale Amöbiasis, Perikardamöbiasis, ze-

rebrale Amöbiasis. Nach Darmperforation ist der Befall des Harntraktes, des Perineums, der Genitalien und der Haut möglich.

E. histolytica kann sich in allen klinischen Schweregraden äußern, vom Kommensalismus bis zu hoher Virulenz. Etwa 10 % der 50 Millionen Infektionen mit *E. histolytica* verlaufen invasiv. Man geht von etwa 50 000 letalen Verläufen jährlich aus.

Diagnose

Sie beruht auf dem mikroskopischen Nachweis *Entamoeba histolytica*-ähnlicher Protozoen oder -Zysten im Stuhl (siehe Farbtabelle 13.82) und der Unterscheidung zwischen *E. histolytica* und apathogenen Entamoeben.

Eine invasive *E. histolytica*-Infektion liegt bei Nachweis erythrophager Magna-Formen (siehe Farbtabelle 13.81), bei nachweisbarer *E. histolytica*-DNA durch PCR, oder spezifischer Zymodeme im Stuhl, im Abszess-Aspirat (wenig sensitiv) oder von spezifischen Antikörpern gegen *E. histolytica* vor. Folgende Fallstricke sind zu berücksichtigen:

- 1 Die Mikroskopie nativer Stuhlproben ist wenig sensitiv.
- 2 Kleine Trophozoiten und Zysten von *E. dispar*, *E. moshkovskii* sind mikroskopisch nicht von *E. histolytica* zu unterscheiden.
- 3 Die Antikörperbildung gegen *E. histolytica* kann sich nur langsam entwickeln und selbst bei Vorliegen eines Amöbenleberabszesses noch grenzwertig sein. Nach einer vorangegangenen Infektion oder bei Kindern aus endemischen Regionen kann zwischen einer abgelaufenen und einer aktiven Infektion anhand der Serologie nicht unterschieden werden.
- 4 Zum Ausschluss einer invasiven Amöbiasis müssen mindestens drei geeignete Stuhluntersuchungen in einem spezialisierten Labor stattgefunden haben, was eine extraintestinale Amöbiasis jedoch nicht ausschließt.

Die Amöbiasis führt nicht zur Eosinophilie. Bei einem Amöbenleberabszess liegen meist eine neutrophile Leukozytose und deutlich erhöhte Entzündungsparameter (BSG, CRP) vor. Die therapeutische Aspiration eines Amöbenleberabszesses ist selten indiziert. Im Abszess-Aspirat kommen Amöben selten vor, eine spezifische *E. histolytica*-PCR aus dem Stuhl ist sensitiver. Sonographisch stellt sich ein Amöbenleberabszess meist als echoarmer bis nahezu echofreier Herd mit interner Fluktuation und dorsaler Schallverstärkung dar. Im Vergleich mit bakteriellen Abszessen sind die Ränder (mit Ausnahme bei multiplen konfluierenden Abszessen) eher regelmäßig begrenzt und es besteht weniger Druckschmerz.

Therapie

Siehe auch tropenmedizinisches Therapiemanual (Kapitel 9.28).

E. dispar-Infektionen bedürfen keiner Therapie. Bei Nachweis einer *E. histolytica* s.s.-Infektion muss der Darm mit einem Kontaktamöbizid dekontaminiert werden (Paromomycin, 3 × 500 mg für 9-10 Tage). Bei einer invasiven Amöbiasis muss ein Gewebsamöbizid (Metronidazol, in einer Dosierung von 3 × 10 mg/kg Körpergewicht i.v. oder oral für 10 Tage) hinzugefügt werden. Meist reicht die perorale Gabe (auch beim Amöbenleberabszess) aus.

Die parenterale Gabe ist indiziert, wenn wegen starker Diarrhoen an der ausreichenden intestinalen Resorption von Metronidazol oder an der Compliance gezweifelt werden muss. Auch bei einem unkomplizierten Verlauf werden Amöbenleberabszesse nur langsam kleiner: während der ersten Woche können diese sogar an Größe noch zunehmen, was als Therapieresistenz fehlgedeutet werden kann.

Zerebrale Amöbeninfektionen

Primäre Amöben-Meningoenzephalitis

Epidemiologie

Bei der primären Amöben-Meningoenzephalitis (PAM) handelt es sich um ein sehr seltenes Krankheitsbild. Bisher wurden weltweit etwa 300 Fälle beschrieben, hauptsächlich im subtropischen und tropischen Amerika und Australien. Die Dunkelziffer dürfte insbesondere in weniger entwickelten Ländern mit eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten deutlich höher liegen. Etwa 95 % der beschriebenen Fälle verliefen letal, in sehr vielen Fällen konnte die Diagnose jedoch erst *post mortem* gestellt werden, so dass zuvor keine adäquate Therapie erfolgen konnte.

Erreger/Pathophysiologie

Die primäre Amöben-Meningoenzephalitis wurde erstmals 1965 in Australien beschrieben. Als auslösender Erreger der Erkrankung wurde 1970 *Naegleria fowleri* beschrieben. Der Gattung *Naegleria* gehören über 40 verschiedene Arten an, welchen gemein ist, dass sie in drei verschiedenen Stadien vorkommen: Zyste, Trophozoit und Flagellat.

- Der Trophozoit stellt das teilungsfähige, nahrungsaufnehmende und infektiöse Stadium dar. Er lebt üblicherweise im Bodensediment von Süßwasser-Gewässern und ernährt sich von Bakterien, welche er durch Einstülpungen der Membran, sogenannte „feeding cups“ endozytiert. Ein Nachweis von Trophozoiten gelang auch in Trinkwasser und ungechlorten Schwimmbädern.
- Der Trophozoit kann sich bei ungünstigen Umweltbedingungen (Nahrungsmangel, Abfall der Osmolarität) in einen Flagellaten umwandeln und sich dann aktiv fortbewegen.
- Die Umwandlung in eine Zyste erfolgt bei Temperaturen $< 10^{\circ}\text{C}$, sowie möglicherweise auch infolge chemischer Auslöser und Wassermangels. In diesem Stadium ist ein Überleben von bis zu einer Stunde bei einer Temperatur von -30°C und bis zu sechs Minuten bei 65°C möglich.

Als einziger humanpathogener Vertreter der Gattung wurde bisher *N. fowleri* identifiziert, welcher aufgrund von Unterschieden der ribosomalen DNA in acht Typen unterteilt wird, von denen bisher vier bei menschlichen Erkrankungen identifiziert werden konnten.

Nach Eindringen des Erregers in die Nasenhöhle beim Baden in Süßwasser (in seltenen Fällen auch durch rituelle Nasenspülungen) lösen die Trophozoiten eine neutrophile Inflammation im Bereich des Riechepithels aus, welche jedoch ein weiteres Eindringen über die Lamina cribrosa zum Bulbus olfactorius innerhalb von 2–3 Tagen nicht verhindern kann. Üblicherweise ab dem fünften Tag kommt es zu Nekrosen und Hämorrhagien, histologisch

können zu diesem Zeitpunkt zahlreiche Trophozoiten mit ingestierten Erythrozyten nachgewiesen werden.

In Einzelfällen wurde eine aerogene Übertragung beschrieben, möglicherweise infolge einer Inhalation von Zysten.

Klinik

Es wird eine Inkubationszeit von etwa fünf Tagen angenommen, nach der plötzlich stärkste frontal betonte Kopfschmerzen auftreten, im weiteren Verlauf auch Fieber, Meningismus, Erbrechen und Koma. Der Tod tritt in etwa 95 % der Fälle an Tag 3–7 nach Symptombeginn ein. Bei Überlebenden bestehen häufig neurologische Spätfolgen.

Diagnostik

Bei klinischem Bild einer Meningitis ist unbedingt die Anamnese mit Kontakt zu potenziell kontaminiertem Wasser zu berücksichtigen. Mittels Klinik, Labor und Bildgebung ist keine Differenzierung von bakteriellen Meningitiden möglich. PCR und ELISA aus dem Liquorpunktat stellen grundsätzlich diagnostische Optionen dar, sind jedoch nur selten rechtzeitig verfügbar. Mikroskopisch gelingt im Liquor (und selten auch in Nasenspülflüssigkeit) der Nachweis von Trophozoiten. Diagnosesichernd ist die zu beobachtende Umwandlung in Flagellaten nach Exposition in 0,9 % NaCl-Lösung. *Post mortem* können die Naeglerien mikroskopisch in Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Gewebeschnitten dargestellt werden.

Therapie

Amphotericin B stellt seit 1970 das Standardmedikament dar, die Wirksamkeit konnte jedoch bisher nur *in vitro* nachgewiesen werden. Einzelne Fallberichte legen zudem eine Wirksamkeit von Miltefosin nahe, dessen Wirksamkeit *in vitro* ebenfalls belegt ist. Eine begleitende Kortikoidtherapie ist möglicherweise nützlich. Die Evidenzlage ist jedoch schlecht. Viele Fragen sind, bei bisher nur etwa 15 überlebten Erkrankungen, offen.

Granulomatöse Amöben-Enzephalitis

Epidemiologie

Die granulomatöse Amöben-Enzephalitis (GAE) wird durch *Balamuthia mandrillaris* und seltener durch Acanthamöben ausgelöst. Die Erreger sind nah miteinander verwandt.

- *Balamuthia mandrillaris* wurde erstmals 1986 im Hirngewebe eines an einer neurologischen Erkrankung verstorbenen Mandrills im Zoo von San Diego nachgewiesen. Die medizinische Literatur beschreibt etwa 200 humane Infektionen mit *B. mandrillaris*. Meist ist die Haut betroffen, beim selteneren sekundären Befall des zentralen Nervensystems beträgt die Letalität etwa 98 %. Betroffen sind Immunkompetente, sowie chronisch Kranke (Assoziation mit HIV, Diabetes mellitus, sowie Alkoholabusus). Der Großteil der Fälle wurde in den USA beschrieben.
- Acanthamöben-Enzephalitiden wurden erstmals im Jahr 1958 akzidentell bei Mäusen und Affen im Rahmen von Impfstoff-Experimenten ausgelöst. Erste humane Infektionen sind ab 1970 dokumentiert. Bei immunkompetenten Kontaktlinienträgern kommt es zu Keratitiden, bei Immunsupprimierten sind Hautinfektionen und sehr selten auch Enzephalitiden dokumentiert, welche fast immer tödlich verlaufen. Nicht

in allen Fällen kann retrospektiv eine sichere Abgrenzung von Acanthamoeben- gegenüber Balamuthien-Infektionen erfolgen.

Erreger/Pathophysiologie

Die Verbreitung von *Balamuthia mandrillaris* ist unklar, bisher gelang ein Nachweis in Boden- und Staubproben, seltener in Wasser. Die Enzystierung erfolgt nach physikalischen (Kälte) und chemischen Reizen. Die Zysten sind resistent gegen mehrmaliges Einfrieren und Auftauen, Temperaturen bis 70°C, 25 ppm Chlorgehalt, 10 mg/ml Pentamidin und 200 mJ/cm² UV-Strahlung.

Acanthamoeben kommen ubiquitär vor, der Nachweis gelang in Boden, Wasser sowie in Biofilmen (u. a. Wasserleitungen und Kontaktlinsen), aber auch in Nasenabstrichen von gesunden Menschen. Zahlreiche Spezies sind bekannt, eine molekularbiologische Unterteilung erfolgt in 12 Gruppen anhand ribosomaler DNA-Sequenzen. Humanpathogene Formen gehören meist der Gruppe T4 an.

Zahlreiche bakterielle Endosymbionten sind bekannt (u. a. *Legionellen*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli*), deren Bedeutung jedoch unklar ist. Möglicherweise bietet die Symbiose von Acanthamoeben mit Legionellen einen Überlebensvorteil für letztere im Biofilm von Wasserleitungen. Eine Zystenbildung erfolgt durch physikalische und chemische Trigger, u. a. Trockenheit und Nahrungsmangel. Die Zysten sind sehr umweltresistent, werden durch Autoklavieren jedoch abgetötet. Eine Exzystierung, d. h. Umwandlung der Zyste in eine vegetative Form, konnte noch nach 24 Jahren nachgewiesen werden.

Infektionen des zentralen Nervensystems treten üblicherweise nach hämatogener Streuung von primären Hautinfektionen auf, fraglich auch nach Aufnahme des Erregers über Atemwege oder den Gastrointestinaltrakt. Die Inkubationszeit ist unklar, bei nachgewiesener Hautinfektion mit *Balamuthia* sind bis zu zweijährige Krankheitsverläufe bis zum Eintreten einer Enzephalitis beschrieben, bei Acanthamoeben werden mehrmonatige Inkubationszeiten angenommen. Bei vier beschriebenen Fällen von granulomatöser Amöben-Enzephalitis durch *Balamuthia* infolge Organtransplantationen betrug die Inkubationszeit 17–24 Tage.

Histologisch besteht eine granulomatöse Entzündung des zentralen Nervensystems mit Nekrosen- und Abszessbildungen, bei Immunsupprimierten kann die Granulombildung auch ausbleiben.

Klinik

Typisch ist ein langsam progredienter Verlauf der Enzephalitis mit Kopfschmerzen, Fieber, Meningismus, Erbrechen, neurologischen Defiziten, Desorientiertheit und Koma bis zum Tod, welcher teilweise erst nach mehreren Wochen eintritt.

Diagnostik

Die Diagnose wird bei Hautinfektionen histologisch gestellt, bei Infektionen des zentralen Nervensystems erfolgt eine mikroskopische Liquordiagnostik, serologische und molekularbiologische Nachweisverfahren sind nur selten verfügbar. Der Zellkern des Trophozoiten von *B. mandrillaris* enthält mehrere deutlich erkennbare Nukleolen, welche eine Abgrenzung zu Acanthamoeben ermöglichen.

Therapie

Balamuthia wurde erfolglos u. a. mit Pentamidin, Sulfadiazin, Flucytosin, Fluconazol, Azithromycin und Amphotericin B therapiert, Miltefosin erscheint Fallberichten zufolge eine vielversprechende Option zu sein.

Acanthamoeben-Infektionen der Haut und des zentralen Nervensystems wurden teils erfolgreich mit zahlreichen Kombinationen behandelt (u. a. Ketoconazol, Pentamidin, Paromomycin, Polymyxin, Sulfadiazin, Cotrimoxazol, Azithromycin, Rifampicin, Amphotericin B). Zerebrale Abszesse oder Nekrosen wurden in Einzelfällen zusätzlich chirurgisch saniert. Kortikoide verschlechtern vermutlich das Outcome. Zerebrale Infektionen haben jedoch auch hier eine sehr schlechte Prognose. Ähnlich wie bei der primären Amöben-Meningoenzephalitis gibt es auch bei der Therapie der granulomatösen Amöben-Enzephalitis wenig Evidenz.

Literatur

- Blessmann J, Tannich E. *Treatment of asymptomatic intestinal Entamoeba histolytica infection*. N Engl J Med, 2002; 347: 1384.
- Burchard, G et al. „Diagnostik und Therapie der Amöbenruhr“ Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) 09/2008. <http://www.dtg.org>
- De Jonckheere JF. *What do we know by now about the genus Naegleria?* Exp Parasitol 2014; 145: 2–9.
- Martínez-Castillo M. *Naegleria fowleri after 50 Years: Is it a neglected pathogen?* J Med Microbiol 2016; 65: 885–896.
- Cope JR, Conrad DA, Cohen N et al. *Use of the Novel Therapeutic Agent Miltefosine for the Treatment of Primary Amebic Meningoencephalitis: Report of 1 Fatal and 1 Surviving Case*. Clin Infect Dis 2016; 62: 774–776.
- Siddiqui R, Khan NA. *Balamuthia mandrillaris: Morphology, biology, and virulence*. Trop Parasitol 2015; 5: 15–22.
- Farnon EC, Kokko KE, Budge PJ et al. *Transmission of Balamuthia mandrillaris by Organ Transplantation*; Clin Infect Dis 2016; 63: 878–888.
- Marciano-Cabral F, Cabral G. *Acanthamoeba spp. as agents of disease in humans*. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 273–307.

9.21 Lambliasis (Giardiasis)

Definition

Infektion durch *Giardia lamblia* (Synonym: *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*)

Epidemiologie

Es handelt sich um eine weltweit vorkommende Infektionserkrankung, die vor allem im Rahmen schlechter Trinkwasserhygiene übertragen wird. Eine Infektion ist nach der Aufnahme von nur 10–25 Zysten möglich, so dass auch mangelnde Händehygiene als Übertragungsweg in Frage kommt. Die Giardiasis tritt bevorzugt in warmen Klimazonen auf und kann in Entwicklungsländern 20–30 % der Kinder betreffen. In vielen dieser Länder erwerben diese die Infektion vor Vollendung des dritten Lebensjahrs. *G. lamblia* wird allerdings auch in Industrieländern übertragen und stellt dort die häufigste Protozoen-Infektion dar. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei etwa 4 Erkrankungen auf 100 000 Einwohner. Allerdings ist aufgrund der oft milden Symptomatik von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Die Rolle von Tieren als Überträger, wie Hund, Katze, aber auch Rinder und Biber, ist nicht abschließend geklärt. *Giardia*-Zysten (siehe Farbtafel 13.55 unten) können die Verchlörung von Trinkwasser überstehen.

Ätiologie/Pathogenese

G. lamblia ist ein nicht-invasives Geißeltierchen, das den Dünndarm kolonisiert. Die Parasiten verankern sich an den Mikrovilli des Dünndarmepithels und ernähren sich von Darminhalt. *G. lamblia* kann sich im Wirt vermehren und daher auch noch viele Jahre nach Infektion Symptome hervorrufen. Die klinische Symptomatik wird vor allem durch eine Schädigung der Darmschleimhautintegrität sowie Störung lokaler Enzymwirkungen ausgelöst. Hypogammaglobulinämie und IgA-Defizienz sind Risikofaktoren für schwere und protrahierte *Giardia*-Infektionen. Bei HIV-Infizierten und AIDS-Erkrankten ist die Trägerrate zwar erhöht, jedoch treten schwere Fälle verhältnismäßig selten auf. Eine erfolgreiche Therapie der Infektion durch *G. lamblia* ist im Rahmen einer bestehenden Immundefizienz deutlich erschwert.

Symptome/Klinik

Im Vordergrund stehen anfangs meist die akute Diarrhoe mit bis zu 10 wässrigen Stuhlgängen pro Tag, abdominellen Krämpfen und Meteorismus. Gewichtsverlust, Erbrechen und Fieber können ebenfalls auftreten, sind jedoch in der Regel nur mäßig stark ausgeprägt. Im Verlauf sinkt die Stuhlfrequenz meist, bei allerdings weiterhin ausgeprägten abdominellen Beschwerden, Blähungen sowie übelriechenden Stuhlgängen. Bei protrahiert verlaufenden, symptomatischen Infektionen kann die Symptomkonstellation den Rom-III-Kriterien für das Reizdarmsyndrom ähneln. Nicht selten werden die Patienten auch wegen eines Verdachtes auf heimische oder tropische Sprue behandelt.

In seltenen Fällen führt die Lambliasis zu Komplikationen wie Laktasemangel, Malabsorption und Glutenunverträglichkeit. Ein Lambliasis-Verdacht sollte bei allen protrahierten afebrilen nicht-blutigen Diarrhoen entstehen.

Diagnose

Eine unkomplizierte Infektion führt zu keiner Änderung der Laborwerte. Mitunter ist die γ GT leicht erhöht.

Selbst wenn multiple Stuhl-Untersuchungen, Mikroskopie von durch Bürstenprobe oder Biopsie erhaltenen Schleimhautpräparaten, Antigennachweis im Stuhl durch immunologische Nachweismethoden durchgeführt werden, muss von einer Rate falsch-negativer Befunde von zwischen 2–15 % ausgegangen werden. Am sensitivsten ist der Nachweis Giardia-spezifischer DNA durch PCR.

Therapie

Therapie der Wahl ist Tinidazol (Fasigyn® 500 mg) 1×2 g/Tag, für 4 Tage (in Deutschland nicht im Handel). Alternativ kann Metronidazol eingesetzt werden: 2×1000 mg/Tag, für 5 Tage. Bei Therapieresistenzen: Chloroquin (2×250 mg/Tag, für 5–10 Tage) in Verbindung mit Paromomycin (3×500 mg/Tag für 5–10 Tage).

Im Zweifelsfall ist ein probatorischer Therapieversuch gerechtfertigt.

9.22 Echinokokkose

Definition/Epidemiologie

Die Infektion durch Echinokokken führt je nach Erreger zu drei verschiedenen klinischen Syndromen:

- Zystische Echinokokkose (CE) durch *E. granulosus* (ubiquitär)
- Alveoläre Echinokokkose (AE) durch *E. multilocularis* (Nordhalbkugel der Erde)
- Polyzystische Echinokokkose (PE): *E. vogeli* und *E. oligarthrus* (kleine Herde in Südamerika)

Zystische Echinokokkose

Ätiologie/Pathogenese

Risikopatienten sind Patienten, die in ländlichen Gebieten (z. B. Mittelmeerraum, Türkei, Polen, Uruguay, Australien, Ostafrika, China u.v. a.) aufwachsen, wo Hausschlachtungen ohne Fleischschau stattfinden und ein enger Kontakt zu Hunden oder Katzen besteht. Hunde und Katzen, an die befallene Organe der Nutztiere (vor allem Schafe, Rinder) verfüttert werden, stellen den Endwirt des adulten Bandwurms dar und scheiden dann die für den Menschen infektiösen Eier aus.

Symptome/Klinik

In den meisten Fällen sind primär Leber oder Lunge betroffen. Die zystische Echinokokkose betrifft häufig jedoch auch andere Organe, wie Gehirn, Herz, Knochen oder Nieren. Die Zysten wachsen langsam und bleiben oft über Jahre bis Jahrzehnte asymptomatisch. Symptome entstehen durch die Verdrängung von Organen oder durch Zystenleck/Ruptur (allergische Reaktion). Bei einer Ruptur kann es zu einer sekundären systemischen Zystenausbreitung kommen. Gelegentlich können Echinokokkuszysten über zystobiliäre Fisteln in die Gallenwege abgehen und zur Gallenwegsobstruktion führen (siehe Farbtafel 13.56).

Diagnose

Der Erkrankungsverdacht entsteht meist zufällig (Zyste bei Sonographie z. B. zur Abklärung eines Traumas, von Gallenkoliken, bei Obstruktion, Flush, Urticaria). Die Sensitivität des Nachweises einer peripheren Eosinophilie und Ak-Nachweis liegt bei unter 60 %. Entscheidend ist daher die Bildgebung:

- Kriterien für parasitäre Ätiologie von Leberzysten:
Definierte Wand, Abspaltung des Pericystium («Doppelmembran»), Tochterzysten in der Mutterzyste
- Stadieneinteilung von primären Leberzysten:
CE 1–2 aktiv, CE 3 transitional (3a Richtung inaktiv, 3b Richtung aktiv), CE 4–5 inaktiv (siehe Abbildung 9.22.1)
- Ausschluss einer sekundären zystischen Echinokokkose: Röntgen-Thorax, gegebenenfalls kraniale Computertomographie (CCT) und gezielte CT/MRT.

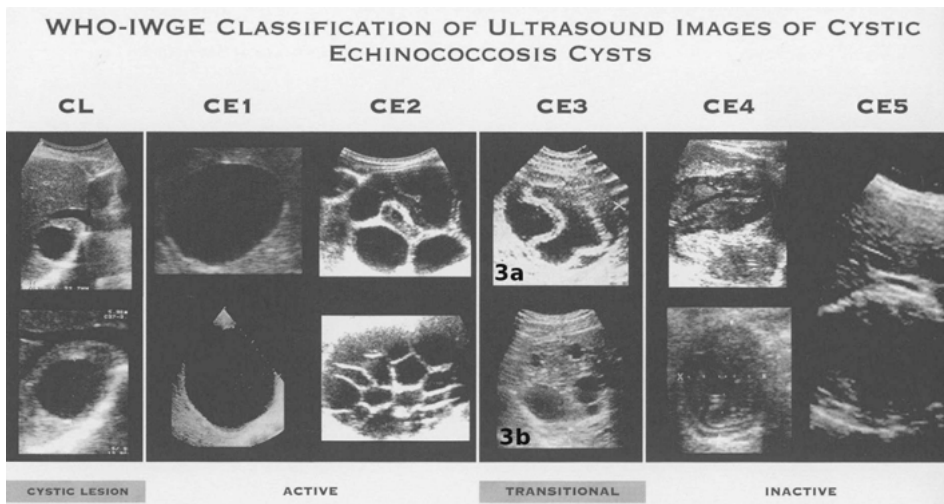


Abb. 9.22.1: WHO-Igwe-Klassifikation der Sonomorphologie von Echinokokkus-Leberzysten (CL = cystic lesion; CE = cystic echinococcosis). Aus: Brunetti E *et al.* Acta Tropica 2010.

Therapie und Monitoring

Grundlage der Therapie ist die antiparasitäre Behandlung mit Albendazol. Dieses Benzimidazol ist gewebeängiger als Mebendazol und kann als einzige Therapieoption oder zur antiparasitären Abdeckung vor invasiven Eingriffen genutzt werden. Wichtig ist die Einnahme von Albendazol zu einer fettreichen Mahlzeit, um die Resorption zu verbessern. Je nach Stadium der Erkrankung ergeben sich folgende Optionen:

- 1 Primäre Leberzysten CL, CE 4, CE 5: beobachten und überwachen.
- 2 Sekundäre Echinokokkose (Ausstreuerung von Tochterzysten außerhalb der Mutterzyste) medikamentöse Therapie mit einem Benzimidazol (Albendazol, Mebendazol):
 1. Wahl: Albendazol 2 × 400 mg/Tag durchgehend über mindestens 3 (-6) Monate

bei Hinweisen auf eine Streuung von Larven (z. B. posttraumatische Zystenruptur mit Anstieg der Eosinophilen, IgE und Antikörperserokonversion) zusätzlich Praziquantel 25 mg/kg Körpergewicht, über 2 Wochen

2. Wahl: Mebendazol

3 × 20 mg/kg Körpergewicht/Tag für mindestens 3 Monate, eventuell Wiederholung

Bei Verdacht auf unzureichende Diffusion (Hirn/Knochen) gegebenenfalls auf unbestimmte Zeit in aufsteigender Dosierung.

3 Primäre Leberzysten CE 1,2,3: *Percutaneous Aspiration, Instillation of a Scolicide, Re-Aspiration* (PAIR) unter Albendazol-Abdeckung (siehe Farbtabelle 13.57). Alternativ kann insbesondere bei Zysten < 5 cm eine medikamentöse Therapie mit Albendazol 2 × 400 mg/Tag durchgehend über mindestens 3(–6) Monate erfolgen.

4 Primäre Leberzysten CE 1, die größer sind als 5 cm: Anlage eines pig-tail-Katheters in die Zystenhöhle. Entfernen, wenn weniger als 10 ml Zystenflüssigkeit täglich gefördert werden.

5 Komplizierte Zysten, Zysten in Kommunikation mit dem Gallensystem, Lungenzysten, Zysten des zentralen Nervensystems: Chirurgische Intervention (Endozystektomie, Zystenentnahme *in toto*, Hemihepatektomie u. a.) Bei geplanter chirurgischer Intervention wenn möglich medikamentöse Vorbehandlung mit Albendazol oder Mebendazol wie oben aufgeführt (mindestens 24 Stunden vor der Operation; zu empfehlen ist eine dreimonatige Therapie vor, während und nach der Operation).

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen: zunächst zweiwöchentlich Leberwerte und großes Blutbild (Albendazolhepatitis, Knochenmark-Suppression).

Alveoläre Echinokokkose

Epidemiologie/Ätiologie/Pathogenese

Epidemiologisch ist der Kontakt mit infizierten Hunden und Füchsen (Infektion der Hunde und Füchse durch Verzehr des Zwischenwirts: Nager) wahrscheinlich erheblich relevanter als der Verzehr von mit Fuchskot kontaminierten Waldfrüchten. Die Infektion ist auf der Nordhalbkugel verbreitet, z. B. in China und Tibet, betrifft aber auch kleine Herde in Europa (z. B. Schweiz, Süddeutschland und Ostfrankreich). Aufgrund von Epidemiologie und serologischen Daten ist davon auszugehen, dass abortive Verläufe in der Frühphase der Infektion möglich sind.

Die alveoläre Echinokokkose betrifft primär die Leber, typischerweise ist der rechte Leberlappen betroffen. Extrahepatische Manifestationen kommen vor, sind jedoch seltener als bei der zystischen Echinokokkose. Anders als bei der zystischen Echinokokkose erfolgt die Knospung von Tochterzysten extrazystisch, das Wachstum der Läsion erfolgt infiltrativ und ähnelt in vieler Hinsicht dem Verhalten maligner Tumoren.

Symptome/Klinik

Die Inkubationszeit der alveolären Echinokokkose liegt bei etwa 5–15 Jahren. Symptomatisch werden Patienten meist durch einen obstruktiv bedingten Ikterus oder abdominelle Schmerzen im rechten Oberbauch. Ein Verdacht auf das Vorliegen einer alveolären Echinokokkose entsteht meist aufgrund einer infiltrativ wachsenden Läsion der Leber. Der Be-

fall kann sich nach initialer Manifestation in der Leber auf weitere Organe ausdehnen. Häufig wird aufgrund der Bildgebung zuerst der Verdacht auf einen malignen Tumor der Leber gestellt. Differentialdiagnostisch ist anfangs insbesondere die Anamnese mit Herkunft aus einem Endemiegebiet sowie Kontakt zu Hunden oder Füchsen hilfreich.

Diagnose

Die Diagnose kann nur in Zusammenschau von Bildgebung, Serologie und Epidemiologie gestellt werden.

Therapie

Ohne suffiziente Behandlung verläuft die manifeste alveoläre Echinokokkose meist innerhalb weniger Jahre tödlich. Je nach Größe und Lage der Läsion der Leber kann eine chirurgische Maßnahme sinnvoll sein. Eine chirurgische Resektion sollte nur mit einem kurativen Ansatz verfolgt werden, die Resektion muss unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes > 1 cm erfolgen. Eine kurative Resektion ist in etwa 30 % der Fälle möglich, hieran schließt sich eine antiparasitäre Therapie mit Albendazol über mindestens 2 Jahre an. Eine Nachsorge nach kurativ intendierter Resektion ist für 10 Jahre zu empfehlen, um mögliche Rezidive frühzeitig nachzuweisen und medikamentös zu behandeln. Bei fehlendem kurativen Ansatz (ca. 70 % der Fälle) muss eine langfristige, meist lebenslange Therapie mit Albendazol erfolgen. Albendazol wird bei der alveolären Echinokokkose meist mit 2–3 × 400 mg pro Tag (10–15 mg/kg pro Tag) eingesetzt. Bei unzureichendem Therapieansprechen sind Spiegelmessungen (Zielspiegel: 4 Stunden-Wert > 1 mg/l Albendazol) mit entsprechender Dosisanpassung indiziert.

Polyzystische Echinokokkose

Die polyzystische Echinokokkose ist eine sehr selten beschriebene Zoonose, die in Südamerika vorkommt. Da Tochterzysten sowohl intra- als auch extrazystisch knospen, manifestiert sich die polyzystische Echinokokkose wie eine Zwischenform zwischen zystischer Echinokokkose und alveolärer Echinokokkose. Die Therapie erfolgt analog mit Albendazol.

Literatur

- Kern P, Reuter S, Kratzer W et al. *Zystische Echinokokkose: Therapie*. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 51–54.
- Kern P, Reuter S, Buttenschoen K et al. *Zystische Echinokokkose: Diagnostik*. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 20–23.
- Kern P, Kratzer W, Reuter S. *Alveoläre Echinokokkose: Therapie*. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125: 87–89.
- Kern P, Kratzer W, Reuter S. *Alveoläre Echinokokkose: Diagnostik*. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125: 59–62.
- Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K et al. *Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 451–456.

- Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans.* WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Bull World Health Organ 1996; 74: 231–242.
- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA et al. *Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans.* Acta Tropica 2010; 114: 1–16.
- Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA et al. *Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis.* Adv Parasitol 2017; 95: 315–493.
- Vuitton DA, Azizi A, Richou C et al. *Current interventional strategy for the treatment of hepatic alveolar echinococcosis.* Expert Rev Anti Infect Ther 2016; 14: 1179–1194.

9.23 Bilharziose

Definition

Infektion durch Trematoden der Gattung Schistosoma: *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mekongi*

Ätiologie/Pathogenese

Die adulten Schistosomen leben paarweise überwiegend in den peripheren Mesenterialgefäßen des Darmes, in den Verzweigungen der Pfortader oder den Gefäßen der Organe des kleinen Beckens. Die Weibchen legen täglich zwischen 100 und 3000 Eier in das Kapillarbett der Harnblase oder des Darmes des Wirtes. Die Eier durchwandern dann die Organwand und gelangen so mit dem Urin oder dem Stuhl ins Freie. Bei Kontakt mit Süßwasser schlüpfen die Mirazidien (Wimpernlarven) und erreichen durch die Bewegung ihrer Zilien die für sie jeweils spezifische Überträgerschnecke, die als Zwischenwirt fungiert. In der Süßwasser-Schnecke entwickeln sich die infektiösen Larven (Zerkarien) und steuern, von ihrem gegabelten Schwanz angetrieben, den definitiven Wirt an. Zerkarien können auch einen Wasserfall überstehen, ohne ihre Infektiosität zu verlieren.

Beim Eindringen einer größeren Anzahl von Zerkarien kommt es nach wenigen Stunden bis Tagen zu einer Hypersensibilitätsreaktion vom Typ I (Zerkariendermatitis). Die einwandernden Zerkarien wandeln sich nach Abwerfen des Schwanzes zu Schistosomula um. Einige Wochen nach Erstinfektion kann eine fieberhafte Krankheitsphase auftreten (akute Bilharziose oder Katayama-Syndrom). Nach einer Dauer von einer bis mehreren Wochen wird das Invasionsstadium von dem chronischen Stadium abgelöst. Die intravaskulär lebenden adulten Würmer sind in der Lage, sich der Immunantwort zu entziehen. Diese wird von parasitären Antigenen der Wurmeier induziert. Die Ausprägung von Krankheitserscheinungen hängt von der Interaktion zwischen parasitären Antigenen und dem Immunsystem des Wirtes ab. Die von den im Ei reifenden Mirazidien produzierten Eiantigene lösen die Bildung von Granulomata aus. Am Ende dieser Reaktionen steht die fibröse Vernarbung des betroffenen Gewebes.

Entsprechend der Lokalisation der adulten Würmer im Körper und deren Eiablagerung äußert sich die Bilharziose in Veränderungen des Harntraktes und der Genitalorgane (urogenitale Bilharziose), des Darmes (intestinale Bilharziose) und/oder der Leber und Milz

(hepatolienale Bilharziose). Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (u. a. kardio-pulmonale Bilharziose, Neuroschistosomiasis, ektope Bilharziose).

Epidemiologie

Mehr als 230 Millionen Menschen in 76 (sub-)tropischen Ländern sind von der Bilharziose betroffen, von denen 20 Millionen an einer schweren Verlaufsform leiden. Fast 800 Millionen Menschen sind dem Risiko einer Infektion durch eine oder mehrere Schistosomenarten ausgesetzt. Die Charakteristiken der Zwischenwirte erklären in hohem Maße die geographische Verbreitung der Bilharziose. In Afrika sind *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni* und *S. intercalatum* endemisch. In Ostasien wird die intestinale Bilharziose durch *Schistosoma japonicum*, in Laos und Kambodscha durch *Schistosoma mekongi* hervorgerufen. In Südamerika und der Karibik ist nur *Schistosoma mansoni* endemisch.

Symptome/Klinik

Zerkariendermatitis

Leichte Infektionen bleiben in der Regel asymptomatisch. Die Zerkariendermatitis äußert sich durch urtikarielle Reaktion der Haut kurze Zeit nach Exposition. An den exponierten Hautstellen können sich rote Flecken und Papeln bilden, die innerhalb von einer Woche abheilen. Die so hervorgerufene „Zerkariendermatitis“ kann auch in unseren Breiten auftreten: die „Baggerseedermatitis“ wird von vogelpathogenen Gattungen wie *Trichobilharzia*, *Gigantobilharzia* und *Ornithobilharzia* hervorgerufen

Akute Bilharziose (Katayama-Syndrom)

Die akute Bilharziose verläuft meist asymptomatisch. Dies gilt in besonderem Maße für die subklinische akute Infektion von kleinen Kindern endemischer Regionen. Dagegen kommt es bei Erstinfektion immunologisch naiver Individuen, z. B. Touristen, einige Wochen nach Infektion oft zu einem hochfebrilen Syndrom mit Hepatosplenomegalie und urtikariellen Symptomen. Weiterhin können ein trockener Husten mit diffusen pulmonalen Infiltraten, Myalgien, Kopf- und abdominelle Schmerzen auftreten. Labordiagnostisch liegen eine deutliche Beschleunigung der Blutsenkung sowie eine ausgeprägte Eosinophilie vor. Die akute Bilharziose kann im Einzelfall lebensbedrohlich sein.

Urogenitalbilharziose

Bei einer Infektion mit *S. haematobium* treten entzündliche Veränderungen der Blaseschleimhaut auf: hyperämische Flecken und Gruppen von gelblichen Knötchen von Stecknadelkopfgröße („sandy patches“, „grains de sable“), Geschwüre und Papillomata. In Spätstadien schwerer Infektionen verliert die Blase infolge der dichten Durchsetzung mit verkalkten Eiern immer mehr ihre natürliche Kontraktionsfähigkeit. Durch Verschuß der Ureterenöffnung und Stenose des Harnleiters im distalen Drittel kann es zur Uretero-Hydronephrose und Niereninsuffizienz kommen. Langjährige Infektionen können zusammen mit anderen Karzinogenen zu einem Blasenkarzinom führen, das vor allem bei Männern im mittleren Lebensalter auftritt. Granulomata, fibrotische und kalzifizierende Veränderungen können sich in unterschiedlichem Maße auch im Genitaltrakt ausbilden. Bei Mädchen und Frauen führt dies zu ulzerierenden und papillomatösen Veränderungen der äußeren Genitalorgane, zu fibrösen Massen im Uterus und in der Adnexe. Eine bilharziöse

Salpingitis kann durch Tubenverschluss zur Infertilität oder zu extrauterinen Schwangerschaften führen. Vesiko-vaginale Fisteln können durch die Bilharziose entstehen oder unterhalten werden. Bei männlichen Jugendlichen und Erwachsenen treten entsprechende Veränderungen in den Samenbläschen, Nebenhoden, Prostata und selten im Hoden auf.

Intestinale Bilharziose

Bei Infektionen durch *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* und *S. mekongi* können schwere Kolitiden mit hyperämischen Flecken, Knötchen, polypenartige Wucherungen, Kalzifikationen bis hin zu obstruierenden Pseudotumoren auftreten. Infektionen mit *Schistosoma intercalatum* verlaufen relativ blande und bleiben auf das Rektum beschränkt. Während in allen Teilen des Dün- und Dickdarmes Schistosomeneier gefunden werden können, bleiben schwere fibrotische Veränderungen zumeist auf den Dickdarm begrenzt. Die Darmveränderungen können in seltenen Fällen soweit gehen, dass pseudoneoplastische Massen entstehen. Die Vernarbungen des Darmes führen dazu, dass Schistosomeneier vom Darmkapillarnetz nicht mehr ins Darmlumen gelangen können und in den Pfortaderkreislauf zurückgeschwemmt werden. In 5–10 % der Patienten kommt es zur Beteiligung der Leber und Milz.

Hepato lienale Bilharziose

Um die in die Leber zurückgeschwemmten Eier bilden sich Granulomata, die konfluieren. Die anschließende Vernarbung führt zur portalen Leberfibrose, die für die *S. mansoni*-Infektion charakteristisch ist. Bei der *S. japonicum*-Infektion kann sich außerdem eine septale Fibrose ausbilden (Netzwerkfibrose, siehe Farbtafel 13.58). Auch bei fortgeschrittener hepatischer Beteiligung bleibt die Leberfunktion erhalten, aber es resultiert in vielen Fällen eine portale Hypertension mit den entsprechenden klinischen Komplikationen. Das Milzvolumen nimmt als Folge einer reaktiven Immunreaktion und der portalen Hypertension zu.

Weitere Lokalisationen

Durch die Bildung spontaner porto-cavaler Anastomosen kommt es bei 10–35 % der Fälle mit portaler Hypertension zur Abschwemmung von Eiern auch in die Lungenkapillaren, wo die Lungenfibrose zur pulmonalen Hypertonie und Cor pulmonale führt. Eier können in zahlreiche andere Organe geschwemmt werden: Ektope Lokalisationen treten z. B. auch im zentralen Nervensystem, im Pankreas, der Haut und in der weiblichen Brust auf. Bei *S. mansoni*-infizierten Kindern und Jugendlichen treten gehäuft Glomerulonephritiden auf, die zum nephrotischen Syndrom führen. Kinder mit schwerer Leberfibrose gedeihen schlecht. Kleinwuchs und eine verspätete sexuelle Reifung können die Folge sein.

Diagnose

Der Verdacht auf eine akute Bilharziose stellt sich nach entsprechender Exposition eines immunologisch naiven Patienten, der zwei bis sechs Wochen zuvor mit Süßwasser Kontakt und eventuell danach eine Zerkariendermatitis hatte. Die typische klinische Manifestation besteht in einer febrilen Hepatosplenomegalie mit ausgeprägter Eosinophilie, IgE-Erhöhung und Entzündungszeichen, sowie eventuell urtikariellen Hautveränderungen. Sowohl der serologische Nachweis, als auch der direkte Nachweis von Eiern kann meist erst einige Zeit nach Auftreten der Symptomatik geführt werden.

Laborbefunde im chronischen Stadium umfassen eine mehr oder weniger ausgeprägte Eisenmangelanämie und eine insbesondere bei Hypersplenismus auftretende Thrombozytopenie bzw. Panzytopenie, eine mäßige Eosinophilie und IgE-Erhöhung. Verschiedene serologische Tests mit Adult- oder Zerkarienantigenen (Nachweis in Serum und Urin) stehen zur Verfügung. Bei der Blasenbilharziose sind eine terminale Makro-Hämaturie und eine Trübung des Urins, bei weniger starkem Befall Mikrohämaturie, Proteinurie und Leukozyturie nachweisbar. Alle Urinuntersuchungen sind um die Mittagszeit am ergiebigsten, da in dieser Zeit die maximale Eiausscheidung stattfindet. Die Sensitivität des direkten mikroskopischen Nachweises von Wurmeiern wird durch das Filtrieren eines über 24 Stunden gesammelten Urins durch besondere Filter, deren Porengröße so ausgelegt ist, dass die Eier auf ihnen zurückbleiben („Nuclepore-Filter“), erhöht. Bei der intestinalen Bilharziose wird die Sensitivität der Stuhluntersuchung durch Anreicherungsverfahren (Merthiolat-Iod-Formaldehyd-Anreicherung) und Untersuchung mehrerer Stuhlproben erhöht. Schistosomeneier können auch im Quetschpräparat aus Rektum-, Blasen- oder Genitalschleimhaut nachgewiesen werden. Es ist zu bedenken, dass die Ausscheidung von Eiern erst nach 4–12 Wochen auftritt, so dass bei negativem Befund eine Wiederholung der Untersuchung mindestens 3 Monate nach möglicher Exposition erfolgen sollte. Das sonographische Bild der Blasenveränderungen (Blasenwandunregelmäßigkeiten, -verdickungen, -polypen und -massen) ist charakteristisch. Diagnostische Leberpunktionen sind nicht indiziert, da bereits der sonographische Aspekt der bilharziosebedingten Leberfibrose pathognomonisch ist.

Therapie

Schistosoma haematobium, *S. mansoni*, *S. guineensis*: Praziquantel 40 mg/kg Körpergewicht für drei Tage.

S. japonicum, *S. mekongi*, *S. intercalatum*: Praziquantel 2×30 mg/kg Körpergewicht im Abstand von 4–6 Stunden für drei Tage (siehe auch Kapitel 9.28, tropenmedizinisches Therapiemanual).

Frühstadien

Die Zerkariendermatitis wird mit Antihistaminika symptomatisch behandelt. Bei Katayama-Syndrom wird bei geringer Wirksamkeit von Praziquantel auf juvenile Würmer und Berichten über eine klinische Verschlechterung keine antiparasitäre Therapie empfohlen. Bei schweren Formen kann eine Therapie mit Antihistaminika und Kortikoiden erforderlich werden, um allergische Begleitsymptome zu beherrschen.

Chronische Bilharziose

Das Mittel der Wahl ist Praziquantel, das gegen alle humanpathogenen Schistosomenarten wirksam ist. Die rechtzeitige antiparasitäre Therapie im Kindesalter kann bei der Bilharziose zur vollständigen Rückbildung selbst ausgeprägter Veränderungen führen. Dabei bilden sich Läsionen des Harntraktes und des Darmes zurück, selbst wenn die Patienten sich reinfizieren. Die Rückbildung von Leberveränderungen ist weniger konstant: mindestens zwei Behandlungen müssen im Kindesalter erfolgen, um die Fibrosebildung aufzuhalten bzw. zu einer Rückbildung zu führen. Eine fortgeschrittene Leberfibrose ist oft nicht mehr reversibel.

Therapieerfolg:

Bei fehlendem Ei-Nachweis nach 6, 12 und 24 Monaten und bei abfallenden oder negativen Antikörpern nach 12 und 24 Monaten kann die Schistosomiasis als parasitologisch geheilt angesehen werden.

Behandlung der Komplikationen

Bei Ösophagusvarizenblutungen ist die endoskopische Gummibandligatur oder Sklerosierung indiziert (siehe 4.11, S. 175). Der protektive Effekt einer Betablockertherapie wurde auch bei der hepato-lienalen Fibrose gezeigt. Der Einsatz transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt-Anlagen kann erwogen werden. Bei trotz konservativer Maßnahmen rezidivierenden Varizenblutungen kann eine Splenektomie in Assoziation mit unterschiedlichen Shunt-Operationen erforderlich werden.

Entscheidend für die Therapie der Neurobilharziose ist, dass die Ätiologie erkannt wird bevor irreversible Schäden auftreten. Wenn die Therapie rechtzeitig mit Praziquantel erfolgt, können Spätschäden in der Regel verhindert werden. Die Behandlung sollte unter Kortikoidschutz durchgeführt werden, da das Absterben von Schistosomen zur Ausschwemmung von Antigenmaterial und zu einer erheblichen Aktivierung der Immunantwort führen kann, was die Symptomatik zeitweise verstärkt.

Literatur

Löscher T, Burchard GD (Hrsg.). *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010.

S1-Leitlinie. *Diagnostik und Therapie der Schistosomiasis (Bilharziose) der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)* 2013.
<http://www.dtg.org>.

Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T et al. (Hrsg.). *Manson's Tropical Diseases*. 23. Auflage, Elsevier Verlag, 2014.

Richter J, Hatz C, Häussinger D. *Ultrasound in tropical and parasitic diseases*. Lancet 2003; 362: 900–902.

Caffrey CR. *Chemotherapy of schistosomiasis: present and future*. Curr Opin Chem Biol 2007; 11: 433–439.

Richter J. *The impact of chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis*. Acta Trop 2003; 86: 161–183.

9.24 Weitere Helminthen

Unter dem Begriff Helminthen versteht man eine Reihe von parasitär lebenden Wurmararten, die beim Menschen ein weites Spektrum von Gesundheitsstörungen hervorrufen können. Schätzungen zufolge sind weltweit über 2 Milliarden Menschen mit Würmern infiziert. Die wichtigsten humanpathogenen Spezies zählen zu den Nematelminthes (Rundwürmer) und den Plathelminthes (Plattwürmer). Bei den Nematelminthes sind die parasitären Arten innerhalb der Nematoda (Fadenwürmer), bei den Plathelminthes innerhalb der Trematoda (Saugwürmer) und Cestoda (Bandwürmer) zu finden. Der Mensch fungiert bei den meisten Helminthosen als Endwirt (z. B. Bilharziose), kann aber auch als Zwischen- bzw. Fehlwirt (z. B. Hunde- und Fuchsbandwurm) fungieren. Dabei können die unterschiedlichen Entwicklungsstadien der Parasiten im Darm, aber auch in Blut- und Lymphgefäßen, den Gallenwegen, sowie in verschiedenen Geweben und Organen des menschlichen Körpers leben und entsprechende Pathologien hervorrufen. Für die Diagnose der Helminthen-Infektionen ist die Kenntnis der Epidemiologie, des Infektionsmodus, sowie der klinischen Symptome entscheidend. Diese Charakteristika sind in den folgenden Tabellen für wichtige humanpathogene Spezies aufgelistet.

Trematoden

Name/Arten	Übertragung	Klinik	Verbreitung
<i>Schistosoma</i> spp.	Wasser/intakte Haut	Bilharziose (siehe Kap. 9.23)	Afrika, Madagaskar, Vorderasien bis Irak. Brasilien, einige Karibische Inseln, China, Philippinen, Indonesien, Korsika
<i>Fasciola hepatica</i> (Großer Leberegel)	Brunnenkresse/ Wasserpflanzen	Akut: Fieber, abdominelle Schmerzen Chronisch: Cholangitis, abdominelle Schmerzen	Vor allem in Mittel- und Südamerika, Südfrankreich, England, Nordafrika; in Deutschland selten
<i>Opisthorchis felineus</i> (Katzenleberegel)	Fisch	Akut: Fieber, abdominelle Schmerzen Chronisch: Hepatomegalie, abdominelle Schmerzen	Osteuropa, Ukraine, Westsibirien
<i>Clonorchis sinensis</i> (Chinesischer Leberegel)	Fisch	Akut: Fieber, abdominelle Schmerzen Chronisch: Hepatomegalie, abdominelle Schmerzen	Russland, China, Korea, Taiwan, Japan
<i>Paragonimus westermani</i> (Lungenwurm)	Krabben, Krebse (roh)	Akut: Fieber, Husten Dyspnoe Chronisch: chronischer Husten, tingierter Auswurf	Ost- und Südostasien

Cestoden

Name/Arten	Übertragung	Klinik	Verbreitung
<i>Diphyllobothrium latum</i> (Fischbandwurm)	Roher Fisch	Keine oder leichte abdominelle Beschwerden, Vitamin B ₁₂ -Mangel, perniziöse Anämie, funikuläre Myelose	Binnenseen in Mitteleuropa, Donaudelta, Ostseeländer, Sibirien und Wolgabecken, Japan, Nordamerika
<i>Taenia saginata</i> (Rinderbandwurm)	Rohes oder ungenügend gekochtes Rindfleisch	Keine oder leichte abdominelle Beschwerden	Weltweit, vor allem in Osteuropa, China, Madagaskar, Südafrika, Mexiko bis Südamerika
<i>Taenia solium</i> (Schweinebandwurm)	Rohes oder ungenügend gekochtes Schweinefleisch	Keine oder leichte abdominelle Beschwerden. Zystizerkose bei Larvenbefall	Weltweit, in Nord- und Mitteleuropa selten (Fleischbeschau)
<i>Echinococcus granulosus</i> (Hundebandwurm)	(siehe Kap. 9.22)	Echinokokkose (siehe Kap. 9.22)	Weltweit
<i>Echinococcus multilocularis</i> (Fuchsbandwurm)	(siehe Kap. 9.22)	Echinokokkose (siehe Kap. 9.22)	Vor allem auf der Nordhalbkugel, insbesondere in Europa, Asien (Türkei, Iran, Japan), Nordamerika (Alaska, Kanada, nördliche und zentrale USA)
<i>Hymenolepis nana</i> (Zwergbandwurm)	Mensch zu Mensch, fäkal/oral	Keine oder leichte abdominelle Beschwerden	Tropen und Subtropen

Nematoden

Name/Arten	Übertragung	Klinik	Verbreitung
<i>Enterobius vermicularis</i> (Madenwurm)	Fäkal/oral oder infizierte Gegenstände	Analer Juckreiz oder leichte abdominelle Beschwerden	Weltweit (gemäßigte Klimazonen)
<i>Ascaris lumbricoides</i> (Spulwurm)	Eiaufnahme über Nahrung oder über mit menschlichen Fäkalien kontaminierte Böden	Löffler-Syndrom bei Lungenpassage, leichte abdominelle Beschwerden, selten Ileus	Vor allem in Südostasien, Afrika, Lateinamerika; in Mitteleuropa selten
<i>Ancylostoma duodenale</i> / <i>Necator americanus</i> (Hakenwurm)	Perkutan bei Kontakt mit infizierten Fäkalien	Erythem an der Eintrittsstelle (<i>ground itch</i>), abdominelle Beschwerden, Anämie, Hypoproteinämie	Tropen, Subtropen

Infektiologie

Name/Arten	Übertragung	Klinik	Verbreitung
<i>Strongyloides stercoralis</i> (Zwergfadenwurm)	Perkutan bei Kontakt mit infizierten feuchten Böden	Löffler-Syndrom bei Lungenpassage, Larva currens bei Hautpassage, abdominelle Beschwerden. Cave: Hyperinfektionssyndrom bei Immunsuppression	Vor allem in Ländern mit feuchtwarmem Klima
<i>Drakunkulus medinensis</i> (Medinawurm)	Oral aus mit infizierten Krebsen verseuchtem Wasser	Schwellung und Infektion der Unterschenkel	Regenarme Gebiete, tropisches Afrika, selten
<i>Trichinella spiralis</i> (Trichinen)	Larvale Nematode, der Mensch ist Zufallswirt bei Verzehr von infiziertem Fleisch	Enterale Phase: abdominelle Beschwerden Migration: Exanthem, Urtikaria Enzystierung: Myalgien	Weltweit
<i>Trichuris trichiura</i> (Peitschenwurm)	Orale Eiaufnahme über mit menschlichen Fäkalien kontaminierten Böden/Pflanzen	Schleimig-blutige Durchfälle, Rektumprolaps	Weltweit, vor allem in feuchtwarmen Gebieten

Filarien

Name/Arten	Übertragung	Klinik	Verbreitung
<i>Wuchereria bancrofti</i> lymphatische Filariose	Culex-, Anopheles-, Aedes-Mücken	Lymphangitis/ Lymphadenitis, Funikulitis, chylöse Ergüsse, Elephantiasis	Tropen und Subtropen
<i>Brugia malayi</i> lymphatische Filariose	Mansonia-, Anopheles-, Aedes-Mücken	Lymphangitis/ Lymphadenitis, Elephantiasis	Ostasien, indisch-malaisischer Raum
<i>Brugia timori</i> lymphatische Filariose	<i>Anopheles barbirostris</i> Mücken	Lymphangitis/ Lymphadenitis, Elephantiasis	Südostindonesien
<i>Onchocerca volvulus</i> (Flussblindheit)	<i>Simulium</i> -Arten (Kriebelmücken, siehe Seite 826)	Knoten unter der Haut durch den Wurm, juckende Dermatitis durch Mikrofilarien. Blindheit durch Mikrofilarien in der Cornea	Westafrika bis Angola, Zentral- und Ostafrika; Mexiko bis nördliches Brasilien und Ecuador; isolierter Herd in Jemen

Name/Arten	Übertragung	Klinik	Verbreitung
<i>Loa loa</i> (afrikanischer Augenwurm)	Chrysops-Arten (Bremsen)	Durch Wanderung im Bindegewebe und der Haut flüchtige Schwellungen, Wanderung durch das Auge	Vor allem in tropischen Regenwaldgebieten in West-, Zentral- und Ostafrika

Larvale Nematoden

Name/Arten	Übertragung	Klinik	Verbreitung
<i>Anisakis simplex</i> (Heringswurm)	Fische/roher Fisch	Abdominelle Beschwerden, akutes Abdomen	Weltweit
<i>Toxocara canis</i> (Hundespulwurm)	Hund/ Eiaufnahme über mit Hundekot kontaminierter Erde	Viszerales und okuläres Larva migrans Syndrom, leichte abdominelle Beschwerden	Weltweit
<i>Ancylostoma braziliense</i> (Hunde-Hakenwurm)	Perkutan bei Kontakt mit infiziertem Boden	Kutanes Larva migrans Syndrom	Tropen, Subtropen
<i>Gnathostoma spinigerum</i>	Fisch/Verzehr von rohem Fisch, Fröschen, Wasservögeln	Viszerales, kutanes, zerebrales und okuläres Larva migrans Syndrom, wechselnde Schwellungen	Vor allem in Südostasien aber auch Afrika, Lateinamerika, Länder mit feuchtwarmem Klima
<i>Trichinella spiralis</i> (Trichinen)	Haus- und Wildtiere/ Verzehr von infiziertem Fleisch	Enterale Phase: abdominelle Beschwerden Migration: Exanthem, Urtikaria Enzystierung: Myalgien	Weltweit

Die Diagnostik der Helmintheninfektionen und die Therapie der daraus resultierenden Gesundheitsstörungen sind im Kapitel der mikroskopischen Parasitendiagnostik (siehe Kap. 9.26) beziehungsweise im tropenmedizinischen Therapiemanual (siehe Kap. 9.28) ausgeführt.

9.25 Ektoparasitosen

Die den Menschen befallenden Ektoparasiten entstammen im Wesentlichen zwei Gruppen: Zecken/Milben und Insekten. Sie ernähren sich artspezifisch von Hautgeschabsel, Lymphe und/oder Blut. Da sie regelmäßig den Wirt wechseln und zudem auch Tiere befallen, gefährden sie den Menschen oft auch als Überträger potenziell tödlicher Erkrankungen. Einige der klinisch wichtigsten Gruppen der Ektoparasiten sind hier ausgewählt und in Kürze dargestellt.

Vornehmlich sind Insekten Ektoparasiten. Sie können:

- a. als Zwischenwirte wichtiger Parasiten des Menschen und seiner Nutztiere dienen und Protozoen, Cestoden und Nematoden übertragen,
- b. als Überträger (Vektoren) Bakterien (z. B. Rickettsien) und Viren verbreiten sowie
- c. bei der mechanischen Verschleppung von Protozoen, Wurmeiern, Pilzen und Bakterien mitwirken.

Sie können aber auch als Endoparasiten fungieren. So führen Fliegenlarven bei Befall der Haut und/oder innerer Organe zu Myiasis; Sandflohweibchen dringen in die Haut von Menschen und Tieren ein.

Zecken

Im Folgenden sind die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe dargestellt.

1 Lederzecken (*Argasidae*)

Lederzecken finden sich in Vogelställen und menschlichen Behausungen. Sie saugen Blut in allen Entwicklungsstadien. Ihre Mundwerkzeuge sind von oben nicht zu sehen, dies unterscheidet sie deutlich von den sogenannten Schildzecken (*Ixodidae*). Zu den einheimischen Arten zählt z. B. die nächtlich aktive Taubenzecke (*Argas reflexus*). In den Tropen treten beispielsweise *Otobius megnini* (Südamerika, Südafrika und Indien) oder *Ornithodros moubata* (Afrika) als meist nachtaktive Blutsauger und Überträger des Zeckenrückfallfiebers (*Borrelia duttoni*) auf. Auch die Übertragung von anderen Erregern (z. B. Viren) wurde bei *O. moubata* nachgewiesen.

2 Schildzecken (*Ixodidae*)

Ixodes ricinus (der sogenannte Holzbock) ist in ganz Europa, Nordafrika sowie im Nahen Osten verbreitet und befällt außer den Menschen mehr als 50 andere Wirtstypen (auch Vögel, Igel, Mäuse, Hunde, Katzen etc.). Als vollgesogene Weibchen erreichen sie eine Größe von Stachelbeeren. Jedes Stadium (Larve, Nymphe, Adultus) saugt jedoch nur einmal Blut, dann aber große Mengen. Damit das Blut nicht gerinnt, pumpen die Tiere ständig Speichel in die Saugwunde. Dabei kann eine Vielzahl verschiedener Erreger übertragen werden: *Borrelia burgdorferi*, Viren (z. B. FSME, Frühsummer-Meningoenzephalitis). Verwandte Arten (z. B. *Dermacentor andersoni*, *Rhipicephalus sanguineus* etc.) übertragen beispielsweise Rickettsien und Babesien und sind dadurch in vielen Gebieten gefährlicher als Mücken. Ähnlich verhält sich die osteuropäische Art *Ixodes persulcatus*, die schon bis Berlin vorgedrungen ist. Aus südeuropäischen Gefilden ist die sogenannte braune Hundezecke (*Dermacentor reticulatus*, siehe Farbtafel 13.59) nach Deutschland eingewandert und überträgt den Erreger der Anaplasmosis.

Erregerübertragung und Krankheitsbilder durch weltweit vorkommende Arten

- *Ixodes*-Arten (z. B. *I. holocyclus* in Australien) induzieren Zeckenlähme und übertragen die Erreger des Q-Fiebers (siehe Kap. 9.10) und des australischen Tick-Typhus.
- *Ixodes rubicundus* (Karoo-Zecke) in Südafrika: sie induziert die Zeckenlähme.
- *I. dammini* (oder *I. scapularis*) und *I. pacificus* in den USA: sie übertragen die Erreger der Borreliose.
- *I. persulcatus* in Russland und Ostasien: diese Art überträgt die Erreger der Borreliose und der FSME.
- *Haemaphysalis*-Arten (z. B. *H. leachi* in Südafrika übertragen *Rickettsia conorii*; *H. spinigera* überträgt in Indien die Viren des Kyasanur-Forest Fiebers).
- *Rhipicephalus*-Arten (z. B. *R. sanguineus*) übertragen die Erreger des sogenannten Boutonneuse-Fiebers im Mittelmeerraum (*Rickettsia conorii*).
- *Dermacentor*-Arten (z. B. *D. andersoni* und *D. variabilis* = amerikanische Hundezecke) übertragen in den USA die Erreger des Rocky-Mountains-Flecktyphus (*Rickettsia rickettsii*). *D. andersoni* überträgt zudem die Viren des „Colorado-tick-fever“.
- *Amblyomma*-Arten (z. B. die Buntzecke *A. hebraeum*) übertragen die Erreger des Zeckentypus (*Rickettsia africae*) in Südafrika; *A. americanum*, die sogenannte „lone-star-tick“, überträgt den Erreger des Rocky-Mountains-Flecktyphus (*R. rickettsii*) in den USA.
- *Hyalomma*-Arten (z. B. *Hyalomma marginatum*) sind Vektoren des Virus, das zum Beispiel in Vorderasien (Türkei) das sogenannte Krim-Kongo-Fieber auslösen kann. Wegen des starken Reiseverkehrs zwischen Deutschland und der Türkei besteht die Gefahr des Auftretens auch in Deutschland. Der Erreger des Krim-Kongo-Fiebers kann in der Zecke in allen Entwicklungsstadien dauerhaft vorhanden sein und sogar auf die Eier übertragen werden. Die *H. marginatum*-Zecke kommt zudem sowohl in Afrika als auch in Europa vor.

Milben

Biologie/Morphologie

Die weltweit durch Körperkontakt verbreitete Krätzmilbe *Sarcoptes scabiei* (siehe Farbtafel 13.60) gräbt bis 1 cm lange Gänge in der Epidermis des Menschen. Die adulten Milben werden maximal etwa 0,3–0,5 mm × 0,2–0,4 mm groß und ernähren sich von Hautpartikeln. Die weiblichen Nymphen werden auf der Haut durch männliche Milben begattet und graben sich binnen einer halben Stunde wieder in die Haut ein. Schon wenige Stunden nach dem Eingraben beginnt die Eiablage. Aus den schlüpfenden Larven entwickeln sich in 9–10 Tagen wieder Männchen oder in 12–15 Tagen Weibchen. Der Befall des Menschen erfolgt durch ein begattetes Weibchen, das vor dem Einbohren bei Körperkontakt auf den neuen Wirt gelangt ist. Daher sind häufig alle Familienmitglieder bzw. Kontaktpersonen in Altenheimen, Hospizen, Krankenhäusern etc. befallen.

Symptome der Erkrankung

Häufig zeigt sich bei Erwachsenen der Befall zuerst im Bereich zwischen den Fingern, im Genitalbereich und in der Leistenregion und breitet sich symmetrisch an den Flanken,

in der Nabelregion, am Gesäß, aber auch an Beinen, Fußrücken, vorderen Achselfalten und Armen aus. Charakteristische Prädilektionsstellen sind die Interdigitalfalten und der Penis, an dem das Exanthem häufig nodulären Charakter hat. Gesicht und Kopfhaut sind selten befallen. Der aus dem Befall resultierende Juckreiz hält sich tagsüber in Grenzen, beginnt aber geradezu schlagartig (und pathognomonisch) beim Zubettgehen. Einzelne morphologische und Verlaufscharakteristika sind:

- Der meist nur 1–4 mm lange Milbengang.
- Ein feinpapulöses Sekundärexanthem als Hypersensitivitätsreaktion auf Milbenantigene.
- Hyperkeratotische Krustenbildung (tritt besonders bei mangelernährten Kindern und bei Patienten mit AIDS auf). Diese hyperkeratotische Form, bei der die honiggelben bis bräunlichen Krusten bis zu ½ cm dick werden können, trägt den Namen *Scabies norvegica*. Die Krusten und abfallenden Schuppen enthalten eine Unzahl von Milben. Diese Form ist also hochkontagiös (siehe Farbtafel 13.61).
- Bakterielle Superinfektion der Milbengänge und der Exantheme.

Diagnose

- **Hautinspektion:** Verstärkter Pruritus, feine Papeln, z. T. mit Exanthem. Aufsuchen von einzelnen Milbengängen an Prädilektionsstellen. Am Ende der Milbengänge stecken die Weibchen, die mit einer sterilen Nadel bei Hautperforation entnommen werden können.
- **Hautschabung:** In stark entzündeten Hautbereichen werden Krusten mit einem sterilen Skalpell abgeschabt, für 5–30 Minuten (je nach Dicke des gewonnenen Materials) in 10 %-ige Kalilauge verbracht und danach mikroskopiert. Die typischen Milben bzw. ihre Eier treten dann hervor, da das Keratin der Haut bzw. die Exsudatkrusten von der Kalilauge zerstört werden.

Prophylaxe

Körperkontakt mit Krätzmilbenträgern meiden, ebenso Kleidertausch unterlassen. Wechsel der Bettwäsche; Abkühlen der Schlafräume bis gegen 0°C für ca. 24 Stunden in entsprechender Jahreszeit.

Inkubationszeit

Spätestens zwei Wochen nach dem Erstbefall treten Hautsymptome auf. Erste Larven erscheinen 15 Tage nach dem Übertritt eines Weibchens auf den neuen Wirt. Weibchen leben etwa 2 Monate; durch ständigen Eigenbefall kann sich eine Milbenpopulation über Jahre halten.

Therapie

Systemische orale Therapie mit Ivermectin (z. B. Scabioral®), Lokalthherapie mit Permethrin-haltigen Externa (siehe Kap. 9.28)

Flöhe

1 Menschenfloh (*Pulex irritans*)

Der Menschenfloh wird als Weibchen 4 mm groß und ist weltweit verbreitet. Mensch und Haushund waren an seiner Ausbreitung beteiligt. Er scheint in den tropischen

Gebieten Asiens zu fehlen und kann sich weder in der Arktis noch in der Antarktis dauerhaft halten. Der Menschenfloh ist nicht wirtsspezifisch. Er befällt neben dem Menschen auch Haustiere und verschiedene wildlebende Säugetiere. Er ist an der extrem dürtigen Beborstung der Kopfpforten („Glatzkopf“) und dem Fehlen von Borstenkämmen zu erkennen (siehe Farbtafel 13.62).

Übertragung von Krankheitserregern

Pestbakterien; Erysipeloid im asiatischen Teil Russlands und in der Mongolei; dient als Zwischenwirt für den Bandwurm *Dipylidium caninum* in Europa.

2 Katzenfloh (*Ctenocephalides felis*)

Der Katzenfloh kommt in mehreren Arten weltweit vor und ist in Deutschland der häufigste Floh in Wohnungen. Hauptwirt ist die Katze, doch befällt dieser Floh auch den Hund, den Menschen, Ratten, Mäuse sowie verschiedene wildlebende Säugetiere und sogar Vögel. Entsprechend seiner Herkunft aus wärmeren Ländern entwickelt sich der Katzenfloh offenbar besser in menschlichen Wohnungen als im Freien. Bei Flohplagen sind Katzen doppelt so häufig wie Hunde beteiligt, und das Verhältnis im Auftreten von Katzenfloh zu Menschenfloh liegt bei 18:1.

Übertragung von Krankheitserregern

Pestbakterien; Zwischenwirt des Bandwurms *Dipylidium caninum* in Europa und östlichen Teilen der USA; zudem werden viele Virenarten übertragen.

3 Sandfloh (*Tunga [Sarcopsylla] penetrans*)

Der Sandfloh kommt in Mittel- und Südamerika sowie im tropischen Afrika und neuerdings auch in Australien vor. Er ist sehr klein und vor allem als vollgesogenes Weibchen nicht mit anderen Flöhen zu verwechseln. Die Larven des Sandflohs entwickeln sich im Sandboden an Stellen, an denen Menschen häufig anwesend sind. Die Entwicklung vom Ei zum Adulten wird in etwa drei Wochen durchlaufen. Aus dem Kokon geschlüpfte Flöhe wandern auf der Suche nach einem geeigneten Wirt wie Mensch, Hund, Ratte oder Schwein umher. Meist wird die weiche Haut zwischen den Zehen und unter den Nägeln befallen, aber auch andere Körperpartien wie Hände, Ellenbeuge und Genitalregion können betroffen sein. Hat das Weibchen eine geeignete Hautpartie gefunden, dringt es (mit dem Vorderende voraus) in die Haut ein. Das Abdomen, in dem mehrere tausend Eier heranreifen, wächst in etwa 8–10 Tagen zu Erbsengröße heran. Schließlich ist das Weibchen weitgehend von der Haut des Wirtes überwallt; es bleibt nur eine kleine Öffnung für die Atmung und die Abgabe von Eiern und Kot (siehe Farbtafel 13.63).

Eine Übertragung von Krankheitserregern ist nicht bekannt.

Therapie

Chirurgische Entfernung: In der Haut befindliche Sandflohweibchen müssen sehr sorgfältig entfernt werden, damit es nicht zu gefährlichen Sekundärinfektionen kommt. Die Abtötung in der Haut (von kleinen Exemplaren) kann durch das Auftragen von Silikon-Ölen oder durch eine 1:20 mit Wasser verdünnte Lösung von MiteStop® (Firma Alphabiocare) erfolgen.

4 Rattenfloh (*Xenopsylla cheopis*)

Der Rattenfloh (auch als Pestfloh bekannt) kommt weltweit vor, Wirte sind verschiedene Nagetiere. Männliche Rattenflöhe sind bis 2 mm, weibliche bis 2,7 mm lang. Im Gegensatz zu Hunde- und Katzenflöhen haben sie am Kopf keine Stachelkämme. Der Rattenfloh ist der Hauptüberträger der Pest. Die Pestbakterien (*Yersinia pestis*) werden mit der Blutmahlzeit von infizierten Nagetieren aufgenommen und können bei einem erneuten Saugakt auf den Menschen übertragen werden. Der Rattenfloh gilt außerdem als Überträger des murinen Fleckfiebers (Erreger: *Rickettsia typhi*).

Läuse (*Anoplura*)

Beim Menschen treten drei Läuse-Arten auf:

1 Kleiderlaus (*Pediculus humanus corporis*)

Biologie/Morphologie

Die etwa 3–4 mm große, weltweit verbreitete Kleiderlaus lebt an den von Kleidung bedeckten Körperteilen und in der Kleidung (siehe Farbtafel 13.64). Wenn sie hungrig sind, wandern sie auf der Suche nach einer geeigneten Nahrungsquelle umher und gelangen aktiv von Mensch zu Mensch. Das Temperaturoptimum liegt bei 31–33°C. Aus diesem Grund spielen Läuse in Gebieten mit gemäßigttem und kühlem Klima eine größere Rolle als in den Tropen; Läuse fliehen überhitzte und fiebrige Körper.

Symptomatik

Zur Diagnose sollte man gleichermaßen nach Läusen, Nissen und den charakteristischen kleinen, knotenförmigen Kotschnüren in der Kleidung und Körperbehaarung, wie auch nach Stichstellen suchen. Die Stichstellen sind von einem anfangs hellroten, später bläulich verfärbten Hof (Durchmesser etwa 1 mm) umgeben. Der Juckreiz ist von Mensch zu Mensch verschieden stark ausgeprägt und kann durch Gewöhnung geringer werden. Durch heftiges Kratzen können die Voraussetzungen für Ekzeme oder sogar eiternde Geschwüre geschaffen werden. Bei starker Verlausung kann es stellenweise zu brauner Verfärbung der Haut kommen.

Übertragung von Krankheitserregern

- Das **klassische Fleckfieber**, auch **Flecktyphus** genannt, wird in erster Linie durch Kleiderläuse verbreitet und durch *Rickettsia prowazekii* verursacht. Es ist in Europa, Afrika und Asien beheimatet. Die Übertragung der Erreger erfolgt durch den Rickettsien enthaltenden Läusekot. Beim Kratzen der stark juckenden Läusestiche entstehen leicht kleine Wunden, über die ebenfalls eine Infektion erfolgen kann. Nach einer Inkubationszeit von etwa 10–14 Tagen kommt es zu einem mindestens 10 Tage anhaltenden, sehr hohen Fieber, Flecken von 2–4 cm Durchmesser auf der Haut, Benommenheit, starken Gliederschmerzen und Husten.
- Das **Fünftagefieber** oder **Wolhynische Fieber** (auch Schützengraben-Fieber) wird von *Bartonella* (syn. *Rickettsia*) *quintana* hervorgerufen. Bei dieser Krankheit kommt es nach einer Inkubationszeit von 5–20 Tagen etwa alle 5 Tage periodisch zu Fieberschüben. Die Zahl der Fieberanfälle variiert zwischen 3 und 12, wobei häufig Rezidive auftreten. Rickettsien sind im Blut der Patienten nicht

nur während der Fieberperioden, sondern noch Wochen danach sowie während der Rezidiv-Phasen nachzuweisen. Die Krankheit nimmt im Allgemeinen einen gutartigen Verlauf. Todesfälle kommen kaum vor, aber der Erkrankte kann über ein Jahr kontagiös bleiben. Die Krankheit ist heute nahezu weltweit in Lagern und bei vielen Obdachlosen anzutreffen und kann oft zu Endokarditis führen.

- Das weltweit vorkommende endemische **Rückfallfieber** bzw. **Läuserückfallfieber** wird von *Borrelia recurrentis* verursacht und von Kleider- wie auch Kopfläusen verbreitet. Es wird weder beim Stich noch durch Läusekot übertragen, sondern kann ausschließlich nach dem Zerbeißen oder Zerdrücken von Läusen, auch durch die intakte Haut, in den Körper des Menschen gelangen. Eine Rolle spielt es vor allem in Bevölkerungen mit ärmsten Lebensbedingungen. Unter anderem ist es differentialdiagnostisch auch bei Flüchtlingen aus Endemiegebieten zu berücksichtigen.

Klinisches Bild des Rückfallfiebers

Nach einer Inkubationszeit von etwa 8 Tagen kommt es plötzlich unter heftigem Schüttelfrost zu hohem Fieber (bis 41°C) mit starker Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen. Nach mehreren afebrilen Tagen im Anschluss an die erste Fieberperiode kommt es zum Rückfall. Dabei werden die Fieberdauer und die Symptomatik bei jedem folgenden Rückfall kürzer und schwächer. Klinisch ist in der Mehrzahl der Fälle eine Milz- und Lebervergrößerung und bei vielen Patienten ein mäßiger Ikterus zu beobachten. Auch eine meningoenzephalitische Symptomatik kann auftreten: Wahrscheinlich halten sich die Borrelien während der fieberfreien Phasen im Zentralnervensystem auf. Bei den neurologischen Zeichen stehen Benommenheit und Hirnnervenlähmungen im Vordergrund. Todesursache können unter anderem eine Myokarditis, eine zerebrale Blutung, oder gelegentlich auch das Leberversagen sein.

Diagnose

Diagnostisch ist die wichtigste Methode die Erregersuche (Spirochäten) im Blutausschlag und dicken Tropfen während der Fieberphasen.

Therapie

Bei der Therapie der durch Läuse übertragenen Fiebererkrankungen kommen vor allem Tetracycline oder Penicilline zum Einsatz (siehe Kap. 9.28).

Entwesung

Durch Kleiderläuse befallene Unterkünfte müssen von lizenzierten Schädlingsbekämpfern entwest und vom Gesundheitsamt überprüft werden.

2 Kopflaus (*Pediculus humanus capitis*)

Kopflausbefall fällt unter das Infektionsschutzgesetz.

Biologie/Morphologie

Die Kopflaus (siehe Farbtafel 13.65) ist in beiden Geschlechtern kleiner als die Kleiderlaus. Der bevorzugte Aufenthaltsort sind die Kopfhaare. Umgekehrt kommen Klei-

derläuse nur ausnahmsweise und bei starker Verlausung auch an Kopfhhaaren vor. Kopfpläuse können in den Tropen besser existieren als Kleiderläuse.

Die Kopflaus klebt das längliche Ei mit einer längeren sogenannten Manschette aus Klebdrüsensekret, das in besonderen Drüsen des Weibchens produziert wird, am Haar fest. Ein derart angeklebtes Ei nennt man eine Nisse. Bei starkem Befall kann es durch Verklebung der Haare bei der Nissenbildung, durch Ekzeme und Einwuchern „wildes Fleisches“ zur Bildung des sogenannten Weichselzopfes kommen. Die nur 1 mm lange Larve der Kopflaus ist im Haar nur schwer zu finden.

Symptomatik

Juckreiz, durch heftiges Kratzen verursachte Ekzeme und Superinfektionen mit Bakterien.

Epidemiologie

Eine Zunahme des Kopflausbefalls, z. B. auch in Kindergärten und Schulen, ist während der vergangenen 20 Jahre weltweit zu beobachten.

Therapie/Vorbeugung

Zur Bekämpfung der Läuse und ihrer Eier (Nissen) haben sich mehrere Mittel gut bewährt. Dabei geht die Tendenz weg von Insektizid-haltigen Produkten (Pyrethroide), weil von den Läusen Resistenzen entwickelt wurden. Das Medizinalprodukt Licener® hat sich besonders bewährt, weil es alle Kopflaus-Stadien (auch die Nissen) schnell und in nur einer einzigen Anwendung abtötet (siehe Kap. 9.28).

3 Filzlaus (*Phthirus pubis*)

Die Filzlaus ist weltweit verbreitet und lebt vorwiegend im Schamhaarbereich, kann aber auch gelegentlich an den Achselhaaren, Wimpern, Augenbrauen und sogar Kopfhhaaren gefunden werden. Die Filzlaus ist an ihrer charakteristischen Körperform leicht von Kopf- und Kleiderlaus zu unterscheiden. Die an die Haare angeklebten Eier (Nissen) ähneln denen der Kopflaus. Filzläuse (siehe Farbtafel 13.66) sind wenig beweglich und saugen meist unentwegt an der gleichen Körperstelle. Die Übertragung der Filzlaus von Mensch zu Mensch erfolgt vorwiegend beim Geschlechtsverkehr. Stiche der Filzlaus verursachen im Allgemeinen einen geringeren Juckreiz als die der Kopf- und Kleiderläuse. Durch Kratzen können Ekzeme entstehen. An Stellen mit starkem Befall kann die Haut blaßbläulich erscheinen (*tâches bleues*).

Therapie

Siehe Abschnitt Kopflaus und Kapitel 9.28.

Wanzen

1 Bettwanzen (*Cimex lectularius*, *C. hemipterus*, *C. rotundatus*)

Biologie/Morphologie

Die Bettwanze ist weltweit verbreitet. Sie ernährt sich durch nächtliches Blutsaugen, nicht nur beim Menschen, sondern auch bei verschiedenen Tierarten. Der Körper der etwa 5,5 mm langen adulten Bettwanze ist dorsoventral abgeplattet (siehe Farbtafel 13.67). Die Männchen sind etwas schlanker als die Weibchen. Das Sekret der Bettwanzen hat einen unangenehmen Geruch, was zu einem typischen Gestank in

verwanzten Räumen führt. Als Versteck dienen der Bettwanze Ritzen aller Art, lose Tapeten, Bilder, Bettgestelle, Bücher usw., nasse und kalte Stellen werden gemieden. Wanzen sind lichtscheu und nachts aktiv. Bei Hunger können die Wanzen erstaunlich weit wandern. *Cimex* gilt als untauglicher Vektor für Krankheitserreger, allerdings berichten neuerdings einige Autoren von „mechanischen“ Übertragungen durch kontaminierte Mundwerkzeuge bzw. durch Ausscheidung von Viren oder Bakterien im Kot dieser Wanzen.

Symptomatik

Kein Stichschmerz. Die Haut reagiert eventuell mit der Bildung einer stark juckenden Quaddel; vielfach sticht eine Wanze mehrfach und täuscht so stärkeren Befall vor. Die Stichwirkung ist individuell verschieden, kann aber auch vollständig fehlen. Das Immunsystem reagiert auf das Fremdeiweiß des Wanzenspeichels. Bei längerem Befall kann eine Immunisierung erfolgen. Allergische Reaktionen sind ebenfalls möglich.

Therapie

Die Bekämpfung der Bettwanze ist mit den heutigen Insektiziden (u. a. als Fogger = Vernebler) kein Problem, sollte aber stets vom Fachmann durchgeführt werden. Auch stehen mit MiteStop® pflanzliche Produkte zur Verfügung. Wichtig ist das Einsprühen aller Verstecke (u. a. Bettkasten, Dielenleisten etc.).

2 Raubwanzen (*Reduviidae*)

Raubwanzen sind in Süd- und Mittelamerika wegen der Übertragung der Erreger der Chagas-Krankheit (*Trypanosoma cruzi*) von medizinischer Bedeutung, besonders in Venezuela, Brasilien und Argentinien. Die zahlreichen, fast ausschließlich in Lateinamerika verbreiteten Arten saugen bei zahlreichen Haus- und Wildtieren Blut. Der Entwicklungszyklus ist art- und temperaturabhängig, verläuft über mehrere Larven und benötigt bis zu einem Jahr und mehr.

Symptomatik

Die Raubwanzen stechen den Menschen vor allem ins Gesicht oder an Händen und Füßen. Der eigentliche Stich ist kaum spürbar. Die Hautreaktionen sind unterschiedlich stark, können aber je nach Immunstatus des Betroffenen auch zu massiven Hautproblemen führen.

Übertragung von Krankheitserregern

Die Infektion mit *Trypanosoma cruzi* erfolgt über infektiösen Kot der Raubwanzen, der beim Kratzen in die durch den Stich der Wanze verursachte Wunde eingerieben wird. Da hungrige Wanzen auch vollgesogene Artgenossen anstechen und aussaugen, kann auf diese Weise innerhalb der Wanzenpopulation eine Ausbreitung der Chagas-Erreger erfolgen.

Bekämpfung

In endemischen Gebieten werden Pyrethroide in den Schlafräumen der ländlichen Bevölkerung versprüht.

Stechmücken (*Moskitos, Nematocera*)

Biologie/Morphologie

Der überwiegende Teil der Mückenarten saugt kein Blut; auch innerhalb der Stechmücken (*Culicidae*) gibt es etliche Gattungen, die entweder gar kein Blut saugen oder dies nicht beim Menschen tun. Unter den blutsaugenden Arten benötigen nur die Weibchen Blutnahrung, und zwar im Zusammenhang mit der Eibildung. Die Männchen saugen lediglich Blütensäfte. Männchen und Weibchen lassen sich bei den einheimischen Stechmücken relativ leicht unterscheiden. Sind die Fühler mit auffallend langen, in Wirbeln stehenden Haaren versehen, so handelt es sich um ein Männchen; wenn die Fühler aber nur mit relativ kurzen Haaren besetzt sind, liegt ein Weibchen vor (siehe Farbtafel 13.68).

Die echten Mücken in Deutschland übertragen (noch) keine Erreger in nennenswertem Rahmen, obwohl sie dazu in der Lage wären, wie es sich bei den Malaria-Ausbrüchen im Mittelalter und nach dem 1. und 2. Weltkrieg gezeigt hatte. Da sich aber stetig größer werdende Teile der Bevölkerung aus dienstlichen Gründen bzw. als Touristen in Endemiegebiete der Malaria und zahlreicher Virosen begeben, sind lokale Ausbreitungen durchaus möglich.

Tabelle 9.25.1 erfasst einige wichtige, von Mücken aus der Familie der Culiciden übertragene Erreger beim Menschen.

Tab. 9.25.1: Beispiele wichtiger, durch Mücken übertragene Krankheitserreger.

Genus	Krankheit	Erreger
<i>Aedes</i>	Gelbfieber Chikungunya-Fieber Dengue-Fieber Japanische Enzephalitis Zika Filariasis Elephantiasis	Virus Virus Virus Virus Virus Nematoden Nematoden
<i>Culex</i>	St.-Louis-Enzephalitis West-Nil Fieber Filariasis Elephantiasis	Virus Virus Nematoden Nematoden
<i>Anopheles</i>	Malaria Virosen Filariasis Elephantiasis	Einzeller Viren Nematoden Nematoden
<i>Mansonia</i>	Filariasis	Nematoden

Kriebelmücken (*Simuliidae*)

Biologie/Morphologie

Die Kriebelmücken sind klein, etwa 4–5 mm lang, schwarz bzw. dunkel gefärbt und von charakteristischem Habitus, der mehr einer Fliege als einer Mücke gleicht. Keine Art ist ausschließlich Blutsauger am Menschen. Den Menschen angreifende Arten sind wenig

wählerisch bei Warmblütern. Kriebelmücken sind gute Flieger; sie können, teilweise in Schwärmen, kilometerweit von Brutgewässern entfernt angetroffen werden. Die Belästigung durch Kriebelmücken ist in Europa und Nordamerika im Frühjahr bzw. im Frühsommer besonders stark. Die Entwicklung der Kriebelmücken findet im Wasser statt. Im Allgemeinen werden schnell fließende Bäche, aber auch größere Ströme bevorzugt. Die Larven durchlaufen 6–8 Stadien, wobei der Zeitraum von der Temperatur der Brutgewässer abhängt: In den Tropen reichen dafür 1–2 Wochen. In Mitteleuropa sind 2–3 Generationen während des Sommers möglich. Die Larven, die aus im Herbst abgelegten Eiern hervorgehen, werden erst im folgenden Frühjahr erwachsen, d. h. die Überwinterung erfolgt im Larvenstadium.

Symptomatik

Die Stichreaktionen sind sehr verschieden, der Stich der Kriebelmücke ist jedoch schmerzhaft. Von allergischen Erscheinungen abgesehen, sind die Stichreaktionen von der Zahl der Stiche und der individuellen Gewöhnung abhängig.

Übertragung von Krankheitserregern

Kriebelmücken übertragen beim Menschen weder Protozoen- noch Viruskrankheiten. Sie spielen jedoch in Mittelafrrika und Mittelamerika eine erhebliche Rolle als Überträger der Filarie *Onchocerca volvulus*, die beim Menschen zur sogenannten Flussblindheit führt. In Brasilien überträgt *Simulium amazonicum* eine weitere Filarie des Menschen, *Mansonella ozzardi*. Kriebelmücken übertragen ferner bei Vögeln eine Reihe von *Leucocytozoon*-Arten, in Australien bei Kaninchen Myxomatose-Viren sowie auch in Deutschland eine Reihe von Filarienarten bei Wild- und Haustieren.

Sandmücken (*Phlebotomidae*)

Biologie/Morphologie

Phlebotomidae (siehe Farbtafel 13.69). leben vorwiegend in den Tropen und Subtropen. Von den 24 Gattungen sind nur 3 von medizinischer Bedeutung: *Phlebotomus* und *Sergentomyia* in der Alten Welt und *Lutzomyia* in Nord- und Südamerika.

Als Brutplätze dienen dunkle und feuchte Verstecke wie z. B. Erdspalten oder Bauten von Nagern. Manche Arten finden in menschlichen Siedlungen der Tropen und Subtropen sehr günstige Entwicklungsbedingungen und können dort zu einer Plage werden. Die Entwicklungsdauer hängt von der Temperatur ab. Von der Eiablage bis zum Schlüpfen der Mücke vergehen bei 18–20°C etwa 100 Tage, bei 28°C weniger als 50 Tage, bei manchen Arten etwas mehr als 4 Wochen. Ebenso wie bei den Stechmücken saugen auch bei den Sandmücken nur die Weibchen Blut. Die Sandmücken sind nachtaktiv. Meist bleiben sie in unmittelbarer Nähe der Brutplätze. In Südeuropa hat *Phlebotomus papatasi* zwei besonders intensive Flugzeiten, die erste im Juni, die zweite von August bis September.

Symptomatik

Die Stiche der sehr kleinen nachtaktiven Sandmücken finden sich an Stellen mit dünner Haut im Gesicht, Nacken, Händen und Knöchelbereich. Der Stich selbst ist sehr schmerzhaft.

Übertragung von Krankheitserregern

Die Sandmücken spielen vor allem als Überträger von *Leishmania*-Arten eine wichtige Rolle. In bestimmten Höhenlagen Perus und Kolumbiens übertragen sie in Trockengebieten das Bakterium *Bartonella bacilliformis*, den Erreger des lebensbedrohlichen Oroya-Fiebers (auch Carrión-Krankheit genannt). Wird die Krankheit überlebt, kann sich im späteren Verlauf eine Hautkrankheit, die Verruga peruana, entwickeln, die wegen ihres Bakterienreichtums als Infektionsquelle für die Mücken dient. In den südlichen Gebieten Eurasiens, in Ägypten und Indien sind Sandmücken (vor allem *Phlebotomus papatasi*) Überträger der Viruskrankheit Pappataci-Fieber (auch als Dreitage- bzw. Hundsfieber bezeichnet). Die Erreger können wahrscheinlich vom Mückenweibchen auf die Eier und weiter auf die Larven übergehen. Gelbfiebertviren und andere Viren sind zwar aus Sandmücken isoliert worden, jedoch sind Übertragungen bisher nicht dokumentiert.

Vorbeugung

Icaridin- oder Diethyltoluamid (DEET)-haltige Repellents (z. B. Viticks®, Autan®).

Fliegen (*Brachycera*)

Beispiele:

1 Tsetsefliegen (*Glossinidae*)

Biologie/Morphologie

Die Tsetsefliegen kommen ausschließlich in den subtropischen und tropischen Gebieten Afrikas zwischen 5° nördlicher und 20° südlicher Breite vor. Tsetsefliegen sind durch mehrere Merkmale leicht zu erkennen: Die (zungenförmigen) Flügel sind in Ruhestellung flach über dem Abdomen angeordnet. Die Arista auf der Antenne hat nur auf der Oberseite gefiederte Haare (siehe Farbtabelle 13.70).

Übertragung von Krankheitserregern

Tsetsefliegen übertragen mehrere *Trypanosoma*-Arten des Menschen, u. a. die Erreger der Schlafkrankheit, *Trypanosoma brucei gambiense* und *T. brucei rhodesiense*; bei Tieren u. a. die Erreger der Nagana, *T. brucei brucei*.

Vorbeugung

Tragen heller Kleidung und Verwendung Icaridin- oder DEET-haltiger Repellents (z. B. Viticks®, Autan®).

2 Stubenfliege (*Musca domestica*)

Biologie/Morphologie

Die Stubenfliege misst 7–8 mm, legt etwa 2000 Eier, z. B. in Fäzes von Haustieren (Pferd, Kuh), aber auch in Kot des Menschen ab. Aus den Eiern schlüpfen die typischen, madenartigen Larven (6–12 mm). Die Gesamtdauer der Entwicklung liegt (temperaturabhängig) zwischen 8 und 50 Tagen.

Übertragung von Krankheitserregern

Da die adulten Stubenfliegen häufig Fäzes, aber auch gelegentlich eiternde Wunden aufsuchen, können sie mechanisch zahlreiche Krankheitserreger (u. a. Zysten der Amöbenruhr, Erreger des Typhus, der Cholera, der Kinderlähmung sowie von Salmonellen) übertragen. Aktuelle Untersuchungen haben über 100 Erregerarten auf

Stubenfliegen nachgewiesen, die in Nähe von Stallungen oder Hundewiesen gefangen worden waren. Sie enthielten u. a. auch zahlreiche Pilze sowie enteropathogene *E. coli*-Bakterien (EHEC, EPEC etc.). Von besonderer Bedeutung ist die Möglichkeit der Übertragung der sogenannten ägyptischen Augenkrankheit (Trachom), die von dem gramnegativen Bakterium *Chlamydia trachomatis* verursacht wird. Die Krankheit ist in den südlichen und östlichen Ländern am Mittelmeer, in Afrika, in weiten Teilen Asiens sowie in Südamerika verbreitet.

3 Bremsen (*Tabanidae*)

Biologie/Morphologie

Bremsen sind große Fliegen (5–25 mm lang), mit auffallend gefärbten Augen. Auch in dieser Gruppe sind nur die Weibchen Blutsauger. Ihre Mundwerkzeuge sind relativ klobige Stechapparate, so dass die Stiche recht schmerzhaft sind. Weltweit gibt es über 3000 Arten. Als Plagegeister des Menschen kommen drei Gattungen in Frage:

- *Tabanus* (die eigentlichen Bremsen)
- *Haematopota*
- *Chrysops*

Übertragung von Krankheitserregern

Tabanidae können mit Blutresten an den Labellen Milzbrand- und Anaplasmoser-Erreger rein mechanisch als Transportwirte verbreiten. In Europa, Nordasien und Nordamerika können neben Zecken auch die *Tabanidae* die Erreger der Tularämie, eine Krankheit, die durch das Bakterium *Francisella tularensis* verursacht wird, übertragen. In den USA ist *Chrysops discalis* wichtiger Überträger. In Afrika sind *Chrysops*-Arten Vektoren von Loa Loa, dem Erreger der Loiasis, einer Filariose.

Vorbeugung

Icaridin- oder DEET-haltige Repellents (z. B. Viticks®, Autan®, Nobite®).

Literatur

- Förster M, Gestmann F, Mehlhorn H, Pfeffer K et al. *Flies as vectors of parasites potentially inducing severe diseases in humans and animals*. Parasitol Res Monographs (Band 3, Kapitel 10), Springer Verlag, Heidelberg 2012.
- Gestmann F, Förster M, Mehlhorn H, Pfeffer K et al. *Flies as vectors of microorganisms potentially inducing severe diseases*. Parasitol Res Monographs (Band 3, Kapitel 9), Springer Verlag, Heidelberg 2012.
- Lane RP, Crosskey RW. *Medical insects and arachnids*. 2. Auflage; Chapman and Hall, London 1995.
- Mehlhorn B, Mehlhorn H. *Zecken auf dem Vormarsch*. düsseldorf university press, Düsseldorf 2008.
- Mehlhorn B, Mehlhorn H. *Läusealarm*. düsseldorf university press, Düsseldorf 2014.
- Mehlhorn H. *Parasites of humans*. 8. Auflage; Springer Verlag, Heidelberg, New York 2016.
- Mehlhorn H (Hrsg.). *Encyclopedia of parasites*. 4. Auflage, 3 Bände; Springer Verlag, Heidelberg, New York 2016.

9.26 Mikroskopische Parasitendiagnostik

Im Gegensatz zu serologischen und molekularbiologischen Untersuchungen ist der direkte Erregernachweis methodisch meist schneller und kostengünstiger. Sollte der Erreger trotz eines dringenden klinischen Verdachts mikroskopisch nicht nachweisbar sein, sollte, falls möglich, ein Nachweis mittels spezifischer Antikörper oder von parasitärer DNA abgeschlossen werden.

Nachweis von *Plasmodium* sp.

Blutausstrich und „dicker Tropfen“

Als Goldstandard in der Malariadiagnostik gelten der gefärbte Blutausstrich und der „dicke Tropfen“ (siehe Farbtafel 13.72). Kommerziell erhältliche Schnelltests können unterstützend zur Diagnosestellung durchgeführt werden, ersetzen aber in keinem Fall die Mikroskopie.

Blutausstrich

Der gefärbte Blutausstrich dient der Bestimmung der Plasmodienspezies und der Erfassung der Parasitämie. Der luftgetrocknete und methanolfixierte Ausstrich wird für 20 Minuten mit frisch gefilterter, verdünnter Giemsa-Farblösung gefärbt. Danach sind die intraerythrozytär liegenden Plasmodien gut am rot angefärbten Zellkern und dem blau gefärbten Zytoplasma zu erkennen (siehe Farbtafel 13.48). Zum sicheren Ausschluss einer Malaria werden 8–10 Bahnen des Ausstriches mäanderförmig bei 1000-facher Vergrößerung unter Verwendung von Immersionsöl mikroskopiert. Dabei sollte immer das Ausstrichende (Fahne, Zunge) mikroskopiert werden, da die Erythrozyten nur dort in einer Schicht einzeln nebeneinander liegen. Da alle Plasmodienarten morphologische Spezifika aufweisen, kann die Spezies in der Regel problemlos anhand des Ausstriches bestimmt werden. Lediglich bei Verdacht auf eine Infektion mit *Plasmodium knowlesi*, welches in der Frühphase morphologisch *Plasmodium falciparum* und in der Spätphase *Plasmodium malariae* gleicht, sollte eine molekularbiologische Untersuchung mittels PCR zur Sicherung der Diagnose angestrebt werden. Um eine Aussage über den Schweregrad der Infektion treffen zu können, muss die Parasitämie bestimmt werden. Dazu werden die befallenen Erythrozyten von 20–30 Blickfeldern ausgezählt. Liegen die Erythrozyten dicht nebeneinander ohne sich zu berühren, beinhaltet das Blickfeld bei 1000-facher Vergrößerung circa 300 Erythrozyten. Die Parasitämie ergibt sich aus dem Verhältnis der befallenen Erythrozyten zur Gesamterythrozytenzahl. Die Bearbeitungszeit von der Anfertigung des Ausstriches bis zur Bestimmung der Parasitämie beträgt zwischen 35 und 45 Minuten.

„Dicker Tropfen“

Der „dicke Tropfen“ dient der Anreicherung der Parasiten. Zu diesem Zweck werden 10 µl EDTA-Blut (5 µl pro Tropfen) auf einem Objektträger zu zwei 1-Cent-Stück großen Kreisen ausgestrichen und luftgetrocknet. Im Gegensatz zum Blutausstrich liegen die Erythrozyten nun in vielen Schichten übereinander. Die Tropfen werden mit verdünnter Giemsa-Lösung oder den Farbkomponenten der hämatologischen Schnellfärbung (Eosin, Azurblau) überschichtet. Da der „dicke Tropfen“ nicht fixiert wurde, lysieren die Färbelösungen

bzw. das destillierte Wasser, welches zum Spülen verwendet wird, die Erythrozyten und die Parasiten liegen alle frei auf einer Ebene (siehe Farbtafel 13.49). Es sollte mindestens einer der beiden Tropfen bei 1000-facher Vergrößerung unter Verwendung von Immersionsöl komplett mikroskopiert werden. Durch den Anreicherungseffekt eignet sich die Methode besonders zum Nachweis von geringem Parasitenbefall (z. B. unter Therapie).

Malaria-Schnelltest

Mit Hilfe von kommerziell erhältlichen Schnelltests können bestimmte Plasmodienantigene (z. B. histidinreiches Protein II von *P. falciparum*) nachgewiesen werden. Die Tests werden mit Vollblut durchgeführt und dauern 5–10 Minuten, weshalb sie für eine schnelle Ausschlussdiagnose bei Fieber nach Tropenaufenthalt (z. B. in der Notaufnahme) geeignet sind. Da die Schnelltests allerdings insbesondere bei Befall mit *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und *P. knowlesi* häufig zu falsch negativen Ergebnissen führen, ersetzen sie bei dem Verdacht auf eine Malaria in keinem Fall die Mikroskopie des Ausstriches und des „dicken Tropfens“.

Nachweis von *Leishmania* sp.

Zum mikroskopischen Nachweis einer kutanen Leishmaniose wird ein sogenanntes „Kratzpräparat“ des befallenen Hautareals angefertigt. Dazu wird mit einem Skalpell vorsichtig Material des weichen Gewebes des Wundrandes (*cave*: nicht Wundmitte!) abgeschabt und auf einem Objektträger aufgebracht. Anschließend kann mit einem weiteren Objektträger ein Abklatsch des Areals gemacht werden. Nach Lufttrocknung, Methanolfixierung und 20-minütiger Giemsa-Färbung können die Präparate mit Immersionsöl unter 1000-facher Vergrößerung mikroskopiert werden. Die amastigoten Leishmanien befinden sich ausschließlich in Makrophagen (siehe Farbtafel 13.73). Wurden diese beim Anfertigen des Präparates zerstört, können die Leishmanien auch vereinzelt außerhalb einer Wirtszelle liegen. In diesem Fall sind sie gut an ihrem Zellkern sowie dem kleineren stäbchenförmigen Kinetoplasten zu erkennen. Mittels des „Kratzpräparates“ kann nebenbefundlich auch eine Hautmykose ausgeschlossen werden, da vorhandene Pilzhyphen z. B. von *Trichophyton* sp. durch die Giemsa-Färbung ebenfalls gut erkennbar sind. Zum mikroskopischen Nachweis einer viszeralen Leishmaniose wird in der Regel Knochenmarkaspirat z. B. aus dem Beckenkamm verwendet. Dieses „bröckelige“ Material wird bestmöglich (wie Blut) auf einem Objektträger ausgestrichen. Färbung und Mikroskopie erfolgen wie für die kutane Leishmaniose beschrieben. Parallel zur mikroskopischen Diagnostik sollte zur Speziesbestimmung möglichst auch eine PCR durchgeführt werden. Dazu wird für den Nachweis einer kutanen Leishmaniose mit dem Skalpell „abgekratztes“, in 0,9 % NaCl-Lösung konserviertes Material verwendet. Zum Nachweis einer viszeralen Leishmaniose kann Knochenmarkaspirat oder EDTA-Blut verwendet werden.

Nachweis von Helminthen

Je nach Lebenszyklus der Helminthen und der Lokalisation der geschlechtsreifen Adulten im Körper kann der Nachweis durch Wurmeier oder Wurmlarven in Stuhl und Urin erfolgen. Eine Sonderstellung nehmen Trichinen (*Trichinella spiralis*), Hundebandwurm (*Echinococcus granulosus*) und Fuchsbandwurm (*Echinococcus multilocularis*) ein. Hier werden

die Wurmlarven entweder gar nicht mit Stuhl oder Urin ausgeschieden (*Trichinella spiralis*) oder der Mensch fungiert lediglich als Zwischenwirt und beherbergt keine geschlechtsreifen eiausscheidenden Würmer (*Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*).

Nachweis von Wurmeiern im Stuhl

Die wichtigsten humanpathogenen Helminthen, deren Eier im Stuhl ausgeschieden werden, sind: Spulwürmer (*Ascaris* sp.), Hakenwürmer (*Ancylostoma* sp./*Necator* sp., siehe Farbtafel 13.74), Peitschenwürmer (*Trichuris* sp., siehe Farbtafel 13.75), Schweine- und Rinderbandwürmer (*Taenia* sp., siehe Farbtafel 13.76) und Pärchenegel (*Schistosoma mansoni* (siehe Farbtafel 13.78), *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*). Seltener findet man Eier des großen Leberegels (*Fasciola* sp.), des chinesischen Leberegels (*Chlonorchis* sp.), des Katzenleberegels (*Opisthorchis* sp.) oder des Zwergbandwurms (*Hymenolepis* sp.).

Da die Eiausscheidung je nach Tag und Uhrzeit stark variieren kann, gilt die Untersuchung dreier Stuhlproben von drei unterschiedlichen Tagen als Goldstandard in der parasitologischen Diagnostik (siehe Tab. 9.26.1). Da gerade bei gering ausgeprägtem Wurmbefall nur wenige Eier ausgeschieden werden, führt die Mikroskopie des nativen Stuhls oft zu falsch negativen Ergebnissen. Deshalb empfiehlt sich eine Anreicherung der Proben. Zu den gängigsten Anreicherungsverfahren zählen:

- MIF-Methode (*Merthiolate-Iodine-Formaldehyde*)
- SAF-Methode (*Sodium Acetate Acetic Acid Formaldehyde*)
- Telemann-Methode (10 % Salzsäure + Äther)

Alle Techniken basieren auf einer Dichtezentrifugation, wobei die Wurmeier im Pellet angereichert werden. Im ersten Schritt wird eine erbsengroße Menge Stuhl in einem Fixiermedium (z. B. Formaldehyd) aufgelöst, anschließend wird mit einem Trennmedium (z. B. Merthiolat) überschichtet. Große Stuhlpartikel werden mittels eines Siebgewebes vor oder während des Zentrifugationsschrittes herausgefiltert. Nach gründlicher Durchmischung und anschließender Zentrifugation wird der Überstand verworfen und zwei Tropfen des Pellets auf einem Objektträger aufgebracht. Die Mikroskopie erfolgt mäanderförmig bei 100- bzw. 400-facher Vergrößerung.

Aufgrund ihrer einzigartigen Morphologie sind alle Wurmeier mikroskopisch eindeutig bestimmbar. Eine Ausnahme bilden lediglich die Eier der beiden *Taenia*-Spezies, die morphologisch völlig identisch sind. Zum Ausschluss einer Infektion mit dem Schweinebandwurm *Taenia solium* und dem damit verbundenen Risiko einer Zystizerkose sollte die Spezies entweder mittels Proglottidendifferenzierung (Anfärben der Uterusäste durch Injektion von Trypanblau in die Genitalpore oder mittels Essigsäure-Karmin-Färbung) oder spezifischen Antikörpern bestimmt werden.

Nachweis von Wurmlarven im Stuhl

Die Weibchen des Zwergfadenswurmes *Strongyloides stercoralis* scheiden voll embryonierte Eier aus, so dass die Larven noch im Darm schlüpfen und somit keine Eier im Stuhl nachweisbar sind. Da die Anzahl der Larven im Stuhl in der Regel gering ist, können diese nur in seltenen Fällen mittels Stuhlanreicherungsverfahren nachgewiesen werden. Die Metho-

de unserer Wahl ist die Anreicherung nach Baermann, die den Nachweis der lebenden Larven erlaubt. Die Durchführung der Methode basiert im Wesentlichen auf der Auswanderung vitaler Larven aus möglichst frisch produziertem Stuhl in 37°C warmes Wasser, welches mit einer Warmlichtquelle bestrahlt wird. Aufgrund der geringen Larvenanzahl sollte eine Stuhlmenge von mindestens 50 g verwendet werden. Nach Inkubation für 60 Minuten können die Parasiten im Pellet des abzentrifugierten Wassers bei 100- bzw. 400-facher Vergrößerung nachgewiesen werden (siehe Farbtafel 13.71).

Nachweis von Wurmeiern im Urin

Da adulte *Schistosoma haematobium* Würmer im Gegensatz zu den Adulten der übrigen humanpathogenen Schistosomenspezies in den Venen des kleinen Beckens lokalisiert sind, werden die Eier nicht mit dem Stuhl, sondern mit dem Urin ausgeschieden. Zur Diagnostik ist deshalb die Untersuchung von Mittagsurin (11–14 Uhr) oder 24-Stunden Sammelurin geeignet (siehe Tab. 9.26.1). Zum Einachweis eignet sich besonders die Methode der Mikrofiltration durch einen Spritzenfilter, welcher ein Nukleopore-Filterpapier mit einer Porengröße von 12 µm enthält. Nachdem das komplette Urinvolumen durch den Spritzenfilter filtrierte wurde, kann das Filterpapier mit den darauf verbliebenen Wurmeiern bei 100- bzw. 400-facher Vergrößerung mikroskopiert werden (siehe Farbtafel 13.77). Enthält der Urin zu viele Zellen oder Urinkristalle, welche die Poren des Filterpapiers schnell verstopfen, kann der Urin auch abzentrifugiert werden. Anschließend wird das gesamte Pellet bei 100- bzw. 400-facher Vergrößerung mikroskopiert. Bei großen Urinmengen empfiehlt sich die Sedimentationsmethode, um das zu zentrifugierende bzw. zu filtrierende Volumen zu reduzieren. Dazu verbleibt der Urin für mindestens eine Stunde in einem möglichst zylindrischen Gefäß, um das Absinken der Eier in den Bodensatz zu gewährleisten. Anschließend wird die Hälfte des Überstandes abgegossen. Dieses Prozedere wird so lange wiederholt, bis der Urin auf das geeignete Volumen reduziert ist.

Nachweis von Wurmeiern im Biopsat

Bei den Schistosomenspezies kann alternativ zur Anreicherung aus Stuhl oder Urin auch der Nachweis aus Rektum- oder Blasenbiopsien versucht werden (siehe Farbtafel 13.78). Dazu sollten 5–6 Biopsate in 0,9 % NaCl-Lösung verbracht werden. Anschließend werden 1–2 Biopsate zwischen zwei Objektträgern gequetscht, bis eine mikroskopierbare Gewebedicke erreicht ist. Die Präparate werden anschließend bei 100- bzw. 400-facher Vergrößerung komplett durchgemustert.

Nachweis von Mikrofilarien

Filarien sind Würmer, die durch blutsaugende Insekten übertragen werden. Die adulten Weibchen sind larvipar, d. h. sie bringen komplett entwickelte Larven, die sogenannten Mikrofilarien hervor. Je nach Filarienspezies sind diese entweder im Blut oder im Oberhautgewebe nachweisbar.

Nachweis von Mikrofilarien im Blut

Zu den wichtigsten im Blut nachweisbaren humanpathogenen Mikrofilarien zählen *Wuchereria* sp., *Brugia* sp. und *Loa* sp.. Bei der Diagnostik ist der Zeitpunkt der Blutentnahme von besonderer Bedeutung, da die Mikrofilarien in Abhängigkeit vom Vektor eine zirka-

diane Rhythmik aufweisen. Die Übertragung von *Wuchereria* sp. und *Brugia* sp. erfolgt durch nachtaktive Stechmücken, so dass die Mikrofilarien primär zwischen 22 und 24 Uhr nachts im peripheren Blut zirkulieren. Im Gegensatz dazu zirkulieren die Mikrofilarien von *Loa* sp., die eine tagaktive Bremse als Vektor haben, gehäuft um die Mittagszeit im Blut (siehe Tab. 9.26.1). Der Nachweis der Larven gelingt am besten durch die Filtration von 20–25 ml Lithium-Heparin-Blut (siehe Farbtafel 13.79). Dazu wird das zuvor mit Leitungswasser lysierte Blut durch einen Spritzenfilter (Porengröße des Filterpapiers: 5 µm) filtriert. Alternativ kann das lysierte Blut auch abzentrifugiert werden. Das Pellet wird anschließend in Form von „dicken Tropfen“ ausgestrichen und nach dem Lufttrocknen mit Methanol fixiert. Die Färbung des Filterpapiers bzw. der „dicken Tropfen“ erfolgt mit Giemsa-Färbelösung. Anschließend wird mit 400- bzw. 1000-facher Vergrößerung mikroskopiert. Die Speziesdifferenzierung erfolgt anhand der Größe und der Lage der Zellkerne.

Nachweis von Mikrofilarien in der Haut

Onchocerca volvulus ist der Erreger der Onchozerkose (Flussblindheit). Die adulten Filarien leben in äußerlich häufig tastbaren Knoten im subkutanen Bindegewebe (Onchozerkom). Zum Nachweis der Mikrofilarien, welche sich im umliegenden Hautgewebe befinden, werden zwei 2 mm × 2 mm große Areale der Oberhaut mit einem Skalpell oder einer Rasierklinge herausgetrennt („Skin Snip“). Die Entnahme der „Skin snips“ sollte möglichst in der Nähe der Knoten stattfinden, alternativ an Schulter oder Beckenkamm. Die Hautstücke werden mit je einem Tropfen 0,9 % NaCl-Lösung in den beiden Vertiefungen eines Hohlschliffobjektträgers platziert und für mindestens 1 Stunde bei 37°C inkubiert. Die im Hautgewebe befindlichen Mikrofilarien wandern während der Inkubationszeit in die NaCl-Lösung aus. Anschließend kann der Objektträger mit 100- bzw. 400-facher Vergrößerung mikroskopiert werden.

Nachweis von Madenwurmeiern

Da die Weibchen von *Enterobius vermicularis* nachts aus dem Anus auswandern und ihre Eier auf der Perianalhaut ablegen, gelingt der Wurmeinachweis im Stuhl nur in Einzelfällen. Die Nachweismethode der Wahl ist ein Analabklatschpräparat wobei ein durchsichtiger Klebestreifen frühmorgens vor Toilettengang und Duschen auf die Perianalhaut aufgedrückt wird. Die Eier bleiben dabei am Klebestreifen haften, welcher anschließend auf einen Objektträger aufgeklebt wird (siehe Farbtafel 13.80). Insgesamt sollten drei Analabklatschpräparate von drei verschiedenen Tagen komplett mit 100- bzw. 400-facher Vergrößerung untersucht werden.

Nachweis von *Echinococcus granulosus* Scolices

Die adulten eiausscheidenden Hundebandwürmer leben in karnivoren Endwirten wie Hunden, Schakalen oder Kojoten. Da der Mensch lediglich Zwischenwirt bzw. Fehlwirt ist und das Larvenstadium des Parasiten beherbergt, können keine Eier im menschlichen Stuhl nachgewiesen werden. Der direkte mikroskopische Parasitennachweis gelingt nur aus Zystenpunkat, welches entweder im Rahmen einer interventionellen Punktion oder aus einer bereits herausoperierten Zyste gewonnen wurde. Dazu werden 10–15 ml Zystenpunkat zentrifugiert oder durch einen Spritzenfilter mit einem 5 µm-Nukleopore-Filterpapier filtriert. Je nach Zystenstadium finden sich im Sediment bzw. auf dem Filterpapier

vitale und degenerierte Scolices von *E. granulosus* (siehe Farbtafel 13.57 unten). Darüber hinaus findet sich meist auch eine große Zahl an einzelnen Häkchen des Kopfhakenkranzes (siehe Farbtafel 13.57 oben).

Nachweis von Intestinalprotozoen

Die wichtigsten humanpathogenen Intestinalprotozoen sind die Durchfallerreger *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* und die Kokzidien *Cryptosporidium* sp., *Cyclospora* sp. sowie *Cystoisospora* sp..

Nachweis von *Giardia lamblia*

Die birnenförmigen Trophozoiten von *Giardia lamblia* leben im Dünndarm angeheftet an die dortige Mukosa. Werden die Trophozoiten mit dem Nahrungsbrei weiter transportiert, enzystieren sie sich und werden schließlich als Zyste mit dem Stuhl ausgeschieden. Der Nachweis der Trophozoiten gelingt aus frischem, 37°C warmem Duodenalsaft (siehe Farbtafel 13.55 oben). Dieser sollte nativ oder nach Anreicherung durch Zentrifugation bei 100- bzw. 400-facher Vergrößerung innerhalb von 20 Minuten mikroskopiert werden. Einfacher und unkomplizierter gestaltet sich allerdings der Nachweis von Zysten im angereicherten Stuhlsediment unter Zugabe einer Jodlösung (Methodik: siehe Nachweis von Wurmeiern im Stuhl). Die charakteristischen ovalen Zysten, in denen die Zellkerne und die Anlagen der Flagellen zu sehen sind, finden sich meist in großer Zahl im Sediment. Eine weitere Nachweismöglichkeit ist die Färbung des nativ ausgestrichenen und fixierten Stuhles nach Heidenhain. Diese Färbung basiert auf dem schwarzen Farbstoff Haematoxylin, welcher in die Zyste eindringt und innere Strukturen anfärbt (siehe Farbtafel 13.55 unten). Das nach Heidenhain gefärbte Präparat wird anschließend mäanderförmig bei 1000-facher Vergrößerung unter Verwendung von Immersionsöl mikroskopiert. Wie auch bei der Wurmeidiagnostik sollten immer drei Stuhlproben von drei unterschiedlichen Tagen untersucht werden. Bei dringendem klinischen Verdacht auf eine Lambliasis aber einem negativen Nachweis in den Stuhlproben, sollte in jedem Fall eine molekularbiologische Untersuchung mittels PCR durchgeführt werden.

Nachweis von *Entamoeba histolytica*

Die Trophozoiten von *Entamoeba histolytica* (Minuta-Formen) leben im Dickdarm, wo sie sich von Bakterien ernähren. Wie auch bei *G. lamblia* enzystieren sich die Trophozoiten je weiter sie mit dem Nahrungsbrei transportiert werden und werden als Zyste mit dem Stuhl ausgeschieden. Aus noch ungeklärter Ursache entwickelt sich die apathogene Minuta-Form zur pathogenen Magna-Form, die die Fähigkeit hat, Gewebe zu lysieren sowie Erythrozyten zu ingestieren, was zu charakteristischen blutigen Durchfällen führt. Der Nachweis von Magna-Formen (siehe Farbtafel 13.81) gelingt aus möglichst frischem blutigem Stuhl. Dazu sollte eine Spatelspitze blutiger Schleim auf einem Objektträger mit einem Tropfen 0,9 % NaCl-Lösung gemischt und bei 100- bzw. 400-facher Vergrößerung mikroskopiert werden. Charakteristisch für Magna-Formen sind die Erythrozyten, die sich in der Nahrungsvakuole befinden. Der untersuchte Stuhl sollte nach Möglichkeit frisch produziert worden sein, allerdings sind die Trophozoiten in der Regel auch noch bis zu 8 Stunden nach Ausscheidung vital. Der Nachweis der Amöbenzysten gelingt, wie auch für die Lam-

bien beschrieben, aus dem Stuhlsediment oder mittels Stuhlfärbung. Charakteristisch für die Zysten von *Entamoeba histolytica* sind die vier Zellkerne, die sich in der Heidenhain-Färbung besonders deutlich darstellen (siehe Farbtafel 13.82). Da jedoch auch die apathogenen Amöben *Entamoeba dispar* und *Entamoeba moshkovskii* eine vierkernige Zyste ausbilden, muss die Diagnose (bei Fehlen von Magna-Formen) mittels Antikörpernachweis oder molekularbiologischem Nachweis gesichert werden.

Nachweis von Kokzidien

Der Nachweis der humanpathogenen Kokzidienarten *Cryptosporidium* sp., *Cyclospora* sp. und *Cystoisospora* sp. erfolgt aus dem Stuhl. Hierzu werden 2 Tropfen des zuvor angereicherten Stuhles auf einem Objektträger mäander- oder ellipsenförmig ausgestrichen und luftgetrocknet (Methodik Anreicherung: siehe Nachweis von Wurmeiern im Stuhl). Alternativ kann auch eine linsengroße Menge nativer Stuhl ausgestrichen werden, die jedoch im Anschluss methanolfixiert werden muss. Die vorbereiteten Ausstriche werden mit der Kinyoun-Färbung, auch modifizierte Ziehl-Neelsen-Färbung genannt, gefärbt. Hierzu wird der Ausstrich im ersten Schritt mit basischer Fuchsinlösung überschichtet. Es folgt die Entfärbung des Präparats mit Salzsäure-Ethanol und die Gegenfärbung mit Methylenblau. Die Oocysten der Kokzidien stellen sich als pinkfarbene Strukturen auf blauem Hintergrund dar, da der Aufbau ihrer Zellwand die Entfärbung der basischen Fuchsinlösung verhindert. Während die großen zitronenförmigen Zysten von *Cystoisospora* sp. (siehe Farbtafel 13.83) leicht zu identifizieren sind, unterscheiden sich die runden Zysten von *Cryptosporidium* sp. (siehe Farbtafel 13.84) und *Cyclospora* sp. nur hinsichtlich ihrer Größe.

Tab. 9.26.1: Tageszeitabhängige Probenentnahme.

Parasit	Zeitpunkt der Probenentnahme	Material
<i>Wuchereria</i> sp., <i>Brugia</i> sp.	22–24 Uhr	Lithium-Heparin-Blut
<i>Loa</i> sp.	11–13 Uhr	Lithium-Heparin-Blut
<i>Schistosoma haematobium</i>	11–14 Uhr	Mittagsurin
<i>Enterobius vermicularis</i>	Morgens, direkt nach dem Aufstehen	Analabklatschpräparat

Tab. 9.26.2: Übersicht zur mikroskopischen Parasitendiagnostik.

Parasit	Nachweisbare parasitäre Struktur	Material	Menge	Methode/Verfahren
<i>Ancylostoma</i> sp. <i>Necator</i> sp. <i>Ascaris</i> sp. <i>Hymenolepis</i> sp. <i>Taenia</i> sp. <i>Trichuris</i> sp.	Eier Eier Eier Eier Eier, Proglottiden Eier	Stuhl	3 Stuhlproben von 3 verschiedenen Tagen (erbsengroße Menge!)	Stuhlanreicherung
<i>Schistosoma intercalatum</i> <i>Schistosoma japonicum</i> <i>Schistosoma mansoni</i> <i>Schistosoma mekongi</i>	Eier Eier Eier Eier	Stuhl oder Rektumbiopsat	(siehe oben) 5–6 Rektumbiopsate	Stuhlanreicherung Quetschpräparat
<i>Fasciola</i> sp. <i>Opistorchis</i> sp./ <i>Clonorchis</i> sp.	Eier Eier	Stuhl Gallensaft/Duodenalsaft	(siehe oben) Mindestens 10 ml	Stuhlanreicherung Anreicherung durch Zentrifugation
<i>Enterobius vermicularis</i>	Eier	Durchsichtiger Tesafilm	3 Abklatschpräparate von 3 verschiedenen Tagen	Analabklatschpräparat
<i>Schistosoma haematobium</i>	Eier	Mittagsurin 24-Stunden-Sammelurin Blasenbiopsat	Gesamter Urin 5–6 Blasenbiopsate	Filtration oder Anreicherung durch Zentrifugation Quetschpräparat
<i>Strongyloides</i> sp.	Vitale Larven	Frischer Stuhl	Mindestens 50 g	Anreicherung nach Baermann
<i>Echinococcus granulosus</i>	Scolices Häkchen des Kopfkranzes	Zystenpunktat	Mindestens 10 ml	Filtration oder Anreicherung durch Zentrifugation
<i>Brugia</i> sp. <i>Wuchereria</i> sp. <i>Loa</i> sp.	Mikrofilarien	Lithium-Heparin-Blut Abnahme 22–24 Uhr Lithium-Heparin-Blut Abnahme 11–13 Uhr	20–25 ml	Filtration oder Anreicherung durch Zentrifugation

Parasit	Nachweisbare parasitäre Struktur	Material	Menge	Methode/Verfahren
<i>Onchocerca volvulus</i>	Mikrofilarien	Oberhautgebewebe	2 mm x 2 mm große Hautareale	„Skin Snip“ Methode
<i>Plasmodium falciparum</i> <i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium ovale</i> <i>Plasmodium malariae</i> <i>Plasmodium knowlesi</i>	Trophozoiten, Schizonten, Gametozyten	EDTA-Blut	30 µl	Giemsa-gefärbter Blutaussstrich und „dicker Tropfen“, gegebenenfalls Malaria-Schnelltest
Kutane <i>Leishmania</i> sp.	Amastigote	„Kratzpaparat“ Haut	Mindestens 1 Skalpellspitze	Giemsa-gefärbtes Präparat
Viszerale <i>Leishmania</i> sp.	Trophozoiten	Knochenmark/EDTA-Blut	Mindestens 10 µl	Giemsa-gefärbter Ausstrich
<i>Giardia lamblia</i>	Trophozoiten	Frischer Duodenalsaft	Mindestens 10 ml	Nativmikroskopie oder Anreicherung durch Zentrifugation
	Zysten	Stuhl Stuhlausstriche	3 Stuhlproben von 3 verschiedenen Tagen	Stuhlanreicherung Stuhlfärbung nach Heidenhain
<i>Entamoeba histolytica</i>	Trophozoiten/ Magna-Formen Zysten	Blutige Schleimauflagerung im frischen Stuhl Stuhl Stuhlausstriche	Mindestens 1 Spatelspitze 3 Stuhlproben von 3 verschiedenen Tagen	Nativmikroskopie in NaCl-Lösung Stuhlanreicherung Stuhlfärbung nach Heidenhain
Beachte: Bei Nachweis von <i>E. histolytica</i> Zysten im Stuhl, immer Diagnosesicherung durch PCR oder Antikörper-Titer! Morphologisch ist keine Differenzierung zwischen <i>E. histolytica</i> und den apathogenen Amöben <i>E. dispar</i> und <i>E. moshkovskii</i> möglich.				
<i>Cyclospora</i> sp. <i>Cryptosporidium</i> sp. <i>Cystoisospora</i> sp.	Oocysten	Stuhlausstriche	3 Stuhlproben von 3 verschiedenen Tagen	Stuhlfärbung nach Kinyoun

9.27 Diagnostisches Vorgehen bei unklaren Erkrankungen nach Auslandsaufenthalt

Bei Verdacht auf infektiöse, tropenspezifische oder parasitäre Genese ist folgendes diagnostisches Vorgehen zu empfehlen:

Anamnese

Der komplette Reiseverlauf mit genauer Datierung und exakter Chronologie der Symptome muss in jedem Falle erfasst werden.

Für differentialdiagnostische Überlegungen müssen lokale epidemiologische Daten berücksichtigt werden, da viele Krankheiten nur regional oder saisonal begrenzt vorkommen und somit nicht in jedem Falle relevant sind. Andere Krankheiten treten insbesondere bei besonderen klimatischen Bedingungen auf (z. B. Leptospirose bei Überschwemmungen). Je nach Reisebedingungen (z. B. Hotelurlaub *versus* Rucksackreise) kommen auch im selben Reiseland unterschiedliche Erreger in Frage. Aktuelle Informationen sind auf den Seiten des *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC <https://ecdc.europa.eu/en>) oder der Weltgesundheitsorganisation (WHO <http://www.who.int/emergencies/en>) verfügbar.

Eine umfassende Impfanamnese ist stets zu erheben. Es ist zu beachten, dass viele Impfungen auch bei korrekter Durchführung keinen vollständigen Schutz bewirken und somit ein sicherer Ausschluss dieser Erkrankungen nicht erfolgen kann.

Eine Erfassung von Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahmen ist obligat, da diese Einfluss auf Erkrankungsrisiko, Krankheitsverlauf, Therapieoptionen und Krankheitsfolgen haben können.

Besondere Expositionen wie Süßwasserkontakte, Ernährungsgewohnheiten, Insektenstiche, enger Kontakt zu Tieren oder Verletzungen durch Tiere helfen das Diagnosespektrum einzugrenzen.

Tierkontakte

Relevant sind insbesondere Bisse und Speichelkontakte, teilweise Tröpfcheninfektionen, in seltenen Fällen auch Kratzverletzungen oder Kontakt zu Exkrementen

- Hunde: Echinokokkose, *Giardia*, Tollwut (Bisse/Speichelkontakt zu verletzter Haut)
- Katze: Katzenkratzkrankheit, Toxoplasmose, selten Tollwut (Bisse, auch bei Kratzverletzungen)
- Affen: hämorrhagische Fieber, Tollwut (seltene Einzelfallberichte)
- Huftiere: Q-Fieber (aerogen), Poxvirose, speziell Kamele: MERS-CoV
- Vögel: aviäre Influenza, Psittakose, Salmonellose
- Fische/Reptilien: *Mycobacterium marinum*, Salmonellen
- Nager: hämorrhagische Fieber, Leptospiren, Tularaemie, Pest, Hantaviren
- Fledermäuse: hämorrhagische Fieber, Tollwut (in Einzelfällen auch durch Exkremente)

Vektorübertragene Erkrankungen

Wenn Stiche durch Arthropodenvektoren dokumentiert sind, kann dies differentialdiagnostisch hilfreich sein. Insbesondere Zeckenstiche erfolgen oft unbeobachtet, Moskitostiche werden oft nicht erinnert und praktisch nie Gattungen zugeordnet.

- Moskitos:
 - *Anopheles*: Malaria, O'Nyong-nyong Fieber
 - *Anopheles, Mansonia*: *Brugia*-Infektion
 - *Aedes*: Dengue, Zika, Gelbfieber, Östliche Pferdeenzephalomyelitis (EEE, *eastern equine encephalitis*)
 - *Aedes* und *Culex*: *Wuchereria*-Infektion, Chikungunya, West-Nil Fieber, Rift Valley-Fieber, Westliche Pferdeenzephalomyelitis (WEE, *western equine encephalomyelitis*)
 - *Culex*: Ross-River-Fieber, Japanische Enzephalitis, Sindbis-Fieber, venezolanische Pferdeenzephalomyelitis (VEE, *venezuelan equine encephalomyelitis*)
- Fliegen
 - Sandfliegen: *Phlebotomus*-Fieber, Leishmaniose, Oroya-Fieber/Verruga peruana
 - *Glossina* (Tsetsefliege): Schlafkrankheit
 - *Chrysops*: Loa Loa
 - *Simulium*: Onchocerciasis
- Zecken
 - Rickettsien, Coxiellen, Anaplasmen, Borrelien, Babesien, Krim-Kongo hämorrhagisches Fieber, Westliche Pferdeenzephalomyelitis, Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)
- Milben
 - *Trombidiformes*: Tsutsugamushi-Fieber
- Wanzen
 - *Triatoma*: Chagas-Krankheit
- Flöhe
 - Pest, Tularämie, murines Fleckfieber
- Läuse
 - *Bartonella quintana*: Fleckfieber

Spezielle Erwägungen nach Symptomkomplexen

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Diarrhoen, machen den größten Anteil an reiseassoziierten Erkrankungen aus. Da bei Durchfallerkrankungen fast immer ein fäkal-oraler Infektionsweg vorliegt, ist in der Anamneseerhebung ein besonderes Augenmerk auf die Ernährung zu legen:

- Nahrungsmittel- und Wasserqualität vor Ort? Eiswürfel?: z. B. Salmonellen, *S. aureus*, alle Durchfallerreger
- „Exotische Essgewohnheiten“
 - Sushi, Sashimi: z. B. *Gnathostoma*

Diagnostisches Vorgehen bei unklaren Erkrankungen nach Auslandsaufenthalt

- Wasserkastanien, Brunnenkresse: *Fasciola*-Infektionen
- Fisch aus tropischen Meeren: z. B. Ciguatera, Anisakis
- Ungedarte Wurst- und Fleischprodukte: z. B. Trichinen, *Toxoplasma*, Taenien

Darüber hinaus müssen Frequenz und Konsistenz der Stuhlgänge erfragt werden, sowie das Vorhandensein von Blutbeimengungen und eventuell begleitendem Fieber. Hiernach können Verdachtsdiagnosen präzisiert werden:

Diarrhoen ohne Blut im Stuhl

- Akut:
 - Noroviren, Rotaviren, pathogene *Escherichia coli*, Kryptosporidien. Diese Infektionen sind fast immer selbstlimitierend
 - Lebensmittelintoxikation (*S. aureus*), Ciguatera
 - Häufig dramatisch: Cholera (Reiswasserstuhl, Schock)
- Protrahiert:
 - *Giardia lamblia*, *Cyclospora cayatanensis*, Kryptosporidien und Mikrosporidien
- Chronisch/rezidivierend:
 - *Giardia lamblia*, Lambliasis-induzierter Laktasemangel bzw. Malabsorption, *Dientamoeba fragilis*, *Blastocystis hominis*
 - *Strongyloides stercoralis*. Risikofaktoren (Immunsuppression, HIV, HTLV I/II) sind abzuklären
 - Postinfektiöses Colon irritabile (z. B. nach *Campylobacter*- und Yersinien-Enteritis)

Diarrhoen mit Blut im Stuhl

- *Entamoeba histolytica*: Diagnose gesichert bei Vorhandensein von Magnaformen (erythrophage Amöben) oder positiver PCR (Abgrenzung gegenüber apathogenen *E. dispar* und *E. moshkowskii*). Sonographisch ist ein Amöbenleberabszess auszuschließen
- Enteropathogene *E. coli*: Sicherung mittels PCR
- Hakenwürmer: Wurmeier im Stuhl
- *Strongyloides stercoralis*: Wurmlarven im Baermann-Test
- Intestinale Bilharziose: Ei-Nachweis, Serologie

Febrile Diarrhoen mit Blut im Stuhl

- Bakterielle Enteritiden: Pathogene *E. coli*, Salmonellen, Shigellen, *Campylobacter*, Yersinien
- Protozoen: *Entamoeba histolytica*

Bei Blutbeimengungen im Stuhl muss auch an Hämorrhoidenblutungen, Fissuren, Tumoren und chronisch entzündliche Darmerkrankungen gedacht werden.

Der häufigste Erreger kryptischer unklarer Diarrhoen ist *G. lamblia*. Laborchemisch und endoskopisch sind keinerlei Veränderungen (eventuell Erhöhung der γ GT) zu erwarten. Auch drei *lege artis* durchgeführte parasitologische Untersuchungen, Antigentest und Duodenalsaft-Untersuchungen bzw. Biopsien erbringen nicht immer den Erregernachweis

(bis zu 15 %). Gegebenenfalls kann der DNA-Nachweis im Stuhl hilfreich sein. Auch eine probatorische Therapie ist gerechtfertigt.

Der Nachweis apathogener Amöben (*Entamoeba dispar*, *E. moshkowskii*, *E. coli*, *Iodamoeba bütschlii*, *Endolimax nana*) und von Pilzen kann in manchen Fällen auf eine besondere Exposition hindeuten, stellt aber keinen Nachweis einer ätiologischen Rolle für eine Diarrhoe dar.

Mit Ausnahme von *Strongyloides stercoralis* verursachen Helminthen üblicherweise keine Diarrhoen, können jedoch durch unspezifische gastrointestinale Beschwerden auffallen.

Als Komplikationen bakterieller Diarrhoen (aber auch anderer Infektionskrankheiten) treten gelegentlich postinfektiöse reaktive Syndrome auf:

- Reaktive Arthritiden
- Erythema nodosum (insbesondere bei Yersiniose)
- Konjunktivitis, Uveitis, Reiter-Syndrom
- Balanitis circinata (siehe Farbtafel 13.85)
- Guillain-Barré-Syndrom und periphere Neuropathie
- Laktoseintoleranz, tropische Sprue (Lambliasis)

Fieber

Bei einer Rückkehr aus Malaria-Endemiegebieten ist zu erfassen, ob, und wenn ja, welche Malariaprophylaxe wie eingenommen wurde (lokales Vorliegen von Resistenzen? Fehlerhafte oder unregelmäßige Einnahme?). Auch eine korrekt eingenommene Malariaprophylaxe bietet keinen vollständigen Schutz, so dass bei entsprechender Exposition in jedem Falle eine Diagnostik zum Ausschluss erfolgen muss.

Darüber hinaus kann auch die Betrachtung des Fiebert Verlaufes in der Diagnostik hilfreich sein (z. B. anhaltend hohes Fieber bei Typhus, Fieberschübe in zwei-/dreitägigen Abständen bei Malaria tertiana/Malaria quartana).

Fieber und Thrombozytopenie (eventuell mit Leukopenie und Anämie)

- Protozoenerkrankungen: Malaria, Babesiose, viszerale Leishmaniose, Trypanosomiasen
- Virale Erkrankungen, u. a. Dengue-, EBV-, CMV-Infektion, Masern, MERS-CoV, Chikungunya, Zika, akute HIV-Infektionen, aviäre Influenza, virale hämorrhagische Fieber
- Bakterielle Erkrankungen: Rickettsiosen und andere Infektionen durch intrazelluläre Erreger
- Typhus abdominalis und Paratyphus (hier Eosinopenie typisch, Blutkulturen sind lange vor Stuhlkulturen diagnostisch wegweisend), Brucellose, Sepsis

Fieber und unauffälliges Blutbild

- u. a. Malaria bei teilimmunen Patienten, Malaria tertiana, Paratyphus, Brucellose, Rickettsiosen, Virusinfekte, unkomplizierte bakterielle Infekte

Fieber und Eosinophilie

- Helminthose mit Verdacht auf Larvenmigrationsphase („febriles eosinophiles Syndrom“), z. B. bei Katayama-Syndrom, visceralem Larva migrans-Syndrom, Gnatho-

Diagnostisches Vorgehen bei unklaren Erkrankungen nach Auslandsaufenthalt

stomiasis, Leber- oder Lungeneigel-Infektion, Trichinose, akuter Filariose. In dieser Phase sind entsprechende Serologien häufig noch negativ, während bei Tropeneinheimischen positive Serologien auch Seronarben darstellen können.

- Differentialdiagnostisch kommen hämatologische Erkrankungen (z. B. Morbus Hodgkin, myeloproliferative Neoplasien) sowie Autoimmunprozesse (z. B. allergische bronchopulmonale Aspergillose, hypereosinophiles Syndrom) in Frage.

Fieber und Neutrophilie

- Bakterielle Infekte/„exotische“ bakterielle Infekte: Paratyphus, Leptospirose, Legionellose u. a.
- Protozoen: invasive Amöbiasis
- Pilze: systemische Mykosen

Fieber und Lymphknotenschwellungen

- Viren: CMV, EBV, HIV, HTLV I/II, Röteln
- Bakterien: Brucellose, Katzenkratzkrankheit, Listeriose, Pest, Rickettsiosen, Tulärämie, Tuberkulose
- Pilze: systemische Mykosen
- Protozoen: Toxoplasmose, Leishmaniose, Schlafkrankheit (Lymphknoten-Schwellung im seitlichen Halsdreieck: Winterbottom-Zeichen), Chagas-Krankheit (Lymphknoten-Schwellung der regionalen Lymphknoten an der Stichstelle: Romaña-Zeichen)

Das Vorliegen von Fieber nach einem Auslandsaufenthalt ist kein Beleg für eine reiseassoziierte Erkrankung, ubiquitär vorkommende Infektionen wie Erysipel, Pneumonie, Influenza sind auch in den Tropen möglich, nicht-infektiöse Ursachen wie hämatologische oder rheumatische Erkrankungen müssen ebenfalls grundsätzlich berücksichtigt werden.

Hautveränderungen

Zahlreiche tropenspezifische Erkrankungen sind mit Hautveränderungen assoziiert. Diese können generalisiert auftreten oder lokale Erscheinungen verursachen. Insbesondere bei Helminthosen tritt gelegentlich auch Juckreiz oder Urticaria auf. Die Hautveränderungen sind oft pathognomonisch und können vom erfahrenen Arzt häufig konkret einem Krankheitsbild zugeordnet werden.

Generalisierte Hautveränderungen

- Exanthem bei HIV, Dengue-, Zika- oder Chikungunya-Virusinfektion (siehe Farbtafel 13.7)
- Andere virale Exantheme, z. B. bei Windpocken, Affenpocken, Masern, Röteln
- Urticaria, allergische Exantheme, Arzneimittel-Exantheme
- Rickettsiosen
- Lues II
- Iktusreaktionen, Badermatitis (Zerkarien auch von Vogelbilharzien in Europa)
- Akute Helminthosen, z. B. Katayama-Syndrom
- Petechien bei Waterhouse-Friderichsen Syndrom (Meningokokken-Meningitis, siehe Farbtafel 13.86) oder bei hämorrhagischen Fiebern

Regional bzw. lokalisierte Hautveränderungen

- Juckend: Krätze, Pediculose, Onchozerkose
- Serpiginös: Larva migrans cutanea, Loa Loa
- Flüchtig: Larva currens (*Strongyloides stercoralis*)
- Erhaben: *Gnathostoma*, ektope Trematoden, Erythema migrans, Pyodermien, Myiasis
- Tumore (Kaposi-Sarkom, HTLV I/II, Melanom)

Ulzerierende Hautveränderungen nach Tropenreise

Ulzerierende Hautveränderungen nach Tropenaufenthalten sind häufig und oft hartnäckig. Sie stellen wegen des breiten Spektrums der Differentialdiagnosen eine diagnostische Herausforderung dar. Dabei müssen Epidemiologie, individuelle Exposition und Vorerkrankungen (Immunsuppression?) berücksichtigt werden. In Tabelle 9.27.1 sind einige wichtige Differentialdiagnosen mit den entsprechenden Merkmalen dargestellt.

Andere spezifische Veränderungen

- Lepra, Leishmaniosen, Eschar/tâche noire (Rickettsiosen), Ulcus tropicum, Tropenmykosen, phototoxische Reaktion auf pflanzliche Substanzen; Tiergifte: „Nairobi-Fly“, Saftkugler, Treponematosen, Trypanide

Neurologische Symptome

Zahlreiche Infektionskrankheiten können neurologische Symptome verursachen. Neben Cephalgien und unspezifischen Beschwerden im Rahmen einer akuten Infektion können teils typische Symptome beobachtet werden.

Zentral

- Diffus: zerebrale Malaria, Meningitis (viral, bakteriell, Tuberkulose), Enzephalitis, Trypanosomiasis, HIV-Enzephalopathie
- Fokal: Herdsymptome bei ektopen Helmintheninfektionen (Zystizerkose, Neuro-Bilharziose), Toxocarose, Echinokokkose, tropische spastische Paraparese (HTLVI/II), Toxoplasmose und progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei HIV

Peripher

- Umkehrung der Kälte-/Hitzeempfindung: Ciguatera infolge Verzehr kontaminierten Fisches in den Tropen
- Lepra, Lyme-Borreliose, Guillain-Barré-Syndrom postinfektiös

Augenbeschwerden

Konjunktivitis: Chlamydien, reaktive Blepharitis, Trachom

Spezifisch: Loiasis, Flussblindheit, Toxocariasis, Syphilis, bei Immundefizienz: CMV, Toxoplasmose

Gelenkbeschwerden

Wichtig ist eine Abgrenzung zwischen Arthralgien und Arthrose, z. B. (reaktiver) Arthritis. Persistierende Arthritiden treten insbesondere nach Chikungunya- und Ross-River-Fieber auf.

Tab. 9.27.1: Ausgewählte Differentialdiagnosen ulzerierender Hautläsionen.

Erkrankung	Pathogen	Epidemiologie	Übertragung	Typische Läsion/Klinik	Diagnose	Therapie
Buruli Ulcus (siehe Farbtafel 13.103)	<i>Mycobacterium ulcerans</i> Auch andere atypische Mycobakterien (z. B. <i>M. marinum</i>) und die kutane Tuberkulose sind differenti-aldiagnostisch zu berücksichtigen.	Häufig in Westafrika, Endemieherde auch in Australien, Asien, Mexiko und Südamerika.	Übertragungsmodalitäten und Reservoir sind nicht vollständig geklärt. Die Infektion ist mit stehenden bzw. langsam fließenden Gewässern assoziiert, möglicherweise Übertragung durch Insekten.	Entwicklung über Papel, Knoten und Plaque zu progredienten schmerzlosen Ulzera mit unterminierten Rändern und z.T. Ödemen. In der Regel Einzelläsionen, an Beinen häufiger als an Armen, keine Allgemeinsymptomatik. Führt unbehandelt häufig zu ausgedehnten Läsionen mit Kontrakturen und funktionellen Einschränkungen.	PCR, Histologie (Ziehl-Neelsen-Färbung), Kultur	Rifampicin 10 mg/kg KG/Tag und Clo-rythromycin 2 x 7,5 mg/kg KG/Tag, für 8 Wochen. Bei Erwachsenen alternativ Rifampicin 10 mg/kg KG/Tag und Moxifloxacin 400 mg/Tag, für 8 Wochen.
Ecthyma	<i>Streptococcus pyogenes</i> , seltener <i>Staphylococcus aureus</i>	Weltweit, vor allem in tropisch feuchtem Klima.	Kontaktinfektion, tropisch feuchtes Klima und schlechte Hygiene wirken begünstigend.	Ausgestanzte, scharf begrenzte Ulzera, entzündliche Umgebungsreaktion, schmerzhaft. Ausdehnung relativ schnell, oft innerhalb einiger Tage. Häufig mehrere Läsionen an den unteren Extremitäten. Bei ausgedehnten Befunden auch Allgemeinsymptomatik und Fieber.	Kultur aus Abstrich, Biopsie	Lokal antiseptische und antibiotische Therapie (z. B. Fusidinsäure, Retapamulin). Bei fortgeschrittenen Befunden systemische Therapie nach Keim und (erwarteter) Resistenzlage, z. B. mit Oralpenicillin (z. B. Penicillin V 3 x 1,2–1,5 Mio IE/Tag), für 7–10 Tage oder Flucloxacillin 3 x 1 g/Tag für 7–10 Tage oder Clindamycin 3 x 300–600 mg/Tag, für 7–10 Tage.
Milzbrand, kutan	<i>Bacillus anthracis</i>	Weltweit, v. a. Afrika, Asien, Südost-Australien.	Kutane Exposition zu infizierten Tieren oder Tierprodukten.	Papel, im Verlauf Vesikel und schmerzlose nekrotische Ulzeration, gegebenenfalls mit umgebendem Ödem. In der Regel Einzelläsionen an Kopf/Hals oder oberen Extremitäten. Allgemeinsymptomatik und Fieber häufig.	PCR und Kultur aus Aspirat oder Biopsien. Histologie mit Nachweis von Gram-positiven Stäbchen.	Ciprofloxacin 2 x 500 mg/Tag p.o. oder 2 x 400 mg/Tag i.v. oder Doxycyclin 2 x 100 mg/Tag für 7–10 Tage.

Erkrankung	Pathogen	Epidemiologie	Übertragung	Typische Läsion/Klinik	Diagnose	Therapie
Leishmaniose, kutan (siehe Farbtafel 13.51 und 13.52)	Verschiedene Leishmanien-Spezies, u. a. <i>L. infantum</i> , <i>L. major</i> und <i>L. tropica</i> in der Alten Welt, <i>L. mexicana</i> und <i>L. braziliensis</i> in der Neuen Welt.	Weit verbreitet in Süd- und Mittelamerika, Afrika, Asien und Südeuropa.	Reservoir Mensch und Tiere (v. a. Hunde). Übertragung durch Stiche von Sandmücken (z. B. Gattungen <i>Phlebotomus</i> , <i>Lutzomyia</i>)	Papel, dann Knollen oder Plaque und meist schmerzlose Ulzeration oft mit krustigen Belägen, gegebenenfalls Satellitläsionen. Unbedeckte Hautareale betroffen (Gesicht und Extremitäten). In der Regel keine Allgemeinsymptomatik.	Mikroskopie (Kratzpräparat, Aspiration, Biopsie), PCR (auch zur Speziesdifferenzierung), Kultur in spezialisierten Zentren.	Abhängig von Leishmanien-Spezies, Lokalisation und Ausdehnung. Bei einfachen Läsionen perilesionale Infiltration mit Antimonverbindungen (z. B. Meglumín-Antimonat) über mehrere Wochen. Komplexe Läsionen oder kosmetisch oder funktionell kritische Lokalisationen: Systemische Therapie nach Speziesdifferenzierung mit liposomalem Amphotericin B, Azol-Antimykotika, Miltefosin. z. B. komplexe Läsion durch <i>L. infantum</i> : Liposomales Amphotericin B 2–3 mg/kg KG/Tag i.v. über 14 Tage. z. B. komplexe Läsion durch <i>L. major</i> : Fluconazol 200 mg/Tag für 6 Wochen.
Sporotrichose, kutan oder lymphokutan (siehe Farbtafel 13.104)	<i>Sporothrix schenckii</i> Auch andere subkutane Mykosen (z. B. Histoplasmose, Coccidioidomycose) sind differentialdiagnostisch zu berücksichtigen.	Weltweit, v. a. Tropen und Subtropen, mit Hyperendemie Gebieten in Mittel- und Südamerika (z. B. Peru) sowie Südafrika.	Umweltpilz, v. a. in verrottendem organischem Material, auch Tiere (v. a. Katzen) sind infiziert und besiedelt. Infektion durch Verletzungen mit Einbringung von infektiösen Konidien.	Am häufigsten ist die lymphokutane Form, dabei bildet sich, ausgehend von einer Papel, ein langsam wachsendes, schmerzloses Ulcus an Gesicht (am häufigsten), Armen oder Beinen mit Sekundärläsionen entlang der Lymphflussbahnen. Auch Organbefall und disseminierte Verläufe bei Immunsuppression sind möglich.	Kultur oder PCR aus Biopsie, gegebenenfalls auch Abstrich. Histologie wenig sensitiv, da nur wenige Erreger in den Läsionen zu finden sind.	Itraconazol 200 mg/Tag für 2–4 Wochen nach vollständiger Abheilung der Läsionen. Gegebenenfalls unterstützend lokale Hitzeapplikation. Bei disseminierten Fällen oder schweren Verläufen liposomales Amphotericin B 3–5 mg/kg KG/Tag i.v. für 4–6 Wochen, im Anschluss Itraconazol für 12 Monate.
Tularämie, ulzeroglandulär	<i>Francisella tularensis</i>	Fast ausschließlich nördliche Hemisphäre, auch Europa und USA.	Kontakt der (auch intakten) Haut mit infektiösem Tiermaterial, Stich oder Biss von infiziertem Blut saugenden Arthropoden (z. B. Bremsen, Zecken).	Papel, im Verlauf Pustel und ausgestanztes Ulcus mit zentraler Nekrose im Bereich des Zeckenstiches. In der Regel Einzelläsion mit Fieber und lokaler Lymphadenopathie.	Serologie (bei Beginn der Symptomatik häufig noch negativ), PCR aus Blut oder Abstrichen und Biopsien. Gegebenenfalls Kultur in spezialisierten Laboratorien.	Ciprofloxacin 2 x 500 mg/Tag, für 10–14 Tage, alternativ Doxycyclin 2 x 100 mg/Tag, für 14–21 Tage. Bei schweren Verläufen Therapie mit Gentamicin 5 mg/kg KG/Tag i.v. und Ciprofloxacin 2 x 400 mg/Tag i.v., für 10–14 Tage.

Labordiagnostik

Sofern mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung keine Diagnose gestellt werden kann (z. B. bei typischen Hautveränderungen), ist zusätzlich eine Labordiagnostik (siehe auch Kapitel 9.26) erforderlich. Als Basisdiagnostik haben sich folgende Parameter als sinnvoll erwiesen:

- Blutbild und Differentialblutbild (auch Hinweise zum Erreger: Bakterien/Viren/Helminthen)
- C-reaktives Protein
- Transaminasen und Cholestaseparameter
- Kreatinin
- Creatinkinase

Zusätzlich je nach Indikation:

- Gesamt-IgE (bei Erhöhung Hinweis auf Helminthose, aber auch bei Allergie/Atopie)
- Malaria-Schnelltest, sowie dicker Tropfen und Ausstrich bei Fieber und Aufenthalt im Malariagebiet
- Dreimalige parasitologische Stuhluntersuchung nativ und nach Anreicherung (letzte der 3 Untersuchungen erst 6–8 Wochen nach Exposition) bei Verdacht auf Helminthose oder Protozoeninfektion

Gezielte Untersuchungen:

- Erreger-Direktnachweise mittels PCR oder Antigen-basiert aus Vollblut/Serum (auch Schnelltests, z. B. Dengue) oder Gewebe (z. B. kutane Leishmaniose, die Differenzierung ist unter Umständen therapie relevant)
- Serologien (teilweise erst spät positiv, z. B. Leptospirose, Q-Fieber, Rickettsiose)
- Bakteriologische Stuhluntersuchungen: Salmonellen, Shigellen, *Campylobacter*, Yersinien
- Enteropathogene *E. coli* (PCR), enteropathogene Viren (PCR)
- Baermann-Stuhluntersuchung (Anreicherung frischen Stuhles auf Wurmlarven von *Strongyloides stercoralis*)
- PCR auf Darmprotozoen, insbesondere Lamblien (falls nach negativer Mikroskopie weiterhin der Verdacht besteht), oder zur Differenzierung von Entamoeben
- Mikroskopische Diagnostik aus Gewebe (z. B. Leishmaniose aus Haut oder Knochenmark, Lepra, Mykosen)

Literatur

Löscher T, Burchard GD (Hrsg.). *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010.

Tyring SK, Lupi O, Hengge UR (Hrsg.). *Tropical Dermatology*. 21. Auflage. Elsevier, Philadelphia 2006.

Farrar J, Hotez P, Junghanss T et al. (Hrsg.). *Mansons Tropical Diseases*. 23. Auflage. Saunders, New York 2013.

Thomas L. *Labor und Diagnose*. 8. Auflage. TH Books, Frankfurt am Main 2012.

9.28 Tropenmedizinisches Therapiemanual

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
Amöbiasis – <i>Entamoeba dispar</i> , <i>E. moshkovskii</i> – <i>E. histolytica</i> , invasiv, schwere Amöbenruhr, Kolitis, Amöbom, extraintestinale Amöbiasis, Leberabszess	Keine Behandlung erforderlich ----- Metronidazol 3 × 10 mg/kg KG (maximal 3 × 800 mg) i.v. oder p.o., für 10 Tage Anschließend oder gleichzeitig: Paromomycin 3 × 500 mg, für 10 Tage
Anaplasmose (Ehrlichiose)	Doxycyclin 200 mg/Tag, bis 3 Tage nach Entfieberung
Ancylostomiasis	Siehe: Hakenwurm Infektion
Anisakiasis	Eventuell endoskopische oder chirurgische Extraktion der Larve, ein Therapieversuch mit Albendazol kann unternommen werden
Angiostrongylus cantonensis Infektion	Meningoenzephalitis (<i>A. cantonensis</i>): Therapie kann mit Albendazol 2 × 400 mg/Tag, für 7 Tage oder Mebendazol 10 mg/kg KG/Tag, für 7 Tage versucht werden. Wurm stirbt innerhalb von Monaten spontan ab. Vor-/Zusatzbehandlung mit Kortikosteroid Abdominale <i>Angiostrongylus</i> Infektion, eosinophile Ileocolitis (<i>A. costaricensis</i>): Therapie <i>idem</i> . Operation kann erforderlich werden
Ascariasis (<i>A. lumbricoides</i>)	Mebendazol 2 × 100 mg/Tag, für 3 Tage
Balantidium coli Infektion	Tetracyclin (nicht Doxycyclin) 4 × 500 mg/Tag, für 10 Tage
Bilharziose (Schistosomiasis) – <i>Schistosoma haematobium</i> , <i>S. mansoni</i> – <i>S. japonicum</i> , <i>S. mekongi</i> , <i>S. intercalatum</i> – Akute Bilharziose (Katayama-Syndrom)	Praziquantel 40 mg/kg KG/Tag, für 3 Tage ----- Praziquantel 2 × 30 mg/kg KG/Tag (Abstand 4–6 Stunden), für 3 Tage ----- Bei Schwangeren: Praziquantel ist wegen unzureichender Erfahrungen im 1. Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert. Unter Berücksichtigung möglicher negativer Auswirkungen der Bilharziose auf den Fötus kann unter strenger Indikationsstellung eine Therapie nach dem 1. Trimenon erfolgen Bei Stillenden: Praziquantel ist in relevanten Konzentrationen in der Muttermilch nachweisbar, nach Praziquantel-Therapie sollte für 3 Tage nicht gestillt werden ----- Symptomatische Therapie, Kortikosteroide bei ausgeprägter, insbesondere neurologischer Symptomatik. In der Regel keine Praziquantel-Therapie aufgrund geringer Wirksamkeit gegen juvenile Parasiten und Hinweisen auf eine mögliche klinische Verschlechterung. Eventuell Gabe von Artemether

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
Blastocystis hominis Infektion	Therapie nur bei symptomatischen Patienten erforderlich 1. Wahl: Metronidazol 2 × 1000 mg/Tag, für 5 Tage 2. Wahl: Paromomycin 3 × 500–1500 mg/Tag, für 7 Tage
Rückfallfieber <i>Borrelia duttoni</i> (Zecken), <i>B. recurrentis</i> (Läuse)	Doxycyclin 200 mg/Tag, für 5 Tage. Läusebekämpfung bei <i>B. recurrentis</i>
Borreliose – Stadium I (Erythema migrans) – Stadium II Wochen bis 6 Monate nach dem Zeckenstich: Akute Neuroborreliose, Meningoradikulitis, periphere Facialislähmung – Stadium III Länger als 6 Monate bis Jahre nach dem Zeckenstich: Beteiligung des zentralen Nervensystems – Arthritis – Borrelien- Lymphozytom (Lymphadenosis cutanea benigna) – Acrodermatitis chronica atrophicans	1. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für 14 Tage 2. Wahl: Amoxicillin 3 × 500–750 mg/Tag, für 14 Tage (auch Schwangere) 3. Wahl: Cefuroximaxetil 2 × 500 mg/Tag, für 14 Tage 4. Wahl: Azithromycin 500 mg/Tag, für 7–10 Tage ----- 1. Wahl: Ceftriaxon 2 g/Tag i.v., für 14 Tage 2. Wahl: Cefotaxim 3 × 2 g/Tag i.v., für 14 Tage 3. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für 14 Tage 4. Wahl: Penicillin 3–4 × 6 Mio IE/Tag i.v., für 14 Tage Zusätzlich gegebenenfalls Uhrglasverband bei Facialisparese mit unvollständigem Lidschluss ----- 1. Wahl: Ceftriaxon 2 g/Tag (maximal 4 g) i.v., für 14 Tage 2. Wahl: Cefotaxim 200 mg/kg KG/Tag i.v., in 3 Einzeldosen, maximal 6 g, für 14 Tage 3. Wahl: Penicillin G 0,5 Mio IE/kg KG/Tag i.v., in 4 Einzeldosen für 14 Tage ----- 1. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für 28 Tage 2. Wahl: Amoxicillin 3 × 500–750 mg/Tag, für 28 Tage (auch Schwangere) 3. Wahl: Cefuroximaxetil 2 × 500 mg/Tag, für 28 Tage <u>oder</u> Ceftriaxon 2 × 1 g/Tag i.v., für 14 Tage ----- 1. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für 14 Tage 2. Wahl: Amoxicillin 3 × 500 mg/Tag, für 14 Tage 3. Wahl: Cefuroximaxetil 2 × 500 mg/Tag, für 14 Tage ----- 1. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für 21 Tage 2. Wahl: Amoxicillin 3 × 500–750 mg/Tag, für 21 Tage (auch Schwangere) 3. Wahl: Cefuroximaxetil 2 × 500 mg/Tag, für 21 Tage
Brucellose	Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag <u>oder</u> Cotrimoxazol 2 × 960 mg/Tag jeweils in Kombination mit Rifampicin 2 × 300–600 mg/Tag Therapiedauer mindestens sechs Wochen, bei chronischer Brucellose oder Komplikationen (Endokarditis, Arthritis) teils mehrmonatige Therapiedauer erforderlich
Campylobacter-Enteritis	Eine Therapie sollte bei schwerem Krankheitsbild oder ausbleibender Besserung der Symptomatik innerhalb von 48 Stunden erfolgen. 1. Wahl: Azithromycin 500 mg/Tag, für 3 Tage oder 1 g als Einzeldosis 2. Wahl: Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag, für 3 Tage

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
Capillariasis (<i>Capillaria philippinensis</i> , <i>C. hepatica</i>)	Albendazol 1–2 × 400 mg/Tag, für 10–14 Tage
Chagas-Krankheit	Therapieeinleitung sollte unter stationärer Überwachung erfolgen! 1. Wahl: Benznidazol (Rochagan®, Abarax®, zu beziehen über die WHO) 5–10 mg/kg KG/Tag, auf 2–3 Dosen verteilt in ansteigender Dosierung für 60–90 Tage. Therapieerfolg bei chronischer Infektion begrenzt. Bei Immunsuppression (Herztransplantation, HIV) ist gegebenenfalls eine erneute antiparasitäre Therapie erforderlich 2. Wahl: Nifurtimox (Lampit®) 8–15 mg/kg KG/Tag, auf 3–4 Dosen verteilt für 60–90 Tage
Chlamydien-Infektion	
– Urethritis, Cervicitis, Proktitis (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	1. Wahl: Azithromycin 1000 mg, einmalig 2. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für 7–10 Tage 3. Wahl: Erythromycin 4 × 500 mg/Tag, für 10 Tage (bei Schwangeren) 4. Wahl: Amoxicillin 3 × 500 mg/Tag, für 7–10 Tage (bei Schwangeren) Mitbehandlung des Partners!
– Lymphogranuloma venereum (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für mindestens 21 Tage
– Trachom (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	1. Wahl: Azithromycin 20 mg/kg KG, einmalig 2. Wahl: Tetracyclin Augensalbe 3 × täglich, für 6 Wochen
– Pneumonie (<i>Chlamydia pneumoniae</i>)	Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für 14 Tage Azithromycin 500 mg an Tag 1, 250 mg an Tag 2–4 Levofloxacin 750 mg/Tag, für 7 Tage
– Psittakose (<i>Chlamydia psittaci</i>)	1. Wahl: Doxycyclin 1 × 200 mg/Tag, für (10–) 20 Tage 2. Wahl: Erythromycin 4 × 500 mg/Tag, für 10 Tage (bei Schwangeren)
Ciguatera	Unmittelbar nach Intoxikation: Ipecacuanha falls kein Erbrechen. Forcierte Diurese mit Mannitol 10 %: 1 g/kg KG innerhalb 1 Stunde i.v. (Wirkung nicht gesichert) Spätphase symptomatisch: z. B. Pregabalin oder Gabapentin, in ansteigender individueller Dosierung
Clonorchis sinensis Infektion	Praziquantel 3 × 25 mg/kg KG, einmalig
Cyclosporiasis	Cotrimoxazol 2 × 960 mg/Tag, für 3 Tage
Dientamoeba fragilis Infektion	Behandlungsziel ist Beschwerdefreiheit, nicht die vollständige Eliminierung der Zysten Tetracyclin 4 × 500 mg/Tag, für 5 Tage
Diphyllobotrium latum Infektion	Praziquantel 10 mg/kg KG, einmalig

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
Drakunkuliasis	Eintauchen der betroffenen Körperpartie in Wasser und anschließend langsame schrittweise Extraktion des Wurmes über mehrere Tage mittels Aufrollen auf einen Stab, eventuell begleitende Therapie mit Metronidazol. Eine primäre anthelmintische Therapie sollte aufgrund daraus resultierender aberranter Wanderung des Wurmes vermieden werden
Echinokokkose – zystisch (<i>Echinococcus granulosus</i>) – alveoläre (<i>E. multilocularis</i>)	Zysten der Stadien 1–3 nach WHO > 5 cm: Gegebenenfalls interventionelle/chirurgische Therapie mit periinterventioneller/perioperativer Albendazol-Therapie Medikamentöse Therapie: 1. Wahl: Albendazol 2 × 400 mg/Tag, für 3 (–6) Monate, unter regelmäßigen Blutbild- und Transaminasenkontrollen, gegebenenfalls höhere Dosen unter Spiegelkontrollen 2. Wahl: Mebendazol (schlechtere Gewebegängigkeit) 3 × 20 mg/kg KG/Tag, für mindestens 3 Monate, eventuell Wiederholung Akute extrahepatische Ausstreuung: Zusätzlich Praziquantel 25 mg/kg KG/Tag, 1–2 Wochen ----- Wenn möglich, kurative Resektion nach Malignomkriterien und Albendazolgabe für mindestens 2 Jahre postoperativ Wenn keine kurative Resektion möglich ist: Albendazol 2 × 400 mg/Tag als Dauertherapie, gegebenenfalls höhere Dosen unter Spiegelkontrollen
Fasciola Infektion (<i>Fasciola hepatica</i> , <i>F. gigantica</i>)	Triclabendazol (Egaten®) 10 mg/kg KG, einmalig nach dem Essen, Wiederholung nach 12 Stunden. Spasmolytica (Gallenkolik Tag 3–7) und Kortikoide bereithalten
Fasciolopsis Infektion	Praziquantel 15 mg/kg KG, einmalig
Filariosen – lymphatische Filariose	1. Wahl: Diethylcarbamazin (DEC) (Suprantonin®), nur stationär 1. Tag 50 mg 2. Tag 3 × 50 mg 3. Tag 3 × 100 mg 4. Tag 3 × 150 mg Gesamtdosis: <i>Brugia</i> : 36 mg/kg KG, über 7 Tage <i>Wuchereria</i> : 72 mg/kg KG, über 14 Tage <i>Mansonella streptocerca</i> 126 mg/kg KG, über 23 Tage, kein Doxycyclin zur Nachbehandlung 2. Wahl: Ivermectin 0,2 mg/kg KG, einmalig, Wiederholung nach einem Jahr cave: Mazzotti-Reaktion, gegebenenfalls Antihistaminika oder Kortikosteroide Zusätzlich: Nachbehandlung mit Doxycyclin 100–200 mg/Tag, 6 Wochen

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
<p>– Loa Loa</p> <p>– Onchozerkose</p>	<p>1. Eventuell (Vor-)Behandlung mit Ivermectin 0,2 mg/kg KG, einmalig</p> <p>2. Nach 10 Tagen: Diethylcarbamazin (DEC, Supratonin®); adulticider Effekt 50 % (1 Kur) bis 90 % (3 Kuren) nach folgendem Schema:</p> <p>Bei Nachweis von Mikrofilarien im Blut: (Tag 1–3 stationär, gegebenenfalls länger)</p> <p>Tag 1: 12,5 mg DEC</p> <p>Tag 2: 2 × 12,5 mg DEC</p> <p>Tag 3: 2 × 25 mg DEC</p> <p>Tag 4: 2 × 50 mg DEC</p> <p>Tag 5: 3 × 50 mg DEC</p> <p>Tag 6: 100 mg–50 mg–100 mg DEC</p> <p>Tag 7–26: 150 mg–100 mg–150 mg DEC</p> <p>Gegebenenfalls ab Tag 8: 3 × 2 mg/kg KG/Tag, maximal 600 mg/Tag</p> <p>Amikrofilarämisch: Beginn mit der Dosis von Tag 3</p> <p>Zusätzlich Antihistaminika: zumindest die ersten 4 Tage + eventuell Kortikosteroide (nur im Notfall bei Enzephalitis)</p> <p>-----</p> <p>Doxycyclin 200 mg/Tag, für 4 Wochen (oder 100 mg/Tag, für 6 Wochen) gefolgt von Ivermectin 0,2 mg/kg KG, sofort und nach 3 Monaten</p>
<p>Giardiasis (Lambliasis)</p>	<p>1. Wahl: Metronidazol 2 × 1000 mg/Tag, für 5 Tage</p> <p>2. Wahl: Tinidazol (Fasigyn® 500 mg) 1 × 2 g/Tag, 4 Tage</p> <p>Therapieresistente Fälle:</p> <p>1. Wahl: Paromomycin 3 × 500 mg/Tag + Chloroquin 2 × 250 mg/Tag, für 5–10 Tage</p> <p>2. Wahl: Ornidazol (Tiberal®) 4 × 500 mg/Tag, für 5 Tage</p> <p>3. Wahl: Secnidazol (Flagentyl®) 4 × 500 mg/Tag, für 2 Tage</p> <p>Polyresistente Lambliasis: Versuch einer Kombinationstherapie mit 5-Nitroimidazol, Mebendazol und oben aufgeführten Präparaten</p>
<p>Gnathostomiasis</p>	<p>1. Wahl: Ivermectin 0,2 mg/kg KG/Tag, für 2 Tage</p> <p>2. Wahl: Albendazol 400 mg/Tag, für 3 Wochen</p>
<p>Hakenwurm-Infektion (<i>Ancylostoma duodenale</i>, <i>Necator americanus</i>)</p>	<p>1. Wahl: Mebendazol 3 × 100 mg/Tag, für 3 Tage</p> <p>2. Wahl: Albendazol 200 mg/Tag, für 3 Tage</p>
<p>Heterophyiasis</p>	<p>Praziquantel 20 mg/kg KG, einmalig</p>
<p>Hymenolepiasis (<i>Hymenolepis nana</i>, <i>H. diminuta</i>)</p>	<p>Praziquantel 25 mg/kg KG, einmalig, eventuell Nachbehandlung nach 10 Tagen</p>
<p>Isosporiasis</p>	<p>Falls Therapie indiziert: Cotrimoxazol 4 × 960 mg/Tag für 10 Tage, dann 2 × 480 mg/Tag für weitere 20 Tage</p>
<p>Larva migrans cutanea</p>	<p>Ivermectin 0,2 mg/kg KG, einmalig</p>
<p>Legionellose</p>	<p>1. Wahl: Levofloxacin 750 mg/Tag, für 7–10 Tage oder Moxifloxacin 400 mg/Tag, für 7–10 Tage</p> <p>2. Wahl: Clarithromycin 2 × 500 mg/Tag, für zwei Wochen oder Azithromycin 1 g an Tag 1, 500 mg/Tag an den Tagen 2–10</p>

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
Leishmaniose – kutane – mukosale und (muko-)kutane amerikanische Leishmaniose – viszerale	1. Wahl: 5-wertiges Antimon (z. B. Glucantime®): Periläsionale Applikationen (bis zu 1 Ampulle/Applikation, Läsionsrand durchtränken!) 2–3 ×/Woche, für ca. 3 Wochen (ambulant). Eventuell topische anästhetische Vorbehandlung. Gegebenenfalls Kombination mit Kryotherapie 2. Wahl: Paromomycinsulfat 15 % in einer Vaseline 10 %-Harnstoff-Grundlage. Lokale Anwendung (abhängig von Spezies eingeschränkte Wirksamkeit und Verfügbarkeit) Bei komplexen Läsionen (z. B. mehr als 3 Läsionen oder Läsionen in kosmetisch oder funktionell kritischen Bereichen) systemische Therapie mit Azol-Antimykotika, Miltefosin, liposomalem Amphotericin B nach Speziesdifferenzierung ----- Liposomales Amphotericin B (nur stationär), 2–3 mg/kg KG/Tag i.v., für 14 Tage <u>oder</u> Miltefosin ca. 2,5 mg/kg KG/Tag (maximal 150 mg/Tag), für 28 Tage, auch ambulant ----- Liposomales Amphotericin B (nur stationär), 20 mg/kg KG Gesamtdosis auf mindestens 5 Einzeldosen über 10–21 Tage verteilt (z. B. 3–4 mg/kg KG an Tag 0, 1, 2, 3, 4 und 10 <u>oder</u> Miltefosin (auch ambulant), 1,5–2,5 mg/kg KG/Tag maximal 150 mg/Tag, für 28 Tage
Lepra – multibacillär – paucibacillär – Lepraaktionen • Typ 1 (<i>reversal reaction</i> , Therapie stationär)	Medikamente sind über die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu beziehen ----- 1 × monatlich unter ärztlicher Einnahmekontrolle: Rifampicin 600 mg <u>und</u> Clofazimin 300 mg PLUS Tägliche Selbsteinnahme: Clofazimin 50 mg <u>und</u> Dapson 100 mg Behandlungsdauer 12 Monate ----- 1 × monatlich unter ärztlicher Einnahmekontrolle: Rifampicin 600 mg PLUS Tägliche Selbsteinnahme: Dapson 100 mg Behandlungsdauer 6 Monate ----- Beibehaltung der Chemotherapie Woche 1 + 2: Prednisolon 40 mg/Tag Woche 3 + 4: 30 mg/Tag Woche 5 + 6: 20 mg/Tag Woche 7 + 8: 15 mg/Tag Woche 9 + 10: 10 mg/Tag Woche 11 + 12: 5 mg/Tag

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
<ul style="list-style-type: none"> • Typ 2 (Erythema nodosum leprosum) 	<p>Beibehaltung der Chemotherapie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wahl: Prednisolon (Dosierung z. B. wie bei Typ 1 Reaktion) 2. Wahl: Prednisolon wie bei 1. Wahl, zusätzlich Clofazimin 3 × 100 mg/Tag, für bis zu 12 Wochen, danach 2 × 100 mg/Tag, für 12 Wochen und danach 1 × 100 mg/Tag, für weitere 12–24 Wochen 3. Wahl: Clofazimin alleine (ohne Kortikosteroid) wie bei 2. Wahl <p>Bei therapierefraktären Fällen: Thalidomid 300 mg abends; unter engmaschiger klinischer Überwachung (cave: Nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter!)</p>
<p>Leptospirose</p>	<p>Bei leichten Fällen: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für 7 Tage</p> <p>Bei schweren Fällen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wahl: Ceftriaxon 1 g/Tag i.v., für 7 Tage 2. Wahl: Penicillin G 4 × 1,5 Mio IE/Tag i.v., für 7 Tage <p>Gegebenenfalls zusätzlich Kortikosteroide</p>
<p>Madenwurm Infektion (Oxyuriasis)</p>	<p>Mebendazol 100 mg/Tag, für 3 Tage, Wiederholung nach 2 und 4 Wochen</p> <p>Bei Rezidiv: Untersuchung der gesamten Familie mittels dreimaliger Analabklatschpräparate auf Wurmeier. Erneuter Therapieversuch wie oben aufgeführt, gleichzeitige Mitbehandlung der Familienmitglieder. Gegebenenfalls Eruerung der Infektionsquelle (Freundeskreis, Kindergarten etc.)</p>
<p>Malaria</p> <p>– Komplizierte Malaria (<i>Plasmodium falciparum</i>, <i>P. knowlesi</i>)</p> <p>– Unkomplizierte Malaria (<i>P. falciparum</i>, <i>P. knowlesi</i>)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wahl: Artesunat (Guilin Pharmaceutical Factory, VR China): 2,4 mg/kg KG i.v., jeweils sofort, nach 12, 24, 48 und 72 Stunden. Nach dem Auflösen in Natriumbicarbonat-Puffer in 5 ml Dextrose 5 % über 1–2 Minuten als Bolus geben. Orale Anschlusstherapie: 4 Stunden nach der letzten Gabe von Artesunat Fortführung der Therapie mit Atovaquon/Proguanil (Dosierung siehe unkomplizierte Malaria) 2. Wahl: Chinin i.v. (in Deutschland nicht erhältlich) in Kombination mit Doxycyclin 200 mg/Tag bzw. Clindamycin 3 × 5 mg/kg KG <ol style="list-style-type: none"> 1.: Loading dose 20 mg/kg KG Chinindihydrochlorid (entsprechend 16,4 mg/kg KG Chinin-Base) über 4 Stunden i.v. 2.: Nach einer 4-stündigen Pause folgt Erhaltungsdosis: 8-stündlich 10 mg/kg KG Chinindihydrochlorid (entsprechend 8,2 mg/kg KG Chinin-Base) über jeweils 4 Stunden i.v. bis zum Umsetzen auf eine orale Abschlusstherapie <p>-----</p> <p>Artemether 80 mg + Lumefantrin 120 mg (Riamet®), nur bei Vorliegen eines EKG mit normaler QTc-Zeit, je 4 Tabletten zum Zeitpunkt 0, sowie nach 8, 24, 36, 48 und 60 Stunden</p> <p>Alternativ: Atovaquon 250 mg + Proguanil 100 mg (Malarone®), nicht nach vorheriger Malariaprophylaxe mit Atovaquon + Proguanil), 4 Tabletten/Tag, als Einzeldosis für 3 Tage</p> <p>Dihydroartemisinin 40 mg + Piperaquin 320 mg (Eurartesim®), nur bei Vorliegen eines EKG mit normaler QTc-Zeit</p> <p>< 75 kg Körpergewicht: 3 Tabletten/Tag, für 3 Tage</p> <p>> 75 kg Körpergewicht: 4 Tabletten/Tag, für 3 Tage</p>

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
– <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> – <i>P. malariae</i>	Therapie: Siehe unkomplizierte Malaria Zusätzlich nach Ausschluss von G6PDH-Mangel: Primaquin: <i>P. vivax</i> : 0,5 mg/kg KG/Tag (meist 2 Tabletten/Tag), für 14 Tage <i>P. ovale</i> : 0,25 mg/kg KG/Tag (meist 1 Tablette/Tag), für 14 Tage ----- Chloroquin Tabletten 150 mg Base (≅ 250 mg Salz) 10 mg/kg KG zum Zeitpunkt 0, sowie je 5 mg/kg KG nach 6, 24 und 48 Stunden ----- Bei Schwangeren: Komplizierte Malaria tropica oder Knowlesi-Malaria: Artesunat i.v. Unkomplizierte Malaria tropica: Im 1. Trimester Chinin i.v. + Clindamycin, im 2. und 3. Trimester Artemether + Lumefantrin Malaria tertiana: Behandlung wie bei Malaria tropica (keine Nachbehandlung mit Primaquin, Patientin auf die Möglichkeit von Rezidiven hinweisen) Malaria quartana: Chloroquin
Meningokokken-Infektion	Siehe Kapitel 9.13
Myiasis	Tumbufliege (<i>Cordylobia anthropophaga</i>): Nach Verschließen des Atemloches, z.B mit Vaseline, wandern die Larven an die Oberfläche und können extrahiert werden. Bei Dasselfliegenbefall (<i>Dermatobia hominis</i> ; Lateinamerika) muss die Larve meist chirurgisch entfernt werden
Oesophagostomiasis	Albendazol 10 mg/kg KG/Tag, für 5 Tage
Opisthorchiasis	Praziquantel 3 × 25 mg/kg KG, für einen Tag
Paragonimiasis	1. Wahl: Praziquantel 3 × 25 mg/kg KG/Tag, für 3 Tage 2. Wahl: Triclabendazol (Egaten®) 10 mg/kg KG, einmalig (siehe <i>Fasciola</i> Infektion)
Paratyphus	Siehe: Typhus
Pediculosis Befall	<i>Pediculosis capitis</i> 1. Wahl: Dimeticon topisch 2. Wahl: Permethrin topisch, alternativ: Ivermectin 0,2 mg/kg KG, einmalig, Wiederholung nach 10 Tagen <i>Pediculosis corporis</i> Permethrinspray topisch, Hygienemaßnahmen <i>Phthirus pubis</i> Permethrin topisch, Mitbehandlung des Partners
Pest	1. Wahl: Gentamicin 5–7 mg/kg KG/Tag i.v. und Ciprofloxacin 2 × 750 mg/Tag p.o. 2. Wahl: Gentamicin 5–7 mg/kg KG/Tag i.v. und Doxycyclin initial 200 mg p.o., dann 2 × 100 mg/Tag p.o. 3. Wahl: Ciprofloxacin 2 × 750 mg/Tag p.o. Therapiedauer 10–14 Tage

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
Pityriasis versicolor	1. Wahl: Topische Antimykotika wie Clotrimazol oder Econazol für mindestens zwei Wochen 2. Wahl: Ketoconazol 2 % Lösung oder Shampoo 1 × täglich, für 5 Tage auf Kopfhaut, Schultern, Brust 3. Wahl: Systemische Therapie, z. B. mit Fluconazol 50 mg/Tag, für mindestens 1 Woche
Q-Fieber – akut – chronisch	Doxycyclin 200 mg/Tag, für 2–3 Wochen ----- Bei Schwangeren: Cotrimoxazol 2 × 960 mg/Tag während der gesamten Schwangerschaft ----- Bei Patienten mit Klappenvitien: Doxycyclin 200 mg/Tag <u>und</u> Hydroxychloroquin 600 mg/Tag, unter Spiegelkontrollen (Ziel 0,8–1,2 mg/l) Therapiedauer mindestens 12 Monate ----- Doxycyclin 200 mg/Tag <u>und</u> 1. Wahl: Hydroxychloroquin 600 mg/Tag, unter Spiegelkontrollen (Ziel 0,8–1,2 mg/l) 2. Wahl: Rifampicin 2 × 450 mg/Tag 3. Wahl: Levofloxacin 2 × 500 mg/Tag Therapiedauer mindestens 12 Monate
Rickettsiosen – Südafrikanisches Zeckenstichfieber, muriner Typhus, <i>fièvre boutonneuse</i> (Mittelmeer-Zeckenstichfieber) – Fleckfieber, Rocky Mountain-Fleckfieber, Tsutsugamushi-Fieber	Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, bis 3 Tage nach Entfieberung ----- 1. Wahl: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, bis 3 Tage nach Entfieberung 2. Wahl: Chloramphenicol 4 × 12,5 mg/kg KG/Tag, maximal 4 × 1 g (auch bei Schwangeren, eingeschränkte Verfügbarkeit) 3. Wahl: Ciprofloxacin 3 × 500 mg/Tag, für 7–10 Tage (schlechte Datenlage)
Salmonellen-Enteritis	Meist selbstlimitierend, daher Therapie nur bei schwerem Krankheitsbild indiziert. Antibiotische Eradikation bei Dauerausscheidern (ab 3 Monaten Dauer) kann erwogen werden. Falls Therapie: 1. Wahl: Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag p.o. oder 2 × 400 mg/Tag i.v., für 5–7 Tage 2. Wahl: Ceftriaxon 2 g/Tag i.v., für 5–7 Tage
Shigellen-Enteritis	1. Wahl: Azithromycin 500 mg/Tag, für 3 Tage 2. Wahl: Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag p.o. oder 2 × 400 mg/Tag i.v., für 3–5 Tage
Sarkozystose	Prednisolon 20–100 mg/Tag, nach 2 Wochen stufenweise reduzieren Therapieversuch mit Albendazol 2 × 400 mg oder Ivermectin 0,2 mg/kg KG, einmalig

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
Scabies	Permethrin topisch an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, Hygienemaßnahmen Bei > 50 % Hautbefall + Therapieresistenz: Ivermectin 0,2 mg/kg KG, einmalig
Schlangen-/ Spinnenbisse, Skorpionstiche	Ruhigstellen des betroffenen Körperteils, gegebenenfalls Auswaschen der Wunde. Je nach Art und bei systemischer Symptomatik Gabe von spezifischem Antiserum unter intensivmedizinischer Überwachung
Schlafkrankheit – <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>	Medikamente gegebenenfalls über WHO zu beziehen Hämolympathisches Stadium: 1. Wahl: Pentamidin-Kurzinfusionen 4 mg/kg KG/Tag, für 7–10 Tage 2. Wahl: Suramin (Germanin®) Testdosis 4–5 mg/kg KG, gefolgt von 20 mg/kg KG an Tag 3, 10, 17, 24, 31. Maximaldosis 1g/Gabe. Applikation im Verhältnis 1:10 in <i>aqua bidest</i> langsam i.v. Meningoenzephalitisches Stadium: 1. Wahl: Eflornithin (Ornidyl®) 4 × 100 mg/kg/Tag i.v., für 7 Tage und Nifurtimox (Lampit®) 15 mg/kg KG/Tag i.v., für 10 Tage 2. Wahl: Melarsoprol 2,2 mg/kg KG/Tag, für 10 Tage. Applikation langsam i.v. In jedem Fall begleitend: hochdosierte Kortikosteroid-Therapie
– <i>T. brucei rhodesiense</i>	Hämolympathisches Stadium: Suramin (Germanin®) Testdosis 4–5 mg/kg KG, gefolgt von 20 mg/kg KG Tag 3, 10, 17, 24, 31. Maximaldosis 1 g/Gabe. Applikation im Verhältnis 1:10 in <i>aqua bidest</i> langsam i.v. Meningoenzephalitisches Stadium: Melarsoprol (z. B. Mel B®, Arsobal®) 2,2 mg/kg KG/Tag, für 10 Tage. Applikation langsam i.v. In jedem Fall begleitend: hochdosierte Kortikosteroid-Therapie
Kutane Staphylokokken- Infektion	1. Wahl: Flucloxacillin 3 × 1 g/Tag, für ca. 7 Tage 2. Wahl: Clindamycin 3 × 600 mg/Tag, für ca. 7 Tage Antibiogramm beachten
Kutane Streptokokken- Infektion	Penicillin V 3 × 1,2–1,5 Mio IE p.o., für 7–10 Tage
Strongyloidiasis	1. Wahl: Ivermectin jeweils 0,2 mg/kg KG/Tag, für 2 Tage 2. Wahl: Albendazol 2 × 400 mg/Tag, für 3(–7)Tage, gegebenenfalls Wiederholung nach 14–21 Tagen Hyperinfektionssyndrom (z. B. bei HTLV-I-Koinfektion, Immunsuppression/-defekt): Ivermectin jeweils 0,2 mg/kg KG/Tag, bis Wurmnachweis im Stuhl (Baermann-Test) negativ
Taeniasis	Praziquantel 10 mg/kg KG, einmalig
Tinea corporis (ring worm)	Topische Antimykotika wie Clotrimazol, Econazol oder Terbinafin, für mindestens 2 Wochen

Erkrankung	Therapie (Applikationsweg p.o. falls nicht anders angegeben)
Toxocariasis	1. Wahl: Ivermectin 0,2 mg/kg KG, einmalig 2. Wahl: Albendazol 2 × 400 mg/Tag, für 5 Tage cave: Okuläre Toxocariasis nicht antiparasitär behandeln, gegebenenfalls Kortikoide bzw. chirurgischer Eingriff
Toxoplasmose	Grundsätzlich Behandlung nur bei Schwangeren oder schwerem Verlauf Nicht Schwangere: Pyrimethamin 25–50 mg/Tag und Sulfadiazin 4–6 g/Tag und <u>Folinsäure</u> 10 mg/Tag, für 2–4 Wochen Bei Schwangeren: Bis zur 16. SSW Spiramycin 3 × 1 g/Tag, ab der 16. SSW Pyrimethamin 50 mg an Tag 1, dann 25 mg/Tag und Sulfadiazin 3–4 g/Tag und Folinsäure 10 mg/Tag für 4 Wochen. Falls eine Infektion oder eine Schädigung des Fötus nachgewiesen ist, sollte diese Dreifach-Therapie in 4 wöchigen Zyklen, die von 4-wöchigen therapiefreien Intervallen oder einer Spiramycin-Monotherapie unterbrochen sind, bis zum Ende der Schwangerschaft fortgesetzt werden Bei Immunsupprimierten: Siehe Kapitel 9.1
Trichinose	1. Wahl: Albendazol 2 × 400 mg/Tag, für 6 Tage + Kortikosteroid 2. Wahl: Mebendazol 500 mg/Tag + Kortikosteroid
Trichostrongyliasis	Mebendazol 3 × 100 mg/Tag, für 3 Tage
Trichuriasis	1. Wahl: Mebendazol 2 × 100 mg/Tag, für mindestens 3 Tage 2. Wahl: Albendazol 400 mg/Tag, für 3 Tage
Tularämie	Schwerer Verlauf/Hospitalisierung: Gentamicin 5 mg/kg KG/Tag i.v. und <u>Ciprofloxacin</u> 2 × 500 mg/Tag p.o. oder 2 × 400 mg/Tag i.v., für 10–14 Tage Alternativ: Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag, für 14–21 Tage Leichter Verlauf: Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag, für 10–14 Tage
Tungiasis (Sandfloh, Jigger)	Entfernung unter sterilen Bedingungen
Typhus, Paratyphus	Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag, für 14 Tage (nicht bei Resistenzverdacht, z. B. Asien) Bei Resistenzverdacht: Azithromycin 500 mg/Tag, für 7 Tage Schwere Verläufe oder Resistenzverdacht: Ceftriaxon 2 g/Tag i.v., für 14 Tage
Yersinien-Enteritis	Therapie nur bei schwerem Verlauf sinnvoll 1. Wahl: Ciprofloxacin 2 × 500 mg/Tag, für 5–7 Tage 2. Wahl: Cotrimoxazol 2 × 960 mg/Tag, für 5–7 Tage Bei Bakteriämie Ceftriaxon 2 g/Tag, für 7–14 Tage
Zystizerkose	1. Wahl: Albendazol 2 × 7,5 mg/kg KG/Tag, für 14 Tage 2. Wahl: Praziquantel 50 mg/kg KG/Tag, auf 3 Tagesdosen verteilt für 15 Tage Zusätzlich Kortikosteroidgabe und gegebenenfalls Antikonvulsiva (bei Beteiligung des zentralen Nervensystems). Bei okulärem Befall erst chirurgische Entfernung vor medikamentöser Therapie

9.29 Impfungen

Vorbemerkungen

Impfungen gehören zu den wirksamsten und wichtigsten präventiv-medizinischen Maßnahmen. Moderne Impfstoffe sind gut verträglich, gravierende Nebenwirkungen oder Impfschäden werden nur in sehr seltenen Fällen beobachtet. Unmittelbares Ziel einer Impfung ist es, den Geimpften vor einer bestimmten Krankheit zu schützen. Hohe Impfquoten führen aber auch dazu, dass Krankheitserreger regional eliminiert werden können und möglicherweise sogar weltweit ausgerottet werden.

Die Impfleistung des Arztes umfasst neben der Impfung:

- Informationen über den Nutzen der Impfung und die zu verhütende Krankheit
- Hinweise auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Komplikationen
- Erheben der Anamnese und der Impfanamnese einschließlich der Befragung über das Vorliegen möglicher Kontraindikationen
- Feststellen der aktuellen Befindlichkeit zum Ausschluss akuter Erkrankungen
- Empfehlungen über Verhaltensmaßnahmen im Anschluss an die Impfung
- Aufklärung über Beginn und Dauer der Schutzwirkung
- Hinweise zu Auffrischimpfungen
- Dokumentation der Impfung im Impfausweis bzw. Ausstellen einer Impfbescheinigung

Allgemeine Hinweise

Über Impfungen, insbesondere wenn diese nicht nach dem aktuell gültigen Impfkalender appliziert werden, ist der Patient aufzuklären. Jede Impfung, aber auch jede Impfreaktion oder Impfkomplication, ist sorgfältig zu dokumentieren. In der Regel erfolgt dies auch im Impfpass des Patienten. Über normale Impfreaktionen wie Rötung, Schmerzen und Schwellung an der Einstichstelle oder Allgemeinreaktionen wie Fieber und Gliederschmerzen hinausgehende Impfkomplicationen sind sehr selten. Über das übliche Maß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigungen sind nach § 6 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz meldepflichtig. Die Meldung erfolgt vom Arzt an das Gesundheitsamt.

Kontraindikationen

- Bei der Influenza- und der Gelbfieberimpfung stellt die Hühnereiweißallergie eine Kontraindikation dar.
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit akuten behandlungsdürftigen Erkrankungen sollten frühestens zwei Wochen nach Genesung geimpft werden.
- Banale Infekte, auch wenn diese mit subfebrilen Temperaturen (bis 38,5°C) einhergehen, sind keine Kontraindikation für eine Schutzimpfung.
- Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind ab drei Monaten vor und während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert. Im Gegensatz dazu können Impfungen mit Totimpfstoffen im II. und III. Trimenon der Schwangerschaft bedenkenlos verabreicht werden. Im I. Trimenon sollten nur dringliche Indikationsimpfungen erfolgen.
- Stillzeit stellt für keine Impfung eine Kontraindikation dar.

Passive Immunisierung und aktive Impfung

- Bei **passiven Immunisierungen** (also der parenteralen Gabe von aufgereinigten Antikörpern gegen ein spezifisches Antigen) kommt es zum unmittelbaren Eintritt der immunisierenden Wirkung. Die Dauer der Immunität ist kurz (einige Wochen), da das Immunsystem des Impflings nicht zur Nachbildung von Antikörpern ange-regt wird. Bei der passiven Immunisierung handelt es sich um eine typische Notfall-maßnahme zur Postexpositionsprophylaxe (z. B. Passivimmunisierung gegen Tollwut nach entsprechendem Risikotierkontakt), aber nicht um eine Impfung im eigentli-chen Sinn.
- Bei der **aktiven Impfung** (der eigentlichen Impfung im medizinischen Sinn) werden dem Impfling Tot- oder Lebendimpfstoffe, also abgetötete Bestandteile von patho-genen oder attenuierte Erreger, parenteral verabreicht, die das Immunsystem zur Ausbildung einer erregerspezifischen Immunkompetenz anregen. Für den Aufbau eines ausreichenden Impfschutzes sind bei vielen Impfungen gegen unterschiedliche Erkrankungen mehrere Teilimmunisierungen im Rahmen einer sogenannten Grundimmunisierung erforderlich. Die einzelnen Impfzeitpunkte sind hierbei im sogenannten „Impfschema“ festgelegt. Einige aktive Impfungen führen zu einem lebenslangen Impfschutz (z. B. Gelbfieber-Impfung oder Masern-/Mumps-/Röteln-Impfung), andere müssen in regelmäßigen Abständen aufgefrischt werden (z. B. Te-tanus-/Diphtherie-/Polio-/Pertussis- oder Typhus-Impfung). Nach Impfung kommt es erst nach Tagen bis Wochen zu einer ausreichenden Immunität.

Unvollständige Impfungen

- Wurde eine Grundimmunisierung nicht vollständig abgeschlossen, so ist bei der Ver-vollständigung jede bereits applizierte Impfung zu berücksichtigen, unabhängig da-von ob diese auch viele Jahre zurückliegt („Jede Impfung zählt!“).
- Die für die jeweiligen Impfungen angegebenen Abstände stellen Mindestabstände dar und sollten nicht unterschritten werden.

Impfabstände

Für die Abstände zwischen unterschiedlichen Impfungen wird zwischen Lebend- und To-timpfstoffen unterschieden:

- Für Lebendimpfstoffe (z. B. Gelbfieber-, Influenza- oder MMR-Impfstoff) gilt: Eine synchrone Applikation mehrerer Lebendimpfstoffe ist möglich, eine metachrone Ap-plikation sollte bei viralen Lebendimpfstoffen frühestens nach 4 Wochen erfolgen.
- Bei Totimpfstoffen gilt: Eine Einhaltung von Mindestabständen zu anderen Impf-fungen, egal ob Tot- oder Lebendimpfstoff, ist nicht erforderlich.
- Ausnahme: Beim Auftreten von Impfreaktionen sollten diese vor einer erneuten Vak-zinierung vollständig abgeklungen sein.

Die aufgeführten Impfeempfehlungen beruhen auf den Empfehlungen der Ständigen Impf-kommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut (RKI). Quelle: Epidemiologisches Bulletin Nr. 34 vom 24. August 2017).

Impfungen nach dem Impfkalender

Der Impfkalender für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene (siehe Abb. 9.29.1) umfasst Impfungen zum Schutz vor Tetanus, Diphtherie, Pertussis, *Haemophilus influenzae* Typ B, Poliomyelitis, Hepatitis B, Pneumokokken, Meningokokken (Serotyp C), Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Influenza, humane Papillomaviren und Rotaviren.

Nach der im Säuglings- und Kindesalter vollständigen und zeitgerecht abgeschlossenen Grundimmunisierung sind Auffrischimpfungen nötig, um den Impfschutz lebenslang zu erhalten. Außerdem können individuelle Besonderheiten (z. B. Immunsuppression, chronische Erkrankungen, Auslandsreisen etc.) zusätzliche Impfungen erforderlich machen.

Anmerkungen zu den im Impfkalender aufgeführten Schutzimpfungen

Diphtherie

Ab einem Alter von 5–6 Jahren (je nach Hersteller) wird ein Impfstoff mit reduziertem Toxoid-Gehalt (Kennzeichnung: „d“) verwendet. Bei Erwachsenen sollte alle 10 Jahre eine Auffrischimpfung erfolgen.

Ungeimpfte Personen sollten zwei Impfungen im Abstand von 4–8 Wochen und eine 3. Impfung nach weiteren 6–12 Monaten erhalten. Der Impfstoff ist nur noch in Kombination mit Tetanus, sowie teilweise Pertussis und/oder Poliomyelitis erhältlich.

Hepatitis B

Serologische Vor- bzw. Nachtestungen zur Kontrolle des Impferfolgs sind bei der Grundimmunisierung im Kindes- und Jugendalter nicht erforderlich. Eine Auffrischimpfung nach Impfung im Säuglings- und Kleinkindalter wird derzeit für Kinder und Jugendliche nicht generell empfohlen. Bei Personen, die in der Kindheit gegen Hepatitis B geimpft wurden, sollte eine Hepatitis B-Auffrischimpfung nur dann durchgeführt werden, wenn für diese Person ein neu aufgetretenes Hepatitis B Risiko (z. B. berufliches oder privates Expositionsrisiko zu HBsAg-Trägern oder Auslandsreisen in Hochprävalenzländer mit entsprechendem Expositionsrisiko) besteht. Anschließend sollte eine serologische Kontrolle 4–8 Wochen nach der Impfung erfolgen. Wenn dann ein Anti-HBs-Titer > 100 mIU/ml festgestellt wird, kann von einem lebenslangen Schutz ausgegangen werden, sofern keine humorale Immundefizienz besteht oder im Verlauf auftritt (siehe auch Kapitel 6.4).

Bei beruflichem Risiko für eine Hepatitis B Infektion gelten die entsprechenden arbeitsmedizinischen Richtlinien, die je nach Berufsgruppe von dem oben Genannten abweichen.

Humane Papillomviren

Zur Reduktion der Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs wird eine Impfung gegen humane Papillomviren (HPV-Typen 16, 18) für alle Mädchen im Alter von 9–14 Jahren empfohlen. Spätestens bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sollen versäumte Impfungen gegen HPV nachgeholt werden. Die vollständige Impfserie (siehe Abb. 9.29.1) sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein.

Masern, Mumps, Röteln

Die erste Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln sollte mit einem Kombinationsimpfstoff (MMR-Impfstoff) durchgeführt werden, in der Regel im Alter von 11–14 Monaten.

Bis zum Ende des 2. Lebensjahres soll auch die zweite MMR-Impfung erfolgt sein, um den frühestmöglichen Impfschutz zu erreichen. Empfohlen wird eine einmalige MMR-Impfung auch für alle nach 1970 geborenen Erwachsenen mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit, insbesondere wenn sie im Gesundheitsdienst, in der Betreuung von Immundefizienten bzw. -supprimierten oder in Gemeinschaftseinrichtungen arbeiten.

Influenza

Empfohlen wird die jährliche Impfung im Herbst mit einem Impfstoff mit aktueller, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlener Antigenkombination als Standardimpfung aller Personen ab 60 Jahre sowie als Indikationsimpfung bei folgenden Personen:

- Alle Schwangeren ab dem 2. Trimenon, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens ab dem 1. Trimenon
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie z. B.
 - chronische Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD)
 - chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten
 - Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten
 - chronische neurologische Krankheiten, z. B. Multiple Sklerose
- Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion bzw. Immunsuppression
- HIV-Infizierte
- Bewohner von Alten- oder Pflegeheimen
- Personen, die als mögliche Infektionsquelle im selben Haushalt mit den oben genannten Personengruppen leben
- Personen mit erhöhter Gefährdung, wie z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr, Personen mit direktem Kontakt zu Geflügel oder Wildvögeln oder Personen, die als mögliche Infektionsquellen für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können

Die jährliche Impfung wird auch dann empfohlen, wenn die Antigenzusammensetzung des Impfstoffs gegenüber der vorhergehenden Saison unverändert ist. Bei Hühnereiweißallergie ist die Impfung kontraindiziert.

Meningokokken C

Empfohlen ist die Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C mit einer Impfstoffdosis eines konjugierten Meningokokken C-Impfstoffs für alle Kinder, möglichst früh im 2. Lebensjahr. Primäres Impfziel ist es, die Morbidität invasiver Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe C und daraus resultierende Folgen wie Hospitalisierung, schwere Komplikationen, Behinderung und Tod zu reduzieren. Ein zweiter niedrigerer Inzidenz-

gipfel der Erkrankung besteht in Deutschland für Jugendliche. Eine fehlende Impfung soll bis zum 18. Geburtstag nachgeholt werden.

Poliomyelitis

Die Grundimmunisierung mit inaktivierten Poliovakzinen (IPV) erfolgt üblicherweise mittels viermaliger Impfung im Kleinkindesalter (mit Kombinationsimpfstoffen). Eine einmalige Auffrischung erfolgt im Alter von 9–17 Jahren. Weitere Auffrischungen in zehnjährigen Abständen sind nur bei erhöhtem Expositionsrisiko (z. B. Reise in Endemiegebiete) erforderlich. Eine fehlende Grundimmunisierung sollte auch im Erwachsenenalter nachgeholt werden.

Pertussis

Die Grundimmunisierung von Säuglingen und Kleinkindern sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt, d. h. unmittelbar nach Vollendung des 2. Lebensmonats, beginnen und zeitgerecht fortgeführt werden. Auffrischimpfungen werden im Alter von 5–6 Jahren und 9–17 Jahren empfohlen. Ab dem Alter von 5–6 Jahren werden sowohl zur Auffrischimpfung als auch für eine gegebenenfalls nachzuholende Grundimmunisierung Impfstoffe mit reduziertem Pertussis-Antigengehalt (Kennzeichnung: ap statt aP; azelluläre Pertussis mit niedrigerem (p) bzw. hohem (P) Antigengehalt) verwendet. Für alle Erwachsenen ist empfohlen, die nächste fällige Td-Impfung (T = Tetanus, d = Diphtherie) einmalig als sogenannte Tdap-Kombinationsimpfung zu verabreichen, bei entsprechender Indikation als Tdap/IPV-Kombinationsimpfung. Bei Frauen in gebärfähigem Alter oder engen Haushaltskontaktpersonen und Betreuern eines Neugeborenen (spätestens 4 Wochen vor Geburt des Kindes) soll eine Auffrischimpfung erfolgen, wenn in den letzten 10 Jahren keine Pertussis-Impfung stattgefunden hat.

Pneumokokken

Primäres Impfziel der generellen Impfung aller Kinder bis zum Alter von 24 Monaten mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff ist es, die Morbidität invasiver Pneumokokken-Erkrankungen und die daraus entstehenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod zu reduzieren. Säuglinge erhalten insgesamt 3 Impfstoffdosen im Alter von 2, 4 und 11–14 Monaten (sogenanntes 2 + 1-Impfschema). Zwischen der 1. und 2. Dosis soll ein Abstand von 2 Monaten und zwischen der 2. und 3. Dosis ein Mindestabstand von 6 Monaten eingehalten werden.

Für Personen ≥ 60 Jahre wird als Standardimpfung die einmalige Impfung gegen Pneumokokken mit einem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff empfohlen. Bei angeborener oder erworbener Immundefizienz (z. B. Knochenmarktransplantation, HIV, Organtransplantation) wird eine initiale Impfung mit einem 13-valenten Konjugatimpfstoff empfohlen, nach 9–12 Monaten sollte eine Auffrischimpfung mit einem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff erfolgen. Bei Personen mit Risikofaktoren sollte nach 6 Jahren eine Wiederholungsimpfung durchgeführt werden.

Rotaviren

Bei der Impfung gegen Rotaviren (RV) handelt es sich um eine Schluckimpfung mit einem oralen Lebendimpfstoff. Je nach verwendetem Impfstoff werden ab dem Alter von 6

Wochen 2 bzw. 3 Dosen in einem Mindestabstand von 4 Wochen verabreicht. Es besteht ein möglicherweise geringfügig erhöhtes Risiko für Darminvaginationen innerhalb der 1. Woche nach der 1. Rotaviren-Impfung, das mit dem Alter der Impflinge zunimmt. Daher muss die Impfserie frühzeitig (spätestens bis zum Alter von 12 Wochen) begonnen werden und vorzugsweise bis zum Alter von 16 Wochen bzw. von 20–22 Wochen (je nach Hersteller) abgeschlossen sein. Die Impfserie muss für den Impfstoff Rotarix® auf jeden Fall bis zum Alter von 24 Wochen (bis maximal 32 Wochen) abgeschlossen sein.

Tetanus

Jede Auffrischimpfung mit Td (auch im Verletzungsfall) sollte Anlass sein, die Indikation für eine Pertussis-Impfung zu überprüfen und gegebenenfalls einen Kombinationsimpfstoff (Tdap) einzusetzen; bei entsprechenden Indikationen als Tdap/IPV-Kombinationsimpfung (siehe auch Abschnitt Pertussis).

Varizellen

Die erste Dosis der Impfung gegen Varizellen wird in der Regel im Alter von 11–14 Monaten verabreicht, und zwar entweder simultan mit der ersten MMR-Impfung oder frühestens 4 Wochen nach dieser. Es besteht bei der Erstimpfung ein leicht erhöhtes Risiko von Fieberkrämpfen 5–12 Tage nach der Gabe des kombinierten MMRV-Impfstoffs im Vergleich zur simultanen Impfung mit Varizellen- und MMR-Impfstoff. Die zweite Impfung gegen Varizellen sollte im Alter von 15–23 Monaten verabreicht werden und kann mit einem MMRV-Kombinationsimpfstoff erfolgen.

Bei allen ungeimpften Kindern und Jugendlichen ohne Varizellen-Anamnese sollte die Varizellen-Impfung mit 2 Impfstoffdosen nachgeholt werden. Der Mindestabstand zwischen 2 Dosen Varizellen- bzw. MMRV-Impfstoff beträgt 4–6 Wochen (je nach Hersteller, Fachinformation beachten). Kinder und Jugendliche, die bisher nur eine Varizellen-Impfung erhalten haben, sollten eine zweite Impfung bekommen.

Indikationsimpfungen

Neben den Standardimpfungen des Impfkalenders können Indikationsimpfungen bei besonderer epidemiologischer Situation oder Gefährdung angezeigt sein. Hierzu zählen Impfungen bei beruflicher Gefährdung, postexpositionell, vor Reisen in Gebiete oder Länder mit spezifischen Infektionsrisiken oder Indikationsimpfungen bei individuell erhöhtem Risiko, wie z. B. bei Immunsuppression oder einer erfolgten Splenektomie.

Anmerkungen zu einzelnen Indikationsimpfungen:

Cholera

Es handelt sich um eine Schluckimpfung mit einem 2-mal zu verabreichendem Totimpfstoff. Die Impfung ist nur in Ausnahmefällen erforderlich, z. B. bei Einsätzen in Katastrophengebieten und bei akuten Ausbrüchen. Es besteht keine Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Touristen.

Der Impfstoff ist auch wirksam gegen das „cholera-like-toxin“ enterotoxischer *E. coli* Bakterien, so dass Reisedurchfälle, die durch diesen Erreger bedingt sind, verhindert werden. Die derzeitige Datenlage belegt für andere Erreger lediglich eine Verringerung der Durchfallrate von weniger als 30 %. Bei Reisenden (z. B. Kleinkindern, Patienten mit Morbus

Impfung	Alter in Wochen				Alter in Monaten						Alter in Jahren			
	6	2	3	4	11-14	15-23	2-4	5-6	9-14	15-17	ab 18	ab 60		
Tetanus		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2	A (ggf. N) e				
Diphtherie		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2	A (ggf. N) e				
Pertussis		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2	A (ggf. N) e				
Hib <i>H. influenzae</i> Typ b		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N							
Poliomyelitis		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N	N	A1	ggf. N				
Hepatitis B		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N	N						
Pneumokokken ^a		G1	G2	G2	G3	N						S ^g		
Rotaviren		G2	(G3)											
Meningokokken C					G1 (ab 12 Monaten)		N							
Masern					G1	G2					S ^f			
Mumps, Röteln					G1	G2								
Varizellen					G1	G2		N						
Influenza												S (jährlich)		
HPV Humane Papillomviren								G1 ^d	G2 ^d	N ^d				

- Erläuterungen**
- G Grundimmunisierung (in bis zu 4 Teilimpfungen G1 – G4)
 - A Auffrischimpfung
 - S Standardimpfung
 - N Nachholimpfung (Grund- bzw. Erstimmunisierung aller noch nicht Geimpften bzw. Kompletrierung einer unvollständigen Impfserie)
- a Frühgeborene erhalten eine zusätzliche Impfstoffdosis im Alter von 3 Monaten, d. h. insgesamt 4 Dosen.
 - b Die 1. Impfung sollte bereits ab dem Alter von 6 Wochen erfolgen, je nach verwendetem Impfstoff sind 2 bzw. 3 Dosen im Abstand von mindestens 4 Wochen erforderlich.
 - c Bei Anwendung eines monovalenten Impfstoffes kann diese Dosis entfallen.
 - d Standardimpfung für Mädchen im Alter von 9 – 14 Jahren mit 2 Dosen im Abstand von 5 Monaten, bei Nachholimpfung beginnend im Alter > 14 Jahren oder bei einem Impfabstand von < 5 Monaten zwischen 1. und 2. Dosis ist eine 3. Dosis erforderlich (Fachinformation beachten).
 - e Tdap-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Die nächste fällige Td-Impfung einmalig als Tdap- bzw. bei entsprechender Indikation als Tdap-IPV-Kombinationsimpfung.
 - f Einmalige Impfung mit einem MMR-Impfstoff für alle nach 1970 geborenen Personen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit.
 - g Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff.

Abb. 9.29.1: Impfkalender (Quelle: Robert Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr. 34 vom 24. August 2017).

Crohn etc.), bei denen auch eine geringe Reduzierung von Durchfällen sinnvoll ist, kann diese Impfung „off label“ verabreicht werden.

Frühsommer-Meningoenzephalitis

Personen, die in Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Risikogebieten leben, arbeiten oder reisen (Saison in Deutschland: April bis November), wird die Impfung empfohlen. Die zwei in Deutschland verfügbaren Impfungen basieren auf unterschiedlichen inaktivierten Virusstämmen (FSME immun®: Stamm Neudörfl; Encepur®: Stamm K23), die Impfschemata weichen voneinander ab. FSME immun®: Drei Impfungen zum Zeitpunkt 0, nach 1–3 Monaten und 5–12 Monate nach der zweiten Impfung; erste Auffrischung nach drei Jahren, dann alle 5 Jahre, bei > 60-jährigen Personen alle 3 Jahre. Encepur®: Drei Impfungen zum Zeitpunkt 0, nach 1–3 Monaten und 9–12 Monate nach der zweiten Impfung; erste Auffrischung nach 3 Jahren, dann alle 5 Jahre, ab dem 50. Lebensjahr alle 3 Jahre. Ein Wechsel des Impfstoffs wird während der Grundimmunisierung nicht empfohlen, wenn gleich Studien einen uneingeschränkten Impferfolg belegen.

FSME-Erkrankungen bei Kindern verlaufen im Allgemeinen leichter als bei Erwachsenen, vorwiegend unter dem Bild einer Meningitis, seltener unter dem Bild einer Enzephalitis. Nur in Einzelfällen gibt es neurologische Restschäden. Da Fieberreaktionen von > 38°C bei 1–2-jährigen Kindern im Rahmen der Impfung bei 15 % beobachtet wurden (gegenüber 5 % bei 3–11-jährigen Kindern), wird vor der Impfung von Kindern unter 3 Jahren eine besonders sorgfältige Indikationsstellung gemeinsam mit den Eltern empfohlen. Bei Erwachsenen über 60 Jahren ist der Impferfolg nicht sicher. Gegebenenfalls sollte eine Antikörperkontrolle nach 2–3 Monaten erfolgen. Die Impfung ist auch gegen das in Russland endemische RSSE-Virus (*russian spring-summer encephalitis*) und den fernöstlichen Typ wirksam.

Gelbfieber

Die Gelbfieberimpfung wird bei Reisen in Gelbfieber-Endemiegebiete (tropisches Afrika und Südamerika, nicht Asien) empfohlen und ist in einigen Ländern Bestandteil der Einreisevorschriften. Die Weltgesundheitsorganisation hat 2014 nach Bewertung der verfügbaren Evidenz festgelegt, dass nach einmaliger Gelbfieber-Impfung von einem lebenslangen Schutz auszugehen ist. Die bisherige Regelung, dass eine Gelbfieber-Impfbescheinigung nur 10 Jahre gültig ist und die Impfung danach zu wiederholen ist, entfällt somit (sicherheitshalber sind diesbezüglich allerdings länderspezifische Besonderheiten zu beachten). Gelbfieberimpfungen dürfen in Deutschland nur in den von den Gesundheitsministerien der Länder zugelassenen Impfstellen durchgeführt werden.

Folgende Personengruppen können eventuell trotzdem von einer Auffrischimpfung profitieren, da bei ihnen die Immunantwort abgeschwächt sein kann und deshalb nach einmaliger Impfung möglicherweise kein lebenslanger Schutz besteht:

- Kinder, die im Alter < 2 Jahren erstmals geimpft wurden, insbesondere wenn gleichzeitig eine MMR-Impfung stattgefunden hat
- Frauen, die in der Schwangerschaft geimpft wurden
- HIV-Infizierte mit gutem Immunstatus

Folgende Anwendungseinschränkungen bestehen:

- Schwere neurotrope und viszerotrope Nebenwirkungen konnten insbesondere bei Personen im Alter über 60 Jahren festgestellt werden. Diese sind wohl durch immunmodulierende Wirtsfaktoren verursacht. Dies gilt nur für die Erstimpfung, so dass hier eine strenge Risikoabwägung erforderlich ist.
- In der Schwangerschaft ist der Impfstoff nur relativ kontraindiziert. Er sollte aber möglichst erst nach dem 1. Trimenon angewendet werden.
- Absolut kontraindiziert ist der Impfstoff bei Hühnereiweißallergie und unter immunsuppressiver Therapie bzw. bei Immundefizienz.
- Da es sich um einen Lebendimpfstoff handelt, ist bei HIV-Infizierten eine Impfung nur bei einer CD4-Zellzahl von über 200/ μ l möglich.
- Personen, die an einer Erkrankung des Thymus leiden, sind von der Gelbfieberimpfung auszuschließen.
- In der Stillzeit soll keine Impfung gegen Gelbfieber erfolgen. Es sind weltweit vereinzelte Fälle beschrieben, in denen gestillte Säuglinge nach Impfung der Mutter gegen Gelbfieber an einer Entzündung des Gehirns und der Hirnhäute (Meningoenzephalitis) erkrankt sind.

Verhalten nach der Impfung:

- Für eine Woche keine intensiven Sonnenbäder/Solariumsbesuche
- Keine außergewöhnlichen körperlichen Anstrengungen
- Verzicht auf Alkohol
- Keine Blutspende innerhalb von 4 Wochen nach der Impfung
- Alle Krankheitssymptome, die über das Maß einer lokalen Impfreaktion oder milder grippeähnlicher Symptome hinausgehen, müssen nach § 6, Absatz 1, Nr. 3 des Infektionsschutzgesetzes an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden

***Haemophilus influenzae* Typ B**

Die Impfung ist für alle Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie indiziert, wobei die Notwendigkeit einer etwaigen Auffrischimpfung derzeit noch unklar ist.

Hepatitis A

Siehe Kapitel 6.3 (Seite 238 ff.).

Japanische Enzephalitis

Für Reisende mit einem längerfristigen Aufenthalt in Endemiegebieten und für Reisende mit hoher Exposition (Übernachtung im Freien in ländlichen Gebieten) ist eine zweimalige Impfung im Abstand von 28 Tagen bei Erwachsenen (auch als Kurzschema am Tag 0 und Tag 7) mit einem Schutz von 2 Jahren indiziert. Nach einer Auffrischung nach 2 Jahren ist eine weitere Auffrischung erst nach 10 Jahren erforderlich.

Meningokokken (Serogruppen ACWY)

Die Impfung ist besonders bei engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung indiziert:

- Bei Reisen in den afrikanischen Meningokokkengürtel (siehe Abb. 9.29.2)
- Bei Reisen in Gebiete mit aktuellen Ausbrüchen
- Schüler/Studenten vor Langzeitaufhalten in Ländern mit empfohlener allgemeiner Impfung für Jugendliche oder selektiver Impfung

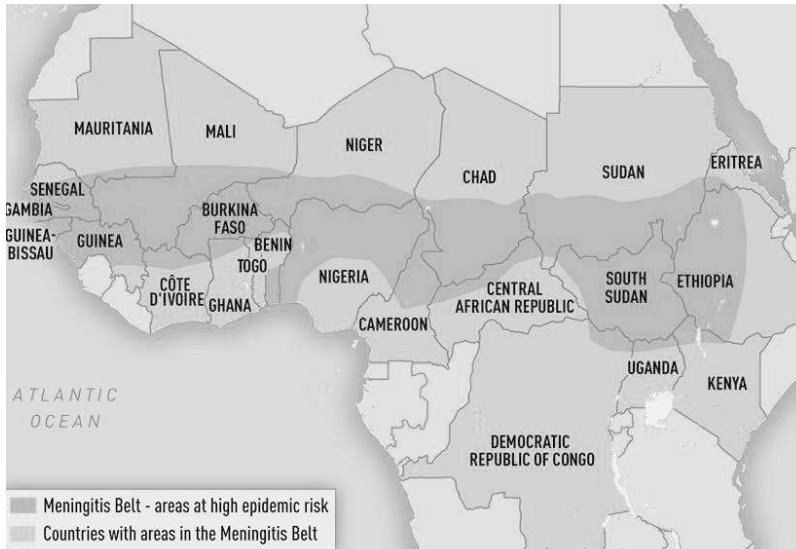


Abb. 9.29.2: Meningokokkengürtel in Afrika (Quelle: WHO 2012).

- Für einige andere Personengruppen (z. B. bei Patienten unter Immunsuppression, Asplenie) besteht ebenfalls eine Empfehlung
- Bei geplanten Pilgerreisen nach Mekka (Hadj, Umrah) ist die Impfung Teil der Einreisevorschriften

Die 4-valenten ACWY-Konjugatimpfstoffe sind in Deutschland je nach Hersteller ab dem Alter von 6 Wochen bzw. ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen. Ein Impfschutz besteht bereits nach einmaliger Anwendung. Valide Herstellerangaben zur Auffrischung liegen nicht vor, etabliert sind jedoch Auffrischimpfungen nach drei Jahren.

Tetanus-Immunprophylaxe im Verletzungsfall

Auch Bagatellverletzungen stellen eine Eintrittspforte für Tetanuserreger oder Tetanus-sporen dar und sollten zur Überprüfung des aktuellen Tetanus-Impfschutzes durch den behandelnden Arzt veranlassen. Die Tetanus Immunprophylaxe ist unverzüglich durchzuführen. Fehlende Impfungen der Grundimmunisierung sind entsprechend den für die Grundimmunisierung gegebenen Empfehlungen nachzuholen. Da üblicherweise auch eine Auffrischung des Diphtherie- und evtl. Pertussis-Impfschutzes erforderlich ist, sollten nur noch Kombinationsimpfstoffe angewendet werden.

Tollwut

Geimpft werden sollten:

- Tierärzte, Jäger, Forstpersonal und andere Personen, die Umgang mit Tieren in Gebieten mit neu aufgetretener Wildtiertollwut haben
- Personen mit beruflichem oder sonstigem engen Kontakt zu Fledermäusen
- Laborpersonal mit Expositionsrisiko gegenüber Tollwutviren

Anzahl bereits erhaltener Tetanus-Impfstoffdosen	Saubere, geringfügige Wunden		Alle anderen Wunden ¹	
	DTaP/Tdap ²	TIG ³	DTaP/Tdap ²	TIG ³
Unbekannt oder keine	Ja	Nein	Ja	Ja
Eine Dosis	Ja	Nein	Ja	Ja
Zwei Dosen	Ja	Nein	Ja	Nein ⁴
Drei oder mehr Dosen	Nein ⁶	Nein	Nein ⁵	Nein ⁶

- 1 Tiefe und/oder verschmutzte (mit Staub, Erde, Speichel, Stuhl kontaminierte) Wunden, Verletzungen mit Gewebszertrümmerung und reduzierter Sauerstoffversorgung oder Eindringen von Fremdkörpern (z. B. Quetsch-, Riss-, Biss-, Stich-, Schusswunden):
- ▶ schwere Verbrennungen und Erfrierungen,
 - ▶ Gewebsnekrosen,
 - ▶ septische Aborte.
- 2 Kinder unter 6 Jahren erhalten einen Kombinationsimpfstoff mit DTaP, ältere Kinder Tdap (d. h. Tetanus-Diphtherie-Impfstoff mit verringertem Diphtherietoxoid-Gehalt und verringerter azellulärer Pertussis-Komponente). Erwachsene erhalten ebenfalls Tdap, wenn sie noch keine Tdap-Impfung im Erwachsenenalter (≥ 18 Jahre) erhalten haben oder sofern eine aktuelle Indikation für eine Pertussis-Impfung besteht (s. Tab. 2, S. 341).
- 3 TIG = Tetanus-Immunglobulin, im Allgemeinen werden 250 IE verabreicht; TIG wird simultan mit DTaP/Tdap-Impfstoff an kontralateralen Körperstellen verabreicht. Die Dosis kann auf 500 IE erhöht werden bei: infizierten Wunden (bei denen eine angemessene chirurgische Behandlung nicht innerhalb von 24 h gewährleistet ist); tiefen oder kontaminierten Wunden mit Gewebszertrümmerung und reduzierter Sauerstoffversorgung sowie Fremdkörpereindringung (z. B. Biss-, Stich- oder Schusswunden); schwere Verbrennungen und Erfrierungen, Gewebsnekrosen und septischen Aborten.
- 4 Ja, wenn die Verletzung länger als 24 Stunden zurückliegt.
- 5 Ja (1 Dosis), wenn seit der letzten Impfung mehr als 5 Jahre vergangen sind.
- 6 Ja (1 Dosis), wenn seit der letzten Impfung ≥ 10 Jahre vergangen sind.

Abb. 9.29.3: Tetanus-Immunprophylaxe im Verletzungsfall (Quelle: Robert Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr. 34, 24. August 2017).

Grad der Exposition	Art der Exposition durch ein tollwutverdächtiges oder tollwütiges Wild- oder Haustier oder eine Fledermaus	Art der Exposition durch einen Tollwut-Impfstoffköder	Immunprophylaxe* (Fachinformation beachten)
I	Berühren/Füttern von Tieren, Belecken der intakten Haut.	Berühren von Impfstoffködern bei intakter Haut.	Keine Impfung.
II	Nicht blutende, oberflächliche Kratzer oder Hautabschürfungen, Lecken oder Knabbern an der nicht intakten Haut.	Kontakt mit der Impfflüssigkeit eines beschädigten Impfstoffkoders an der nicht intakten Haut.	Tollwut-Schutzimpfung.
III	Bissverletzungen oder Kratzwunden, Kontakt von Schleimhäuten oder Wunden mit Speichel (z. B. durch Lecken), Verdacht auf Biss oder Kratzer durch eine Fledermaus oder Kontakt der Schleimhäute mit einer Fledermaus.	Kontamination von Schleimhäuten und frischen Hautverletzungen mit der Impfflüssigkeit eines beschädigten Impfstoffkoders.	Tollwut-Schutzimpfung und einmalig mit der 1. Dosis simultan Verabreichung von Tollwut-Immunglobulin (20 IE/kg Körpergewicht).

* Die einzelnen Impfungen und die Gabe von Tollwut-Immunglobulin sind sorgfältig zu dokumentieren.

Abb. 9.29.4: Empfehlungen zur postexpositionellen Tollwut-Immunprophylaxe (Quelle: Robert Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr. 34, 24. August 2017).

- Reisende in Regionen mit hoher Tollwutgefährdung und möglicherweise im Land selbst nicht zur Verfügung stehendem Impfstoff in Abhängigkeit vom Reisestil

Das jeweilige Impfschema ist abhängig von den Empfehlungen der jeweiligen Impfstoff-Hersteller. Nach neueren Daten persistieren neutralisierende Antikörper und das immunologische Gedächtnis mit rascher Boosterfähigkeit länger als 10 Jahre. Die WHO empfiehlt deshalb keine Boosterung nach abgeschlossener Grundimmunisierung. Davon abweichend empfiehlt das Robert Koch-Institut für Deutschland Auffrischungen nach Herstellerempfehlungen (üblicherweise nach 2–5 Jahren) im Falle eines persistierenden Infektionsrisikos.

Tollwut-Postexpositionsprophylaxe:

Da eine Infektion mit dem Tollwutvirus immer tödlich verläuft, ist die Indikation zur postexpositionellen Impfung großzügig zu stellen.

Typhus

Empfohlen ist die Impfung bei Reisen in Gebiete mit hoher Inzidenz. Es steht ein oraler Lebendimpfstoff (Impfschutz: 1 Jahr) und ein parenteraler Totimpfstoff (Impfschutz: 3 Jahre) zur Verfügung. Der Impferfolg beträgt für beide Impfstoffe nur ca. 50 %.

9.30 Prionenerkrankungen

Definition, Erreger und Pathogenese

Der Begriff Prion, abgeleitet von „*proteinaceous infectious particle*“, wurde 1982 von Prusiner in Abgrenzung zu konventionellen Infektionserregern geprägt und beschreibt das infektiöse Agens, welches einer Gruppe von seltenen, stets letal verlaufenden neurodegenerativen Erkrankungen (Prionenerkrankungen) zugrunde liegt. Diese werden bezugnehmend auf ihre Infektiosität und ihr charakteristisches histopathologisches Erscheinungsbild auch als transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE) bezeichnet. Das Prionen-Protein (PrP^C) ist ein in den meisten Zellen, vor allem jedoch in Neuronen und retikuloendothelialen Zellen, konstitutiv exprimiertes Glykoprotein, welches an der äußeren Seite der Zellmembran vornehmlich in *lipid rafts* lokalisiert ist. Es spielt möglicherweise eine Rolle in der Signaltransduktion, die genaue physiologische Funktion ist jedoch unbekannt. Das Prionen-Protein weist eine Aminosäuresequenz von 253 Aminosäuren (33–35 kD) in überwiegend α -helicaler Struktur auf und wird von *PRNP* (Prionen-Protein) auf Chromosom 20p13 codiert. Nach der Prionenhypothese besteht das infektiöse Agens aus einem fehlgefalteten Prionen-Protein (PrP^{Sc}) mit alterierter β -Faltblatt-reicher Struktur, welches normalgefaltete Prionen-Proteine (PrP^C) über einen noch unbekanntem Mechanismus der Konversion in die gleiche pathologische Konformation (PrP^{Sc}) zuführt. Diese nukleinsäurefreie Vermehrung des infektiösen Agens definiert eine neue Klasse von Infektionserregern und die Prionenhypothese gilt als gesichert. Die fehlgefalteten PrP^{Sc} sind schlecht löslich und weisen eine hohe Resistenz gegenüber Proteinasen auf. PrP^{Sc} können aggregieren und polymerisieren. Aus einem PrP^{Sc}-Keim entsteht ein Aggregat, welches fragmentieren kann und sekundäre Nukleation ermöglicht (Seeding-Nucleation-Modell). Dabei entstehen Fibrillen und extrazelluläre Amyloidplaques, welche immunhistochemisch und histologisch nachweisbar sind. Über einen unbekanntem Mechanismus kommt es zur Neurodegeneration. Histomorphologisch zeigt sich neben den Amyloidplaques eine charakteristische vakuolisierende, spongiforme Degeneration von Neuronen sowie eine astrozytäre Gliose. Die Histomorphologie und Ultrastruktur der Plaques variiert bei verschiedenen Prionenerkrankungen. Immunologische oder inflammatorische Reaktionen auf Prionen werden nicht beobachtet.

Klassifikation

Es werden hereditäre, sporadische sowie erworbene Formen humaner Prionenerkrankungen unterschieden, welchen verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen. Pathoge-

nes PrP^{Sc} entsteht endogen durch strukturelevante genetische Mutationen bzw. durch Spontankonversion oder wird exogen durch iatrogene Maßnahmen bzw. alimentär zugeführt. Bereits im 18. Jahrhundert wurde mit der Traberkrankheit der Schafe (Scrapie) die erste Prionenerkrankung klinisch beschrieben. Weitere Beispiele für TSE bei Tieren sind die *Chronic Wasting Disease* (CWD) bei nordamerikanischen Elchen, sowie die seit Ende der 1980er Jahren insbesondere in Großbritannien auftretende bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) beim Rind, welche als Zoonose auch auf den Menschen übertragen werden kann, und verantwortlich für das Auftreten der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung ist. Folgende Formen humaner Prionenerkrankungen werden unterschieden:

Erworbene Prionenerkrankungen

- Kuru
- Infektiöse (iatrogene) Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (iCJD)
- Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD)

Hereditäre Prionenerkrankungen

- Fatale familiäre Insomnie (FFI)
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS)
- Familiäre bzw. genetische Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (f/gCJD)

Sporadische Prionenerkrankungen

- Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (sCJD)
- Sporadische fatale Insomnie (sFI),
- Variable Protease-sensitive Prionopathie (VPSPr)

Epidemiologie

Das nationale Referenzzentrum (NRZ) für die Surveillance transmissibler spongiformer Enzephalopathien ist seit Januar 2006 an der Universitätsmedizin Göttingen angesiedelt. Auf den Internetseiten des NRZ (<http://cjd-goettingen.de/>) lassen sich epidemiologische Daten zu humanen Prionenerkrankungen in Deutschland mit besonderem Fokus auf CJD und vCJD abrufen. Internationale Daten stellt das aus dem Euro-CJD-Projekt hervorgegangene *Creutzfeldt-Jakob Disease International Surveillance Network* bereit (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk>). Humane Prionenerkrankungen haben insgesamt eine Inzidenz von 0,5–2 pro eine Million Einwohner und treten in etwa 80–85 % der Fälle sporadisch auf. Genetische Formen haben einen Anteil von etwa 15 % der Fälle, bis zu 5 % der Prionenerkrankungen sind infektiöser Genese. Die häufigste Prionenerkrankung ist, mit einem Anteil von 85 % der CJD Fälle, die sporadische Form der CJD. In Deutschland treten pro Jahr etwa 120 gesicherte oder wahrscheinliche CJD-Fälle auf. Bislang wurden weltweit etwa 230 vCJD-Fälle gemeldet, davon 177 in Großbritannien. In Deutschland wurde bislang kein Fall von vCJD beschrieben. Zuletzt zeigte sich die Inzidenz der vCJD bei einem Maximum im Jahr 2000 rückläufig, zeitverzögert zum Rückgang der BSE-Epidemie, welche im Jahr 1992 die höchsten Fallzahlen aufwies. Verlässliche Prognosen über die Anzahl der zu erwartenden Neuerkrankungen sind jedoch aufgrund der unklaren, mitunter Jahrzehnte dauernden, Inkubationszeiten bei Prionenerkrankungen nicht möglich.

Meldepflicht

Nach § 6 (1) des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist der Verdacht einer Erkrankung, die Erkrankung oder der Tod an einer humanen spongiformen Enzephalopathie (ausgenommen sind familiär-hereditäre Formen) namentlich zu melden.

Klinik

Prionenerkrankungen sind rasch zum Tode führende neurodegenerative Erkrankungen mit einer Inkubationszeit von mehreren Jahren bis Jahrzehnten. Im Vordergrund stehen meist eine rasch fortschreitende Demenz, sowie neurologische (zerebelläre Ataxie, Myoklonie, (extra-) pyramidalmotorische Störungen) und psychiatrische (Wesensveränderungen, Apathie, Affektstörungen) Symptome. Die sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (sCJD) ist die häufigste Prionenerkrankung des Menschen. Das Alter der Patienten bei Erstmanifestation liegt zwischen 55–75 Jahren. Zumeist führt die Erkrankung innerhalb von 4–6 Monaten zum Tod. Bei familiären bzw. genetischen Formen der CJD lassen sich Mutationen im *PRNP*-Gen nachweisen, die eine Konversion des Prionen-Proteins erleichtern. Mit 50–60 Jahren liegt das Erkrankungsalter niedriger als bei sporadischen CJD Formen. Iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen (iCJD) wurden nach Cornea- und Dura mater Transplantationen, neurochirurgischen Operationen, sowie nach Gabe von humanem Wachstumshormon (hGH, *human growth hormone*), das aus Leichengehirnen gewonnen wurde, beschrieben. Hierbei lagen die Inkubationszeiten in der Regel zwischen 6 und 12 Jahren. Das Manifestationsalter liegt bei der vCJD mit 29 Jahren deutlich unter dem genetischer oder sporadischer Formen der CJD. Der klinische Verlauf bis zum Tod ist mit etwa 18 Monaten protrahiert. Klinisch überwiegen zunächst psychiatrische Symptome, gefolgt von einer zerebellären Ataxie und Dysästhesien. Zu Beginn steht nicht die progrediente Demenz im Vordergrund.

Kuru ist von vorwiegend historischem Interesse und lässt sich vermutlich auf einen durch Kannibalismus übertragenen sporadischen CJD-Fall zurückführen. Aufgrund der langen Inkubationszeiten bei Prionenerkrankungen sind bis ins Jahr 2009 vereinzelte Fälle von Kuru beschrieben worden. Klinisch bedeutsam sind ein namensgebender Tremor sowie choreo-athetotische Bewegungen, zerebelläre Ataxie, posturale Instabilität und affektive Symptome. Eine demenzielle Symptomatik tritt erst spät auf. Der Tod tritt zumeist innerhalb von 12 Monaten ein.

Übertragung

Eine Übertragung von humanen Prionenerkrankungen im Rahmen sozialer Kontakte oder durch Pflege von erkrankten Angehörigen findet nicht statt. Sporadische und genetische Prionenerkrankungen entstehen im Gehirn der Erkrankten und breiten sich im zentralen Nervensystem aus. Entlang motorischer oder sensorischer Nervenfasern kann es zu einer Erregerausbreitung in die Peripherie (Muskeln, Haut, Gingiva) kommen. Vor der Entwicklung rekombinanter Hypophysenhormone wurde die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung vereinzelt über kontaminierte hGH-Präparate aus gesammelten Leichenhypophysen übertragen. Weitere iatrogene Übertragungen traten im Rahmen von Dura mater- bzw. Cornea-Transplantationen auf. Auch eine Übertragung durch verunreinigte neurochirurgische Instrumente wurde für die CJD beschrieben. Bei alimentärer Aufnahme von Prio-

nen erfolgt keine Denaturierung durch die Magensäure. Prionenerkrankungen lassen sich daher alimentär durch Kannibalismus bzw. iatrogen von Mensch zu Mensch übertragen. Rituellem Kannibalismus spielte eine wesentliche Rolle bei der Verbreitung von Kuru in Papua-Neuguinea. Der Erreger der vCJD ist das Prionen-Protein der BSE, welches durch den Verzehr prionenhaltiger Nahrung auf den Menschen übertragen wurde. Nach primärer lymphatischer Ausbreitung über die Peyer-Plaques gelangen die Prionen über die Replikation in sekundären lymphatischen Geweben schließlich durch retrograden Transport entlang von Nervenfasern in das zentrale Nervensystem. Derzeit lässt sich zwar bei den klassischen Prionenerkrankungen keine Infektiosität in peripheren lymphatischen Geweben nachweisen, bei der vCJD gelten diese (z. B. Tonsillen, Milz, Darm) jedoch als potenziell infektiös. Im Unterschied zu anderen Prionenerkrankungen, sind vCJD-Prionen lymphotrop und können auch über Blutprodukte übertragen werden (siehe Tab. 4.5.2).

Diagnostik

Bei einer schnell fortschreitenden Demenz und neurologischen Systemerkrankung sollte auch an eine Prionenerkrankung gedacht werden. Die Tabellen 9.30.1 bis 9.30.4 listen diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer CJD, iatrogenen oder genetischen TSE, sowie der vCJD auf. Dabei werden mögliche, wahrscheinliche und definitive Erkrankungsfälle unterschieden. Neben der beschriebenen Klinik werden weitere Untersuchungen wie EEG, Polysomnografie, PET-CT oder MRT zur Differentialdiagnostik herangezogen. Im Liquor ist die Bestimmung von Markern des Neuronenuntergangs (z. B. Protein 14-3-3, neuronenspezifische Enolase, Tau) sinnvoll. Zu Lebzeiten des Patienten ist der definitive Nachweis einer Prionenerkrankung nur durch eine Hirnbiopsie möglich, die aufgrund des Risikos jedoch nur selten erfolgt. Auch beim Vorliegen einer TSE weisen nicht immer alle Hirnbe- reiche die klassischen histologischen Veränderungen auf. Zur Diagnosesicherung ist nach Versterben des Patienten die histopathologische Untersuchung eines Hirnschnitts anzustreben. Histologisch charakteristisch ist eine vakuolisierende, spongiforme Degeneration von Neuronen sowie eine astrozytäre Gliose und das Auftreten von prionenspezifischen Amyloidplaques. Immunhistochemisch lässt sich PrP^{sc} nachweisen. Im Immunoblot aus Gewebelysaten zeigt PrP^{sc} unter standardisierten Bedingungen eine Resistenz gegenüber Proteinase K, während PrP^c abgebaut wird. Eine alternative Charakterisierungsmöglichkeit stellen spezifische Löslichkeits-Assays dar. Durch eine Tonsillen- oder Rektumbiopsie lässt sich vCJD in peripherem lymphatischen Gewebe (auch in Lymphknoten, Appendix, Peyer-Plaques) bereits vor dem Auftreten erster Symptome nachweisen. Eine Biopsie wird routinemäßig nicht zur Diagnosesicherung empfohlen, ist jedoch in Fällen hilfreich, wenn aufgrund der klinischen Symptomatik vCJD vermutet wird und die Befunde im MRT des Schädels nicht typisch sind. In Analogie zur PCR kann die Amplifikation von Prionen experimentell durch *protein misfolding cyclic amplification* (PMCA) oder *real-time quaking induced conversion* (RT-QUIC) erfolgen, gegebenenfalls kann der Nachweis aus Blut oder Liquor gelingen. Genetische Formen von Prionenerkrankungen können durch *predictive gene testing* bei entsprechender Risikokonstellation in betroffenen Familien nach humangenetischer Beratung gesichert werden. Der Einsatz der Präimplantationsdiagnostik in Risikofamilien ist denkbar.

Infektiologie

Tab. 9.30.1: Erweiterte klinische Kriterien der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (sCJK).

Notwendiges Kriterium: Rapid progressive Demenz
I. Klinische Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> ■ Myoklonien ■ Zerebelläre oder visuelle Symptomatik (z. B. kortikale Sehstörungen) ■ Pyramidale und/oder extrapyramidale Zeichen ■ Akinetischer Mutismus
II. Diagnostische Testverfahren
<ul style="list-style-type: none"> ■ PSWC (<i>periodic sharp and slow wave complexes</i>) im EEG ■ Protein 14-3-3 Nachweis im Liquor (bei Krankheitsdauer < 2 Jahren) ■ Signalsteigerung im Nucleus caudatus und Putamen oder in mindestens zwei kortikalen Regionen (temporal-parietal-okzipital) in DWI oder FLAIR-gewichteten MRT Aufnahmen

Beurteilung

- Mögliche sCJK: Rapid progressive Demenz + zwei von I + Dauer < 2 Jahre
 Wahrscheinliche sCJK: Rapid progressive Demenz + zwei von I + mindestens eins von II
 Definitive sCJK: Nachweis von Prionen *post mortem*

Tab. 9.30.2: Diagnostische Kriterien der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD), nach WHO. * Die Tonsillenbiopsie wird nicht routinemäßig empfohlen, auch nicht in Fällen mit CJD-typischem EEG, aber sie ist hilfreich bei Verdachtsfällen mit klinischen Symptomen, die mit vCJD vereinbar sind, ohne dass im MRT des Schädels ein bilaterales *pulvinar sign* zu sehen ist.

I.
<ul style="list-style-type: none"> A Fortschreitende neuropsychiatrische Störung B Krankheitsdauer > 6 Monate C Routineuntersuchungen weisen auf keine alternative Diagnose hin D Kein Hinweis auf mögliche iatrogene Ursache E Kein Hinweis auf familiäre Prionerkrankung
II.
<ul style="list-style-type: none"> A Frühe psychiatrische Symptome B Anhaltende Sensibilitätsstörungen C Ataxie D Myoklonien oder andere Bewegungsstörungen E Demenz
III.
<ul style="list-style-type: none"> A Keine CJD-typischen Veränderungen im EEG B Bilaterales <i>pulvinar sign</i> im MRT
IV.
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> A Tonsillenbiopsie positiv *

Beurteilung

- Mögliche vCJK: I + 4 von 5 von II + III A
 Wahrscheinliche vCJK: I + 4 von 5 von II + III A + III B oder I + IV A
 Definitive vCJK: I A + neuropathologische Bestätigung einer vCJD

Tab. 9.30.3: Diagnostische Kriterien der iatrogenen Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (iCJK).

<p>Risikofaktoren für das Auftreten einer iatrogenen CJK</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Behandlung mit aus humanen Hypophysen hergestellten (Wachstums-) Hormonen oder nach Dura mater Verwendung ■ Cornea Transplantationen, wobei der Cornea-Spender als ein sicherer oder wahrscheinlicher Fall einer Prionerkrankung klassifiziert wurde ■ Gefährdung durch neurochirurgische Instrumente, die vorher an einem sicheren oder wahrscheinlichen Fall einer Prionerkrankung verwendet wurden
<p>Wahrscheinlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Fortschreitendes zerebelläres Syndrom bei Empfängern aus humanen Hypophysen hergestellten (Wachstums-) Hormonen ■ Wahrscheinliche CJK mit bekanntem iatrogenen Risikofaktor
<p>Sicher:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Sichere CJK mit anerkanntem iatrogenen Risikofaktor

Tab. 9.30.4: Diagnostische Kriterien der genetischen Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (f/gCJK). TSE, transmissible spongiforme Enzephalopathie.

<p>Wahrscheinlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Fortschreitende neuropsychiatrische Erkrankung + sichere oder wahrscheinliche TSE bei einem Verwandten 1. Grades ■ Fortschreitende neuropsychiatrische Erkrankung + pathogene <i>PRNP</i> Mutation
<p>Sicher:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Neuropathologisch gesicherte TSE + sichere oder wahrscheinliche TSE bei einem Verwandten 1. Grades ■ Neuropathologisch gesicherte TSE und das Vorliegen einer pathogenen <i>PRNP</i> Mutation

Therapie

Eine kausale Therapie von Prionenerkrankungen ist bislang nicht möglich. Bei Diagnosestellung ist die Erkrankung meist weit fortgeschritten und die Patienten sind neurologisch stark beeinträchtigt. Klinisch-experimentell wurden mit wenig bzw. unklarem Nutzen Quinacrin, Pentosan-Polysulfat, Flupirtin und Amphotericin B zur Verzögerung der Krankheitsprogression eingesetzt. Vakzinierungen und Immuntherapien werden als therapeutische Strategien im tierexperimentellen Model getestet. Eine symptomatisch orientierte palliative Behandlung der rasch fortschreitenden und stets letal verlaufenden Erkrankungen beinhaltet eine suffiziente Schmerztherapie sowie die Linderung von Stress, Verhaltensstörungen und unwillkürlichen Bewegungen. Mit Fortschreiten der Erkrankung sind je nach Gesamtprognose invasive Maßnahmen wie die Anlage eines transurethralen Dauerkatheters oder einer PEG-Sonde in Erwägung zu ziehen.

Routineversorgung von Patienten mit Prionenerkrankungen und Verdachtsfällen

Auf Normalstation ist die Einhaltung klinikinterner Hygienestandards ausreichend. Der Umgang mit Abfällen, Pflegeutensilien, Geschirr, Wäsche etc. erfolgt nach den üblichen

Richtlinien. Prionenerkrankungen werden nicht durch sozialen Kontakt oder Pflegemaßnahmen von Mensch zu Mensch übertragen. Eine Isolierung im Einzelzimmer ist daher nicht notwendig. Die Gewinnung von diagnostischen Proben durch Blutentnahme, Biopsie, Feinnadelpunktion oder Liquorpunktion erfolgt unter Einhaltung üblicher Standards. Bei Kontamination von Bekleidung oder Bettwäsche mit Blut ist eine gesonderte Reinigung nicht notwendig. Besondere Maßnahmen sind allerdings im Rahmen endoskopischer Eingriffe bei Patienten mit Prionenerkrankungen zu treffen (siehe Kapitel 4.5).

Kontaminationen und Stichverletzungen

Bei Stich-, Kratz- oder Bissverletzungen und anderen Unfällen mit geringem Risiko einer Infektion muss ein Durchgangsarzt-Verfahren nach den Vorgaben der Berufsgenossenschaft eingeleitet werden. Nach Stichverletzungen bei Liquorpunktion oder bei Probenentnahme aus als potenziell infektiös eingestuftem Geweben/Sekretien sollte die verletzte Stelle zunächst mit fließendem Wasser gespült und dann für 5–10 Minuten mit 1 M NaOH-Lösung benetzt werden. Nachfolgend wird das Hautareal mit einer warmen Detergenzien-Lösung gewaschen. Analog dazu wird bei Kontamination der intakten Haut verfahren. NaOH-Lösungen sind gesondert bereitzustellen und müssen in verschlossenen Behältnissen alle drei Monate erneuert werden. Bei penetrierenden Verletzungen mit Inokulation von infektiösem Gewebe wird die chirurgische Exzision angestrebt. Nach Augenkontakt sollte mit einer Augendusche oder behelfsmäßig mit Leitungswasser gespült werden. Das höchste Risiko besteht für Pathologen, insbesondere Neuropathologen. Sie müssen bereits im Vorfeld einer Sektion über die Diagnose bzw. den Verdacht auf das Vorliegen einer humanen spongiformen Enzephalopathie informiert werden.

Literatur

- SI-Leitlinie Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. *Prophylaxe in Krankenhaus und Praxis 2012.*
- Lopez FJG, Ruiz-Tovar M, Almazán-Isla J et al. *Risk of transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by surgical procedures: systematic reviews and quality of evidence.* Euro Surveill 2017; doi: 0.2807/1560-7917.ES.2017.
- Iwasaki Y. *Creutzfeldt-Jakob disease.* Neuropathology 2017; 37: 174–188.
- Sikorsky B, Liberski PP. *Human prion diseases: from Kuru to variant Creutzfeldt-Jakob disease.* Subcell Biochem 2012; 65:457–496.
- Simon D, Pauli G. *Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Patienten und CJK-Verdachtsfällen.* Bundesgesundheitsblatt 1998; 7/98: 281.
- <http://cjd-goettingen.de/>
- <http://www.eurocjd.ed.ac.uk>

9.31 Hypereosinophiles Syndrom

Definition

Eosinophilie

Eine Eosinophilie liegt bei mehr als 500 Eosinophilen/ μl im peripherem Blut vor und kann eingeteilt werden in:

- milde Eosinophilie (500–1500 Eosinophile/ μl)
- moderate Eosinophilie (1500–5000 Eosinophile/ μl)
- schwere Eosinophilie (> 5000 Eosinophile/ μl)

Hypereosinophilie

Eine Hypereosinophilie liegt vor bei mehr als 1500 Eosinophilen/ μl in zwei Untersuchungen mit einem Mindestabstand von einem Monat und/oder einer Gewebeteilung, definiert als:

- mehr als 20 % Eosinophilen-Anteil an allen kernhaltigen Zellen im Knochenmark
- einer vom Pathologen als ausgeprägt beschriebenen Gewebsinfiltration durch Eosinophile und/oder
- einer erheblichen Ablagerung von eosinophilen Granulaproteinen

Hypereosinophiles Syndrom

Ein hypereosinophiles Syndrom (HES) liegt bei einer Hypereosinophilie mit durch Eosinophile-vermittelter Organschädigung oder -dysfunktion vor. Beim hypereosinophilen Syndrom müssen andere Ursachen einer Organschädigung ausgeschlossen werden, die Kausalität ist alleinig die Eosinophilen-Infiltration.

Differentialdiagnosen der Eosinophilie

- allergisch (Atopie, medikamentös bedingt)
- infektiös (Parasiten, Pilze)
- hämatologisch/neoplastisch (Tumoren, Lymphome, Leukämien, hypereosinophiles Syndrom, Mastozytose)
- Erkrankungen mit spezifischer Organbeteiligung (gastrointestinal, renal, kutan, pulmonal, neurologisch, rheumatologisch und kardial)
- immunologische Reaktionen (Transplantatabstoßung, Immundefekte)
- Nebennierenrindeninsuffizienz

Epidemiologie

Das hypereosinophiles Syndrom ist eine seltene Erkrankung mit relativ unklarer Prävalenz. In einer Studie in den USA zur Abschätzung der Inzidenz hypereosinophiler Syndrome wurde die Prävalenz zwischen 0,36 und 6,3 pro 100 000 angegeben. Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 20 und 50 Jahren. Bestimmte Varianten, wie z. B. bei Mutationen im PDGFR α - und PDGFR β -Gen (*platelet derived growth factor receptor*) kommen fast ausschließlich bei Männern vor, andere sind geschlechtsunabhängig.

Pathophysiologie

Eosinophile Granulozyten entstehen aus myeloischen Stammzellen unter dem Einfluss von drei verschiedenen Zytokinen: GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), Interleukin-3 und Interleukin-5. Mindestens zwei verschiedene Mechanismen können zu einer Eosinophilie führen. Die klonale Proliferation einer Stammzelle oder (polyklonal) die Überexpression von Eosinophilen-stimulierenden Faktoren, wie z. B. Interleukin-5. Anhand dieser Mechanismen kann man die Entstehung der Eosinophilie in verschiedene Formen einteilen:

- Bei der primären oder auch neoplastischen Form beruht die Eosinophilie auf einer klonalen Proliferation einer Stammzelle (z. B. beim myeloproliferativen hypereosinophilen Syndrom).
- Die sekundäre oder reaktive Form entsteht durch eine Überproduktion von Zytokinen, welche die Eosinophilen regulieren und tritt z. B. bei parasitären Erkrankungen, soliden Tumoren (vor allem Adenokarzinomen) und T-Zell-Lymphomen auf.
- Bei dem idiopathischen hypereosinophilen Syndrom bleibt die Genese nach Ausschluss der bekannten Pathomechanismen unklar.
- Die Hypereosinophilie unbestimmter Signifikanz ist eine Sonderform bei Patienten mit persistierender, nicht erklärbarer Hypereosinophilie ohne Organkomplikationen. Dieser Begriff beinhaltet die Ungewissheit, ob die Hypereosinophilie in eine Organbeteiligung mit klinischer Manifestation und damit in ein hypereosinophiles Syndrom übergeht.

Die Eosinophilenanzahl im Blut allein erlaubt keine Vorhersage über das Risiko einer Organschädigung. Eine Gewebeschädigung tritt durch die Freisetzung toxischer Granula ein, die z. B. eosinophile Peroxidase enthalten, sowie durch die Produktion von Lipid-Mediatoren, wie Leukotriene und PDGF (*platelet derived growth factor*), die wiederum zur Kontraktion glatter Muskelzellen und zur Rekrutierung inflammatorischer Zellen führen. Des Weiteren beeinflusst die Freisetzung von Zytokinen wie GM-CSF, TGF α und TGF β (*transforming growth factor*), sowie Interleukinen (IL) den Gewebeumbau und die Ausbildung einer Fibrose. Klinisch sind vor allem Haut, Lunge und Gastrointestinaltrakt betroffen, aber auch das kardiovaskuläre System und das Gehirn können beteiligt sein (siehe unten).

Varianten des hypereosinophilen Syndroms

Das hypereosinophile Syndrom wird in verschiedene klinische Varianten eingeteilt:

- *Myeloproliferatives hypereosinophiles Syndrom*
Bei dieser Variante weisen einige Patienten einen erhöhten Vitamin B₁₂-Spiegel, eine Anämie und/oder Thrombopenie sowie eine Hepatosplenomegalie auf. Zum Teil werden zirkulierende Leukozytenvorstufen nachgewiesen. Patienten dieser Variante sind häufiger Glukokortikoid-refraktär. Häufig können chromosomale Aberrationen nachgewiesen werden. Vor allem die Mutation im Gen des PDGFR α führt zu einer Fusion mit dem Gen für FIP1-like 1 (FIP1-L1) und damit zu einer konstitutiv aktiven Tyrosinkinase. Ferner können auch Mutationen des PDGFR β , des FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor*) und des JAK2 Gens auftreten.

- *Lymphozytäres hypereosinophiles Syndrom*
Das lymphozytäre hypereosinophile Syndrom zeichnet sich vor allem durch eine Haut- und Weichgewebsbeteiligung aus und gehört zur Kategorie des sekundären hypereosinophilen Syndroms. Ein häufiger T-Zell Phänotyp ist CD3⁻/CD4⁺. Hierbei weisen die Patienten meist ein erhöhtes IgE, eine Hautbeteiligung und Lymphadenopathie auf. In etwa 1/3 der Fälle wird eine Lymphozytose beschrieben. Durch pathologische T-Zellen liegt nicht nur eine gesteigerte Produktion von IL-5, sondern auch von IL-4, IL-13 und GM-CSF vor. Ein Übergang in ein Lymphom ist möglich.
- *Familiäres hypereosinophiles Syndrom*
Bei berichteten Fällen einer autosomal-dominanten Übertragung einer Eosinophilie liegt die Eosinophilie seit der Geburt vor und ist meist asymptomatisch. Vereinzelt wurden Fälle einer fulminanten Endomyokard-Fibrose berichtet.
- *Idiopathisches hypereosinophiles Syndrom*
Trotz intensiver Diagnostik bleibt die Ätiologie des hypereosinophilen Syndroms in etwa 75 % der Fälle unklar.
- *Organ-beschränktes hypereosinophiles Syndrom*
Ein Organ-beschränktes hypereosinophiles Syndrom liegt bei einer Eosinophilie von mehr als 1500/μl Blut mit einer Beteiligung eines einzelnen Organs vor, wie z. B. bei der eosinophilen Gastroenteritis oder chronischen Eosinophilen-Pneumonie.
- *Spezielle mit Hypereosinophilie assoziierte Syndrome*
Bei bestimmten Erkrankungen mit einer begleitenden Immundysregulation kann eine Eosinophilie auftreten. Beispielsweise seien hier die Sarkoidose, die Colitis ulcerosa und HIV genannt. Die Ätiologie ist in diesen Fällen oft unklar.
- *Gleich-Syndrom/episodisches Angioödem mit Eosinophilie*
Das Gleich-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die sich durch ein episodisch auftretendes Angioödem, erhöhtes IgM, Leukozytose, Urticaria, Juckreiz, Fieber, Gewichtsverlust und Oligurie manifestiert. Das Intervall zwischen den Krankheitsschüben dauert in der Regel 3–4 Wochen und die Symptome sistieren spontan nach wenigen Tagen. Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 10 und 34 Jahren. Eine Aktivierung von CD4⁺ Zellen und eine Freisetzung von IL-5 lässt einen T-Zell-gesteuerten Mechanismus vermuten.

Klinik

Klinisch können verschiedene Organe mit unterschiedlicher Häufigkeit betroffen sein. In einer Multicenter-Studie war am häufigsten die Haut betroffen (37 %), gefolgt von der Lunge (25 %) und dem Gastrointestinaltrakt (14 %). Auch kardiale (5 %) und neurologische (4 %) Manifestationen des hypereosinophilen Syndroms können auftreten. Eine eosinophile Myokarditis ist die Hauptursache für HES-assoziierte Morbidität und Mortalität.

- Vor allem bei der FIPI-L1/PDGFRα-Fusion ist eine kardiale Beteiligung häufiger und mit einem erhöhten Letalitäts-Risiko verbunden. Die Schädigung beruht auf einer akuten Myokard-Nekrose mit Ausbildung von Mikroabszessen. In der Folge bilden sich Thromben entlang des vorgeschädigten Endokards, mit dem Risiko thromboembolischer Komplikationen. Letztlich bildet sich durch Remodelling eine Fibrose mit

möglichen Komplikationen (restriktive Kardiomyopathie, Riss von Chordaefäden, Ausbildung von Vitien, Herzversagen).

- Thrombotische Komplikationen wurden in Fallberichten sowohl in arteriellen als auch in venösen Gefäßen beschrieben.
- Neurologische Manifestationen des hypereosinophilen Syndroms können thromboembolisch, enzephalopathisch, durch eine periphere motorische oder sensorische Neuropathie oder eine Sinusvenenthrombose bedingt sein.
- Kutane Symptome äußern sich als Ekzeme, Erythrodermie, Lichenifikationen, Urticaria und Angioödem. Seltener treten auch mukosale Ulcera (oropharyngeal, im Ösophagus, im Magen, anogenital) auf.
- Pulmonale Komplikationen finden sich häufig und sind durch eine Eosinophilen-Infiltration mit Ausbildung einer konsekutiven Fibrose bedingt. Klinisch imponieren vor allem Dyspnoe und Husten. Die Bildgebung zeigt Milchglasinfiltrate, Pleuraergüsse, Lungenembolien und eine Lymphadenopathie.
- Eine gastrointestinale Beteiligung kann sich klinisch durch Gewichtsverlust, abdominelle Schmerzen, Erbrechen und Diarrhoen äußern und manifestiert sich als eosinophile Ösophagitis (siehe Kap. 1.9), Gastritis, Enteritis oder Kolitis. Die Leberbeteiligung kann wie eine chronisch aktive Hepatitis, ein Budd-Chiari Syndrom, eine Cholangitis oder als fokale Leberläsion imponieren.

Diagnostik

Zur Evaluation einer Organbeteiligung und zur Differenzierung des hypereosinophilen Syndroms sollten ein Blut- und Differentialblutbild abgenommen werden. Hier zeigen sich häufig Anämie, Thrombopenie oder Thrombozytose. Die Leber- und Nierenwerte sollten bestimmt werden, ebenso Troponin im Serum. Spezielle Formen weisen erhöhte Immunglobuline (IgE oder IgM), eine erhöhte Serum-Tryptase und Vitamin B₁₂-Spiegel auf.

Leukämien, paraneoplastische Syndrome, atopische Reaktionen und parasitologische Infektionen sollten ausgeschlossen werden.

Zur Beurteilung einer Organbeteiligung sind EKG, transthorakale Echokardiographie, Röntgen und gegebenenfalls Computertomographie des Thorax/Abdomens, Lungenfunktionsdiagnostik und biotische Sicherungen notwendig.

Eine Knochenmarkpunktion mit Biopsie und Aspirat sollte bei bisher nicht erklärbarer Hypereosinophilie auch zum Ausschluss eines Malignoms erfolgen. Ergänzend sollten bei Verdacht auf ein eosinophiles Syndrom eine Karyotypisierung sowie eine zytogenetische Untersuchung auf folgende Mutationen erfolgen: FIP1-L1/PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, BCR-ABL1, JAK2.

Therapie

Die Einleitung einer Therapie beim hypereosinophilen Syndrom hängt von der Klinik, Laborparametern und Mutationsanalysen ab. Ziel der Therapie ist eine Reduktion der Symptomatik und eine Prophylaxe von Organschäden. Unter bestimmten Bedingungen ist ein sofortiger Therapiebeginn indiziert (siehe Abb. 9.31.1). Asymptomatische Patienten ohne

Zeichen der Organmanifestation benötigen keine Therapie und sollten verlaufskontrolliert werden.

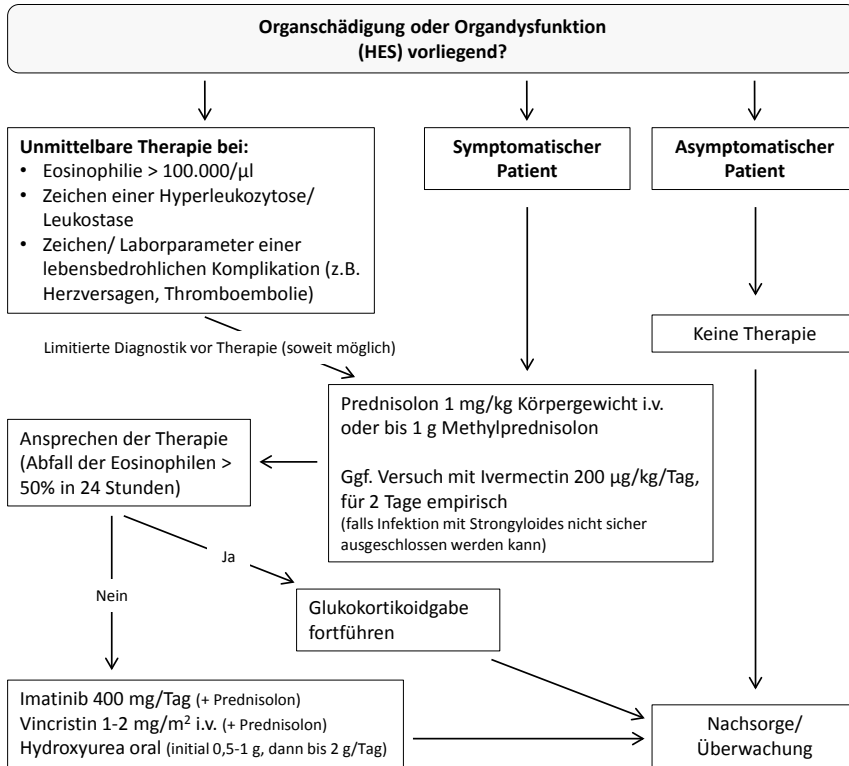


Abb. 9.31.1: Therapiealgorithmus des hypereosinophilen Syndroms. Voraussetzung ist der Ausschluss einer parasitär induzierten Hypereosinophilie.

In der Regel wird eine Therapie mit Glukokortikoiden eingeleitet. Patienten mit myeloproliferativen Varianten wie z. B. bei Vorliegen der PDGFR α -Mutation sollten initial Imatinib erhalten. Vor Therapieeinleitung muss eine Strongyloides-Infektion ausgeschlossen werden. Ist ein sicherer Ausschluss nicht möglich, ist ergänzend Ivermectin zu verabreichen. Bei kardialer Beteiligung sollten Glukokortikoide immer Bestandteil der Therapie sein.

Sobald die Eosinophilie supprimiert und die Symptome rückläufig sind, kann die Glukokortikoid-Dosis bis zur geringsten Dosis reduziert werden, die zur Kontrolle der Erkrankung notwendig ist. Sollten längerfristig mehr als 10 mg Prednisolon-Äquivalent benötigt werden oder der Patient unter ausgeprägten Nebenwirkungen der Therapie leiden, wird empfohlen, steroidsparende Substanzen wie Hydroxyurea, INF α oder Zytostatika wie Methotrexat zu ergänzen.

Bei therapierefraktären Patienten mit einem aggressiven Verlauf sollte eine HLA-Bestimmung erfolgen und eine Stammzelltransplantation diskutiert werden.

Nachsorge

Alle Patienten benötigen in den ersten ein bis zwei Jahren 3-monatige Kontrollen zum Ausschluss von Organbeteiligungen und thromboembolischen Komplikationen. In der Routinediagnostik sollten Blut- und Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte sowie Troponin bestimmt werden. Je nach Symptomatik erfolgt eine erweiterte Diagnostik (z. B. EKG; transthorakale Echokardiographie, Computertomographie, Lungenfunktion). Thrombosen und thromboembolische Komplikationen treten bei etwa 25 % der Patienten auf. Eine prophylaktische Gabe von Phenprocoumon oder Thrombozytenaggregationshemmern ist nicht indiziert.

Literatur

- Valent P, Klion AD, Horny HP et al. *Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes*. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 607–612.
- Roufousse F, Weller PF. *Practical approach to the patient with hypereosinophilia*. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 39–44.
- Weller PF, Bubley GJ. *The idiopathic hypereosinophilic syndrome*. Blood 1994; 83: 2759–2779.
- Khoury P, Herold J, Alpaugh A et al. *Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multilineage cell cycling disorder*. Haematologica 2015; 100: 300–307.
- Helbig G, Hus M, Francuz T et al. *Characteristics and clinical outcome of patients with hypereosinophilia of undetermined significance*. Med Oncol 2014; 31: 815.
- Klion AD. *How I treat hypereosinophilic syndromes*. Blood 2015; 126: 1069–1077.
- Pardanani A, Reeder T, Porrata LF et al. *Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders*. Blood 2003; 101: 3391–3397.
- Inoue A, Michitaka K, Shigematsu S et al. *Budd-Chiari syndrome associated with hypereosinophilic syndrome; a case report*. Intern Med 2007; 46: 1095–1100.
- Shatery K, Sayyah A. *Idiopathic hypereosinophilic syndrome presenting with liver mass: Report of two cases*. Hepat Mon 2011; 11: 123–125.

9.32 Hämophagozytose-Syndrom (hämophagozytische Lymphohistiozytose)

Definition und Einführung

Beim Hämophagozytose-Syndrom (HLH, hämophagozytische Lymphohistiozytose) handelt es sich um ein lebensbedrohliches hyperinflammatorisches Syndrom. Das klinische Bild ähnelt häufig einer schweren Infektion bzw. Sepsis. Namensgebend für das Krankheitsbild ist die gesteigerte Hämophagozytose-Aktivität der Makrophagen sowie die im Rahmen eines Zytokinsturms (u. a. $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-10, IL-12, sIL-2R) deregulierte T-zelluläre Lymphoproliferation. Pathophysiologisch bedeutsam ist eine gestörte Elimination aktivierter Makrophagen durch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) bzw. zytotoxische T-Zellen (CTL). Grundsätzlich kann das HLH hereditär oder sekundär als Folge unterschiedlicher Erkrankungen auftreten.

Zu unterscheiden sind verschiedene genetisch definierte Formen einer hereditären (familiären) hämophagozytischen Lymphohistiozytose mit autosomal rezessiv vererbten Immundefekten, die in der Regel schon im frühen Kindesalter (meist < 3 Monate) zum Auftreten einer HLH führen. Die Häufigkeit der hereditären HLH wird in großen Kohorten bei etwa 1:100 000 angegeben. Gehäuft ist mit einem Auftreten im Kontext von Verwandtenehen zu rechnen. Eine Manifestation im Erwachsenenalter ist in Abhängigkeit vom jeweiligen Gendefekt jedoch möglich. Inzwischen sind mehr als 15 verschiedene Formen der angeborenen HLH beschrieben. Betroffene Gene sind zum Beispiel Perforin (PRF1-Gen) oder Gene, die in die Bildung oder Exozytose zytotoxischer Granula involviert sind (z. B. Munc 13-4, Munc 18-2, Syntaxin 11). Eine zeitliche Assoziation zwischen einer Infektion und einer HLH schließt einen prädisponierenden Gendefekt nicht aus. Wahrscheinlich wird auch die Manifestation einer hereditären HLH in den meisten Fällen durch eine Infektion ausgelöst. Im Gegensatz zur hereditären HLH sind die Ursachen für das Auftreten einer erworbenen HLH multifaktoriell und nicht auf einzelne Gene zurückzuführen. Wahrscheinlich prädisponiert einerseits das Zusammenspiel verschiedener, für die Immunregulation bedeutsamer Genpolymorphismen in unterschiedlichem Ausmaß für das Auftreten einer HLH. Andererseits können Infektionen mit einem Missverhältnis zwischen Erregerlast und Immunabwehr, eine unkontrollierte Zytokinausschüttung im Rahmen maligner Erkrankungen sowie vorbestehende autoinflammatorische Syndrome (z. B. Morbus Still) eine pathogenetische Rolle spielen. Somit sind insbesondere Infektionen, Malignome, rheumatologische Erkrankungen, aber auch Immundefekte häufige Trigger einer HLH im Erwachsenenalter. Verlässliche epidemiologische Daten für die erworbene HLH im Erwachsenenalter liegen insbesondere für Europa bisher nicht vor.

Vor allem virale Infektionen durch EBV, CMV, HSV, VZV, HHV-8, Parvovirus B19, Marnern, H1N1-Influenza oder HIV sind typische Auslöser einer HLH. Systemische Infektionen durch Bakterien (z. B. Brucellen, *Mycobacterium tuberculosis*), Pilze (z. B. *Histoplasma capsulatum*) oder Protozoen (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Leishmania spp.*) können ebenfalls eine HLH hervorrufen.

Unter den Malignomen wird eine HLH insbesondere im Kontext von Lymphomen und Leukämien beobachtet. Die Prognose der Malignom-induzierten HLH ist dabei in der Regel ernst.

Eine Sonderform der HLH ist das **Makrophagen-Aktivierungssyndrom** (MAS), das einer HLH im Rahmen autoinflammatorischer und autoimmuner Erkrankungen entspricht. Besonders zu nennen ist die systemische juvenile und adulte idiopathische Arthritis (Morbus Still). Weitere assoziierte Erkrankungen umfassen den systemischen Lupus erythematoses, die rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden und die Sarkoidose.

Eine HLH wird auch im Rahmen von Immundefekten nach Einsatz von zytostatischen Chemotherapien, Stammzell- und Organtransplantationen und AIDS beobachtet, wobei hier die Abgrenzung zu infektiösen Triggern häufig schwierig ist. Berichte zur HLH existieren auch zu Stoffwechselerkrankungen wie der lysinurischen Proteinintoleranz oder dem Morbus Wolman, der Defizienz der sauren lysosomalen Lipase (Cholesterinesterspeicherkrankheit des Erwachsenen).

Diagnose und Klinik

Die Diagnose einer HLH ist in vielen Fällen schwierig, da die Grenze zwischen einer normal verlaufenden schweren Infektion und einer inadäquat überschießenden Hyperinflammation bei der HLH fließend ist.

Insgesamt haben sich die diagnostischen Kriterien einer HLH (siehe Tab. 9.32.1) jedoch nicht nur bei den angeborenen Formen, sondern auch bei den erworbenen Formen im Rahmen einer Infektion bewährt. Sie sind jedoch nur eingeschränkt geeignet für Patienten mit HLH (MAS) bei der juvenilen oder adulten Form des Morbus Still (AOSD, *adult-onset Still's disease*), für Patienten mit Autoimmunerkrankungen sowie Patienten mit Malignomen. Hier fehlen allgemein anerkannte Kriterien für die Diagnose, so dass dem klinischen Gesamtkontext und der Dynamik der Laborparameter eine besondere Bedeutung zukommt.

Der negativ prädiktive Wert eines Ferritinspiegels von $< 500 \mu\text{g/l}$ für eine HLH ist hoch. Allerdings ist die Sensitivität eines erhöhten Ferritins bei Erwachsenen auch für extrem hohe Konzentrationen deutlich schlechter als in den pädiatrischen Kollektiven mit HLH. In größeren Kohorten lagen bei erwachsenen Patienten mit HLH die medianen Ferritinkonzentrationen bei Erstpräsentation um $6000 \mu\text{g/l}$, während die medianen maximalen Ferritinkonzentrationen um $20\,000 \mu\text{g/l}$ lagen. Während einerseits extrem hohe Ferritinkonzentrationen ($> 50\,000 \mu\text{g/l}$) bei Erwachsenen an eine HLH denken lassen sollten, müssen immer auch die anderen Diagnosekriterien für eine HLH und der klinische Kontext berücksichtigt werden.

Weitere Diagnosen, die zu Ferritinkonzentrationen $> 50\,000 \mu\text{g/l}$ führen können, sind unter anderem:

- adulte Form des Morbus Still, Abgrenzung zu HLH/MAS fließend
- Nierenversagen (Nierenersatzverfahren oder glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 20 \text{ ml/Minute}$)
- schwerer Leberzellschaden (akut oder chronisch, ALT/AST $> 500 \text{ U/l}$)
- schwere Infektionen
- hämatologische Malignome
- Multiorganversagen anderer Genese

Eine HLH präsentiert sich typischerweise mit Fieber und klinischer/laborchemischer Multi-Organbeteiligung. Wie bereits aus den Diagnosekriterien ersichtlich, sind Blutbildung,

Tab. 9.32.1: Diagnostische Kriterien der hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH), analog zu den Kriterien der pädiatrischen HLH-Study Group der *Histiocyte Society*. Bei Grunderkrankungen mit eigenständiger starker inflammatorischer Aktivierung ist der dynamische Abfall der Zellzahlen im Blutbild und nicht ein Absolutwert entscheidend. Hier finden sich besonders hohe Ferritinkonzentrationen und es gilt ein höherer Fibrinogengrenzwert (< 250 mg/dl).

* Ein Ferritinwert von > 10 000 µg/l hat eine Spezifität von 96 % für die Diagnose einer HLH (gilt im Kontext pädiatrischer Kollektive bei angeborener HLH: bei Erwachsenen und erworbener HLH Spezifität deutlich geringer).

** Weitere Hinweise zur Unterstützung der Diagnose sind mittelgradig vermehrte Zellzahl im Liquor und/oder erhöhtes Eiweiß im Liquor, neurologische Symptome, sowie erhöhte Transaminasen, erhöhter Bilirubinspiegel oder erhöhte Laktatdehydrogenase im Serum.

*** Hämophagozytose ist nicht *per se* beweisend für das Vorliegen einer HLH. Auch ist der Nachweis der Hämophagozytose für die Diagnose nicht notwendig, wenn bereits ausreichende Kriterien erfüllt sind.

Kategorie	Kriterium	Anmerkung
Klinische Symptome/ Laborveränderungen** (5 von 8 Kriterien sollen erfüllt sein)	■ Fieber	
	■ Splenomegalie	
	■ Zytopenie ≥ 2 Zellreihen	■ Hämoglobin < 9 g/dl (< 12 g/dl bei Neugeborenen < 4 Wochen) ■ Thrombozyten < 10 ⁵ /µl ■ Neutrophile Granulozyten < 1000/µl
	■ Hypertriglyceridämie und/oder Hypofibrinogenämie	■ Triglyceride (nüchtern) ≥ 3 mmol/l (265 mg/dl) ■ Fibrinogen < 150 mg/dl
	■ Ferritin erhöht*	■ Ferritin ≥ 500 µg/l
	■ Löslicher CD25 (= sIL-2R, löslicher IL-2 Rezeptor) erhöht	■ sCD25 ≥ 2400 kU/l
	■ NK Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar	
	■ Hämophagozytose*** in Knochenmark, Liquor oder Lymphknoten	

Gerinnungssystem, Leber und Milz besonders häufig betroffene Organsysteme. Grundsätzlich können jedoch auch das zentrale Nervensystem, Nieren, Herz, Haut oder das respiratorische System beeinträchtigt sein. Bei Erwachsenen werden folgende klinische Symptome besonders häufig beobachtet:

- Fieber (96 %)
- Splenomegalie (69 %)
- Hepatomegalie (67 %)

Die weitere klinische Präsentation hängt von der zugrundeliegenden Erkrankung ab, die zur Manifestation der HLH geführt hat.

Therapie

Grundsätzlich ist, soweit möglich, eine Therapie der als Trigger für die HLH verantwortlichen Grunderkrankung zu initiieren. Dies kann einerseits bereits auch schon für die The-

rapie der HLH ausreichend sein, andererseits ist bei unkontrollierter Grunderkrankung eine langfristige Kontrolle des HLH nur schwer zu erreichen.

Im Gegensatz zu den hereditären Formen des HLH in pädiatrischen Kohorten existiert keine standardisierte Therapie für die erworbenen Formen im Erwachsenenalter, da einerseits eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen zugrunde liegen kann, andererseits das Krankheitsbild der HLH verschieden stark ausgeprägt oder der Verlauf sehr variabel ist. Die Therapie der erworbenen Formen im Erwachsenenalter orientiert sich allerdings zumindest teilweise an den Schemata, die für die hereditären Formen etabliert wurden.

Die auf dem HLH-94 Protokoll basierende Therapie der HLH besteht aus acht Wochen Induktionstherapie mit Etoposid (VP-16) und Dexamethason (sowie bei Beteiligung des zentralen Nervensystems intrathekaler Therapie mit Methotrexat).

Etoposid (VP-16) wird dabei bei Erwachsenen in einer Dosis von 100–150 mg/m² verabreicht. In den ersten zwei Wochen zweimal pro Woche, dann in den Wochen 3–8 einmal pro Woche. Bei Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ist eine Dosisreduktion um 25–75 % angezeigt. Ein mögliches Dosierungsschema für Dexamethason intravenös oder oral besteht in einer schrittweisen Reduktion über ebenfalls 8 Wochen:

Woche 1 und 2:	10 mg/m ² täglich
Woche 3 und 4:	5 mg/m ² täglich
Woche 5 und 6:	2,5 mg/m ² täglich
Woche 7:	1,25 mg/m ² täglich
Woche 8 und 9:	Ausschleichen und Absetzen

Für eine HLH/MAS wird im Regelfall kein Schema analog zum HLH-94 Protokoll eingesetzt, sondern hochdosiertes Methylprednisolon. Gegebenenfalls sind bei fehlendem Ansprechen Cyclosporin oder Anakinra als Optionen zu diskutieren.

Auch verschiedene Chemotherapie-Protokolle wie z. B. CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) wurden in kleineren Studien in der Therapie der adulten HLH eingesetzt. Weitere Substanzen, die als Monotherapien oder in Kombination in der Therapie der HLH eingesetzt werden, umfassen zusätzlich je nach klinischer Konstellation intravenöse Immunglobuline, Rituximab, Tocilizumab, Alemtuzumab und Ruxolitinib. Dabei werden z. B. bei EBV-induzierter HLH Kombinationen aus Cyclosporin, intravenösen Immunglobulinen und Rituximab bevorzugt, während bei Malignom-induzierter HLH neben Cyclosporin und intravenösen Immunglobulinen die Chemotherapie des zugrundeliegenden Malignoms im Vordergrund steht.

Zur systematischen Sammlung von Patientenfällen mit HLH im Erwachsenenalter wurde am Universitätsklinikum Jena eine Registerdatenbank etabliert, über die auch klinische Rückfragen erfolgen können: <http://www.hlh-registry.org/hlh-register-fuer-erwachsene/>

Literatur

Henter JI, Aricò M, Egeler RM et al. *HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society.* Med Pediatr Oncol 1997; 28: 342–347.

Henter JI, Horne A, Arico M et al. *HLH-2004: Diagnostik and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.* Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 124–131.

- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A et al. *Adult haemophagocytic syndrome*. Lancet 2014; 383: 1503–1516.
- Schram AM, Campigotto F, Mullally A et al. *Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population*. Blood 2015; 125: 1548–1552.
- La Rosée P. *Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015: 190–196.

Stoffwechselerkrankungen

Stoffwechselerkrankungen

10.1	Übersicht: Angeborene Stoffwechselkrankheiten	891
10.2	Phenylketonurie	893
10.3	Maternale Phenylketonurie	894
10.4	Lysosomale Speicherkrankheiten	895
10.5	Harnstoffzyklusdefekte	899
10.6	Galaktosämie	905
10.7	Glykogenosen	906
10.8	Hereditäre Fruktoseintoleranz	915
10.9	Ahornsirupkrankheit	916
10.10	Fettstoffwechselstörungen	918
10.11	Porphyrien	931
10.12	Organoazidurien	945
10.13	Alkaptonurie	949
10.14	Angeborene Störungen der Fettsäureoxidation	950
10.15	Notfallmanagement der Stoffwechsellentgleisung bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten	954

10.1 Übersicht: Angeborene Stoffwechselkrankheiten

Definition

Angeborene Stoffwechselkrankheiten sind meist monogenetische Enzymmangelkrankheiten mit unterschiedlicher Pathogenese.

Ätiologie/Pathogenese

Für die Phenylketonurie (PKU) und andere Störungen im Aminosäurestoffwechsel (inklusive Harnstoffzyklusdefekte und Homocystinurie) lassen sich die klinischen Symptome auf eine **Intoxikation** mit niedermolekularen Substanzen des Intermediärstoffwechsels (z. B. organische Säuren, Ammoniak) zurückführen. Diese verursachen akute oder chronische Störungen und Schädigungen des Zentralnervensystems.

Bei den lysosomalen Speicherkrankheiten können, den unterschiedlichen genetischen Enzymdefekten entsprechend, verschiedene Makromoleküle (z. B. Glukosylceramid bei Morbus Gaucher, Globotriaosylceramid bei Morbus Fabry, unterschiedliche Mukopolysaccharide bei den verschiedenen Mukopolysaccharidosen, Glykogen beim Morbus Pompe) in den Lysosomen der Zellen nur teilweise enzymatisch abgebaut werden. Es kommt zur zunehmenden **Speicherung** dieser teilabgebauten Makromoleküle über Jahre und Jahrzehnte

Stoffwechselerkrankungen

in verschiedenen Geweben und, je nach Ort und Stärke der Ausprägung des Enzymdefekts, in unterschiedlichem Alter zu verschiedenen organspezifischen Symptomen wie Hepatosplenomegalie, Speicherphänomenen im Knochenmark, Kardiomyopathie, Niereninsuffizienz, Skelettveränderungen und zerebralen Leukodystrophien.

Bei der Glykogenose Typ I (GSD I) ist der **Energiestoffwechsel** gestört: In der Nüchternphase kommt es frühzeitig zu Hypoglykämien in Kombination mit einer Hyperlaktatämie.

Häufigkeit

Die kumulative Inzidenz aller angeborenen Stoffwechselerkrankungen wird auf ca. 1:2000 geschätzt. Im deutschen Sprachraum gibt es etwa 50 000 Patienten. Durch die Fortschritte der Therapie in den letzten Jahren erreichen die Patienten zunehmend das Erwachsenenalter. Internistisch von Bedeutung sind Phenylketonurie, maternale Phenylketonurie, lysosomale Speicherkrankheiten (Morbus Gaucher, Morbus Fabry), Harnstoffzyklusdefekte, Glykogenose Typ I (von Gierke) und Galaktosämie. Die Gruppe der Patienten mit Phenylketonurie (Inzidenz 1:7000) ist zahlenmäßig am größten, es gibt etwa 6000 erwachsene Patienten.

Therapieprinzipien

Bei verschiedenen Erkrankungen darf die kontinuierliche Behandlung auch im Erwachsenenalter niemals unterbrochen werden, da anderenfalls die Gefahr einer akuten und eventuell lebensbedrohlichen Verschlechterung des klinischen Zustandes besteht. Dies gilt für einige Störungen im Stoffwechsel der Aminosäuren, der organischen Säuren, der Ammoniakentgiftung, für Speicherkrankheiten unter einer Enzymersatztherapie und für die Glykogenose Typ I.

Für eine weitere Gruppe von Krankheiten führt das Fortlassen der laufenden Behandlung nicht unmittelbar zu akuten klinischen Veränderungen, jedoch können mit der Zeit langsam progrediente Organschäden auftreten. In diese Gruppe sind die Phenylketonurie, die Homocystinurie und bedingt auch die Galaktosämie einzuordnen.

In einer dritten Gruppe handelt es sich um Frauen mit einer Stoffwechselerkrankung während einer Schwangerschaft. Prototyp ist die sogenannte maternale Phenylketonurie, d. h. Schwangerschaften bei Frauen mit Phenylketonurie. Hier besteht die zwingende Notwendigkeit einer äußerst sorgfältigen Diätbehandlung während der Schwangerschaft, um teratogene Effekte und Schäden am Gehirn des Ungeborenen zu vermeiden.

10.2 Phenylketonurie

Definition

Bei der Phenylketonurie (PKU) handelt es sich um die häufigste autosomal rezessiv vererbte Störung im Stoffwechsel der Aminosäuren. Nach aktuellen Daten aus dem Neugeborenen-Screening hat sie in Deutschland eine Inzidenz von ca. 1:7000.

Ätiologie/Pathogenese

Ursache der Phenylketonurie ist ein Aktivitätsmangel der hepatischen Phenylalanin-Hydroxylase (PAH). Es sind fast 500 verschiedene Mutationen im PAH-Gen beschrieben, bei den meisten Patienten mit PAH-Mangel liegt eine Compound-Heterozygotie vor.

Klinik

Unbehandelt, zu spät oder unzureichend behandelt führt die Phenylketonurie zu einer schweren und irreversiblen Hirnschädigung mit Imbezilität. Erwachsene Patienten aus der Zeit vor Einführung des Screenings sind heute schwer bis schwerst behindert mit einer Vielfalt von neurologischen Symptomen. Durch Screening frühzeitig erkannte und adäquat diätetisch behandelte Patienten entwickeln sich körperlich und geistig völlig normal. Erwachsene Patienten, welche die Diät beenden, können neuropsychologische und neurologische Störungen entwickeln.

Therapie

Prinzip der Behandlung und Therapieziel: Die Behandlung besteht in einer Phenylalanin-armen Diät, mit Supplementation des Eiweißbedarfs durch synthetische, bilanzierte, Phenylalanin-freie Aminosäuremischungen. Diese strikte diätetische Therapie muss in den ersten 2 Lebenswochen begonnen werden und soll lebenslang fortgeführt werden. Mit steigendem Lebensalter ist eine Lockerung der Diät möglich. Jenseits der Adoleszenz sollten die Blutphenylalanin-Spiegel unterhalb von 10 mg/dl (600 μ mol/l) liegen. Das bedeutet, dass die Behandlung auch im Erwachsenenalter mit der Spezialdiät weitergeführt werden muss. Sollten die Spiegel an der empfohlenen Obergrenze oder darüber liegen, so ist nicht mit akuten neurotoxischen Symptomen zu rechnen, es gibt aber deutliche Hinweise für eine chronische Toxizität hoher Phenylalaninspiegel.

Diätetische Therapie: Die Phenylalaninzufuhr über die Nahrung ist stark zu begrenzen. Je nach individueller Toleranz können pro Tag mit der Nahrung nicht mehr als 500–600 mg Phenylalanin zugeführt werden, was einer Eiweißmenge von 10–12 g entspricht. Diese extrem eiweißarme Ernährung ist nur unter Verwendung spezieller eiweißarmer Grundnahrungsmittel (eiweißarmes Brot, Nudeln etc.) zu erreichen. Zur Deckung des Eiweißbedarfs muss täglich eine synthetische Phenylalanin-freie Aminosäuremischung zugeführt werden. Die Menge der zugeführten Phenylalanin-freien Aminosäuremischung richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten und der Menge an zugeführtem natürlichem Eiweiß (z. B. bei einem Körpergewicht von 80 kg und einem Gesamteiweißbedarf von 0,8 g/kg Körpergewicht bei Einnahme von 10 g natürlichem Eiweiß: 54 g synthetisches Eiweiß/Tag). Solche Aminosäuremischungen enthalten außer Phenylalanin sämtliche be-

nötigten essentiellen und nicht-essentiellen Aminosäuren, darüber hinaus notwendige Mineralstoffe und Vitamine, welche aufgrund der stark eingeschränkten Verwendung von natürlichen Nahrungsmitteln ebenfalls in bilanzierter Weise dem Patienten zugeführt werden müssen (siehe auch Kap. 11.3).

Medikamentöse Therapie: Im Falle einer BH₄-Responsivität (positiver Kuvan®-Test), kann Tetrahydrobiopterin (Kuvan®, enthält Sapropterin als Kofaktor der Phenylalaninhydroxylase) in pharmakologischen Dosen (5–20 mg/kg Körpergewicht pro Tag) p.o. gegeben werden. Zur Durchführung des Kuvan®-Tests müssen stabile Phenylalanin-Werte über mindestens drei Wochen erreicht werden. Die Ausgangskonzentration von Phenylalanin wird nach Erreichen stabiler Messwerte bestimmt. Kuvan® wird nach Bestimmung des Ausgangswertes in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht eine Woche lang eingenommen. 24 Stunden und 7 Tage nach Kuvangabe wird der Phenylalaninwert erneut bestimmt. Kommt es zu einer Reduktion des Phenylalaninwertes um 30 % im Vergleich zum Ausgangswert, so ist der Kuvan®-Test positiv. Hierdurch erhöht sich die Phenylalanintoleranz und die Diät kann gelockert, in Einzelfällen sogar beendet werden.

Literatur

Scala I, Concolino D, Della Casa R et al. *Long-term follow-up of patients with phenylketonuria treated with tetrahydrobiopterin: a seven years experience.* Orphanet J Rare Dis 2015; 10: 14.

Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB et al. *The Kuvan® Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER) Multinational observational study: baseline and 1-year data in phenylketonuria patients responsive to sapropterin.* JIMD Rep 2015; 23: 35–43.

10.3 Maternale Phenylketonurie

Definition

Hohe Phenylalaninkonzentrationen bei Frauen mit Phenylketonurie während der Schwangerschaft (maternale Phenylketonurie) haben eine teratogene Wirkung und sind mit einem spezifischen Missbildungs-Syndrom des Neugeborenen assoziiert.

Klinik

Dieses Missbildungs-Syndrom umfasst Gesichtsdysmorphien (ähnlich dem fetalen Alkoholsyndrom) und Mikrozephalie; später machen sich bei mehr als 90 % dieser Kinder Entwicklungsverzögerung, Lernbehinderung und intellektuelle Defizite bemerkbar. Auch die Inzidenz von kongenitalen Herzfehlern und anderen Malformationen ist erhöht.

Therapie

Eine Prävention dieser embryofetalen Schädigung ist durch eine strikte Stoffwechselkontrolle der Mutter vor und während der Schwangerschaft möglich. Die Phenylalaninwerte im Plasma der Mutter sollen bereits präkonzeptionell und für die gesamte Schwangerschaft bis zur Entbindung in einem Bereich zwischen 2–6 mg/dl (120–360 µmol/l) liegen.

Diätetische Therapie: Die diätetische, strikt Phenylalanin- und eiweißarme Therapie muss genau eingehalten werden. Es ist ein Diätplan aufzustellen, der ausgehend von der individuellen Phenylalanintoleranz die notwendige Zufuhr von synthetischen Aminosäuremischungen festlegt (siehe auch Kap. 11.3).

- Die Eiweißzufuhr aus natürlichem und synthetischem Eiweiß soll im 1. Trimenon bei 1,1 g/kg Körpergewicht liegen.
- Im 2. und 3. Trimenon soll die Gesamt-Eiweißzufuhr auf 1,3–1,4 g/kg Körpergewicht gesteigert werden.
- Die Energiezufuhr sollte im 1. Trimenon 30–35 kcal/kg Körpergewicht und im 2. und 3. Trimenon 35–40 kcal/kg Körpergewicht betragen.

Die für Schwangere einsetzbaren Aminosäuremischungen sind mit Mineralstoffen, Vitaminen und Spurenelementen angereichert, so dass eine zusätzliche Substitution von Eisen, Folsäure, Jod, Vitamin B₁₂ und Selen im Regelfall nicht erforderlich ist.

Literatur

- Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M et al. *Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries*. Mol Genet Metab 2010; 99: 109–115.
- Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S et al. *Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach*. Mol Genet Metab 2016; 118: 72–83.

10.4 Lysosomale Speicherkrankheiten

I. Morbus Gaucher

Definition und Pathophysiologie

Der Morbus Gaucher ist eine häufige lysosomale Speicherkrankheit. Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Sphingolipidose, die durch den genetischen Defekt der β -Glukocerebrosidase verursacht wird und zur Speicherung von Glucocerebrosid in Makrophagen von Milz, Leber und Knochenmark (Gaucher-Zellen) sowie gelegentlich in der Lunge führt.

Klinik und Verlauf

Es werden 3 Verlaufsformen unterschieden:

- Typ 1, chronisch-viszeral: Häufigste Verlaufsform (90 %), die durch Hepatosplenomegalie, hämatologische Veränderungen und Knochenbefall, nicht jedoch durch neurologische Symptome gekennzeichnet ist.
- Typ 2, akut-neuronopathisch (1–2 %): Diese seltene Verlaufsform kommt nur bei Kindern vor und führt innerhalb von 3 Jahren zum Tode.
- Typ 3; chronisch-neuronopathisch (8–10 %): Zusätzlich zu den viszeralen Veränderungen weisen diese Patienten eine zerebrale Beteiligung in Form einer horizontalen

supranukleären Blickparese und einer meist leichten mentalen Retardierung mit Verhaltensauffälligkeiten, Choreoathetosen und Krampfanfällen auf.

Unbehandelt nimmt die Erkrankung einen chronisch progredienten Verlauf. Patienten mit Morbus Gaucher sind vor allem durch Blutungskomplikationen, Milzrupturen und Infektionen gefährdet. Die schwersten und sehr schmerzhaften Knochen- und Gelenkveränderungen mit fieberhaften Knocheninfarkten und Hüftkopfnekrosen führen häufig zu frühzeitiger Immobilität. Die primär neuronopathischen Verlaufsformen verlaufen oft progredient und lassen sich therapeutisch nur schwer beeinflussen.

Befunde

Typische Befunde sind:

- Hepatosplenomegalie
- Leistungsminderung und rasche Erschöpfbarkeit
- Anämie
- Thrombozytopenie mit vermehrter Blutungsneigung
- Knochenmarkinfiltration im MRT

Labordiagnostisch sind die Aktivitäten des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), saurer Phosphatase sowie das Ferritin im Serum fast immer deutlich erhöht. Fast pathognomonisch ist die massive Erhöhung der Chitotriosidase-Aktivität im Plasma um das 100- bis 1000-fache der Norm.

Therapie

Standardtherapie ist die Durchführung einer Enzyersatztherapie durch die intravenöse Gabe von Imiglucerase (Cerezyme®) oder Velaglucerase (Vpriv®) alle 2 Wochen als Infusion über 1–2 Stunden. Die Dosierung der Therapie muss individuell erfolgen:

- Hohe Dosis (60 E/kg Körpergewicht alle zwei Wochen i.v.): Schwerer Skelettbefall und/oder Skelettkomplikationen (Knochenkrisen, pathologische Frakturen, Osteonekrosen), massive Hepatosplenomegalie, Panzytopenie; auch bei pulmonaler Hypertonie oder Leberzirrhose wird eine hohe Dosis empfohlen.
- Mittlere Dosierung (30 bis 40 E/kg Körpergewicht alle zwei Wochen i.v.): Deutliche Hepatosplenomegalie/Panzytopenie und weniger schwerer Skelettbefall ohne Knochenkomplikationen.
- Niedrige Dosis (20 E/kg Körpergewicht alle zwei Wochen i.v.): Hepatosplenomegalie mit Zeichen des Hypersplenismus, kein wesentlicher Knochenmark- und Skelettbefall, keine Knochenkomplikationen.
- Erhaltungstherapie mit niedrigeren Dosierungen (15–20 E/kg Körpergewicht alle 2 Wochen i.v.) ist, bei stabilem Status, individuell möglich.

Die Enzyersatztherapie ist sicher und hat nur selten Nebenwirkungen, typisch ist ein milder Gewichtszuwachs unter Therapie. Die Wirksamkeit der Therapie und die notwendige Dosierung dieser sehr teuren Enzyersatztherapie muss durch ein regelmäßiges Therapiemonitoring (Symptome, Klinik, Abdomen-Sonographie, MRT des Knochens, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Bestimmung der Chitotriosidase-Aktivität) in einem erfah-

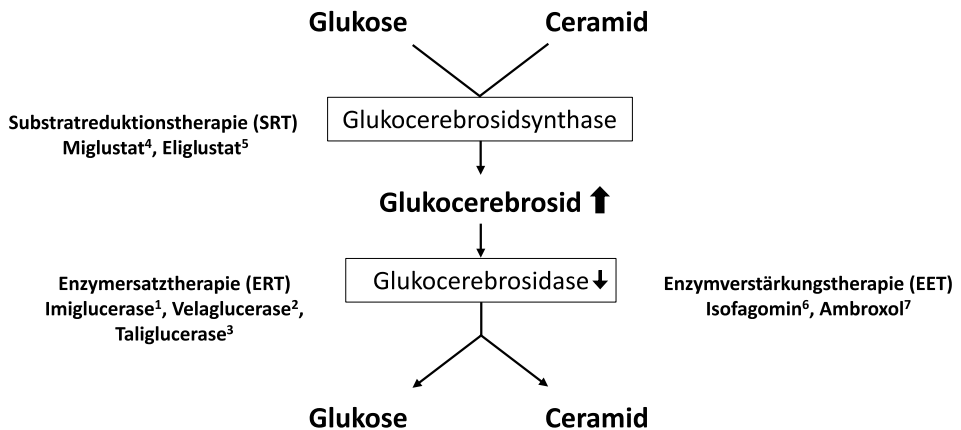


Abb. 10.4.1: Therapieoptionen bei Morbus Gaucher. Erläuterungen: ¹ intravenös, Zulassung seit 1991 (Aglucerase/Imiglucerase); ² intravenös, Zulassung seit 2010; ³ intravenös, Zulassung seit 2012 in USA und Israel; ⁴ peroral, für milde/moderate Verläufe, wenn ERT nicht möglich ist; ⁵ peroral, Zulassung in 2015; ⁶ nur in vitro-Daten, keine Daten beim Menschen; ⁷ peroral, Pilotstudie in 2012.

renen Zentrum überwacht werden. Alternativ kann eine Substratreduktionstherapie mit Eliglustat (Cerdelga®) (1–)2 × 84 mg/Tag p.o. durchgeführt werden (siehe auch Abb. 10.4.1). Eliglustat ist ein Ceramidanalogen und spezifischer Inhibitor der Glukocerebrosidsynthese. Da über das CYP2D6-System metabolisiert wird und Medikamenteninteraktionen auftreten können, wird eine vorherige Bestimmung der Pharmakogenetik empfohlen. Eliglustat wirkt auf hämatologische, viszerale und ossäre Parameter in vergleichbarem Maße wie die oben genannten Enzymersatztherapien. Da noch Daten zur Schwangerschaft fehlen, sollten Patienten mit Eliglustat eine konsequente Kontrazeption durchführen. Miglustat (Zavesca®), die erste orale Therapie zur Behandlung von Morbus Gaucher, wird heute fast nicht mehr bei eingesetzt. Dieser Iminozucker führt zu einer reversiblen Hemmung der Glukocerebrosidsynthese. Die Wirkung ist mäßig, häufig treten Durchfälle, klinisch signifikanter Gewichtsverlust, feinschlägiger Tremor sowie eine Polyneuropathie auf.

II. Morbus Fabry

Definition und Pathophysiologie

Morbus Fabry ist eine lysosomale Speicherkrankheit, welche durch das X-chromosomal vererbte Fehlen des Enzyms α -Galaktosidase A charakterisiert ist. Es kommt zur Speicherung von Globotriaosylceramid (GB₃, auch GL₃) in nahezu allen Geweben und zu unterschiedlich ausgeprägter Störung verschiedener Organfunktionen.

Klinik

Typische Symptome des Morbus Fabry sind anfallsartig bereits ab der Kindheit auftretende brennende Schmerzen in den Füßen und Händen (Akroparästhesien). Angiokeratome sind die typischen und diagnostisch wegweisenden Hautveränderungen. Charakteristisch sind eine Cornea verticillata, Hypo- oder Anhidrose, Tinnitus, unspezifische gastro-

intestinale Beschwerden, progrediente Herzklappenveränderungen (Mitralklappeninsuffizienz), hypertrophe Kardiomyopathie, Schlaganfälle bei jungen Patienten und Proteinurie als Zeichen einer renalen Beteiligung. Die chronische Niereninsuffizienz stellt die häufigste Todesursache der Patienten mit Morbus Fabry dar. Unbehandelt liegt die Lebenserwartung bei ca. 50–55 Jahren.

Diagnose

Die Diagnose wird bei männlichen Patienten durch die Bestimmung der erniedrigten Aktivität der α -Galaktosidase A in Lymphozyten gestellt. Frauen sind nicht nur Konduktorinnen, sondern können selbst auch Krankheitssymptome aufweisen, hier ist die Diagnose molekulargenetisch zu stellen. Da die Krankheit X-chromosomal-rezessiv übertragen wird, ist die Erhebung eines Stammbaums besonders wichtig.

Therapie

Seit 2001 sind zwei Präparate zur intravenösen Enzymersatztherapie zugelassen. Alle 2 Wochen erfolgt die Infusion des fehlenden Enzyms in einer fixen Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht für das Präparat Agalsidase alfa (Replagal®) bzw. 1,0 mg/kg Körpergewicht für das Präparat Agalsidase beta (Fabrazyme®). Die Indikation für die Einleitung einer lebenslangen Enzymersatztherapie ist unstrittig bei symptomatischen männlichen Patienten und/oder nachweisbarer Organbeteiligung (z. B. Proteinurie, Kardiomyopathie, Zustand nach Apoplex). Durch die Therapie kann eine deutliche Reduktion der Schmerzen und eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden. Die Lebenserwartung ist im Vergleich zu unbehandelten Kohorten verbessert. Die Progression des chronischen Nierenversagens und der Kardiomyopathie kann aufgehalten werden. Inwieweit bereits eingetretene Organveränderungen reversibel sind, kann bisher nicht sicher beurteilt werden. Geeignete klinische Parameter oder Laborparameter zum Monitoring der Therapie sind bisher nicht vorhanden. Die Indikation für den Beginn einer Enzymersatztherapie bei Frauen ist individuell zu stellen.

Vergleichende Wirksamkeitsstudien zwischen beiden zugelassenen Präparaten fehlen bisher. Bei beiden Präparaten treten leichte bis mäßige Infusionsreaktionen insbesondere in den ersten Monaten der Therapie auf. Beim Auftreten einer Infusionsreaktion ist die Infusion zu unterbrechen. Je nach Schweregrad müssen die Symptome mit Kortikoiden (z. B. Solu-Decortin H® 250 mg i.v.) und Antihistaminika, z. B. Clemastin (z. B. Tavegil® 2 mg i.v.) sowie Ranitidin (z. B. Ranitidin-ratiopharm®) 50 mg i.v. therapiert werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion fortgeführt werden. Nach dem ersten Auftreten einer Infusionsreaktion sollte in den folgenden 4–6 Monaten die Enzymersatztherapie unter einer prophylaktischen Gabe von Kortikoiden und/oder Antihistaminika durchgeführt werden. Nach einigen Monaten ist mit einer Toleranzentwicklung zu rechnen, so dass ein Auslassversuch der Prophylaxe gerechtfertigt ist.

III. Andere lysosomale Speicherkrankheiten

Für die Mukopolysaccharidosen Morbus Pfaundler-Hurler (Typ I), Morbus Hunter (Typ II), Morbus Morquio (Typ IV) sowie Morbus Maroteaux-Lamy (Typ VI), die Sphingolipidose Morbus Niemann-Pick Typ B, den Morbus Niemann-Pick Typ C sowie die α -Man-

nosidose sind im Rahmen des *Orphan Drug Act* in der Europäischen Union inzwischen Enzymersatzpräparate oder andere medikamentöse Therapien verfügbar, die eine heterogene klinische Wirksamkeit aufweisen. Die Ausweitung des Neugeborenen-Screenings sowie eine bessere Früherkennung dieser seltenen Krankheiten sollen die Prognose dieser Patienten verbessern. Die Glykogenose Typ II (Morbus Pompe) ist unter dem Kapitel Glykogenosen (siehe Kapitel 10.7) besprochen.

Literatur

- Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C et al. *Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe*. Eur J Intern Med 2017; 37: 25–32.
- de Fost M, Hollak CE, Groener JE et al. *Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis*. Blood 2006; 108: 830–835.
- vom Dahl S, Niederau C, Häussinger D. *Loss of vision in Gaucher's disease and its reversal by enzyme-replacement therapy*. N Engl J Med 1998; 338: 1471–1472.
- Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M et al. *Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of the literature*. Genet Med 2017; 19: 275–282.
- El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP et al. *Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease*. Cochrane Database Syst Rev 2016; 7: CD006663.
- Beck M, Hughes D, Kampmann C et al. *Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis*. Mol Genet Metab Rep 2015; 3: 21–27.

10.5 Harnstoffzyklusdefekte

Definition

Genetisch bedingte Defekte sind bei jedem der 5 Schritte des Harnstoffzyklus bekannt.

Ätiologie/Pathogenese

Der Harnstoffzyklus dient zur Elimination von Ammonium und Bikarbonat sowie zur Produktion von Arginin. Ist einer der Schritte defekt, kommt es zu einer Anhäufung von Ammoniak sowie der jeweiligen Substrate; darüberhinaus ist Arginin – abgesehen vom Arginase-mangel – eine essentielle Aminosäure. Zu einer Hyperammonämie kommt es, wenn die Stickstoffbelastung durch Ernährung und Katabolismus der körpereigenen Proteine und Nukleinbasen, oder durch Bildung von Ammoniak durch Darmbakterien die Kapazität der Ammoniakfixierung durch Harnstoff- und Glutaminsynthese überschreitet. Die kumulative Häufigkeit beträgt ca. 1:8000. Der häufigste Enzymdefekt ist der Ornithintranscarbamylase-Mangel (OTC-Mangel). Mit Ausnahme des X-chromosomal vererbten OTC-Mangels werden alle anderen Störungen autosomal-rezessiv vererbt (siehe Tabelle 10.5.1).

Stoffwechselerkrankungen

Tab. 10.5.1: Defekte von Enzymen und Transportproteinen der Harnstoffsynthese. Modifiziert nach Müller-Marbach et al. Z Gastroenterol 2011; 49: 1535–1542. Abkürzungen: Gln, Glutamin; Ala, Alanin; Arg, Arginin.

Bezeichnung, Synonym und defizientes Enzym/Transportprotein	Labor	Besonderheiten
N-Acetylglutamatsynthetase (NAGS)-Mangel	Gln und Ala erhöht, Orotsäure im Urin normal	Autosomal-rezessiv, sehr selten, meist schwerer Verlauf
Carbamoylphosphatsynthetase (CPS)-I-Mangel	Gln und Ala erhöht, Citrullin, Arg niedrig, Orotsäure im Urin normal	Autosomal-rezessiv, meist schwerer Verlauf
Ornithintranscarbamylase (OTC)-Mangel	Gln und Ala erhöht, Citrullin, Arg niedrig, Orotsäure im Urin stark erhöht	X-chromosomal, häufigster Defekt, variable Ausprägung bei Frauen (Lyonisierungseffekt)
Citrullinämie Typ I (Argininosuccinatsynthetase-Mangel)	Citrullin stark erhöht, Arg niedrig, Orotsäure im Urin erhöht	Autosomal-rezessiv
Argininbernsteinsäure-Krankheit (Argininosuccinatlase-Defekt)	Citrullin erhöht, Arginin niedrig, Argininbernsteinsäure im Urin erhöht, Orotsäure im Urin erhöht	Autosomal-rezessiv
Arginase-Mangel, Hyperargininämie	Arginin erhöht, Orotsäure im Urin erhöht	Autosomal-rezessiv, oft milde Hyperammonämie
Citrin-Defizienz, Citrullinämie Typ II (mitochondrialer Aspartat-Glutamat-Transporter)	Citrullin stark erhöht, Orotsäure im Urin erhöht	Autosomal-rezessiv
HHH-Syndrom: Hyperammonämie + Hyperornithinämie + Homocitrullinämie (mitochondrialer Ornithintransporter, ORNT1)	Ornithin stark erhöht, Homocitrullin im Urin erhöht, Orotsäure im Urin erhöht	Autosomal-rezessiv
Glutaminsynthetase-Mangel	Gln stark erniedrigt	Wenige Fälle, Tod als Säugling oder frühes Kindesalter

Symptome/Klinik

Die Patienten werden überwiegend im Kindesalter symptomatisch, es kommt aber auch nicht selten zu Erstmanifestationen im Erwachsenenalter. Mögliche Erstsymptome sind rezidivierende Episoden einer unspezifischen Enzephalopathie, Anfälle und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. Fokal-neurologische Symptome wie Hemiparese, Aphasie oder Ataxie können vorkommen, auch psychiatrische Symptome wie Agitiertheit, Verhaltensauffälligkeiten und Verwirrtheit. Ein erhöhter Proteinmetabolismus kann postpartal zu einer Erstmanifestation eines OTC-Mangels führen, welcher als Wochenbettpsychose fehlgedeutet werden kann. Die akute Dekompensation, die durch Eiweißbelastung, Infektionen oder Medikamente (häufig Valproat) ausgelöst werden kann, kann ohne Therapie letal verlaufen. Als Folge von hyperammonämischen Entgleisungen im Kindesalter können schwere und irreversible Hirnschädigungen auftreten. Insbesondere das Gehirn von

Säuglingen und Kleinkindern wird durch hyperammonämische Krisen schwer geschädigt. Erwachsene Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten, welche sich bereits im Kindesalter manifestiert haben, weisen daher häufig schwere geistige Retardierungen auf.

Diagnose

Entscheidend für die Diagnose ist der Nachweis eines erhöhten Ammoniakspiegels (Normbereich 10–55 $\mu\text{mol/l}$ oder 20–90 $\mu\text{g/dl}$).

Hyperammonämien sind eine wichtige Differentialdiagnose von unklaren Enzephalopathien und Komazuständen in jedem Lebensalter (siehe Tabelle 10.5.2).

Tab. 10.5.2: Differentialdiagnose der Hyperammonämie. Modifiziert nach Müller-Marbach *et al.* Z Gastroenterol 2011; 49: 1535-1542.

■ Akutes Leberversagen
■ Dekompensierte Leberzirrhose
■ Fortgeschrittene Metastasenleber
■ Postoperativ nach umfangreicher Leberteilesektion
■ Primäre Harnstoffzyklusdefekte (siehe Tab. 10.5.1)
■ Transportdefekte von Metaboliten des Harnstoffzyklus (Citrin-Defizienz, HHH-Syndrom, lysinurische Proteinintoleranz, siehe Tab. 10.5.1)
■ Fettsäureoxidationsstörungen (siehe Kapitel 10.14)
■ Organoazidopathien (Methylmalonazidurie, Propionazidämie, Isovalerialazidämie, Glutarazidurie Typ 1, siehe Kapitel 10.12)
■ Sekundäre Ursachen (Valproat-Therapie, Chemotherapie mit 5-FU)

Bei Verdacht auf eine primäre Störung der Harnstoffsynthese erfolgt die Differenzierung mittels charakteristischer Plasmaamino-säureprofile und der Orotsäurebestimmung im Urin. Weiterführende Untersuchungen sind der Allopurinolbelastungstest mit dem Nachweis erhöhter Orotsäureausscheidung über 24 Stunden im Urin nach Allopurinolgabe, die Messung der Enzymaktivität in Fibroblasten oder in der Leberbiopsie sowie molekulargenetische Analysen.

Therapie

Die Basis der langfristigen Behandlung bildet eine Diät mit berechneter und kontrollierter Limitierung der Einnahme von natürlichem Protein und Ergänzung durch begrenzte Mengen essentieller Aminosäuren bis zu einer Gesamtproteinaufnahme von 0,8 g/kg Körpergewicht/Tag. Arginin wird substituiert. Wenn erforderlich, kann durch Natriumbenzoat (oral oder i.v.) und Natriumphénylbutyrat (nur oral, Ammonaps® oder Pheburane®) eine Ausscheidung von Stickstoff über alternative Stoffwechselwege erreicht werden. Voraussetzung ist aber eine erhaltene Nierenfunktion, da weiterhin eine renale Exkretion der Stickstoff-Metaboliten erfolgen muss.

Diät und Dosierungen der Dauer-Medikation:

- Proteinarme Ernährung mit Zusatz eines Gemisches von essentiellen Aminosäuren (z. B. UCD3-Advanta®), insgesamt ca. 0,8 g Protein/kg Körpergewicht/Tag.
- Citrullin *per os*, ca. 200 mg/kg Körpergewicht/Tag (nicht bei Citrullinämie und Argininbernsteinsäure-Krankheit),

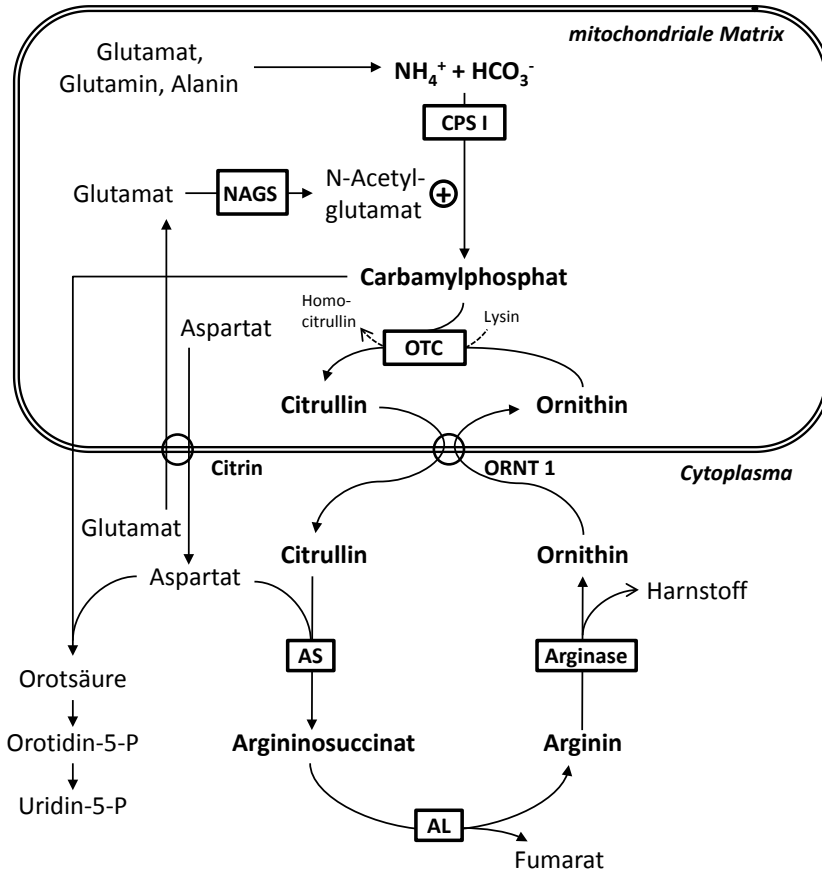


Abb. 10.5.1: Schema des Harnstoffzyklus. Die Reaktionen finden sowohl im Mitochondrium als auch im Cytosol statt. Bei Harnstoffzyklusdefekten (außer beim NAGS- und CPS-Mangel) akkumuliert mitochondriales Carbamylphosphat, das in das Cytosol gelangt. Aus Carbamylphosphat und Aspartat wird Carbamylaspartat gebildet, aus dem nach Wasserabspaltung und Oxidation Orotsäure entsteht. Allopurinol hemmt den Abbau von Orotsäure und kann zur Diagnostik von Harnstoffzyklusdefekten eingesetzt werden (Allopurinol-Test). Citrin-Defizienz führt zur Citrullinämie Typ II durch verminderte Aspartatbereitstellung für die Argininosuccinat-Synthetase. ORNT 1-Defizienz führt zu Hyperornithinämie, Hyperammonämie und Homocitrullinurie ("HHH-Syndrom"). Abkürzungen: N-Acetylglutamatsynthetase (NAGS); Carbamylphosphat-Synthetase (CPS); Ornithintranscarbamylase (OTC); Argininosuccinat-Synthetase (AS); Argininosuccinat-Lyase (AL); Ornithin-Citrullin-Antiporter (ORNT 1); mitochondrialer Aspartat-Glutamat-Carrier (Citrin).

- Arginin p.o., ca. 210 mg/kg Körpergewicht/Tag – zur Substitution fehlender Metabolite und Proteinbiosynthese, nicht bei Arginase-mangel.
- Natriumbenzoat p.o., ca. 250 mg/kg Körpergewicht/Tag und/oder
- Natriumphénylbutyrat (Ammonaps® oder Pheburane®) p.o., ca. 250 mg/kg Körpergewicht/Tag. Dabei ist zu beachten, dass 1g Pheburane nur ca. 500 mg vom Wirkstoff

Natriumphenylbutyrat enthält, bei Ammonaps enthält hingegen 1g Präparat auch 1g Wirkstoff. Bei der Umstellung von Ammonaps auf Pheburane muss daher die doppelte Dosis Pheburane eingenommen werden.

Durch eine frühzeitige Lebertransplantation kann der Stoffwechseldefekt korrigiert werden.

Notfalltherapie

Während interkurrenter Erkrankungen (Inappetenz, fieberhafte Erkrankungen, Durchfall, Erbrechen) kann es, aufgrund einer Anhäufung toxischer Metabolite in einer katabolen Stoffwechselbilanz, zu Stoffwechsellentgleisungen mit Stoffwechselkrisen kommen.

Die Notfalltherapie umfasst (Details siehe Kap. 10.15):

- Vermeidung weiterer Stickstoffbelastung für den Harnstoffzyklus (Stopp der Proteinzufuhr, Reduktion der endogenen Proteinbelastung durch Vermeidung oder Behandlung einer Katabolie)
- Substitution fehlender Metabolite des Harnstoffzyklus durch Argininsubstitution
- Eliminierung von Ammoniak (Medikamente, extrakorporale Entgiftung, Nutzung alternativer Wege)
- Unterstützung des mitochondrialen Stoffwechsels mit Carnitin
- Unterstützung der renalen NH_4^+ -Ausscheidung (Glukose 10 % i.v., gegebenenfalls Furosemid)

Bei schweren Stoffwechsellentgleisungen muss die Behandlung stationär erfolgen, bei leichteren Erkrankungen kann eine ambulante Behandlung zu Hause durchgeführt werden.

Ambulant:

Proteinzufuhr stoppen, ausreichend Flüssigkeit (Wasser, Tee) mit vielen Kohlenhydraten, vorzugsweise Maltodextrin (Maltodextrin 6, Maltodextrin 19 oder Dextroneonat) in 25 %-iger Konzentration, ca. 2000 ml pro Tag. Nahrungsaufbau nach spätestens 24–48 Stunden: einen Tag halbe Menge natürlichen Proteins, einen Tag 3/4, dann gesamte Tagesmenge. Die Therapie mit Arginin oder Citrullin, Natriumbenzoat und/oder Natriumphenylbutyrat (Ammonaps® oder Pheburane®) wird unverändert fortgeführt.

Stationär:

Bei OTC-Mangel, Citrullinämie, Argininbernsteinsäure-Krankheit

- Stopp der Eiweißzufuhr, auch der essentiellen Aminosäuren
- Glukose 10 %, 100 (bis 200) ml/Stunde i.v., Blutzucker zwischen 80–140 mg/dl anstreben, wenn möglich Glukose-Infusion zusammen mit Insulin (ca. 0,05 E/kg Körpergewicht/Stunde) geben, um Energiezufuhr und -utilisation zu steigern
- Gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydratationszustand und Serumelektrolyten
- Statt Citrullin, welches nicht i.v. gegeben werden kann, intravenöse Behandlung mit 2 ml/kg Körpergewicht einer 1-molaren Argininhydrochlorid-Lösung über 24 Stunden (4 ml/kg Körpergewicht/24 Stunden i.v., davon 2 ml/kg Körpergewicht in den ersten 2 Stunden, die restlichen 2 ml/kg Körpergewicht in den nächsten 22 Stunden, nicht bei Arginase-Mangel)

Stoffwechselerkrankungen

- Natriumbenzoat 250 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden i.v.
- Natriumphenylbutyrat (Ammonaps, Pheburane) p.o., bis 250 mg/kg Körpergewicht/Tag
- Gegebenenfalls Carnitinsubstitution (100 mg/kg Körpergewicht/Tag) aufgrund von Carnitinverlust durch Bildung von Benzoylcarnitin nach Natriumbenzoat-Therapie
- Extrarenale Entgiftung (Hämodiafiltration, Hämodialyse) bei Ammoniakspiegeln > 500 $\mu\text{mol/l}$ (> 850 $\mu\text{g/dl}$)

Arginase-Mangel (Hyperargininämie)

Beim Arginase-Mangel ist kein Arginin zu verabreichen, da dies bereits aufgrund des Enzymdefektes akkumuliert. Die restliche Therapie ist gleich wie bei den anderen Harnstoffzyklusdefekten. Als Besonderheit können beim Arginase-Mangel evtl. gewaschene Erythrozyten im Sinne einer Enzyersatztherapie transfundiert werden, da diese klinisch relevante Mengen an Arginase enthalten.

Glutaminsynthetase-Defizienz

Inzwischen wurden weltweit 3 Fälle einer kongenitalen Glutaminsynthetase-Defizienz beschrieben, welche zu schweren zerebralen Missbildungen und Hautmissbildungen führt. Die Betroffenen versterben bereits meist im Neugeborenenalter, lediglich ein Patient wurde 2 Jahre alt.

Literatur

- Schlune A, vom Dahl S, Häussinger D et al. *Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature*. *Amino Acids* 2015; 47: 1751–1762.
- Häberle J. *Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders*. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536: 101–108.
- Müller-Marbach AM, Keitel V, Göbel T et al. *Das klinische Spektrum von Harnstoffzyklusdefekten im Erwachsenenalter*. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1535–1542.
- Häberle J, Görg B, Rutsch F et al. *Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations*. *N Engl J Med* 2005; 353: 1926–1933.
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A et al. *Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders*. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 32.
- Pausch J, Rasenack J, Häussinger D, Gerok W. *Hepatic carbamoyl phosphate metabolism. Role of cytosolic and mitochondrial carbamoyl phosphate in de novo pyrimidine synthesis*. *Eur J Biochem* 1985; 150: 189–194.

10.6 Galaktosämie

Definition

Der klassischen Galaktosämie liegt ein Aktivitätsmangel des Enzyms Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) zugrunde.

Ätiologie/Pathogenese

Die Galaktosämie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung und kommt mit einer Inzidenz von 1:40 000 vor. Man schätzt, dass es im deutschen Sprachraum etwa 300 erwachsene Patienten mit Galaktosämie gibt. Die Krankheit wird im gesetzlichen Neugeborenen-Screening diagnostiziert, so dass alle erwachsenen Patienten Transitionspatienten sind.

Symptome/Klinik

Die Anhäufung toxischer Metabolite des Galaktoseabbaus (insbesondere Galaktose-1-Phosphat und Galaktitol) führt bei einem gestillten oder mit einer Säuglingsmilch ernährten Neugeborenen bereits in den ersten Lebenstagen zu einem akut-toxischen Krankheitsbild mit erheblicher Leberfunktionsstörung und Kataraktbildung (Trias der Galaktosämie: Leberzirrhose, Katarakt, geistige Retardierung). Die sofortige Unterbrechung jeglicher Galaktosezufuhr bei klinischem Verdacht wirkt lebensrettend und führt zu einem raschen Rückgang aller Symptome. Mit strikter Galaktoserestriktion kann ein normales Gedeihen und Wachstum der Kinder und Jugendlichen erzielt werden.

Krankheitsfolgen, welche sich trotz extrem strenger Galaktoserestriktion langfristig bei Erwachsenen entwickeln können, sind zentralnervöse Schäden (Störungen der Sprachentwicklung, geistige Behinderung, Ataxie) und Verhaltensauffälligkeiten mit Zurückgezogenheit, Scheu und geringem Selbstwertgefühl. Bei ca. 80 % der Frauen wird eine Ovarialinsuffizienz (hypergonadotroper Hypogonadismus) beobachtet. Die versehentliche Aufnahme größerer Mengen von Galaktose kann im Erwachsenenalter zu einer akuten intestinalen Symptomatik und Leberfunktionsstörungen führen.

Therapie

Auch im Erwachsenenalter muss eine vollständig laktosefreie und galaktosearme Diät eingehalten werden. Hierbei ist vor allem eine diätetische Kontrolle der Laktosezufuhr (Disaccharid aus Glukose und Galaktose, die über eine β -1,4-glykosidische Bindung verbunden sind) wichtig. Als Obergrenze wird eine Zufuhr von maximal 300–500 mg freier und β -glykosidisch gebundener Galaktose pro Tag angesehen. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird Galaktose in α -glykosidischer Bindung (z. B. Raffinose und Stachyose in Früchten und Gemüse) nicht signifikant enteral resorbiert und kann daher unbeschränkt verzehrt werden. Als Ersatz von Milch und Milchprodukten kommt Sojamilch in Frage. Diese ist auch als Calciumquelle geeignet. Die Zufuhr von Calcium, Fluor, Jod, Zink, Vitamin D und anderen Vitaminen sollte regelmäßig überprüft werden. Eventuell ist deren Supplementierung sinnvoll.

Unabhängig vom Galaktosegehalt der Nahrung wird auch endogen Galaktose aus Glykoproteinen und Galaktolipiden gebildet. Die endogene Galaktoseproduktion umfasst beim

Erwachsenen etwa 1000–2000 mg/Tag und liegt damit höher als die in einer Nahrung mit strenger Galaktoserestriktion enthaltene Menge von ca. 300–500 mg Galaktose/Tag. Diese Relation ist bei der Bewertung von Galaktosequellen in der Nahrung oder z. B. dem Laktosegehalt von Medikamenten zu berücksichtigen.

Untersuchungen des Hormonstatus sind bei Frauen erforderlich, bei den meisten Frauen ist eine Hormonersatztherapie durchzuführen. Es ist auf eine generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe zu achten.

Kontrolle der diätetischen Einstellung

Die Messung von Galaktose-1-Phosphat in Erythrozyten gibt einen Hinweis auf die Qualität der diätetischen Einstellung. Der Galaktose-1-Phosphatgehalt in Erythrozyten sollte unter 5 mg/dl liegen (Normwert 0–0,3 mg/dl, erreichbarer Wert bei Patienten mit Galaktosämie unter Galaktoserestriktion ab dem 2. Lebensjahr ca. 2–4 mg/dl). Die Kontrollen der Diäteeinstellung über Messung des Galaktose-1-Phosphatgehaltes in Erythrozyten und der Galaktitol-Ausscheidung im Urin sollten 1–2 × pro Jahr erfolgen. Alle 3 Jahre sollte eine Osteodensitometrie durchgeführt werden, um eine Osteopenie/Osteoporose frühzeitig zu erkennen und einem Progress vorzubeugen.

10.7 Glykogenosen

Leberglykogenosen sind genetisch bedingte Krankheiten mit Speicherung von Glykogen in der Leber. Zu diesen gehören die Glykogenose (*glycogen storage disease*, GSD) Typ Ia (von Gierke), die Glykogenose Typ Ib, die Glykogenosen GSD III (Cori), IV (Andersen), Typ VI (Hers) und die Glykogenose Typ IX. Bei der Glykogenose Typ II und der Glykogenose Typ V (McArdle) handelt es sich um metabolische Myopathien mit Speicherung von Glykogen in der Muskulatur, ebenso bei der Glykogenose Typ VII (Tarui). Von den Leberglykogenosen und Muskelglykogenosen sollen im deutschen Sprachraum im Erwachsenenalter etwa je 200–300 Patienten betroffen sein.

I. Glykogenspeicherkrankheit Typ Ia/Ib (GSD Ia = von Gierke)

Definition und Pathophysiologie

Den autosomal-rezessiv vererbten Glykogenosen Typ Ia und Ib (Inzidenz 1:40 000 bis 1:100 000) liegen genetische Defekte im Enzymsystem der Glukose-6-Phosphatase zugrunde. Dies führt dazu, dass die endogene Freisetzung von Glukose durch Glykogenolyse oder Glukoneogenese blockiert ist. Die Patienten sind zur Wahrung der Normoglykämie ausschließlich auf externe Kohlenhydratzufuhr angewiesen. Bleibt diese aus, kommt es zu Hypoglykämie und Laktatazidose. Die hepatische Speicherung des Glykogens führt zu Hepatomegalie. Von klinischer Bedeutung ist die Unterscheidung der GSD Ia (Defekt des Glukose-6-Phosphatase-Apoenzym) von der GSD Ib (Defekt der Glukose-6-Phosphat-Translokase). Bei letzterer liegt neben der metabolischen Problematik zusätzlich eine gravierende Störung der Granulozyten in Zahl und Funktion vor, was zu einer ausgeprägten Infektneigung führt.

Klinik und Befunde

Hauptsymptome sind Hepatomegalie und Nüchtern-Hypoglykämien, immer in Verbindung mit einer Laktazidämie. Lebensgefährliche Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten < 20 mg/dl und ausgeprägter Laktatazidose können schon nach Nüchternphasen von 3–4 Stunden Dauer auftreten. Regelmäßig findet sich eine Hyperlipidämie, insbesondere eine Hypertriglyceridämie, sowie eine Hyperurikämie. Die Hyperurikämie ist Folge hoher Laktatspiegel, welche die renale Harnsäureausscheidung kompetitiv hemmen. Die Serumtransaminasen können leicht erhöht sein. Die geistige Funktion der Patienten ist normal.

Zeichen einer chronisch schlechten Stoffwechseleinstellung sind vermehrte Gicht und Nierensteine. Mit dem Alter zunehmende Spätkomplikationen, die möglicherweise auch bei guter Stoffwechselkontrolle nicht vermieden werden können, sind die Glykogenose-assoziierte Nephropathie (ähnlich der diabetischen Nephropathie), Leberadenome, Anämie, Osteopenie, polyzystische Ovarien und pulmonale Hypertonie.

Therapie

Therapieprinzip: Die Therapie ist ausschließlich diätetisch, eine medikamentöse Therapie besteht nicht. Das Prinzip besteht darin, dass tagsüber durch eine Kohlenhydrat-bilanzierete Diät mit regelmäßigen Mahlzeiten in 2–4 Stunden Intervallen ein ausreichend hoher Blutglukosespiegel aufrechterhalten wird. Nachts wird dieser durch die kontinuierliche Zufuhr von Kohlenhydraten in Form einer Maltodextrin-Lösung über eine nasogastrale Sonde in den Magen auf permanent hohem Niveau (70–100 mg/dl) gehalten. Auf diese Weise lässt sich durch konstante Vermeidung einer Hypoglykämie eine erhöhte Laktatproduktion unterbinden, was für einen optimalen Behandlungserfolg (normales Wachstum, normale Pubertätsentwicklung, Vermeidung von Osteopenie, Leberadenomen, Nephropathie) von großer Bedeutung ist.

Praxis der diätetischen Therapie: Die erforderliche Menge an Glukose orientiert sich an der endogenen Glukoseproduktionsrate. Diese beträgt beim gesunden Erwachsenen ca. 2,5–4 mg/kg/Minute. Der individuelle Kohlenhydratbedarf zur Erreichung einer Euglykämie wird mit Hilfe von Blutzuckertagesprofilen ermittelt.

Insgesamt sollten Kohlenhydrate 60–65 % der Nahrungsenergie ausmachen, Proteine 10–15 % und Fette 20–30 %. Die Nahrung soll Fruktose- und Galaktose-arm sein (da diese Zucker zur vermehrten Laktatproduktion führen können), damit frei von Saccharose und annähernd frei von Laktose. Die Patienten benötigen aufgrund der geforderten Einschränkung von Milch, Obst und Gemüse in der Nahrung die Substitution von Calcium, Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen in Form von Mineralstoff- und Multivitaminpräparaten.

Die Patienten nehmen tagsüber häufige, nach Kohlenhydrat-Menge berechnete Mahlzeiten zu sich, die z. B. Brot, Reis oder Nudeln enthalten. Nachts erhalten die Patienten eine definierte Menge an Glukosepolymer (Maltodextrin) über eine Magentropfinfusion. Die notwendige Dosierung richtet sich nach den physiologischen Erfordernissen und der Kontrolle der berechneten Therapie durch engmaschige Blutzuckerprofile.

Stoffwechselerkrankungen

Tab. 10.7.1: Charakteristika und Einteilung der Glykogenosen.

Typ	Enzymdefekt	Betroffenes Gewebe	Glykogen im betroffenen Organ	Hauptsymptome
Ia (von Gierke)	Glukose-6-Phosphatase	Leber, Niere, Intestinum	Menge erhöht, Struktur normal	Hepatomegalie, Hypoglykämie, Laktatazidose, Hyperlipidämie
Ib	Glukose-6-Phosphat-Translokase	Leber, Niere, Leukozyten	Menge erhöht, Struktur normal	Zusätzlich zu Ia: Neutropenie, rezidivierende Infekte, entzündliche Darmerkrankung („Crohn-like-Disease“)
II (Pompe)	α -1,4-Glukosidase (lysosomal)	Alle Organe	Menge stark erhöht, Struktur normal	Infantile Form: Kardiomyopathie, Hypotonie Adulte Formen: Myopathie
III (Cori)	Amylo-1,6-Glukosidase (Debranching Enzym)	Leber und Muskulatur	Menge erhöht, kurze äußere Zweige	Hepatomegalie, Hypoglykämie, Myopathie
IV (Andersen)	Amylo-(1,4)-(1,6)-Transglukosidase (Branching Enzym)	Leber, Milz	Menge erhöht, sehr lange äußere Zweige	Hepatosplenomegalie, Leberzirrhose
V (McArdle)	Phosphorylase	Muskulatur	Menge leicht erhöht, Struktur normal	Myopathie, rasche muskuläre Ermüdbarkeit
VI (Hers)	Phosphorylase	Leber	Menge erhöht	Hepatomegalie, Hypoglykämie
VII (Tarui)	Phosphofruktokinase	Muskulatur	Menge erhöht, Struktur normal	Myopathie, rasche muskuläre Ermüdbarkeit
IX	Phosphorylase-Kinase (verschiedene Unterformen)	Leber, Muskulatur, Erythrozyten, Leukozyten	Menge erhöht, Struktur normal	Hepatomegalie, Hypoglykämie
0	Glykogen-Synthase	Leber	Menge erniedrigt, spärliche, vereinzelt α -Ketten	Hypoglykämie
Fanconi-Bickel	GLUT-2 (Glukose-Transporter 2)	Leber, Niere	Menge erhöht	Hepatomegalie, Rachitis, Hypoglykämie, Tubulopathie

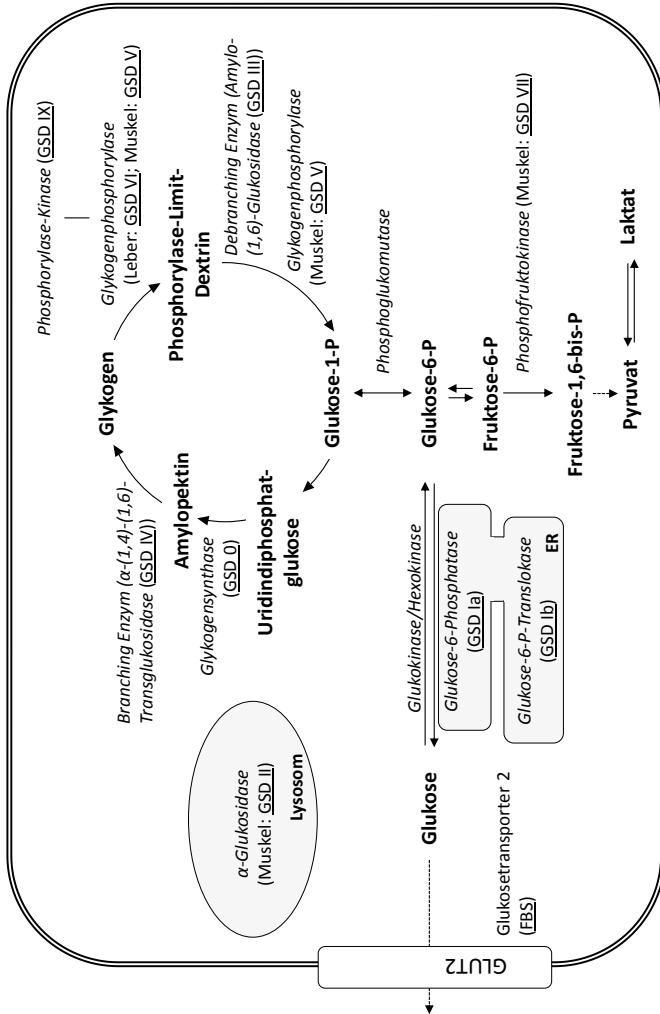


Abb. 10.7.1: Glykogen- und Glukosestoffwechsel in Leber und Muskulatur sowie Zuordnung der Glykogenosen (GSD, glycogen storage disease) zu den jeweiligen Enzymdefekten. Glykogen kommt in hohen Mengen in Leber und Muskulatur vor. Glykogenosen entstehen durch Defekte der Glykogensynthese, Glykogenolyse, Glukosegenese sowie der Glykolyse; diese sind stark vereinfacht dargestellt. Die Glykogenose Typ 0 (Glykogensynthase-Defizienz) führt zu vermindertem Glykogengehalt, wird aber formal den Glykogenosen zugerechnet. Die Glykogenose Typ X (Phosphoglyceratmutase-Defizienz), die Glykogenose Typ XI (LDH-Defizienz), die Glykogenose Typ XII (Aldolase-Defizienz) sowie die Glykogenose Typ XIII (Enolase-Defizienz) sind nicht dargestellt, da sie extrem selten sind. Die Glukose-6-Phosphatase ist ein Membranprotein des endoplasmatischen Retikulums (ER), das zusammen mit der Glukose-6-Phosphat Translokase einen Proteinkomplex bildet, dessen Defizienz für die GSD Typ Ia und Ib verantwortlich ist. Die GSD Typ II, der Morbus Pompe, ist eine lysosomale Speicherkrankheit. Die GSD VIII wurde in der Vergangenheit als eigene Entität betrachtet, sie wird aber inzwischen der GSD VI bzw. der GSD IXa zugeordnet. Die Defizienz des Glukosetransporters 2 (GLUT2), das Fanconi-Bickel-Syndrom (FBS), früher GSD Typ XI, führt zu sekundärer Glykogenspeicherung in der Leber, zählt aber im engeren Sinne nicht zu den Glykogenosen.

Alternativ zur Magentropfinfusion kann ungekochte Maisstärke (Mondamin®) in einer Dosis von 1,75–2,5 g/kg Körpergewicht (pro Einnahme) zur Nacht eingesetzt werden, diese bewirkt konstante Blutzuckerwerte für 5–6 Stunden. Hierzu müssen die Patienten allerdings mindestens einmal in der Nacht aufstehen, um frisch zubereitete Maisstärke zu sich zu nehmen.

Notfalltherapie und parenterale Therapie

Die Therapie einer schweren Hypoglykämie ist eine rasche intravenöse Glukosezufuhr, eine Glukagoninjektion ist nicht wirksam. Wenn enteral keine Kohlenhydrate aufgenommen werden können, muss unter regelmäßiger Blutzuckerkontrolle 10 %-ige Glukoselösung intravenös in einer Dosierung von initial mindestens 10 g Glukose/Stunde, d. h. 100 ml Glukose 10 % pro Stunde gegeben werden. Die Dosierung ist entsprechend der Blutzuckerwerte anzupassen.

Therapieziele und Monitoring

Folgende Parameter der Stoffwechseleinstellung sind anzustreben:

- Glukose präprandial: > 70 mg/dl
- Laktat im Blut: < 2,0 mmol/l
- Laktat im 12-Stunden-Urin: < 0,6 mmol/l, < 0,06 mol/mol Kreatinin
bzw. 80–100 mg/Tag
- Harnsäure im Plasma: hochnormaler Bereich (5,5–6,5 mg/dl)
- Triglyceride im Plasma: < 250 mg/dl
- BMI (*body mass index*): 22–28 kg/m²

Diese Parameter sind alle 6–12 Monate in einem Stoffwechselzentrum zu überprüfen. Ergänzend werden Mikroalbuminurie und Retentionswerte im Serum bestimmt sowie eine Sonographie der Leber (Lebergröße, Leberadenome, Einblutungen, maligne Transformation) durchgeführt. Alle 3 Jahre sollte eine Osteodensitometrie durchgeführt werden.

Ergänzende medikamentöse Therapie

Für die Nephropathie bei der GSD I ergibt sich aufgrund der Parallelen zur diabetischen Nephropathie der Ansatz für eine Therapie mit ACE-Hemmern, eventuell bereits bei Normotension, sicher aber bei Hypertension. Die Behandlung der Hyperurikämie, die trotz guter Stoffwechseleinstellung häufig bestehen bleibt, erfolgt mit Allopurinol in üblicher Dosierung. Ist eine ausreichende Senkung der Triglyceride nicht erreichbar, muss gegebenenfalls ein Fibrat eingesetzt werden. Zur Kontrazeption sind unter Berücksichtigung von Überlegungen zur Pathogenese von Leberadenomen und hinsichtlich der bestehenden Hyperlipidämie äthylerte Östrogene kontraindiziert. Gegen die Anwendung von Kontrazeptiva, die ausschließlich niedrigdosierte Gestagene enthalten („Minipille“, 3-Monats-Depotspritze, implantierbarer Gestagenstab) oder gegen eine gestagenhaltige Intrauterin-Spirale bestehen keine Bedenken.

Wegen des geringen Calciumgehaltes einer nahezu milchfreien Ernährung sollte eine Calciumsubstitution (500–1000 mg täglich) durchgeführt werden, am günstigsten in Form eines Präparates, welches auch die notwendigen wasserlöslichen Vitamine und Mineralstoffe in bilanzierter Form enthält (z. B. Seravit®, AdVit®).

Lebertransplantation

Bei Verdacht auf eine maligne Transformation von Leberadenomen ist die orthotope Lebertransplantation indiziert. Durch sie wird gleichzeitig der Stoffwechseldefekt, der fast ausschließlich in der Leber zum Tragen kommt, korrigiert. Bei einer terminalen Nierensuffizienz ist eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation zu erwägen.

II. Glykogenose Typ Ib (GSD Ib)

Es besteht zusätzlich zur metabolischen Problematik, die der der Glykogenose Typ Ia ähnelt, infolge einer Neutropenie (meist $< 500/\mu\text{l}$) und einer schweren Funktionsstörung der Neutrophilen eine starke Neigung zu bakteriellen Infektionen. Dies erfordert meist die intermittierende oder kontinuierliche Behandlung mit Granulozyten-stimulierendem Faktor (G-CSF). Dosis-limitierend bei der Anwendung von G-CSF sind häufig akute Knöchelschmerzen. Ferner kommt es bei diesen Patienten zu einer dem Morbus Crohn ähnlichen entzündlichen Erkrankung von Dünn- und Dickdarm, bei der sich auch Stenosen ausbilden können. Diese „Crohn-like-Disease“ spricht ebenfalls auf eine Therapie mit G-CSF an. Im Gegensatz zum echten Morbus Crohn hilft eine immunsuppressive Therapie nicht und sollte nicht erfolgen.

III. Glykogenose Typ II (Morbus Pompe)

Definition und Pathophysiologie

Der autosomal-rezessive Defekt des lysosomalen Enzyms saure Maltase (α -Glucosidase) führt zu einer Akkumulation von Glykogen in den Lysosomen aller Gewebe, insbesondere jedoch des Skelett- und Herzmuskels. Klinisch unterscheidet man eine infantile, eine juvenile und eine adulte Verlaufsform. Formal ist der Morbus Pompe eine Glykogenose und eine lysosomale Speicherkrankheit.

Diagnose

Patienten mit infantiler Verlaufsform werden klinisch im 2. bis 4. Lebensmonat mit progressiver Muskelschwäche und Kardiomegalie auffällig. Der Verlauf ist in der Regel rasch progredient und führte bisher innerhalb des 1. Lebensjahres zum Tode durch Aspirationspneumonie oder Herzversagen. Bei der juvenilen Form tritt im Kindesalter eine progrediente Myopathie mit Betonung der proximalen Extremitäten-, Rumpf- und Atemmuskulatur auf. Es liegt keine kardiale Beteiligung vor. Die fortschreitende Myopathie führte bisher in der 2. oder 3. Lebensdekade zum Tode. Patienten mit adulter Form werden in der 3. oder 4. Lebensdekade mit einer Myopathie im Bereich des Becken- und Schultergürtels, der Atemmuskulatur und der paravertebralen Muskulatur auffällig. Im Verlauf kann eine ausgeprägte körperliche Behinderung und gegebenenfalls eine Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung auftreten. Es besteht ferner ein erhöhtes Risiko für Aneurysmen der zerebralen Arterien. Der Verdacht auf einen Morbus Pompe ergibt sich durch den Nachweis einer Myopathie mit intralysosomalem und freiem Glykogen in der Muskelbiopsie. Die Diagnosestellung erfolgt durch Bestimmung der Enzymaktivität der sauren Maltase in Lymphozyten.

Therapie

Seit 2006 ist eine Enzymersatztherapie (Alglucosidase- α , Myozyme®) zugelassen. Die chronische Gabe (20–40 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen i.v.) führt zu einer verlängerten Lebenserwartung. Trotz Behandlung versterben die Betroffenen noch im Kindesalter. Bei Erwachsenen bessert sich die schwere muskuläre Schwäche.

IV. Glykogenose Typ III (Cori)

Die Amylo-1,6-Glukosidase („Debranching Enzym“) spaltet α -1,6-glykosidische Bindungen von Glykogenseitenketten und überträgt die entstehenden Glukoseoligomere in α -1,6-glykosidischer Bindung auf die gerade Glykogenkette. Der homozygote Mangel des Enzyms führt zur Akkumulation von Glykogenresten mit kurzer Seitenkette (sogenannte Grenzextrine), die für die Gewebeschädigung (Hepatitis, Myopathie) im Krankheitsverlauf verantwortlich sind. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. Klinisch wird eine generalisierte (Typ IIIa) von einer hepatischen Form (Typ IIIb) unterschieden. Die sehr seltenen Subtypen IIIc und IIId betreffen die Glukosidase- bzw. Transferasefunktion der Amylo-1,6-Glukosidase. Patienten mit generalisierter Form fallen im Säuglingsalter durch Hypoglykämie, Hepatomegalie, Wachstumsretardierung und Muskelschwäche auf. Die Hypoglykämien nehmen im Lauf der Kindheit ab und treten im Erwachsenenalter nur bei wenigen Patienten auf. Die chronische Hepatitis kann im Verlauf zur Leberzirrhose führen. Leberadenome treten bei 10 % der Patienten auf. Die begleitende Myopathie bessert sich bei einem Teil der Patienten bis zum jungen Erwachsenenalter. Die in der Regel vorliegende Kardiomyopathie wird nur bei einem kleinen Teil der Patienten symptomatisch. Bei Patienten mit Typ IIIb fehlt die myopathische Manifestation. Die Diagnose wird durch Bestimmung der Enzymaktivität in Leukozyten gestellt. Die Therapie der Erkrankung besteht in häufigen kohlenhydratreichen Mahlzeiten und gegebenenfalls nächtlicher Applikation von Maltodextrin mittels nasogastraler Sonde (siehe Glykogenose Typ I). Eine spezifische Therapie der Hepatomegalie und der Myopathie existiert nicht. Regelmäßige hepatologische und kardiologische Kontrolluntersuchungen dienen der frühzeitigen Erfassung von Spätkomplikationen.

V. Glykogenose Typ IV (Andersen)

Die Amylo-(1,4)-(1,6)-Transglukosidase („Branching Enzym“) bildet bei der Glykogensynthese α -1,4-glykosidische Bindungen zum Aufbau der Glykogenseitenketten. Der homozygote Mangel des Enzyms führt zur Synthese von langen, wenig verzweigten Glykogenketten. Patienten mit klassischer Glykogenose Typ IV weisen durch das strukturell veränderte Glykogen im Säuglingsalter eine rasch progrediente Hepatopathie mit Ausbildung einer Leberzirrhose auf. Hypoglykämien treten auf, wenn bereits eine Leberzirrhose vorliegt. Im Alter von 4–5 Jahren ist in der Regel eine Lebertransplantation erforderlich. Sehr selten liegt eine nicht-progrediente Hepatitis mit Hepatomegalie vor, die sich bis zum Erwachsenenalter bessert. Weiterhin tritt sehr selten eine neuromuskuläre Form mit Myopathie und Kardiomyopathie auf, die in der Regel im Kleinkindesalter letal verläuft. Bei der sehr seltenen Manifestation im Erwachsenenalter liegt eine neurologische Multisystemerkrankung mit Myopathie, Motoneuronenerkrankung, Sensibilitätsstörungen und gegebenenfalls Demenz vor, die aufgrund des histologischen Befundes als „adult polyglucosan

body disease“ bezeichnet wird. Die Diagnose wird histologisch (Leber, Muskel) und durch Bestimmung der Enzymaktivität in Leukozyten gestellt. Die Therapie besteht in häufigen kohlenhydratreichen Mahlzeiten. Die Lebertransplantation stellt die einzige effektive Therapie der Glykogenose Typ IV dar.

VI. Glykogenose Typ V (McArdle)

Der Glykogenose Typ V liegt ein homozygoter Defekt der muskulären Glykogenphosphorylase zugrunde. Dies führt zu reduzierter Bereitstellung von Glukose aus Muskelglykogen bei schwerer Muskularbeit. Klinisch besteht ein belastungsabhängiger Muskelschmerz und Krämpfe sowie Schwäche der belasteten Muskulatur. Nach kurzen Ruhepausen besteht eine leicht gesteigerte Belastungstoleranz („second wind Phänomen“). Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer belastungsabhängigen Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie. Die Creatinkinase ist, in der Regel, in Ruhe erhöht. Zur Diagnosestellung werden Belastungstests (nicht-ischämischer Unterarmbelastungstest, Ergometrie) verwendet. Hierbei kommt es zu einem Abfall der Herzfrequenz ab der 7. Minute sowie durch vermehrten Abbau von Adenosinmonophosphat (AMP) zu einem Anstieg von Ammoniak und Harnsäure im Plasma. Der physiologische Laktatanstieg bleibt aus. Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt aus der Muskelbiopsie, diese ist jedoch aufgrund der hohen Prävalenz der Mutation p.R49X der Glykogenphosphorylase oft auch entbehrlich. Die Therapie umfasst das Vermeiden von anaerober Belastung. Die Zufuhr von peroraler Saccharose vor Belastung kann die Belastungstoleranz steigern.

VII. Glykogenose Typ VI (Hers)

Der sehr seltene autosomal-rezessive Defekt der hepatischen Glykogenphosphorylase führt zu verminderter Freisetzung von Glukose-1-Phosphat aus den 1,6-glykosidischen Bindungen des Glykogens. Klinisch bestehen im Säuglingsalter eine Hepatomegalie, Hypoglykämieeigung, Hyperlipidämie und Wachstumsretardierung. Die Lebergröße und Hypoglykämieeigung nehmen im Lauf der Kindheit ab. Im Erwachsenenalter ist die Lebergröße in der Regel normal. Die Diagnose wird enzymatisch aus Lebergewebe gestellt. Die Therapie besteht in häufigen kohlenhydratreichen Mahlzeiten.

VIII. Glykogenose Typ VII (Tarui-Krankheit)

Der Glykogenose Typ VII liegt ein homozygoter Defekt der muskulären Phosphofruktokinase zugrunde. Dieses Enzym der Glykolyse katalysiert die Bildung von Fruktose-6-Phosphat zu Fruktose-1,6-bisphosphat. Der Defekt führt zu einer reduzierten Glykolyse bei schwerer Muskularbeit. Klinisch besteht ein belastungsabhängiger Muskelschmerz und gegebenenfalls eine intermittierende Rhabdomyolyse. Oft liegt durch die verminderte Aktivität der erythrozytären Phosphofruktokinase eine kompensierte Hämolyse vor. Klinisch werden 2 Varianten unterschieden. Bei Manifestation im Erwachsenenalter ist das klinische Bild der Glykogenose Typ V ähnlich. Die Belastungstoleranz ist jedoch durch Glykolysedefekt und gleichzeitige Inhibierung der Lipolyse nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten schlechter. Bei Manifestation im Kleinkindesalter besteht neben der generalisierten Muskelschwäche oft eine Beteiligung anderer Organe mit zerebralen Krampfanfällen, kortikaler Blindheit, Corneatrübungen und Kardiomyopathie. Die Diagnosestellung erfolgt

immunhistochemisch aus der Muskelbiopsie und durch Bestimmung der Enzymaktivität aus Muskulatur, Erythrozyten oder Fibroblasten. Eine spezifische Therapie existiert nicht. Die symptomatische Therapie umfasst das Meiden von anaerober Belastung. Auch sollte die Zufuhr von Saccharose vor Belastungen vermieden werden.

IX. Glykogenose Typ IX

Die Phosphorylase-Kinase ist ein aus 4 Untereinheiten (α , β , γ und δ , mit jeweils 1–3 gewebespezifischen Isoformen, kodiert durch insgesamt 8 Gene) bestehendes Enzym, das die Phosphorylase aktiviert. In Abhängigkeit von der Mutation und dem klinischen Erscheinungsbild werden 6 verschiedene Subtypen unterschieden: X-chromosomale Leber-Phosphorylase-Kinase-Defizienz (Typ IXa), X-chromosomale kombinierte Leber- und Muskel-Phosphorylase-Kinase-Defizienz (Typ IXb), autosomale Leber-Phosphorylase-Kinase-Defizienz (Typ IXc), X-chromosomale Muskel-Phosphorylase-Kinase-Defizienz (Typ IXd), autosomale Muskel-Phosphorylase-Kinase-Defizienz (Typ IXe) und Herz-Phosphorylase-Kinase-Defizienz (Typ IXf, Vererbungsmodus noch unklar).

Die Diagnose wird enzymatisch aus dem betroffenen Gewebe gestellt. Bei nicht eindeutigem Ergebnis sollte eine molekulargenetische Diagnose angestrebt werden. Bei Leberbeteiligung besteht im Säuglingsalter eine Hepatomegalie mit erhöhten Transaminasen, Hyperlipidämie und Wachstumsretardierung. Eine Hypoglykämie neigung besteht in der Regel nur in der Kindheit und nach längeren Fastenperioden. Die mäßig erhöhten Transaminasen sind im Laufe der Kindheit teilweise rückläufig. Bei Vorliegen des Typ IXc besteht jedoch eine progrediente Lebererkrankung mit Entwicklung einer Leberzirrhose. Die Therapie besteht in häufigen kohlenhydratreichen Mahlzeiten. Im Erwachsenenalter ist eine symptomatische Therapie nur bei progredienter Lebererkrankung erforderlich. Bei myopathischen Verlaufsformen liegt ein klinisches Bild ähnlich dem Typ V vor. Eine spezifische Therapie existiert nicht.

X. Glykogenose Typ 0

Die Glykogensynthese verwendet UDP-Glukose für die Synthese von Amylopektin und ist ein Schlüsselenzym der Glykogensynthese. Ein autosomal-rezessiver Defekt des Enzyms führt zu Nüchternhypoglykämien und *reduziertem* Glykogengehalt der Leber. Die Patienten werden im Säuglings- und Kleinkindalter mit rezidivierenden Nüchternhypoglykämien und Entwicklungsverzögerung auffällig. Die Symptomatik ist in der Regel gering ausgeprägt. Die Diagnose wird durch Bestimmung der Enzymaktivität in Lebergewebe und Nachweis eines reduzierten Glykogengehalts in der Leberbiopsie gestellt. Eine molekulargenetische Diagnostik ist möglich. Die Therapie besteht in häufigen kohlenhydratreichen Mahlzeiten. Die Hypoglykämie neigung nimmt mit zunehmendem Alter ab.

XI. Fanconi-Bickel-Syndrom

Der Glukosetransporter GLUT2 ist ein bidirektionaler Carrier für Glukose und Galaktose, der in der basolateralen Membran von Hepatozyten, proximalen Nierentubuluszellen, Enterozyten und β -Zellen des Pankreas exprimiert wird. Die sehr seltene homozygote Mutation des GLUT2-Gens führt im Alter von 3–10 Monaten zu Nüchternhypoglykämien, postprandialen Hyperglykämien, Hepatomegalie mit Glykogenspeicherung, tubulärer Glyko-

genspeicherung und Funktionsstörung mit Glukosurie und Hypophosphatämie, intestinaler Glukose- und Galaktoseintoleranz mit Diarrhoe und Erbrechen sowie Wachstumsretardierung. Die Diagnose wird molekulargenetisch gestellt. Eine spezifische Therapie existiert nicht. Die symptomatische Therapie umfasst häufige Mahlzeiten mit komplexen Kohlenhydraten, gegebenenfalls eine nächtliche Kohlenhydratzufuhr mittels nasogastraler Sonde. Renale Verluste von Elektrolyten (z. B. Phosphat, Calcium) sollten ausgeglichen werden.

Literatur

Boers SJ, Visser G, Smit PG et al. *Liver transplantation in glycogen storage disease type I*. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 47.

Visser G, Rake JP, Labrune P et al. *Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type Ib – European Study on Glycogen Storage Disease Type I*. Eur J Pediatr 2002; 161: 120–123.

10.8 Hereditäre Fruktoseintoleranz

Die hereditäre Fruktoseintoleranz wird durch den homozygoten autosomal-rezessiven Defekt der Aldolase B verursacht. Dadurch kann das aus Fruktose gebildete Fruktose-1-Phosphat nicht ausreichend abgebaut werden. Die betroffenen Patienten werden in der Regel im Kleinkindesalter beim ersten Genuss von Früchten und Gemüse symptomatisch. Es sind aber auch Erstmanifestationen im Erwachsenenalter (z. B. nach fruktosehaltigen Infusionen) bekannt, die zum Leberversagen führen können. Im deutschen Sprachraum sind etwa 2000 erwachsene Patienten mit dieser Störung bekannt. Der fehlende Abbau von Fruktose-1-Phosphat führt durch Hemmung der Glukoneogenese zu Hypoglykämien und durch Depletion von Adenosintriphosphat (ATP) zur Hemmung der Proteinsynthese mit konsekutiver Zellschädigung, insbesondere von Hepatozyten und Nierentubuluszellen. Die betroffenen Patienten werden auffällig durch Übelkeit, Erbrechen, zerebrale Krampfanfälle, metabolische Azidose, erhöhte Transaminasen, Niereninsuffizienz, Gerinnungsstörungen und Schockzustände. Auffallend ist oft ein sehr gut erhaltener Zahnstatus. Unbehandelt führt die Erkrankung zum Leberversagen.

Diagnose

Die Diagnose wird molekulargenetisch aus genomischer DNA von Leukozyten gestellt. Kann der Nachweis einer Mutation nicht geführt werden, erfolgt die Diagnosestellung aus Lebergewebe durch Bestimmung der hepatischen Aktivität der Fruktose-1-phosphat-Aldolase B.

Therapie

Die Therapie erfolgt durch Eliminierung von Fruktose, Saccharose und Sorbit aus der Nahrung. Saccharose in der Nahrung sollte durch Glukose, Maltose und Stärke ersetzt werden. Die dadurch reduzierte Aufnahme von Vitaminen (vor allem Vitamin C und Folsäure) sollte durch ein Multivitaminpräparat (z. B. Seravit®, AdVit®) ausgeglichen werden. Die Therapie muss lebenslang erfolgen. Bei rechtzeitiger konsequenter Behandlung sind die

Patienten asymptomatisch und weisen keine Spätschäden auf. Schwangerschaften verlaufen bei guter Stoffwechselkontrolle in der Regel komplikationslos, die fetale Entwicklung ist normal. Bei akutem Leberversagen bei hereditärer Fruktoseintoleranz kann eine Lebertransplantation erforderlich sein.

Die hereditäre Fruktoseintoleranz ist von der Fruktoseunverträglichkeit, die mittels H₂-Atemtest (siehe Kap. 4.12) diagnostiziert wird, abzugrenzen.

10.9 Ahornsirupkrankheit

Definition

Ursache der Ahornsirupkrankheit (*Maple Syrup Urine Disease*, MSUD) ist ein autosomal-rezessiv vererbter Mangel der Dehydrogenase verzweigtkettiger Ketosäuren. Im deutschen Sprachraum sind etwa 100 erwachsene Patienten mit Ahornsirupkrankheit bekannt. Die Erkrankung wird seit 2005 im Neugeborenen-Screening erfasst.

Ätiologie/Pathogenese

Die Ahornsirupkrankheit ist mit einer Inzidenz von 1:150 000 eine seltene Stoffwechselerkrankung. Der mitochondriale Multienzymkomplex (BCKA-DH) ist für den Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Valin und Isoleucin auf der Stufe der 2-Ketosäuren zuständig. Bei reduzierter Aktivität der BCKA-DH kommt es zum Konzentrationsanstieg der „branched chain amino acids“ (BCAA) Leucin, Valin und Isoleucin, der korrespondierenden neurotoxischen Ketosäuren, insbesondere der 2-Ketoisocaproinsäure (KIC, Ketoanalogue von Leucin) und zusätzlich der Aminosäure Alloisoleucin. Das Auftreten von Alloisoleucin ist pathognomonisch für die Ahornsirupkrankheit. Der Name der Krankheit kommt vom karamellartigen Geruch von Ahornsirup bzw. Maggi des Urins der noch unbehandelten Patienten.

Symptome/Klinik

Kinder

Klinisch verursacht die Krankheit eine progrediente Enzephalopathie, bei Kindern ab dem 3. bis 5. Lebenstag mit rascher Entwicklung eines schweren Hirnödems mit Koma. In Abhängigkeit von Höhe und Dauer der erhöhten Konzentrationen an neurotoxischen Metaboliten sind diese Symptome unter adäquater Therapie mit rascher Senkung der Metabolite reversibel oder münden in neurologische Defektsyndrome, die von einer Intelligenzminde- rung bis hin zur spastischen Zerebralparese reichen können. Aufgrund insuffizienter Diagnostik und Therapie in der Neonatalperiode sind bisher noch bei fast allen heute erwachsenen Patienten neurologische Defektsyndrome zu verzeichnen. Dies war einer der Gründe, die Krankheit im Jahre 2005 in das Neugeborenen-Screening zu integrieren.

Erwachsene

Bei Leucinspiegeln im Plasma von deutlich > 1000 µmol/l ist bei Erwachsenen mit klinischen Symptomen zu rechnen. Dies können Übelkeit, Erbrechen, zunehmende Somnolenz und Stupor bis hin zum tiefen metabolischen Koma sein. Auslöser sind meist Infekte mit

kataboler Stoffwechsellage, aber auch Diätfehler mit zu hoher Proteinzufuhr. Ob bei niedrigeren Leucinwerten bereits subklinische Symptome auftreten, ist Gegenstand laufender Untersuchungen. Bei strenger Leucinspiegelkontrolle bilden sich die Symptome in kurzer Zeit zurück.

Diagnose

Zur Diagnose der Ahornsirupkrankheit werden die Aminosäuren im Plasma bestimmt: Es zeigt sich eine massive Erhöhung der Konzentration von Leucin, Isoleucin und Valin; der Alaninspiegel ist erniedrigt, da Alanin zu einem großen Teil durch Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren in der Muskulatur entsteht. Es findet sich oftmals gleichzeitig eine Ketoazidose und eine Hypoglykämie. Zur weiteren Diagnosesicherung werden im Urin die 2-Ketosäuren und 2-Hydroxysäuren bestimmt, die hier in typischer Weise erhöht sind.

Bei einem Erwachsenen mit einer Risikokonstellation (Geschwister mit Ahornsirupkrankheit) und/oder einer unklaren Enzephalopathie sollte innerhalb von 12–24 Stunden Blut zur Aminosäurebestimmung entnommen werden. Gleichzeitig findet sich der typisch süßliche, maggiartige bzw. ahornsirupartige Geruch des Urins.

Therapie

Die Behandlung der Ahornsirupkrankheit besteht in der Einschränkung der Zufuhr der Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin. Ziel ist es, deren Serumkonzentrationen im Bereich 0,2–0,5 mmol/l zu halten. Zusätzlich sollte auf eine eiweißarme Kost und die Supplementierung nicht abbaugestörter Aminosäuren geachtet werden. Eine ausgewogene Diät muss täglich enthalten:

- Protein 0,9–1,0 g/kg Körpergewicht
- Leucin 5–15 mg/kg Körpergewicht
- Isoleucin 5–15 mg/kg Körpergewicht
- Valin 10–30 mg/kg Körpergewicht

Als weitere Maßnahme ist die zusätzliche Gabe des Cofaktors Thiamin (5 mg/kg Körpergewicht/Tag) indiziert.

Die Kontrolle der Spiegel der „branched chain amino acids“ (BCAA) sollte alle 1–3 Monate erfolgen. Therapieziel sind Leucinwerte im Bereich des 1,5–2-fachen des Normalbereichs, d. h. < 400 µmol/l. Diese optimale Einstellung wird von den meisten Patienten aber nicht erreicht. Ambulante Vorstellungen mit Untersuchungen auf neurologische Probleme und Ernährungsdefizite bei der notwendigen semisynthetischen Ernährung sollten alle 6 Monate erfolgen.

Die Prinzipien der Notfallbehandlung sind im Kapitel Notfallmanagement der Stoffwechsellentgleisung bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten dargestellt (siehe Kap. 10.15).

Literatur

Villani GR, Gallo G, Scolamiero E et al. „Classical organic acidurias“: diagnosis and pathogenesis. Clin Exp Med 2016; 17: 305–323.

10.10 Fettstoffwechselstörungen

Definition

Dyslipoproteinämien sind Stoffwechselstörungen, die durch Änderungen der Konzentration oder Komposition eines oder mehrerer Lipoproteine im Plasma bedingt sind. Für die klinische Praxis sind folgende Lipoproteine von Bedeutung:

- Chylomikronen
- Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL)
- Low-Density-Lipoproteine (LDL)
- High-Density-Lipoproteine (HDL)
- Lipoprotein (a) [Lp(a)]

Phänotypisch werden die primären Fettstoffwechselstörungen in 5 Gruppen eingeteilt:

- LDL-Hypercholesterinämie (↑ Cholesterin, ↑ LDL-Cholesterin, ↔ HDL-Cholesterin, ↔ Triglyceride)
- Kombinierte Hyperlipoproteinämie (↑ Cholesterin, ↑ LDL-Cholesterin, ↔↓ HDL-Cholesterin, ↑ Triglyceride)
- Hypertriglyceridämie (↑↔ Cholesterin, ↔↓ LDL-Cholesterin, ↔↓ HDL-Cholesterin, ↑ Triglyceride)
- Isoliert erniedrigtes HDL-Cholesterin
- Lp(a)-Hyperlipoproteinämie

Ätiologie/Pathogenese

Die phänotypische Einteilung von Dyslipoproteinämien gibt zunächst keine Auskunft über die zugrundeliegende Stoffwechselstörung. Für die diagnostische Einordnung werden immer verschiedene Parameter herangezogen (klinische Präsentation, Familienanamnese, laborchemische Diagnostik und Verlauf, Ansprechen auf die Therapie), da es für die meisten Fettstoffwechselstörungen kein singuläres diagnostisches Kriterium gibt.

Die wichtigsten Stoffwechselstörungen, die einer primären Hypercholesterinämie zugrunde liegen sind:

- Familiäre Hypercholesterinämie (Mutation im Gen für den LDL-Rezeptor, > 1200 Mutationen bekannt, autosomal-dominant vererbt, Prävalenz 1:500)
- Familiärer Defekt des Apolipoprotein B-100 (Mutation im Gen für das Apolipoprotein B-100, führt zu verminderter Bindung von LDL an den LDL-Rezeptor, autosomal-dominant vererbt, Prävalenz 1:700)
- Polygene Hypercholesterinämie (multifaktorielle Erkrankung; Kombination von genetischen Faktoren wie Strukturdefekte im Apolipoprotein B-100, LCAT (Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase) oder CETP (Cholesterinester-Transferprotein) und äußeren Einflüssen wie Fehlernährung, Übergewicht, nachlassende LDL-Rezeptoraktivität in der Menopause; bedingen etwa 40 % der primären Hypercholesterinämien)

- Familiär kombinierte Hyperlipidämie (vermehrte hepatische Synthese und verminderte Plasma-Clearance triglyceridarmer VLDL-Partikel mit hoher atherogener Potenz und dem Auftreten von „small-dense“ LDL, pathogenetisch wird eine Interaktion von multiplen Suszeptibilitätsgenen wie dem Apolipoprotein A1/C3/A4/A5-Gencluster und Einflüssen des Lebensstils wie einer viszeralen Adipositas angenommen. Interindividuell ist ein wechselnder Phänotyp (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, kombinierte Hyperlipoproteinämie) möglich, der jedoch auch beim gleichen Patienten wechseln kann; Prävalenz 1:50)
- Apolipoprotein E-Polymorphismus (der Apolipoprotein E-Phänotyp E-4/4 oder E-3/4 führt zu einer vermehrten Aufnahme von Nahrungscholesterin und kann zu einer Hypercholesterinämie führen, Prävalenz E-4/4: 1,3 %, Prävalenz E-3/4: 21,3 %)
- Ernährungsbedingte Hypercholesterinämie (hohe Aufnahme von gesättigten Fetten und Cholesterin reduziert die Aktivität des LDL-Rezeptors; bedingt etwa 20 % der Hypercholesterinämien)

Folgende häufige Stoffwechselstörungen können einer primären Hypertriglyceridämie zugrunde liegen:

- Familiäre Hypertriglyceridämie (hepatische Synthese triglyceridreicher, in der Anzahl nicht vermehrter VLDL-Partikel, pathogenetisch liegt eine Akkumulation von genetischen Varianten im Lipidstoffwechsel vor; in der Regel wird die Stoffwechselstörung jedoch erst durch diätetische Faktoren und/oder Adipositas manifest; Prävalenz 1:250)
- Familiär kombinierte Hyperlipidämie (s. o.)

Die folgenden Stoffwechselstörungen können einer primär kombinierten Hyperlipoproteinämie zugrunde liegen:

- Familiär kombinierte Hyperlipidämie (s. o.)
- Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Apolipoprotein E-2/2-Polymorphismus, führt zu vermindertem Abbau von Chylomikronen-Remnants, Vermehrung der Intermediate-Density-Lipoproteine (IDL), Verhältnis Cholesterin/Triglyceride [mg/dl] 0,8–1,2; Prävalenz 1:10000)

Die Plasmakonzentration von Lp(a) ist primär genetisch determiniert und bleibt im Zeitverlauf weitgehend konstant. Sie wird durch die jeweilige Apo (a)-Isoform im Lp(a)-Molekül bestimmt. In experimentellen und klinischen Studien wurde eine Lp(a)-Hyperlipoproteinämie als kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert.

Ein niedriges HDL-Cholesterin (< 40 mg/dl) tritt meist infolge einer Hypertriglyceridämie auf. Gelegentlich findet sich jedoch ein isoliert erniedrigtes HDL-Cholesterin bei Patienten mit ansonsten normalem Lipidstatus. In der Regel liegen einem erniedrigten HDL-Cholesterin mehrere Polymorphismen in Genen von Funktionsproteinen des Lipoproteinstoffwechsels (z. B. Apo A, Apo E, Cholesterinester-Transferprotein) zugrunde.

Symptome/Klinik

Je nach vorliegender Fettstoffwechselstörung kann es zu einer Vielzahl von Phänotypen und Folgeerkrankungen kommen: Koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, akute Pankreatitis, Xanthome (siehe Farbtafeln 13.99 und 13.101), Arcus lipoides corneae (siehe Farbtafel 13.100), Steatosis hepatis.

Diagnose

Die in der primären Diagnostik einer Hyperlipoproteinämie aus Serum oder Plasma bestimmten Parameter sind Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride und Lp(a). Für die Probenentnahme sollte der Patient mindestens 12 Stunden nüchtern sein.

- Die Bestimmung des Gesamtcholesterins und der Triglyceride erfolgt enzymatisch. Das HDL-Cholesterin wird nach Ausfällen der Apo-B-haltigen Lipoproteine im Überstand bestimmt. Das LDL-Cholesterin wird über die Friedewald-Formel berechnet:

$$\text{LDL Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL Cholesterin} - \frac{\text{Triglyceride}}{5}$$

(Einheit: mg/dl)

- Voraussetzung für die Anwendung der Friedewald-Formel ist eine Triglyceridkonzentration von < 400 mg/dl und eine normale Komposition der Lipoproteine (z. B. keine Anwendung bei Hypercholesterinämie aufgrund von Lipoprotein X (LpX) bei Cholestase). Bei höheren Triglyceridkonzentrationen muss eine Lipoproteindifferenzierung mittels Ultrazentrifugation erfolgen. Direkte Bestimmungsmethoden von HDL- und LDL-Cholesterin ohne Fällung und Zentrifugation wurden entwickelt und werden in den nächsten Jahren Einzug in die klinische Routine erhalten.
- Nach den aktuellen Leitlinien sind die Zielwerte für das LDL-Cholesterin vom Alter, Geschlecht, weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Vorhandensein einer Atherosklerose abhängig. Eine Hypertriglyceridämie liegt bei Triglyceriden > 150 mg/dl vor. Eine Lp(a)-Hyperlipoproteinämie besteht ab einer Plasmakonzentration von > 30 mg/dl. Bei Vorliegen einer kombinierten Hyperlipoproteinämie und einem Cholesterin/Triglycerid-Quotienten von 0,8–1,2 sollte zum Ausschluss einer familiären Dysbetalipoproteinämie der Apolipoprotein E-Phänotyp oder -Genotyp bestimmt werden. Ferner sollten Ursachen für sekundäre Hyperlipoproteinämien untersucht werden (metabolisches Syndrom, schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hepatitis, Cholestase, Nierenerkrankung) und die Medikation des Patienten in Bezug auf pharmakologische Ursachen (z. B. Betablocker, Cyclosporin, Gestagene usw.) überprüft werden.

Therapie

Die Indikation zur Therapie einer Dyslipoproteinämie ergibt sich im Rahmen der Primär- und Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

- Der Zusammenhang zwischen einer LDL-Hypercholesterinämie und einem erhöhten Atheroskleroserisiko ist durch zahlreiche Studien gut belegt. Die aktuellen Therapiestrategien beziehen in der Primärprävention neben der Schwere der Fettstoffwechselstörung das gesamte kardiovaskuläre Risikoprofil ein (s. u.).
- Der Zusammenhang zwischen einer Hypertriglyceridämie und atherosklerotischen Komplikationen ist in erster Linie von der Komposition der Lipoproteine abhängig und nicht proportional zur Konzentration der Triglyceride. Eine Hypertriglyceridämie im Rahmen einer familiären Dysbetalipoproteinämie oder eines metabolischen Syndroms ist bei leicht erhöhten Triglyceridkonzentrationen mit einem deutlich erhöhten Atheroskleroserisiko assoziiert. Nach heutiger Datenlage ist auch bei Patienten mit familiärer Hypertriglyceridämie das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Diese Patienten weisen bei schlechter metabolischer Kontrolle Triglyceridkonzentrationen von > 1000 mg/dl auf.

Eine weitere Therapieindikation ergibt sich aus der Prophylaxe und Therapie von Akutkomplikationen (akute Pankreatitis; intestinale, kardiale und zerebrale Perfusionsstörungen) bei einer schweren VLDL-Hypertriglyceridämie oder Chylomikronämie.

Die Therapieempfehlungen zu Hyperlipoproteinämien wurden in nationalen und internationalen Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften dargelegt (*American College of Cardiology/American Heart Association* 2013, *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* 2011, *National Institute of Health and Care Excellence* 2014, *Canadian Cardiovascular Society* 2012). Teilweise bestehende Unterschiede in den Empfehlungen beruhen auf den unterschiedlichen Vorgehensweisen in der Auswahl der zugrundegelegten Studien, der unterschiedlichen Bewertung der Studienergebnisse sowie auf spezifischen kardiovaskulären Risikoprofilen in verschiedenen Ländern und ethnischen Gruppen. Die im Folgenden formulierten therapeutischen Empfehlungen wurden der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Atherosklerose (ESC/EAS Guidelines 2011) entnommen.

Grundlagen der Therapie

1. Ernährungstherapie

- **Hypercholesterinämie:** Reduktion von Nahrungsfetten tierischen Ursprungs mit einem hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren (wichtigste Maßnahme!), Erhöhung des Konsums von Lebensmitteln mit einem hohen Anteil an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Reduktion der Cholesterinzufuhr auf < 200 mg/Tag, Steigerung der Zufuhr von Ballaststoffen und komplexen Kohlenhydraten, Reduktion von Übergewicht, mehr körperliche Aktivität.
- **Hypertriglyceridämie:** Alkoholkarenz, Reduktion von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten, Einschränkung der Zufuhr von gesättigten Fettsäuren, Erhöhung des Konsums von Lebensmitteln mit einem hohen Anteil an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Reduktion von Übergewicht.

2. Medikamentöse Therapie

- **Statine:** Wirkmechanismus: Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), LDL-Senkung über Induktion von LDL-Rezeptoren. Wirkmechanismen außerhalb des Lipidstoffwechsels: Mobilisation von endothelialen Progenitorzellen (EPC) aus dem Knochenmark, verstärkte Migration von EPC in Gefäßendothelien, verstärkte Reendothelialisierung nach Intimaverletzungen, Stimulation der Angiogenese in ischämischem Gewebe. Präparate: Lovastatin (z. B. Mevinacor[®], Lovadura[®], 10–80 mg/Tag), Simvastatin (z. B. Zocor[®], 10–40 mg/Tag, gegebenenfalls 80 mg, auf drei Einzeldosen verteilt), Pravastatin (z. B. Mevalotin protect[®], Pravasin[®], 10–40 mg/Tag), Fluvastatin (z. B. Local[®], Cranoc[®], 10–80 mg/Tag), Atorvastatin (Sortis[®], 10–80 mg/Tag), Rosuvastatin (Crestor[®], 5–20 mg/Tag, maximal 40 mg/Tag). Beginn mit niedriger Dosis, abendliche Gabe, Steigerung in 4-wöchentlichem Abstand. Pravastatin und Fluvastatin weisen die geringsten Medikamenteninteraktionen auf. Atorvastatin senkt eine begleitende Hypertriglyceridämie am wirkungsvollsten. Bezüglich der Senkung des LDL-Cholesterins ist Rosuvastatin das effektivste Präparat. Regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und der Creatinkinase unter Therapie. Ein Statin muss bei einem Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder der Creatinkinase über das Dreifache der oberen Norm abgesetzt werden.
- **Ezetimib:** Wirkmechanismus: Verminderung der Cholesterinresorption im Dünndarm. LDL-Senkung über vermehrte hepatische Aufnahme von LDL. Dosierung: 10 mg/Tag (Ezetrol[®]; Kombinationspräparate: Ezetimib/Simvastatin: Inegy[®], Goltor[®]; Ezetimib/Atorvastatin: Tioblis[®], Atozet[®]). Bisher sind keine wesentlichen Interaktionen oder Nebenwirkungen bekannt. Für das Präparat konnte in Kombination mit einem Statin eine statinunabhängige weitere Senkung der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen werden.
- **Protein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 Antikörper (PCSK9-Antikörper):** Wirkmechanismus: PCSK9 ist eine Serinprotease, die die Degradation von physiologisch internalisierten LDL-Rezeptoren in den Leberzellen fördert. Monoklonale Antikörper gegen PCSK9 konnten in Studien das LDL-Cholesterin um 50–70 % absenken. Präparate: Alirocumab (Praluent[®], alle 2 Wochen 75 mg s.c., bei ungenügendem Therapieeffekt alle 2 Wochen 150 mg s.c.), Evolocumab (Repatha[®], Beginn mit 420 mg s.c. alle 4 Wochen, im Verlauf gegebenenfalls 140 mg s.c. alle 2 Wochen). Die Präparate werden im Rahmen der Kombinationstherapie einer Hypercholesterinämie oder kombinierten Hyperlipoproteinämie bei ungenügendem Ansprechen einer Therapie mit Statinen und Ezetimib eingesetzt. Eine weitere Indikation besteht bei Hypercholesterinämie und Intoleranz oder Kontraindikation für Statine. Unerwünschte Wirkungen umfassen grippale Symptome, Übelkeit sowie allergische Reaktionen (Hautausschlag, Urticaria, Arthralgien, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Vaskulitis). Eine relative Kontraindikation ergibt sich bei fortgeschrittener Leber- und Nierenfunktionseinschränkung.

- **Fibrate:** Wirkmechanismus: Aktivatoren von PPAR- α (PPAR, Peroxisom-Proliferator aktivierter Rezeptor), Steigerung der Aktivität der Lipoproteinlipase, Hemmung der Freisetzung von freien Fettsäuren aus Adipozyten. Wirkung auf die Serumlipoproteine abhängig von der zugrunde liegenden Fettstoffwechselstörung, ausgeprägte Senkung der VLDL-Triglyceride. Präparate: z. B. Fenofibrat ret. (z. B. Lipanthyl ret.[®], 250 mg/Tag), Fenofibrat mikronisiert (z. B. Lipidil[®], Normalip pro[®], 200 mg/Tag), Gemfibrozil (z. B. Gevilon[®], 900 mg/Tag), Bezafibrat ret. (z. B. Cedur ret.[®], Lipox ret.[®], 400 mg/Tag). Abendliche Gabe. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie. Multiple Medikamenteninteraktionen durch Verdrängung von Substanzen aus der Eiweißbindung, Dosisanpassung z. B. bei Digitalispräparaten, Phenprocoumon, Sulfonylharnstoffen. Regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und der Creatinkinase unter Therapie. Absetzen des Medikaments bei einem Anstieg der ALT oder der Creatinkinase über das Dreifache der oberen Norm.
- **Omega-3-Fettsäuren:** Wirkmechanismus: Reduktion der VLDL-Sekretion aus der Leber, u. a. durch Aktivierung von PPAR- α , Steigerung der VLDL-Clearance aus dem Plasma. Die Präparate enthalten Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure in Kapselform (z. B. Zodin[®], Omacor[®], 2–4 g/Tag). Hierdurch können die Triglyceride um bis zu 30 % gesenkt werden. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind unangenehmer Geschmack im Mund und eine Gewichtszunahme.
- **Nikotinsäurederivate** spielen wegen der in der Kombinationstherapie mit Statinen negativ ausgefallenen Endpunktstudien in der Therapie von Fettstoffwechselstörungen keine Rolle mehr. Nikotinsäure wurde vom Markt genommen.
- **Gallensäureaustauscherharze** werden wegen der mäßigen Verträglichkeit und ihrer Triglycerid-steigernden Eigenschaften in den ESC-Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen nicht mehr empfohlen.
- Genterapeutische Augmentation der Lipoproteinlipase mit Alipogene tiparvovec (Glybera[®]). Die Zulassung endete im Oktober 2017.
- **Kombinationen:** Statine mit Ezetimib. Die Kombination von Statinen mit Fibraten sollte wegen des deutlich erhöhten Myopathierisikos nur in Ausnahmefällen erfolgen. In diesem Fall sind Fluvastatin und Pravastatin zu bevorzugen (keine Kombinationen von Statinen mit Gemfibrozil!).

3. LDL-Apherese (verschiedene Verfahren)

Indikation bei manifester koronarer Herzkrankheit und ungenügender LDL-Senkung trotz medikamentöser Kombinationstherapie (bzw. Medikamentenunverträglichkeit). Aufgrund der hochwirksamen Medikamente heute seltener eingesetzt. Behandlungsfrequenz in der Regel einmal pro Woche, Dauer 2–5 Stunden.

Therapieziele und Vorgehen

Bei gesunden Patienten (Primärprävention) sind Zielwerte für LDL-Cholesterin abhängig vom Vorliegen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und der Herkunft des Patienten

Stoffwechselerkrankungen

Tab. 10.10.1: Zielbereiche für LDL-Cholesterin (ESC/EAS Guidelines 2011). Abkürzungen: KHK; koronare Herzkrankheit; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.

Risiko für ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis	LDL-Cholesterin (Zielwert)	Indikation für medikamentöse Therapie in Abhängigkeit des LDL-C Spiegels
Sehr hoch: KHK oder andere Manifestation der Atherosklerose, Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mit Endorganschäden, chronische Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min), 10-Jahresrisiko (SCORE) ≥ 10 %	≤ 70 mg/dl oder > 50 % Senkung vom Ausgangswert	> 70 mg/dl
Hoch: Deutlich erhöhter einzelner Risikofaktor (familiäre Hypercholesterinämie, Blutdruck > 180/110 mmHg), Diabetes mellitus (Ausnahme: junge Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus ohne signifikante Risikofaktoren), chronische Niereninsuffizienz (GFR 30–59 ml/min), 10-Jahresrisiko (SCORE) ≥ 5 bis < 10 %	< 100 mg/dl	> 100 mg/dl (bei 70–100 mg/dl: Therapie erwägen)
Mäßig erhöht: 10-Jahresrisiko ≥ 1 % bis < 5 %	< 115 mg/dl	> 100 mg/dl, wenn unter diätetischen Maßnahmen nicht gut kontrolliert
Niedrig: 10-Jahresrisiko < 1 %	< 190 mg/dl	> 190 mg/dl, wenn unter diätetischen Maßnahmen nicht gut kontrolliert

(Land mit hohem oder niedrigem globalem kardiovaskulärem Risiko). Aus diesen Faktoren wird für jeden Patienten ein 10-Jahresrisiko für ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (akutes Koronarsyndrom, Apoplex, Gefäßverschluss oder plötzlicher Herztod) anhand eines Score-Systems (*Systemic Coronary Risk Evaluation*, SCORE) ermittelt (Risikokalkulation unter <http://www.escardio.org/guidelines> oder <http://www.heartscore.org>; Cholesterin [mmol/l] = Cholesterin [mg/dl] × 0,02586). Das 10-Jahresrisiko eines Patienten (hoch, mäßig erhöht oder niedrig) bestimmt den Zielbereich für die Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin. Für junge Personen (< 40 Jahre) wurde ein spezieller Risikoscore entwickelt (<http://www.escardio.org/guidelines>). Das kardiovaskuläre Risiko kann in Einzelfällen durch Faktoren, die durch den Score nicht erfasst werden, höher liegen (siehe <http://www.escardio.org/guidelines>). Eine fettmodifizierte Ernährung wird für alle Personen, unabhängig von Alter, LDL-Cholesterin und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen.

Patienten nach einem kardiovaskulären Ereignis werden für die Sekundärprävention automatisch der Kategorie „sehr hohes Risiko“ zugeordnet. Für diese Patientengruppe sollte der Zielbereich für LDL-Cholesterin bei < 70 mg/dl liegen (siehe Tab. 10.10.1).

Therapiealgorithmen
1. Hypercholesterinämie

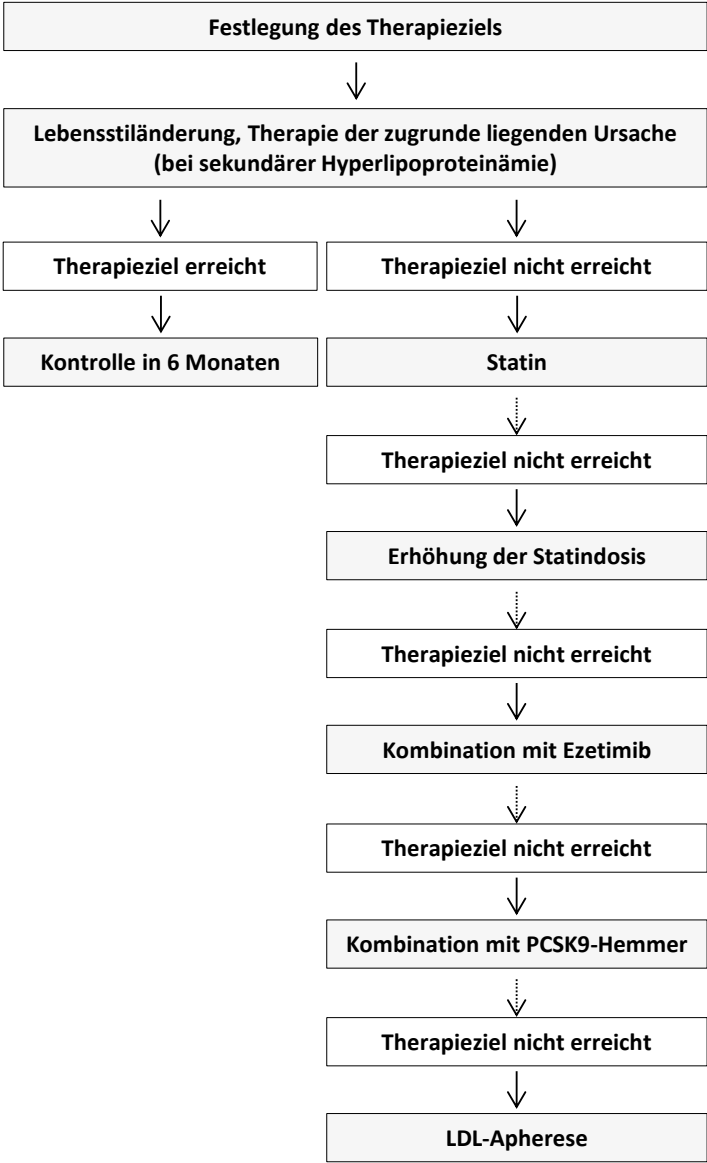


Abb. 10.10.1: Therapiealgorithmus bei Hypercholesterinämie.

2. Hypertriglyceridämie

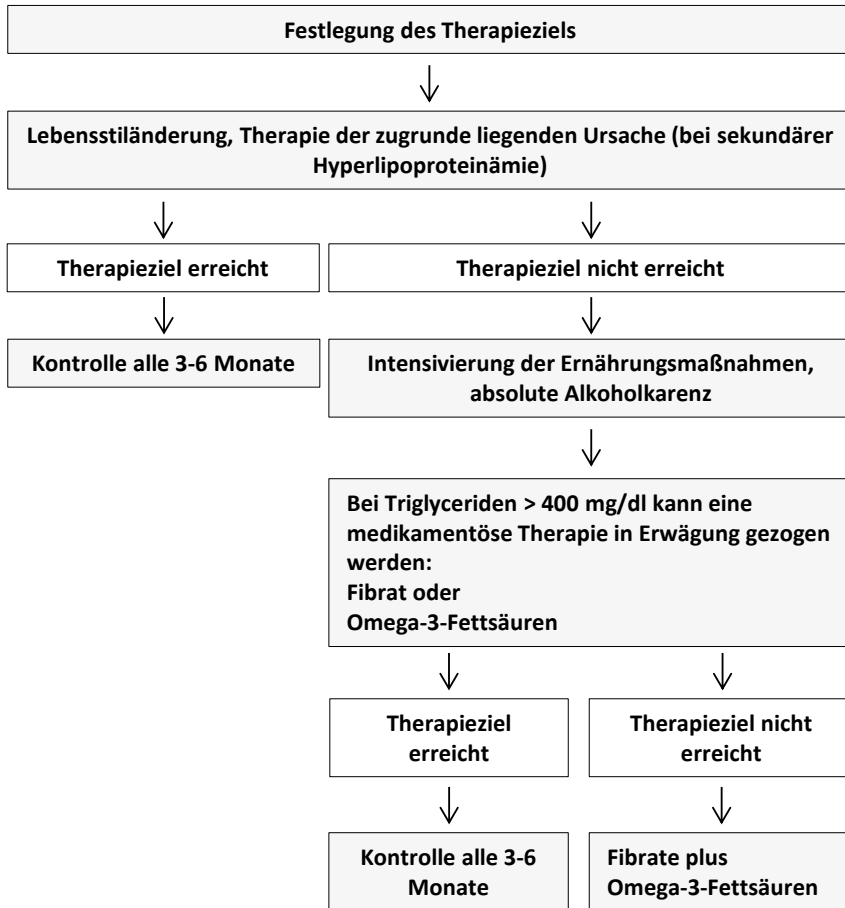


Abb. 10.10.2: Therapiealgorithmus bei Hypertriglyceridämie.

3. Kombinierte Hyperlipoproteinämie

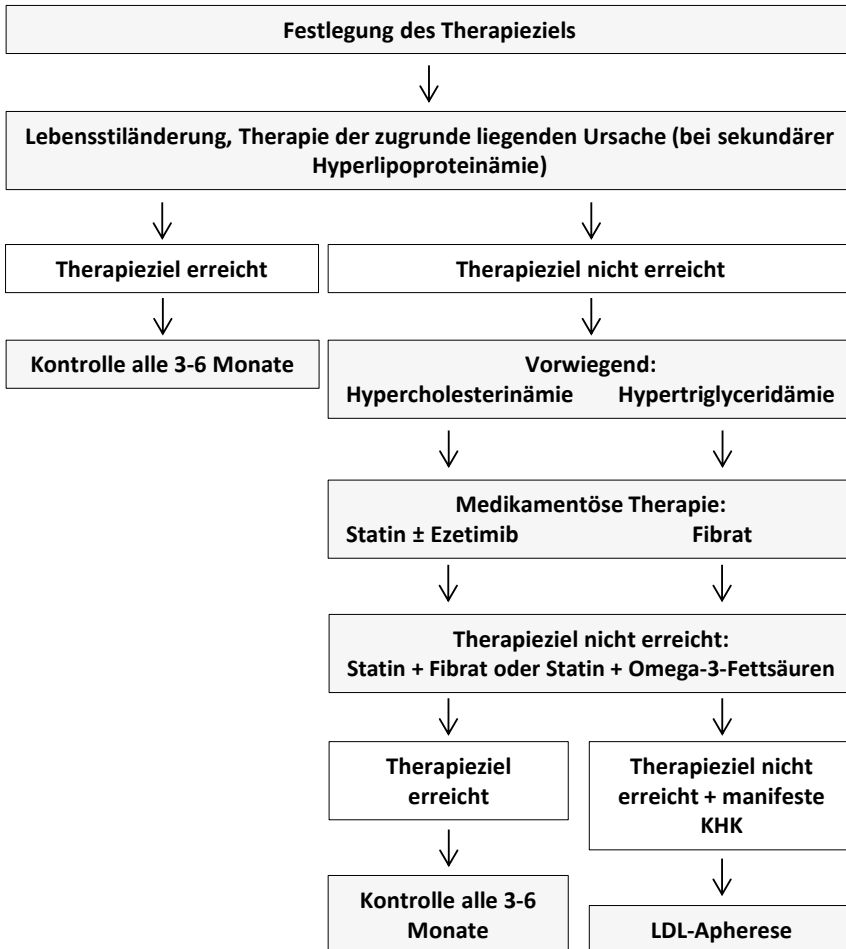


Abb. 10.10.3: Therapiealgorithmus bei kombinierter Hyperlipoproteinämie (KHK, koronare Herzkrankheit).

Therapie einer Hyperlipoproteinämie bei HIV und AIDS

Bei Patienten mit HIV kommt es in > 50 % der Fälle, bedingt durch eine erhöhte Konzentration proinflammatorischer Zytokine sowie durch eine verminderte Lipoprotein-Clearance und verstärkte VLDL-Synthese zu einer Hyperlipoproteinämie, meist in Form einer Hypertriglyceridämie. Der Einsatz einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (insbesondere Proteaseinhibitoren, PI) kann durch Ausbildung eines metabolischen Syndroms mit assoziierter Erhöhung der LDL und Ausbildung von atherogenen „small dense LDL“ Partikeln in bis zu 80 % der Fälle eine Hyperlipoproteinämie bedingen. Diese erworbenen Veränderungen des Lipidstoffwechsels können bei gleichzeitigem Vorliegen einer primären Hyperlipoproteinämie aggraviert werden (vor allem bei familiär kombinierter Hyperlipoproteinämie, familiärer Dysbetalipoproteinämie). Insgesamt können Fettstoffwechselstörungen bei HIV/AIDS das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten verdoppeln. Aufgrund des Erfolgs der antiviralen Therapie bezüglich der Lebenserwartung bei HIV wird eine konsequente lipidsenkende Therapie in der Primärprävention das kardiovaskuläre Risiko und damit die Prognose dieser Patienten entscheidend beeinflussen. Bei einer Hypertriglyceridämie > 1000 mg/dl ergibt sich zusätzlich eine Therapieindikation zur Prävention einer akuten Pankreatitis.

Vor Beginn der Therapie sollte das kardiovaskuläre Risiko des Patienten definiert und damit der Zielwert für das LDL-Cholesterin festgelegt werden (Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften, siehe oben. Alternativ: Algorithmus für Patienten mit HIV aus der D:A:D Kohorte (<http://www.hivpv.org>)). Neben der Initiierung einer fettmodifizierten Diät sollte vor Beginn einer lipidsenkenden Medikation überprüft werden, ob die antivirale Therapie ohne Wirkungsverlust durch Umstellen auf Medikamente mit günstigerem metabolischen Profil modifiziert werden kann (z. B. Umstellen des nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitors [NNRTI] Efavirenz auf Nevirapin oder eines Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitors auf Atazanavir oder der Wechsel auf ein Integrasehemmer-basiertes Regime). Die medikamentöse Therapie der Hyperlipoproteinämie erfolgt primär nach den oben aufgeführten Therapieschemata. Beim Einsatz von Statinen und antiretroviralen Medikamenten müssen vorher mögliche Interaktionen (u. a. in Bezug auf den Abbau über das Cytochrom P450-System, insbesondere Isoform 3A4, 2C8 und 9) geprüft werden. Statin der ersten Wahl sollte Rosuvastatin (in Kombination mit Proteaseinhibitoren maximal 20 mg/Tag) sein. Alternativ können Pravastatin, Atorvastatin (in Kombination mit Proteaseinhibitoren maximal 40 mg/Tag) oder Fluvastatin eingesetzt werden. Simvastatin ist bei Einsatz von Proteaseinhibitoren kontraindiziert. Zu PCSK9-Inhibitoren und LDL-Apherese bei Patienten mit HIV liegen bisher keine Daten vor. Angesichts aktuell laufender Interventionsstudien sind in den nächsten Jahren weitere krankheitsspezifische Empfehlungen und Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit HIV zu erwarten.

Niedriges HDL-Cholesterin (< 40 mg/dl)

Eine niedrige HDL-Cholesterinkonzentration ist genetisch bedingt oder tritt im Rahmen einer Hypertriglyceridämie auf. Das HDL-Cholesterin ist ein guter Risikomarker für das kardiovaskuläre Risiko, jedoch nach den aktuellen Leitlinien kein Zielparame-ter für die

Therapie, da verschiedene Interventionsstudien zur Steigerung des HDL keinen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko gezeigt hatten. Es gibt jedoch eine Reihe von Faktoren des Lebensstils, die ein niedriges HDL-Cholesterin verursachen können:

- Nikotinabusus
- Adipositas
- Verminderte körperliche Aktivität
- Geringer Gesamtfettgehalt der Nahrung
- „Weight Cycling“ („Jo-Jo-Effekt“)

Allgemeine ärztliche Empfehlungen beinhalten daher Nikotinkarenz, Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Ernährung mit 30 % Gesamtfettgehalt. Weitere therapeutische Maßnahmen sind aufgrund der aktuellen Datenlage nicht angezeigt.

Lp(a)-Hyperlipoproteinämie (> 30 mg/dl)

Eine Lp(a)-Hyperlipoproteinämie ist mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko assoziiert. Als Akutphase Protein ist ein Anstieg der Konzentration auch im Rahmen von Entzündungen möglich. Bei Vorliegen einer Lp(a)-Hyperlipoproteinämie ist die effektive Therapie anderer Risikofaktoren für die Atherosklerose entscheidend, da das Risiko durch Lp(a) bei niedrigen LDL-Cholesterinkonzentrationen deutlich abnimmt und Lp(a) selbst medikamentös nicht befriedigend therapiert werden kann. Eine postmenopausale Hormonsubstitution hat einen moderaten günstigen Effekt auf die Lp(a)-Konzentration. Bei Patienten mit progredienter kardiovaskulärer Erkrankung kann, eine Lp(a)-Hyperlipoproteinämie durch verschiedene LDL-Aphereseverfahren sehr effektiv behandelt werden.

Literatur

- Begeron L, Phan BA, Ding Y et al. *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk*. *Circulation* 2015; 132: 1648–1666.
- Brahm A, Hegele RA. *Hypertriglyceridemia*. *Nutrients* 2013; 5: 981–1001.
- Calza L, Colangeli V, Manfredi R et al. *Clinical management of dyslipidaemia associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients*. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1451–1465.
- Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Thieme Verlag, Stuttgart 2013.
- Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P et al. *Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 491–501.
- Gidding SS, Keith SW, Falkner B. *Adolescent and adult african americans have similar metabolic dyslipidemia*. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 368–376.
- Giugliano RP, Sabatine MS. *Are PCSK9 Inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field?* *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2638–2651.

- Husain NE, Ahmed MH. *Managing dyslipidemia in HIV/AIDS patients: challenges and solutions*. HIV AIDS 2014; 7: 1–10.
- Johansen CT, Wang J, Lanktree MB et al. *An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011; 31: 1916–1926.
- Naylor M, Vasan RS. *Recent update to the US cholesterol treatment guidelines: A Comparison With International Guidelines*. Circulation 2016; 133: 1795–1806.
- Parhofer KG. *The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism*. Dtsch Ärztebl Int 2016; 113: 261–268.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. Eur Heart J 2016; 37: 2315–2381.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J 2011; 14: 1769–1818.
- Richter, WO: *Taschenbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2005.
- Schaefer EJ, Tsunoda F, Diffenderfer M et al. *The measurement of lipids, lipoproteins, apolipoproteins, fatty acids, and sterols, and next generation sequencing for the diagnosis and treatment of lipid disorders*. In: De Groot LJ et al. (Hrsg.). Endotext, South Dartmouth (MA), 2016.
- Schwandt P, Parhofer KG. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2007.
- Shimada YJ, Cannon CP. *PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future*. Eur Heart J 2015; 36: 2415–2424.
- Tannock L. *Risk assessment and guidelines for the management of high triglycerides*. In: De Groot LJ et al. (Hrsg.). Endotext, South Dartmouth (MA), 2015.

10.11 Porphyrien

Definition

Porphyrien sind eine heterogene Gruppe von Defekten der Häm-Biosynthese, die zur Akkumulation meist mehrerer spezifischer Metabolite führen.

Ätiologie/Pathogenese

Durch die verminderte Aktivität von Enzymen der Häm-Biosynthese kommt es zur Akkumulation von spezifischen Metaboliten. Das klinische Bild einer Porphyrie wird durch das Muster der Metaboliten bestimmt. So zeichnen sich alle vier Formen der akuten Porphyrie (Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie (ALAD-P), akut intermittierende Porphyrie (AIP), hereditäre Koproporphyrinurie (HCP), Porphyria variegata (PV)) durch eine Akkumulation der Porphyrinvorläufer Porphobilinogen und/oder 5-Aminolävulinsäure aus, deren Bildung während einer akuten Attacke durch Induktion der Häm-Synthese massiv gesteigert ist.

Bei den Porphyrien mit kutaner Manifestation besteht eine Photosensitivität als Folge einer Akkumulation von zirkulierenden Porphyrinen in der Haut.

Tab. 10.11.1: Einteilung der Porphyrien in akute und nicht-akute Formen. Die hereditäre Koproporphyrinurie und die Porphyria variegata können sich sowohl in einer chronischen Erkrankung als auch mit akuten Schüben manifestieren (ALA, Aminolävulinsäure).

Akute Porphyrien	Nicht-akute Porphyrien
ALA-Dehydratase-Defizienz	Kongenitale erythroetische Porphyrie
akut intermittierende Porphyrie	Porphyria cutanea tarda
	Hepatoerythroetische Porphyrie
	Erythroetische Protoporphyrinurie
Hereditäre Koproporphyrinurie Porphyria variegata	

Genetik

Die meisten Porphyrien werden autosomal-dominant vererbt. Es besteht eine unvollständige Penetranz, da sich nicht bei allen Merkmalsträgern der entsprechende Phänotyp ausbildet und die Vulnerabilität der Patienten für die Toxizität der zirkulierenden Porphyrine und ihrer Metabolite interindividuell stark variiert.

Autosomal-rezessiv werden die kongenitale erythroetische Porphyrie (Morbus Günther), die hepatoerythroetische Porphyrie als seltene autosomal rezessive Variante der Porphyria cutanea tarda und die seltene Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz vererbt. Auch komplexere Vererbungsmuster sind möglich.

Epidemiologie

In den meisten europäischen Ländern wird für die symptomatischen akuten Porphyrien eine Prävalenz von 2–4/100 000 Einwohner angegeben.

Stoffwechselerkrankungen

Die akut intermittierende Porphyrie ist mit einer Prävalenz von ca. 1–2/100 000 die häufigste akute Porphyrie. Es erkranken häufiger Frauen als Männer mit einem Verhältnis von etwa 3:1 und einem Erkrankungsgipfel im dritten Lebensjahrzent. In Europa beträgt die Prävalenz sowohl der Porphyria variegata als auch der hereditären Koproporphyrrie etwa 1/100 000. Weltweit ist die Porphyria variegata mit etwa einem Drittel der Fälle die zweithäufigste Ursache akuter Porphyrien. Die hereditäre Koproporphyrrie ist im weltweiten Vergleich deutlich seltener. Die Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie stellt mit weniger als 10 beschriebenen Fällen eine Rarität dar.

Bei den nicht-akuten Porphyrien ist die häufigste Form die Porphyria cutanea tarda mit einer Prävalenz von 1:2000 bis 1:5000. Sie betrifft meist Männer jenseits des 40. Lebensjahres (Verhältnis gegenüber Frauen 5:1).

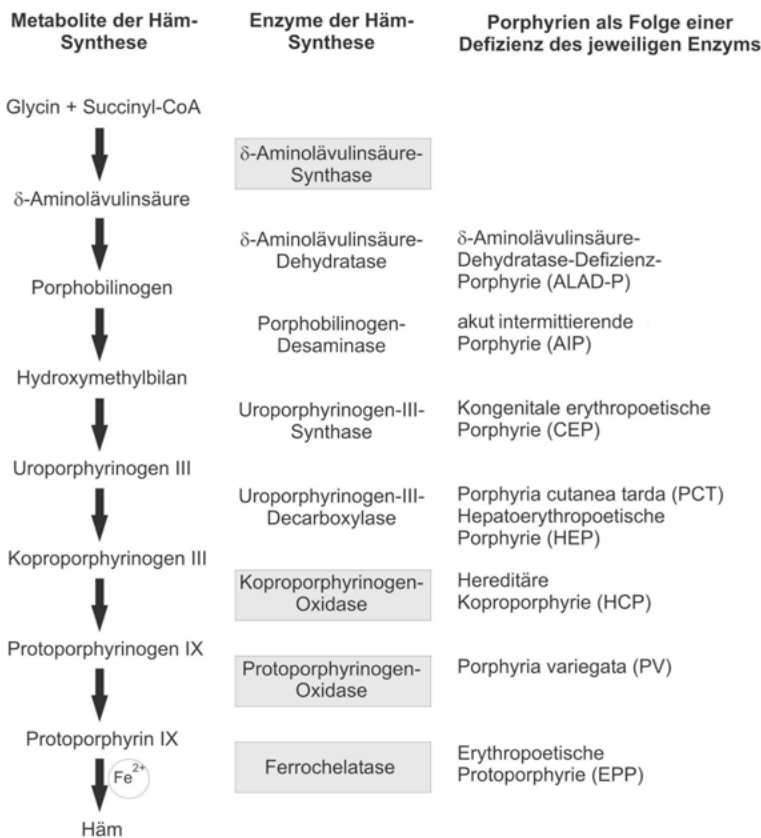


Abb. 10.11.1: Biosynthese des Häm. In acht Reaktionsschritten entsteht aus den Vorstufen Glycin und Succinyl-CoA das Häm. Der erste und die letzten drei Reaktionsschritte sind mitochondrial lokalisiert (grau unterlegt), die übrigen Reaktionsschritte finden im Zytoplasma statt. Die Ferrochelatase baut im letzten Schritt zweiwertiges Eisen in das Protoporphyrin ein. Die einzelnen Porphyrien sind Folge von Defizienzen im 2. bis 7. Enzym.

Tab. 10.11.2: Einteilung der Porphyrien in Porphyrien mit und ohne kutane Manifestation. Die kongenitale erythroetische Porphyrie und die hepatoerythroetische Porphyrie zeigen eine besonders schwere Photosensitivität, die bereits im Kindesalter zu Mutilationen in sonnenexponierten Arealen führen kann.

Porphyrien mit kutaner Manifestation		Porphyrien ohne kutane Manifestation
Chronische Manifestation	Akute phototoxische Manifestation	
Hereditäre Koproporphyrurie Porphyria variegata Porphyria cutanea tarda	Erythroetische Protoporphyrurie	ALA-Dehydratase-Defizienz akut intermittierende Porphyrie
Schwere Photosensitivität Kongenitale erythroetische Porphyrie Hepatoerythroetische Porphyrie		

Tab. 10.11.3: Einteilung der Porphyrien nach dem Hauptbildungsort der Metabolite in hepatische und erythroetische Porphyrien.

Hepatische Porphyrien		Erythroetische Porphyrien
Akut	Nicht-akut	
ALA-Dehydratase-Defizienz	Porphyria cutanea tarda	Erythroetische Protoporphyrurie
akut intermittierende Porphyrie	Hepatoerythroetische Porphyrie	Kongenitale erythroetische Porphyrie
Hereditäre Koproporphyrurie		
Porphyria variegata		

Die erythroetische Protoporphyrurie ist mit einer Prävalenz von 1:50 000 die dritthäufigste aller Porphyrien und die häufigste erythroetische Porphyrie.

Akute Porphyrien

Zu den akuten Porphyrien zählen die akut intermittierende Porphyrie, die Porphyria variegata, die seltenere hereditäre Koproporphyrurie und als Rarität die ALA-Dehydratase-Defizienz (Doss-Porphyrie).

Durch Induktion der hepatischen Häm-Synthese können porphyrinogene Faktoren eine akute Krise auslösen. Häufigste Ursachen sind Medikamente, Alkohol und Nahrungskarenz, außerdem hormonelle Schwankungen, insbesondere prämenstruell sowie unter Östrogeneinnahme, Stress und schwere Infektionen. Zusammenstellung porphyrinogener Medikamente: siehe Rote Liste.

Akut intermittierende Porphyrie

Die akut intermittierende Porphyrie ist die häufigste Form einer akuten Porphyrie. Sie ist Folge von Mutationen im Porphobilinogen-Desaminase-Gen.

In der Krise präsentieren sich Patienten mit einer akuten Porphyrie am häufigsten mit krampfartigen, abdominellen Schmerzen in allen 4 Quadranten, oft mit Ausstrahlung in den Rücken, sowie mit Übelkeit, Erbrechen und Obstipation bis hin zum Bild eines Ileus.

Eindeutige peritonitische Zeichen fehlen. Eine begleitende Tachykardie und Hypertonie sind Zeichen einer erhöhten sympathischen Aktivität und einer Therapie mit Beta-Blockern zugänglich. Häufig bestehen eine Dehydratation sowie eine Hyponatriämie.

Neurologische Manifestationen treten in 50–60 % der Fälle auf und sind in ihrer klinischen Ausprägung sehr variabel. Die Patienten erscheinen meist agitiert, es können Bewusstseinsstörungen mit Ausprägung von Verwirrheitszuständen, teils mit Halluzinationen, bis hin zum Koma bestehen. Generalisierte Krampfanfälle treten gelegentlich auf. Motorische Störungen beginnen typischerweise an der Streckmuskulatur der Hände und Arme und können, einem Guillain-Barré-Syndrom ähnelnd, über Para- und Tetraparesen bis hin zur Lähmung der Atemmuskulatur fortschreiten, mit konsekutiver respiratorischer Insuffizienz und Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung. Sensorische Ausfälle treten typischerweise nach dem „Handschuh- und Strumpf-Muster“ auf. Ferner können Hirnnervenbeteiligungen insbesondere des Nervus facialis und des Nervus vagus sowie Sehstörungen vorliegen.

Kardiale Arrhythmien sind ein Zeichen einer zunehmenden autonomen Störung und können Vorzeichen eines drohenden Herzstillstandes sein.

Die akut intermittierende Porphyrurie kann bei einer Fehldiagnose mit möglicher Fehltherapie mit porphyrinogenen Stoffen mit einer Mortalität von 10–40 % einhergehen.

Bei Verdacht auf eine akute Porphyrurie sollte unverzüglich eine Bestimmung des Porphobilinogens (PBG) sowie der Aminolävulinäure im Spontanurin erfolgen. Das Sammeln von Urin ist im akuten Schub nicht nötig! Eine Erhöhung des Porphobilinogens auf das 20–50-fache des Normwertes bestätigt bei entsprechender Klinik die Diagnose einer akuten Porphyrurie. Nach Überstehen der Akutsymptomatik sollte der Patient regelmäßig weiterbetreut werden. Patienten in Remission kann man durch Messung der Aktivität der PBG-Desaminase (= Uro-1-Synthase) erfassen, alternativ durch Bestimmung des Porphobilinogens im Urin, womit 88 % der Patienten mit einer AIP entdeckt werden können.

Obwohl die Patienten mit einer akut intermittierenden Porphyrurie ein normales Leben führen können und nur selten weitere Krisen entwickeln, so können doch im Verlauf andere Erkrankungen wie eine chronische Niereninsuffizienz oder eine Hypertonie auftreten. Patienten mit einer akut intermittierenden Porphyrurie können außerdem ein hepatozelluläres Karzinom *ohne* eine vorhergehende Leberzirrhose entwickeln. Das relative Risiko für die Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms ist im Vergleich zur Gesamtpopulation um den Faktor 61 erhöht, und etwa 10 % der Patienten mit einer AIP sterben an einem hepatozellulären Karzinom. Daher sollte ab dem 50. Lebensjahr einmal jährlich eine sonographische Kontrolle sowie eine Bestimmung des α_1 -Fetoproteins (AFP) erfolgen. Auch eine Nephropathie mit diffusen glomerulosklerotischen und interstitiellen Schäden wird bei ca. 4–5 % der Patienten mit akut intermittierender Porphyrurie beschrieben.

Porphyria variegata

Die neuroviszeralen Symptome der Porphyria variegata (PV) sind von denen der akut intermittierenden Porphyrurie nicht zu unterscheiden. Daneben kann jedoch auch in neuro-

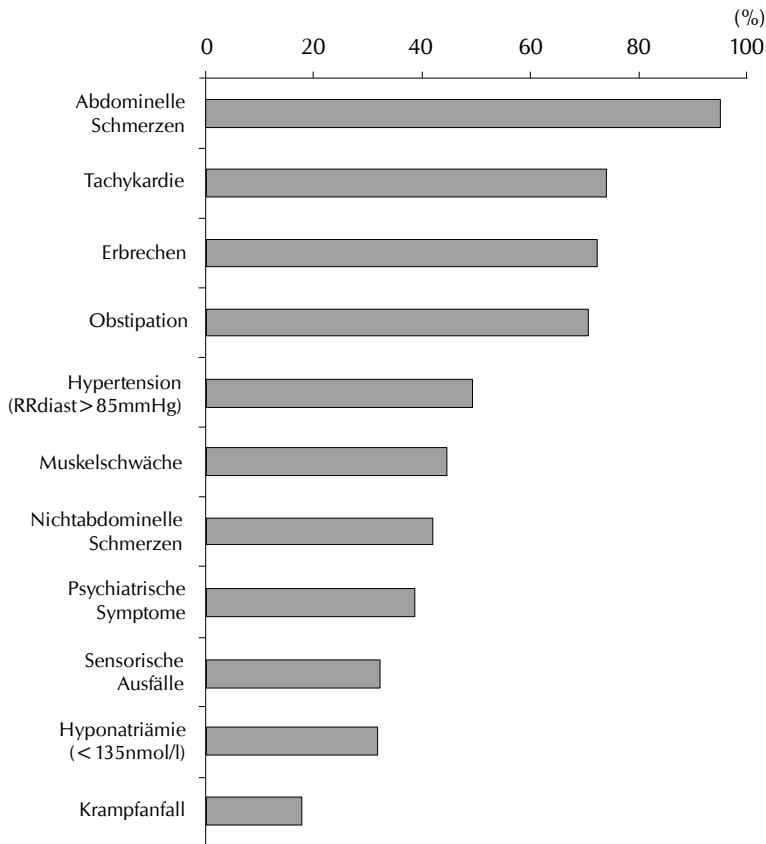


Abb. 10.11.2: Zusammenstellung der Symptome bei akut intermittierender Porphyrie. Grundlage sind die Arbeiten von Goldberg (1959, n = 50), Stein/Tschudy (1970, n = 46) und Mustajoki (1993, n = 51).

logisch asymptomatischen Phasen die Haut betroffen sein, wobei an den lichtexponierten Arealen des Körpers eine erhöhte kutane Verletzlichkeit, Druckempfindlichkeit, Photosensitivität, Blasenbildung, Erosionen, Krusten, Milien und Narben auftreten können. Bei klinisch aktiver Porphyria variegata findet man erhöhte fäkale Konzentrationen von Protoporphyrin und Koproporphyrin, wobei die Isoform III des Koproporphyrins überwiegt. Im Urin besteht eine erhöhte Koproporphyrin III-Ausscheidung. Die Plasmaporphyrine sind meist erhöht.

Hereditäre Koproporphyrrie

Bei der hereditären Koproporphyrrie (HCP) kommt es durch partielle Defizienz der Koproporphyrinogenoxidase zur Akkumulation von Koproporphyrin, welches exzessiv im Urin und in den Fäzes ausgeschieden wird. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise erst im Erwachsenenalter. Die neuroviszeralen Symptome sind identisch mit denen der akut intermittierenden Porphyrie und der Porphyria variegata, aber meist geringer aus-

geprägt. Hautsymptome, die klinisch nicht von denen der *Porphyria variegata* oder der *Porphyria cutanea tarda* abgegrenzt werden können, findet man in etwa 30 % der Fälle. Die Unterscheidung zwischen der hereditären Koproporphyrinurie und der *Porphyria variegata* kann anhand des Ausscheidungsprofils der Porphyrine im Stuhl erfolgen. Während bei der hereditären Koproporphyrinurie der Anteil von Koproporphyrin überwiegt, findet sich bei der *Porphyria variegata* ein höherer Anteil von Protoporphyrin.

Delta-Aminolävulinat-Dehydratase-Defizienz (Doss-Porphyrinurie)

Bei der Doss-Porphyrinurie besteht eine erheblich reduzierte Aktivität der Aminolävulinat-Dehydratase. Als seltenste Form der akuten Porphyrinurien mit weltweit weniger als 10 beschriebenen Fällen kommt ihr eine nur untergeordnete klinische Bedeutung zu.

Eine wichtige Differentialdiagnose ist die Bleiintoxikation, die als akute oder chronische Intoxikation dem ALA-Dehydratase-Mangel gleicht und zu einer Erhöhung der Aminolävulinat-Säure führt, während das Porphobilinogen normal ist.

Kutane Porphyrinurien

Bei den Porphyrinurien mit kutanen Symptomen kann man zwischen zwei verschiedenen Schädigungsmustern unterscheiden.

Bei der *Porphyria cutanea tarda*, der *Porphyria variegata* (PV) und der hereditären Koproporphyrinurie (HCP) führt die Akkumulation der wasserlöslichen Uro- und Koproporphyrine zu chronischen Hautveränderungen, die sich mehrere Tage nach einer Sonnenlichtexposition manifestieren. Typisch sind vor allem am Handrücken auftretende Blasenbildungen, Milien, eine erhöhte Verletzlichkeit der Haut mit Erosionen und Narbenbildung, Hyper- und Hypopigmentierungen sowie eine Hypertrichose im Gesicht.

Ein anderes klinisches Bild bietet die erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP), bei der es durch Akkumulation der reaktiven Protoporphyrine in der Haut innerhalb von Minuten nach Sonnenlichtexposition zu einer akuten schmerzhaften phototoxischen Reaktion kommt.

Porphyria cutanea tarda

Die *Porphyria cutanea tarda* ist die weltweit häufigste Porphyrinurie. Sie manifestiert sich typischerweise erst im Erwachsenenalter mit Hautsymptomen und einer chronischen Hepatopathie (siehe Farbtabelle 13.87). Zugrunde liegt eine erniedrigte hepatische Aktivität der Uroporphyrinogen-III-Decarboxylase (Uro-D). Konsekutiv kommt es zum Anstieg von Uroporphyrinen und Heptacarboxyporphyrinen im Urin und im Plasma sowie zu ihrer vermehrten Speicherung in der Leber. Auffällig ist die erhöhte Ausscheidung von Isokoproporphyrin im Stuhl.

Gesichert wird die Diagnose bei klinischem Verdacht durch Nachweis der entsprechenden biochemischen Konstellation mit einer hohen Ausscheidung von Uroporphyrin im Urin.

Klinisch relevant ist die Assoziation der *Porphyria cutanea tarda* zu anderen Krankheitsbildern. So bestehen Assoziationen zu Mutationen im HFE-Gen (C282Y, H63D oder compound Heterozygotie), zu einer koexistierenden HCV- oder HIV-Infektion oder zu einem

chronischen Alkoholabusus. Auch bei Patienten mit chronischem, hämodialysepflichtigem Nierenversagen kann es zum sekundären Auftreten einer Porphyria cutanea tarda kommen. Die Einnahme von Östrogenen oder eine Hämodialyse sind mit dem Auftreten einer Porphyria cutanea tarda assoziiert. Im Verlauf einer Porphyria cutanea tarda findet man häufig eine Leberbeteiligung, von einer Transaminasenerhöhung über die Entwicklung einer Leberzirrhose bis hin zur Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms.

Die seltene homozygote Form der Porphyria cutanea tarda wird als hepatoerythropoetische Porphyrie (HEP) bezeichnet. Sie zeigt einen schweren Verlauf und ähnelt vom klinischen Bild der kongenitalen erythropoetischen Porphyrie (Morbus Günther). Sie zeichnet sich durch eine hohe Akkumulation von Porphyrinen in der Leber und im Blut aus.

Erythropoetische Protoporphyririe

Bei der erythropoetischen Protoporphyririe (EPP) besteht eine Defizienz der Ferrochelatase, die zur Akkumulation des lipophilen Protoporphyrins in den Mitochondrien führt. Biochemisch zeigt sich ein Anstieg des Protoporphyrins in den Erythrozyten und im Plasma. Da Protoporphyrin hepatobiliär eliminiert wird, findet man außerdem eine vermehrte Exkretion von Protoporphyrin im Stuhl. Die Porphyrinausscheidung im Urin ist hingegen bei unkompliziertem Verlauf mit ausschließlich kutaner Beteiligung normal. Die erythropoetische Protoporphyririe ist die häufigste Porphyrie in der Kindheit, kann sich aber auch erst im Erwachsenenalter präsentieren. Sie manifestiert sich vor allem kutan. Während bei der Porphyria cutanea tarda eine verzögerte kutane Reaktion auftritt, besteht bei Patienten mit einer EPP eine akute phototoxische Reaktion, welche bereits Minuten nach Lichtexposition auftritt und sich durch Schmerzen, Brennen, Juckreiz, Erythem, Ödem- und Blasenbildung äußert. Der Nachweis einer erythropoetischen Protoporphyririe erfolgt durch Bestimmung des Protoporphyrins in den Erythrozyten aus EDTA-Blut, welches typischerweise auf das 10–100-fache des Normwertes erhöht ist. Auch das Plasmafluoreszenzspektrum kann, mit einem typischen Peak bei 634 nm, wegweisend in der Diagnose sein. Internistisch ist insbesondere die Leberbeteiligung relevant, welche bei bis zu einem Drittel der Patienten vorliegt und bei ca. 5–10 % der Patienten im Verlauf durch massive Ablagerungen von Protoporphyrinen in den Hepatozyten und den Gallenkanalikuli zu einer Leberzirrhose bis hin zu einem progredienten Leberversagen führen kann.

Kongenitale erythropoetische Porphyrie (Morbus Günther)

Bei der seltenen, autosomal rezessiv vererbten kongenitalen erythropoetischen Porphyrie ist die Bildung von Uroporphyrinogen-III aus Hydroxymethylbilan durch Defizienz der Uroporphyrinogen-III-Synthase gestört. Es kommt als Folge der Enzymdefizienz zur hochgradigen Speicherung von Porphyrinen der Isomerenreihe I, vorwiegend in Knochenmark und Milz, aber auch in allen anderen Organen.

Die Erkrankung manifestiert sich meist bereits im Kindesalter mit einer schweren Photosensitivität mit Blasen, Erosionen und Ulzerationen an den sonnenexponierten Arealen. Die Veränderungen können so schwer sein, dass es bei diesen Patienten zu ausgeprägten Mutilationen kommt, wobei insbesondere die Zerstörung des Nasen- und Ohrknorpels die Patienten entstellen kann.

Symptome/Klinik

Klinisch präsentieren sich alle Formen als akute neuroviszerale, als chronische kutane Erkrankung oder als Kombination beider Formen.

Die akuten Porphyrrien präsentieren sich im Schub mit dem Bild einer akuten abdominalen Symptomatik mit begleitenden neurologischen Erscheinungen. Akute porphyrische Krisen gehen mit einem potenziell letalen Risiko einher und bedürfen einer intensiven Akuttherapie.

Diagnose

Bei Verdacht auf eine akute Porphyrrie sollte die quantitative Bestimmung folgender Parameter im Urin erfolgen:

- δ -Aminolävulinsäure
- Porphobilinogen
- Gesamtporphyrine

Die Proben müssen lichtgeschützt verpackt werden.

Weitere Hinweise kann man durch den Porphyrrie-Plasmascan aus EDTA-Blut erhalten, der über typische Absorptionsspektren auch bei der Differenzierung des Porphyrrie-Typs helfen kann.

Bei den kutanen Porphyrrien kommt es durch Akkumulation von Metaboliten in der Haut zu phototoxischen Reaktionen mit Hautveränderungen in den lichtexponierten Arealen, die meist verzögert mit einer Latenz von mehreren Tagen auftreten. Typischerweise findet man Blasen, Erosionen, Krusten, Milien, Ulzerationen sowie hypo- und hyperpigmentierte Narben.

Bei Verdacht auf eine kutane Porphyrrie erfolgt die weitere Diagnostik in Abhängigkeit vom klinischen Bild. Liegen eher chronische Veränderungen mit latenter Manifestation mit Blasen, Narben und Pigmentierungsstörungen vor, sollten die Porphyrine im Stuhl und im Urin bestimmt werden.

Akute phototoxische Reaktionen mit brennenden Erythemen und Ödembildung deuten auf eine erythropoetische Porphyrrie hin. Hier sollte ein Nachweis von Protoporphyrin in den Erythrozyten, im Plasma oder im Stuhl erfolgen.

Die primäre Diagnostik richtet sich danach, ob eine akute neuroviszerale oder eine primär kutane Form einer Porphyrrie vorliegt.

Bei Verdacht auf eine akute Porphyrrie sollte eine Bestimmung der Aminolävulinsäure, des Porphobilinogens und der Gesamtporphyrine im Urin erfolgen und zwar möglichst in der klinisch symptomatischen Phase, da die Werte im Verlauf rasch in den Normbereich abfallen können. Während einer akuten Attacke steigt die Ausscheidung von Porphobilinogen im Urin typischerweise auf das 20–50-fache des Normwertes an, aber bei einzelnen Patienten kommen auch nur moderate Erhöhungen (um das 2–4-fache) vor. Bei erhöhtem Porphobilinogen und Aminolävulinsäure sollte eine Differenzierung der Porphyrine im

Stuhl zur Unterscheidung zwischen einer akut intermittierenden Porphyrie, einer Porphyria variegata und einer hereditären Koproporphyrrie erfolgen.

Wichtig ist die lichtgeschützte Verpackung der Proben z. B. mit Aluminiumfolie. Wenn keine sofortige Analyse möglich ist, sollte trotzdem eine Probe abgenommen und lichtgeschützt im Kühlschrank für eine spätere Analyse aufbewahrt werden. Eine normale oder nur grenzwertige Ausscheidung von Aminolävulinsäure und Porphobilinogen im Urin schließt eine akute Porphyrie als Ursache einer akuten klinischen Symptomatik mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Bei der akut intermittierenden Porphyrie sind die Konzentrationen meist auch in symptomfreien Phasen erhöht, und 88 % der Patienten können im Intervall über eine erhöhte Ausscheidung von Porphobilinogen im Urin identifiziert werden. Die Ausscheidung von Aminolävulinsäure und Porphobilinogen kann aber kurz nach Einsetzen der Symptome in manchen Fällen und insbesondere bei der Porphyria variegata und der hereditären Koproporphyrrie wieder abfallen, so dass in der klinisch latenten Phase die Ausscheidung der beiden Metabolite im Urin normal ist. Es sollte daher bei klinischem Verdacht zusätzlich eine Analyse der Stuhlporphyrine erfolgen, um auch diese Patienten sicher identifizieren zu können. Bei Verdacht auf eine akut intermittierende Porphyrie kann auch im Intervall eine Bestimmung der Porphobilinogen-Desaminase-Aktivität in Erythrozyten erfolgen. Auch eine genetische Analyse kann hier weitere Sicherheit geben, wobei aber anzumerken ist, dass bisher nicht alle verursachenden Genloci bekannt sind.

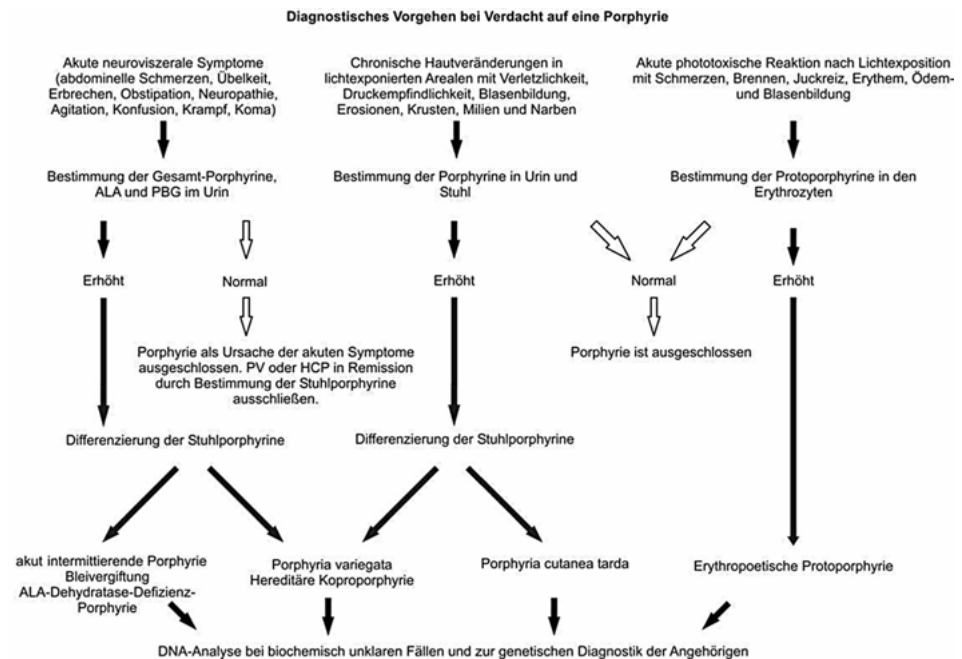


Abb. 10.11.3: Differentialdiagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine Porphyrie.

Stoffwechselerkrankungen

Eine isolierte Erhöhung der Aminolävulinsäure findet man bei der sehr seltenen Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz sowie bei der Bleiintoxikation und der hereditären Tyrosinämie.

Ein wichtiger klinischer Hinweis für eine akute Porphyrie kann der typische nachdunkelnde rötliche Urin sein. Dieser Befund tritt aber nicht bei allen Patienten auf. Der Urin sollte dabei ca. 30 Minuten stehen gelassen werden, bevor der Befund erhoben wird.

Bei Verdacht auf eine kutane Porphyrie erfolgt die weitere Diagnostik in Abhängigkeit vom klinischen Bild. Liegen eher chronische Veränderungen mit Blasen, Narben, Pigmentierungsstörungen, Erosionen und Milien vor, kommen die Porphyria cutanea tarda, die Porphyria variegata und die hereditäre Koproporphyrinurie in Frage. Bei klinischem Verdacht sollten die Porphyrine im Stuhl und im Urin bestimmt werden. Normwerte schließen eine Porphyrie als Ursache aus. Wichtig ist dann die Unterscheidung der Porphyria cutanea tarda mit ausschließlicher Manifestation an der Haut von den beiden neurokutanen Porphyrien Porphyria variegata und der hereditären Koproporphyrinurie. Diese können durch Differenzierung der Porphyrine im Stuhl voneinander abgegrenzt werden.

Tab. 10.11.4: Differentialdiagnose der akuten Porphyrien und der Bleivergiftung anhand biochemischer Untersuchungen der Metabolite in Urin, Stuhl und Erythrozyten sowie Bestimmung der Aktivitäten der Aminolävulinsäure-Dehydratase (ALAD) und der Porphobilinogen-Desaminase (PBGD) nach Stölzel *et al.* Abkürzungen: Uro, Uroporphyrin; Kopro, Koproporphyrin; Proto, Protoporphyrin; AIP, akut intermittierende Porphyrie; ALA, Aminolävulinsäure; PBG, Porphobilinogen; HCP, hereditäre Koproporphyrinurie; PV, Porphyria variegata; ALAD-P, Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie. Erläuterungen: + = leicht erhöht, ++ = stark erhöht, - = leicht erniedrigt, -- = stark erniedrigt, n = normwertig, v = variabel.

	Urin				Stuhl		Erythrozyten		
	ALA	PBG	Uro	Kopro	Kopro	Proto	Proto	ALAD	PBGD
AIP	++	++	++	++	v	v	v	n	-
HCP	++	++	+	++	++	+	v	n	n
PV	++	++	+	++	+	++	v	n	v
ALAD-P	++	n / +	+	++	n	n	+	-	n
Bleivergiftung	++	n / +	+	++	n	n	+	-	n

Eine weitere wichtige Methode zum initialen Screening stellt die Analyse des Plasmafluoreszenzspektrums dar.

Akute phototoxische Reaktionen mit brennenden Erythemen und Ödembildung, die sich in kurzem Abstand zur Sonnenexposition entwickeln, deuten auf eine erythropoetische Porphyrie hin. Bei klinischem Verdacht kann ein Nachweis von Protoporphyrin in Erythrozyten, im Plasma oder im Stuhl erfolgen. Im Urin erscheint Protoporphyrin aufgrund seines hydrophoben Charakters nicht. Die Aktivität der Ferrochelatase kann aus Erythrozyten oder Lymphozyten bestimmt werden und ist meist auf 10–50 % reduziert.

Abzugrenzen sind in beiden Fällen die sogenannten Pseudoporphyrinen, die sich als bullöse Photosensitivität äußern und verzögerten phototoxischen Reaktionen nach Einnahme von Medikamenten wie z. B. Furosemid, Tetracyclin, Amiodaron und Voriconazol sowie von manchen Chinolonen und NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) entsprechen. Sie zeigen ähnliche kutane Symptome wie die echten Porphyrinen, ohne dass eine Akkumulation von Porphyrinen besteht.

Zahlreiche Lebererkrankungen und Schwermetallvergiftungen können zu sekundären Porphyrinurien und Porphyrinämien führen. Hierbei liegen vor allem Koproporphyrinurien vor. Dies kann man bei bis zu zwei Dritteln der Patienten mit chronischen Lebererkrankungen beobachten, insbesondere bei der alkoholischen Lebererkrankung. Dabei zeigen sich aber keine direkt assoziierten klinischen Symptome als Folge der biochemischen Auffälligkeiten im Porphyrinmetabolismus.

Therapie

Die im Folgenden genannten Therapiemaßnahmen stützen sich auf etablierte Therapieempfehlungen. Aufgrund der Seltenheit der Porphyrinen gibt es nur wenige Studien zu den einzelnen Therapien. Insbesondere fehlen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und Metaanalysen.

Akute Porphyrinen

Bei schweren Attacken (persistierende abdominelle Koliken, beginnender Ileus, Tachykardie und Blutdruckanstieg, kardiale Arrhythmien oder neurologische Symptomatik) und gesicherter Diagnose (stark erhöhte Aminolävulinsäure- und Porphobilinogen-Ausscheidung) sollte eine intensivmedizinische Überwachung erfolgen. Zur Therapie kann Hämarginat in einer Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht bis maximal 250 mg in einmal täglicher Gabe über einen Zeitraum von drei bis fünf, maximal über sieben Tage verwendet werden. Die Substanz ist über die Firma Orphan Europe erhältlich. Die Wirkung ist umso besser, je früher die Therapie beginnt. Die Lösung kann innerhalb von 15 Minuten als Kurzinfusion streng i.v. gegeben werden. Als unerwünschte Nebenwirkung kann es zu einer Thrombophlebitis kommen, die durch Infusion mit 20 %-iger Albumin-Lösung oder durch Gabe über einen zentralen Venenkatheter weitgehend vermieden werden kann. Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Stillzeit, Leber- und Niereninsuffizienz sowie Gerinnungsstörungen. Antikoagulanzen sollten gegebenenfalls abgesetzt werden.

Begleitend sollte eine ausreichende Gabe von Kohlenhydraten (4–5 g/kg Körpergewicht/Tag) erfolgen. Je nach Zustand des Patienten kann dies oral, per Nasensonde oder intravenös erfolgen, wobei bei intravenöser Gabe eine mögliche Verschlechterung einer bestehenden Hyponatriämie insbesondere bei Verwendung niedrig-konzentrierter Glukose-Lösungen wie G 5 % und G 10 % beachtet werden muss und der Blutzuckerspiegel und die Elektrolyte entsprechend zu kontrollieren sind. Die orale Kohlenhydratgabe kann z. B. mit 25 %-Maltodextrin-Lösung erfolgen (100 kcal/100ml), wobei einem Erwachsenen 1500–2000 kcal (entsprechen 1,5–2 Liter dieser Lösung) zugeführt werden sollten.

Schmerzen können mit Opiaten (mit Ausnahme von Pentazocin) therapiert werden, wobei die Patienten meist hohe Mengen benötigen.

Stoffwechselerkrankungen

In Remission gilt es, durch adäquate Prophylaxe erneute Schübe zu vermeiden. Insbesondere muss die Einnahme porphyrinogener Medikamente vermieden werden. Entsprechend sollten die Patienten ausreichend über ihre Erkrankung informiert sein und einen Notfallausweis sowie eine Liste der erlaubten und zu vermeidenden Medikamente mit sich führen. Eine Zusammenstellung der Arzneistoffe, die bei einer akuten Porphyrrie als ungefährlich gelten bzw. eine Krise auslösen können, sowie Empfehlungen zur Anästhesie bei Patienten mit bekannter akuter Porphyrrie finden sich in der Roten Liste. Eine aktuelle Übersicht mit sicheren bzw. porphyrinogenen Medikamenten und weiterführenden Informationen ist außerdem auf der Webseite der *European Porphyrria Initiative* (EPI) unter <http://www.porphyrria-europe.org> zusammengestellt.

Übermäßiger Alkoholkonsum sollte prinzipiell vermieden werden, wobei geringe Mengen Alkohol von den meisten Patienten toleriert werden.

Relevant ist die Vermeidung kataboler Zustände z. B. als Folge von Reduktionsdiäten oder längerem Fasten, da diese zu einer Stimulation der Häm-Synthese führen und damit Attacken auslösen können.

Bei notwendigen Operationen sollte ein perioperativer Schutz durch Glukose-Infusionen (1–2 Liter G 10 % bis G 20 % über einen zentralvenösen Zugang) erfolgen.

Kommt es bei Patientinnen zu zyklusassoziierten, meist prämenstruellen Attacken, kann eine erhöhte Kohlenhydratgabe in der zweiten Zyklushälfte helfen. Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz des Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH)-Analogons Goserelin (Zoladex®) (subkutan alle 28 Tage). Bei hoher Anfallsfrequenz wird von manchen Autoren eine Intervalltherapie mit Hämarginat (einmal wöchentlich oder zweiwöchentlich) empfohlen, für Hämarginat besteht in Deutschland allerdings keine Zulassung für diese Indikation. Eine Schwangerschaft scheint für Mutter und Kind kein wesentlich erhöhtes Risiko zu bedeuten.

Nicht-akute Porphyrrien

Bei den nicht-akuten Porphyrrien stehen die kutanen Symptome im Vordergrund. Grundsätzlich gilt, dass die Patienten eine direkte Exposition der Haut gegenüber UV-Licht vermeiden sollten. Neben schützender Kleidung (Kopfbedeckung, Handschuhe, Kleidung mit langen Ärmeln etc.) können UV-A filternde Schutzfolien für die Fenster oder Sonnencremes mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF > 30) verwendet werden, welche einen physikalischen Schutz (z. B. Titanoxid) enthalten sollten.

Bei der *Porphyria cutanea tarda* reduziert eine Aderlasstherapie die übermäßige Eisenspeicherung, welche ihrerseits einen inhibitorischen Einfluss auf die Aktivität der Uroporphyrinogen-Decarboxylase hat. Sie sollte alle 1–2 Wochen durchgeführt werden, sofern keine Anämie vorliegt, und fortgesetzt werden bis der Ferritinwert im unteren Normbereich (< 50 µg/l) liegt und sich ein deutlicher Abfall der Porphyrinausscheidung zeigt, was erst nach einigen Monaten eintreten kann. Der Hämoglobin-Wert sollte im Verlauf der Therapie nicht unter 10–11 g/dl sinken. Ein weiterer Therapieansatz besteht in der Gabe des Antimalariamittels Chloroquin, welches die renale Ausscheidung der Porphyrine fördert.

Tab. 10.11.5: Problemorientierte Therapie eines akuten Porphyrie-Schubs.

Therapie der akuten Porphyrie	
Problem	Therapie
Hochregulation der Häm-Synthese mit Anstieg von Porphyrinmetaboliten als Folge einer verringerten Enzymaktivität	Gabe von Hämarginat (3 mg/kgKG bis max. 250 mg als Kurzinfusion in 100 ml NaCl über 15 Minuten für 3–5 max. 7 Tage)
	Ausreichende Gabe von Kohlenhydraten (4–5 g/kgKG/Tag) je nach Möglichkeit oral, per Nasensonde oder i.v.
	Identifikation und Beseitigung auslösender Faktoren (porphyrinogene Medikamente, Hormonpräparate, Nahrungskarenz, Alkohol, Infektionen)
Entgleisung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes	Bei Dehydratation Elektrolytlösung. Bei Hyponatriämie zunächst Flüssigkeitsrestriktion. Ausgleich nur langsam, maximal 8 mmol/l innerhalb von 24 Stunden. Bei Ödemen Gabe von Furosemid
Abdominelle oder nicht-abdominelle Schmerzen	Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Buprenorphin, Pethidin oder Morphin (Kein Pentazocin!)
Übelkeit, Erbrechen	Ondansetron oder Chlorpromazin (100 mg/Tag)
Paralytischer Ileus	Neostigmin (0,25–1 mg i.m.)
Krampfanfälle	Clonazepam oder Diazepam. Vorsichtige Korrektur einer evtl. bestehenden Hyponatriämie. Zur längeren Therapie Gabapentin oder Vigabatrin.
Psychosen	Chlorpromazin oder Clonazepam.
Behandlungsbedürftige Tachykardie oder arterielle Hypertonie	Propranolol (50–200 mg/Tag)
Aszendierende Lähmung mit Ateminsuffizienz	rechtzeitige Beatmung
Motorische Neuropathie	frühzeitige Physiotherapie
Infektionen	Penicilline, Tetracyclin oder Gentamicin
Obstipation	Osmotische Laxantien wie Macrogol

Für die Porphyria variegata und die hereditäre Koproporphyrrie existieren keine spezifischen Therapien zur Behandlung der kutanen Symptome. Dementsprechend stehen hier ein adäquater Lichtschutz mit den oben genannten Maßnahmen und die Prophylaxe akuter Schübe im Vordergrund.

In der Behandlung der erythropoetischen Protoporphyrrie kann durch orale Gabe von Betacarotin eine wirkungsvolle Reduktion der Photosensitivität erfolgen. In den Monaten von Februar bis Oktober sollten täglich zwischen 60 und 180 mg Betacarotin eingenommen werden. Die Carotinspiegel im Serum sollten bei mindestens 600 mg/dl liegen. Es

Tab. 10.11.6: Therapie der nicht-akuten Porphyrrien.

Porphyrie	Therapie
Porphyria cutanea tarda	Aderlasstherapie alle 1–2 Wochen, insbesondere bei Zeichen einer Eisenüberladung. Ziel ist eine fast vollständige Normalisierung der Porphyrinausscheidung. Alternativ oder zusätzlich Gabe von Chloroquin (125 mg an 2 Tagen/Woche). Adäquater Lichtschutz.
Porphyria variegata Hereditäre Koproporphyrämie im schubfreien Intervall	Keine spezifische Therapie bekannt. Adäquater Lichtschutz. Prophylaxe akuter Schübe.
Erythroetische Protoporphyrämie	Adäquater Lichtschutz. Gabe von Beta-carotin (60–180 mg/Tag) von Februar bis Oktober. Ziel sind Carotinspiegel von 600 mg/dl. Bei Leberbeteiligung evtl. Gabe von Ursodesoxycholsäure (15 mg/kg Körpergewicht/Tag, verteilt auf 3 Gaben).
Kongenitale erythroetische Porphyrie	Adäquater Lichtschutz. In schweren Fällen allogene Knochenmarktransplantation.
Hepatoerythroetische Porphyrie	Keine spezifische Therapie bekannt. Adäquater Lichtschutz.

sollte eine regelmäßige Laborkontrolle mit Überwachung der Leberwerte (γ GT, alkalische Phosphatase und Transaminasen) durchgeführt werden.

Die Behandlung der kongenitalen erythroetischen Porphyrie und der hepatoerythroetischen Porphyrie ist schwierig und in aller Regel erfolglos. Da es sich um autosomal-rezessive Erkrankungen handelt, die zu einer ausgeprägten Reduktion der jeweiligen Enzymaktivitäten führen, gehen sie mit einer schwerwiegenden Photosensitivität einher, die zu schweren Hautaffektionen und Mutilationen führen kann. Ein adäquater Lichtschutz mit den oben genannten Maßnahmen ist daher Therapiegrundlage.

Als einzige kurative Behandlung der kongenitalen erythroetischen Porphyrie kann bei schweren Verläufen eine allogene Knochenmarktransplantation durchgeführt werden.

Literatur

- Müller-Marbach A, Schwarz M, Häussinger D. *Porphyrien*. 2007; 3: 215–223.
- Doss MO, Sassa S. *The porphyrias*. In: Noe DA, Rock RC (Hrsg.). *Laboratory medicine. The selection and interpretation of clinical laboratory studies*. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland 1994.
- Thunell S. *Porphyryns, porphyrin metabolism and porphyrias. I. Update*. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 509–540.
- Kauppinen R. *Porphyrias*. Lancet 2005; 365: 241–252.
- Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B et al. *Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study*. J Intern Med 2000; 248: 319–325.

- Mustajoki P, Nordmann Y. *Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks.* Arch Intern Med 1993; 153: 2004–2008.
- Murphy GM. *The cutaneous porphyrias: a review. The British Photodermatology Group.* Br J Dermatol 1999; 140: 573–581.
- Green J, Steven M. *Pseudoporphyria.* J Am Acad Dermatol 2001; 44: 100–110.
- Gutiérrez PP, Wiederholt T, Bolsen K et al. *Diagnostik und Therapie der Porphyrien.* Deutsches Ärzteblatt 2004; 18: 1250–1255.
- Kostler E, Wollina U. *Therapy of porphyria cutanea tarda.* Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 377–383.
- Shaw PH, Mancini AJ, McConnell JP et al. *Treatment of congenital erythropoietic porphyria in children by allogeneic stem cell transplantation: a case report and review of the literature.* Bone Marrow Transplant 2001; 27: 101–105.
- Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G et al. *Porphyrias: A 2015 update.* Clin Res Hepatol Gastroenterol 2015; 39: 412–425.
- Puy H, Gouya L, Deybach JC. *Porphyrias.* Lancet 2010; 375: 924–937.

10.12 Organoazidurien

Bei den Organoazidurien (Glutarazidurie (GA), Methylmalonazidurie (MMA), Propionazidämie (PA) sowie Isovalerialanzidämie (IVA)) handelt es sich um Störungen des intramitochondrialen Abbaus der verzweigt-kettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin (MMA/PA/IVA) bzw. des intramitochondrialen Abbaus von Lysin und Tryptophan (GA). In vielen Fällen entwickelt sich eine Hyperammoniämie als Folge eines CoA-Trappings und Interferenz mit der N-Acetylglutaminsynthese und damit verbunden gestörter Carbamoylphosphatsynthese. Die Anzahl erwachsener Patienten mit Organoazidurien im deutschsprachigen Raum belief sich im Jahr 2014 auf etwa 200–300 Patienten.

Glutarazidurie

Bei der Glutarazidurie (GA) liegt ein autosomal-rezessiver Defekt der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase vor. Dieses mitochondriale Enzym katalysiert den Abbau von Lysin, Hydroxy-Lysin sowie Tryptophan zu Crotonyl-CoA. Fehlt das Enzym, werden vermehrt Glutarsäure, Glutaconyl-CoA, das daraus entstehende 3-Hydroxy-Glutaryl-CoA, sowie Glutaryl-Carnitin gebildet. Beweisend ist die erhöhte Ausscheidung von Glutarsäure sowie 3-Hydroxy-Glutarsäure im Urin. Im deutschen Sprachraum leben schätzungsweise 25 erwachsene Patienten mit Glutarazidurie Typ I. Die Diagnose wird heute im Rahmen des Neugeborenen-Screenings (NGS) gestellt. Primärmanifestationen im Erwachsenenalter kommen vor. Die Glutarazidurie gehört zu den sogenannten zerebralen Organoazidopathien.

Bei unbehandelten Patienten entwickelt sich meist in den ersten drei Lebensjahren eine akute enzephalopathische Krise, oft während fieberhafter Infektionen, bei Impfungen oder bei operativen Eingriffen. Gelegentlich wird die Störung auch bei Jugendlichen und Erwachsenen identifiziert. Die Therapie besteht in der Verabreichung einer proteinkon-

trollierten Ernährung mit Anwendung einer vegetarisch basierten Mischkost unter Vermeidung von Eiweißexzessen. Initial ist die Ernährung lysinarm, mit Supplementation von lysinfreien, tryptophanreduzierten Aminosäuremischungen. Oft muss eine PEG-Sonde angelegt werden. Carnitin sollte lebenslang supplementiert werden. In Notfällen muss kohlenhydratreich ernährt werden, die Proteinzufuhr gestoppt und die Carnitinzufuhr verdoppelt werden. Bei Transitionspatienten mit ausgeprägter zerebraler Schädigung können Subduralhämatome, Aspirationspneumonien, Schmerzkrisen sowie ein Status dystonicus mit Rhabdomyolyse auftreten. Zur aktuellen Therapie der Glutarazidurie existiert eine überarbeitete Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; Nr. 027/018).

Methylmalonazidurie

Die häufigste monogene Ursache für eine erhöhte Ausscheidung von Methylmalonat ist der autosomal-rezessive Mangel an Methylmalonyl-CoA-Mutase. Dieses mitochondriale Enzym katalysiert den Abbau von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA, das in den Citratzyklus einmündet. Propionyl-CoA und das daraus entstehende Methylmalonyl-CoA stammen aus dem Abbau von Isoleucin, Valin, Methionin und Threonin sowie Cholesterin und ungeradzahligen Fettsäuren. Kennzeichnend bei Fehlen dieses Enzyms ist die erhöhte Ausscheidung von Methylmalonsäure, 3-Hydroxypropionsäure, Propionsäure und Methylcitrat im Urin. Im Gegensatz zur Propionazidämie (PA) kommt es zur Akkumulation von Methylmalonsäure, da der Block der Propionacidämie oberhalb der Methylmalonsäure liegt.

Die Methylmalonazidurie (MMA) ist nicht Bestandteil des Neugeborenen-Screenings und wird fast immer während einer enzephalopathischen Entgleisung im Kindesalter diagnostiziert. Oftmals besteht eine geistige Behinderung, mit neurologischen Symptomen, extrapyramidalen Bewegungsstörungen und einer Osteoporose. Kennzeichnend ist die Entwicklung einer progredienten Niereninsuffizienz, die durch die hohe Methylmalonsäureausscheidung und die hierdurch ausgelöste tubulointerstitielle Nephritis bedingt ist. Für Patienten mit Methylmalonazidurie konnte die Überlebensrate bis zum 10. Lebensjahr seit 1990 auf über 80 % gesteigert werden. Es gibt im deutschen Sprachraum etwa 50–100 erwachsene Patienten mit Methylmalonazidurie. Analog zur Glutarazidurie besteht die Therapie in einer eiweißarmen Ernährung, zum Teil mit Supplementation eines spezifischen Aminosäuregemisches sowie Supplementation von Carnitin; manche Patienten sprechen auf die Gabe von Vitamin B₁₂ an, das dann hochdosiert parenteral gegeben werden muss (sogenannte Vitamin B₁₂-responsive Form der Methylmalonazidurie). Wegen der Inappetenz kann eine Ernährung mittels PEG erforderlich sein.

Bei der Methylmalonazidurie kann es zu Notfallsituationen kommen. In diesem Fall müssen die Dehydrierung und die schwere metabolische Azidose ausgeglichen werden. Glukose muss parenteral verabreicht werden, Carnitin intravenös, auch Vitamin B₁₂ muss parenteral zugeführt werden. Ammoniakentgiftende Substanzen wie Natriumbenzoat oder Phenylbutyrat können bei Hyperammoniämie ebenfalls verabreicht werden. Gelegentlich kann eine schwere Rhabdomyolyse auftreten, die zu monatelanger Adynamie, Langzeitbeatmung und verzögerter Rehabilitation führen kann. Erfolgreiche Schwangerschaften

bei Patientinnen mit Methylmalonazidurie sind beschrieben worden. Bei Patienten mit schwerer Manifestation ist trotz der beträchtlichen Erfolge in der Behandlung mit einer deutlich verkürzten Lebenserwartung zu rechnen.

Propionazidämie

Kennzeichen der Propionazidämie (PA) ist der autosomal-rezessive Mangel an mitochondrialer Propionyl-CoA-Carboxylase (PCC). Dieses Enzym katalysiert den Abbau des aus Valin, Isoleucin, Methionin/Threonin sowie Cholesterin und ungeradzahigen Fettsäuren entstehenden Propionyl-CoA zu Methylmalonyl-CoA, dem Substrat der Methylmalonyl-CoA-Mutase. Ein Teil des Propionyl-CoA entsteht auch direkt durch anaerobe Darmbakterien. Durch die Akkumulation von Propionyl-CoA kommt es zur direkten Hemmung der Synthese von Harnstoff und dadurch zur Hyperammoniämie. Typisch sind bei der Propionazidämie die erhöhte Ausscheidung von 3-Hydroxy-Propionsäure und Methylcitrat im Urin. Die Therapie besteht in einer Diät, die arm an Isoleucin, Valin, Methionin und Threonin ist. L-Carnitin muss supplementiert werden, manchmal muss Metronidazol gegeben werden, um die enterale Propionsäureproduktion zu unterbinden. Typische Komplikationen bestehen in einer geistigen Behinderung, komplexen extrapyramidalen Bewegungsstörungen, Osteoporose, einer Kardiomyopathie und der Entwicklung von Pankreatitiden. Im Gegensatz zur Methylmalonazidurie fehlt die Entwicklung einer Niereninsuffizienz, da keine erhöhte Methylmalonyl-CoA-Ausscheidung über die Niere besteht. Die Propionazidämie ist nicht Bestandteil des Neugeborenen-Screenings und wird meist während einer enzephalopathischen Entgleisung im Kindesalter diagnostiziert. Typisch ist die erhöhte Konzentration von Propionylcarnitin im Blut sowie der Nachweis verschiedener Propionsäuremetaboliten im Urin. Es gibt im deutschen Sprachraum > 50 erwachsene Patienten mit einer Propionazidämie.

Bei der Propionazidämie kann es zu Notfallsituationen kommen. In diesem Fall müssen die Dehydrierung und die schwere metabolische Azidose ausgeglichen werden; Glukose und Vitamin B₁₂ müssen parenteral, Carnitin muss intravenös verabreicht werden. Ammoniakscavenger wie Natriumbenzoat oder Natriumphenylbutyrat können ebenfalls verabreicht werden. Trotz der bestehenden Erfolge und der oft erfolgreichen Überführung der im Kindesalter diagnostizierten Patienten in die Transitionsphase ist die Lebenserwartung verkürzt und es muss insbesondere bei den schweren Formen mit Invalidität gerechnet werden. Erfolgreiche Schwangerschaften bei Patientinnen mit Propionazidämie sind beschrieben worden.

Isovalerianazidämie

Die Bezeichnung Isovalerianazidämie (IVA) resultiert aus dem autosomal-rezessiven Mangel des mitochondrialen Enzyms Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase (IVD). Es handelt sich im weitesten Sinne um eine Störung des Abbaus der Aminosäure Leucin. Dieses Enzym katalysiert den Abbau des aus Leucin stammenden Isovaleryl-CoA zu 3-Methylcrotonyl-CoA. Fehlt die Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase, kommt es zur Akkumulation von Isovaleryl-CoA sowie zur Synthese freier Isovaleriansäure, Isovalerylcarnitin sowie Isovalerylglycin. Die Isovaleriansäure kann zu einem schweißartigen Körpergeruch führen.

Alle erwachsenen Patienten mit Isovalerialanazidämie sind Transitionspatienten, da die Diagnose bereits im frühen Kindesalter gestellt wird. Seit 2005 wird die Isovalerialanazidämie auch im Rahmen des Neugeborenen-Screenings erfasst. Neurokognitive Störungen sind häufig. Die älteste IVA-Patientin im deutschsprachigen Raum ist etwa 50 Jahre alt. Im Alter von 25 Jahren verlief bei dieser Patientin eine Schwangerschaft komplikationslos. Im deutschen Sprachraum waren im Jahr 2014 etwa 75 erwachsene Patienten bekannt.

Während interkurrenter Erkrankungen kann es zu Stoffwechsellentgleisungen mit Azidose und Enzephalopathie kommen.

Die Therapie besteht in einer eiweißreduzierten Ernährung. Die Differenz zum Bedarf muss durch Substitution mit einer Leucin-freien Aminosäuremischung ausgeglichen werden. Eine bedarfsgerechte Supplementation von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen ist wichtig. Weitere Elemente der Therapie umfassen die Behandlung mit L-Carnitin sowie L-Glycin. Bei Isovalerialanazidämie und ausgeprägter Katabolie kann es zu Notfallsituationen kommen, die gelegentlich eine Intensivbehandlung erforderlich machen. In diesen Fällen kann L-Carnitin auch parenteral gegeben werden, ebenfalls auch L-Glycin. Für die Isovalerialanazidämie sind keine Folgeerkrankungen bekannt. Im Gegensatz zur Propionazidämie und Methylmalonazidurie sowie Glutarazidurie finden sich neben den akut-enzephalopathischen Manifestationen keine Hinweise auf die Beteiligung weiterer Organsysteme. Es gibt auch keine Hinweise für eine eingeschränkte Lebenserwartung, wenn die Therapie konsequent durchgeführt wird. Besondere Aufmerksamkeit im Management gilt, wie bei allen Organoazidurien, der Schwangerschaft, interkurrenten Erkrankungen sowie Operationen. Schwangerschaften können bei der Isovalerialanazidämie problemlos verlaufen, die Isovalerialanazidämie stellt prognostisch die günstigste der Organoazidurien dar.

Literatur

- Boy N, Mühlhausen C, Maier EM et al. *Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision.* J Inherit Metab Dis 2016; 40: 75–101.
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C et al. *Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia.* Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 130.
- Fagioli S, Daina E, D'Antiga L et al. *Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation.* J Hepatol 2013; 59: 595–612.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W et al. *'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry.* J Inherit Metab Dis 2006; 29: 383–389.

10.13 Alkaptonurie

Definition

Der Alkaptonurie liegt eine Aktivitätsminderung der Homogentisinsäure-1,2-Dioxygenase (HGD) zugrunde. Die Alkaptonurie gehört im weitesten Sinne zu den Störungen des Aminosäurestoffwechsels der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin. Die Krankheitssymptome werden durch die pathologische Anhäufung der Homogentisinsäure verursacht. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt, die Häufigkeit liegt bei 1:250 000 bis 1:1 000 000. In Deutschland wird die Zahl der Patienten auf etwa 50–100 geschätzt.

Das *HGD*-Gen liegt auf Chromosom 3q13.33. In Europa wird lediglich eine gewisse Häufung der M368V-Mutation beschrieben. Das Enzym Homogentisinsäure-1,2-Dioxygenase ermöglicht die Spaltung des Benzolrings der Homogentisinsäure und damit den weiteren Abbau zu Maleylacetoacetat bzw. Fumarylacetoacetat. Fehlt das Enzym, steigt die Konzentration der Homogentisinsäure in allen Körperflüssigkeiten an, dies ist mit bestimmten Krankheitszeichen verbunden.

Klinik

Typische erste Krankheitszeichen sind zunehmend schwere Rückenschmerzen durch degenerative Bandscheibenveränderungen und Veränderungen an den Zwischenwirbelgelenken der Lendenwirbelsäule. Oft beginnen die Symptome in der dritten Lebensdekade. Typisch sind in der vierten Lebensdekade auftretende äußerlich sichtbare Verfärbungen der Sklera (siehe Farbtafel 13.102) und des Ohrknorpels. Spontanrisse von Achilles- und Quadrizepssehne sind beschrieben. Im fünften Lebensjahrzehnt stehen arthrotische Veränderungen im Vordergrund, die vor allen Dingen die großen Gelenke betreffen. Im späteren Lebensalter kommt es zu Schädigungen von Herzklappen und Koronararterien.

Diagnose

Die Diagnose erfolgt durch die Bestimmung der Homogentisinsäureausscheidung im Urin, der Normalwert liegt bei < 30 mg/24 Stunden. Ein molekulargenetischer Nachweis von pathogenen Mutationen, auch bei kombiniert heterozygoten Formen, kann die Diagnose bestätigen. Die Routineuntersuchungen sollten eine gründliche orthopädische sowie eine kardiologische Untersuchung umfassen. Neben den typischen osteoarthrotischen Veränderungen kann die Skelettszintigraphie wichtige Informationen geben.

Therapie

Eine symptomorientierte Therapie mit dem Ziel der Schmerzkontrolle, dem Erhalt der Mobilität durch Krankengymnastik und Ergotherapie sowie Stärkung der Muskulatur hat sich bewährt. Um den berufsbedingten Eintritt der Arbeitsunfähigkeit zu vermeiden, sollte von Berufstätigkeiten, die mit starken Stauchungsbewegungen der Wirbelsäule einhergehen, abgeraten werden. Der Wirkstoff Nitisinon wird außerhalb seines eigentlichen Indikationsbereichs (für die Tyrosinämie) inzwischen auch für die Behandlung der Alkaptonurie eingesetzt. Nitisinon verhindert als Inhibitor der 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase sehr effektiv die Bildung der Homogentisinsäure. Durch die Nitisinon-induzierte Erhöhung des Tyrosins im Plasma kann es zur Entstehung einer Keratopathie, einer Hyperke-

ratose sowie einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen kommen. Eine dauerhaft erniedrigte Urinausscheidung von Homogentisinsäure wird mit Nitisinon erreicht, die klinischen Effekte werden derzeit noch untersucht. Derzeit wird die Behandlung von Alkaptonurie-Patienten mit Nitisinon von den Krankenkassen noch abgelehnt, da die klinische Wirksamkeit noch belegt werden muss. Die Therapie mit Nitisinon muss voraussichtlich mit einer tyrosinarmen Diät kombiniert werden.

Literatur

Gertsman I, Barshop BA, Panyard-Davis J et al. *Metabolic Effects of Increasing Doses of Nitisinone in the Treatment of Alkaptonuria*. JIMD Rep 2015; 24: 13–20.

Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT et al. *Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment*. Ann Rheum Dis 2016; 75: 362–367.

10.14 Angeborene Störungen der Fettsäureoxidation

Hintergrund

Die mitochondriale Oxidation von Fettsäuren ist eine der wichtigsten Energiequellen des Organismus und deckt beim Fasten bis zu 80 % des gesamten Bedarfs. Die mitochondriale Innenmembran ist für Fettsäuren undurchlässig. Während Fastenperioden werden die als intrazelluläre Triglyceride im Fettgewebe gespeicherten langkettigen Fettsäuren durch Lipasen freigesetzt und zu Acyl-CoA-Estern aktiviert. Carnitin-Palmitoyltransferase-I (CPT-I) an der äußeren Mitochondrienmembran katalysiert die Bildung von Acylcarnitin und CoA aus Acyl-CoA und dem Carrier Carnitin. Acylcarnitin kann dann über den Transporter Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT) durch die innere Mitochondrien-Membran transportiert werden. Nach Katalyse durch Carnitin-Palmitoyltransferase-II (CPT-II) an der inneren Mitochondrienmembran wird wiederum Acyl-CoA und Carnitin freigesetzt. Carnitin wird über die CACT zurück in den mitochondrialen Inter-membranraum transportiert und zur Verfügung gestellt. Für Carnitin existiert ein eigener zellspezifischer Transporter, der zur Aufnahme von Carnitin aus dem Extrazellulärraum in das Zytoplasma befähigt. Über intramitochondriale Enzyme, die für die Länge der Fettsäurekette spezifisch sind (SCAD, SCHAD, MCAD, LCHAD, VLCAD; Abkürzungen siehe unten), wird Acyl-CoA um jeweils zwei C-Atome in wiederholten β -Oxidationszyklen verkürzt. Hierbei entstehendes Acetyl-CoA wird dann im Citratzyklus weiter oxidiert bzw. zu Ketonkörpern umgewandelt. Für jedes der erwähnten Enzyme bzw. Transportsysteme sind Defekte beschrieben. Alle aufgeführten Störungen werden autosomal-rezessiv vererbt und umfassen:

- SCAD-Mangel (*short-chain*-Acyl-CoA-Dehydrogenase Mangel)
- SCHAD-Mangel (3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase Mangel)
- MCAD-Mangel (*medium-chain*-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel)*
- LCHAD-Mangel (*long-chain*-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase Mangel)*

- VLCAD-Mangel (*very-long-chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase* Mangel)*
- MTP-Mangel (mitochondrialer trifunktionaler Proteinmangel)
- Primärer Carnitin-Mangel (Carnitintransporter Mangel)
- CPT-I-Mangel (Carnitin-Palmitoyltransferase-I Mangel)*
- CPT-II-Mangel (Carnitin-Palmitoyltransferase-II Mangel)*
- CACT-Mangel (Carnitin-Acylcarnitin-Translokase Mangel)*
- MAD-Mangel (multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase Mangel, Synonym: Glutarazidurie Typ II)

Die mit * gekennzeichneten Stoffwechseldefekte sind im Neugeborenen-Screening enthalten.

Klinik

Genetische Störungen der Fettsäureoxidation zeigen eine große klinische Variabilität. Während bei *Störungen der Oxidation langkettiger Fettsäuren* durch mangelnde Ketonkörper-Synthese und die durch niedriges Acetyl-CoA bedingte Hemmung der Glukoneogenese bei katabolen Situationen schwere hypoketotisch-hypoglykämische Zustände auftreten können, bieten milde Fettsäureoxidationsstörungen sowie die oben erwähnten *Störungen des Carnitin-Shuttles* oft rein muskuläre Probleme. In diesem Fall treten Muskelschwäche, Muskelschmerzen und rezidivierende Rhabdomyolysen auf. Im Kindesalter führen die Störungen des Carnitintransports bzw. des Carnitinshuttles zu schweren Kardiomyopathien und Hepatopathien.

Der *MCAD-Mangel* ist die häufigste Fettsäureoxidationsstörung (Prävalenz ca. 1:6000). Fettsäuren können nur eingeschränkt abgebaut werden. Ein Energiedefizit ist die Folge. Die Produktion von Ketonkörpern, den neben Glukose wichtigsten Energielieferanten für das Gehirn, ist insbesondere bei Fastenperioden stark eingeschränkt. Ein Teil der Patienten wird bereits während der Kindheit auffällig, durch äußere Faktoren, zum Beispiel Fastenperioden, Infektionen oder katabolen Stress kommt es zum Auftreten von Hypoglykämien und Enzephalopathien, die früher tödlich verliefen. Ein Teil der oben erwähnten Erkrankungen ist aus diesen Gründen inzwischen im Neugeborenen-Screening enthalten. Die Hälfte der Patienten mit MCAD-Mangel bleibt allerdings zeitlebens symptomfrei. Nur selten wird ein MCAD-Mangel jenseits der zweiten Lebensdekade diagnostiziert. Indexsymptom kann eine schwere Rhabdomyolyse durch folgende Auslöser sein:

- Körperliche Belastung
- Alkoholexzesse und Drogenkonsum
- Lange Fastenperioden
- Infektionen
- Schwangerschaft

Bei Erwachsenen sind Kardiomyopathien und Hepatopathien im Rahmen der oben erwähnten Störungen der Fettsäureoxidation, des Carnitintransports bzw. des Carnitinshuttles eher selten. Insbesondere bei länger andauernder Katabolie kann es jedoch auch im Erwachsenenalter zur Entwicklung einer Kardiomyopathie (hypertroph/dilatativ) oder Hepatopathie mit Hepatomegalie kommen, die nach Optimierung der Stoffwechsellage reversibel sein können. Der *LCHAD-* und *MTP-Mangel* ist mit einer Neuropathie bzw. Reti-

nopathie assoziiert. Mütter von Feten/Kindern mit *MTP-Mangel*, *LCHAD-Mangel* sowie *SCAD-Mangel* haben ein erhöhtes Risiko, im letzten Schwangerschaftsdrittel ein HELLP-Syndrom (*haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count*) bzw. eine akute Schwangerschaftsfettleber zu entwickeln.

Tab. 10.14.1: Fettsäureoxidationsstörungen, die mit akuter Schwangerschaftsfettleber assoziiert sind (modifiziert nach Liu *et al.* 2017). Abkürzungen: SCAD, *short-chain*-Acyl-CoA-Dehydrogenase; MCAD, *medium-chain*-Acyl-CoA-Dehydrogenase; LCHAD, *long-chain*-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase; MTP, mitochondriales trifunktionelles Protein.

	Inzidenz der Fettsäureoxidationsdefekte	Symptome bei betroffenen Neugeborenen
SCAD-Mangel	1:35 000–1:50 000	Enzephalopathie, progrediente Myopathie, variable Ausprägung
MCAD-Mangel	1:10 000–1:27 000	Hypoglykämie, Enzephalopathie, plötzlicher Kindstod
LCHAD-/MTP-Mangel	Ca. 1:60 000	Kardiale und periphere Myopathie, Neuropathie, Retinopathie, Hypoglykämie, Azidose, Hyperammonämie, plötzlicher Kindstod

Diagnose

Der wichtigste Schritt ist die Analyse des Acylcarnitin-Profiles im Blut mittels Gaschromatographie. Anhand des Acylcarnitin-Profiles kann der jeweils zugrunde liegende Stoffwechseldefekt meist weiter eingegrenzt werden (siehe Tab. 10.14.2). Beim MCAD-Mangel sind die Konzentrationen verschiedener mittelkettiger Acylcarnitine (C10-, C8- und C6-Carnitine) erhöht. Entsprechend sind bei LCHAD- bzw. VLCAD-Mangel die Konzentrationen langkettiger Acylcarnitine (C16OH-, C16:1OH-, C18OH-, C18:1OH-Carnitine bzw. C14-, C14:1-, C14:2-Carnitine) deutlich erhöht. Bei milden Manifestationsformen kann das Acylcarnitinprofil unter anabolen Bedingungen normal sein. Ein normales Acylcarnitinprofil schließt eine genetische Störung der mitochondrialen Fettsäureoxidation also nicht sicher aus. Gegebenenfalls muss die entsprechende Analyse unter katabolen Bedingungen wiederholt werden.

Bei Verdacht auf MCAD-Mangel sollte eine genetische Diagnostik durch Nachweis pathogener Mutationen im *ACADM*-Gen (*Acyl-CoA-Dehydrogenase-medium-chain*, häufig p.K329E-Mutation nachweisbar) angestrebt werden. Bei auffälligem Acylcarnitin-Profil oder bei deutlichem klinischem Verdacht sollte umgehend eine Analyse der Enzymaktivität aus Lymphozyten erfolgen. Hierzu muss EDTA-Blut zügig in einem dafür ausgewiesenen Speziallabor untersucht werden. Beim LCHAD-Mangel wird die genetische Diagnostik auf die häufige E474Q-Mutation empfohlen.

Therapie und Prophylaxe

- Vermeidung von Hypoglykämien, Glukose i.v. (2,0–2,5 mg/kg Körpergewicht pro Minute, Ziel-Blutzuckerspiegel > 80 mg/dl)
- Notfallausweis mit Behandlungsplan und Kontaktmöglichkeit zum zuständigen Stoffwechsellabor

Tab. 10.14.2: Krankheitstypische Acylcarnitin-Profile im Serum. Abkürzungen: C 0-18 bezeichnet die Länge der Fettsäurekette; C0: Freies Carnitin; OH: Hydroxy-; DC: derivatisiertes Konjugat; C10:1 etc.: die nach dem Doppelpunkt angegebene Zahl kennzeichnet die Anzahl der in der Fettsäure vorhandenen C=C-(Doppel-) Bindungen. Modifiziert nach Mühlhausen C, Santer R 2014; Rinaldo P et al. 2008.

Acylcarnitin	SCAD	SCHAD	MCAD	LCHAD	VLCAD	MAD	CPT-I	CPT-II/CACT
C0			n-↓	n-↓	n-↓	n-↓	↑	↓
C4	↑		(↑)			↑		
C5						↑		
C4OH		↑						
C5DC						↑		
C6			↑			↑		
C8			↑			↑		
C10			↑			↑		
C10:1			↑					
C12						↑		
C14					↑	↑		
C14OH				(↑)				
C14:1					↑	↑		
C14:2					↑			
C16						↑	↓	↑
C16OH				↑				
C16:1						↑		
C16:1OH				↑				
C18						↑	↓	↑
C18OH				↑				
C18:1						↑	↓	↑
C18:1OH				↑				
C18:2						↑		↑

- Aufnahme ausreichend großer Mengen von Glukose oder Maltodextrin während interkurrenter Erkrankungen
- Striktes Vermeiden von Alkohol und Drogen
- Keine Diäten
- Vorsicht mit Leistungssport

Im Falle eines hypoglykämisch-hypoketotischen Komats bei *Störungen der Fettsäureoxidation* muss gelegentlich eine Hämodialyse bzw. Austauschtransfusion durchgeführt werden. Bei Riboflavin-abhängigen Formen des *MAD-Mangels* sollte Riboflavin (100–150 mg/Tag p.o.) eingesetzt werden. Im Falle eines *Carnitin-Transporter-Mangels* sollte Carnitin oral supplementiert werden (Carnitin 100–200 mg/kg Körpergewicht/Tag p.o., Serumspiegel zum Monitoring). Im Falle der Störungen der Oxidation langkettiger Fettsäuren (*LCHAD*, *VLCAD*) können mittelkettige Triglyceride (z. B. MCT-Öl) verabreicht werden.

Eine Leberonographie zur Beurteilung des Ausmaßes der Fettspeicherung und Lebergröße wird empfohlen. Bei Vorliegen einer Kardiomyopathie sollte eine Echokardiographie in jährlichen Abständen erfolgen. Beim *LCHAD*- und *MTP*-Mangel werden jährliche augen-

ärztliche Untersuchungen und neurologische Untersuchungen mit Durchführung elektrophysiologischer Untersuchungen empfohlen.

Die Prognose ist bei Vermeidung von Hypoglykämien und katabolen Stoffwechselentgleisungen günstig. Schwangerschaften sind unter Vermeidung kataboler Stoffwechsellagen ebenfalls möglich. Eine Teratogenität der Störung besteht nachweislich nicht. Seit Einführung des Neugeborenen-Screenings für einen Teil der oben erwähnten Erkrankungen sind bleibende neurologische Schäden und Todesfälle selten geworden.

Literatur

Wendel U, Spiekerkötter U. *Fettsäureoxidationsstörungen, Oxidationsstörungen langkettiger Fettsäuren und Störungen des carnitingebundenen Transports langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien*. In: vom Dahl S et al. (Hrsg.). *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen*. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2014.

Zschocke J, Hoffmann GH. *Störungen der Fettsäureoxidation und Ketogenese*. In: Zschocke J, Hoffmann GH (Hrsg.). *Vademecum Metabolicum*. 4. Auflage, Schattauer, Stuttgart 2012.

Rinaldo P, Cowan TM, Matern D. *Acylcarnitine profile analysis*. *Genet Med* 2008; 10: 151–156.

Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. *Acute fatty liver disease of pregnancy: Updates in pathogenesis, diagnosis and management*. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 838–846.

10.15 Notfallmanagement der Stoffwechselentgleisung bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten

Diagnostik und Behandlung von Stoffwechselentgleisungen bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten lassen sich nach einigen wesentlichen Prinzipien gliedern. Im Regelfall ist die Erkrankung dem Patienten und den Angehörigen bekannt. Nach gezielter und spezifischer Notfalldiagnostik, welche das Ausmaß der Stoffwechselentgleisung neben der klinischen Symptomatik eingrenzt, muss unverzüglich eine spezifische Therapie begonnen werden.

Sehr selten können sich bisher nicht bekannte, angeborene Stoffwechselkrankheiten auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. Insbesondere für Harnstoffzyklusdefekte (vor allem der hemizygoten Ornithin-Transcarbamylase-Mangel) ist die Erstmanifestation mit einem akuten metabolischen Koma bei Erwachsenen mehrfach beschrieben. Zur Differentialdiagnose bei einem Koma unklarer Ursache gehört immer eine Ammoniak-Bestimmung.

Diagnose

Bei Verdacht auf Stoffwechselentgleisung sind stets ein Routine-Notfalllabor (inklusive Glukose und Laktat) und gegebenenfalls arterielle oder venöse Blutgasanalyse/Säure-Basenstatus zu bestimmen, weitere Parameter je nach Fragestellung.

- Metabolisches Notfalllabor: Glukose, venöse Blutgasanalyse mit Laktat, Na, K, Ca, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Gesamteiweiß, Cholesterin, Triglyceride, Bilirubin, AST, ALT, AP, LDH, Blutbild, CRP, Quick-Wert, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Urinstatus
- Ammoniak: Muss ungestaut (!) abgenommen, auf Eis gelagert und zügig nach Abnahme bestimmt werden
- Plasma-Aminosäuren: Bestimmung erfolgt aus EDTA-Plasma in einem spezialisierten Stoffwechsellabor
- Acylcarnitin-Profil/Carnitin: Bestimmung in Trockenblut (Filterkarte)

Tab. 10.15.1: Spezifische Notfalldiagnostik nach Erkrankung.

	Metabolisches Notfalllabor	Ammoniak	Plasma-Aminosäuren	Acyl-carnitine	Säure-Basenstatus	Ketone im Urin
Harnstoffzyklusdefekte Ornithin-Transcarbamylase (OTC)-Mangel Citruillinämie Argininbernsteinsäure-Krankheit Arginase-Mangel	X	X	X			
Organoazidopathien Propionazidämie (PA) Methylmalonazidämie (MMA)	X	X	X	X	X	X
Fettsäureoxidationsstörungen Mittelkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	X			X		
Oxidationsstörungen langkettiger Fettsäuren (Über-)langkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel Langkettige-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel	X			X	X	
Aminoazidopathien Ahornsirupkrankheit (MSUD)	X		X		X	
Glykogenose Typ I	X				X	
Mitochondriopathien	X				X	
Phenylketonurie	X					
Galaktosämie	X					

Notfalltherapie

Patienten mit verschiedenen Störungen des Stoffwechsels von Aminosäuren, organischer Säuren und Fettsäuren neigen während interkurrenter Erkrankungen (Inappetenz, fiebrhafte Erkrankungen, Durchfall, Erbrechen) zu Stoffwechselentgleisungen mit Stoffwechselkrisen. Diese resultieren aus einer Anhäufung toxischer Metabolite, die durch den Abbau von körpereigenem Protein und Fett im Rahmen einer katabolen Stoffwechselsituation entstehen.

Tabelle 10.15.2 zeigt die Prinzipien der Notfallbehandlung. Grundprinzip der Behandlung der meisten angeborenen Stoffwechselkrankheiten ist die Reduktion der endogenen Proteinbelastung durch Vermeidung oder Behandlung einer Katabolie. Die ausreichende Energiezufuhr stellt das wesentliche Therapieprinzip dar. Eine orale Kalorienzufuhr durch Kohlenhydrate (z. B. in Form von Maltodextrin-Lösung) ist, wenn klinisch möglich, gegenüber einer intravenösen Kohlenhydratzufuhr zu bevorzugen.

Ambulante Behandlung interkurrenter Stoffwechselentgleisungen

Bei (gastrointestinalem) Infekt und/oder Erbrechen droht bei fast allen der angeborenen Stoffwechselkrankheiten, mit Ausnahme der Phenylketonurie, eine akute Stoffwechselentgleisung. Bei leichteren Erkrankungen kann eine ambulante Behandlung durchgeführt werden.

Die Grundzüge der Behandlung von Harnstoffzyklusdefekten, Organoazidurien, Ahornsirupkrankheit, Mitochondriopathien und Fettsäureoxidationsstörungen sind folgende: Proteinzufuhr stoppen, ausreichend Flüssigkeit (Wasser, Tee) mit viel Kohlenhydraten, vorzugsweise Maltodextrin (Maltodextrin 6 oder Maltodextrin 19) in 25 %-iger Konzentration bei Erwachsenen, und etwas Salz (siehe Tab. 10.15.3).

Nahrungsaufbau nach spätestens 24–48 Stunden: Einen Tag halbe Menge natürlichen Proteins, einen Tag 3/4, dann die gesamte Tagesmenge.

Stationäre Behandlung interkurrenter Stoffwechselentgleisungen

Für die meisten Erkrankungen gilt auch bei stationärer Behandlung, dass eine Unterbrechung der Eiweißzufuhr und Vermeidung einer Katabolie durch ausreichende Energiezufuhr die Basis der Therapie sind. Daneben sind spezifische Möglichkeiten der Detoxifikation für einige Krankheiten vorhanden. Für die Therapie ist, falls möglich, einem peripheren Zugang der Vorzug zu geben. Die Glukosegabe erfolgt mit 10 %-iger Glukoselösung 100–200 ml/Stunde. Gegebenenfalls muss eine zusätzliche Insulingabe unter Kontrolle der Blutzuckerspiegel erfolgen (ca. 4–6 E Normalinsulin i.v. pro Stunde).

Spezifische Notfalltherapie

In der Stoffwechselkrise muss die übliche Dauerbehandlung um krankheitsspezifische Maßnahmen ergänzt und modifiziert werden, die an das Ausmaß der Stoffwechselentgleisung angepasst werden müssen.

Tab. 10.15.2: Prinzipien der Notfallbehandlung angeborener Stoffwechselkrankheiten. Abkürzungen: MCAD, Mittelkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase; VLCAD, (über-) langkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase; LCHAD, langkettige-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase.

Stoffwechselkrankheit	Therapieprinzip
Harnstoffzyklusdefekte z. B. Ornithin-Transcarbamylase-Mangel, Citrullinämie, Carbamylphosphatsynthetase-Mangel, Argininbernsteinsäure-Krankheit	Eiweißrestriktion, ausreichende Energiezufuhr zur Erlangung einer anabolen Stoffwechsellage, Argininhydrochlorid, Na-Benzoesäure, Na-Phenylbutrat, extrakorporale Entgiftung
Organoazidopathien z. B. Methylmalonazidurie, Propionazidämie, Isovalerianazidämie, Glutarazidurie Typ I, Biotinidase-Mangel	Eiweißrestriktion, ausreichende Energiezufuhr zur Erlangung einer anabolen Stoffwechsellage, Carnitin. Zusätzlich Bei Methylmalonazidurie: Hydroxycobalamin Bei Biotinidase-Mangel: Biotin Bei Glutarazidurie Typ I: Riboflavin
Aminoazidopathien z. B. Ahornsirupkrankheit	Eiweißrestriktion, ausreichende Energiezufuhr zur Erlangung einer anabolen Stoffwechsellage, Valin-/Leucin-/Isoleucin-freie Aminosäuremischung
Fettsäureoxidationsdefekte z. B. VLCAD-, LCHAD-Mangel MCAD-Mangel Carnitintransporterdefekt	Ausreichende Energiezufuhr zur Erlangung einer anabolen Stoffwechsellage Carnitin, Blutzucker stabilisieren
Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel Glykogenose Typ I, III Störungen der Glukoneogenese Hereditäre Fruktoseintoleranz Klassische Galaktosämie	Blutzucker stabilisieren Fruktose-Restriktion Galaktose-Restriktion
Störungen der mitochondrialen Funktionen	Na-Bicarbonat, Carnitin, Reduktion der Glukosezufuhr Thiamin (Cofaktor des Pyruvat-DehydrogenaseKomplexes) Riboflavin (Cofaktor von Komplex I der Atmungskette) Biotin (Cofaktor der Pyruvatcarboxylase)

Tab. 10.15.3: Altersadaptierte Therapie mit Maltodextrinlösung.

Alter (Jahre)	Maltodextrinlösung		
	%	Kcal/100 ml	Tagesmenge
0–1	10	40	150–200 ml/kg
1–2	15	60	95 ml/kg
2–10	20	80	1200–2000 ml/Tag
> 10/Erwachsene	25	100	2000 ml/Tag

Harnstoffzyklusdefekte

Ornithin-Transcarbamylase (OTC)-Mangel

- Stopp der Eiweißzufuhr, auch der essentiellen Aminosäuren
- Glukose 10 %, 100–200 ml/Stunde i.v., gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydrationszustand und Serumelektrolyten
- Statt Citrullin, welches nicht i.v. gegeben werden kann, intravenöse Behandlung mit 2 ml/kg Körpergewicht einer 1-molaren Argininhydrochlorid-Lösung (über 24 Stunden dosieren).
- Natriumbenzoat 250 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden i.v.
- Gegebenenfalls Carnitininfusion mit 100 mg/kg Körpergewicht/Tag
- Extrarenale Entgiftung (Hämodiafiltration, Hämodialyse) bei Ammoniakspiegeln > 500 µmol/l (> 850 µg/dl)

Citrullinämie und Argininbernsteinsäure-Krankheit

- Stopp der Proteinzufuhr, auch der essentiellen Aminosäure-Mischung
- Glukose 10 %, 100–200 ml/Stunde i.v., gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydrationszustand und Serumelektrolyten
- Argininhydrochlorid (1-molare Lösung) 4 ml/kg Körpergewicht/24 Stunden i.v., davon 2 ml/kg Körpergewicht in den ersten 2 Stunden, die restlichen 2 ml/kg Körpergewicht in den nächsten 22 Stunden
- Natriumbenzoat 250 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden i.v.
- Gegebenenfalls Carnitininfusion mit 100 mg/kg Körpergewicht/Tag
- Extrarenale Entgiftung (Hämodiafiltration, Hämodialyse) bei Ammoniakspiegeln > 500 µmol/l (> 850 µg/dl)

Arginase-Mangel (Hyperargininämie)

- Stopp der Proteinzufuhr, auch der essentiellen Aminosäure-Mischung
- Glukose 10 %, 100–200 ml/Stunde i.v., gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydrationszustand und Serumelektrolyten
- Natriumbenzoat 250 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden i.v.
- Evtl. (als Enzymersatztherapie) Transfusion gewaschener Erythrozyten, diese enthalten klinisch relevante Mengen an Arginase
- Gegebenenfalls Carnitininfusion mit 100 mg/kg Körpergewicht/Tag
- Extrarenale Entgiftung (Hämodiafiltration, Hämodialyse) bei Ammoniakspiegeln > 500 µmol/l (> 850 µg/dl)

Organoazidurien

Propionazidämie (PA)

- Stopp der gesamten Eiweißzufuhr
- Glukose 10 %, 100–200 ml/Stunde i.v., gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydrationszustand und Serumelektrolyten
- Carnitin 100 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden
- Bei Hyperammonämie: Natriumbenzoat bis 250 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden

- Bei Bedarf: Pufferung mit Na-Bikarbonat nach pH-Wert
- Nach Rekompensation schrittweise Wiederaufnahme der proteinreduzierten Ernährung, eventuell mit Zusatz einer Mischung essentieller Aminosäuren (Spezialmischung für Propionazidämie)
- Metronidazol (3×400 mg/Tag p.o. oder 2×500 mg/Tag i.v.) zur Reduktion der Propionatbildung durch Darmbakterien

Methylmalonazidurie (MMA)

- Stopp der gesamten Eiweißzufuhr
- Glukose 10 %, 120–240 ml/Stunde i.v., gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydrationszustand und Serumelektrolyten
- Carnitin 100 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden
- Bei Hyperammonie: Natriumbenzoat bis 250 mg/kg Körpergewicht/24 Stunden
- Bei Bedarf: Pufferung mit Na-Bikarbonat nach pH-Wert
- Nach Rekompensation schrittweise Wiederaufnahme der proteinreduzierten Ernährung, eventuell mit Zusatz einer Mischung essentieller Aminosäuren (Spezialmischung für Methylmalonazidurie)
- Metronidazol (3×400 mg/Tag p.o. oder 2×500 mg/Tag i.v.) zur Reduktion der Propionatbildung durch Darmbakterien
- Vitamin B₁₂ (1 mg/Tag i.m./i.v.) als Kofaktor der Methylmalonyl-CoA-Mutase bei Vitamin B₁₂ Responsivität

Isovalerianazidämie (IVA)

- Glukose 10 %, 100–200 ml/Stunde i.v., gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydrationszustand und Serumelektrolyten
- 100 mg/kg Körpergewicht Carnitin/24 Stunden
- Nach Rekompensation schrittweise Wiederaufnahme der proteinreduzierten Ernährung, Zusatz von Glyzin (bis 250 mg/kg Körpergewicht/Tag) p.o.

Glutarazidurie Typ I

- Vermeidung einer enzephalopathischen Krise durch energiereiche Ernährung
- Orale Zusatz von Maltodextrin, gegebenenfalls Glukose 10 %, 100–200 ml/Stunde i.v.
- Gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydrationszustand und Serumelektrolyten
- Carnitin intravenös 200 mg/kg Körpergewicht/Tag
- Nach Rekompensation schrittweise Wiederaufnahme der proteinreduzierten Ernährung (Lysin-arm, Tryptophan-reduziert), Carnitin (100 mg/kg Körpergewicht/Tag p.o.)
- Riboflavin (50–200 mg/Tag p.o.) bei Riboflavin Responsivität (einzelne Fallberichte)

Aminoazidopathien

Ahornsirupkrankheit

- 1 Keine Enzephalopathie, aber ein erhöhter Plasmaspiegel von Leucin:
 - Stopp jeglicher Zufuhr von natürlichem Eiweiß

- Weiterhin Verabreichung des Leucin-Valin-Isoleucin-freien Aminosäuregemisches (ILV-AM® oder MSUD-Pulver®) (1g Aminosäuremischung pro kg Körpergewicht)
 - Gabe von Maltodextrin nach Schema für ambulante Behandlung
 - Substitution von Valin und Isoleucin nach Aminosäureprofil (Ziel: 200–400 µmol/l), da es unter der eiweißreduzierten Diät zu einem Mangel der essentiellen Aminosäuren Valin und Isoleucin kommen und durch Abbau von körpereigenem Protein weiteres Leucin freigesetzt werden kann.
- 2 Bei Enzephalopathie:
- Behandlung mit Glukose 10 %, 100–200 ml/Stunde i.v. und Insulin. Behandlung mit Normalinsulin in einer Dosierung von 0,1–0,2 IE/kg Körpergewicht/Stunde i.v. Diese Dosis sollte vorgegeben werden, die Blutglukosekonzentration ist auf Werte um 100 mg/dl einzuregulieren. Im Allgemeinen werden für die Aufrechterhaltung einer Normoglykämie bei der Verabreichung von 1 Einheit Insulin 8 g Glukose benötigt
 - Weiterführen der oralen Gabe der entsprechenden Spezialmischung von Aminosäuren (ILV-AM® oder MSUD-Pulver) (1g Aminosäuremischung pro kg Körpergewicht) plus Maltodextrin gegebenenfalls per Sonde
 - Fette sollten zusätzlich gegeben werden (periphere Gabe möglich)
 - Supplementation von Isoleucin und Valin (Zielspiegel jeweils 200–400 µmol/l), dazu können Dosen von jeweils 300–400 mg/Tag notwendig sein
 - Bei fehlender Wirksamkeit dieser Maßnahmen: Hämodialyse

Störungen der Fettsäureoxidation

Mittelkettiger-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel

Bei Hypoglykämie mit neurologischer Beeinträchtigung/Enzephalopathie:

- Unbedingt Blutzucker im Normbereich halten
- Bei Appetitlosigkeit oder Erbrechen: Maltodextrin-Lösung in kleinen Portionen verabreichen
- Bei anhaltendem Erbrechen oder Bewusstseinstörung umgehend Beginn mit Glukose 10 %, 100–200 ml/Stunde i.v., gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydratationszustand und Serumelektrolyten
- Nach Rekompensation Kostaufbau (regelmäßige Nahrungsaufnahme, keine zu langen Nahrungspausen), eventuell Behandlung mit Carnitin etwa 30–50 mg/kg Körpergewicht/Tag

Langkettiger Fettsäuren-, (über-) langkettiger-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel; langkettiger-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel

Bei interkurrenten Erkrankungen droht eine Hypoglykämie, eine Enzephalopathie, eine Myopathie und eine Hepatopathie mit Anstieg der Creatinkinase, Transaminasen und leichter bis mäßiger Hyperammoniämie.

- Stabilisierung des Blutzuckers, entweder durch Maltodextrinlösung p.o. oder durch Glukose 10 %, 100–200 ml/Stunde i.v.
- Gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydratationszustand und Serumelektrolyten
- Keine Infusion von Intralipid oder einer anderen intravenösen Fettemulsion
- Keine Carnitinverabreichung
- Behandlung mit Glukose/Insulin zur Blockade der Lipolyse kann erforderlich sein. Empfehlung: siehe Behandlung der Ahornsirupkrankheit
- Nach Rekompensation streng fettreduzierte Ernährung, Zusatz von MCT-Fetten (mittelkettige Fettsäuren), kein Carnitin

Glykogenosen

Glykogenose Typ I

- Grundsatz: Stabilisierung des Blutzuckers zwischen 80 und 120 mg/dl durch Magendauertropfinfusion mit Maltodextrin (Dosis altersabhängig: 5 mg/kg Körpergewicht/Minute im Säuglingsalter; 3,5 mg/kg Körpergewicht/Minute zwischen 4 und 10 Jahren; danach Dosisreduktion bis auf 2,5 mg/kg Körpergewicht/Minute bei Erwachsenen)
- Ist die orale Ernährung nicht möglich, so ist auf intravenöse Glukosezufuhr überzugehen: Durch Infusion von Glukose 10 % nach errechnetem Erhaltungsbedarf (falls nicht bekannt näherungsweise ca. 10 g/Stunde, das heißt 100 ml/Stunde) wird ausreichend Glukose zugeführt, um die Euglykämie aufrechtzuerhalten. Die adäquate Zufuhr wird durch stündliche Blutzucker-Messungen überprüft
- Engmaschige Blutzuckermessungen (8–10 Messungen/Tag) durchführen
- Bei Hypoglykämie mit Laktazidose eventuell Pufferung mit Na-Bikarbonat durchführen
- Bei hypoglykämischer Bewusstseinsstörung (Krampfanfall) sofort i.v. Injektion von 50 ml einer 20 %-igen Glukoselösung, anschließend Glukosezufuhr durch Infusion sichern
- *cave*: Glukagon hat keine Wirkung!
- Nach Rekompensation, Umstellung auf nächtliche Magentropfinfusion mit Maltodextrin in altersabhängiger Dosierung. Tagsüber häufige kohlenhydrathaltige Mahlzeiten, deren Kohlenhydratgehalt zur Aufrechterhaltung des Blutzuckers individuell angepasst wird. Insgesamt werden etwa 60–70 % des Gesamtkalorienbedarfs durch Kohlenhydrate abgedeckt.

Mitochondriopathien (Atmungskettendefekte)

Bei interkurrenten Erkrankungen kann es zu unterschiedlich schweren, oftmals sehr starken Hyperlaktatämien/Laktatazidosen kommen:

- Glukose 10 %, 100–200 ml/Stunde i.v., gegebenenfalls Elektrolytlösung nach Hydratationszustand und Serumelektrolyten
- Pufferung mit Natriumbikarbonat oder Tris-Puffer, falls erforderlich

Stoffwechselerkrankungen

- Großzügige Antipyrese mit z. B. Paracetamol zur Vermeidung eines erhöhten Energieverbrauchs
- Vermeidung von Medikamenten, die die Atmungskette beeinträchtigen (z. B. Valproat, Tetracycline)
- Nach Rekompensation Kostaufbau, keine Überlastung mit Nahrung. Gegebenenfalls Pufferung, meistens Behandlung mit Cofaktoren der Atmungskette (Thiamin, Riboflavin, Coenzym Q10 [Ubichinon], Ascorbinsäure, Vitamin E, Liponsäure, Vitamin K, Kreatin-Monohydrat oder Carnitin)

Tab. 10.15.4: Notfalldepot zur Behandlung von Stoffwechsellntgleisungen bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Abkürzungen: ED, Einzeldosis; KI, Kurzinfusion; DTI, Dauertropfinfusion.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)	Initiale Dosierung	i.v.	p.o.	Applikation	Anmerkungen
L-Arginin	L-Argininhydrochlorid 21 %: 1 ml = 1 mmol L-Arginin	KI: 2 mmol/kg KG über 90 min, dann DTI: 2 mmol/kg KG/Tag	X		KI, DTI	Medikamente für KI und DTI jeweils verdünnen (in 30 ml/kg KG Glukose 10 %)
Na-Benzoeat	Na-Benzoeat 10 %: 1 ml = 100 mg	KI: 200 mg/kg KG über 90 min, dann DTI: 200 mg/kg KG/Tag	X		KI, DTI	Gabe im Bypass zur laufenden Infusion
L-Carnitin	L-Carn 1 g Injektionslösung 5 ml = 1000 mg	Bolus (nur bei Organoazidopathien): 50 mg/kg KG, dann DTI: 50-100-200 mg/kg KG/Tag	X		Bolus DTI	L-Carnitin, L-Arginin und Na-Benzoeat können gemischt werden
Natriumphenylobutyrat	Ammonaps®-Granulat 266 g; 1 g = 940 mg Na-Phenylobutyrat	250 mg/kg KG/Tag		X	3 ED	
Hydroxycobalamin (Vitamin B₁₂)	Vitamin B ₁₂ Depot-Injektionslösung 1500 µg Injektionslösung; 1 ml = 1,5 mg	1 mg/Tag	X		1 ED	
Biotin (Vitamin H)	z. B. Biokur® 5 mg Tbl.	15 mg/Tag	X		3 ED	
Thiamin (Vitamin B₁)	z. B. Betabion® Amp. 1 Amp = 2 ml = 100 mg Thiaminhydrochlorid	300 mg/Tag	X		3 ED	
Pyridoxin (Vitamin B₆)	z. B. Vitamin B ₆ 50 mg Inject Jenapharm® 1 Amp. = 2 ml = 50 mg Pyridoxinhydrochlorid	50 mg/Tag	X		1 ED	

Ernährung

Ernährung

11.1	Beurteilung des Ernährungszustandes	965
11.2	Künstliche Ernährung	971
11.3	Ernährung und Diät bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	985

11.1 Beurteilung des Ernährungszustandes

Mangelernährung

Mangelernährung findet sich häufig bei Patienten im Krankenhaus. Je nach Studie und untersuchtem Patientenkollektiv ist Mangelernährung bei 15–45 % der Patienten nachweisbar. Insbesondere bei geriatrischen Patienten wurde ein Risiko für Mangelernährung von 26–61 % beschrieben. Die Diagnose einer Mangelernährung wird dagegen nur selten gestellt. Die Feststellung einer Malnutrition ist von enormer Bedeutung, da der Ernährungszustand bei vielen Krankheiten für die Prognose mitentscheidend ist. Bei ausgewählten Krankheitsbildern wie Leberzirrhose, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) und in der Onkologie ist eine adäquate Ernährungstherapie im Hinblick auf die Lebensqualität und die Prognose ähnlich wichtig wie eine differenzierte medikamentöse Therapie oder die Wahl der Chemotherapie. Mortalität und Morbidität (Wundheilungsstörung, Infektionen, verlängerte Aufenthaltsdauer, Kostenanstieg) können durch suffiziente Ernährungstherapie reduziert werden. Eine differenzierte Beurteilung des Ernährungszustandes als Bestandteil der klinischen Untersuchung empfiehlt sich auch in klinischen Ambulanzen, insbesondere onkologischen Therapieambulanzen sowie der Leber-, CED-, HIV-, Tropen- und Stoffwechselambulanz.

Definitionen von Mangelernährung

Im Rahmen der 2010–2013 erstellten S3-Leitlinien und Leitlinien-Updates der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) „Klinische Ernährung“ wurden relevante Begrifflichkeiten definiert. Im Folgenden werden diese Definitionen näher erläutert.

Krankheitsspezifische Mangelernährung (DRM, *disease-related malnutrition*)

Die operativen Kriterien zur Erfassung der DRM sind:

- Body-Mass-Index (BMI) < 18,5 kg/m² oder
- unbeabsichtigter Gewichtsverlust > 10 % in den letzten 3–6 Monaten oder
- BMI < 20 kg/m² und unbeabsichtigter Gewichtsverlust > 5 % in 3 Monaten

Diese allgemeinen Kriterien zur Diagnose der DRM gelten für alle 3 Ätiologie-basierten Formen der krankheitsspezifischen Mangelernährung:

1. Krankheitsspezifische Unterernährung (S-DRM)

(starvation-related malnutrition)

Die operativen Kriterien zur Diagnose der S-DRM sind:

- Allgemeine Kriterien der DRM oder Nahrungskarenz > 7 Tage
- Trizeps-Hautfaltendicke < 10. Perzentile (hauptsächlich forschungsbezogen)
- Die Routine-Entzündungsparameter sollten im Normbereich sein

Beispiele: Mangelernährung bei Demenz, Dysphagie, Depression, Anorexia nervosa.

2. Chronische krankheitsspezifische Mangelernährung (C-DRM)

(chronic disease-related malnutrition)

Die operativen Kriterien zur Diagnose der C-DRM sind:

- Allgemeine DRM-Kriterien oder
- Reduzierte Energieaufnahme < 75 % des geschätzten Energiebedarfs für ≥ 1 Monat oder
- Verminderte Muskelmasse: < 10. Perzentile Armmuskelfläche oder < 80 % Kreatinin-Größen-Index und Zeichen von Krankheitsaktivität (spezifische Scores, Erhöhung des C-reaktiven Proteins oder Plasmaalbumin-Konzentration < 35 g/l)

Beispiele: Organerkrankungen (z. B. Leberzirrhose), maligne Erkrankungen (z. B. Pankreaskarzinom), chronisch entzündliche Erkrankungen (z. B. CED).

3. Akut krankheitsspezifische Mangelernährung (A-DRM)

(acute disease- or injury-related malnutrition)

Als akut krankheitsspezifische Mangelernährung wird ein vor allem bei Intensivpatienten auftretender Mangelzustand bezeichnet, der durch unkontrollierbaren Proteinkatabolismus im Rahmen einer akuten Entzündungsantwort vorwiegend bei schweren Erkrankungen oder Verletzungen entsteht und allgemein als Stressmetabolismus bezeichnet wird.

Beispiele: Sepsis, Verbrennungen, Schädel-Hirn-Trauma, Polytrauma.

Kachexie

Die Kachexie ist ein multifaktoriell bedingtes Syndrom, charakterisiert durch eine Kombination von ungewolltem Gewichtsverlust und verringerter Muskelkraft, Erschöpfung und Vorliegen einer geringen bis mittelgradigen Inflammation. Sie ist gekennzeichnet durch den Verlust von Fett- und Muskelmasse. Das Konzept beinhaltet, dass der Verlust an Körpermasse nicht alleine durch Ernährungsmaßnahmen vollständig aufgehoben werden kann. Die Kachexie wird gehäuft bei Patienten mit konsumierenden Erkrankungen (z. B. maligne Tumoren, Tuberkulose, AIDS, fortgeschrittene kardiopulmonale/ hepatische Er-

krankungen) beobachtet. Diagnostische Kriterien zur Identifikation der Kachexie im Erwachsenenalter sind:

- Gewichtsverlust von $\geq 5\%$ in ≥ 12 Monaten (ohne Ödem) bei Vorliegen einer Erkrankung
- Plus drei der folgenden Kriterien:
 - Verringerte Muskelkraft
 - Erschöpfung (Fatigue)
 - Anorexie
 - Niedrige fettfreie Masse
 - Abnormale Biochemie (erhöhte Entzündungsmarker, Anämie, niedriges Serumalbumin)

Falls der Gewichtsverlust nicht eruierbar ist, ist ein BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ für die Diagnose der Kachexie ausreichend. Hunger, Malabsorption, primäre Depression, Hyperthyreose und altersassoziierter Verlust an Muskelmasse müssen ausgeschlossen werden.

Sarkopenie

Die Sarkopenie ist das Resultat des alters- und hypomobilitätsbedingten progressiven und generalisierten Verlustes von Skelettmuskelmasse und -kraft mit erhöhtem Risiko für Pflegeabhängigkeit, schlechte Lebensqualität und Tod. Die Definition der Sarkopenie durch die EWGSOP (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*) von 2010 bezieht sich auf die Parameter Gehgeschwindigkeit, Handkraftstärke und Muskelmasse.

Tab. 11.1.1: Parameter zur Bestimmung einer Mangelernährung.

Parameter	Kompartiment	Hinweis auf Mangelernährung
Gewichtsverlust	Fett und Eiweiß	$> 5\%$ in 1–3 Monaten $> 10\%$ in 3–6 Monaten
BMI	Fett und Eiweiß	$< 18,5 \text{ kg/m}^2$
Trizeps-Hautfaltendicke	Fett	Frauen $< 12 \text{ mm}$ Männer $< 6 \text{ mm}$
Oberarmumfang	Eiweiß	Frauen $< 23 \text{ cm}$ Männer $< 26 \text{ cm}$
Serumalbumin	Viszerales Eiweiß	$< 35 \text{ g/l}$
Serumtransferrin	Viszerales Eiweiß	$< 250 \text{ mg/dl}$
Lymphozyten		$< 1200/\text{nl}$

Spezifischer Nährstoffmangel

Ein spezifischer Nährstoffmangel kann im Zusammenhang mit einer krankheitsspezifischen Mangelernährung stehen, jedoch auch unabhängig hiervon auftreten, beispielsweise im Rahmen von speziellen Diätformen. Bei stark ausgeprägten Mangelzuständen kann es zu sichtbaren Symptomen kommen. Die Diagnostik erfolgt mittels Laboruntersuchungen.

Ernährung

Tab. 11.1.2: Symptome bei spezifischem Nährstoffmangel.

Haut	Pellagra	Niacin
	Wundheilungsstörung	Eisen, Zink, Vitamin C
	Ekchymosen, Sugillationen	Vitamin K, Vitamin C
	Punktförmige Blutungen	Vitamin A, Vitamin C
Haare	Haarausfall, Brüchigkeit	Eisen, Protein, Zink, Biotin
Zunge	Glossitis	Eisen, Vitamin B ₂ , Vitamin B ₆ , Vitamin B ₁₂ , Niacin, Folsäure
Zähne	Karies	Fluor
Zahnfleisch	Gingivitis	Vitamin C
Mundwinkel	Rhagaden	Eisen, Vitamin B ₂ , Vitamin B ₁₂ , Zink
Schilddrüse	Struma	Jod
Nervensystem	Ataxie	Vitamin B ₁₂
	Hyporeflexie, Apathie	Vitamin B ₁
	Muskelkrämpfe	Calcium, Magnesium
Auge	Keratomalazie	Vitamin A
	Blasse Konjunktiva	Eisen, Vitamin B ₁₂ , Folsäure
	Dunkeladaptationsstörung	Zink, Vitamin A
Darm	Durchfall	Niacin, Folat, Vitamin B ₁₂

Mangelernährungsscreening

Das Mangelernährungsscreening soll auf einfache und rasche Weise Personen mit Mangelernährung oder dem Risiko für die Entstehung einer Mangelernährung identifizieren und gegebenenfalls einem erweiterten Ernährungsassessment zuführen.

Ein praktikables Schema im klinischen Alltag stellt der Einsatz der Screening-Fragen des *Nutritional Risk Scores* (NRS) 2002 dar (Vorgehen: siehe Abb. 11.1.1). Wird eine der vier Screening-Fragen mit „Ja“ beantwortet, wird mit dem Hauptscreening fortgefahren.

Bei geriatrischen Patienten werden im klinischen Umfeld auch häufig die Screening-Fragen des *Minimal Nutritional Assessment* (MNA) verwendet (siehe Abbildung 11.1.1). Diese beziehen sich auf 6 Bereiche:

- Verringerte Nahrungszufuhr aufgrund von Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Schwierigkeiten beim Kauen oder Schlucken?
- Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten?
- Status der Mobilität?
- Akute Krankheit oder psychischer Stress während der letzten 3 Monate?
- Neuropsychologische Probleme/Demenzerkrankung?
- Aktueller Body-Mass-Index

Screening auf Mangelernährung im Krankenhaus

(nach: Kondrup J *et al.* Clinical Nutrition 2003)
Empfohlen von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN)

Vorscreening:

• Ist der Body-Mass-Index < 20,5 kg/m ² ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Hat der Patient in den vergangenen 3 Monaten an Gewicht verloren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• War die Nahrungszufuhr in der vergangenen Woche vermindert?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Ist der Patient schwer erkrankt? (z.B. Intensivtherapie)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

⇒ Wird eine dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet, wird mit dem Hauptscreening fortgefahren.
 ⇒ Werden alle Fragen mit „Nein“ beantwortet, wird der Patient wöchentlich neu gescreent.
 ⇒ Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um dem assoziierten Risiko vorzubeugen.

Hauptscreening:

Störung des Ernährungszustands	Punkte		Krankheitsschwere	Punkte
Keine	0		Keine	0
Mild Gewichtsverlust > 5% in 3 Monaten <u>oder</u> Nahrungszufuhr < 50-75% des Bedarfes in der vergangenen Woche	1		Mild z.B. Schenkelhalsfraktur, chronische Erkrankungen besonders mit Komplikationen: Leberzirrhose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Hämodialyse, Diabetes, Krebsleiden	1
Mäßig Gewichtsverlust > 5% in 2 Monaten <u>oder</u> BMI 18,5-20,5 kg/m ² <u>und</u> reduzierter Allgemeinzustand <u>oder</u> Nahrungszufuhr 25-50% des Bedarfs in der vergangenen Woche	2	+	Mäßig z.B. große Bauchchirurgie, Schlaganfall, schwere Pneumonie, hämatologische Krebserkrankung	2
Schwer Gewichtsverlust > 5% in 1 Monat (> 15% in 3 Monaten) <u>oder</u> BMI < 18,5 kg/m ² <u>und</u> reduzierter Allgemeinzustand <u>oder</u> Nahrungszufuhr 0-25% des Bedarfes in der vergangenen Woche	3		Schwer z.B. Kopfverletzung, Knochenmarktransplantation, intensivpflichtige Patienten (APACHE-II > 10)	3

+ 1 Punkt, wenn Alter ≥ 70 Jahre

≥ 3 Punkte	Ernährungsrisiko liegt vor, Erstellung eines Ernährungsplans.
< 3 Punkte	Wöchentlich wiederholtes Screening. Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um das assoziierte Risiko zu vermeiden.

Abb. 11.1.1: Nutritional Risk Screening (NRS 2002, nach Schütz T *et al.*).

Ernährungsassessment

Als Ernährungsassessment wird eine differenzierte Erfassung und Untersuchung der Ernährungssituation bezeichnet. Es erfolgt mittels Erhebung der Ernährungsanamnese, Krankengeschichte und aktueller Medikation. Zudem beinhaltet es eine körperliche Untersuchung, anthropometrische Messmethoden, Erhebung biochemischer Größen und den Einsatz von Scores. Von den verschiedenen Assessment-Scores werden im klinischen Alltag häufig die Scores *Subjective Global Assessment* (SGA) sowie *Minimal Nutritional Assessment* (MNA) verwendet.

<p><u>Anamnese und klinische Beurteilung:</u></p> <ul style="list-style-type: none">■ Physischer und psychischer Zustand■ Vorerkrankungen und aktueller Aufnahmegrund■ Medikamente■ Art und Ausmaß der Nahrungszufuhr■ Gewichtsverlauf der letzten 3 und 6 Monate■ Frage nach ernährungsbezogenen Schmerzen oder Unverträglichkeiten <p><u>Anthropometrische Messmethoden:</u></p> <ul style="list-style-type: none">■ Körpergewicht, Körpergröße, BMI■ Trizeps-Hautfaldendicke■ Oberarmumfang■ Taillenumfang■ Bioelektrische Impedanzanalyse <p><u>Bilanzuntersuchungen (aufwendig, geringe klinische Relevanz):</u></p> <ul style="list-style-type: none">■ Indirekte Kalorimetrie■ Harnstoffproduktionsrate, Stickstoffbilanz <p><u>Biochemische Größen:</u></p> <ul style="list-style-type: none">■ Blutglukose, Blutfettwerte, Plasmaamino­säuren■ Serumalbumin, Gesamteiweiß■ Kurzlebige Plasmaproteine (Präalbumin, Serumtransferrin)■ Entzündungsparameter

Abb. 11.1.2: Untersuchungen zur Erfassung von Mangelernährung.

Literatur

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Age Ageing 2010; 39: 412–423.

Evans WJ, Morley JE, Argiles J et al. *Cachexia: a new definition*. Clin Nutr 2008; 27: 793–799.

Valentini L, Volkert D, Schütz T et al. *Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) DGEM-Terminologie in der Klinischen Ernährung*. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 97–111.

Schütz T, Valentini L, Plauth M. *Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien 2002*. *Aktuel Ernährungsmed* 2005; 30: 99–103.

11.2 Künstliche Ernährung

Indikation für eine künstliche Ernährung

Ist ein Mensch nicht mehr in der Lage, ausreichend zu essen und zu trinken, so muss das entstehende Defizit durch eine künstliche (enterale und/oder parenterale) Zufuhr ausgeglichen werden. Enterale und parenterale Ernährung schließen einander nicht aus, sondern sind als komplementär zu betrachten. Wenn möglich, ist eine enterale Nahrungszufuhr vorzuziehen, da sie die physiologischere Ernährungsform darstellt, mit weniger Komplikationen behaftet ist und durch die Versorgung der Darmschleimhaut mit Nährstoffen die Gefahr bakterieller Translokationen und nachfolgender systemischer Infektionen reduziert. Grundsätzlich sollte einer Normalkost der Vorzug vor Trinknahrungen oder Sondennahrungen gegeben werden. Für alle Patienten, die sich erwartungsgemäß innerhalb von 3 Tagen nicht vollständig mit normaler Kost ernähren können, wird die künstliche Ernährung empfohlen.

Die Entscheidung, eine künstliche Ernährung zu beginnen, ist abhängig von:

- der voraussichtlichen Dauer, für die ein Patient nicht ausreichend eine orale Nahrung aufnehmen kann,
- dem Ernährungszustand des Patienten,
- dem Ausmaß eines Hyperkatabolismus (unbeabsichtigte Gewichtsabnahme, Stickstoffausscheidung),
- speziellen Situationen und Stressfaktoren (z. B. Sepsis, Verbrennung, Immunsuppression, maligne Erkrankung etc.).

Stufenschema der Ernährungstherapie

- 1 Orale Nahrungsaufnahme und den speziellen Bedürfnissen angepasste Ernährungsmodifikation (Kosteinstellung), Ernährungsberatung
- 2 Supplemente (Anreicherung, bilanzierte Trinknahrung)
- 3 Ernährung über Sondensysteme: nasogastral/jejunal, perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), perkutane endoskopische Jejunostomie (PEJ), Feinnadelkatheter-Jejunostomie (FKJ) etc.
- 4 Parenterale Ernährung

Die verschiedenen Stufen der Ernährungstherapie können in Zusammenarbeit mit einem Ernährungsteam (im Sinne eines multimodalen Therapiekonzepts) kombiniert werden.

Enterale Ernährung

Definition

Enterale Ernährung umfasst sowohl die Aufnahme in Form von Trinknahrung als auch die Applikation von flüssiger Nahrung durch eine Sonde in den Magen oder Dünndarm.

Indikationen

- Apoplex
- Neurologische Grunderkrankungen
- Reversible und irreversible Schluckstörungen
- Strahlentherapie
- Tumorkachexie
- Kurzdarmsyndrom
- Morbus Crohn
- Leberzirrhose

Hauptindikationen für eine endoskopische Anlage enteraler Sondensysteme:

- Tumorobstruktionen im oberen Gastrointestinaltrakt (Ösophagus, Kardia) und HNO-Bereich (Oropharynx, Larynx), schwere Schluckstörungen mit Aspirationsgefahr

Bei der Indikationsstellung zur enteralen Ernährung sollte unbedingt auch eine Feststellung des Ernährungszustands des Patienten vorgenommen werden (siehe Kap. 11.1). Darauf aufbauend sind die Ziele einer Ernährungstherapie festzulegen. Voraussetzung für eine enterale Ernährung ist ein funktionsfähiger Intestinaltrakt. Absolute Kontraindikationen für eine enterale Ernährung stellen ein Ileus und akute gastrointestinale Blutungen dar. Nach Indikationsstellung zur enteralen Ernährung über eine Sonde erfolgt die Auswahl des möglichen Zugangsweges.

Sonden und Applikationstechniken

I. Kurzzeitige Ernährungstherapie (< 4 Wochen, individuell zu entscheiden):

Transnasale Ernährungssonde

Gastrale oder jejunale Sondenlage. Die jejunale Sondenlage bietet Vorteile bei gastralem Reflux und Aspirationsgefahr. Eine duodenale Sondenlage ist wegen hoher Refluxraten und häufiger Dislokation nicht sinnvoll. Bei gastraler Sondenlage sollte in den meisten Fällen, insbesondere bei schwer kranken, immobilen oder bewusstlosen Patienten, eine kontinuierliche Applikation der Sondenkost der Bolusgabe vorgezogen werden, um Reflux und Aspiration zu vermeiden. Bei jejunaler Sondenlage muss eine langsame kontinuierliche Applikation erfolgen, um einem Dumping-Syndrom (siehe unten) vorzubeugen.

II. Längerfristige Ernährungstherapie (> 4 Wochen, individuell zu entscheiden):

Perkutane Ernährungssonde

Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) oder Jejunostomie (PEJ) oder operative Gastrostomie. Bei normaler Magenperistaltik und fehlender Aspirationsgefahr kann eine PEG angelegt werden. Sind Reflux und Aspirationen zu befürchten, sollte ein jejunaler

Schenkel angelegt werden. Die Kontraindikationen und Komplikationen einer PEG-Anlage werden in Kapitel 4.6 aufgeführt. Die meisten der potenziellen Langzeitkomplikationen sind streng abhängig von der individuellen Sondenpflege und können durch sorgfältigen Umgang mit der Sonde meist vermieden werden.

Ernährungsaufbau nach Anlage einer perkutanen Ernährungssonde

- Kostaufbau immer per Ernährungspumpe
- Kostaufbau mit normokalorischer Sondennahrung
- Mit 25 ml/Stunde am ersten Tag beginnen
- Dann täglich um 25–30 ml/Stunde steigern
- Nach erfolgtem Kostaufbau gegebenenfalls ergänzend hochkalorische Sondennahrung
- Bei jejunaler Sondenlage nach erfolgtem Kostaufbau maximal 150 ml/Stunde per Ernährungspumpe applizieren
- Nach jeder Gabe von Sondenkost mit ca. 40 ml Wasser nachspülen
- Angestrebt werden sollte eine Energiezufuhr von ca. 25–35 kcal/kg Körpergewicht und eine Flüssigkeitszufuhr von 30–40 ml/kg Körpergewicht

Eine bedarfsdeckende Zufuhr ist in der Regel mit 1500 ml einer bilanzierten Sondennahrung gewährleistet.

Arzneimittelgabe über PEG-Sonde

Es treten zwischen Sondennahrung und Arzneimitteln die gleichen Interaktionen auf wie bei üblicher Nahrung. Die gastrointestinale Passage und die Resorptionsgeschwindigkeit sind bei enteraler Ernährung im Vergleich zur normalen oralen Ernährung verändert. Der Plasmaspitzen Spiegel für Medikamente kann erhöht, die resorbierte Gesamtmenge aber durch die schnellere Passage reduziert sein. Eventuell ist vor oder nach Arzneimittelgabe eine Nahrungspause erforderlich.

Vorgehen:

- Sonde vor Arzneimittelgabe immer mit ca. 40 ml Wasser spülen
- Medikament (suspendiert, verdünnt) applizieren
- Grundsätzlich jedes Medikament einzeln applizieren und mit 5–10 ml Wasser zwischenspülen
- Nach dem letztem Medikament mit ca. 40 ml Wasser nachspülen

Definitionen und Erläuterungen der Sondennahrungen

Bilanzierte Sonden- und Trinknahrungen sind diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten im Sinne der Diätverordnung). Hinsichtlich ihrer Kennzeichnung sowie dem Gehalt an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen müssen diese Produkte der EU Richtlinie 1999/21/EU entsprechen. Bei Lebensmitteln, die zur Behandlung bestimmter Krankheitsbilder dienen (z. B. Leber-, Niereninsuffizienz, angeborene Stoffwechselstörungen), wird auf die entsprechende Patientengruppe hingewiesen (siehe Kap. 11.3).

Unterschieden werden:

- **Nährstoff-definierte Diäten (Synonym: hochmolekulare Diät)**
Man unterscheidet Standarddiäten und modifizierte Nährstoff-definierte Diäten. Standarddiäten können bei ungestörter Stoffwechsellage gegeben werden, sie enthalten im Regelfall 50–60 % Kohlenhydrate, 25–30 % Fette und 15–20 % Proteine. Für die Langzeiternährung empfehlen sich ballaststoffhaltige Nahrungen, dabei ist zwischen löslichen und unlöslichen Ballaststoffen zu unterscheiden. Modifizierte Nährstoff-definierte Diäten werden bei gestörter Resorptionsleistung gegeben. Sie enthalten z. B. MCT-Fette (mittelkettige Triglyceride) als Fettkomponente bei Störungen der Fettverdauung oder sind laktosefrei bei Vorliegen einer primären oder sekundären Laktosemalabsorption.
- **Chemisch definierte Diäten (Synonyme: niedermolekulare Diät, Elementardiät)**
Diese niedermolekularen Diäten können bei hochgradigen Störungen der Verdauung und der Resorption (z. B. Kurzdarmsyndrom, eosinophile Ösophagitis bei Kindern) eingesetzt werden. Sie enthalten Proteinhydrolysate, sind ballaststofffrei und arm an Fetten. Ihr Einsatz ist selten erforderlich, aufgrund ihres schlechten Geschmacks können sie kaum oral zugeführt werden. Bei gegebener Indikation können sie bei jejunaler Ernährung eingesetzt werden.
- **Vollständig bilanzierte Diäten**
Sie müssen hinsichtlich des Energie- und Nährstoffgehalts bedarfsdeckend sein. Grundlage hierfür sind die „D-A-CH“-Referenzwerte (D-A-CH: Zusammenschluss der deutschen, österreichischen und schweizerischen Ernährungsfachgesellschaften zwecks Herausgabe gemeinsamer Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, siehe Kap. 11.3). Die vollständig bilanzierten Diäten können mit einer Nährstoffstandardformulierung oder spezifisch für bestimmte Krankheitsbilder hergestellt werden.
- **Ergänzende bilanzierte Diäten**
Ergänzende bilanzierte Diäten sind nicht bedarfsdeckend und somit nicht für den Einsatz als alleinige Nahrungsquelle geeignet. Diätetische Lebensmittel dürfen in einer Tagesverzehrmenge vorgegebene Höchstmengen für Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine nicht überschreiten.

Energie-, Nährstoff- und Flüssigkeitsbedarf

Der Bedarf ist abhängig von Alter, Größe, Körpergewicht, Grunderkrankung und krankheitsspezifischen Faktoren (Fieber etc.). Deswegen müssen die allgemeinen Empfehlungen individuell angepasst werden. Die allgemeinen Empfehlungen zur Energie-, Nährstoff- und Flüssigkeitszufuhr richten sich nach den „D-A-CH“-Referenzwerten (siehe Kap. 11.3):

Energie:	ca. 25–35 kcal pro kg Körpergewicht
Kohlenhydrate:	50–60 % der Energie
Fett:	30–35 % der Energie
Eiweiß:	ca. 0,8 g pro kg Körpergewicht
Flüssigkeit:	30–40 ml pro kg Körpergewicht

Tab. 11.2.1: Sonden- und Trinknahrungen. * Spezielle Indikationen, Rücksprache mit Ernährungsteam. Abkürzungen: SN, Sondennahrung; MCT, mittelkettige Triglyceride; CED, chronisch entzündliche Darmerkrankung.

Handelsname	Charakteristika	Indikation
Sondennahrung		
Fresubin original fibre	Bilanzierte SN mit Ballaststoffen, normokalorisch, 1 kcal/ml	Verdauungsleistung normal
Fresubin 2 kcal HP fibre	Hochkalorisch (2 kcal/ml) mit Ballaststoffen, eiweißreich (10 g/100 ml), 26 % MCT im Fettanteil	Verdauungsleistung normal, erhöhter Energiebedarf
Sondennahrung bei speziellen Indikationen		
Nepro *	Bilanzierte SN mit Ballaststoffen, hochkalorisch, 1,8 kcal/ml Na-, K-, P-, flüssigkeits- und proteinmodifiziert	Verdauungsleistung normal, bei Dialyse
Impact *	Immunonutrition, normokalorisch, 1 kcal/ml	Evtl. Einsatz nach großen viszeralchirurgischen Tumoroperationen bei mangelernährten Patienten (Indikation umstritten)
Fresubin Soya Fibre	Normokalorisch, 1 kcal/ml, kohlenhydratmodifiziert mit Glukose, milcheiweißfrei	Verdauungsleistung normal, Milcheiweißallergie
Trinknahrung bei Erwachsenen		
Fresubin 2.0 Drink/ Fresubin 2.0 Fibre Drink	Hochkalorisch, 2 kcal/ml, eiweißreich, ohne/mit Ballaststoffe, laktosearm, glutenfrei	Verdauungsleistung normal
Fresubin Hepa Drink	Normokalorisch, 1,3 kcal/ml, reich an verzweigtkettigen Aminosäuren und Arginin	Hepatische Enzephalopathie
Provide Xtra Drink	Hochkalorisch, 1,5 kcal/ml, fettfrei, ohne Ballaststoffe, milcheiweißfrei	Verdauungsleistung eingeschränkt (z. B. bei Kurzdarmsyndrom, CED)

Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente: Entsprechend der „D-A-CH“ Empfehlungen. Eine bedarfsdeckende Zufuhr ist in der Regel mit 1500–2000 ml einer balanzierten Sondennahrung gewährleistet.

Auswahl der Sondennahrung

Aufgeführt ist eine Liste von Sonden- und Trinknahrungen, welche aktuell am Universitätsklinikum Düsseldorf vorrangig Verwendung finden (siehe Tab. 11.2.1). Bezüglich Alternativpräparaten sei auf die Rote Liste verwiesen. Diese beispielhafte Auswahl bezieht sich auf stationäre Indikationen. Die angegebenen Sondennahrungen sind laktose- und glutenfrei.

Ambulante Verordnungsfähigkeit von Sondennahrungen

In der Richtlinie des Bundesgesundheitsministeriums ist neben den Indikationen auch die Verordnungsfähigkeit der verschiedenen Produkte (Standarddiäten, krankheitsadaptierte Spezialprodukte, Elementardiäten, Anreicherung mit Ballaststoffen etc.) geregelt.

Komplikationen bei Gabe von Sondenkost

- Gastrointestinale Beschwerden wie Blähungen, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation
- Regurgitation und Aspiration
- Infektionen, z. B. Aspirationspneumonie oder Gastroenteritis durch kontaminierte Sondenkost
- Metabolische Entgleisungen, insbesondere Hyperglykämien
- Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts

Besondere ernährungsassoziierte Krankheitsbilder

Refeeding-Syndrom

Wenn eine katabole Phase als Folge einer Mangelernährung plötzlich durch eine ausreichende Nährstoffzufuhr beendet wird, kann es zu schwerwiegenden, als Refeeding-Syndrom bezeichneten, Stoffwechselstörungen kommen. Dies gilt für enterale und parenterale Ernährung. Die pathophysiologischen Mechanismen (plötzliches Angebot an Glukose führt zu ausgeprägter Hyperinsulinämie und konsekutiv zu vermehrtem Kalium- und Phosphat-Einstrom in die Zelle) führen zu:

- Erheblicher Hypophosphatämie (wesentliches Charakteristikum des Refeeding-Syndroms)
- Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- Störungen der Erythrozyten- und Leukozytenfunktion
- Neuromuskuläre Dysfunktion
- Reduzierte Myokardfunktion bis hin zu kardialer Insuffizienz

Um ein Refeeding-Syndrom zu verhindern, wird folgende Vorgehensweise empfohlen:

- Identifizierung von Risikopatienten wie z. B. Patienten mit Anorexia nervosa, Tumorkachexie, Alterskachexie, Hungerstreikende
- Vor Beginn der Ernährungstherapie: Erfassung des Elektrolytstatus
- Langsame Steigerung der Energiezufuhr beginnend mit 12–15 kcal/kg Körpergewicht/Tag
- Der Bedarf kann in 1–2 Wochen erreicht sein, die Gewichtszunahme sollte 1 kg/Woche nicht übersteigen
- Engmaschige, sorgfältige Kontrolle der Serumelektrolyt-Konzentrationen, **insbesondere des Serum-Phosphats**
- Durch Substitution von Phosphat (sowie Kalium und Magnesium) Normalisierung der Serumelektrolyt-Spiegel

Dumping-Syndrom

Das Dumping-Syndrom wird in Früh- und Spät-Dumping-Syndrom unterteilt. Es findet sich vorwiegend bei Patienten nach Billroth-II-Operation, es kann jedoch auch bei nicht sachgemäßer enteraler Ernährung, insbesondere bei zu schneller Sondenkostapplikation oder Bolus-Gabe über eine PEJ-Sonde auftreten.

Beim Früh-Dumping-Syndrom kommt es durch den hohen osmotischen Druck der Nahrung zu einem intraluminalen Wassereinstrom, was zu einer intravasalen Hypovolämie führt. Zudem entsteht über Dehnung des oberen Dünndarms ein Vagusreiz, wodurch es zur Freisetzung von gastrointestinalen Hormonen (u. a. vasoaktives Serotonin) kommt. Beides kann ca. 10–30 Minuten nach Nahrungszufuhr zu Unwohlsein, Druckgefühl im Oberbauch, Schwindel, Hypotonie und gegebenenfalls auch Kollaps führen.

Das Spät-Dumping-Syndrom tritt meist 1–3 Stunden nach Nahrungszufuhr auf. Über schnell resorbierbare Kohlenhydrate, welche im Dünndarm aufgenommen werden, kann es zu einem raschen Anstieg der Blutzucker-Konzentration kommen, welcher wiederum eine starke Insulinausschüttung zur Folge hat. Durch das Überangebot von Insulin kann eine hypoglykämie Stoffwechsellage entstehen. Die Patienten berichten dementsprechend über Unruhe, vermehrtes Schwitzen und Herzrasen. Mitunter kann es Hypoglykämie-bedingt sogar zu Somnolenz und Koma kommen.

Tube-Feeding-Syndrom

Eine weitere Komplikation der enteralen Ernährung stellt das sogenannte Tube-Feeding-Syndrom dar, welches vor allem bei älteren Patienten und zu geringer Wasserzufuhr auftritt. Es ist gekennzeichnet durch eine Dehydratation in Verbindung mit Erhöhung der Harnstoff-, Kreatinin- und Elektrolytwerte im Serum und einer reduzierten Harnmenge. Werden diese Zeichen nicht erkannt, kann es zu Bewusstlosigkeit und Koma kommen.

Diarrhoe bei enteraler Ernährung

Die häufigste Komplikation (10–20 %) im Zusammenhang mit der Sondennahrung ist das Auftreten von Diarrhoe (pro Tag mehr als 3–5 mal flüssiger Stuhlgang oder mehr als 250–500 ml pro Stuhlgang). In Tabelle 11.2.2 werden wichtige Ursachen und Maßnahmen der Prophylaxe und Therapie aufgeführt.

Parenterale Ernährung

Definition

Unter parenteraler Ernährung versteht man die Infusion von niedermolekularen Nährstofflösungen in den Blutkreislauf unter Umgehung des Verdauungstrakts.

Indikation zur parenteralen Ernährung

Die parenterale Ernährung ist indiziert, wenn eine enterale Ernährung nicht möglich ist bzw. aus medizinischen Gründen vermieden werden sollte und keine Kontraindikationen bestehen. Kritisch Kranke sollten bei fehlenden Kontraindikationen mit Beginn der Intensivtherapie parenteral ernährt werden – wenn sie voraussichtlich nach einem Zeitraum von 5–7 Tagen nicht ausreichend oral oder enteral ernährt werden können. Patienten in

Tab. 11.2.2: Diarrhoe-Ursachen bei enteraler Ernährung (MCT, mittelkettige Triglyceride).

Ursachen	Prophylaxe/Therapie
Applikation der Ernährung in Form von Boli; zu hohes Volumen bei kontinuierlicher Zufuhr, zu kurze Adaptationsphase	Übergang der Bolusgabe zu kontinuierlicher Zufuhr, Reduktion der Volumenzufuhr
Eigenschaften der Sondenkost, wie z. B. zu niedrige Temperaturen, zu hohe Osmolarität, Fehlen von Ballaststoffen, hoher Laktose- und Fettgehalt	Sondenkost auf Raumtemperatur bringen Sondenkost nach folgenden Kriterien auswählen: niedrige Osmolarität, frei von Laktose, ballaststoffhaltig Gegebenenfalls Wechsel von Nährstoff-definierter Diät auf chemisch definierte Diät Gegebenenfalls Sondenkostpause für 2 Tage
Antibiotische Begleittherapie	Therapie so kurz wie notwendig durchführen Gegebenenfalls Einsatz von <i>Saccharomyces boulardii</i> , Probiotika, evtl. Loperamid Gegebenenfalls Umstellung auf Sondennahrung mit hohem Anteil löslicher Ballaststoffe
Akute Gastroenteritis, <i>Clostridium difficile</i> -Infektion	Anlage von Stuhlkulturen auf pathogene Keime oder Nachweis von Toxinen Antibiotische Therapie; gegebenenfalls Einsatz von <i>Saccharomyces boulardii</i> , Probiotika
Osmotisch aktive Medikamente (z. B. Mg-haltige Antazida, sorbitolhaltige Medikamente; K-, P-, Mg-haltige Supplemente; Laktulose)	Indikation überprüfen, gegebenenfalls alternative Medikation, evtl. Loperamid
Seltene Ursachen	Prophylaxe/Therapie
Hypoalbuminämie	Gegebenenfalls supplementäre parenterale Ernährung, Umstellung auf Oligopeptiddiät, Albuminsubstitution
Mikrobielle Kontamination enteraler Nährlösungen	Vermeidung von Zumischungen jeglicher Art zur Sondenkost Applikationssysteme alle 24 Stunden wechseln
Laktoseintoleranz	Überprüfung des Laktosegehaltes des Präparats (übliche Formeldiäten sind laktosefrei)
Fettmalabsorption	MCT-haltige Sondennahrung
Hyponatriämie	Kochsalz-Substitution

ausreichendem Ernährungszustand, die spätestens nach 5–7 Tagen wieder vollständig oral oder enteral ernährt werden können, bedürfen keiner parenteralen Ernährung. Bei solchen Patienten sollte aber zumindest auf eine basale Glukosezufuhr (2–3 g/kg Körpergewicht/Tag) nicht verzichtet werden. Bei mangelernährten Patienten sollte frühzeitig mit einer parenteralen Ernährung begonnen werden. Kontraindikationen einer Ernährungstherapie:

- Schock jeder Ursache
- Serum-Laktat > 3 mmol/l
- Hypoxie mit $pO_2 < 50$ mmHg
- Schwere Azidose mit $pH < 7,2$

- Hyperkapnie mit $p\text{CO}_2 > 75 \text{ mmHg}$
- Ethische Aspekte

Auch wenn zur Deckung des täglichen Energie- und Nährstoffbedarfs eine totale parenterale Ernährung notwendig ist, sollte versucht werden, schrittweise eine ergänzende enterale Ernährung nach folgendem Stufenschema einzuführen:

- Totale parenterale Ernährung
- Parenterale und „minimale enterale Ernährung“
- Partiiell parenterale und enterale Ernährung
- Komplette enterale Ernährung

Zugangswege für die parenterale Ernährung

Peripher-venöse Zufuhr

Wenn keine ausreichende Deckung des Energie- und Nährstoffbedarfs durch orale und enterale Zufuhr möglich ist und die parenterale Ernährung einen Zeitraum von zwei Wochen nicht überschreitet, kann mittels Venenverweilkatheter (z. B. in einer Vene des Unterarms) eine bedarfsdeckende peripher-venöse Ernährung erfolgen. Dies ist allerdings nur dann möglich, wenn keine Volumenbeschränkung vorliegt, da es bei einer Osmolarität der Nährlösung $> 900 \text{ mosmol/l}$ zu Gefäßirritationen kommt. Verschiedene industriell gefertigte 3-Komponenten-Lösungen sind inzwischen erhältlich, welche eine Osmolarität $< 800\text{--}900 \text{ mosmol/l}$ aufweisen, und daher peripher-venös verabreicht werden können. Aufgrund ihrer Energiedichte und ausgewogenen Zusammensetzung ermöglichen sie die komplette parenterale Ernährung. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte langsam gesteigert werden, die maximale Geschwindigkeit beträgt $2,5 \text{ ml/kg Körpergewicht/Stunde}$ (entspricht 175 ml/Stunde bei $70 \text{ kg Körpergewicht}$).

Zentralvenöse Applikation

Wenn die Anlage eines zentralvenösen Katheters zur Durchführung einer künstlichen Ernährung erforderlich ist, muss diese Indikation kritisch in Bezug auf die voraussichtliche Ernährungsdauer gestellt werden. Erst bei einer Dauer von 7–10 Tagen kann die Anlage eines zentralvenösen Katheters empfohlen werden.

- Nicht-tunnelierter Katheter (1–3 lumig) über V. jugularis, V. subclavia oder eine periphere Vene (V. brachialis, V. cephalica) angelegt
- Tunnelierter Katheter (1–2 lumig) z. B. Hickmann-Broviac-Katheter für heimparenterale Ernährung < 8 Wochen
- Subkutane Portkathetersysteme zur langfristigen parenteralen Ernährung bzw. für intermittierende Infusionen

Substrate der parenteralen Ernährung und Erstellung eines Infusionsregimes

Kritisch Kranke sollten zur parenteralen Ernährung eine Mischung aus Aminosäuren, Kohlenhydraten (ca. 60 % der Nicht-Protein Energie) und Fett (ca. 40 % der Nicht-Protein Energie) sowie Elektrolyten und Mikronährstoffen erhalten.

Energiebedarf

Der Energiebedarf ist immer individuell zu beurteilen. Je nach Krankheitsbild wird ein Tagesbedarf von 25–35 kcal/kg Körpergewicht zugrunde gelegt. Eine Hyperalimentation ist zu vermeiden. Zur Bedarfsberechnung ist bei untergewichtigen Patienten das aktuelle, bei übergewichtigen Patienten das Normalgewicht heranzuziehen. Grundsätzlich sind 2 Patientengruppen zu unterscheiden: Nicht-akut erkrankter, stoffwechselstabiler Patient und akut erkrankter (Intensiv-) Patient:

Nicht-akut erkrankter, stoffwechselstabiler Patient

Der Stoffwechsel ist nicht wesentlich gestört, die Verwertung der Nährstoffe nicht wesentlich beeinträchtigt. Geschätzter Energieumsatz:

- Immobiler Patienten, 20–25 kcal/kg Körpergewicht/Tag
- Mobile Patienten, 25–35 kcal/kg Körpergewicht/Tag (bezogen auf das Ist-Gewicht)
- Übergewichtige Patienten ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) sollten nach Sollgewicht ernährt werden
- Bei stark untergewichtigen Patienten ($\text{BMI} < 16 \text{ kg/m}^2$, z. B. schwere Anorexia nervosa) und nach längerer Nahrungskarenz sollte der Nahrungsaufbau sehr langsam erfolgen. Initial sollten nur maximal 50–75 % der nach Ist-Gewicht berechneten Sollzufuhr verabreicht werden (Gefahr des Refeeding-Syndroms!)

Akut-erkrankter (Intensiv-) Patient

Durch den veränderten Stoffwechsel (inflammatorisches Zytokinmuster, Akutphase-Reaktion etc.) ist die Verwertung der Nährstoffe gestört. Auch wenn eine katabole Stoffwechselsituation und ein vermehrter Energiebedarf aufgrund von Infektion, Postaggressionsstoffwechsel, Trauma etc. vorliegen, sollte dennoch nur eine gemäßigte, eher erniedrigte Energiezufuhr erfolgen. Eine Hyperalimentation sollte im akuten Stadium der Erkrankung auf jeden Fall vermieden werden.

Als Ausgangsgröße soll eine Energiezufuhr gewählt werden, welche dem Ruheumsatz entspricht, also ca. 20 kcal/kg Körpergewicht/Tag. Bei Sepsis, SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) und Multiorganversagen (MODS, *multi organ dysfunction syndrome*) kann mit einem Faktor von 1,3 multipliziert werden, eine Zufuhr über diesen Bedarf übersteigt meist die Metabolisierungskapazität des Organismus. Ausnahmen sind schwere Verbrennungen, hier kann eine Energiezufuhr bis 40 kcal/kg Körpergewicht/Tag sinnvoll sein (siehe auch Anhang, Seite 1040 ff.).

Flüssigkeitsbedarf

30–40 ml/kg Körpergewicht/Tag, eine individuelle Anpassung an die Grunderkrankung ist notwendig.

Kohlenhydrate

Als Kohlenhydrat kommt Glukose zum Einsatz. Es gibt keine Indikation für andere Kohlenhydrate wie z. B. Xylit (mögliche Induktion einer Oxalose: Xylit → Glykolaldehyd → Oxalsäure), Fruktose und Sorbit (hierunter lebensgefährliche Komplikationen möglich, z. B. Hypoglykämie, Laktatazidose und akutes Leberversagen beim Vorliegen einer hereditären Fruktoseintoleranz).

Zufuhr: ca. 2–5 g Glukose/kg Körpergewicht/Tag. Der physiologische Bedarf für Glukose liegt je nach Körpergewicht bei 100–300 g/Tag bzw. 2–4 g/kg Körpergewicht/Tag. Es können maximal 500 g Glukose/Tag oxidiert werden, bei Leberinsuffizienz sollen maximal 4 g/kg Körpergewicht/Tag zugeführt werden. Zur Vorbeugung einer Fettleber wird auch bei normaler Leberfunktion empfohlen, 400 g Glukose/Tag (je nach Ausgangsgewicht) nicht zu überschreiten.

Eine durch die parenterale Ernährung bedingte Hyperglykämie sollte auf jeden Fall vermieden werden. Aufgrund des veränderten Stoffwechsels ist häufig auch bei Nicht-Diabetikern eine zusätzliche Insulintherapie erforderlich. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine Wahrung der Normoglykämie durch häufige, initial stündliche Blutzuckerkontrollen und rasche Anpassung der Insulintherapie zu einer deutlichen Verringerung von Komplikationen einer Intensivtherapie, verkürzter Beatmungsdauer und verkürzter Intensivzeit führen kann. Die anzustrebenden Blutzuckerwerte sollten im Bereich von 80–145 mg/dl liegen. Bei Hyperglykämie trotz adäquater Insulinzufuhr sollte eine Reduktion der Kohlenhydratzufuhr erfolgen.

Aminosäuren

Es sollen Aminosäurelösungen mit einem ausgewogenen und möglichst vollständigen Spektrum der Aminosäuren (essentiell und nicht-essentiell) zum Einsatz kommen. Aminosäuren sollten immer in Kombination mit Glukose verabreicht werden. In der Regel werden 10–15 %-ige Aminosäurelösungen eingesetzt. Für die Verwendung von Aminosäurelösungen mit einem höheren Anteil an verzweigtkettigen Aminosäuren besteht bei kritisch Kranken (abgesehen von Patienten mit schwerer hepatischer Enzephalopathie) keine gesicherte Indikation.

Zufuhr: Die Aminosäurezufuhr sollte bei kritisch Kranken 0,8–1,5 g/kg Körpergewicht/Tag betragen. Das optimale Verhältnis zwischen Energie- und Stickstoffzufuhr liegt bei 25–35 kcal/g Aminosäuren.

Glutamin

Kritisch Kranke, die ohne erhebliche enterale Nahrungszufuhr voraussichtlich länger als 5 Tage parenteral ernährt werden, sollten zusätzlich zur parenteralen Aminosäurezufuhr Glutamin-Dipeptide in einer Dosis von 0,3–0,4 g/kg Körpergewicht/Tag erhalten (entsprechend 0,2–0,26 g Glutamin/kg Körpergewicht/Tag).

Lipide

Lipidlösungen sollen vom ersten Tag an der parenteralen Ernährung zugesetzt werden, um den Bedarf an essentiellen Fettsäuren und den Energiebedarf zu decken und eine Hyperalimentation mit Kohlenhydraten zu vermeiden. Erforderlich ist eine tägliche Zufuhr von 5–10 % der Gesamtkalorien in Form von Lipidemulsionen. Die Lipidemulsionen enthalten LCT (langkettige Fettsäuren, meist aus Sojabohnenöl und/oder Olivenöl) oder Gemische aus LCT/MCT (mittelkettige Fettsäuren) meist im Verhältnis 1:1. Der klinische Stellenwert spezieller Fettemulsionen, welche z. B. Omega-3 Fettsäuren in höheren Konzentrationen enthalten, ist bisher nicht geklärt.

Zufuhr: 1–1,5 g; maximal 2 g/kg Körpergewicht/Tag

Elektrolytbedarf

Der Elektrolytbedarf ist individuell abhängig von der Grunderkrankung. Elektrolytzugaben erfolgen nach Kontrolle der Serumelektrolyt-Konzentration. Wenn keine besonderen Umstände eine abweichende Zufuhr erfordern, liegt die empfohlene Tageszufuhr nach „D-A-CH“-Referenzwert bei:

- Natrium: 1500 mg/Tag
- Kalium: 4000 mg/Tag
- Phosphat: 700 mg/Tag
- Magnesium: 350 mg/Tag
- Calcium: 1000 mg/Tag

Vitamine und Spurenelemente

Bei parenteraler Ernährung muss direkt vom ersten Tag an mit der täglichen Substitution wasser- und fettlöslicher Vitamine sowie Spurenelementen begonnen werden. Die Zufuhr der wasser- und fettlöslichen Vitamine kann getrennt erfolgen (wasserlösliche Vitamine in lyophilisierter Form, fettlösliche Vitamine in Fettemulsion, welche nur fetthaltigen Nährlösungen zugesetzt werden darf). Es gibt auch Kombinationspräparate, welche alle Vitamine in lyophilisierter Form enthalten. Es ist darauf zu achten, dass auch Vitamin K enthalten ist, ansonsten ist dies spätestens ab dem 7. Tag zu substituieren.

Fettlösliche Vitamine

z. B. Vitalipid®, 1 Ampulle enthält den Tagesbedarf aller fettlöslichen Vitamine

Wasserlösliche Vitamine

z. B. Soluvit®, 1 Ampulle enthält den Tagesbedarf aller wasserlöslichen Vitamine

Kombinationspräparate wasser- und fettlösliche Vitamine

z. B. Cernevit®, *cave*: enthält kein Vitamin K (jedoch u. a. Vitamin A, D, E, B₁, B₆, B₁₂ und Folsäure)

Vitamin-B-Präparate

z. B. Neurobion® Ampullen (enthalten Vitamin B₁, B₆, B₁₂)

Spurenelemente

Zink, Eisen, Kupfer, Selen, Mangan, Chrom, Molybdän, Jod, Fluor sind in verschiedenen Präparationen enthalten, z. B. Tracitrans®, 1 Ampulle Tracitrans plus® enthält den Tagesbedarf aller Spurenelemente.

Präparate zur parenteralen Ernährung

Monokomponentenlösungen

Nährlösungen werden getrennt voneinander verabreicht; Lösungen werden parallel oder nacheinander infundiert.

Indikation: Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution

Nachteil: Infektionsgefahr relativ groß, hoher personeller Aufwand

Mehrkomponentenbeutel

Standard- oder Komplettlösungen sind in den meisten Fällen (> 90 %) vollkommen für eine adäquate parenterale Ernährung in Kombination mit Vitaminpräparaten und Spurenelementen ausreichend. Bei der parenteralen Ernährung sollten nach aktueller Leitlinienempfehlung Dreikammerbeutel den Einzelkomponenten (Mehrflaschensysteme) vorgezogen werden.

- Zweikammerbeutel-Systeme: Kohlenhydrate, Aminosäuren, Elektrolyte
- Dreikammerbeutel-Systeme: Kohlenhydrate, Aminosäuren, Lipide, Elektrolyte

Indikation: Kurzzeitige und längerfristige komplette parenterale Ernährung, heimparenterale Ernährung

Vorteil: Geringerer Personalaufwand, Standardisierung der Infusionstherapie

Nachteil: Höherer Preis gegenüber Monokomponententherapie

Individuelle parenterale Ernährung

Ein System enthält alle erforderlichen Nährstoffe, die Zusammensetzung ist auf den individuellen Bedarf des Patienten zugeschnitten, die Anpassung an Veränderungen im Krankheitsverlauf jederzeit möglich.

Indikation: Längerfristige parenterale Ernährung nötig, schwere Stoffwechselstörungen, pädiatrische Patienten, Kurzdarmsyndrom, Leber- und Niereninsuffizienz

Richtwerte zur Infusionsgeschwindigkeit der Nährlösungen

Glukose: 0,25 g/kg Körpergewicht/Stunde (maximal 3 g/kg Körpergewicht/12 Stunden)

Aminosäuren: 0,1 g/kg Körpergewicht/Stunde (maximal 1,2 g/kg Körpergewicht/12 Stunden)

Lipide: 0,15 g/kg Körpergewicht/Stunde (maximal 1,8 g/kg Körpergewicht/12 Stunden)

Monitoring der parenteralen Ernährung

Für eine adäquate Ernährungstherapie ist, wie für jede andere Therapie, eine Überprüfung des therapeutischen Erfolges bzw. ein Ausschluss von Komplikationen der Therapie zu fordern. Dies geschieht durch ein konsequentes Labor-Monitoring (siehe Tab. 11.2.3) der Hauptnährstoffe bzw. ihrer Abbauprodukte, um eine Überlastung des Organismus mit negativen metabolischen Folgen frühzeitig zu erkennen.

Blutglukose: Im Rahmen einer künstlichen Ernährung soll in der Frühphase und/oder bei ausgeprägtem Stressstoffwechsel mindestens 3–4 mal täglich eine Kontrolle der Blutzucker-Konzentration erfolgen. Unter Insulintherapie soll die Überwachungsfrequenz in Abhängigkeit von der Dosis erhöht werden. Angestrebt werden Blutzuckerwerte von 80–145 mg/dl (ideal: 110 mg/dl), frühzeitiger Einsatz einer Insulintherapie zur Wahrung einer Normoglykämie. Wird das Ziel der Normoglykämie auch durch eine maximale Insulindosis von etwa 20 IU/Stunde nicht erreicht, sollte die Kohlenhydratzufuhr reduziert werden, bis unter dieser Insulindosis der Zielwert erreicht ist. Bei schwer kranken, intensivpflichtigen Patienten können nach neueren Empfehlungen Blutzucker-Konzentrationen zwischen 140–200 mg/dl toleriert werden, wobei die ideale Blutzuckereinstellung weiterhin kontrovers diskutiert wird.

Ernährung

Tab. 11.2.3: Empfohlenes Labor-Monitoring bei parenteraler Ernährung. Abkürzungen: **A**, Akutphase; **S**, stabile Phase; **L**, Langzeiternährung; **F**, fakultativ; **BGA**, Blutgasanalyse; **AST**, Aspartat-Aminotransferase; **ALT**, Alanin-Aminotransferase; **AP**, alkalische Phosphatase; **LDH**, Laktatdehydrogenase; **GT**, Glutamytransferase; **ChE**, Cholinesterase.

Parameter	Mehrmals täglich	1 ×/Tag	2 ×/Woche	1 ×/Woche	1 ×/Monat
Blutglukose	A	S		L	
Kalium, Phosphat	A	S		L	
BGA, Laktat	A	S		L	
Natrium, Chlorid		A		S	L
Calcium, Magnesium		A		S	L
Triglyceride		A		S	L
Kreatinin, Harnstoff		A		S	L
Blutbild			A		L
Gerinnung			A		L
Leberenzyme (AST, ALT, AP, LDH, γGT)			A	S	L
Ammoniak, Bilirubin, ChE			A	S	L
Lipase, Amylase			A	S	L
Gesamteiweiß, Albumin, ggfs. Präalbumin, Transferrin				A	L
Spurenelemente (Eisen, Zink, Kupfer, Selen)				F	L, F
Vitamine				F	L, F
Urinuntersuchung (Glukose, Eiweiß, Aceton, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium)				A	F

Blutfette: Hyperlipidämien treten bei ca. 25–50 % der behandelten Patienten auf. Triglyceride sollten nicht über 300 mg/dl ansteigen, eventuell Fettzufuhr reduzieren oder ganz beenden, Kohlenhydratzufuhr überprüfen. In Akutsituationen und bei kritisch kranken Patienten können Triglycerid-Konzentrationen bis zu 400 mg/dl toleriert werden.

Aminosäuren: BUN (*blood urea nitrogen*, Harnstoff/Stickstoff)-Anstieg > 30 mg/dl pro Tag sollte vermieden werden. Gegebenenfalls ist die Aminosäurezufuhr zu reduzieren.

Komplikationen der parenteralen Ernährung

Im Rahmen einer parenteralen Ernährung können folgende Komplikationen auftreten:

- Katheter-assoziierte Komplikationen (u. a. Infektionen, Katheter-assoziierte Sepsis, Thrombosen, Blutung, Pneumothorax)
- Leberfunktionsstörungen (Transaminasenerhöhung, nicht-alkoholische Steatohepatitis, Cholestase)

- Bildung von Bilirubin-Cholesterinkristallen in der Gallenflüssigkeit (Sludgegallenblase, Cholezystolithiasis, Cholezystitis)
- Hypertriglyceridämie
- Hyperglykämie
- Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes
- Refeeding-Syndrom

Literatur

- Hartl WH, Parhofer KG, Kuppinger D et al. *Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung*. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: e90–e100.
- Plauth M, Schütz T, Pirlich M et al. *Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 1) – Leber*. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e1–e42.
- Schütz T, Valentini L, Herbst B et al. *ESPEN–Leitlinien Enterale Ernährung*. *Aktuel Ernährungsmed* 2006; 31: 196–197.
- Kasper H. *Ernährungsmedizin und Diätetik*. 12. Auflage; Elsevier München, 2014.
- Kreymann G, Adolph M, Druml K et al. *Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM Intensivmedizin*. *Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: S89–S92.
- Langouche L, van den Berghe G. *Glucose metabolism and insulin therapy*. *Crit Care Clin* 2006; 22: 119–129.
- Plauth M, Schütz T, Pirlich M et al. *Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM, Hepatologie*. *Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: S97–S105.
- Schulz RJ, Bischoff SC, Koletzko B. *Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM, Gastroenterologie*. *Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: S93–S96.
- Weimann A. *Klinische Ernährung in der Chirurgie*. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: e155–e197.

11.3 Ernährung und Diät bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Der nachfolgende Verpflegungskatalog gibt beispielhaft eine Übersicht über ein Kostformangebot, dessen Auswahl auf evidenzbasierten Ernährungsempfehlungen beruht. Die Nährstoffzufuhr richtet sich einerseits nach den „D-A-CH“-Referenzwerten und andererseits nach den erforderlichen diätetischen Interventionen. Die Anforderung einer „Diät-Kostform“ sollte sich immer auf eine ärztliche Verordnung stützen.

Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr hat die deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) vorgelegt. Gemeinsam mit anderen deutschsprachigen Gesellschaften (D-A-CH) für Ernährung wurden aktuelle Empfehlungen erarbeitet. Die „D-A-CH“ bezeichnet den Zusammenschluss dieser nationalen Ernährungsfachgesellschaften zwecks Herausgabe gemeinsamer Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Die „**D-A-CH-Referenzwerte**“ lösten

die alten DGE-Empfehlungen aus dem Jahr 1991 ab (siehe Tab. 11.3.1). Erstmals wurden dabei neben nutritiven Aspekten der Ernährung auch präventive Effekte der Nährstoffzufuhr berücksichtigt.

Kennzeichnung der Lebensmittel

Von Bedeutung ist die Rechtslage beim Zutatenverzeichnis, welche seit November 2005 in allen Ländern der Europäischen Union gilt. Grundlage dieser Verordnung war die Erkenntnis, dass die meisten aller Lebensmittelallergien (ca. 90 %) durch wenige Lebensmittelgruppen verursacht werden. Diese Lebensmittel müssen nun immer auf dem Etikett notiert sein, auch wenn nur kleinste Mengen davon als Zutat verwendet wurden. Alle Ausnahmen von der Kennzeichnungspflicht wurden abgeschafft. Seit dem 13. Dezember 2014 findet zudem die neue EU-Lebensmittel-Informationsverordnung (LVIM) Anwendung. Sie sieht im Zuge der Allergenkennzeichnung vor, dass in den Verkaufsstätten von lose abgegebener Ware (Restaurant, Kantine, Einzelhandel etc.) eine Information über die 14 häufigsten Auslösergruppen von Unverträglichkeiten und Allergien zur Verfügung stehen muss.

Zu den Zutaten und Stoffen, die Allergien und Unverträglichkeiten auslösen können, gehören:

- Glutenthaltige Getreide (Weizen, Gerste, Roggen, Hafer, Dinkel, Kamut oder Hybridstämme davon)
- Krebstiere
- Eier
- Fisch
- Erdnüsse
- Soja
- Milch (einschließlich Laktose)
- Schalenfrüchte (Mandeln, Haselnuss, Walnuss, Cashewnuss, Pekannuss, Paranuss, Pistazie, Macadamianuss, Queenslandnuss)
- Sellerie
- Senf
- Sesamsamen
- Schwefeldioxid und Sulfit (ab 10 mg pro kg oder Liter)
- Lupinen
- Weichtiere


Ernährung und Diät bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Tab. 11.3.1: „D-A-C-H“-Referenzwerte für Erwachsene. ¹Die Empfehlung zum Alkohol ist als maximal tolerable Zufuhr aufzufassen. ²Raucher 155 mg/Tag (Männer) bzw. 135 mg/Tag (Frauen). ³Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, sollten zusätzlich zu einer folatreichen Ernährung 400 µg synthetische Folsäure pro Tag in Form eines Präparats einnehmen.

Nährstoff	Einheit	Tägliche Zufuhr		Angaben zur Zufuhr
		Männer	Frauen	
Protein	g/kg Körpergewicht	0,8	0,8	Empfehlung
Fett	% der Energie	30	30	Richtwert
Essentielle Fettsäuren (ω-6)	% der Energie	2,5	2,5	Empfehlung
Essentielle Fettsäuren (ω-3)	% der Energie	0,5	0,5	Schätzwert
Kohlenhydrate	% der Energie	> 50	> 50	Richtwert
Ballaststoffe	g	30	30	Richtwert
Alkohol	g	20	10	¹ Richtwert
Wasser (in Getränken)	ml	1440	1440	Richtwert
Vitamin A Betacarotin	mg	1,0	0,8	Empfehlung
Vitamin D	µg	20	20	Schätzwert
Vitamin E	mg	14	12	Schätzwert
Vitamin K	µg	70	60	Schätzwert
Vitamin B ₁	mg	1,2	1,0	Empfehlung
Vitamin B ₂	mg	1,4	1,1	Empfehlung
Vitamin B ₆	mg	1,5	1,2	Empfehlung
Vitamin B ₁₂	µg	3,0	3,0	Empfehlung
Vitamin C	mg	110	95	² Empfehlung
Biotin	µg	30–60	30–60	Schätzwert
Folat	µg	300	300	³ Empfehlung
Niacin	mg	15	12	Empfehlung
Pantothensäure	mg	6	6	Schätzwert
Calcium	mg	1000	1000	Empfehlung
Chlorid	mg	2300	2300	Schätzwert
Chrom	µg	30–100	30–100	Schätzwert
Eisen	mg	10	15	Empfehlung
Fluorid	mg	3,8	3,1	Richtwert
Jod	µg	200	200	Empfehlung
Kalium	mg	4000	4000	Schätzwert
Kupfer	mg	1,0–1,5	1,0–1,5	Schätzwert
Magnesium	mg	350	300	Empfehlung
Mangan	mg	2,0–5,0	2,0–5,0	Schätzwert
Molybdän	µg	50–100	50–100	Schätzwert
Natrium	mg	1500	1500	Schätzwert
Phosphor	mg	700	700	Empfehlung
Selen	µg	70	60	Schätzwert
Zink	mg	10,0	7,0	Empfehlung

Glutenfreie Ernährung

Tab. 11.3.2: Glutenfreie Ernährung. * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987).

Indikation	Zöliakie (siehe Kap. 3.5), Dermatitis herpetiformis Duhring
Prinzip der Ernährung	<p>Glutenhaltige Lebensmittel müssen aus der Ernährung ausgeschlossen werden. Ungeeignet sind sämtliche Lebensmittel, die Anteile von Weizen, Dinkel, Grünkern, Roggen, Hafer, Gerste, und Wildreis enthalten.</p> <p>Alternativen sind Mais, Teff, Reis, Hirse, Quinoa, Maniok, Amaranth und Buchweizen, außerdem auch reine Stärkeprodukte aus Mais und Kartoffeln.</p> <p>Seit einiger Zeit befinden sich zudem spezielle, nicht kontaminierte Haferprodukte auf dem Markt, welche als glutenfrei gekennzeichnet werden. Hierzu gibt es noch keine generellen Empfehlungen. Industriell verarbeitete Produkte sind nur dann geeignet, wenn sie in der aktuellen Liste der Deutschen Zöliakiegesellschaft (http://www.dzg-online.de) aufgeführt werden oder die Zusammensetzung bekannt ist. Die geeigneten Spezialprodukte werden mit dem Symbol der gestrichenen Getreideähre (siehe unten) gekennzeichnet. Das Angebot an glutenfreien Produkten hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen.</p> 
Energie	Nach „D-A-CH“-Referenzwert* Bei BMI unter 19 kg/m ² ungefähr 110 % der Energie
Eiweiß	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Fett	Nach „D-A-CH“-Referenzwert* Bei verminderter Resorptionsfunktion des Dünndarmes muss die Fettzufuhr individuell angepasst werden, gegebenenfalls Ersatz des Nahrungsfetts durch mittelkettige Triglyzeride (MCT). Im Rahmen einer fettreduzierten Kost ist die Substitution von fettlöslichen Vitaminen sinnvoll.
Kohlenhydrate	Bei verminderter Resorptionsfähigkeit kann eine laktosereduzierte Diät die klinische Beschwerdesymptomatik verbessern.

Mikronährstoffe	Es findet sich häufig ein spezifischer Nährstoffmangel, insbesondere an Eisen, Folsäure, Vitamin B ₆ , B ₁₂ , und D, Kupfer, Zink, Selen, Calcium und Carnitin.
Speziallebensmittel	Entsprechende Produkte können direkt bei spezialisierten Lebensmittelunternehmen, im Reformhaus oder im Supermarkt bezogen werden.
Ziel der Diät	Vermeidung von Gewichtsverlust, Mangelernährung und spezifischem Nährstoffmangel sowie Verbesserung der Symptome (abdominelle Beschwerden, Blähungen, Durchfall).
Anmerkung	Ernährungstherapeutisches Konsil erforderlich, individuelle Unverträglichkeiten müssen berücksichtigt werden.

Tab. 11.3.3: Lebensmittelauswahl für glutenfreie Ernährung.

Lebensmittelgruppen	Geeignete Lebensmittel	Ungeeignete Lebensmittel
Getreide	Reis, Mais, Hirse, Buchweizen, Quinoa, Amaranth, Teff	Weizen, Emmer, Kamut, Einkorn, Roggen, Hafer, Gerste, Dinkel, Grünkern, Wildreis
Getreideprodukte	Reisflocken, Hirseflocken, Buchweizenmehl, Graupen und Grieß oben genannter Sorten, glutenfreie Speziallebensmittel	Sämtliche Produkte aus oben genannten Getreidesorten
Gemüse	Alle Gemüsesorten, in frischer, gefrorener und getrockneter Form	Zutatenliste bei Konserven und Tiefkühlprodukten beachten
Kartoffeln und Hülsenfrüchte	Kartoffeln, Kartoffelmehl, Süßkartoffeln, Bohnen, Erbsen, Linsen, Sojabohnen, Esskastanien, Maniok	Zutatenliste beachten. Emulgatoren, Konservierungsstoffe, Verdickungsmittel, Stabilisatoren oder Stärke meiden
Obst	Alle Obstsorten frisch, tiefgekühlt und getrocknet	

Eier	Gekochte und gebratene Eier, Pfannkuchen aus Spezialmehlen	
Milch und Milchprodukte	Milch, Quark, Sahne, Kefir, Hartkäse, Dickmilch, Molke, Naturjoghurt ohne Verdickungsmittel, Mozzarella, Schnittkäse	Käseaufstrich und Schmelzkäse können Verdickungsmittel enthalten, bei Joghurt usw. Zutatenliste beachten
Fleisch und Fleischwaren	Alle Sorten von Fleisch, Geflügel, Wild ohne Panade Bratenaufschnitt, gekochter und roher Schinken	Wurst, Pasteten und Würstchen sind nicht sicher glutenfrei, Zutatenliste beachten
Fisch und Fischwaren	Frische oder geräucherte Fische ohne Panade, Krustentiere	Fischerzeugnisse, Fischkonserven
Fette und Öle	Butter, Schmalz, Öle	Mayonnaise kann Verdickungsmittel enthalten
Getränke	Tee, Kaffee, Mineralwasser, Bohnenkaffee, Wein, Sekt	Bier, Malzgetränke, Kaffeefertigprodukte, löslicher Kaffee
Light-Produkte		Bei Light-Produkten können Zucker und/oder Fett durch glutenhaltige Ersatzstoffe ersetzt werden

Laktosearme und laktosefreie Ernährung

Tab. 11.3.4: Laktosearme und laktosefreie Ernährung. * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987).

Indikation	Primäre oder sekundäre Laktoseintoleranz
Prinzip der Ernährung	<p>Der Milchzucker (Laktose) kann nicht mehr in seine beiden Einzelkomponenten gespalten werden, die Ernährung ist daher milchzuckerarm zu gestalten. Die Patienten weisen unterschiedliche Toleranzen auf. Zur Einleitung der Behandlung ist oft eine vollständig laktosefreie Kost sinnvoll. Enzymsubstitution ist möglich; es sind verschiedene Präparate auf dem Markt erhältlich (Kapseln, Tabletten, Tropfen). Informationen sind in Apotheken erhältlich. Die Dosierung und Menge hängt einerseits vom Grad des Enzymmangels und andererseits von der enthaltenen Wirkstoffmenge ab.</p> <p>Das Angebot von laktosefreien Produkten ist in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen. So findet man in Supermärkten eine große Anzahl laktosefrei gekennzeichnete Milch-, Käse- und Spezialprodukte.</p>
Energie	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Eiweiß	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Fett	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Kohlenhydrate	Nach „D-A-CH“-Referenzwert* Je nach Toleranz laktosefrei oder laktosearm
Mikronährstoffe	<p>Nach „D-A-CH“-Referenzwert*</p> <p>Ein Mangel an Calcium und Vitamin D ist bei dieser Ernährungsform häufig. Ein Einsatz von Calcium-angereicherten Lebensmitteln (z. B. Mineralwasser, Sojaprodukte, Fruchtsäfte) ist sinnvoll. Je nach Status muss eine Calcium- und Vitamin D-Substitution eingeleitet werden.</p>
Ziel der Diät	Verbesserung der Symptome (Blähungen, Durchfall).
Anmerkung	Ernährungstherapeutisches Konsil empfehlenswert.

Ernährung bei Pankreatitis (siehe Kap. 5.1)

Tab. 11.3.5: Ernährung bei milden bis moderaten Verlaufsformen der akuten Pankreatitis. * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987).

Indikation	Milde bis moderate Verlaufsformen einer akuten Pankreatitis
Prinzip der Ernährung	Durch eine vorübergehende orale Nahrungskarenz zu Beginn der Erkrankung verspüren einige Patienten subjektiv eine Symptomlinderung. Auf den klinischen Verlauf oder die Prognose der akuten Pankreatitis selbst hat die Nahrungskarenz nach neueren Studien keinen positiven Einfluss. Es soll möglichst frühzeitig mit dem Kostaufbau begonnen werden. Studienergebnisse belegen, dass der Wunsch des Patienten nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung ein wichtiger Indikator für den Beginn des Kostaufbaus ist und dies unabhängig vom Verlauf der Serumlipase erfolgen kann. Auch das weitere Vorgehen sollte sich vor allem am klinischen Verlauf des Patienten orientieren. Von einem Kostaufbau nach starrem Stufenschema wird im klinischen Alltag zunehmend Abstand genommen. Bei guter Verträglichkeit erfolgt der Kostaufbau von leichter Vollkost bis hin zur Vollkost.
Flüssigkeit	Je nach Schwere gegebenenfalls Flüssigkeitssubstitution, im Verlauf Oralisierung.
Energie	Nicht bedarfsdeckend in der Phase des Kostaufbaues.
Eiweiß	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Fett	Beginn mit fettreduzierter Kost/leichter Vollkost
Kohlenhydrate	Nach „D-A-CH“-Referenzwert* Leicht aufschließbare Kohlenhydrate
Mikronährstoffe	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*, gegebenenfalls fettlösliche Vitamine überprüfen.
Ziel der Diät	Nach Verbesserung der Beschwerden kann eine leichte Vollkost oder Vollkost verordnet werden.
Anmerkung	Ernährungsmedizinisches Konsil empfehlenswert. Nach Abheilen einer akuten Pankreatitis sind weitere diätetische Maßnahmen nicht erforderlich. Ausreichende Schmerztherapie, Hinweis auf absolute Alkoholkarenz.

Tab. 11.3.6: Ernährung bei schweren Verlaufsformen der akuten Pankreatitis (siehe Kap. 5.1).

Indikation	Schwere Verlaufsformen einer akuten Pankreatitis
Prinzip der Ernährung	<p>Bei Patienten mit schwerer nekrotisierender Pankreatitis soll frühzeitig eine enterale Ernährungsstrategie begonnen werden. Prospektive klinische Studien belegen, dass eine innerhalb von 24–48 Stunden begonnene enterale Ernährungstherapie mit hochmolekularer Sondennahrung signifikant die Infektionsrate und die Mortalität dieser Patientengruppe senkt. Der klinische Nutzen einer frühzeitigen enteralen Ernährung besteht primär darin, die Integrität und Barrierefunktion des Magen-Darm-Traktes zu erhalten, insbesondere in Bezug auf eine Translokation von Darmkeimen. Bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis siedeln sich translozierte Bakterien bevorzugt in Nekrosearealen an und können schwere Komplikationen, wie die infizierte Nekrose oder den Pankreasabszess, verursachen.</p> <p>Bei schwerer Verlaufsform sollte vorzugsweise eine enterale Ernährung über eine gastrale oder jejunale Ernährungssonde erfolgen. Eine Überlegenheit einer jejunalen Sondenernährung konnte nicht gezeigt werden. Das Vorliegen einer Ileussympomatik im Rahmen einer akuten Pankreatitis ist <i>per se</i> keine Kontraindikation für die Durchführung einer minimalen enteralen Ernährung.</p> <p>Sollte im weiteren Verlauf die enterale Ernährung nicht bedarfsdeckend sein, sollte nach aktueller Empfehlung eine Kombination aus enteraler und parenteraler Ernährung nach drei Tagen erwogen und spätestens nach einer Woche begonnen werden. Eine totale parenterale Ernährung sollte nur im Ausnahmefall, bei klinisch nicht durchführbarer minimaler enteraler Ernährung, erfolgen.</p> <p>In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf kann bei guter Verträglichkeit der enteralen Ernährung und fehlender Kontraindikation auf eine leichte Vollkost umgestellt werden. Belege für die klinische Notwendigkeit eines spezifischen Kostaufbaus im Übergang zur oralen Ernährung liegen nicht vor.</p>
Flüssigkeit	Eine rasche und adäquate Flüssigkeitssubstitution ist prognostisch von hoher Bedeutung. Der Flüssigkeitsbedarf muss individuell angepasst werden.
Sondenkost	Für eine enterale Ernährung sollen hochmolekulare (Nährstoffdefinierte) Diäten verwendet werden. Nur bei Unverträglichkeit kann auf niedermolekulare (chemisch definierte) Diäten ausgewichen werden.

Parenterale Kost (bei bestehender Notwendigkeit)	<i>Gesamtenergiezufuhr:</i> ca. 25–35 kcal/Tag <i>Eiweiß:</i> ca. 1,2–1,5 g Protein pro kg Körpergewicht <i>Kohlenhydrate:</i> Glukose ca. 2–4 g pro kg Körpergewicht <i>Fett:</i> Die Infusionsraten von Lipiden sollten zwischen 0,8 und 1,5 g/kg Körpergewicht liegen, strenges Monitoring der Plasmatriglyceride, bei Spiegeln über 500–1000 mg/dl (unter laufender Infusion) gegebenenfalls Pausierung.
Mikronährstoffe	Substitution falls erforderlich.
Probiotika	Probiotika sollen nicht gegeben werden. Sie haben einen eher ungünstigen Effekt auf den Verlauf der Pankreatitis.
Enzymsubstitution	Es besteht keine generelle Empfehlung. Bei klinisch relevanter Maldigestion im Verlauf einer schweren akuten Pankreatitis sollte eine Enzymsubstitution erwogen werden.
Ziel der Diät	Katabolie und Mangelernährung vermeiden. Integrität des Magen-Darm-Traktes erhalten.
Anmerkung	Ernährungstherapeutisches Konsil empfehlenswert. Hinweis auf absolute Alkoholkarenz.

Tab. 11.3.7: Ernährung bei chronischer Pankreatitis und exokriner Pankreasinsuffizienz (siehe Kap. 5.2). * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987).

Indikation	Chronische Pankreatitis, exokrine Pankreasinsuffizienz, partielle oder totale Pankreatektomie
Prinzip der Ernährung	Bei der chronischen Pankreatitis kommt es zu einem fibrotischen Umbau des Gewebes, was einen fortschreitenden Verlust der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion zur Folge hat. Klinisch symptomatisch wird dies häufig erst, wenn die Sekretion der entsprechenden Enzyme um mehr als 90–95 % reduziert ist. Bei zunehmender Einschränkung der Organfunktion stellen sich durch Maldigestion bedingte Symptome wie Meteorismus, Schmerzen, Diarrhoe, Steatorrhoe, Kreatorrhoe (unverdautes Eiweiß im Stuhl) und Gewichtsabnahme ein. Eine chronische Pankreatitis reduziert die Lebensqualität und die Lebenserwartung betroffener Patienten deutlich.

	<p>Eine Mangelernährung findet sich häufig. Diese beruht auf einer Maldigestion, jedoch auch auf mangelnder Nährstoffzufuhr aufgrund von nahrungsabhängigen Schmerzen oder generell mangelhafter Ernährungssituation (z. B. bei alkoholkranken Patienten). Ein ernährungsmedizinisches Assessment ist sinnvoll, um einen spezifischen Nährstoffmangel sowie eine katabole Stoffwechsellage zu verhindern. Bei exokriner Pankreasinsuffizienz ist die individuell angepasste Enzymsubstitution essentiell, um Maldigestion und Malnutrition zu vermeiden.</p>
Energie	Nach „D-A-CH“-Referenzwert* (bedarfsdeckend)
Eiweiß	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Fett	<p>Nach „D-A-CH“-Referenzwert* Eine fettarme Ernährung wird nicht generell empfohlen. Wenn es aber trotz adäquater oraler Enzymsubstitution bei weiterem Fortschreiten der exokrinen Pankreasinsuffizienz klinisch zu subjektiv belastenden Zeichen einer Fettmaldigestion kommt, kann die oral zugeführte Fettmenge (je nach Verträglichkeit) reduziert werden. Die Einnahme mittelkettiger Triglyzeride (MCT) wird aktuell unter adäquater Enzymtherapie nicht empfohlen.</p>
Kohlenhydrate	<p>Nach „D-A-CH“-Referenzwert* BE-Berechnung bei insulinpflichtigem Diabetes</p>
Mikronährstoffe	<p>Es werden gehäuft Mangelzustände für die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K sowie für Calcium, Magnesium, Zink, Thiamin und Folsäure nachgewiesen. Häufig besteht auch eine verminderte Zufuhr von Riboflavin, Cholin, Kupfer, Mangan und seltener von Vitamin C und Selen. Bereits bei mäßiger exokriner Insuffizienz besteht nach aktueller Studienlage ein deutlich erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko. Substitution bei Mangelzuständen empfohlen.</p>
Enzymsubstitution	<p>Die Indikation zur Substitution mit Pankreasenzymen besteht bei einer Steatorrhoe mit Stuhlfettausscheidung von mehr als 15 g/Tag. Fehlt die Möglichkeit zur quantitativen Messung der Stuhlfette, ist die Indikation zur Substitution auch bei pathologischem Pankreasfunktionstest in Kombination mit klinischen Zeichen der Malabsorption gegeben. Gegebenenfalls Kombination mit Protonenpumpenhemmern zur Enzymaktivitätssteigerung.</p>
Ziel der Diät	<p>Verhinderung von Katabolie, Mangelernährung und spezifischem Nährstoffmangel. Symptomlinderung.</p>

Anmerkung	<p>8 Jahre nach Diagnosestellung einer chronischen Pankreatitis leiden 50 % der Patienten an einem therapiepflichtigen Diabetes mellitus. Dieser ist dadurch gekennzeichnet, dass im Gegensatz zu einem Typ-1-Diabetes auch kein Glukagon gebildet wird. Dies führt zu einer sehr instabilen Stoffwechsellage des pankreopriven Diabetes und einer hohen Hypoglykämiegefährdung. Die Letalität infolge des Diabetes mellitus ist signifikant erhöht. Die Verteilung der Nahrungszufuhr auf 4–6 (entsprechend kleinere) Mahlzeiten kann hilfreich sein.</p> <p>Ein ernährungstherapeutisches Konsil ist empfehlenswert. Gegebenenfalls diabetologische Anbindung. Adäquate Schmerztherapie, Hinweis auf absolute Alkoholkarenz und Empfehlung zur Nikotinkarenz.</p>
------------------	---

Ernährung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (siehe Kap. 3.6)

Tab. 11.3.8: Ernährung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987).

Indikation	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
Prinzip der Ernährung	<p>Es gibt keine Diät zur Prävention einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Im Rahmen des Fortschreitens der Erkrankung besteht ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung einer Mangelernährung. Diese soll bei CED konsequent behandelt werden, denn sie verschlechtert den klinischen Verlauf, die Rate der postoperativen Komplikationen, die Mortalität und die Lebensqualität. Zudem kann es zu einem spezifischen Nährstoffmangel kommen. Ein Screening auf Mangelernährung soll mindestens alle 6 Monate durchgeführt werden. Bei Kindern oder Jugendlichen mit Morbus Crohn ist die ausschließliche enterale Ernährung die Therapie der 1. Wahl zur Remissionsinduktion und soll deshalb gegenüber der Verwendung von Kortikosteroiden vorgezogen werden. Der Stellenwert der Ernährung bei Erwachsenen im Rahmen eines akuten Schubes, zur Remissionsinduktion und -erhaltung ist bei Morbus Crohn anhand der aktuellen Studienlage nicht abschließend zu bewerten. Bei erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn kann eine ausschließlich enterale Ernährung im akuten Schub als primäre Therapie zur Remissionsinduktion durchgeführt werden, wenn:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 die Remission nach leitliniengerechter medikamentöser Therapie nicht erreicht werden kann,

	<p>2 die leitliniengerechte medikamentöse Therapie wegen unerwünschter Wirkungen nicht oder schlecht vertragen wird oder</p> <p>3 der Patient die leitliniengerechte medikamentöse Therapie ablehnt.</p> <p>Für die Colitis ulcerosa ist in diesem Zusammenhang kein wesentlichen Vorteil beschrieben. Eine enterale Ernährung (total oder partiell) soll bei CED als supplementäre Therapie durchgeführt werden, wenn Mangelernährung, eine ernährungsassoziierte Einschränkung der Lebensqualität oder ernährungsbedingte Komplikationen drohen oder eingetreten sind. Eine parenterale Ernährung sollte bei CED nur durchgeführt werden, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht bedarfsdeckend durchgeführt werden kann oder eine Kontraindikation für eine enterale Ernährung besteht.</p>
Nährstoffzufuhr	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Energie	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Eiweiß	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Fett	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Kohlenhydrate	Nach „D-A-CH“-Referenzwert* Eventuell laktosearm oder laktosefrei
Ballaststoffe	Je nach Verträglichkeit
Mikronährstoffe	<p>Es sollte speziell auf einen Mangel an Calcium, Vitamin D, Folsäure, Vitamin B₁₂, Eisen und Zink geachtet werden.</p> <p>Bei Crohn-Befall des terminalen Ileums oder nach Resektion des terminalen Ileums sollte der Vitamin B₁₂-Spiegel mindestens jährlich kontrolliert werden und bei Mangel parenteral substituiert werden.</p> <p>Insbesondere unter Therapie mit Kortikosteroiden sollte auf eine ausreichende Calciumzufuhr geachtet und Vitamin D (+ gegebenenfalls Calcium) zur Osteoporose-Prophylaxe verabreicht werden. Der Einsatz von Omega-3-Fettsäuren, Glutamin, Arginin ist nicht ausreichend wissenschaftlich belegt.</p>
Ziel der Diät	Verhinderung von Gewichtsverlust, Mangelernährung und spezifischem Nährstoffmangel.
Anmerkung	Berücksichtigung individueller Unverträglichkeiten, ein ernährungstherapeutisches Konsil ist empfehlenswert.

Ernährung bei Kurzdarmsyndrom (siehe Kap. 3.11)

Tab. 11.3.9: Ernährung bei Kurzdarmsyndrom/chronischem Darmversagen. * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987).

Indikation	Kurzdarmsyndrom/chronisches Darmversagen
Prinzipien der Ernährung	Die Verteilung der Nahrungszufuhr auf 6–10 (entsprechend kleinere) Mahlzeiten kann hilfreich sein; Essen und Trinken voneinander trennen. Verdünnung hyperosmolarer Fruchtsäfte und Softdrinks um den Faktor 2–3 mit Wasser (isotone Getränke); Meiden von laxativ wirkenden Lebensmitteln (z. B. Kaffee), Kohlensäure-haltigen Getränken, langfaserigem Gemüse sowie blähendem Obst und Gemüse. Meiden von schwer aufzuschlüsselnden Nahrungsmitteln (z. B. Hartweizen, Hülsenfrüchte, Rohkost). Reduktion von oxalatreichen Nahrungsmitteln (z. B. Nüsse, Rhabarber, Spinat, Mangold, Schokolade/Kakaopulver, Süßkartoffel, Rüben).
Flüssigkeit	Der Flüssigkeitsbedarf beträgt mindestens 30–40 ml/kg Körpergewicht/Tag, zuzüglich renaler und enteraler Verluste. Die enteralen Verluste können in der Akutphase bis zu 6–10 Liter/Tag betragen. Die orale Flüssigkeitszufuhr kann mit einer Glukose-NaCl-Lösung (Natriumkonzentration 90 mmol/l) erfolgen, um enterale Flüssigkeitsverluste oral besser zu kompensieren.
Energie	Nach „D-A-CH“-Referenzwert* (bedarfsdeckend)
Eiweiß	Ca. 20 % der Energiezufuhr
Fett	Bei erhaltenem Kolon ist eine Reduktion des Fettgehaltes (ca. 20 % der Energiezufuhr) in der Nahrung mit gleichzeitiger Erhöhung des Anteils mittelkettiger Fettsäuren (MCT, z. B. MCT-Margarine, -Öl) bis hin zum vollständigen Austauschs zu empfehlen. Bei fehlendem oder funktionslosem Kolon kann die Fettzufuhr 30–40 % der Energiezufuhr betragen.
Kohlenhydrate	Ca. 50–60 % der Energiezufuhr, Reduktion von Mono- und Disacchariden, Bevorzugung komplexer Kohlenhydrate.
Mikronährstoffe	Selbst nach Erreichen einer adäquaten Kalorienzufuhr ist eine spezifische Substitutionstherapie erforderlich, da Mikronährstoffe oftmals unzureichend resorbiert werden. Da die Resorption von Vitaminen und Spurenelementen bei Kurzdarmsyndrom nur schwer zu quantifizieren ist, sollte in schweren Fällen frühzeitig eine parenterale Substitution erwogen werden. Typische Werte für den Substitutionsbedarf werden in der Folge aufgeführt (im Einzelfall sind unter Spiegelkontrollen auch deutlich höhere Dosierungen möglich):

	<p>Fettlösliche Vitamine Vitamin A: 3–5 mg/Tag Vitamin D: 25–40 µg/Tag (evtl. Gabe von Calcidiol oder Calcitriol) Vitamin E: 30–100 mg/Tag Vitamin K: 10–70 mg/Woche</p> <p>Wasserlösliche Vitamine Vitamin C: 100–500 mg/Tag (Vorsicht bei Hyperoxalurie) Folsäure: 5–15 mg/Tag Bei Patienten mit Ileumresektion (> 50 cm) muss Vitamin B₁₂ parenteral substituiert werden (z. B. 1000 µg monatlich)</p> <p>Mineralstoffe und Spurenelemente Calcium: 1000–3000 mg/Tag Magnesium: 150–600 mg/Tag (abführende Wirkung von oraler Magnesiumgabe, deshalb kleine Dosen verteilt über den Tag oder evtl. Gabe von Magnesiumsulfat i.v.) Eisen: 100–150 mg/Tag (Eisensupplementierung oft nicht notwendig, da Eisenaufnahme primär im Duodenum) Selen: 60–200 µg/Tag (30–60 µg i.v.) Zink: 15–50 mg/Tag (3,0–6,5 mg i.v.), bei hochdosierter Supplementation auch Kontrolle des Kupfer-Spiegels. Bikarbonat, falls notwendig, zur Regulation des Säure-Basen-Haushaltes.</p>
Enzymsubstitution	Pankreasenzyme können mit dem Ziel einer besseren Fettabsorption substituiert werden (3 × 25 000–40 000 IE/Tag).
Ziel der Diät	Vermeidung von kataboler Stoffwechsellage, Mangelernährung und spezifischem Nährstoffmangel. Symptomlinderung (insbesondere Normalisierung der Stuhlfrequenz).
Anmerkung	Meist gut verträgliche Lebensmittel sind: <ul style="list-style-type: none"> ■ stilles Wasser, milde Tees (kein Pfefferminztee) ■ Zwieback ■ klare Brühe, leichte Suppen (keine Tomatensuppe) ■ Weißbrot (nicht zu frisch), leichtes Graubrot ■ Butter, Margarine, Rapsöl, Olivenöl, Leinöl ■ Banane, Kompotte (Obst ohne Schale) ■ Naturjoghurt ■ Kartoffelpüree, Reis, Nudeln ■ gekochtes oder gedünstetes, leicht verdauliches Gemüse (Kartotten, Zucchini, Fenchel, Sellerie, Schwarzwurzel) ■ fettarmes Fleisch, Fisch ■ Wurst, Quark, fettarmer Käse Ein ernährungstherapeutisches Konsil ist dringend zu empfehlen.

Ernährung bei Leberzirrhose (siehe Kap. 6.25)

Tab. 11.3.10: Ernährung bei Leberzirrhose. * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987).

Indikation	Leberzirrhose
Prinzip der Ernährung	<p>Die Leberzirrhose geht häufig (ca. 60 %) mit Mangelernährung, spezifischem Nährstoffmangel und Muskelschwund einher. Die Malnutrition ist ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben und die perioperative Mortalität. Mangelernährung führt zudem zu einer erhöhten Komplikationsrate und einer längeren Hospitalisierung und wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus.</p> <p>Neben anderen Faktoren ist eine zu geringe Nahrungsaufnahme ein entscheidender Faktor. Nahrungskarenz bewirkt bereits innerhalb weniger Stunden eine katabole Stoffwechsellage. Daher ist auf regelmäßige Mahlzeiten und eine ausreichende Kalorien- und Eiweißzufuhr zu achten. Es sollten pro Tag 4–7 kleinere Mahlzeiten angestrebt werden, eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit verringert die nächtliche Katabolie, welche durch geringe Glykogendepots der zirrhotischen Leber entsteht. Patienten sollen, so lange Husten- und Schluckreflex intakt sind und die Zielwerte für die Energie- und Eiweißzufuhr erreicht werden können, oral ernährt werden. Wenn der Energie- und Nährstoffbedarf trotz angemessener individualisierter Ernährungsberatung durch eine orale Kost nicht gedeckt werden kann, sollte ergänzend eine enterale Ernährung (z. B. mit hochkalorischer Trinknahrung) erfolgen. Bei Patienten mit Aszites sollten zur Vermeidung oder Minimierung einer Hypervolämie Diäten mit hoher Nährstoffdichte verabreicht werden.</p> <p>Eine parenterale Ernährung sollte nur dann zum Einsatz kommen, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht ausreichend ist oder Kontraindikationen für eine orale/enterale Ernährung bestehen. Kommt es bei Patienten zu einer Fastenperiode von mehr als 12 Stunden, sollte Glukose i.v. gegeben werden. Wenn die Nahrungskarenz länger als 72 Stunden andauert, ist eine vollständige parenterale Ernährung erforderlich.</p>
Energie	<p>Der Energiebedarf von Leberzirrhose-Patienten entspricht in etwa dem 1,3-fachen des Ruhe-Energieverbrauchs.</p> <p>Gesamtenergiezufuhr: 30–35 kcal/kg Körpergewicht/Tag.</p> <p>Patienten mit Mangelernährung oder Dekompensation mit Aszites: bis zu 30–40 kcal/Tag.</p>

Eiweiß	Zirrhose-Patienten leiden häufig an einem ausgeprägten Eiweißmangel, die daraus resultierende Sarkopenie geht mit verminderter Muskelfunktion und reduzierter Überlebensrate einher. Eine Eiweißaufnahme von 1,2–1,5 g/kg Körpergewicht/Tag sollten angestrebt werden, bei ausgeprägten Eiweißmangelzuständen vorübergehend bis zu 2 g/kg Körpergewicht/Tag.
Fett	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Kohlenhydrate	Nach „D-A-CH“-Referenzwert* Niedriger glykämischer Index empfehlenswert, auf Hyper- und Hypoglykämie achten. 15–37 % der Patienten entwickeln einen manifesten Diabetes mellitus.
Ballaststoffe	Ballaststoff- und faserreiche Kost.
Mikronährstoffe	Spezifischer Nährstoffmangel ist häufig. Es sollte auf einen Mangel an Vitamin B ₁ , Vitamin B ₁₂ und Folsäure geachtet werden, insbesondere bei alkoholbedingter Leberzirrhose. Ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen wird vor allem bei cholestatisch bedingter Steatorrhoe, Gallensalz-mangel und bei Alkoholikern beobachtet. Bei jedem Patienten sollte eine Bestimmung der Zinkspiegel im Serum und gegebenenfalls eine Zinksubstitution erfolgen.
Ziel der Diät	Vermeidung von: kataboler Stoffwechsellaage, Verschlechterung der Leberfunktion und hepatischer Enzephalopathie. Besserung der Lebensqualität, Verlängerung des Überlebens.
Anmerkung	Hinweis auf Alkoholkarenz, Gefahr eines Refeeding-Syndroms beachten.

Auch bei *manifeste hepatische Enzephalopathie (HE)* ist eine Proteinrestriktion nicht zwingend erforderlich. Eine Reduktion der Eiweißzufuhr sollte nur bei nachgewiesener Proteinintoleranz erfolgen. Wenn begründete Hinweise auf eine Proteinintoleranz als Ursache der akuten HE-Episode bestehen, kann initial die orale Eiweißzufuhr auf 0,35–0,5 g/kg Körpergewicht täglich reduziert werden. Nach Besserung der Symptomatik schrittweise Steigerung auf etwa 1–1,2 g/kg Körpergewicht täglich. Eine eiweißfreie Ernährung kann lediglich nach gastrointestinalen Blutungen für 2–3 Tage vorgenommen werden. Pflanzliches Eiweiß und Milcheiweiß sollten gegenüber Fleisch, Fisch und Wurst bevorzugt werden.

Eine orale Supplementierung verzweigtkettiger Aminosäuren (VKAS) ist insbesondere bei proteinintoleranten Patienten indiziert, bei denen es ansonsten mit herkömmlichem Eiweiß nicht gelingt, die Proteinzufuhr auf das notwendige Maß zu steigern.

Ernährung bei alkoholischer Steatohepatitis (siehe Kap. 6.9)

Tab. 11.3.11: Ernährung bei alkoholischer Steatohepatitis (ASH). * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987).

Indikation	Alkoholische Steatohepatitis
Prinzip der Ernährung	<p>Hochgradig mangelernährte Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis haben eine schlechtere Überlebenschance als nicht mangelernährte Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis.</p> <p>Enterales Ernährung soll bei schwerer alkoholischer Steatohepatitis angewendet werden, wenn Patienten ihren Kalorienbedarf durch normale Kost nicht decken können und keine Kontraindikation besteht. Die Durchführung einer enteralen Ernährungstherapie hat sich bei alkoholischer Steatohepatitis als ebenso wirksam wie Steroide erwiesen und war bei Überlebenden der ersten vier Wochen mit einer geringeren Sterblichkeit im Folgejahr assoziiert. In der enteralen Ernährung bei Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis sollten Standardnahrungen, vorzugsweise hochkalorische Diäten ($\geq 1,5$ kcal/ml) eingesetzt werden. Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis, die entweder oral oder enteral bedarfsdeckend ernährt werden können, jedoch vorübergehend für mehr als 12 Stunden (einschließlich nächtlichem Fasten) keine Nahrung aufnehmen dürfen, sollten 2–3 g/kg Körpergewicht/Tag Glukose intravenös erhalten. Wenn die Nahrungskarenz länger als 72 Stunden andauert, ist eine vollständige parenterale Ernährung erforderlich.</p>
Energie	<p>Bei Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis ist der Ruhe-Energieverbrauch um das 1,3-fache gegenüber dem Normalwert erhöht.</p> <p>Gesamtenergiezufuhr: 30–35 kcal/kg Körpergewicht/Tag.</p>
Eiweiß	Eiweißzufuhr von 1,2–1,5 g/kg Körpergewicht/Tag sollte angestrebt werden. Kommt es im Verlauf der enteralen Ernährung zu einer hepatischen Enzephalopathie, so sollen Diäten mit erhöhtem Anteil an verzweigtkettigen Aminosäuren verwendet werden.
Fett	Nach „D-A-C-H“-Referenzwert*
Kohlenhydrate	Nach „D-A-C-H“-Referenzwert*

Mikronährstoffe	Hochdosierte Supplementation von Vitamin B ₁ (250 mg/Tag) in den ersten 3–5 Tagen zur Prophylaxe einer Wernicke-Enzephalopathie. Es sollte auf einen Mangel an Vitamin B ₁₂ und Folsäure geachtet werden. Ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen wird vor allem bei cholestatisch bedingter Steatorrhoe, Gallensalz-mangel und bei Alkoholikern beobachtet, gegebenenfalls Vitamin K-Substitution.
Ziel der Diät	Vermeidung von: kataboler Stoffwechsellaage, Verschlechterung der Leberfunktion und hepatischer Enzephalopathie. Besserung der Lebensqualität, Verlängerung des Überlebens.
Anmerkung	Hinweis auf absolute Alkoholkarenz, Gefahr eines Refeeding-Syndroms beachten. <i>cave</i> : Wernicke-Enzephalopathie!

Ernährung bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten

I. Ernährung bei klassischer Phenylketonurie (siehe Kap. 10.2)

Tab. 11.3.12: Ernährung bei klassischer Phenylketonurie (PKU). * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987). Abkürzung: DHA, Docosahexaensäure.

Indikation	Klassische Phenylketonurie
Prinzip der Ernährung	Phenylalaninarme Kost
Energie	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Eiweiß	Phenylalaninarme Kost und phenylalaninfreie Aminosäuremischung, Gesamtzufuhr nach „DACH“-Referenzwert*
Fett	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*, gegebenenfalls ergänzende Einnahme von DHA/Omega-3-Fetten.
Kohlenhydrate	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Mikronährstoffe	Dies werden meist über die Aminosäuremischung gedeckt. Berücksichtigung der individuellen Dosierung und der Zusammensetzung des entsprechenden Präparates. Auf ausreichende Zufuhr von Folsäure, Vitamin B ₁₂ , Zink, Eisen und Vitamin D achten, gegebenenfalls Supplementation.

Aminosäuremischungen für Erwachsene	<p>Diese unterscheiden sich in Geschmack, Kaloriengehalt, Nährstoffgehalt, Darreichungsform und Dosierung. Aktuell befinden sich Pulver, Tabletten, Shakes und Riegel auf dem Markt. Die Geschmacksrichtungen sind vielfältig (z. B. Orange, Waldfrucht, Cola, Kaffee). Die jeweils passende Aminosäuremischung und ihre Darreichungsform wird in einer individuellen Ernährungsberatung ermittelt. Um eine gute Compliance zu gewährleisten, ist es empfehlenswert auf die persönlichen Präferenzen des Patienten einzugehen.</p> <p>Firma Nutricia Metabolics: P-am 3 (Pulver); P-am Anamix (Pulver); P-am Easiphen (Shake); PKU Lophlex LQ juicy (Shake); PKU Lophlex sensation (Pulver); P-am add-ins (Pulver); Milupa PKU 3 advanta (Pulver); Milupa PKU 3 (Shake); Milupa PKU 3 aktiva (Pulver); Milupa PKU 3 tablets</p> <p>Firma Vitaflo: PKU cooler (Shake); PKU express (Pulver); PKU air (Shake)</p> <p>Firma MetaX: Xphe advance (Pulver); Xphe smart A (Pulver); Xphe energy A (Pulver); Xphe minis (Tabletten); Xphe Hello (Riegel); X phe jump (Shake)</p> <p>Firma Dr. Schär Medical Nutrition: Mevalia Balance (Shake); Mevalia Motion (Pulver)</p>
Ziel der Diät	Phenylalaninspiegel < 10 mg/dl (< 600 µmol/l)
Anmerkung	Ernährungstherapeutisches Konsil notwendig.

II. Ernährung bei maternaler Phenylketonurie (siehe Kap. 10.3)

Tab. 11.3.13: Ernährung bei maternaler Phenylketonurie (PKU). * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987). Abkürzung: DHA, Docosahexaensäure.

Indikation	Klassische Phenylketonurie in der Schwangerschaft
Prinzip der Ernährung	Streng phenylalaninarme (eiweißarme) Kost unter Berücksichtigung der individuellen Phenylalanintoleranz und Zusatz einer phenylalaninfreien Aminosäuremischung.
Energie	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Eiweiß	Streng phenylalaninarme Kost sowie Einsatz von phenylalaninfreien Aminosäuremischungen. Gesamtzufuhr nach „D-A-CH“-Referenzwert*

Fett	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*, gegebenenfalls ergänzende Einnahme von DHA/Omega-3-Fetten.
Kohlenhydrate	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Mikronährstoffe	Werden meist über die Aminosäuremischung gedeckt. Berücksichtigung der individuellen Dosierung und der Zusammensetzung des entsprechenden Präparates. Auf ausreichende Zufuhr von Folsäure, Vitamin B ₁₂ , Zink, Eisen und Vitamin D achten, gegebenenfalls Supplementation.
Speziell für die Schwangerschaft zusammengesetzte Aminosäuremischungen	Firma Nutricia metabolics: P-am maternal (Pulver) Milupa tempora (Pulver) Firma MetaX Xphe for two (Pulver) Bei diesen Aminosäuremischungen fehlen u. a. Omega-3-Fette und DHA, Substitution empfohlen. Es können auch andere Aminosäuremischungen in einem individuellen Diätplan verwendet werden.
Lebensmittelauswahl	Nach individuellem Diätplan.
Ziel der Diät	Bereits präkonzeptionell und während der gesamten Schwangerschaft sind sehr niedrige Phenylalaninspiegel der Mutter notwendig, um den Fetus nicht zu schädigen. Die Diät muss so eingestellt werden, dass die Phenylalaninspiegel der Mutter (bereits drei Monate präkonzeptionell) in einem Bereich zwischen 120–240 µmo/l (1–4 mg/dl) liegen. Diätfehler, Infektionen und katabole Stoffwechselsituationen können zu einer raschen Entgleisung des Phenylalanin-Werts führen. Die Überwachung der diätetischen Einstellung erfolgt durch Laborkontrollen zweimal pro Woche.
Anmerkung	Ernährungstherapeutisches Konsil und engmaschige Anbindung notwendig.

III. Ernährung bei Ahornsirupkrankheit (siehe Kap. 10.9)

Tab. 11.3.14: Ernährung bei Ahornsirupkrankheit (*Maple Syrup Urine Disease, MSUD*). * für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987).

Indikation	Erwachsene mit Ahornsirupkrankheit
Prinzip der Ernährung	Aufgrund eines Enzymdefektes kommt es zum Konzentrationsanstieg der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Valin und Isoleucin, der korrespondierenden neurotoxischen Ketosäuren und der Aminosäure Alloisoleucin. Durch eine spezielle Diät wird der Plasmaspiegel in den entsprechenden Referenzbereich gesenkt, um Neurotoxizität und die damit verbundenen zerebralen Schädigungen zu verhindern. Die Diät besteht aus einer streng eiweißarmen Kost unter Zusatz einer leucin-, isoleucin- und valinfreien Aminosäuremischung. Bei Entgleisung des Stoffwechsels, vor allem verursacht durch interkurrente fieberhafte Infekte, ist eine stationäre Aufnahme erforderlich, um eine schnelle Stoffwechsellnormalisierung zu erzielen.
Energie	30–35 kcal/kg Körpergewicht. Bei Stoffwechsellentgleisung mindestens 40 kcal/kg Körpergewicht. Ziel: anabole Stoffwechselsituation. Häufig ist vorübergehend eine intravenöse Zufuhr von Glukose erforderlich.
Eiweiß	Streng eiweißarm (insbesondere leucin-, isoleucin- und valinarm) unter Substitution einer leucin-, isoleucin- und valinfreien Aminosäuremischung. Gesamtzufuhr 0,9–1,0 g/kg Körpergewicht.
Fett	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Kohlenhydrate	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Mikronährstoffe	Werden meist über die Aminosäuremischung gedeckt. Berücksichtigung der individuellen Dosierung und der Zusammensetzung des entsprechenden Präparates.
Aminosäuremischungen für Erwachsene	Firma Nutricia; ILV-am 3 (Pulver); ILV-am Anamix (Pulver); MSUD Lophlex LQ juicy (Shake); Milupa MSUD 3 advanta (Pulver) Firma vitafo; MSUD cooler (Shake); MSUD express (Pulver) Firma MetaX; Zero VIL advance (Pulver); Zero VIL smart advance (Pulver); Zero VIL minis (Shake)
Leucinverteilung	Zielbereich < 400 µmol/l
Ziel der Diät	Vermeidung von kataboler Stoffwechsellaage und neurotoxischen Leucinplasmaspiegeln.
Anmerkung	Ernährungstherapeutisches Konsil notwendig.

IV. Ernährung bei Glykogenspeicherkrankheit (Glykogenose Typ Ia und Ib) (siehe Kap. 10.7)

Tab. 11.3.15: Ernährung bei Glykogenspeicherkrankheit (Glykogenose Typ Ia und Ib). *für „D-A-C-H“-Referenzwerte siehe Tabelle 11.3.1 (Seite 987).

Indikation	Erwachsene mit Glykogenose Typ Ia oder Ib
Prinzip der Ernährung	Die endogene Freisetzung von Glukose durch Glykogenolyse und Glukoneogenese ist blockiert. Die Patienten sind auf eine regelmäßige externe Kohlenhydratzufuhr in Intervallen von 2–4 Stunden angewiesen, um Hypoglykämien und Laktatazidose zu vermeiden. Im Rahmen von interkurrenten, insbesondere fieberhaften Infekten sowie bei chirurgischen Eingriffen muss Glukose in adäquater Menge parenteral zugeführt werden (je nach klinischer Situation 2–5 mg/kg pro Minute).
Frequenz der Mahlzeiten	Tagsüber: Im Abstand von 2–4 Stunden (je nach Blutzuckerprofil). Nachts: Entweder ungekochte Maisstärke zur Spätmahlzeit (es müssen zumeist zwei Portionen verabreicht werden), eine Portion Gykosade (hydrothermisch aufgeschlossene, nur amylopektinhaltige Maisstärke) oder Tropfinfusion einer Maltodextrinlösung über eine gastrale Sonde. Die erforderliche Menge sollte unter stationären Bedingungen ausgetestet werden.
Energie	Nach „D-A-CH“-Referenzwert*
Eiweiß	Ca. 10–15 % der Gesamtenergie
Fett	20–30 % der Gesamtenergie. Zufuhr von essentiellen Fettsäuren nach „D-A-CH“-Referenzwert* beachten.
Kohlenhydrate	Ca. 60–70 % der Gesamtenergie. Individuelle Kohlenhydratmenge, mit dem Ziel der Euglykämie. Die Zufuhr von Fruktose, Galaktose, Laktose und Saccharose muss stark eingeschränkt werden.
Mikronährstoffe	Eine sehr eingeschränkte Lebensmittelauswahl erfordert die Substitution von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen durch ein saccharose-, fruktose- und galaktosearmes Multivitaminpräparat (z. B. Seravit neutral, Advit 4). Alle 3 Jahre sollte eine Osteodensitometrie durchgeführt werden. Osteoporoseprophylaxe nach WHO-Standard.
Ziel der Diät	Euglykämie: Glukose präprandial: > 70 mg/dl, nachts 85–100 mg/dl. Vermeidung von Hypoglykämien und Laktatazidose. Ziel: normales Wachstum, BMI im Normbereich, Vermeidung von Früh- und Spätkomplikationen.
Anmerkung	Ernährungstherapeutisches Konsil notwendig, Diätanpassungen unter stationären Bedingungen.

Literatur

- Kluthe R, Dittrich A, Everding R et al. *Rationalisierungsschema 2004 des Bundesverbandes Deutscher Ernährungsmediziner, der Deutschen Adipositas Gesellschaft, der Deutschen Akademie für Ernährungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin, des Verbandes der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband, des Verbandes der Diplom-Oecotrophologen*. *Aktuel Ernährungsmed* 2004; 29: 245–253.
- Felber J, Aust D, Baas S et al. *Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität*. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 711–743.
- <http://www.dzg-online.de> (DZG, Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e. V.)
- Ockenga J, Löser C, Kraft M et al. *Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) – Pankreas*. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e43–e56.
- Kreymann G, Adolph M, Druml W et al. *Intensivmedizin*. *Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: S89–S92.
- Hoffmeister A, Meyerle J, Beglinger C et al. *S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)*. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 1176–1224.
- Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE et al. *Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery – a randomized clinical study*. *Clin Nutr* 2007; 26: 758–763.
- Teich N, Aghdassi A, Fischer J et al. *Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial*. *Pancreas* 2010; 39: 1088–1092.
- Bischoff SC, Koletzko B, Lochset H et al. *Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 4) – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen*. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e72–e98.
- Dignass A, Preiß JC, Aust DE et al. *Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz*. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1276–1341.
- Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ et al. *Aktualisierte S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn*. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1431–1484.
- Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J et al. *Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial*. *Hepatology* 2000; 32: 36–42.

- Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M et al. *Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study*. J Hepatol 2004; 41: 38–43.
- Häussinger D. *Leber, Gallenwege, Pankreas*. In: Wolff TR, Wehrauch HP (Hrsg.): *Internistische Therapie: 2018/2019*; S. 629–689. 22. Auflage, Elsevier Verlag, Amsterdam 2018.
- Plauth M, Schütz T, Pirlich M et al. *Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 1) – Leber*. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e1–e42.
- Sechi G, Serra A. *Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management*. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442–455.
- vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U (Hrsg.). *Angeborene Stoffwechselkrankheiten beim Erwachsenen*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2014.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O et al. *Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials*. *Clin Nutr* 2003; 22: 321–336.

Anhang

Anhang

12.1	Reanimation	1013
12.2	Schock und Schockformen	1030
12.3	Spritzenpumpen und parenterale Ernährung in der Intensivmedizin	1036
12.4	Targeted Molecules	1043

Krankheitsspezifische Notfälle werden in den entsprechenden Kapiteln behandelt.

In diesem Kapitel werden in erster Linie praktische Aspekte zur Reanimation im Allgemeinen, Reanimation unter besonderen Umständen, Schock und Schockformen und zu Spritzenpumpen in der Intensivmedizin aufgeführt.

12.1 Reanimation

Die Reanimation soll wie jede andere Behandlung des Herzkreislaufstillstands nach den aktuellen Therapieempfehlungen (Leitlinien des *European Resuscitation Council* 2015) erfolgen. In den Leitlinien werden die Wichtigkeit der möglichst kontinuierlichen Herzdruckmassage und die frühzeitige, gegebenenfalls bereits durch Laienhelfer durchgeführte Reanimation betont.

Im Folgenden liegt der Schwerpunkt auf der innerklinischen Versorgung Erwachsener:

- Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener
- Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene
- Kreislaufstillstand unter besonderen Umständen
- Postreanimationsbehandlung

Es gilt:

- Frühes Erkennen eines Kreislaufstillstandes
- Hilfe anfordern: Telefonische Alarmierung des Reanimations-Teams oder Aktivierung des „Herzalarms“ (Drucktaster in Patientenzimmern)
- Schnellstmöglicher Beginn der kardiopulmonalen Reanimation (*cardiopulmonary resuscitation*, CPR; Thoraxkompressionen und Beatmung)
- Rhythmusanalyse und gegebenenfalls Einsatz eines Defibrillators innerhalb von 3 Minuten

Erstuntersuchung kritisch Kranker und zeitkritische lebensrettende Sofortmaßnahmen

Die Kontrolle auf Lebenszeichen, Vitalfunktionen und aktuelle Gefahren für den kritisch kranken Patienten soll sich in ihrem Ablauf an der sogenannten „ABCDE-Regel“ orientieren, deren Punkte der Reihe nach abgearbeitet werden müssen:

- „A“ für *Airway*: Freimachen und Sichern des Atemwegs, Beurteilung ob ein erhöhtes Risiko für eine Verlegung des Atemwegs besteht (z. B. Schwellung bei allergischer Reaktion).
- „B“ für *Breathing*: Atemkontrolle, gegebenenfalls O₂-Gabe oder Beatmung.
- „C“ für *Circulation*: Visuelle und gegebenenfalls taktile Kreislaufkontrolle (Beurteilung von Hautkolorit, Pulskontrolle, Rekapillarierungszeit), im Zweifel Beginn einer Herzdruckmassage und Unterbindung lebensbedrohlicher Blutungen.
- „D“ für *Disability*: Untersuchung auf mögliches neurologisches Defizit/Bewusstseins Einschränkung, Beurteilung von Pupillenreaktion und Untersuchung des Blutzuckers.
- „E“ für *Exposure* und *Environment*: Komplette körperliche Untersuchung des Patienten (auf Wärmehalt achten) und gegebenenfalls Anamnese.

Bei Patienten mit Trauma (innerklinisch z. B. bei Bewusstlosigkeit nach Sturz aus dem Bett) ist die notwendige Stabilisierung der Halswirbelsäule durch Anlage einer Cervicalstütze als „A-Problem“ zu behandeln.

Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener

Vorgehen

- Lebenszeichen prüfen: Bewusstseinskontrolle durchführen (Ansprechen, Schulter rütteln, gegebenenfalls Schmerzreiz setzen). Wenn keine Reaktion erfolgt:
- Weitere Hilfe organisieren: Notruf absetzen bzw. Reanimations-Team des Krankenhauses alarmieren. Ist nur ein Helfer vor Ort, muss der Patient hierfür unter Umständen kurz verlassen werden, bevor weitere Maßnahmen (Beginn der CPR) getroffen werden. Sind zwei oder mehr Helfer vor Ort, setzt ein Helfer den Notruf ab, während der Zweite unmittelbar mit der Herz-Lungen-Wiederbelebung beginnt.
- Atmung überprüfen („Sehen, Hören, Fühlen“)
 - Atemwege freimachen (manuell, gegebenenfalls mit Hilfsmitteln wie Magill-Zange oder Absaugpumpe), Halswirbelsäule/Kopf reklinieren
 - *cave*: Schnappatmung nicht mit normaler Atmung verwechseln!
- Falls vorhanden: automatisierten externen Defibrillator (AED) anschließen und den Anweisungen des Gerätes folgen (siehe auch Abschnitt AED).
- Thoraxkompressionen
Der Druckpunkt ist auf dem Sternum in der Mitte des Thorax (Mitte der unteren Hälfte des Sternums). Sollte der Patient in einem Bett oder auf anderem weichem Untergrund liegen, muss er gegebenenfalls umgelagert werden (z. B. auf ein Reanimationsbrett). Während der gesamten CPR sind qualitativ hochwertige Kompressionen auszuführen:
 - Kompressionstiefe: 5–6 cm
 - Frequenz: 100–120/Minute
 - Vollständige Entlastung des Thorax nach jeder Kompression
 - Bei Erwachsenen: 30 Thoraxkompressionen im Wechsel mit 2 × Beatmen

- Abfolge der Thoraxkompression möglichst nicht unterbrechen (Minimierung der sogenannten „no flow time“)
- Wenn möglich: Helferwechsel bei Thoraxkompressionen alle 2 Minuten
- **Beatmung**
 - Nach Möglichkeit einen Beatmungsbeutel (plus integriertem Sauerstoffreservoir) mit passender Gesichtsmaske verwenden (sogenannten C-Griff anwenden), Sauerstoffanschluss gewährleisten (Flussgeschwindigkeit maximal).
 - *cave*: zu schnelles Ausdrücken des Beutels hebt den Beatmungsdruck an. Folge: Magenüberblähung, Regurgitation von Mageninhalt, Aspirationsgefahr! Deshalb: Inspirationszeit 1 Sekunde, Synchronisation von Thoraxkompressionen und Beatmungen → 30:2. Auf regelhaftes Heben und Senken des Thorax während der Beatmung achten.
 - Ist eine Beatmung nicht möglich: Mundinspektion durchführen, gegebenenfalls Fremdkörper entfernen, Kopf erneut reklinieren, Maske neu platzieren und gegebenenfalls zum Abdichten mit zwei Händen halten (2. Helfer).

Innerklinische Reanimation

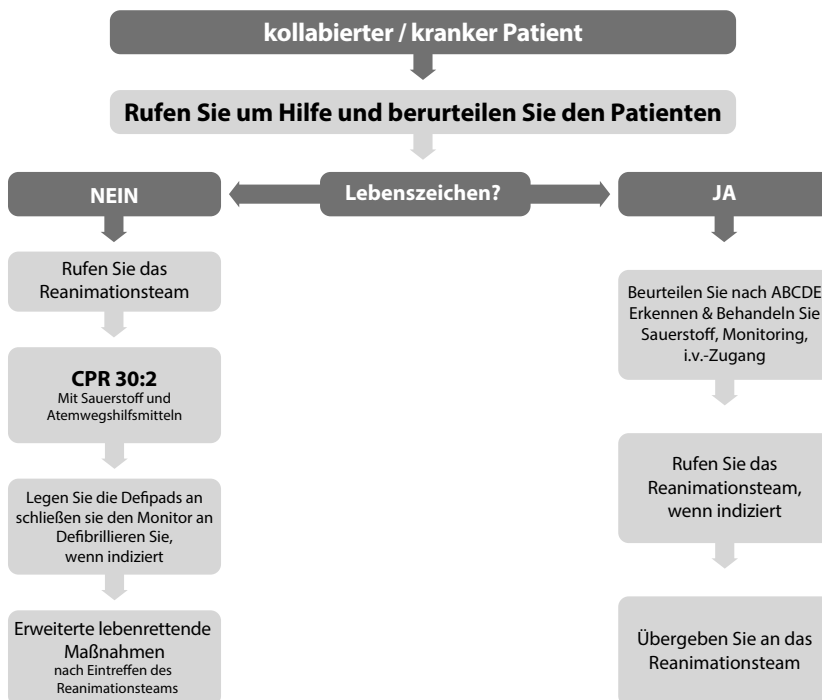


Abb. 12.1.1: Algorithmus der innerklinischen Reanimation. Quelle: Soar J et al. © German Resuscitation Council (GRC) und Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015.

- Ist eine Beatmung weiterhin nicht möglich, müssen weitere Hilfsmittel (z. B. Guedeltubus, Wendeltubus oder frühzeitige Anlage einer supraglottischen Atemhilfe wie z. B. Larynx-tubus) eingesetzt werden. Die Thoraxkompressionen werden stetig fortgeführt.
- Die Basismaßnahmen sind immer im Block von 2 Minuten durchzuführen; dies entspricht 5 Zyklen von je 30 Thoraxkompressionen und 2 Beatmungen.
- Danach, bei angeschlossenem automatisierten externen Defibrillator (AED), Rhythmusanalyse und gegebenenfalls Schock applizieren (siehe auch Abschnitt AED) bzw. kurze Kontrolle auf Lebenszeichen.
- Im Anschluss an die Defibrillation unmittelbar weiter CPR (im Gegensatz zu früheren Leitlinien entfällt die Pulskontrolle nach Defibrillation) im 2 Minuten-Zyklus durchführen; bei Lebenszeichen: Kontrolle der Vitalfunktionen nach ABCDE-Schema.

Automatisierter externer Defibrillator (AED)

Der AED ist ein auch für die Anwendung durch Laien geeigneter Defibrillator zur Behandlung defibrillierbarer Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie. Entsprechende Geräte werden in Krankenhäusern oder im öffentlichen Raum frei zugänglich vorgehalten. Die Anwendung des automatisierten externen Defibrillators ist nur bei einem diagnostiziertem Kreislaufstillstand zugelassen. Der AED analysiert den Herzrhythmus und lädt den zu applizierenden Strom für die Defibrillation automatisch. Der Helfer wird dann durch das Gerät (meist digitalisierte Stimme und entsprechende Anweisung im Display) aufgefordert, die Defibrillation auszulösen.



Abb. 12.1.2: Piktogramm zur Kennzeichnung von Standorten für automatisierte externe Defibrillatoren.

Sobald ein AED verfügbar ist:

- Elektroden wie auf dem jeweiligen Gerät angegeben aufkleben (hierfür Thoraxkompressionen nicht oder nur kurz unterbrechen, bei starker Brustbehaarung muss die Klebestelle für die Elektroden zuvor mit einem dem AED beigelegten Rasierer enthaart werden).
- AED einschalten. Erst nach Aufforderung durch das Gerät die CPR unterbrechen. Der AED führt eigenständig die Analyse des Herzrhythmus durch.
- Wird ein **Schock empfohlen**, ist sofort Abstand vom Patienten/Bett zu nehmen. Der Patient und leitende Gegenstände im Umfeld des Patienten dürfen keinesfalls berührt werden.
- Nach der durch den Helfer ausgelösten Schockabgabe wird sofort mit der CPR fortgefahren. Die Anweisungen des Gerätes sind zu befolgen.
- Wird **kein Schock empfohlen**, wird die CPR sofort für 2 Minuten weitergeführt. Die Anweisungen des Gerätes bei der nächsten Rhythmusanalyse sind zu befolgen.

- Die CPR wird solange fortgesetzt, bis das Reanimations-Team eintrifft, die Übergabe des Patienten erfolgt bei laufender CPR.

Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene

I. Rhythmusanalyse und manuelle Defibrillation

Defibrillierbare Rhythmen bei Herzkreislaufstillstand: Kammerflimmern, pulslose ventrikuläre Tachykardie

Nicht defibrillierbare Rhythmen bei Herzkreislaufstillstand: Asystolie, pulslose elektrische Aktivität (PEA)

Sobald Kammerflimmern oder pulslose ventrikuläre Tachykardie erkannt sind:

- Schock abgeben, Thoraxkompressionen hierfür maximal 5 Sekunden unterbrechen (der Defibrillator soll während laufender Thoraxkompressionen hochgeladen werden), sofortige Weiterführung der CPR.
- Biphasische Geräte sind gegenüber monophasischen Geräten zu bevorzugen.
- Klebeelektroden sollen, wenn vorhanden, verwendet werden.
- Energiewahl für Defibrillation: Bei biphasischen Geräten nach Herstellerangaben, bei monophasischen Geräten 360 Joule.

II. Atemwegsmanagement

- Eine endotracheale Intubation ist nur durch einen professionellen Helfer durchzuführen, der mit der Technik vertraut und in der Anwendung erfahren ist.
- Die Laryngoskopie erfolgt während der Thoraxkompressionen, die Herzdruckmassage darf hierfür nur für maximal 5 Sekunden unterbrochen werden.
- Nach erfolgter Intubation sofort die CPR weiterführen; Tubusfixierung während Fortführung der Thoraxkompressionen.
- Überprüfung der korrekten Tubuslage durch Auskultation und Kapnographie.
- Bei Schwierigkeiten oder mangelnder Routine mit der endotrachealen Intubation sollen alternative Hilfsmittel wie z. B. Larynxtubus, Larynxmaske etc. eingesetzt werden.

III. Gefäßzugang

Zur intravenösen Applikation von Medikamenten während der Reanimation ist ein möglichst herznaher Zugang zu nutzen. Hierbei kann ein bereits einliegender zentraler Venenkatheter genutzt werden. Alternativ kann eine Punktion der Vena jugularis externa oder einer beliebigen peripheren Vene erfolgen. Die Anlage eines zentralen Venenkatheters während laufender Reanimation ist nicht immer unproblematisch und wird nicht empfohlen. Gelingt die Anlage eines peripheren venösen Zugangs nicht, kann ein intraossärer Zugang z. B. im Bereich der proximalen Tibia oder des proximalen Humerus gelegt werden.

Der intraossäre Zugang ist in Bezug auf Geschwindigkeit des Wirkungseintritts von Medikamenten mit zentralvenösen oder peripher-venösen Zugängen vergleichbar. Die Applikation der eingesetzten Medikamente erfolgt in gleicher Dosierung wie bei intravenöser Injektion. Zur Anlage stehen vorgefertigte Systeme verschiedener Hersteller zur Verfügung. Der jeweiligen Gebrauchsanleitung ist Folge zu leisten.

Anhang

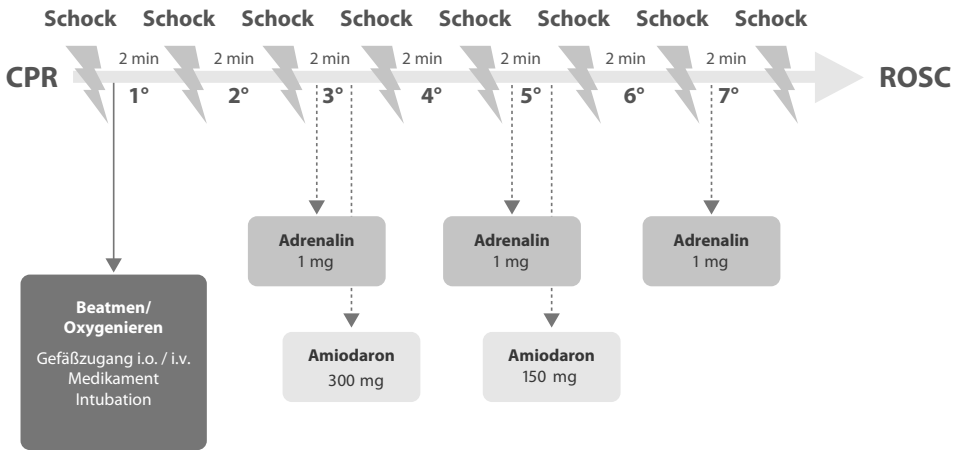


Abb. 12.1.3: Ablauf der Reanimation bei defibrillierbarem Rhythmus. Abkürzungen: ROSC, *return of spontaneous circulation*; CPR, kardiopulmonale Reanimation. Abbildung modifiziert nach: Maconochie IK et al.. © German Resuscitation Council (GRC) und Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015.

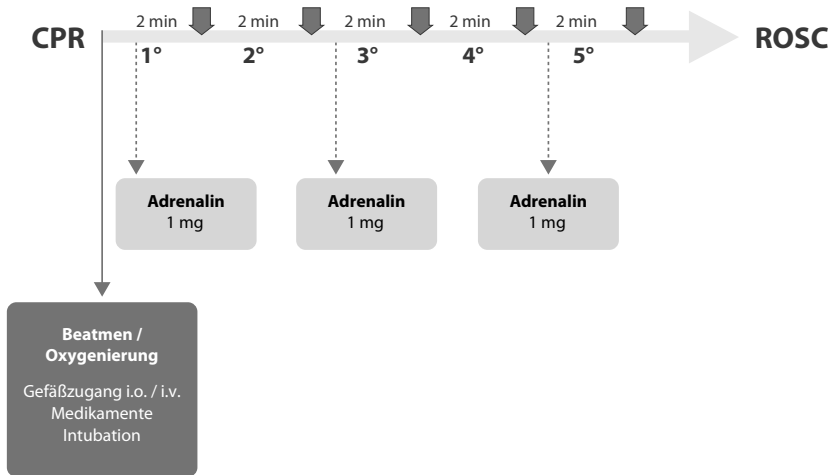


Abb. 12.1.4: Ablauf der Reanimation bei nicht defibrillierbarem Rhythmus. Abkürzungen: ROSC, *return of spontaneous circulation*; CPR, kardiopulmonale Reanimation. Abbildung modifiziert nach: Maconochie IK et al.. © German Resuscitation Council (GRC) und Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015.

IV. Medikamente bei der Reanimation von Erwachsenen

Adrenalin

Indikation:	Kreislaufstillstand (alle Formen)
Dosis:	1 mg (alle 3–5 Minuten)
Zeitpunkt der ersten Gabe:	Bei pulsloser ventrikulärer Tachykardie (VT) oder bei Kammerflimmern nach drei erfolglosen Schocks; bei Asystolie sobald der intravenöse oder intraossäre Zugang etabliert ist.

Amiodaron

Indikation:	Nur bei pulsloser ventrikulärer Tachykardie (VT) oder Kammerflimmern; nach Adrenalin
Dosis:	300 mg (in 20 ml 5 % Glukose-Lösung), gegebenenfalls mit 150 mg wiederholen
Zeitpunkt der ersten Gabe:	Nach dem dritten erfolglosen Schock und unmittelbar nach der ersten Adrenalininjektion (Zugang vorher mit 0,9 % NaCl-Lösung durchspülen). Zweite Dosis 150 mg nach dem fünften erfolglosen Schock.

Lidocain

Indikation:	Nur wenn Amiodaron nicht verfügbar ist oder absolute Kontraindikationen (z. B. bekannte Allergie) bestehen; bei pulsloser ventrikulärer Tachykardie (VT) oder Kammerflimmern nach Adrenalin
Dosis:	100 mg einmalig als Bolus, gegebenenfalls wiederholte Boli mit 50 mg bis maximal 3 mg/kg Körpergewicht
Zeitpunkt der ersten Gabe:	Nach dem dritten erfolglosen Schock und unmittelbar nach der ersten Adrenalininjektion. Wiederholungsdosis mit 50 mg frühestens nach dem fünften erfolglosen Schock.

Der Einsatz anderer Medikamente wie z. B. Vasopressin, Natriumbikarbonat, Steroide, Magnesium oder Calcium wird nicht routinemäßig empfohlen.

Reversible Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstands

Bei jedem Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand sind Hinweise auf mögliche reversible Ursachen abzuklären. Als Merkhilfe für die reversiblen Ursachen werden im deutschsprachigen Raum die Akronyme „4 Hs“ und „HITS“ genutzt:

Die „4 Hs“:

- Hypoxämie
- Hypovolämie
- Hypo- bzw. Hyperkaliämie (und andere Elektrolytstörungen)
- Hypothermie

„HITS“:

- Herzbeutelamponade
- Intoxikation

- Thromboembolie (pulmonal oder kardial)
- Spannungspneumothorax

Zusätzlich soll bei jedem Patienten eine zum Herzkreislaufstillstand führende **Hypoglykämie** ausgeschlossen werden.

Kreislaufstillstand unter besonderen Umständen

I. Hypoxie

Kreislaufstillstand durch Hypoxie z. B. nach Ersticken ist nach kardialen Erkrankungen die zweithäufigste Ursache eines Herzkreislaufstillstands.

- Nach Überleben sind neurologische Folgeschäden häufig
- Defibrillierbarer Rhythmus tritt bei Kreislaufstillstand durch Asphyxie und Hypoxämie selten auf
- Oberste Behandlungspriorität ist die Behebung der Ursache der Hypoxämie und Asphyxie

II. Hypovolämie

- Ausgelöst durch absoluten (z. B. bei gastrointestinaler Blutung oder Trauma) oder relativen (z. B. bei Vasodilatation in Folge einer Anaphylaxie oder bei septischem Schock) Volumenmangel
- Alle Patienten mit Herzkreislaufstillstand sind auf Zeichen eines absoluten oder relativen Volumenmangels zu untersuchen:
 - Blutungsstigmata
 - Verletzungen
 - Zeichen einer inneren Blutung nach Trauma
 - Urtikaria oder sonstige Zeichen einer Anaphylaxie
 - Fieber/heißes Integument als Zeichen eines Infekts

Diagnostik und Therapie des Volumenmangels während der kardiopulmonalen Reanimation:

- Frühzeitiger Beginn einer Volumentherapie mit kristalloiden Infusionen und gegebenenfalls Blutprodukten (bei Blutung)
- Ultraschall-Diagnostik zum Erkennen freier intraabdomineller oder intrathorakaler Flüssigkeit (ohne Unterbrechung der Herzdruckmassage)
- Hypovolämie durch Blutung bei Trauma: Lebensrettende vorübergehende Blutungskontrolle durch manuelle Kompression, Einsatz von Druckverbänden, Tourniquets, Beckenschlinge oder topischen Einsatz von hämostatischen Substanzen
- Einleitung und Planung gezielter Maßnahmen zur Blutungsstillung während laufender CPR
- Bei lebensbedrohlicher Anaphylaxie als Ursache des (relativen) Volumenmangels:
 - Wenn möglich: Entfernen des Triggers (z. B. Infusion eines Medikamentes beenden)
 - Frühzeitige Sicherung des Atemwegs durch endotracheale Intubation; bei verschwollenen Atemwegen und Asphyxie gegebenenfalls Koniotomie erwägen

- Medikamentöse Therapie mit Adrenalin (Reduktion von Ödemen und Erweiterung der Bronchien, Hemmung der Freisetzung von Histamin)
 - Gegebenenfalls intramuskuläre Injektion (Dosis 10 µg/kg Körpergewicht bis maximal 500 µg; in Notfallspritzen sind meist 500 µg enthalten)
 - Intravenöse Gabe: 50 µg Boli bis zum Eintreten der gewünschten Wirkung (auch bei Versagen der intramuskulären Therapie)
 - Bei HerzKreislaufstillstand Adrenalin-Therapie (wie oben beschrieben)
 - Weitere medikamentöse Therapie mit Antihistaminika (H₁-Rezeptorantagonisten bevorzugt) und Kortikosteroiden (z. B. Prednisolon 2–4 (–10) mg/kg Körpergewicht)
- Sauerstoffgabe (Maske mit Reservoir, Fluss ≥ 10 l/Minute)
- Rasche intravenöse (oder intraossäre) Infusion eines Flüssigkeitsbolus (500–1000 ml kristalloide Infusionslösung), weitere Volumentherapie in Abhängigkeit von Kreislaufparametern

III. Hypo- bzw. Hyperkaliämie und andere Elektrolytstörungen

Lebensbedrohliche Arrhythmien oder HerzKreislaufstillstand können die Folge von Elektrolytstörungen (am häufigsten Hyper- oder Hypokaliämie, seltener Calcium- und Magnesiumstörungen) sein.

Erhöhtes Risiko für Elektrolytstörungen besteht bei:

- Nierenversagen
- Azidose (Wechselbeziehung zwischen intra- und extrazellulärem Kalium)
- Schweren Verbrennungen
- Ausgeprägter kardialer Insuffizienz
- Diabetes mellitus
- Diuretikatherapie

Resultierende Rhythmusstörungen sind vielfältig und können viele Formen bradykarder oder tachykarder Störungen annehmen.

Diagnostik und Therapie der Elektrolytstörungen bei HerzKreislaufstillstand und Reanimation:

Hyperkaliämie (*Serumkalium* > 5,5 mmol/l)

- Klinik: schlaffe Lähmungen und abgeschwächte Muskelreflexe
- Zeichen im EKG:
 - AV-Block ersten Grades
 - flache oder fehlende P-Wellen
 - hohe und steile T-Welle (sogenannte „Zeltform“)
 - ST-Senkung, S- und T-Verschmelzungswelle
 - verbreiteter QRS-Komplex (> 120 ms)
- Einleitung der gezielten Behandlung der Hyperkaliämie bereits bei starkem Verdacht, z. B. bei typischen EKG-Veränderungen
- Therapie:
 - Bei leichter Hyperkaliämie (5,5–5,9 mmol/l):
 - Anpassung von Medikation und Nahrung

- Kaliumelimination durch Gabe eines Kationenaustauschers (z. B. Resonium®, 15–30 g)
- Bei mittelschwerer Hyperkaliämie (6,0–6,4 mmol/l) ohne EKG-Veränderungen zusätzlich:
 - Verschiebung von Kalium nach intrazellulär durch Glukose-Insulin-Infusion (z. B. 10 Einheiten kurzwirksames Insulin plus 25 g Glukose)
 - Kaliumelimination durch forcierte Diurese (Schleifendiuretika) oder Dialyse
- Bei schwerer Hyperkaliämie ($\geq 6,5$ mmol/l) ohne EKG-Veränderungen zusätzlich:
 - Verschiebung von Kalium nach intrazellulär: Verneblung und anschließende Inhalation von Salbutamol (10–20 mg über 15–30 Minuten)
- Bei mittelschwerer oder schwerer Hyperkaliämie mit EKG-Veränderungen zusätzlich:
 - Kardioprotektion durch Gabe von Calciumchlorid (z. B. 10 ml einer 10 %-Calciumchlorid- oder Calciumgluconat-Lösung über 2–5 Minuten i.v.); das Serumkalium wird nicht gesenkt
- Häufig besteht bei Hyperkaliämie eine begleitende Azidose, welche durch rasche Infusion von 50 mmol Natriumbicarbonat ausgeglichen werden sollte (gegebenenfalls Wiederholung nach Blutgasanalyse)
- Anpassung der kardiopulmonalen Reanimation bei Hyperkaliämie:
 - Sicherung der Verdachtsdiagnose Hyperkaliämie durch Blutgasanalyse (falls verfügbar)
 - Kardioprotektion durch Gabe von 10 ml 10 %-Calciumchlorid- oder Calciumgluconat-Lösung i.v.
 - Infusion von Glukose 25 g + schnell wirksames Insulin 10 IE; Überwachung des Blutzucker-Spiegels

Hypokaliämie (*Serumkalium* < 3,5 mmol/l)

- Klinik: Ermüdung, Schwäche, Beinkrämpfe und Obstipation
- Zeichen im EKG:
 - Auftreten einer U-Welle
 - flache T-Wellen
 - ST-Streckenveränderungen
- Therapie (intravenös): rascher Ausgleich von Kalium unter kontinuierlichem EKG-Monitoring, z. B. 2 mmol/Minute über 10 Minuten, gefolgt von 10 mmol über 5–10 Minuten (*cave*: Paravasate sind zu vermeiden, zentralvenöse Gabe von Kaliumlösungen bevorzugen)
- Ein zeitgleich manifester Magnesiummangel ist häufig; durch entsprechende Substitution kann eine Hypokaliämie leichter korrigiert werden

Hyperkalziämie (*Serumcalcium* > 2,6 mmol/l)

- Gehäuftes Auftreten bei primärem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus, Krebserkrankungen oder Sarkoidose

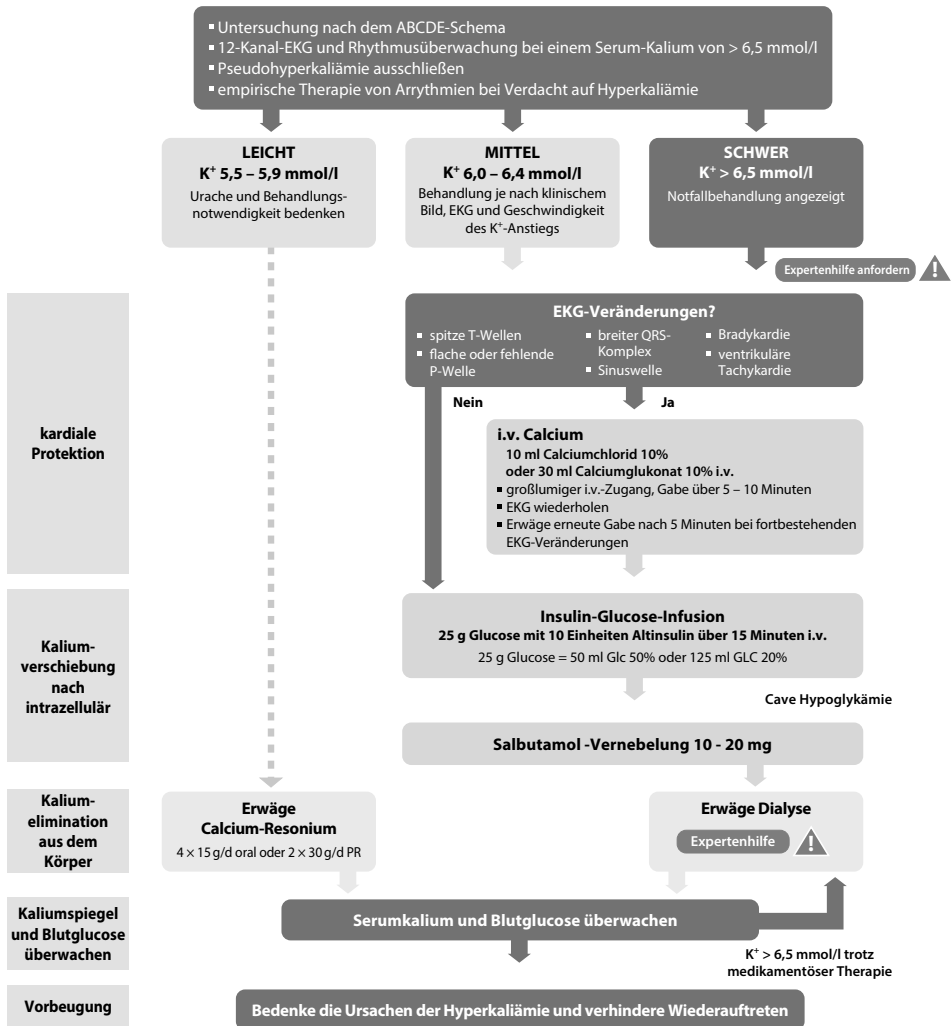


Abb. 12.1.5: Notfallbehandlung der Hyperkaliämie. Quelle: Truhlář A et al.. © German Resuscitation Council (GRC) und Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015.

- Klinik: Verwirrtheit, Schwäche, abdominelle Schmerzen, Hypotension, Arrhythmien
- Zeichen im EKG:
 - verkürztes QT-Intervall
 - verlängertes QRS-Intervall
 - flache T-Wellen
 - AV-Block
- Therapie (intravenös):
 - Substitution von calciumfreier Flüssigkeit (z. B. NaCl-Lösung 0,9 %, 1–2 Liter)

Anhang

- Schleifendiuretika (z. B. Furosemid 1 mg/kg Körpergewicht)
- Hydrocortison 200–300 mg (über mehrere Stunden)
- Bisphosphonate, z. B. Clodronat, Ibandronat und Pamidronat

Hypokalziämie (*Serumcalcium* < 2,1 mmol/l)

- Gehäuftes Auftreten bei chronischer Niereninsuffizienz, akuter Pankreatitis, Überdosierung von Calciumantagonisten, *Toxic-Shock-Syndrom*, Rhabdomyolyse oder Tumorlysesyndrom
- Klinik: Parästhesie, Tetanie und Krämpfe
- Zeichen im EKG:
 - AV-Block oder weitere Blockbilder
 - verlängertes QT-Intervall
 - Inversion der T-Welle
- Therapie:
 - 10–40 ml 10 % Calciumchlorid-Lösung i.v.

Hypermagnesiämie (*Serummagnesium* > 1,1 mmol/l)

- Klinik: Verwirrtheit, Schwäche, Atemdepression
- Zeichen im EKG:
 - verlängertes PR- und QT-Intervall
 - spitz zulaufende T-Welle
 - AV-Block
- Therapie (ab Serummagnesium \geq 1,7 mmol/l):
 - 5–10 ml 10 % Calciumchlorid-Lösung intravenös (zur Kardioprotektion)
 - maschinelle Beatmung bei Ateminsuffizienz
 - Schleifendiuretika zur forcierten Diurese (z. B. Furosemid 1 mg/kg Körpergewicht intravenös)
 - Gegebenenfalls Hämodialyse

Hypomagnesiämie (*Serummagnesium* < 0,6 mmol/l)

- Auftreten typischerweise bei Alkoholismus, Mangelernährung oder Malabsorption
- Klinik: Tremor, Ataxie, Nystagmus, Krämpfe
- Im EKG zeigen sich:
 - verlängertes PR- und QT-Intervall
 - ST-Senkung
 - Inversion der T-Welle
 - abgeflachte P-Wellen
 - verlängerte QRS-Dauer
 - *Torsade de pointes*-Tachykardie
- Intravenöse Akuttherapie:
 - 4 ml Magnesiumsulfat 50 % über ca. 15 Minuten
- Weitere 20 ml in 500 ml NaCl-Lösung (0,9 %) über 2–4 Stunden

IV. Herzbeuteltamponade

Eine durch Druck auf das Myokard zum Herzkreislaufstillstand führende Herzbeuteltamponade tritt fast immer traumatisch (hier auch iatrogene Ursachen möglich) auf.

- Eine Notfall-Thorakotomie kann bei stumpfem Trauma mit < 10-minütiger CPR oder bei penetrierendem Trauma mit < 15-minütiger CPR erfolgreich sein und sollte erwogen werden.
- Die Perikardiozentese mit Hilfe einer Nadel ist nur in seltenen Ausnahmefällen erfolgreich, da das tamponierende Blut im Perikardbeutel in der Regel bereits geronnen ist. Sie sollte ultraschallgesteuert erfolgen und nur erwogen werden, wenn eine Thorakotomie nicht durchgeführt werden kann.

V. Intoxikation

Je nach Intoxikationsart differierendes klinisches Bild. Häufig sind Verlegungen der Atemwege bei Bewusstseinstörung Auslöser des Herzkreislaufstillstandes. Die Sicherung des Atemwegs durch Intubation soll frühzeitig erfolgen, um gegebenenfalls einen Herzkreislaufstillstand zu verhindern.

Besonderheiten der kardiopulmonalen Reanimation bei Intoxikationen:

- Auf ausreichende persönliche Sicherheit achten, gegebenenfalls Rettung Betroffener aus Gefahrenbereichen in Zusammenarbeit mit Feuerwehr
- Nach Möglichkeit Identifikation der auslösenden Substanz, Rücksprache mit der Giftnotrufzentrale zur Absprache des therapeutischen Vorgehens
- Untersuchung des Patienten auf Hypo- oder Hyperthermie
- Je nach Noxe Dekontamination, Steigerung von Elimination oder Einsatz spezifischer Antidote anstreben; keine routinemäßige Durchführung von Magenspülungen
- Dekontamination/Elimination (je nach Aufnahmeweg der Noxe anzuwenden):
 - Entfernen von Kleidung, Spülung von Haut und Schleimhäuten
 - Frühzeitige Gabe von Aktivkohle (vorzugsweise bei gesichertem Atemweg)
 - Urin-Alkalisierung (z. B. durch Natriumbikarbonat-Infusion)
 - Dialyseverfahren (Noxen mit kleiner Molekülgröße und Wasserlöslichkeit)

Spezifische Therapie bei Intoxikationen mit verschiedenen Giftstoffen (Beispiele):

- **Benzodiazepin-Intoxikation:** Antagonisierung durch intravenöse Gabe von Flumazenil (0,2 mg initial i.v., Titration bis zur gewünschten Wirkung, maximal 1 mg/Tag).
- **Opiat-Intoxikation:** Antagonisierung durch Gabe von Naloxon (0,4–2 mg initial, Titration nach Wirkung bis maximal 10 mg); subkutane, intramuskuläre, nasale/bukcale oder intravenöse Gaben sind möglich (*cave:* Auslösung eines akuten Opiatentzugs möglich, aufgrund der geringen Halbwertszeit sind wiederholte Gaben erforderlich).
- **Intoxikation mit Antidepressiva:** Bei Herzrhythmusstörungen Gabe einer Natriumbikarbonat-Infusion (8,4 %, initial 100–200 ml i.v., weitere Gaben nach pH-Wert) zur Kardioprotektion (Ziel-pH: 7,45–7,55).
- **Kokain-Intoxikation:** Bei Tachykardien oder Zeichen der kardialen Ischämie intravenöse Gabe von Calciumantagonisten (z. B. Verapamil 2,5–5 mg) erwägen.

- **Intoxikation mit Lokalanästhetika:** Nach versehentlicher intravenöser Injektion können bradykarde Herzrhythmusstörungen, ventrikuläre Tachykardien oder Asystolie resultieren; bei Patienten mit Kreislaufstillstand Infusion einer 20 %-igen Lipidlösung (Bolusinfusion von 1,5 ml/kg Körpergewicht gefolgt von 0,25 ml/kg/Minute über 30–60 Minuten bis zu einer maximalen Dosierung von 12 ml/kg Körpergewicht) erwägen.
- **Betablocker-Intoxikation:** Der Einsatz von Glucagon, Lipidemulsionen, Phosphodiesterasehemmern oder extrakorporaler Kreislaufunterstützungsverfahren kann bei schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen erwogen werden.
- **Intoxikation mit Calciumkanalblocker:** Bei schwerwiegender Symptomatik Gabe von 20 ml 10 % Calciumchlorid-Lösung als Bolus.
- **Digitalis-Intoxikation:** Bei schwerwiegenden Vergiftungszeichen (Herzrhythmusstörungen) Einsatz Digitalis-spezifischer Fab-Antikörper (z. B. DigiFab®, DigiBind®, Gabe von 2–10 Durchstechflaschen à 38 mg). Eine elektrische Kardioversion oder Defibrillation soll vermieden werden.
- **Intoxikation mit Zyaniden:** z. B. bei Rauchgasinhalation; schon bei Verdacht auf eine Zyanidvergiftung soll bei schweren Vergiftungszeichen (z. B. Kreislaufinstabilität oder -stillstand, Bewusstseinstörung) eine Antidottherapie (z. B. Hydroxycobalamin 100 mg/kg Körpergewicht i.v.) erfolgen. Ohne Gabe eines Antidots sind Wiederbelebungsmaßnahmen in der Regel erfolglos (Hemmung der Cytochromoxidase).
- **Kohlenmonoxid-Intoxikation:** Hypoxie durch Verdrängung von Sauerstoff, Antagonisierung durch hyperbare Ventilation mit hohen Sauerstoffkonzentrationen (z. B. in einer Druckkammer).

VI. Thromboembolie

Lungenembolie

Die Diagnose einer Lungenembolie als Ursache eines Herzkreislaufstillstands ist herausfordernd und letztlich als klinischer Verdacht zu stellen.

Diagnostische Hinweise für das Vorliegen einer Lungenembolie:

- Klinik: Plötzlich einsetzende Atemnot, pleuritische oder substernale Brustschmerzen, Husten, Hämoptysen, Synkope oder klinische Zeichen einer TVT
- Risikofaktoren für Thrombosen/Embolien in der Vorgeschichte
- Zeichen der Rechtsherzbelastung im 12-Kanal-EKG
 - Sinustachykardie
 - T-Negativierung in V₁-V₄
 - ST-Streckensenkungen in den Brustwandableitungen
 - S_IQ_{III}-Typ
 - Neu aufgetretenes Vorhofflimmern
 - inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock
- Bei Herzkreislaufstillstand häufig pulslose elektrische Aktivität als primärer Rhythmus
- Zeichen der akuten Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie

Besonderheiten der kardiopulmonalen Reanimation bei (vermuteter) Lungenembolie:

- Möglichst frühzeitiger intravenöser Einsatz von Fibrinolytika (z. B. Metalyse® 6000–10 000 Units, erhöht die ROSC-Rate (*return of spontaneous circulation*) und das Überleben bis zur Krankenhausentlassung)
- Nach Applikation ist mit verzögertem Wirkeintritt zu rechnen; die CPR soll im Regelfall für 60–90 Minuten fortgeführt werden, bevor der Wiederbelebungsversuch abgebrochen wird
- Aufrechterhaltung qualitativ hochwertiger Thoraxkompressionen durch Verwendung einer mechanischen Reanimationshilfe
- Gegebenenfalls Planung und Durchführung einer pulmonalen Thrombektomie:
 - Etablierung einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung
 - Nur bei nachgewiesener Lungenembolie
- Nach Einsatz von Fibrinolytika unter Reanimation immer Ausschluss einer intrathorakalen oder intraabdominellen Verletzung und Blutung

Koronare Thrombose

- Häufigster Grund für eine Reanimation außerhalb eines Krankenhauses ist eine bestehende koronare Herzkrankheit mit akuter Ischämie (Herzinfarkt)
- Bei präklinisch vorliegendem Kammerflimmern sollte der Transport eines Patienten auch bei persistierendem Herzkreislaufstillstand in eine geeignete Klinik zu einem Revaskularisierungseingriff (z. B. Koronarangiographie) erwogen werden
 - Aufrechterhaltung qualitativ hochwertiger Thoraxkompressionen durch Verwendung einer mechanischen Reanimationshilfe
 - Entscheidungshilfe für einen Transport unter Fortführung der kardiopulmonalen Reanimation sind z. B. kurze Kreislaufstillstandszeit und Laienreanimation vor Eintreffen des Rettungsdienstes

VII. Spannungspneumothorax

Typische Auslöser sind:

- Traumata
- Schweres Asthma mit strukturellen Lungenveränderungen
- Ärztliche Maßnahmen wie z. B. die Anlage eines zentralen Venenkatheters sowie thorakoabdominelle Eingriffe

Bei maschinell beatmeten Patienten ist das Auftreten gehäuft und schwerwiegender.

Klinische Hinweis für das Vorliegen eines Spannungspneumothorax:

- Hämodynamische Instabilität bis Kreislaufstillstand
- Hautemphysem
- Mittellinienverlagerung der Trachea
- Einseitig fehlendes Atemgeräusch
- Stauung der Jugularvenen

Behandlung:

- Nadeldekompression: Steile Punktion der Thoraxwand in Medioclavicularlinie und im 2.–3. Intercostalraum mittels 14G-Kanüle auf der betroffenen Seite

Anhang

- Vorteil: schnelle komplikationsarme Anwendung; daher bevorzugte Anwendung für den unerfahrenen Helfer
- Nachteil: begrenzter Nutzen; auf jede Nadeldekompression sollte sekundär die Anlage einer Thoraxdrainage folgen
- Thorakostomie: Effektive Behandlung des Spannungspneumothorax mit Anlage einer Thoraxdrainage in Bülow-Position (4.–5. Intercostalraum in vorderer bis mittlerer Axillarlinie); Anlage durch stumpfe Präparation im Sinne einer Minithorakotomie

VIII. Hypoglykämie

Eine Hypoglykämie muss bei jedem Kreislaufstillstand durch Messung des Blutzuckerspiegels ausgeschlossen und gegebenenfalls ausgeglichen werden.

- Diagnostik: Blutzuckermessung aus Kapillar- oder Vollblut (z. B. aus einem venösen Zugang nach Anlage); Nachkontrolle nach erfolgtem Hypoglykämie-Ausgleich
- Therapie: z. B. Gabe von 20 ml einer Glukose-Lösung (40 %) als Bolus i.v.

Postreanimationsbehandlung

Im Anschluss an eine Reanimation setzt mit Wiedereinsetzen des spontanen Kreislaufs (ROSC, *return of spontaneous circulation*) eine Phase ein, in der es durch komplexe pathophysiologische Prozesse zum sogenannten Postreanimationssyndrom bis hin zum Multiorganversagen kommen kann.

Sofortmaßnahmen bei ROSC

Atemwege und Beatmung

- Ziel-SpO₂ zwischen 94–98 % zur Vermeidung einer kardiotoxischen Hyperoxie
- Sicherung des Atemwegs durch Intubation (falls nicht bereits erfolgt) und Normoventilation
- Kontinuierliche Kapnographie, Steuerung der Beatmung mit dem Ziel der Normokapnie
- Röntgen des Thorax zur Kontrolle der Tubuslage (und gegebenenfalls der ZVK-Lage) und Ausschluss eines Pneumothorax nach manuellen Thoraxkompressionen

Herz und Kreislauf

- 12-Kanal-EKG zur Diagnostik eines STEMI (Hinterwandmyokardinfarkt mit ST-Hebung)
 - Unmittelbare Koronarangiographie mit koronarer Intervention bei Nachweis einer (neuen) ST-Hebung
 - Abwägung einer Koronarangiographie bei Patienten ohne erkennbare nicht-kardiale Ursache des Herzkreislaufstillstands
- Ziel für systolischen Blutdruck > 100 mmHg (bzw. permissive Hypotonie bei relevanter Blutung); invasive arterielle Blutdruckmessung (Anlage eines arteriellen Zugangs)
- Anlage sicherer venöser Zugänge (frühzeitig zentraler Venenkatheter)
- Normovolämie durch kristalloide Infusion

- Gegebenenfalls Kreislaufunterstützung mit Vasopressoren und Inotropika zur Normalisierung des Blutdrucks
- Optimierung der Hämodynamik; gesteuert nach arteriellem Mitteldruck, Urinausscheidung (1 ml/kg Körpergewicht pro Stunde), Laktat und Herzzeitvolumen und/oder Herzindex
- Echokardiographie und Thoraxsonographie zum Ausschluss eines Pneumothorax oder von Pleuraergüssen/Hämatothorax

Kontrolle der Temperatur

- Zieltemperatur von 32–36°C für mindestens 72 Stunden
- Konsequentes Vermeiden von Fieber durch Gabe von Antipyretika oder physikalische Maßnahmen
- Therapeutische Hypothermie nach prä- oder intrahospitalem Herzkreislaufstillstand, wenn nach ROSC keine Aktivitätszeichen oder Reaktionen seitens des Patienten zu beobachten sind
- Eine aktive Kühlung des Patienten sollte schonend und zeitnah erfolgen

Weitere Maßnahmen

- Sedierung und Analgesie bei bestehender Notwendigkeit der Aufrechterhaltung von therapeutischer Hypothermie oder Beatmung
- Erreichen und Erhalt der Normoglykämie (Ziel ≤ 180 mg/dl)
- Diagnostik und Therapie zerebraler Krampfanfälle (EEG, Sedierung, Antikonvulsiva)
- Prognoseeinschätzung frühestens 72 Stunden nach ROSC

Literatur

- Soar J, Nolan JP, Böttiger BW et al. *Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene (adult advanced life support). Kapitel 3 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council*. Notfall Rettungsmed 2015; 18: 770–832.
- Maconochie IK, Bingham R, Eich C et al. *Lebensrettende Maßnahmen bei Kindern (paediatric life support). Kapitel 6 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council*. Notfall Rettungsmed 2015; 18: 932–963.
- Truhlář A, Deakin CD, Soar J et al. *Kreislaufstillstand in besonderen Situationen. Kapitel 4 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council*. Notfall Rettungsmed 2015; 18: 833–903.

12.2 Schock und Schockformen

Definition

Herz-Kreislaufstörung mit Verminderung der Mikro- und Makrozirkulation, die zur einem Missverhältnis zwischen ausreichendem Substratangebot und -bedarf in lebenswichtigen Organen führt. Dies resultiert in unzureichender Sauerstoffversorgung, Gewebehypoxie und letztendlich Organfunktionsstörungen.

Allgemeine Symptome

- Tachykardie (gegebenenfalls Bradykardie)
- Hyper- oder Hypotonie (hyper- und hypodyname Phase)
- Blasse, kaltschweißige Haut
- Bewusstseinsstörung (Angst, Unruhe, Verwirrtheit, Somnolenz)
- Oligurie
- Periphere Zyanose
- Tachypnoe

Schockformen

- Kardiogen (z. B. Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, Myokarditis)
- Obstruktiv (z. B. Lungenembolie, Perikardtamponade, Spannungspneumothorax)
- Distributiv (z. B. Sepsis, anaphylaktisch, neurogen)
- Hypovolämisch (z. B. hämorrhagischer Schock und Schock bei Verbrennungen)

Im Folgenden werden der hypovolämische und der septische Schock, als die zwei wesentlichen Schockformen näher dargestellt. Für Ausführungen zum kardiogenen und obstruktiven Schock sei auf weiterführende Literatur, wie z. B. die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, verwiesen.

Hypovolämischer Schock

Ursachen

Äußere und/oder innere Blutungen (hämorrhagischer Schock; *cave*: auch ohne sichtbare Blutung möglich), großflächige Verbrennungen, große Flüssigkeitsverluste z. B. über Magen-Darm-Trakt, Schweißdrüsen, Drainagen.

Mechanismus

Bei Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens gelingt es dem Organismus nicht, trotz Aktivierung von Kompensationsmechanismen (wie systemischer Vasokonstriktion, Steigerung der Herzfrequenz und -Kontraktilität, der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems), eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten. Vorerkrankungen und/oder bestehende Medikationen (z. B. β -Blocker-Therapie) können die Kompensationsfähigkeit maßgeblich beeinträchtigen.

Diagnostik

- Ermittlung des Schockindex

$$\text{Schockindex} = \frac{\text{Herzfrequenz [Schläge/min]}}{\text{systolischer Blutdruck [mmHg]}}$$

Werte < 1 sind physiologisch

Werte > 1 geben Hinweise auf das Vorliegen eines Schockgeschehens

- Laktatkonzentration in der Blutgasanalyse (BGA) oder im Serum > 2 mmol/l
- PLRT (*passive leg raising test*): Autotransfusion durch passives Anheben der Beine; Anstieg des Herzzeitvolumens und des Blutdrucks
- Kapillarperfusionstest: Reperfusion der Kapillaren nach Loslassen des Drucks auf die Fingerspitzen, normal geschieht dies innerhalb von 2 Sekunden, eine Verlängerung deutet auf Schockgeschehen hin
- Bestimmung von Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Pulsoxymetrie, Blutgasanalyse, Blutbild (*cave*: Hämoglobin- und Hämatokritwert sind initial beim hämorrhagischen Schock nicht verändert!), Gerinnungsstatus (Quick-Wert, partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen, Antithrombin III, Calcium), Temperatur, zentralvenöse Sättigung, zentraler Venendruck (ZVD), Flüssigkeitsbilanz
- Bildgebung bei Verdacht auf hämorrhagischen Schock ohne offensichtliche Blutungsquelle:
 - Sonographie
 - Endoskopie
 - Computertomographie
 - CT- oder konventionelle Angiographie

Therapie/Maßnahmen

- Beruhigung des Patienten und Schocklagerung (bei Hypotonie, gegebenenfalls bei stark eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion auf Schocklagerung verzichten).
- Anlage mehrerer großlumiger Zugänge.
- Sauerstoffgabe, gegebenenfalls Intubation zur Beatmung und Aspirationsvermeidung (vor allem bei Hinweisen für eine obere gastrointestinale Blutung).
- Identifikation der Blutungsursache. Ziel: Unterbrechung der Blutung (z. B. durch Kompression, endoskopische Verfahren, chirurgische Verfahren, konventionelle Angiographie).
- Volumensersatztherapie (Ziel: suffiziente Organperfusion/Normalisierung des Metabolismus).
 - Initial mit balancierten kristalloiden Infusionslösungen zum Ausgleich der Hypovolämie, um die Hämodynamik zu verbessern und die Organminderperfusion zu verringern. Die dadurch entstehende Hämodilution wird toleriert.
 - Substitution von Blutbestandteilen (insbesondere beim hämorrhagischen Schock): Erythrozytenkonzentrate (EK) (im Notfall: ungekreuzte Konserven der Blutgruppe 0); nach Stabilisierung des Patienten eher kritische Indikati-

onsstellung, Transfusionstrigger in Abhängigkeit vom klinischen Zustand und Komorbiditäten des Patienten individuell bestimmen.

- Die Gabe von Frischplasmen (FFP) und Thrombozyten (TK) ist primär nicht indiziert, außer bei massiven Blutverlusten und Massentransfusionen nach der S3-Leitlinie „Polytrauma“ im EK:FFP:TK-Verhältnis 4:4:1; bei Patienten mit Leberzirrhose und aktiver Blutung steigt das Blutungsrisiko in Abhängigkeit von der Thrombozytopenie, daher wird die Substitution von Thrombozyten bei aktiver Blutung bei Patienten mit Leberzirrhose ab einer Thrombozytenzahl $< 50\,000/\mu\text{l}$ empfohlen
- Gezielte Gabe von Gerinnungsfaktoren (z. B. Fibrinogen) bei auftretendem Mangel (z. B. bei Leberzirrhose, Vitamin K-Mangel); Korrektur einer Hypokalziämie.
- Medikamentöse Therapie: bei Hypotonie kann eine frühzeitige Therapie mit Noradrenalin unterstützend wirken; bei aktiver Blutung ist das Ziel eine permissive Hypotonie (mittlerer arterieller Druck 65 mmHg, systolischer arterieller Druck ca. 90 mmHg), um Blutungen bei hohen Blutdruckwerten nicht zu fördern (*cave*: Patienten mit koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Schädel-Hirn-Trauma).
- Therapie der metabolischen Azidose, da die Hämostase ab $\text{pH} < 7,2$ deutlich beeinträchtigt ist, in erster Linie durch Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufs, gegebenenfalls durch Pufferung mit Natriumbicarbonat bzw. TRIS-Puffer.
- Behandlung von Hypothermie, da Gefahr von Thrombozytenfunktionsstörungen und Störungen der plasmatischen Gerinnung.
- Antagonisierung von antikoagulatorischen Substanzen (falls möglich).

Septischer Schock

Definition

Neue Definition der Sepsis (Sepsis-3-Kriterien, 2016): „Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer dysregulierten Antwort des Wirts auf eine Infektion“.

Septischer Schock

Teil der Sepsis, bei dem zirkulatorische, zelluläre und metabolische Störungen so schwerwiegend sind, dass die Sterblichkeit erhöht wird.

Klinisch können die Patienten anhand eines Vasopressorbedarfs (um einen arteriellen Mitteldruck von 65 mmHg oder mehr aufrechtzuerhalten) und einem Serumlaktatspiegel von $> 2\text{ mmol/l}$ ohne das Vorliegen einer Hypovolämie identifiziert werden; diese Kombination ist mit einer Sterblichkeit von mehr als 40 % verbunden.

Diagnostik

- Mittels SOFA-Score (*sequential [sepsis related] organ failure assessment*, siehe Tab. 12.2.1) kann im Alltag eine Sepsis rasch erkannt werden. Der SOFA-Score wird alle 24 Stunden bestimmt. Ein Anstieg des SOFA-Scores um 2 Punkte zeigt eine Organdysfunktion an, die in Verbindung mit einer vorliegenden Infektion eine Sepsis definiert. Vereinfacht kann zunächst der Quick-SOFA-Score (qSOFA) verwendet wer-

den, welcher bei gleichem prädiktiven Wert die Diagnosestellung „Sepsis“ mit wenigen Parametern ermöglicht (siehe Tab. 12.2.1 und Tab. 12.2.2). Sind die Kriterien erfüllt, sollten eine ausführliche Fokussuche und der Versuch eines Keimnachweises erfolgen (gelingt in 30 % der Fälle nicht).

- Bestimmung von C-reaktivem Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Differentialblutbild
- Fokussuche
 - Ansatz von 2 Blutkulturen zur mikrobiologischen Diagnostik (je 2 × aerob und anaerob, mindestens je 10 ml) aus dem peripheren Blut
 - Bei Verdacht auf Katheter-assoziierte Infektion Blutkulturen aus verdächtigem Zugang entnehmen, diesen dann entfernen und die Spitze des Zugangs zur mikrobiologischen Diagnostik einschicken
 - Trachealsekret oder bronchoalveoläre Lavage asservieren
 - Urin-Status
 - Gegebenenfalls Liquorpunktion oder Echokardiographie bei entsprechendem klinischem Verdacht auf Meningitis oder Endokarditis
 - Nach Operationen nach Fokus im OP-Gebiet suchen
 - Sonographie/CT-Diagnostik (Indikation großzügig stellen)

Tab. 12.2.1: SOFA-Score (*sequential [sepsis related] organ failure assessment*). Mittels SOFA-Score wird der Grad der Organdysfunktion beurteilt. Die Entwicklung des Wertes im Verlauf der Behandlung des Patienten gibt Auskunft über das Mortalitätsrisiko: Ein akuter Anstieg des SOFA Score ≥ 2 zeigt eine Organdysfunktion an, welche in Verbindung mit einer Infektion die Sepsis definiert, und geht mit einer Sterblichkeit von ca. 10 % in der allgemeinen Krankenhauspopulation einher. Je höher die Gesamtpunktzahl (Summe der je Organsystem erhaltenen Punktzahl), desto höher ist das Mortalitätsrisiko. Bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktion wird ein Ausgangs-SOFA Score von 0 angenommen. Als vereinfachtes Instrument kann der Quick-SOFA Score (qSOFA, siehe Tabelle 12.2.2) angewendet werden. Hier liegt eine Sepsis vor, wenn ≥ 2 der qSOFA Kriterien erfüllt werden. MAD, mittlerer arterieller Druck.

Organsystem/ Parameter	0 Punkte	1 Punkte	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Lunge/ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [mm-Hg]	≥ 400	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Blutgerinnung/ Thrombozytenzahl/ μl	$\geq 150\,000$	$< 150\,000$	$< 100\,000$	$< 50\,000$	$< 20\,000$
Leber/Bilirubin [mg/dl]	$< 1,2$	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	$> 12,0$
Herz/Kreislauf MAD [mmHg]	≥ 70	< 70	Dobutamin (unabhängig von Dosierung)	Katecholamine niedrig ($\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Katecholamine hoch ($\geq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
Zentralnervensystem/ Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Niere/Kreatinin [mg/dl]	$< 1,2$	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	$> 5,0$
Niere/Urinausscheidung [ml/Tag]				< 500	< 200

Tab. 12.2.2: Quick-SOFA-Score (qSOFA). GCS, Glasgow Coma Scale (siehe Tabelle 5.1.4).

Atmung	Atemfrequenz > 22/min
Kreislauf	RR _{Sys} ≤ 100 mmHg
Zentralnervensystem	GCS < 15 (Vigilanz beeinträchtigt)

Therapie

- Falls möglich Infektsanierung mittels Operation oder Drainage-Anlagen („*ubi pus, ibi evacua*“), gegebenenfalls Entfernung von infiziertem Fremdmaterial (z. B. zentralvenöser Katheter).
- Frühestmögliche Einleitung (nach Möglichkeit innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung) einer kalkulierten Antibiotikatherapie, nach Asservierung der entsprechenden mikrobiologischen Proben (auf keinen Fall die Antibiotikagabe verzögern). Die antibiotische Therapie sollte breit, angepasst an das erwartete Erregerspektrum, unter Berücksichtigung der mikrobiologischen Vorbefunde des Patienten und unter Berücksichtigung der Resistenzlage des jeweiligen Krankenhauses erfolgen. Bei Risikokonstellation (langfristige Immunsuppression) auch an Pilzinfektionen denken. Eine kalkulierte antimykotische Therapie beim nicht immunsupprimierten, nicht neutropenischen Patienten wird jedoch nicht empfohlen.
- Häodynamische Stabilisierung mittels Volumentherapie (initial oft mehrere Liter) unter Verwendung von balancierten kristalloiden Infusionslösungen (kolloidale Lösungen werden nicht mehr empfohlen). Folgende Kriterien (sogenannte „early, goal-directed therapy“) sollten hierbei als Zielgrößen für die Steuerung der Volumentherapie herangezogen werden:
 - Arterieller Mitteldruck > 65 mmHg
 - Zentraler Venendruck ≥ 8 bzw. ≥ 12 mmHg unter Beatmung
 - Diurese > 0,5 ml/kg/Stunde
 - Laktat ≤ 1,5 mmol/l bzw. Abfall des Laktatkonzentration
 - Zentralvenöse Sauerstoffsättigung ≥ 70 %

Neuere Untersuchungen konnten jedoch für die in aktuellen Leitlinien empfohlene „early, goal-directed therapy“ keinen eindeutigen Überlebensvorteil nachweisen. Unabhängig davon ist die Stabilisierung von Kreislauf und Mikrozirkulation in der Therapie der Sepsis weiterhin prioritär.

- Bei anhaltender Hypotension unter adäquater Volumensubstitution wird der Einsatz von Vasopressoren, in erster Linie Noradrenalin (Konzentration 0,1 mg/ml, Laufrate 1–30 ml/Stunde), empfohlen; gegebenenfalls bei weiterhin eingeschränktem Herzzeitvolumen zusätzlich oder alternativ Dobutamin (Dosierung nach Körpergewicht 2,5–10 µg/kg Körpergewicht/Minute) verwenden. Bei fortbestehender linksventrikulärer Pumpfunktionsstörung kann alternativ oder additiv eine Therapie mit Adrenalin (Konzentration 0,1 mg/ml, Laufrate 1–30 ml/Stunde), Phosphodiesterasehemmern (z. B. Milrinon, Dosis und Behandlungsdauer individuell, entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten) oder Levosimendan (Dosis und Behandlungsdauer individuell, entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten) eingeleitet werden.

Zur Steuerung einer differenzierten Katecholamintherapie sollte ein erweitertes hämodynamisches Monitoring (z. B. mittels PiCCO®-System o. ä.; PiCCO = *pulse contour cardiac output*) erfolgen.

- Einleitung einer lungenprotektiven Beatmungstherapie, wenn erforderlich.
- Evaluation einer Notwendigkeit für Nierenersatzverfahren.
- Stressulcusprophylaxe (Protonenpumpeninhibitoren z. B. Pantoprazol 40 mg/Tag oder Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten, z. B. Ranitidin 3 × 50 mg i.v.) und frühzeitige enterale Ernährung.
- Thromboseprophylaxe (unfraktioniertes Heparin, z. B. 5000 IE alle 8–12 Stunden s.c. oder niedermolekulares Heparin, z. B. Enoxaparin 40 mg s.c. 1 × täglich).

Literatur

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. Intensive Care Med 2013; 39: 165–228.

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie: *Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen*. 2014.

Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. S3-Leitlinie: *Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung*. 2016.

Nadim MK, Durand F, Kellum JA et al. *Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective*. J Hepatol 2016; 64: 717–735.

Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG et al. *Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e. V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI))*. Ger Med Sci 2010; 8: Doc14.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA 2016; 315: 801–810.

Vincent JL, De Backer D. *Circulatory shock*. N Engl J Med 2013; 369: 1726–1734.

PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M et al. *Early, Goal-directed Therapy for Septic Shock – A Patient Level Meta-Analysis*. N Engl J Med 2017; 376: 2223–2234.

12.3 Spritzenpumpen und parenterale Ernährung in der Intensivmedizin

I. Infusionsspritzenansätze

Die hier dargestellten Aufziehungen der aufgeführten Medikamente stellen Vorschläge dar orientieren sich am internen Standard (soweit vorhanden) des Universitätsklinikums Düsseldorf. In anderen Häusern mag es aufgrund unterschiedlicher Gewohnheiten oder Verfügbarkeiten von Medikamenten in anderen Konzentrationen oder Darreichungsformen abweichende Standards geben. Der Leser ist aufgefordert, vor der Benutzung die hier aufgeführten Angaben mittels der entsprechenden Fachinformationen zu überprüfen.

Wirkstoff (Handelsname)	Spritze	Aufziehung	Konzentration	Dosierung	Halbwertszeit	Bemerkungen
Ajmalin (z. B. Gilurytmal®)	250 mg/ 50 ml	5 Amp. à 10 ml/50 mg pur	5 mg/ml	7,5–15 ml/Stunde (37,5–75 mg/ Stunde)	1–2 Stunden	Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz
Alprostadil (z. B. Prostavasin®)	40 µg/ 50 ml	2 Amp. à 20 µg, gelöst in 50 ml NaCl 0,9 %	0,8 µg/ml	1–2 ml/Stunde (0,8–1,6 µg/ Stunde)	Minuten	
Alt-Insulin (z. B. Actrapid®)	100 IE/ 50 ml	100 IE in 2,5 ml + NaCl 0,9 % auf 50 ml	2 IE/ml	0,5–3 ml/Stunde (1–6 IE/Stunde) nach Blutzucker		Unter Blutzucker- Kontrolle alle 2 Stunden
Amiodaron (z. B. Cordarex®)	900 mg/ 50 ml	6 Amp. à 3 ml/150 mg + Glukose 5 % auf 50 ml	18 mg/ml	Einleitung: 5 mg/ kg über 20–120 min Erhaltung: 10–20 mg/kg KG/24 Stunden	20–100 Tage	Aleine laufen lassen (via ZVK); Wechselwir- kungen, z. B. mit Phe- nytoin, Digitalis, Ciclosporin. Nicht in NaCl 0,9 % lösen; bei Dauerinfusion Licht- schutz
Argatroban (z. B. Argatra®)	50 mg/ 50 ml	0,5 ml aus Amp. + NaCl 0,9 % auf 50 ml	1 mg/ml	Gesteuert nach aPTT		Zielbereich für aPTT im steady state 1,5–3fach über Ausgangswert (nicht > 100 Sekunden)
Calciumgluconat 10 %	11 mmol/ 50 ml	5 Amp. à 10 ml	0,23 mmol/ml	Max. 0,46 mmol/ Stunde (max. 2 ml/Stunde)		cave: Gewebenekrose bei schneller peripherer Infusion. Regelmäßige Calcium- Kontrollen
Clomethiazol (z. B. Distraneurin®)	250 mg/ 50 ml	½ Amp. 100 ml/500 mg pur /50 ml	5 mg/ml	30–60 ml/Stunde (150–300 mg/ Stunde)	1 Stunde	cave: bronchiale Hypersekretion
Clonazepam (z. B. Rivotril®)	10 mg/ 50 ml	10 Amp. à 1 ml/1 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	0,2 mg/ ml	1–2 ml/Stunde (0,2–0,4 mg/ Stunde)	30–40 Stunden	
Clonidin (z. B. Paracefan®)	0,75 mg/ 50 ml	5 Amp. à 0,15 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	15 µg/ml	2–8 ml/Stunde (30–120 µg/ Stunde)	8–10 Stunden	cave: Bradykardie (Kontraindikation bei AV-Block °II/III)
Danaparoid-Natrium (z. B. Orgaran®)	3000 IE/ 50 ml	4 Amp. a 750 IE/ 0,6 ml) + NaCl 0,9 % auf 50 ml	60 IE/ml	Initial 2250 IE als Bolus, danach 3–7 ml/Stunde; gesteuert nach Faktor Xa- Aktivität		Bei Heparin- Unverträglichkeit; Monitoring der Anti- Xa-Aktivität

Spritzenpumpen und parenterale Ernährung in der Intensivmedizin

Wirkstoff (Handelsname)	Spritze	Aufziehung	Konzentration	Dosierung	Halbwertszeit	Bemerkungen
Dihydralazin (z. B. Nepresol®)	100 mg/ 50 ml	4 Amp. à 2 ml/25 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	2 mg/ml	2–9 ml/Stunde (4–18 mg/Stunde)	4–6 Stunden	Zugelassen bei Gravidität
Dobutamin (z. B. Dobutrex®)	500 mg/ 50 ml	1 Amp. à 500 mg/ 50 ml pur	10 mg/ml	1–30 ml/Stunde (10–300 mg/ Stunde)	2 min	Dosierung nach Körpergewicht; 2–8 µg/ kg/min: β1-Rezeptor- Stimulation 8–15 µg/kg/min: β2- Rezeptor-Stimulation
Enoximon (z. B. Perfan®)	100 mg/ 50 ml	1 Amp. à 20 ml/100 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	2 mg/ml	Initial 70–100 mg über 30 min; Er- haltungstherapie ca. 10 µg/ kg/Stunde (15 ml/Stunde/ 30 mg/Stunde)		Anwendungsdauer 48 Stunden (bis 72 Stunden in Ausnahmefällen)
Epinephrin (Adrenalin, z. B. Suprarenin®)	5 mg/ 50 ml	z. B. 5 Amp. à 1 ml/1:1000 + NaCl 0,9 % auf 50 ml	0,1 mg/ ml	1–30 ml/Stunde (0,1–3 mg/ Stunde)	3 min	Höhere Konzentrationen bei höherem Katecholaminbedarf möglich
Esmololhydro- chlorid (z. B. Breviblock®)	2500 mg/ 50 ml	1 Amp. à 10 ml/2500 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	50 mg/ml	2–20 ml/Stunde (100–1000 mg/ Stunde)	9 min	Kurze Halbwertszeit durch Ester-Bindung Erhaltungsdosis: 50–200 µg/kg KG/min (Therapiedauer: 24 Stunden)
Fentanyl	2,5 mg/ 50 ml	5 Amp. à 10 ml/0,5 mg pur /50 ml	50 µg/ml	2–6 ml/Stunde (100–300 µg/ Stunde)	3–12 Stunden	Narkoseeinleitung: 0,1–0,3 mg/70 kg Dauerinfusion: Beginn 1–2 ml/Stunde je nach Bedarf um 1–2 ml/Stunde steigern
Furosemid (z. B. Lasix®)	500 mg/ 50 ml	2 Amp. à 25 ml/250 mg pur	10 mg/ml	Nach Bilanz	ca. 1 Stunde	Gefahr des „Ausflockens“, separaten Zugang benutzen
Heparin- Natrium (z. B. Liquemin®)	10 000 IE/ 48 ml	2 ml/10 000 IE + NaCl 0,9 % auf 48 ml	208 IE/ml	Nach Indikation und PTT		Interner Standard- Spritzenpumpenansatz des UKD (Beispiel zur möglichen standardisierten Aufziehung)
Hydrocortison	250 mg/ 50 ml	1 Amp. à 250 mg (Trockensubstanz) gelöst in 50 ml NaCl 0,9 %	5 mg/ml	1–4 ml/Stunde (5–20 mg/Stunde)	8–12 Stunden	Spritze nach 12 Stunden wechseln
Isorbiddinitrat 0,1 % (z. B. Isoket®)	50 mg/ 50 ml	1 Amp. 50 mg/ 50 ml pur	1 mg/ml	1–6 ml/Stunde (1–6 mg/Stunde) (Richtwerte)		
Kaliumchlorid 7,45 %	50 mmol/ 50 ml	1 Amp. à 50 ml/50 mmol pur	1 ml = 1 mmol K ⁺ + 1 mmol Cl ⁻	Max. 20 mmol/Stunde (max. 20 ml/Stunde)		Über zentralen Venenzugang. Regelmäßige Kalium- Kontrollen
Ketamin (z. B. Ketanest®)	2500 mg/ 50 ml	5 Amp. à 10 ml/500 mg pur /50 ml	50 mg/ml	1–9 ml/Stunde (50–450 mg/ Stunde)		Nur in Kombination mit einem Sedativum einsetzen

Anhang

Wirkstoff (Handelsname)	Spritze	Aufziehung	Konzentration	Dosierung	Halbwertszeit	Bemerkungen
Lidocain 2 % (z. B. Xylocain® 2 %)	1 g/50 ml	1 Amp. à 50 ml/1 g pur	20 mg/ml	Initial 50–100 mg, Dauerinfusion mit 6–12 ml/Stunde (120–240 mg/Stunde)	15 min	
Magnesium (z. B. Magnesio-card®)	2 g/50 ml	2 Amp. à 10 ml/1 g + NaCl 0,9 % auf 50 ml	40 mg/ml	2–4 ml/Stunde (80–160 mg/Stunde)		
Metamizol (z. B. Novalgin®)	5 g/50 ml	2 Amp. à 5 ml/2,5 g + NaCl 0,9 % auf 50 ml	100 mg/ml	1–2 ml/Stunde (100–200 mg/Stunde)		Tageshöchstdosis 5 g
Midazolam (z. B. Dormicum®)	250 mg/50 ml	5 Amp. à 50 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	5 mg/ml	1–6 ml/Stunde (5–30 mg/Stunde) (Richtwert)	2 Stunden	Erhaltungsdosis: 0,03–0,2 mg/kg KG/Stunde
Milrinon (z. B. Corotrop®)	20 mg/50 ml	2 Amp. à 10 ml/10 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	0,4 mg/ml	4–8 ml/Stunde (1,6–3,2 mg/Stunde)	2 Stunden	
Molsidomin (z. B. Corvaton®)	20 mg/50 ml	10 Amp. à 1 ml/2 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	0,4 mg/ml	2–10 ml/Stunde (0,8–4 mg/Stunde)	1–2 Stunden	Lichtgeschützt verwenden
Morphin	100 mg/50 ml	1 Amp. à 5 ml/100 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	2 mg/ml	Nach Bedarf (Analgesie)		Verwendung z. B. in der Palliativtherapie
Natriumthio-sulfat 10 %	5 g/50 ml	5 Amp. à 10 ml/1 g pur /50 ml	100 mg/ml	1–3 ml/Stunde (100–300 mg/Stunde)	1–5 min	Antidot, z. B. bei Überdosierung von Cisplatin; Prophylaxe der Cyanidvergiftung bei Gabe von Nitroprussid
Neostigmin (z. B. Prostigmin®)	2 mg/50 ml	4 Amp. à 1 ml/0,5 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	40 µg/ml	Höchstdosis 5 mg/Tag		Infusion über 2–4 Stunden, cave: Bradykardie, Bronchokonstriktion
Nifedipin (z. B. Adalat®)	5 mg/50 ml	1 Amp. à 50 ml/5 mg pur	0,1 mg/ml	3–15 ml/Stunde (0,3–1,5 mg/Stunde)	2 Stunden	Lichtgeschützt verwenden
Nimodipin (z. B. Nimotop®)	10 mg/50 ml	1 Amp. à 50 ml/10 mg pur	0,2 mg/ml	2–12 ml/Stunde (0,4–2,4 mg/Stunde)		Lichtgeschützt verwenden
Nitroglycerin 0,1 % (z. B. Nitro 0,1 %)	50 mg/50 ml	1 Amp. à 50 ml/50 mg pur	1 mg/ml	1–4 ml/Stunde (1–4 mg/Stunde) (Richtwert)		
Nitroprussid-Natrium (z. B. Nipruss®)	60 mg/50 ml	1 Amp. Trockensubstanz/60 mg + Glukose 5 % auf 50 ml	1,2 mg/ml	1–30 ml/Stunden (1,2–36 mg/Stunde)	1–5 min	Lichtgeschützt verwenden; via ZVK einzeln laufen lassen, Verwendung zusammen mit Natriumthiosulfat zur Prophylaxe einer Cyanid-Intoxikation

Spritzenpumpen und parenterale Ernährung in der Intensivmedizin

Wirkstoff (Handelsname)	Spritze	Aufziehung	Konzentration	Dosierung	Halbwertszeit	Bemerkungen
Noradrenalin (z. B. Arterenol®)	5 mg/ 50 ml	z. B. 5 Amp. à 1 ml/1:1000 + NaCl 0,9 % auf 50 ml	0,1 mg/ml	1–30 ml/Stunde (0,1–3 mg/Stunde)	2 min	Höhere Konzentrationen bei höherem Katecholaminbedarf möglich
Octreotid (z. B. Sandostatin®)	2,5 mg/ 50 ml	5 Amp. à 1 ml/500 µg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	50 µg/ml	Initialdosis 50 µg als Bolus, dann 25–50 µg/Stunde	bis 100 min	
Ornithinaspartat (z. B. Hepa Merz®)	25 g/ 50 ml	5 Amp. à 10 ml/5 g pur /50 ml	500 mg/ml	1–2 ml/Stunde (1000–2000 mg/Stunde)		
Pethidin (z. B. Dolantin®)	200 mg/ 50 ml	4 Amp. à 1 ml/50 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	4 mg/ml	1–5 ml/Stunde (4–20 mg/Stunde)	3–8 (–12) Stunden	Bei höherem Bedarf ggf. höhere Konzentrationen möglich
Phenytoin (z. B. Phenhydantol®)	750 mg/ 500 ml	1 Amp. à 50 ml/750 mg + NaCl 0,9 % auf 500 ml (über Infusomat)	1,5 mg/ml	Erhaltungsdosis: 21 ml/Stunde (31,5 mg/Stunde = 756 mg/Tag)	20–60 Stunden	Via ZVK, einzeln laufen lassen, maximal 1500 mg/Tag (letale Dosis 2000–5000 mg/Tag)
Piritramid (z. B. Dipidolor®)	75 mg/ 50 ml	5 Amp. à 2 ml/15 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	1,5 mg/ml	1–5 ml/Stunde (1,5–7,5 mg/Stunde)	2–3 Stunden	Ca. 4 Stunden Wirkdauer; bei höherem Bedarf auch höhere Konzentrationen möglich
Propafenon (z. B. Rytmonorm®)	70 mg/ 50 ml	1 Amp. à 20 ml/70 mg + Glukose 5 % auf 50 ml	1,4 mg/ml	0,8–1,8 ml/Stunde (1,12–2,52 mg/Stunde)	3–17 Stunden	Auslösung eines Bronchospasmus möglich; nicht mit NaCl infundieren
Propranolol (z. B. Dociton®)	10 mg/ 50 ml	10 Amp. à 1 ml/1 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	0,2 mg/ml	1–4 ml/Stunde (0,2–0,8 mg/Stunde)	3–4 Stunden	
Propofol 1 % (z. B. Disoprivan 1 %®)	500 mg/ 50 ml	1 Amp. à 50 ml/500 mg pur	10 mg/ml	2–30 ml/Stunde (20–300 mg/Stunde)	15–30 min	
S-Ketamin (z. B. Ketanest S®)	500 mg/ 50 ml	2 Amp. à 10 ml/250 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	10 mg/ml	1,5–4 ml/Stunde (–12 ml/Stunde) 15–40 mg/Stunde (–120 mg/Stunde)	1–4 Stunden	Nur in Kombination mit einem Sedativum einsetzen
Somatostatin (z. B. Stilamin®)	3 mg/ 50 ml	1 Amp. à 3 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	60 µg/ml	Initial: 3,5 µg/kg KG über 1 min, dann 3,5 µg/kg KG/Stunde	ca. 2 min	
Sotalol (z. B. Sotalex®)	200 mg/ 50 ml	5 Amp. à 5 ml/40 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	4 mg/ml	1–4 ml/Stunde (4–16 mg/Stunde)		
Sufentanil (z. B. Sufenta®)	750 µg/ 50 ml	3 Amp. à 5 ml/250 µg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	15 µg/ml	1–9 ml/Stunde (15–135 µg/Stunde)	4–16 Stunden	

Anhang

Wirkstoff (Handelsname)	Spritze	Aufziehung	Konzentration	Dosierung	Halbwertszeit	Bemerkungen
Terlipressin (z. B. Haemopressin®)	5 mg/ 50 ml	5 Amp. a 1 mg/ 5ml (auflösen) + NaCl 0,9 % auf 50 ml	0,1 mg/ ml	Initial 1–2 mg als Bolus; Dauerinfusion mit 1,5–5 ml/Stunde (0,15–0,5 mg/ Stunde)	20–50 min	Tägliche Maximaldosis 120 µg/kg Körpergewicht Alternativ: Initialer Bolus 1–2 mg i.v., Wiederholung alle 4 Stunden
Thiopental (z. B. Trapanal®)	2,5 g/ 50 ml	5 Amp. Trockensubstanz à 500 mg + <i>aqua</i> <i>ad inj.</i> auf 50 ml	50 mg/ml	Einleitung: 3–7 mg/kg Erhaltungsdosis: 2–10 ml/Stunde (100–500 mg/ Stunde)	5–6 Stunden	Alleine laufen lassen Tägliche Maximaldosis: 7 g
Tranexamsäure (z. B. Cyklokapron®)	2 g/50 ml	4 Amp. à 5 ml/500 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	40 mg/ml	Initialdosis als Bolus: 10–30 mg/kg KG Erhaltungsdosis: 1–2 mg/kg KG/Stunde	2 Stunden	
Urapidil (z. B. Ebrantil®)	100 mg/ 50 ml	2 Amp. à 10 ml/50 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	2 mg/ml	1–10 ml/Stunde (2–20 mg/Stunde)	2–4 Stunden	Dosierung nach Blutdruck, keine Dosisanpassung erforderlich
Valproat (Natrium- valproat, z. B. Orfiril®)	900 mg/ 50 ml	3 Amp. à 3 ml/300 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	18 mg/ml	Initialdosis: 10–20 mg/kg KG Erhaltungsdosis: maximal 6 mg/kg KG/Stunde		Über eigenen Infusionsschenkel, Gefahr der „Ausflockung“
Verapamil (z. B. Isoptin®)	50 mg/ 50 ml	10 Amp. à 2 ml/5 mg + NaCl 0,9 % auf 50 ml	1 mg/ml	2–16 ml/Stunde (2–16 mg/Stunde)	3–7 Stunden	cave: zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten; Kontraindikation: gleichzeitiger Einsatz mit Betablockern

Abkürzungen: Amp., Ampulle/n; ZVK, zentraler Venenkatheter; PTT, partielle Thromboplastinzeit; AV-Block, atrioventrikulärer Block.

II. Parenterale Ernährung des kritisch Kranken auf der Intensivstation

Detaillierte Ausführungen zur parenteralen Ernährung des kritisch Kranken auf der Intensivstation: siehe Kapitel 11.2, S. 980).

Eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. zur klinischen Ernährung kritisch Kranker befindet sich derzeit in Vorbereitung. In den *International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016* wird von der Einleitung einer parenteralen Ernährung in der Frühphase der Erkrankung aufgrund der relativ erhöhten Komplikationsrate bei fehlendem Überlebensvorteil abgeraten.

Relative Kontraindikationen zur Einleitung einer parenteralen oder enteralen künstlichen Ernährung bestehen während/bei:

- der Akutphase einer schweren Erkrankung
- unmittelbar nach größerer Operation oder schwerem Trauma (sogenannte katabole Frühphase oder Postaggressionsstoffwechsel)
- einer Erhöhung der Laktatkonzentration im Serum > 3 mmol/l

- schwerer Azidose ($\text{pH} < 7,2$)
- ausgeprägter Hyperkapnie ($\text{pCO}_2 > 75 \text{ mmHg}$)

Eine Hyperalimentation erhöht die Mortalität sowie die Gefahr für Lebersversagen, Infektionen und respiratorische Insuffizienz und sollte deswegen vermieden werden.

Die Ernährung kritisch kranker Patienten soll zur Vermeidung einer enteralen Zottenatrophie so früh wie möglich (optimal 12–24 Stunden nach Akutereignis bzw. nach Stabilisierung der Vitalfunktionen) enteral (z. B. via Magen- oder Jejunumsonde) erfolgen. Zur Überbrückung bis zur Etablierung einer ausreichenden enteralen Ernährung ist eine totale oder partielle parenterale Ernährung kritisch kranker Patienten möglich. Diese sollte aber nur bei mangelernährten Patienten frühzeitig begonnen werden. Aufgrund des gewebeschädigenden Potentials hochkalorischer Ernährungslösungen (ab 800 mosm/l) ist zur Applikation ein zentralvenöser Venenzugang (z. B. zentraler Venenkatheter, Port, Hickman-Katheter etc.) notwendig.

Als Faustregel zur Berechnung des Energiebedarfs eines immobilen Intensivpatienten gilt ein Tagesbedarf von 20–25 kcal/kg Körpergewicht (bei $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ Kalkulation nach Sollgewicht). Der tägliche Flüssigkeitsbedarf beträgt (unabhängig von möglicherweise aufgrund des Krankheitsbildes notwendiger Infusionstherapie) ca. 20–40 ml/kg Körpergewicht.

Die totale parenterale Ernährung des kritisch Kranken soll aus einer Mischung verschiedener Nahrungsbestandteile bestehen. Der Energiebedarf sollte hierbei weitgehend aus Nichtprotein-Energie gedeckt werden. Es ergibt sich folgende Zusammensetzung der täglichen Ernährung:

- Nichtprotein-Energie aus
 - Kohlenhydraten (60 %), 3–4 g/kg Körpergewicht; 1 g = 4 kcal
 - Fette (40 %), 1 g/kg Körpergewicht; 1 g = 9 kcal
- Aminosäuren, 1 g/kg Körpergewicht; 1 g = 4 kcal
- Vitamine (Substitution alle 2 Tage) und Spurenelemente (tägliche Substitution)

Als Kohlenhydrat-Quelle sollte bei kritisch Kranken primär Glukose eingesetzt werden, für andere Kohlenhydrate besteht nach aktueller Studienlage keine Indikation.

Der Eiweißbedarf kann bei spezifischen Patientengruppen (z. B. Patienten mit Verbrennungen, Patienten mit Nierenversagen mit renalem Eiweißverlust) deutlich erhöht sein. Bei Patienten mit Leberkoma ist auf eine ausreichende Alimentation zur Vermeidung kataboler Stoffwechsellagen zu achten.

Bei der parenteralen Ernährung des kritisch Kranken ist aufgrund unterschiedlicher Einflüsse von im Körper des Patienten freigesetzten Mediatoren auf den zellulären Stoffwechsel die konsequente Überwachung der Blutzuckerspiegel und die entsprechende Regulierung via Insulin-Infusionstherapie von großer Bedeutung. Mindestens einmal wöchentlich sollte eine Bestimmung der Triglyceride sowie von Phosphat und Calcium erfolgen. Das Auftreten eines sogenannten „Refeeding-Syndroms“ (siehe Kap. 11.2, Seite 976) soll auf diese Weise frühzeitig erkannt und ein ausreichender Elektrolytausgleich ermöglicht werden.

Anhang

Beispiel eines Ernährungsplans zur totalen parenteralen Ernährung eines 80 kg schweren Patienten:

i. v.-Medikament	Menge	Kalorien
Glukose 40 %	750 ml/Tag	$400 \text{ g}/1000 \text{ ml} \times 0,75 \times 4 \text{ kcal/g} = 1200 \text{ kcal}$
Fette (z. B. Lipofundin® 20 %)	250 ml/Tag	$200 \text{ g}/1000 \text{ ml} \times 0,25 \times 9 \text{ kcal/g} = 450 \text{ kcal}$
Aminosäuren (z. B. AminomelNephro 10 %)	750 ml/Tag	$100 \text{ g}/1000 \text{ ml} \times 0,75 \times 4 \text{ kcal/g} = 300 \text{ kcal}$
NaCl 0,9 %	Restlicher Flüssigkeitsbedarf (ca. 500–1000 ml/Tag)	
	Gesamt: 2250–2750 ml/Tag	Gesamt: 1950 kcal/Tag (Nichtprotein-Energie 1650 kcal/Tag)

Zusätzlich täglich:

- **Spurenelemente** (z. B. Tracitrans® plus) zur Deckung des Tagesbedarfs und eines leicht erhöhten Zinkbedarfs bei einer längerfristigen parenteralen Ernährung (Na-Molybdat, Na-Selenit, Fe(III)-chlorid, Zinkchlorid, Mangan(II)-chlorid, Kupfer(II)-chlorid, Chrom(III)-chlorid, Na-Fluorid, Kaliumjodid)

Zusätzlich alle 2 Tage:

- **Wasserlösliche Vitamine** (z. B. Soluvit N®): Biotin, Cyanocobalamin, Folsäure, Ascorbinsäure, Pantothersäure, Nicotinamid, Pyridoxin, Riboflavin, Thiamin
- **Fettlösliche Vitamine** (z. B. Vitalipid Adult®): Retinol, Vitamine A, D, K und E

Anstelle der Einzelbausteine der parenteralen Ernährung können bei stabiler Stoffwechsellage ohne bestehende Notwendigkeit der Anpassung einzelner Ernährungsbestandteile auch sogenannte Dreikammerbeutel (z. B. NuTRIFlex® Lipid basal (z. B. 2500 ml, 2210 kcal) oder SmofKabiven® zentral (1970 ml, 2200 kcal)) zur täglichen ausgeglichenen Kalorien-substitution verwendet werden. Es ist jeweils auf die Applikation von Zusätzen (Vitamine und Spurenelemente) sowie die ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

12.4 Targeted Molecules

Therapeutische Antikörper, *small molecules*, Enzyersatztherapien, Gentherapie

In diesem Kapitel werden die im Rahmen des Buches besprochenen onkologisch bzw. immunologisch relevanten Antikörper und die, auch als *small molecules* bezeichneten, niedermolekularen Inhibitoren, ihre Zielstruktur und ihre Einsatzgebiete zusammengefasst. Die Auflistung enthält darüber hinaus auch Enzyersatztherapien.

Abkürzungen: AEG, Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs; AOSD, *adult-onset Still's disease*; CD, *cluster of differentiation*; CML, chronisch-myeloische Leukämie; EGF, *epidermal growth factor*; GIST, gastrointestinale Stromatumore; HCC, hepatozelluläres Karzinom; Her, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; IL, Interleukin; mTOR, *mammalian target of rapamycin*; NET, neuroendokrine Tumore; PCSK9, Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9; PD, *programmed death*; PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*; Raf, *rapidly accelerated fibrosarcoma*; TGF, *transforming growth factor*; TNF, Tumornekrosefaktor; VEGF, *vascular endothelial growth factor*.

Name (Handelsname®)	Target	Indikationen	Kapitelverweis
Therapeutische Antikörper/Biologika			
Adalimumab (Humira®)	TNF- α	Genetisch bedingte Fiebersyndrome	9.13
		Therapierefraktäre Sarkoidose (<i>off-label</i>) in Einzelfällen	9.5
		Morbus Crohn, Colitis ulcerosa (auch rheumatoide Arthritis und bestimmte andere Arthritiden, Psoriasis, Acne inversa, Uveitis)	3.6
Aflibercept (Zaltrap®)	VEGF	Kolorektales Karzinom	8.7
Alemtuzumab (Lemtrada®)	CD52	Multiple Sklerose. Transplantationsmedizin, Hämophagozytose-Syndrom (<i>off-label</i>)	9.31
Alirocumab (Praluent®)	PCSK9	Hypercholesterinämie	10.10
Anakinra (Kineret®)	IL-1-Rezeptor	Genetisch bedingte Fiebersyndrome	9.13
		Rheumatoide Arthritis	
Bevacizumab (Avastin®)	VEGF	Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom	8.7

Anhang

Name (Handelsname®)	Target	Indikationen	Kapitelverweis
Bezlotoxumab (Zinplava®)	<i>C. difficile</i> Toxin B	Rekurrenzprophylaxe bei <i>C. difficile</i> Kolitis	3.1
Canakinumab (Ilaris®)	IL-1 β	Genetisch bedingte Fiebersyndrome	9.13
		Still-Syndrom (AOSD)	
Cetuximab (Erbix®)	EGF-Rezeptor	Kolorektales Karzinom und Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches	8.7
Etanercept (Enbrel®)	TNF- α/β	Genetisch bedingte Fiebersyndrome (<i>off-label</i>)	9.13
		Rheumatoide Arthritis, Psoriasis	
Evolocumab (Repatha®)	PCSK9	Hypercholesterinämie	10.10
Golimumab (Simponi®)	TNF- α	Colitis ulcerosa (auch rheumatoide Arthritis und bestimmte andere Arthritiden)	3.6
Infliximab (Remicade®, Remsima®, Inflectra®)	TNF- α	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa (auch rheumatoide Arthritis und bestimmte andere Arthritiden und Psoriasis)	3.6
		Genetisch bedingte Fiebersyndrome (<i>off-label</i>)	9.13
		Therapierefraktäre Sarkoidose (<i>off-label</i>) in Einzelfällen	9.5
Nivolumab (Opdivo®)	PD1	Zugelassen für Melanom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches, klassisches Hodgkin-Lymphom Noch nicht zugelassen: Magenkarzinom, HCC, kolorektales Karzinom, Analkarzinom	8.3 8.4 8.7
Panitumumab (Vectibix®)	EGF-Rezeptor	Kolorektales Karzinom	8.7

Name (Handelsname®)	Target	Indikationen	Kapitelverweis
Pembrolizumab (Keytruda®)	PD1	Melanom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Urothelkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom Noch nicht zugelassen: Magenkarzinom, HCC	8.5 8.7
Ramucirumab (Cyramza®)	VEGFR-R2	Kolorektales Karzinom, Magenkarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	8.3 8.4 8.7
Raxibacumab	Protektives Antigen (Untereinheit des Milzbrandtoxins) von <i>Bacillus anthracis</i>	In den USA für die Behandlung und Postexpositionsprophylaxe nach Inhalation von <i>B. anthracis</i> zugelassen	9.15
Rituximab (MabThera®)	CD20 (B-Lymphozyten)	Additiv zu Chemotherapieprotokollen verschiedener Lymphome (auch HIV-assoziiert) Multizentrischer Morbus Castleman HIV-assoziiert (Monotherapie, <i>first line</i>) Immunmodulation in Hämatologie, Rheumatologie und Neurologie	9.1
		Therapierefraktäre Sarkoidose (<i>off-label</i>) in Einzelfällen	9.5
Tocilizumab (Actemra®)	IL-6-Rezeptor	Rheumatoide Arthritis. Multizentrischer Morbus Castleman, HIV-assoziiert (<i>off-label</i>)	9.31
Trastuzumab (Herceptin®)	Her2neu	AEG und Magenkarzinom, Mammakarzinom	8.3
Ustekinumab (Stelara®)	IL-12/IL-23	Morbus Crohn (auch Psoriasis und psoriatische Arthritis)	3.6
Vedolizumab (Entyvio®)	Integrin $\alpha_4\beta_7$	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	3.6
small molecules			
Cabozantinib (Cabometyx®)	Multi-Tyrosinkinaseinhibitor	Metastasiertes Nierenzellkarzinom; noch nicht zugelassen: HCC	8.4
Crenolanib	Tyrosinkinaseinhibitor des PDGFR α , PDGFR β und CD135	Noch nicht zugelassen: GIST mit <i>PDGFRA D842V</i> Mutation	8.10
Eliglustat (Cerdelga®)	Glucosylceramid-Synthase	Morbus Gaucher	10

Anhang

Name (Handelsname®)	Target	Indikationen	Kapitelverweis
Erlotinib (Tarceva®)	EGF-Rezeptor-tyrosinkinase	Pankreaskarzinom und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	8.6
Everolimus (z. B. Afinitor®)	mTOR Antagonist	NET; Immunsuppression bei Organtransplantationen	8.9
Galunisertib	TGF-β Rezeptor I Kinase	Noch nicht zugelassen: HCC	8.4
Imatinib (Glivec®)	Multi-Tyrosinkinase-inhibitor	GIST, CML, BCR-ABL-positive akute lymphatische Leukämie, Dermatofibrosarcoma protuberans	8.10
Migalastat (Galafold®)	α-Galaktosidase A	Morbus Fabry (nur bestimmte Mutationen)	10
Miglustat (Zavesca®)	Glucosylceramid-Synthase	Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick Typ C	10
Regorafenib (Stivagra®)	Multi-Tyrosinkinaseinhibitor	Onkologie: Kolorektales Karzinom, HCC, GIST	8.4 8.7 8.10
Ruxolitinib (Jakavi®)	Tyrosinkinase-Inhibitor (Januskinasen 1 + 2)	Myeloproliferative Syndrome. Hämophagozytose-Syndrom (<i>off-label</i>)	9.31
Sorafenib (Nexavar®)	Multi-Tyrosinkinaseinhibitor	HCC, Nierenzellkarzinom, Schilddrüsenkarzinom	8.4
Sunitinib (Sutent®)	Multi-Tyrosinkinaseinhibitor	Onkologie: NET, GIST	8.9 8.10
Tivantinib	c-MET Rezeptor-Tyrosinkinase	Noch nicht zugelassen: HCC	8.4
Vemurafenib (Zelboraf®)	BRAF Serin/Threonin-Kinase	Metastasiertes Melanom; noch nicht zugelassen: Kolorektales Karzinom	8.7
Enzyersatztherapie			
Agalsidase alfa (Replagal®)	Galaktosylceramid	Morbus Fabry	10
Agalsidase beta (Fabrazyme®)	Galaktosylceramid	Morbus Fabry	10
Alglucosidase alfa (Myozyme®)	Glykogen	Morbus Pompe	10
α-Mannosidase (Velmanase Alfa®)	Oligosaccharide	α-Mannosidose, Zulassung steht aus	10
Elosulfase alfa (Vimizim®)	Mukopolysaccharide: N-N-Acetylgalactosamin-6-sulfat, Dermatansulfat	Mukopolysaccharidose t Typ IVa, Morbus Morquio	10

Name (Handelsname®)	Target	Indikationen	Kapitelverweis
Galsulfase (Naglazyme®)	Mukopolysaccharide: N-Acetylgalactosamin-4-sulfat, Dermatansulfat	Mukopolysaccharidose Typ VI, Morbus Maroteaux-Lamy	10
Idursulfase (Elaprase®)	Mukopolysaccharide: Iduronatsulfat	Mukopolysaccharidose Typ II, Morbus Hunter	10
Imiglucerase (Cerezyme®)	Glukocerebrosid	Morbus Gaucher	10
Laronidase (Aldurazyme®)	Mukopolysaccharide: α -Iduronid	Mukopolysaccharidose Typ I, Morbus Hurler, Morbus Scheie	10
Olipudase alfa	Sphingomyelin	Morbus Niemann-Pick Typ B, Zulassungsstudie läuft	10
Sebelipase alfa (Kanuma®)	Intrazelluläre Cholesterinester	Cholesterinester-Speicherkrankheit	10
Taliglucerase (Elelyso®, Uplyso®)	Glukocerebrosid	Morbus Gaucher, Zulassung bisher nur in USA, Israel, Kanada, Lateinamerika (weltweit erstes gentherapeutisches Medizinprodukt aus Pflanzen)	10
Velaglucerase (Vpriv®)	Glukocerebrosid	Morbus Gaucher	10

Farbtafeln

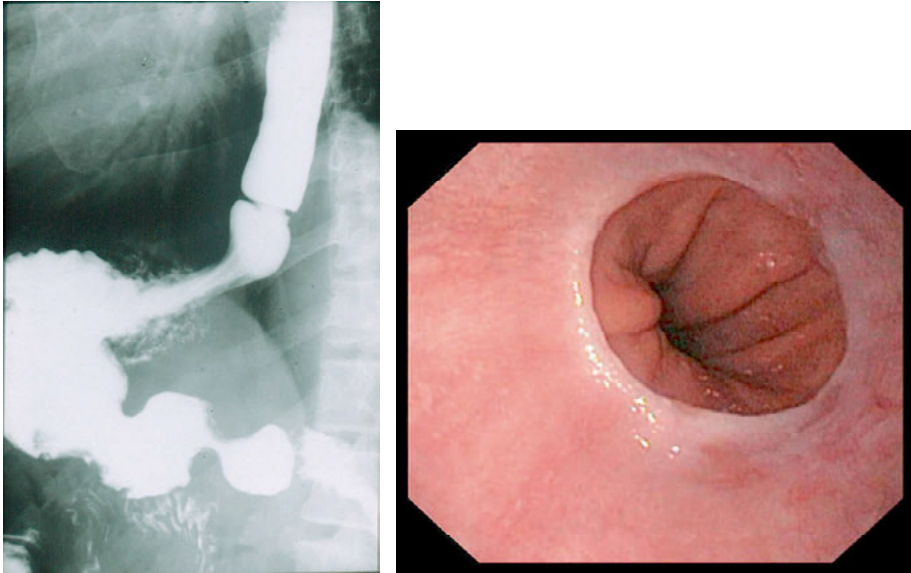


Abb. 13.1: Schatzki-Ring.

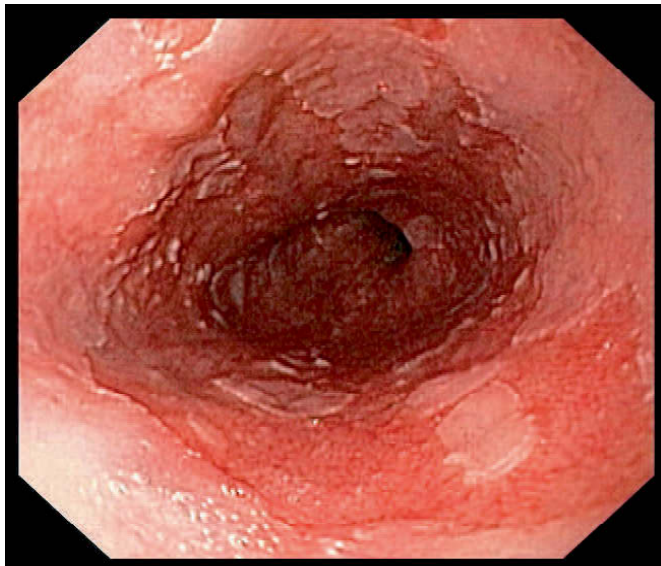


Abb. 13.2: Barrett-Ösophagus.

Farbtafeln

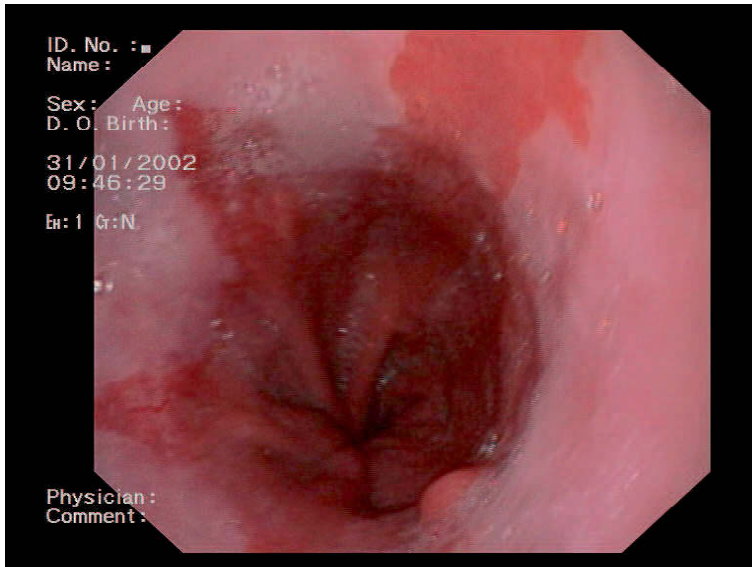


Abb. 13.3: Barrett-Ösophagus mit langen Zylinderepithelzungen.



Abb. 13.4: Fibrovaskulärer Ösophaguspolyp. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Reinhard Lüthen (Lüthen R et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 1005–1009).

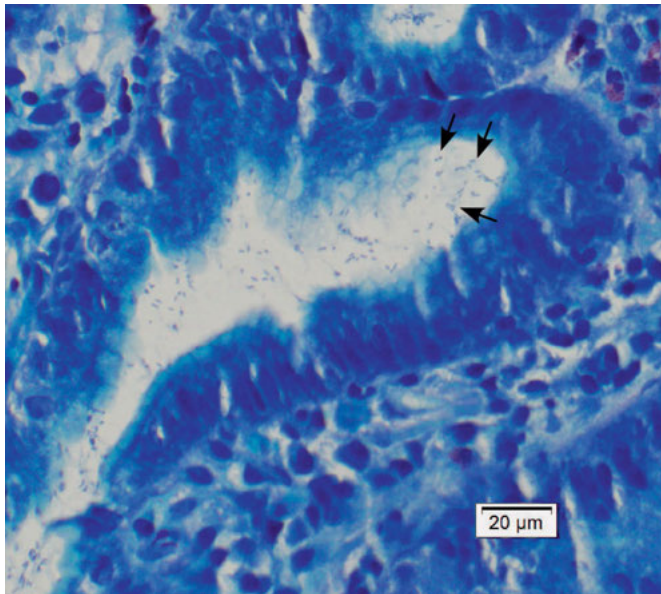
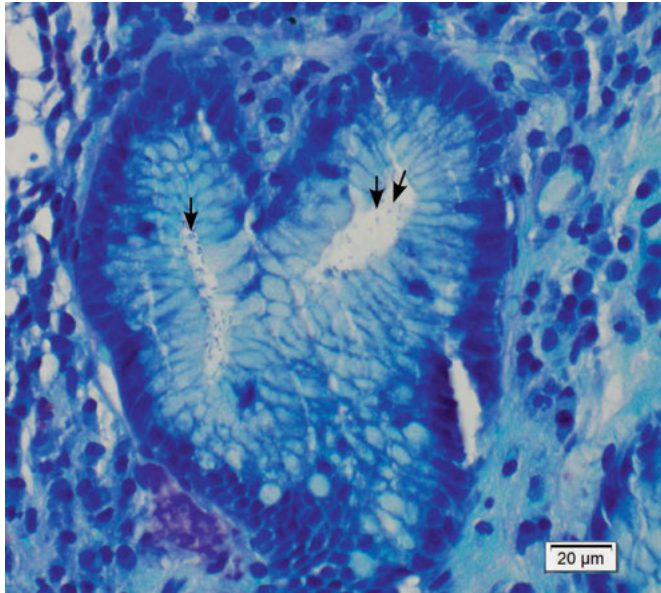


Abb. 13.5: *Helicobacter pylori*-Gastritis. Giemsa-Färbungen, die Pfeile markieren *H. pylori* (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Irene Esposito).

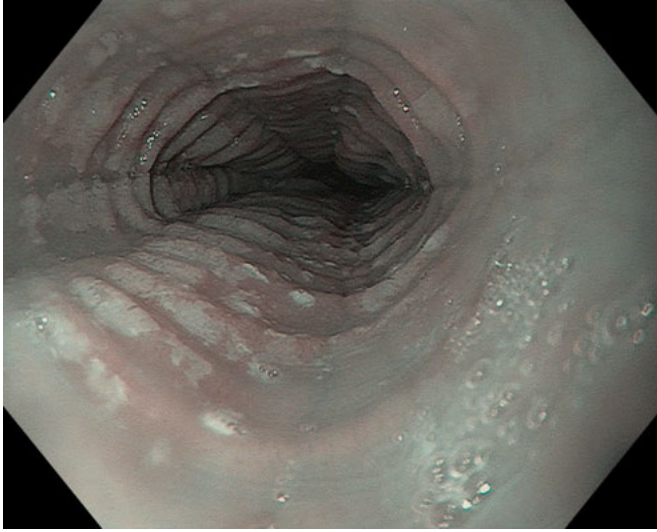


Abb. 13.6: Eosinophile Ösophagitis.



Abb. 13.7: Akute HIV-Infektion: Makulopapulöses Exanthem.

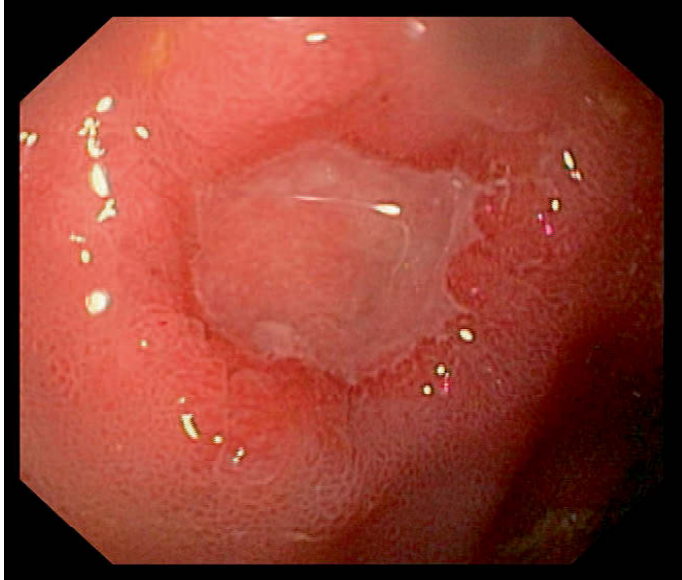


Abb. 13.8: Ulcus duodeni Forrest III (fibrinbelegt).

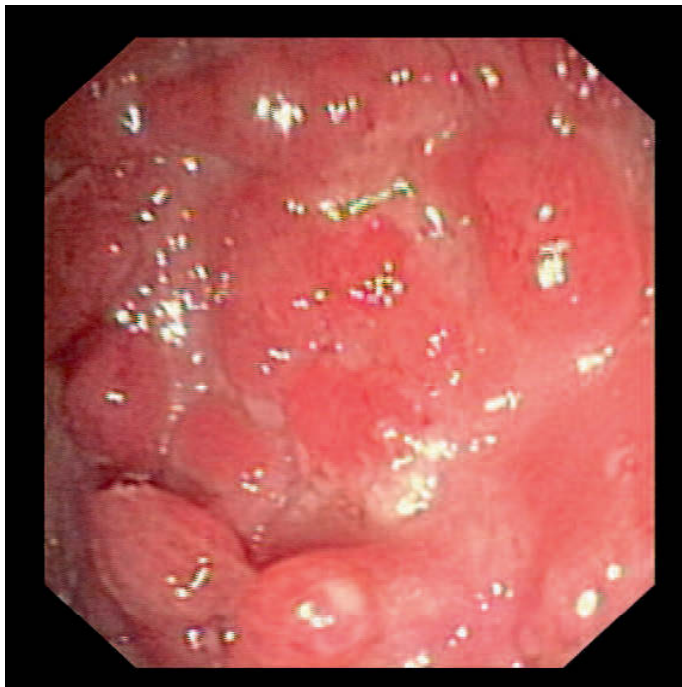


Abb. 13.9: Colitis ulcerosa: Pseudopolypen.

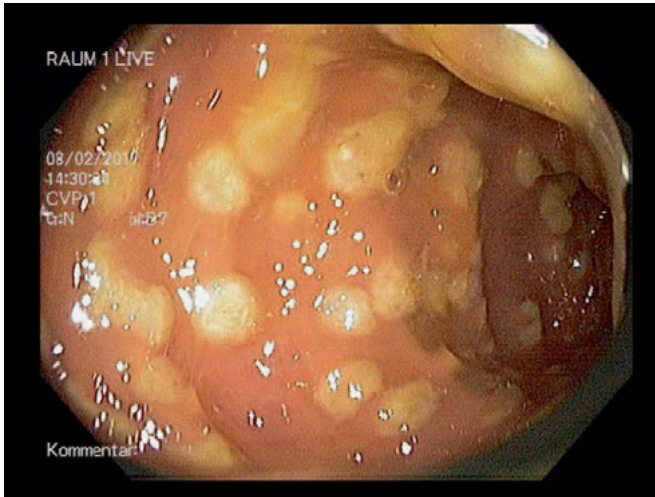


Abb. 13.10: Pseudomembranöse Kolitis.

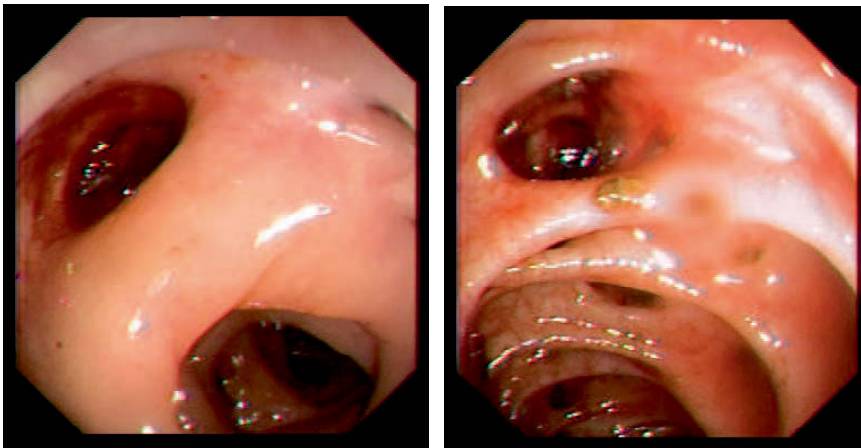


Abb. 13.11: Divertikelblutung.

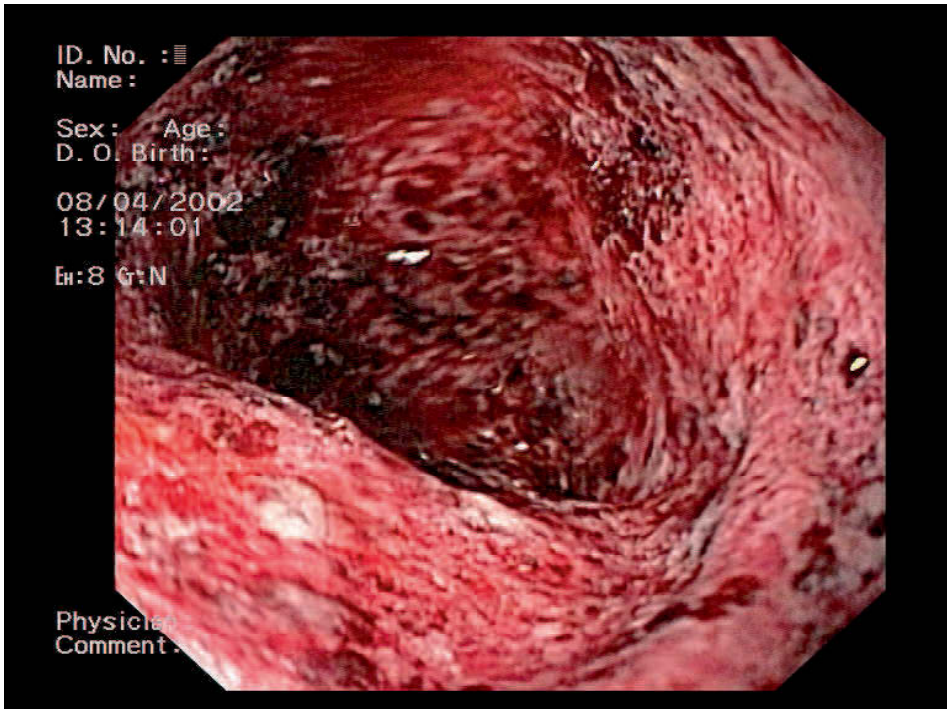


Abb. 13.12: Ischämische Kolitis.

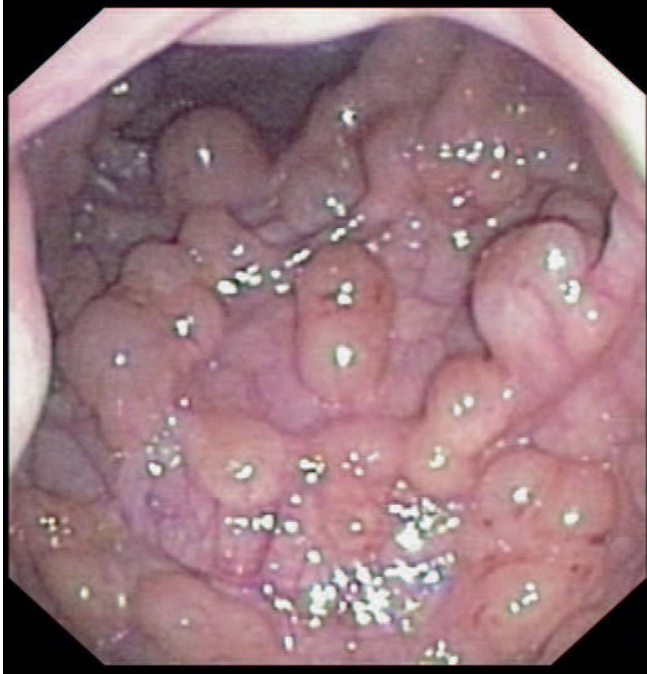


Abb. 13.13: Koloskopisches Bild einer Pneumatosis coli (oben), zugehöriger axialer CT-Befund (unten; Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf).

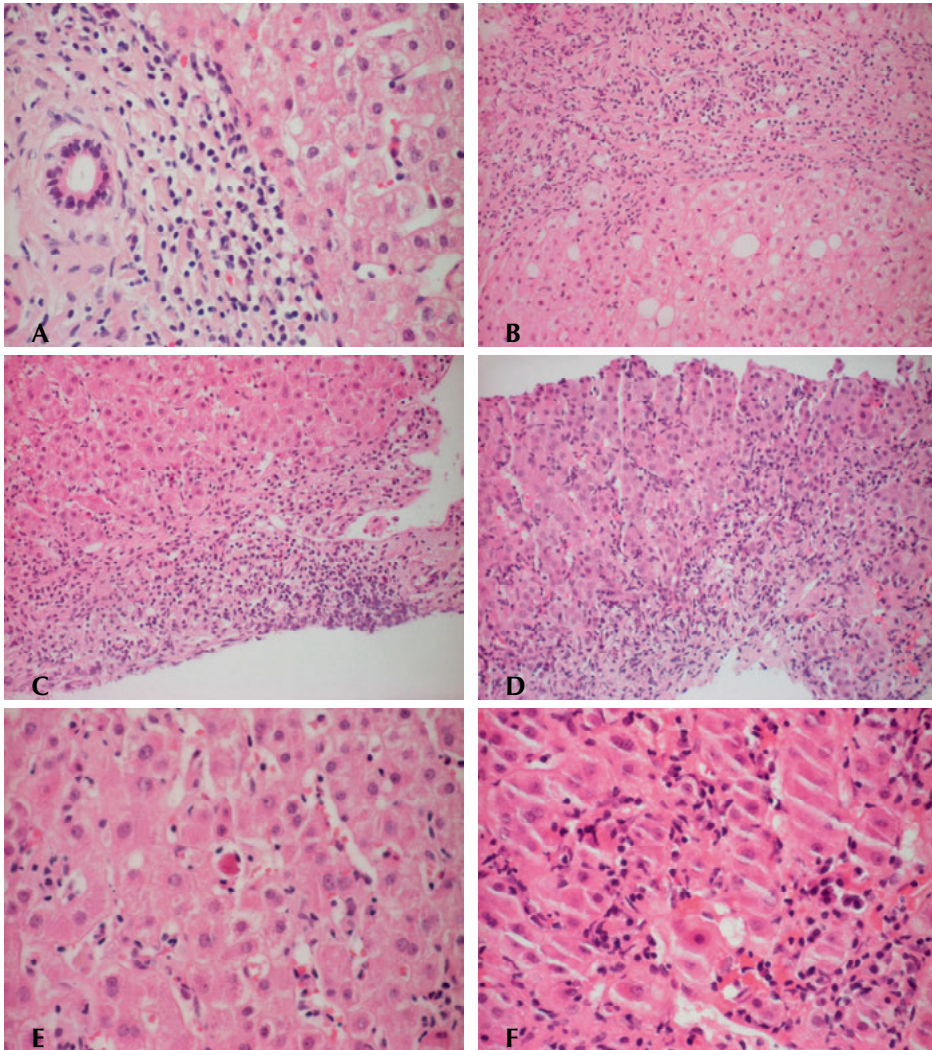


Abb. 13.14: Entzündliche Aktivität (Grading) der chronischen Hepatitis (siehe auch Tab. 6.2.1). Hämatoxylin-Eosin-Färbung; **A-D**, portale und Grenzonenaktivität; **E** und **F**, intraazinäre Aktivität. **A**, minimale entzündliche Aktivität (Grad 1 nach Desmet) mit diskreten portalen Lymphozyteninfiltraten und intakter Grenzzone. **B**, geringgradige entzündliche Aktivität (Grad 2 nach Desmet) mit geringgradigen portalen Lymphozyteninfiltraten und nur fokaler Grenzonenaktivität. **C**, mittelgradige entzündliche Aktivität (Grad 3 nach Desmet) mit mittelgradigen portalen Lymphozyteninfiltraten und kontinuierlicher Grenzonenaktivität. **D**, hochgradige entzündliche Aktivität (Grad 4 nach Desmet) mit hochgradigen portalen Lymphozyteninfiltraten und kompletter Grenzonenzerstörung. **E**, Intraazinäre entzündliche Aktivität mit Einzelzelluntergang (Apoptose und lytische Nekrose). **F**, Intraazinäre entzündliche Aktivität mit Gruppennekrose.

Farbtafeln

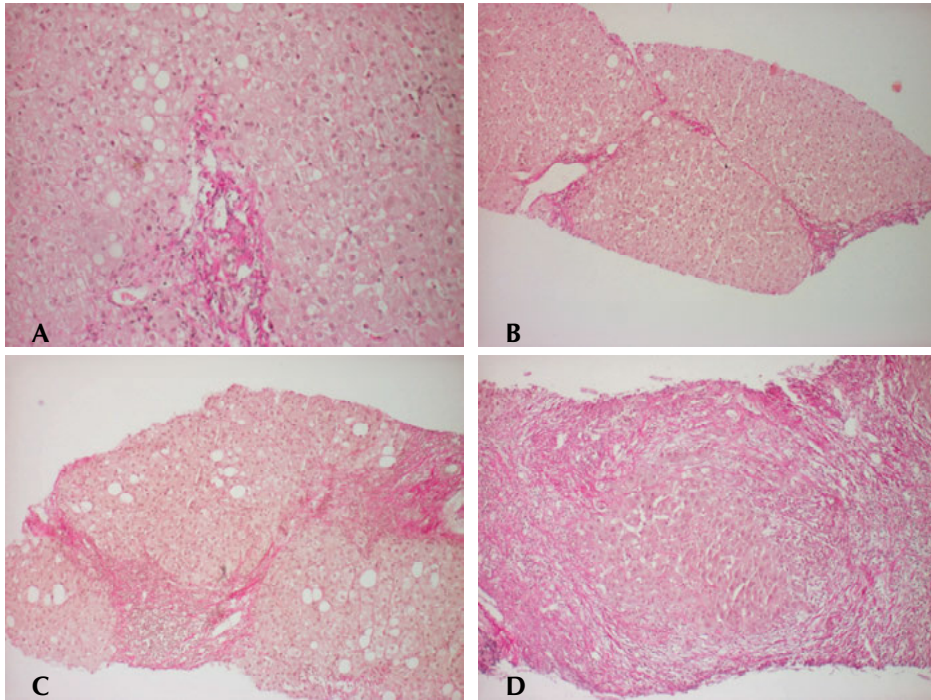


Abb. 13.15: Fibrosebeurteilung (Staging) bei chronischer Hepatitis (siehe auch Tab. 6.2.3). Elastika-van Gieson-Färbung.

A, Stadium 1 nach Desmet mit nur geringgradiger portaler Faservermehrung. Keine Septenbildung. **B**, Stadium 2 nach Desmet mit portaler Faservermehrung und Septenbildung. Keine Architekturstörung. **C**, Stadium 3 nach Desmet mit portaler Faservermehrung, kompletten Septen und Architekturstörung. **D**, Stadium 4 nach Desmet mit zirrhotischem Umbau.



Abb. 13.16: Raynaudsymptomatik bei Kryoglobulinämie infolge chronischer Hepatitis C.

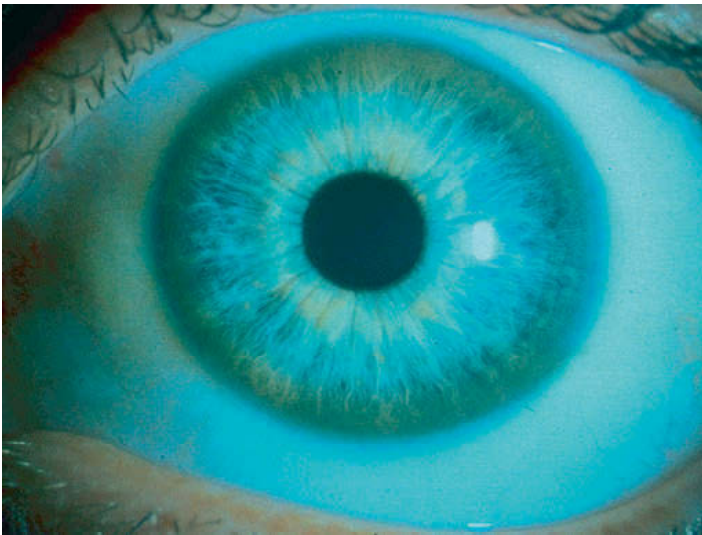


Abb. 13.17: Kayser-Fleischer Ring bei Morbus Wilson.

Farbtafeln

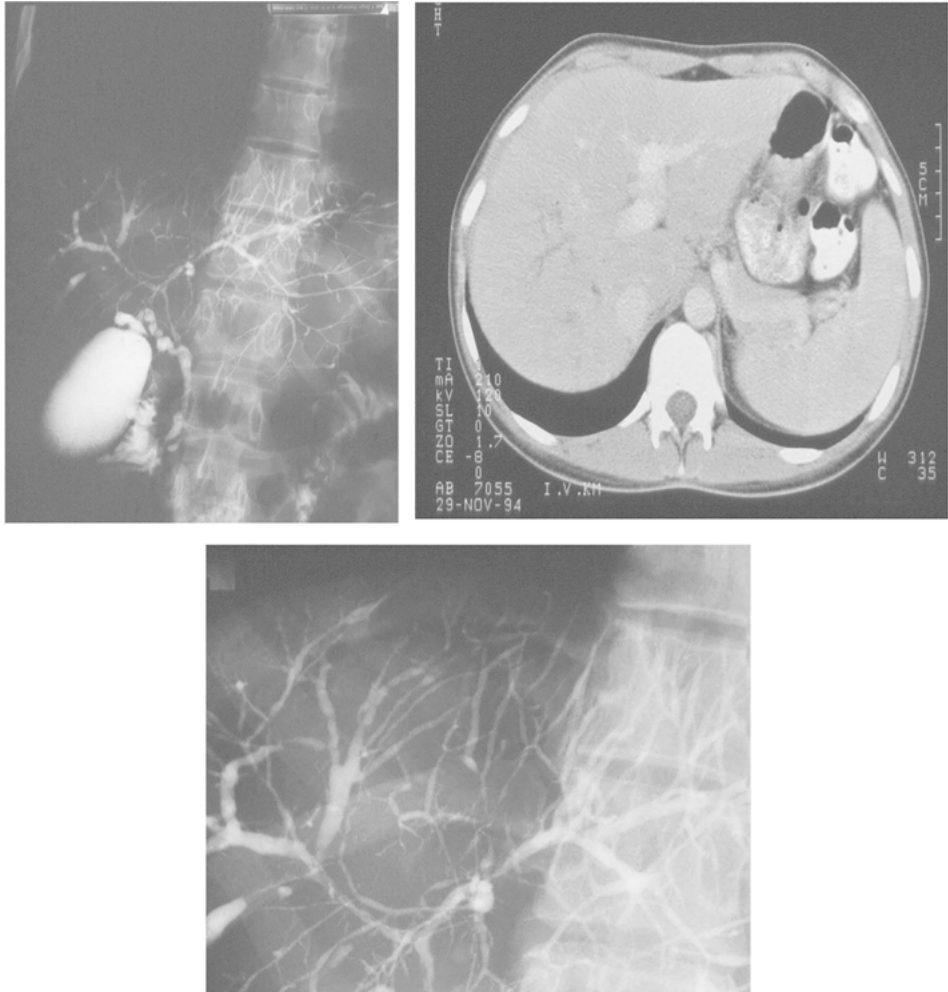
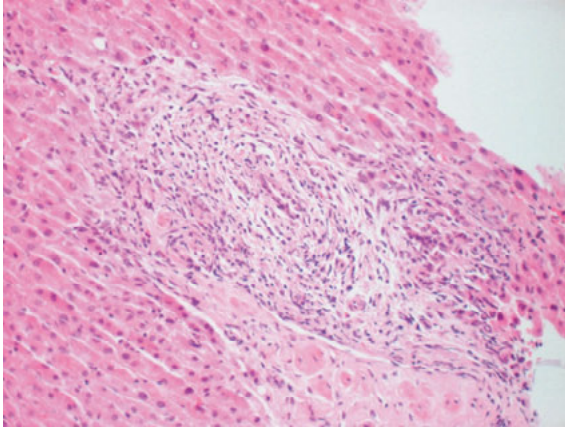
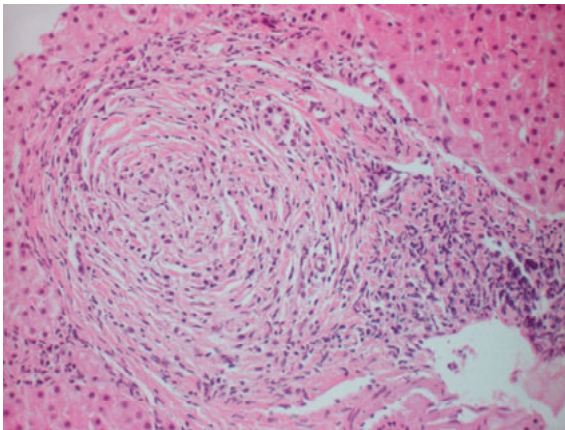


Abb. 13.18: Primär sklerosierende Cholangitis.

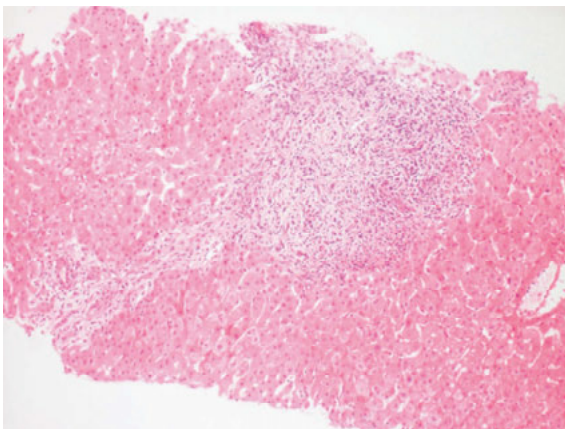
Farbtafeln



Stadium 1: Periportal gelegene entzündliche Veränderungen mit Bindegewebsvermehrung



Stadium 2: mit Destruktion der Grenzlamelle



Stadium 3: mit Ausbildung porto-portaler Septen

Abb. 13.19: Primär sklerosierende Cholangitis.

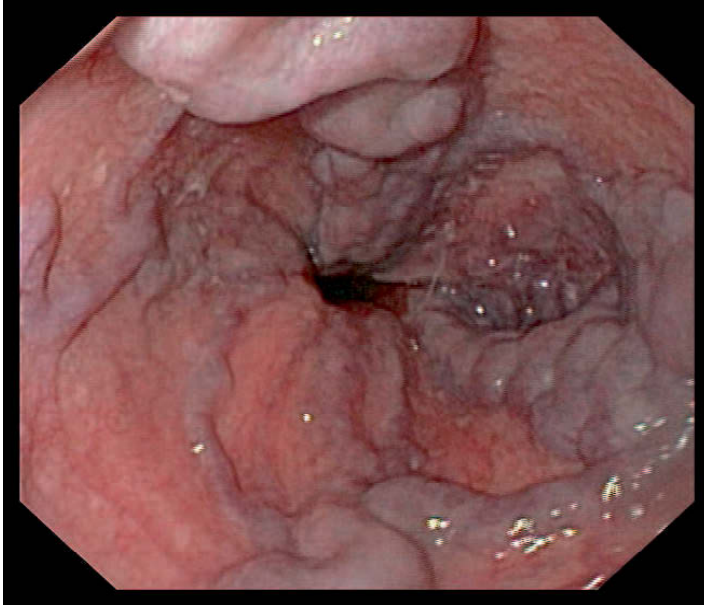


Abb. 13.20: Ösophagusvarizen (Grad II nach Paquet).

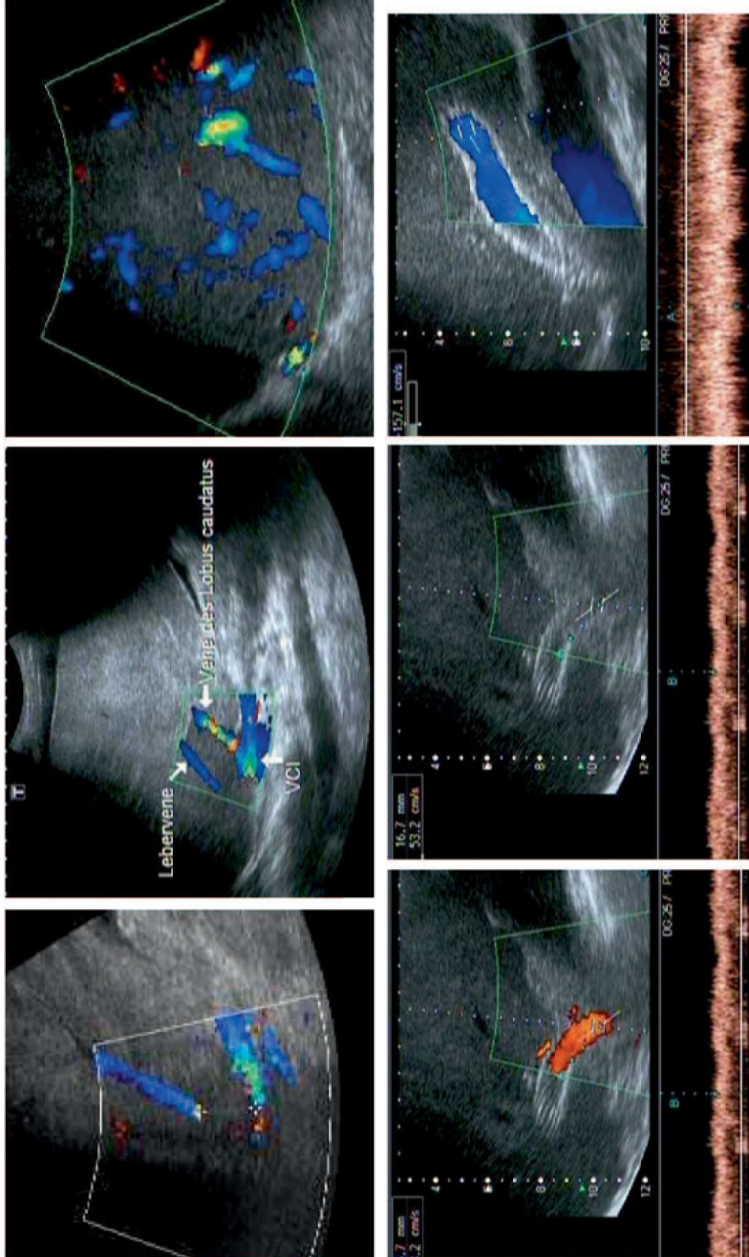


Abb. 13.21: **Obere Reihe:** Budd-Chiari Syndrom: Links: Rarefizierte Lebervenen mit fehlender Darstellung der Einmündung in die Vena cava. Mitte: Hypertrophierter Lobus caudatus mit kalibrierter Vene, die direkt in die V. cava einmündet. Rechts: Irreguläre Lebervenenäste als Ausdruck intrahepatischer, venöser Umgehungsreisiläufe.
Untere Reihe: Messung des Pfortaderflusses 1-2 cm vor dem TIPS. Bei guter TIPS-Funktion liegt die Geschwindigkeit bei 30 – 40 cm/Sekunde. Rechts: Flussmessung im Pfortader-nahen Anteil des TIPS. Es werden Flüsse von 50 bis 150 cm/s gefunden.

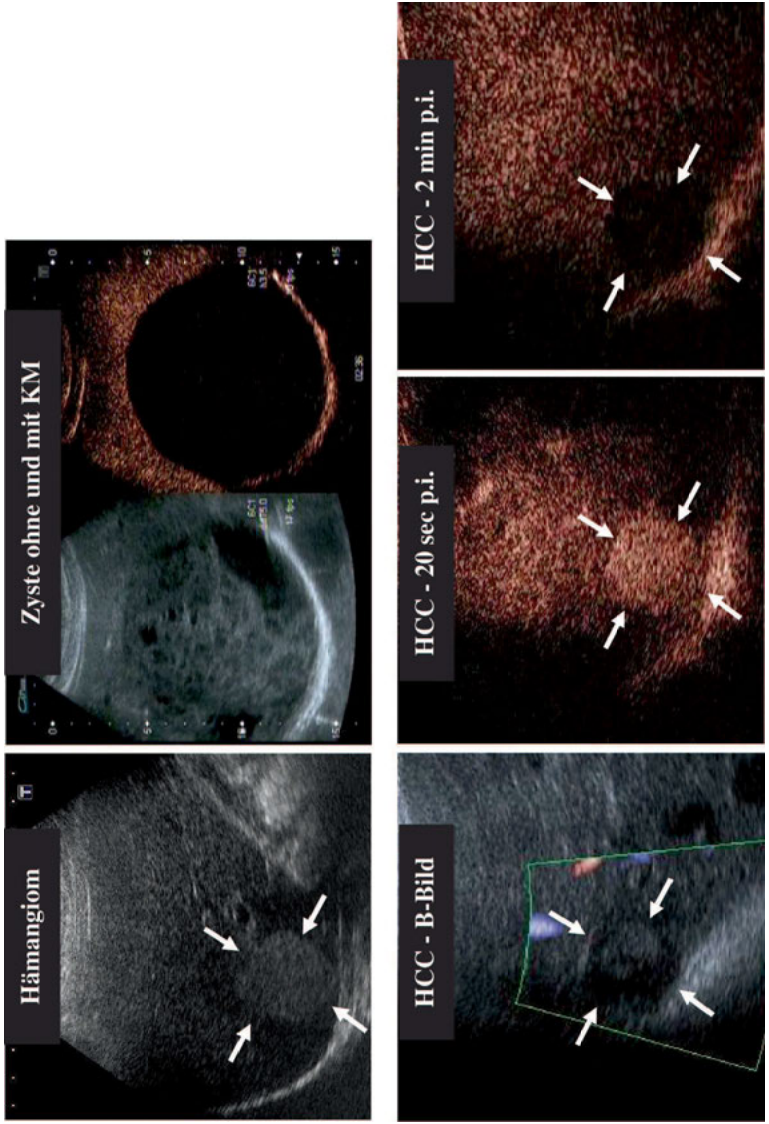


Abb. 13.22: **Obere Reihe:** Links: B-Bild-sonographischer Aspekt eines Hämangioms, welches sich echoreich und glatt begrenzt darstellt. Rechts: Darstellung einer nicht echoreichen Zyste. In der Kontrastmitteldarstellung zeigt sich eine fehlende KM-Aufnahme. **Untere Reihe:** Links: B-Bild-sonographischer Aspekt eines HCC in einer zirrhotisch umgewandelten Leber. Mitte: In der Kontrastmitteluntersuchung zeigt sich in der frühen, arteriellen Phase eine gegenüber dem umgebenden Parenchym verstärkte KM-Aufnahme als Zeichen der HCC-typischen Hypervaskularisation. Rechts: In der Spätphase kommt es gegenüber dem umliegenden Gewebe zu einer geringeren KM-Aufnahme.

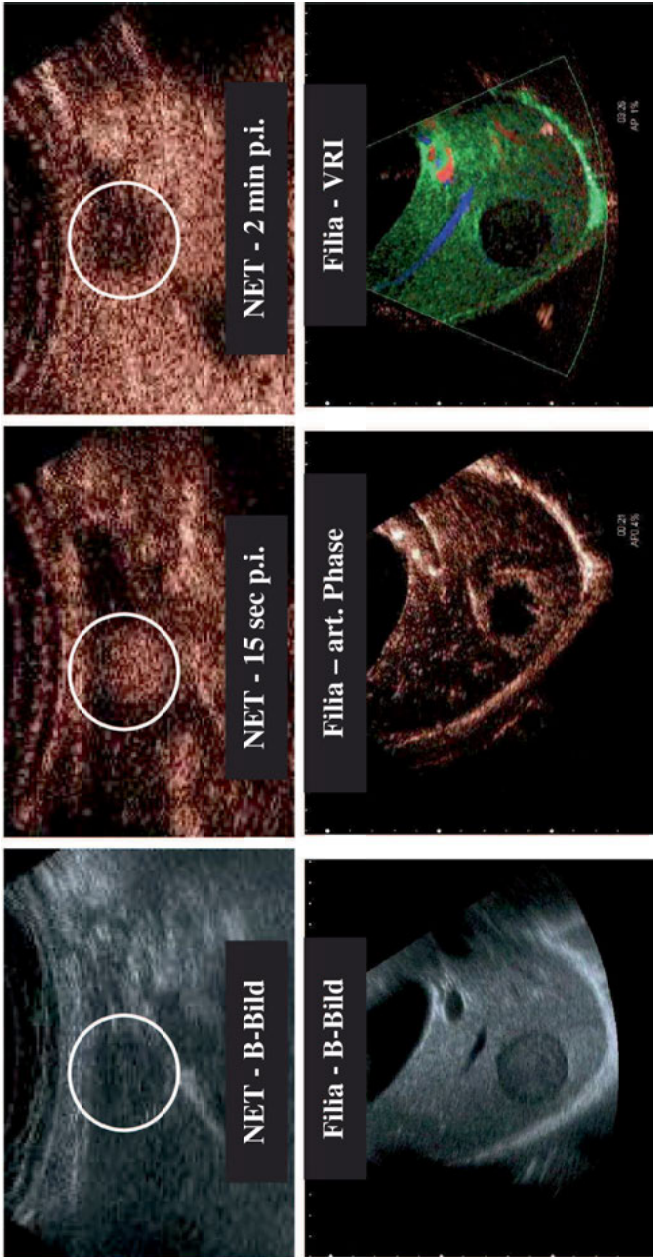


Abb. 13.23: **Obere Reihe:** Metastase eines neuroendokrinen Tumors. *Links:* B-Bild-sonographisch wenig abgrenzbarer Leberherd. *Mitte:* In der arteriellen Phase zeigt sich eine Hypervaskularisation. *Rechts:* In der Spätphase zeigt sich die für Malignome typische Ausparung.
Untere Reihe: *Links:* B-Bild-sonographischer Aspekt einer Metastase eines Adenokarzinoms. *Mitte:* In der frühen Phase zeigt sich KM-sonographisch eine ringförmige Hypervaskularisation mit einer zentralen Ausparung. *Rechts:* In der Spätphase zeigt sich mit Hilfe des sog. „vascular recognition imaging“-Modus eine komplette Ausparung des Herdes.

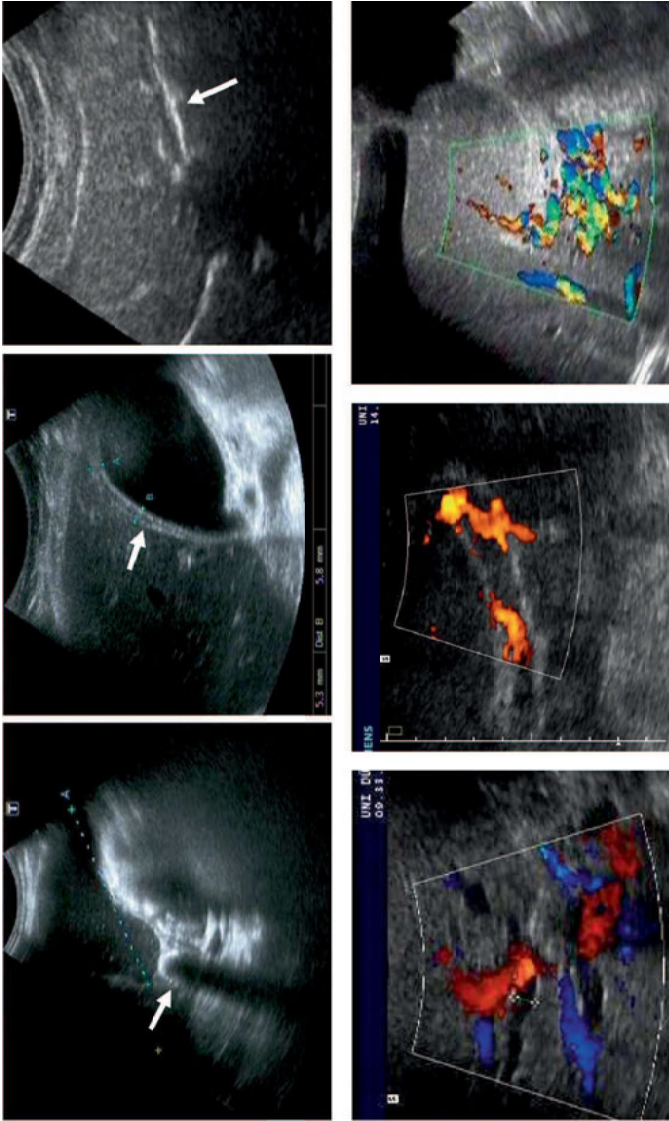


Abb. 13.24: **Obere Reihe:** Links: Cholezystolithiasis: Echoreicher Stein mit distaler Schallauslöschung. *Mitte:* Cholezystitis: Wandverdickung und Wand-schichtung als Zeichen des entzündlich bedingten Ödems. *Rechts:* Aerobilie: parallel zum echoarmen Blutgefäß verläuft ein echoreicher Reflexband, hinter dem sich abschnittsweise eine dorsale Schallabschwächung/-auslöschung findet.
Untere Reihe: Links: obstruktive Cholestase. Erweiterte intrahepatische Gallenwege, die im FKDS-Modus im Vergleich zu den Blutgefäßen Signal-frei bleiben. *Mitte:* Pfortadersthrombose: Im Power Doppler Modus zeigt sich ein Pfortaderast mit partiellem thrombotischen Ver-schluss. *Rechts:* Nach Thrombosierung der Pfortader kann es zu einer spontanen irregulären Rekanalisation im Sinne einer kavernösen Trans-formation kommen. Im Farbdoppler (FKDS) findet sich als Zeichen mehrerer in unterschiedlicher Richtung durchflussener Lumina ein buntes Farbmuster im Bereich der Pfortader.



Abb. 13.25: Fußmissbildung bei Alagille Syndrom.



Abb. 13.26: Blutausstrich (Giemsa-Färbung) mit Sichelzelle (←) bei Sichelzellenanämie.

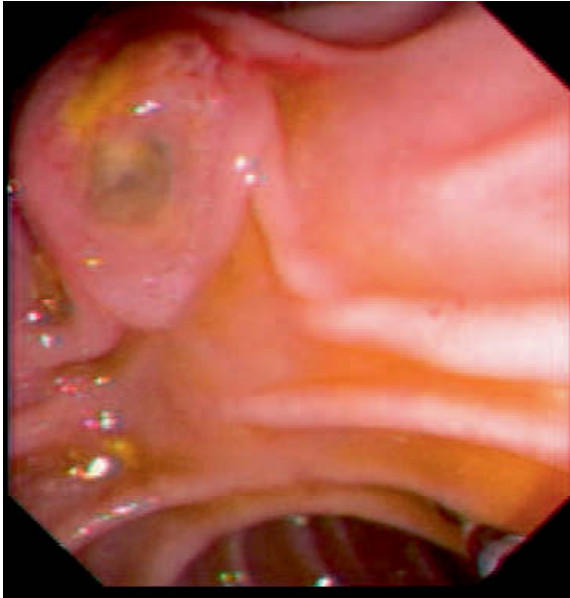


Abb. 13.27: Endoskopisches Bild einer Fischmaulpapille bei IPMN (intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie) des Pankreas.



Abb. 13.28: Angiodysplasie: hier im Dünndarm.

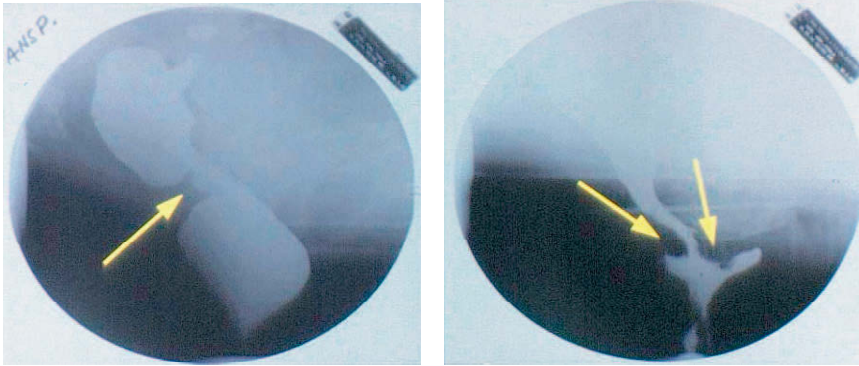


Abb. 13.29: Links: posteriore Intussuszeption, rechts: zirkulärer Rektumprolaps.

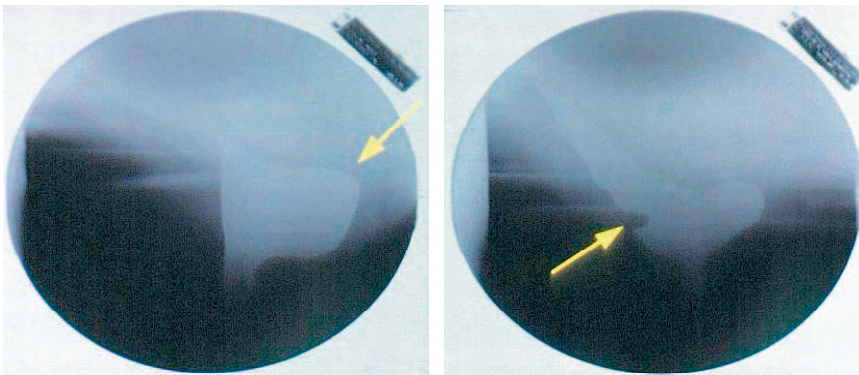


Abb. 13.30: Links: anteriore Rektozele, rechts: posteriore Intussuszeption.

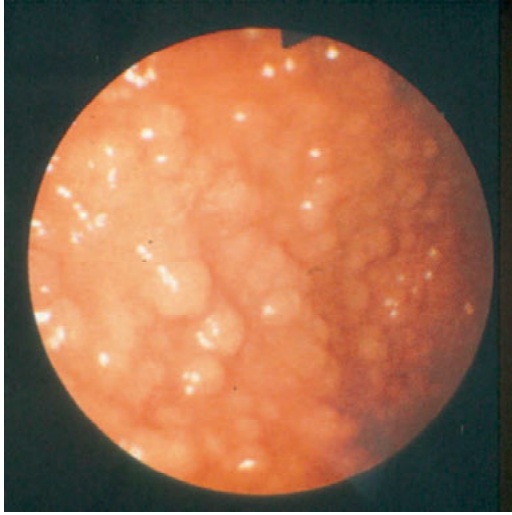


Abb. 13.31: Familiäre adenomatöse Polyposis coli.



Abb. 13.32: Flush bei Ileumkarzinoid



Abb. 13.33: Flush bei Magenkarzinoid.

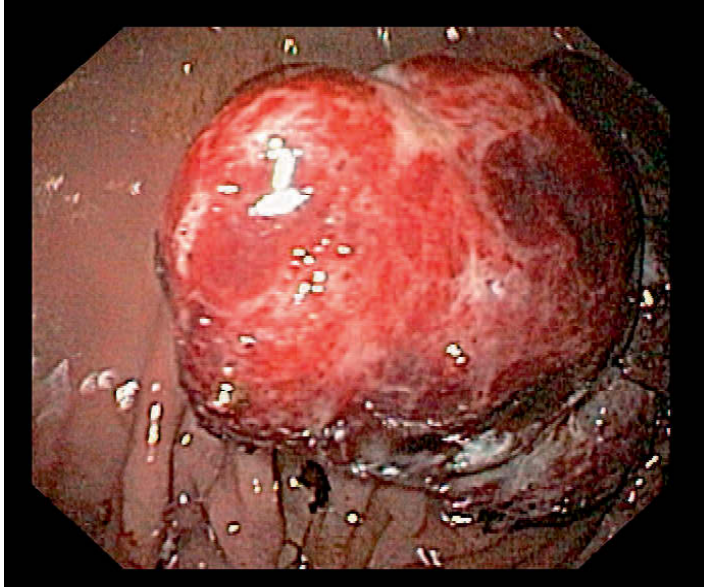


Abb. 13.34: Endoskopisches Bild eines gastrointestinalen Stromatumors.



Abb. 13.35: CMV-Kolitis.

Farbtafeln

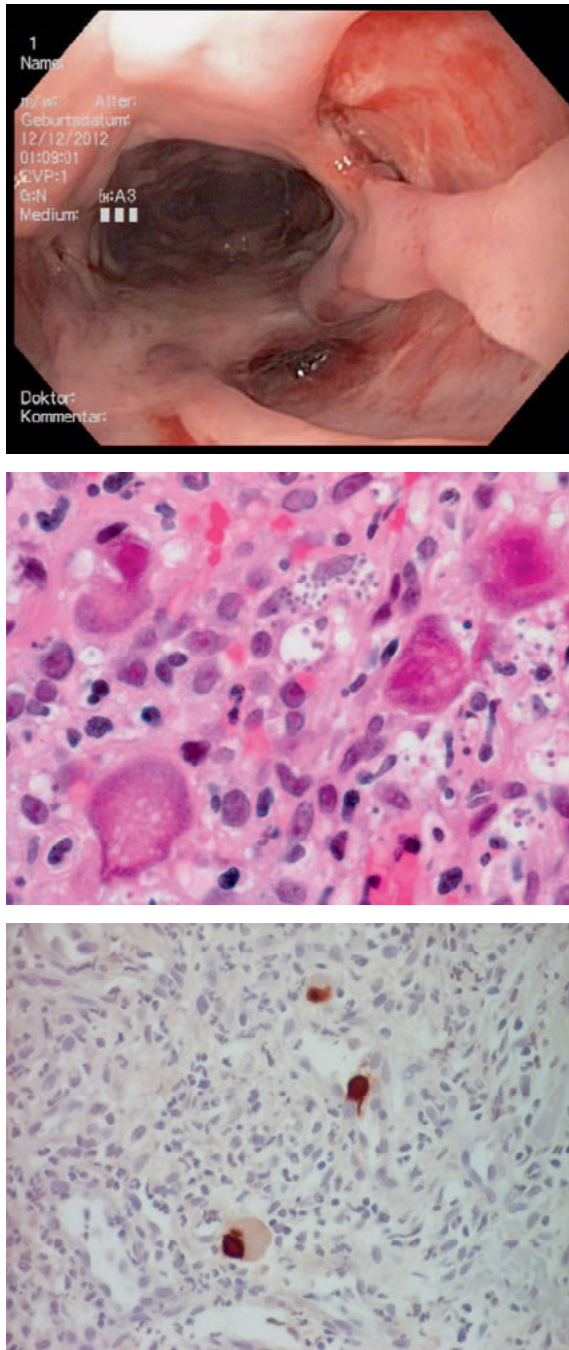


Abb. 13.36: CMV-Ösophagitis. Endoskopisches Bild einer Cytomegalievirus-induzierten Ösophagitis (oben); Eulenaugen-Zellen (Mitte), Immunhistochemie mit CMV-Antikörper (unten).



Abb. 13.37: Facies leontina bei Lepra.



Abb. 13.38: Uniformes Bild bei Pocken (Tag 8). Aus: Tying SK, Lupi O, Hengge UR (Hrsg.). *Tropical dermatology*. Richter J, Richter KH, Häussinger D. *Poxviruses*. Elsevier, Philadelphia 2006



Abb. 13.39: Tuberkulose: Lymphadenitis colli.



Abb. 13.40: Tuberkulose: Hoch positiver Tuberkulintest.



Abb. 13.41: *Rickettsia africae*: Eschar.



Abb. 13.42: Raumluftechnische Anlage der Sonderisolierstation (SIS) Düsseldorf.



Abb. 13.43: Schutzanzüge mit HochleistungsfILTER-Gebläsesystem. Dekontamination mit Peressigsäure nach einem Einsatz in der Sonderisolierstation.



Abb. 13.44: Personalschulung in der Sonderisolierstation (Reanimationsübung).

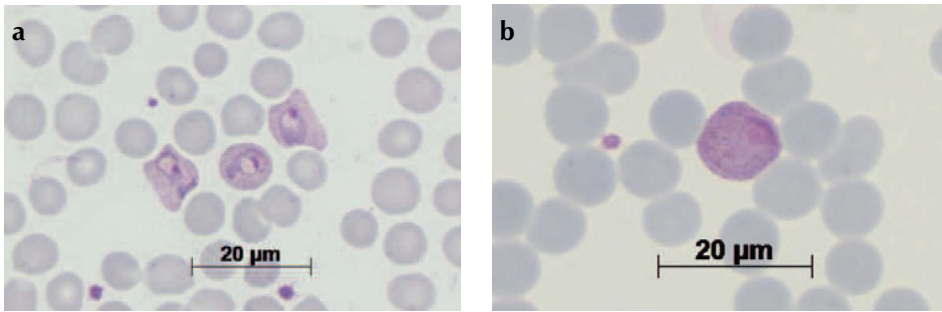


Abb. 13.45: Blutausstrich mit Trophozoiten (a) und Gametozyt (b) von *Plasmodium vivax*.

(a) Charakteristisch für *Plasmodium vivax* sind große Parasiten, deren amöboides Plasma meist große Teile des Erythrozyten ausfüllt. Die parasitierten Blutkörperchen sind in der Regel stark vergrößert und weisen häufig eine sogenannte Schüffnersche Tüpfelung auf.

(b) Die großen kugelförmigen Gametozyten füllen meist über 2/3 des befallenen Erythrozyten aus.

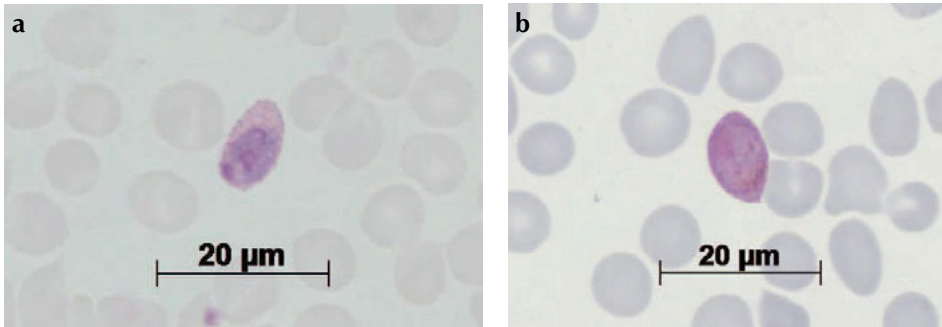


Abb. 13.46: Blutausstrich mit Trophozoit (a) und Gametozyt (b) von *Plasmodium ovale*.

(a) Die Trophozoiten von *Plasmodium ovale* sind meist kleiner, kompakter und weniger amöboid als die von *P. vivax*. Die befallenen Blutkörperchen sind leicht vergrößert und weisen ebenfalls vielfach eine Schüffnersche Tüpfelung auf. Namensgebend sind die häufig an beiden Enden oval ausgezogenen befallenen Erythrozyten.

(b) Die kompakten kugelförmigen Gametozyten füllen den befallenen Erythrozyten in der Regel zu 2/3 oder weniger aus.

Farbtafeln

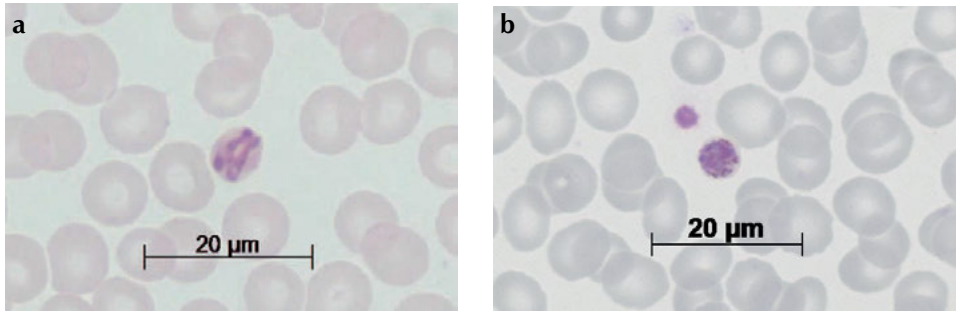


Abb. 13.47: Blutausstrich mit Trophozoit (a) und Gametozyt (b) von *P. malariae*.

(a) Charakteristisch für *Plasmodium malariae* sind sehr kleine, feine Trophozoiten, die teils amorph oder bandförmig im befallenen Erythrozyten liegen. Die Erythrozyten sind deutlich verkleinert.

(b) Die kleinen kugelförmigen Gametozyten von *Plasmodium malariae* füllen den befallenen Erythrozyten meist ganz aus und enthalten viel Malariapigment (Hämazoin).

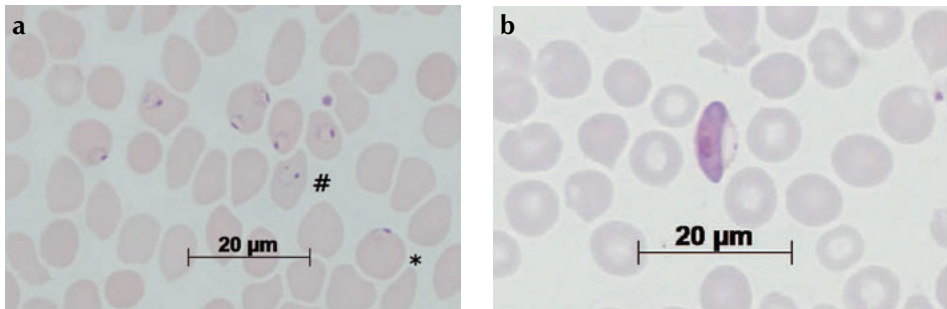


Abb. 13.48: Blutausstrich mit Trophozoiten (a) und Gametozyt (b) von *P. falciparum*.

(a) Die Parasiten erscheinen in den befallenen Erythrozyten typischerweise als kleine zarte Ringformen (Siegelringe). Charakteristisch für *P. falciparum* ist das Auftreten von „Applique“-Formen (*), Doppelkernen („Kopfhörer“; #) und Doppel- bzw. Mehrfachbefall eines Erythrozyten.

(b) Die Gametozyten von *P. falciparum* erscheinen Halbmond- bzw. Bananen-förmig. Diese Morphologie ist innerhalb der humanpathogenen Plasmodien einzigartig und somit artdefinierend.

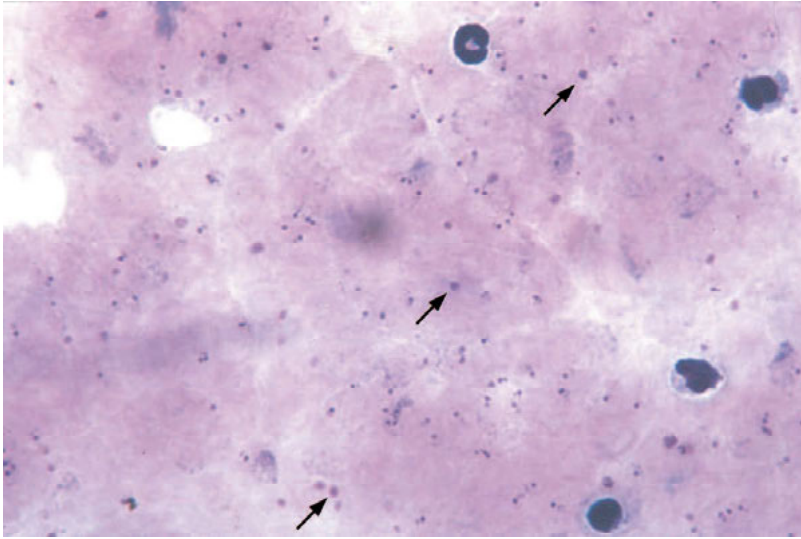


Abb. 13.49: *P. falciparum*: Trophozoiten im dicken Tropfen.

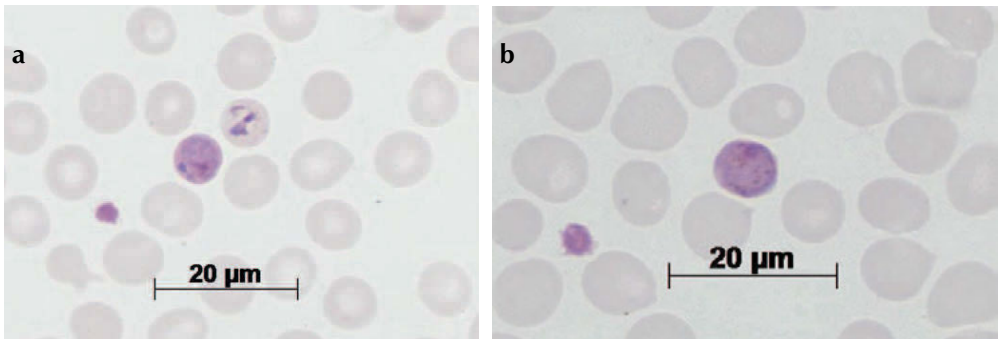


Abb. 13.50: Blutausstrich mit Trophozoiten (a) und Gametozyt (b) von *P. knowlesi*.

Die Trophozoiten von *Plasmodium knowlesi* ähneln in der Frühphase der Infektion denen von *Plasmodium falciparum*. In der Spätphase ähneln Trophozoiten und Gametozyten denen von *Plasmodium malariae*. Eine sichere mikroskopische Differenzierung ist somit nicht möglich.



Abb. 13.51: *Leishmania infantum*: Kutane Leishmaniose .



Abb. 13.52: *Leishmania infantum*: Kutane Leishmaniose.

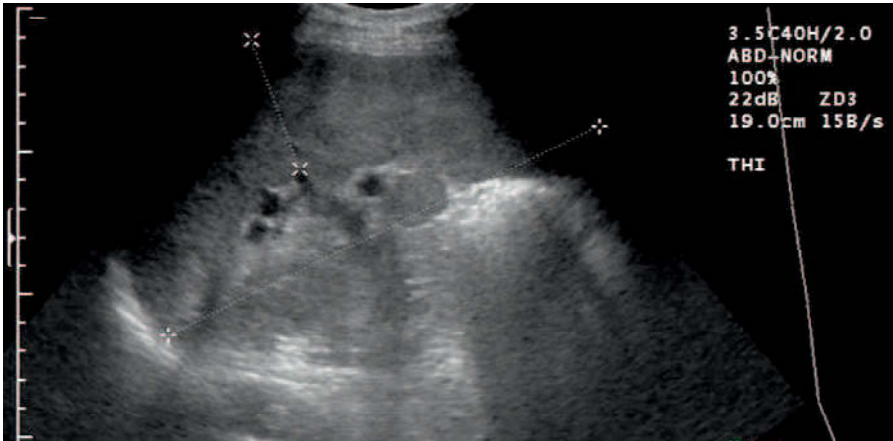


Abb. 13.53: *L. infantum*: Splenomegalie und echoarme Milzherde bei viszeraler Leishmaniose.



Abb. 13.54: Trypanosomen-Schanke.

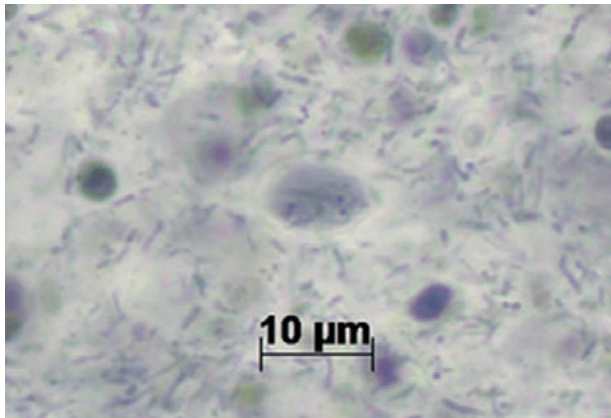
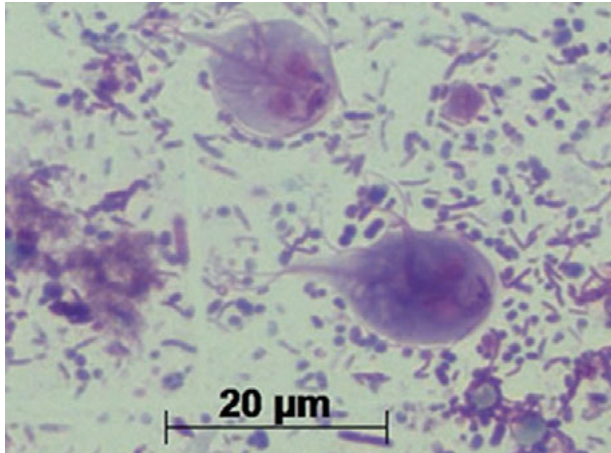


Abb. 13.55: *Giardia lamblia*.
Trophozoiten von *Giardia lamblia* im Giemsa-gefärbten Stuhlausstrich (oben).
Zyste von *Giardia lamblia* im Heidenhain-gefärbten Stuhlausstrich (unten).

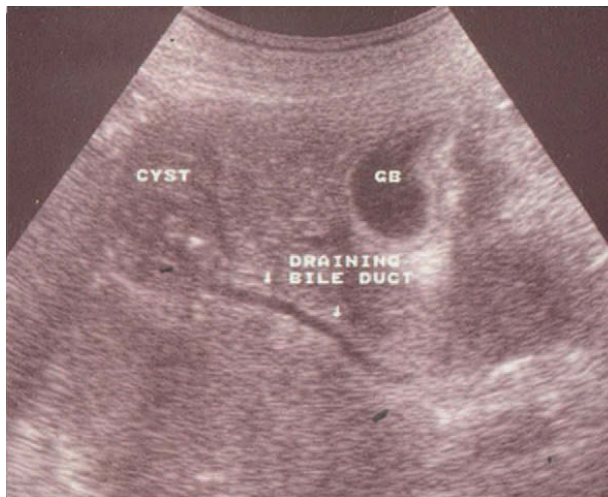


Abb. 13.56: Spontaner Abgang einer Echinokokkuszyste über den Gallengang mit Impaktierung der Papilla Vateri (oben) begleitet von Kollaps der vorbekannten Echinokokkuszyste in der Leber (unten); Becker K et al. *J Hepatol* 1997; 26: 1408–1412.

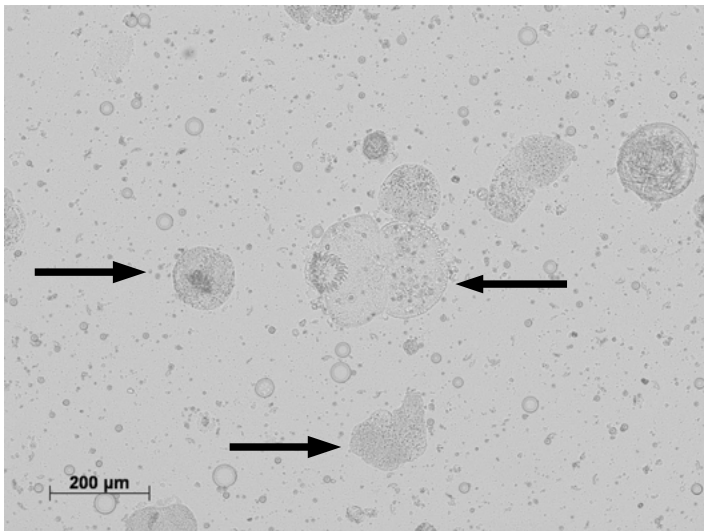
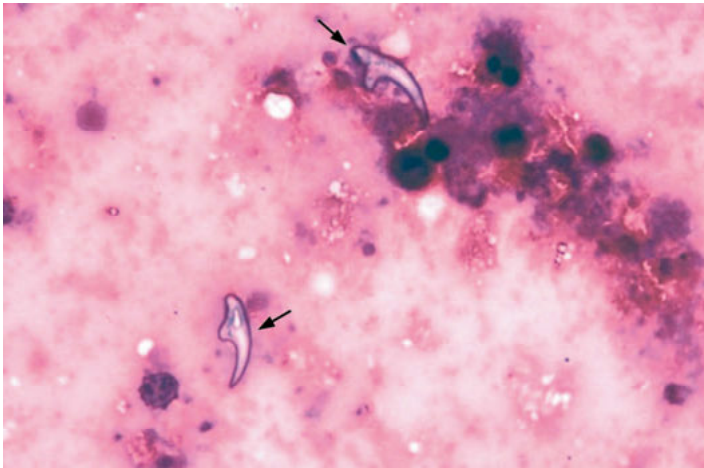


Abb. 13.57: *Echinococcus granulosus* Hakchen in Zystenaspirat vor PAIR (oben).
Vitale (←) und degenerierte (→) Scolices von *Echinococcus granulosus* im Sediment eines
Leberzystenpunktats (unten).

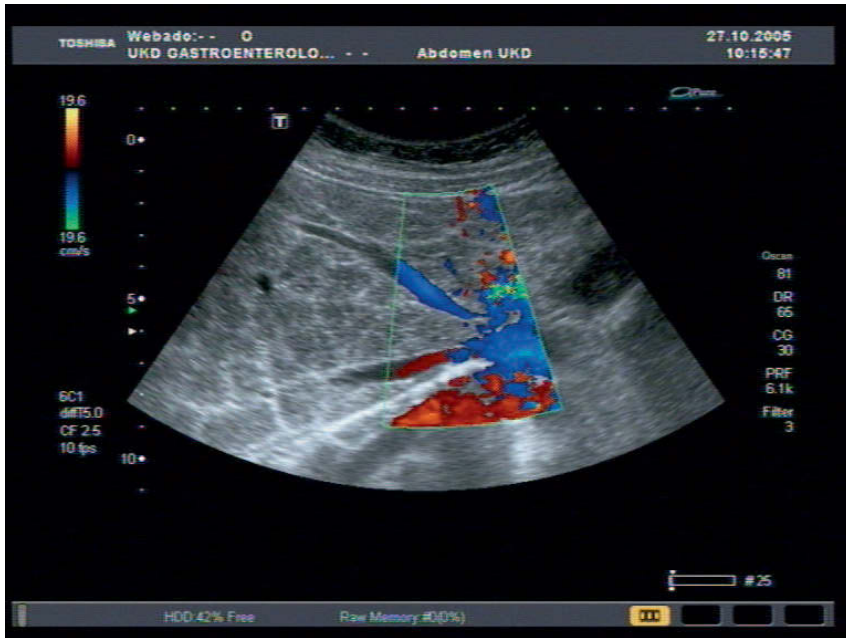


Abb. 13.58: Netzwerkfibrose bei *Schistosoma japonicum*.



Abb. 13.59: Makrophoto eines ungesogenen *Dermacentor reticulatus* (Auwaldzecke) Weibchens.

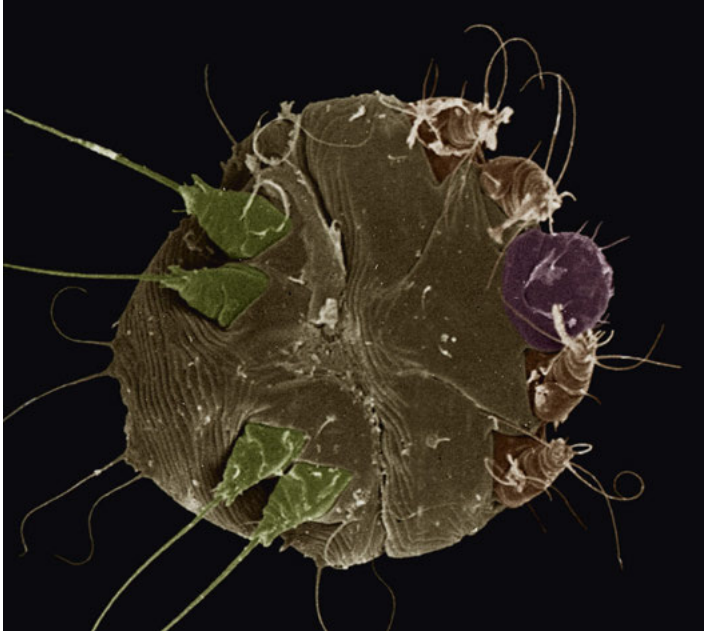


Abb. 13.60: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer adulten *Sarcoptes scabiei* Milbe von ventral.

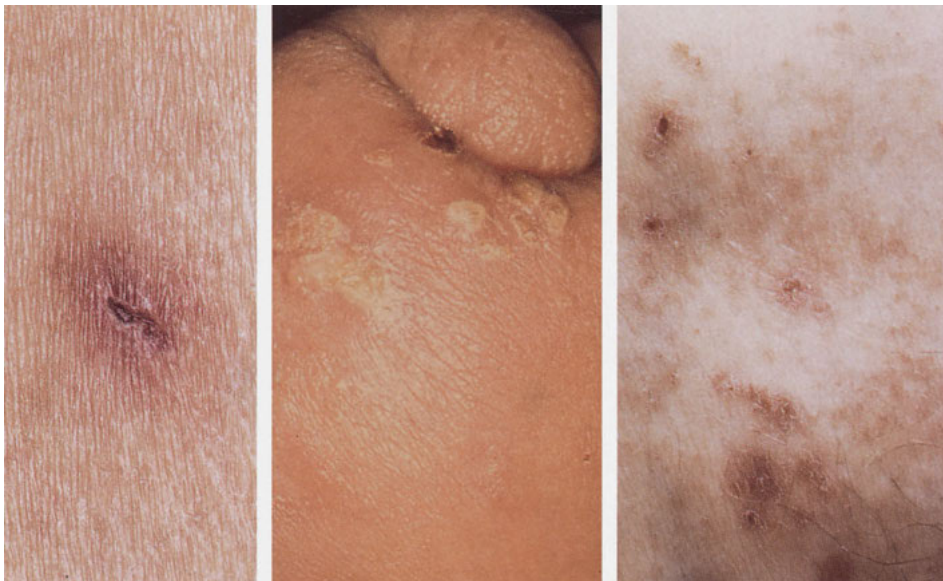


Abb. 13.61: Haut mit Krätze-Symptomen.

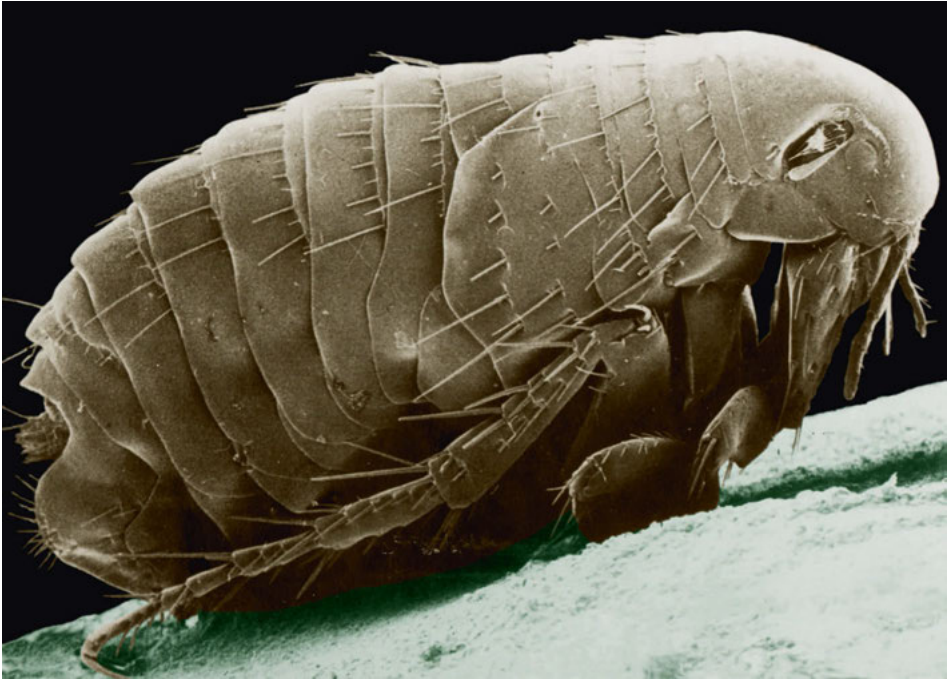


Abb. 13.62: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Menschenfloh (*Pulex irritans*).

Farbtafeln

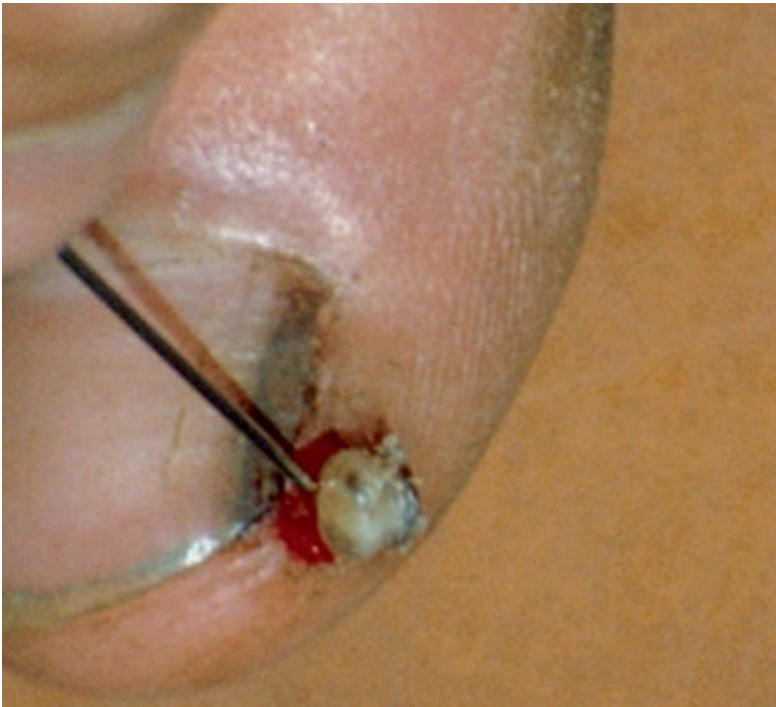


Abb. 13.63: Drei Sandflohweibchen in der Haut eines Menschen (oben). Entfernung eines periungualen Sandfloh-Weibchens (unten).



Abb. 13.64: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Kleiderlaus und von drei Nissen.



Abb. 13.65: Stereomikroskopische Aufnahme von zwei Kopfläusen.

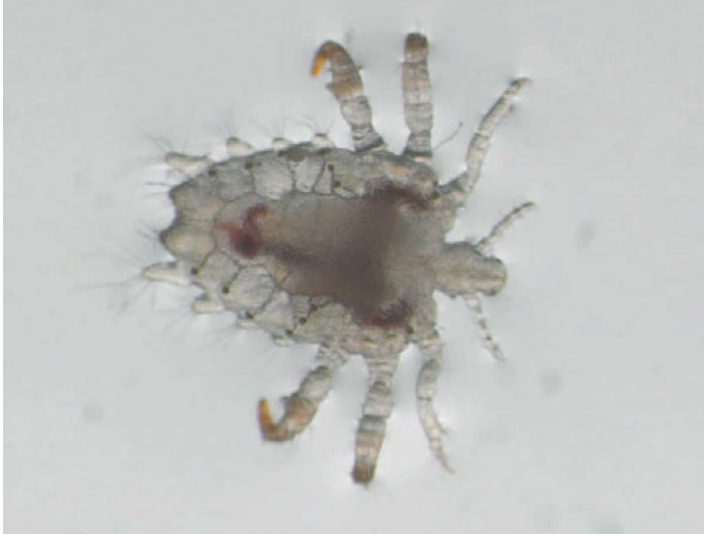


Abb. 13.66: Adulte Filzlaus.



Abb. 13.67: Bettwanze und zwei Eier.



Abb. 13.68: *Aedes*-Mücken.



Abb. 13.69: Sandmücke der Gattung *Phlebotomus*.

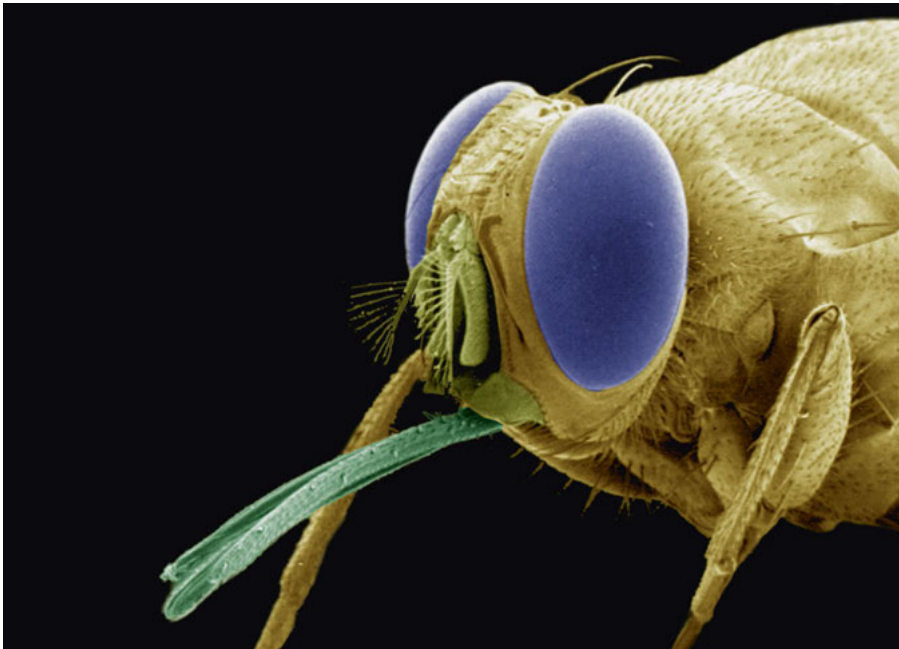


Abb. 13.70: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des Vorderendes einer Tsetse-Fliege.

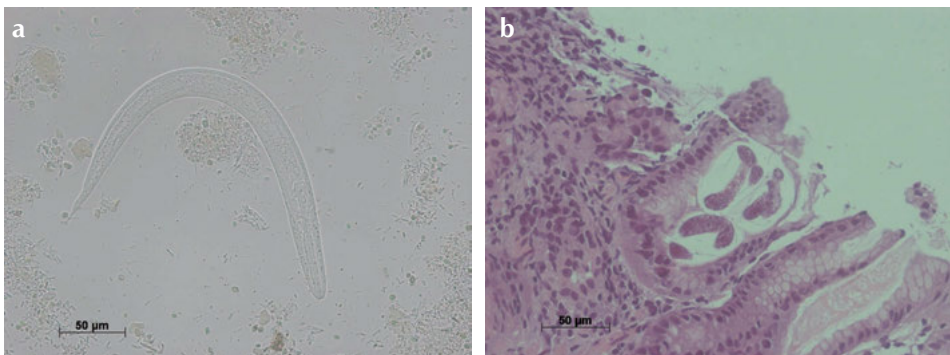


Abb. 13.71: Larven von *Strongyloides* sp. im Baermann-Sediment (a) und in der Darmschleimhaut (b).

Farbtafeln

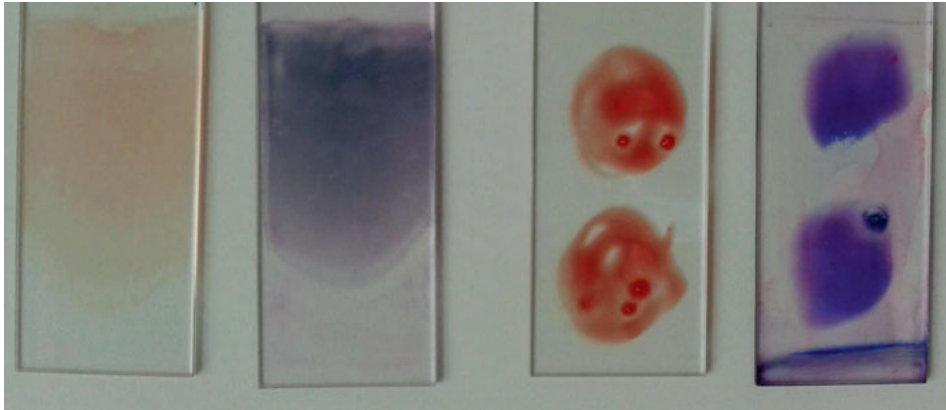


Abb. 13.72: Nativer und gefärbter Blutausstrich (links) sowie „dicker Tropfen“ (rechts).

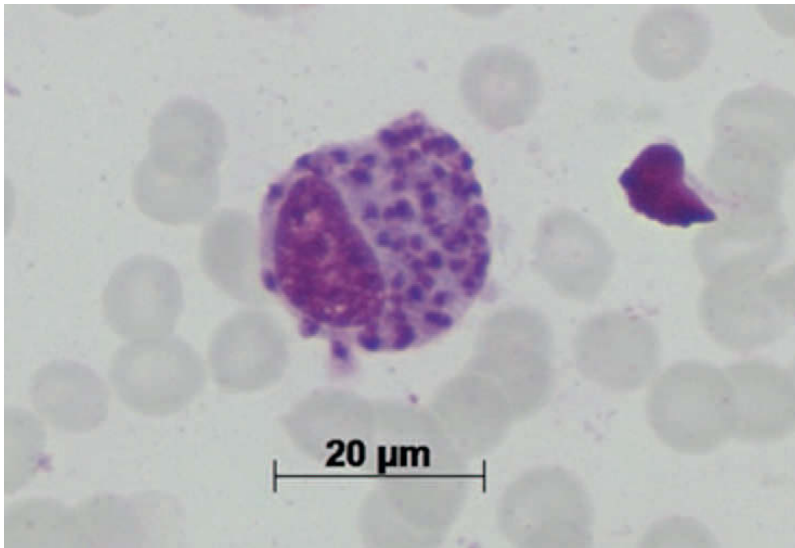


Abb. 13.73: Mit zahlreichen amastigoten Stadien von *Leishmania* sp. befallener Makrophage.

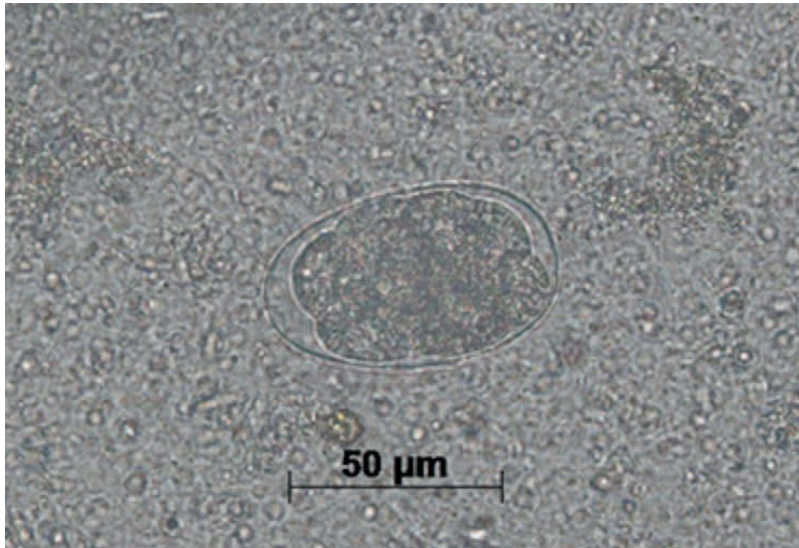


Abb. 13.74: Ei von *Ancylostoma* sp. im MIF-Sediment (Merthiolat-Jod-Formaldehyd-Methode).

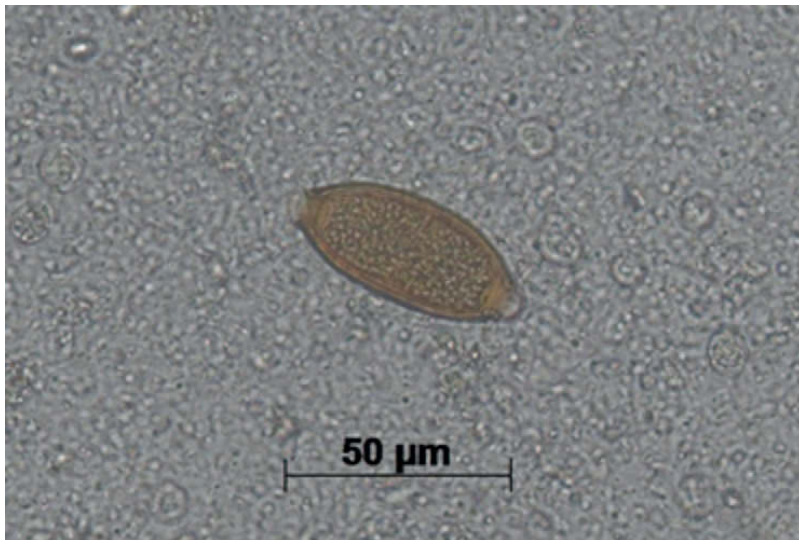


Abb. 13.75: Ei von *Trichuris* sp. im MIF-Sediment (Merthiolat-Jod-Formaldehyd-Methode).

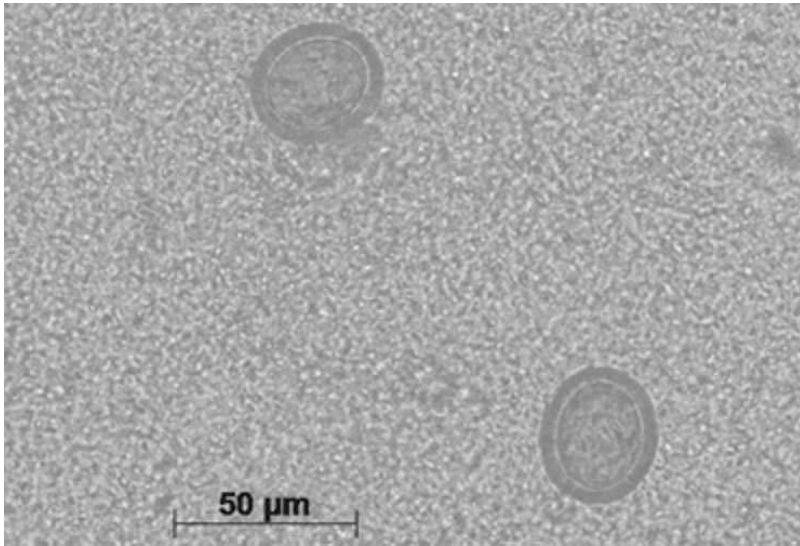


Abb. 13.76: Ei von *Taenia* sp. im MIF-Sediment (Merthiolat-Jod-Formaldehyd-Methode).

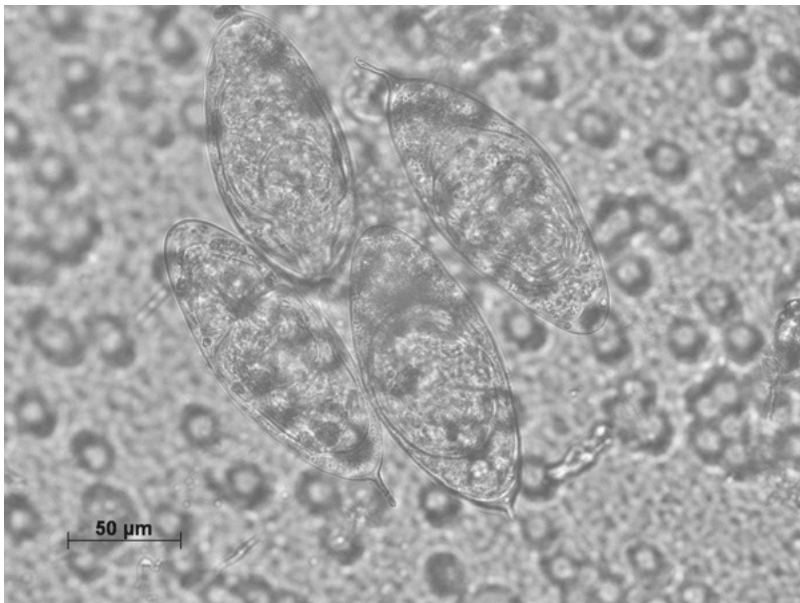


Abb. 13.77: Eier von *Schistosoma haematobium* mit terminalem Endstachel nach Urin-Mikrofiltration.

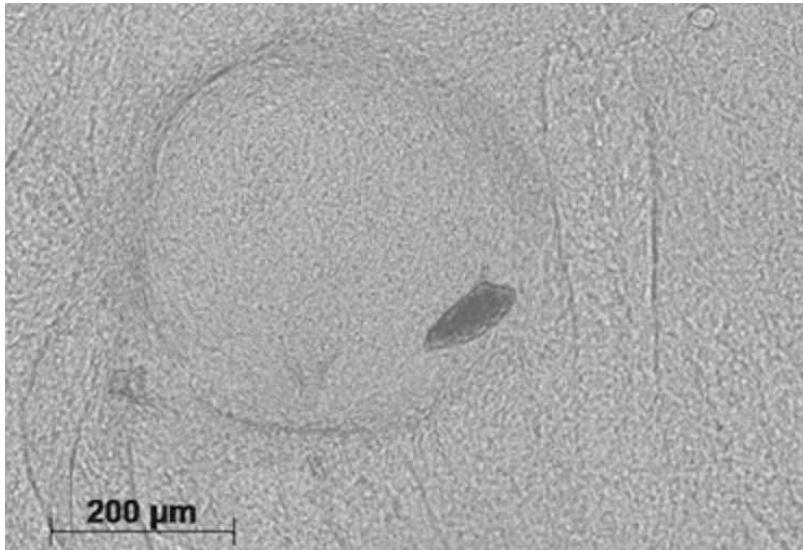


Abb. 13.78: Ei von *Schistosoma mansoni* mit lateralem Seitenstachel im Quetschpräparat eines Rektumbiopsats.

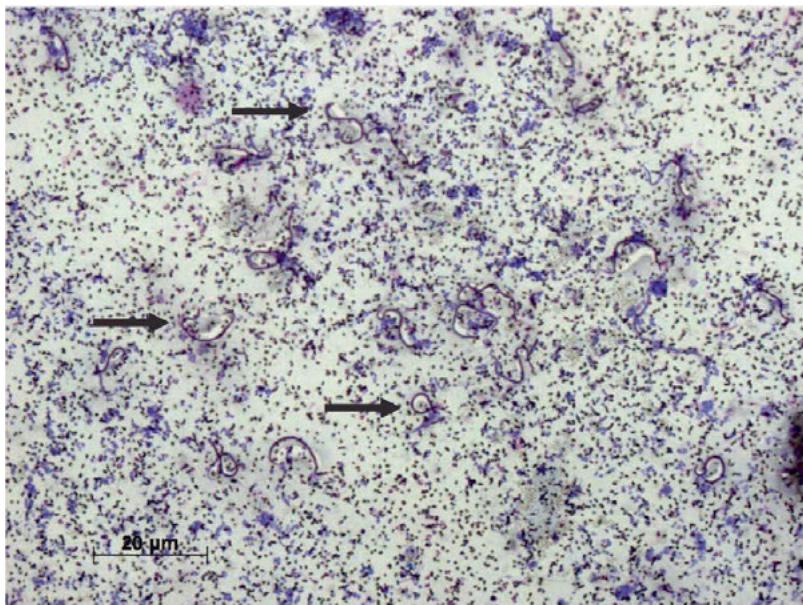


Abb. 13.79: Mikrofilarien von *Loa* sp. (→) auf einem gefärbten Filterpapier.

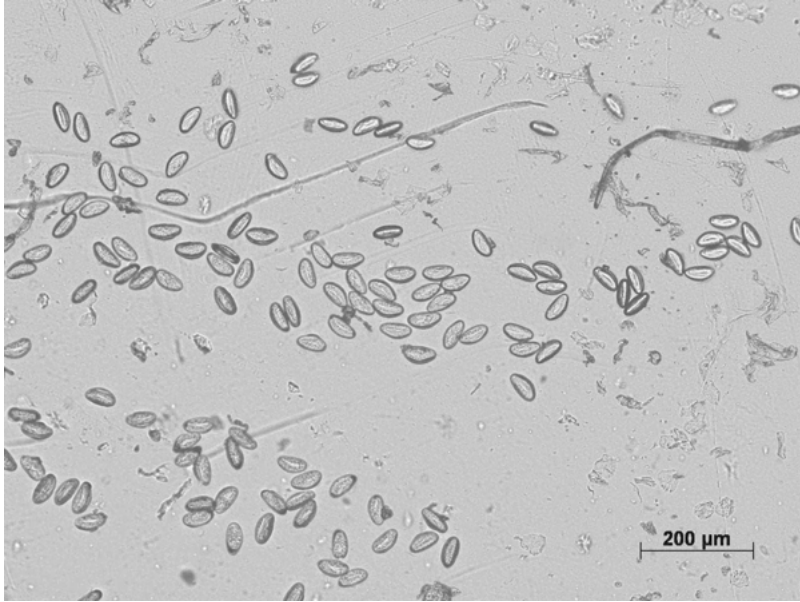


Abb. 13.80: Eier von *Enterobius vermicularis* auf transparentem Klebeband (Analabklatschpräparat).

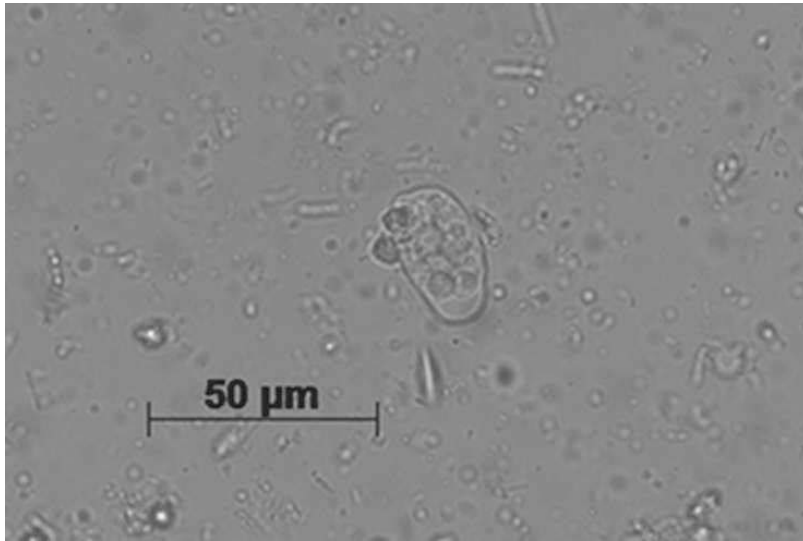


Abb. 13.81: Magna-Form von *Entamoeba histolytica* mit ingestierten Erythrozyten im nativen Stuhl.

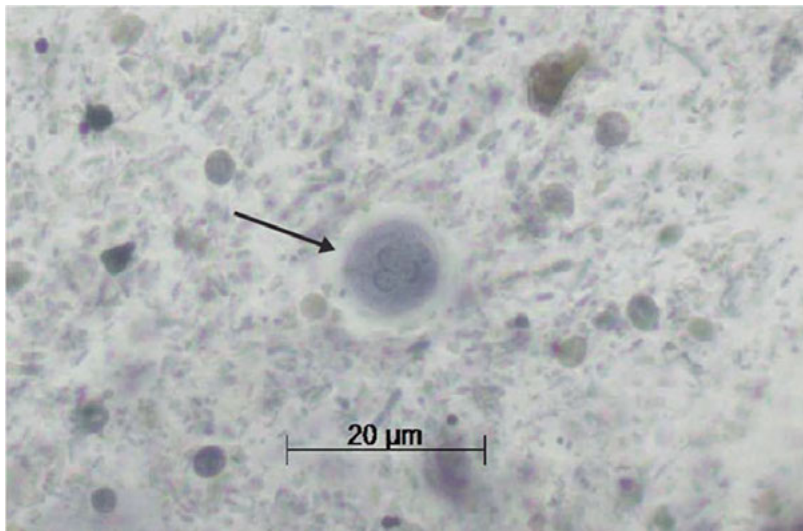


Abb. 13.82: 4-kernige Zyste von *Entamoeba histolytica*/*E. dispar* im Heidenhain-gefärbten Stuhlausstrich.



Abb. 13.83: Oocyste von *Isospora* sp. im Kinyoun-gefärbten Stuhlausstrich.

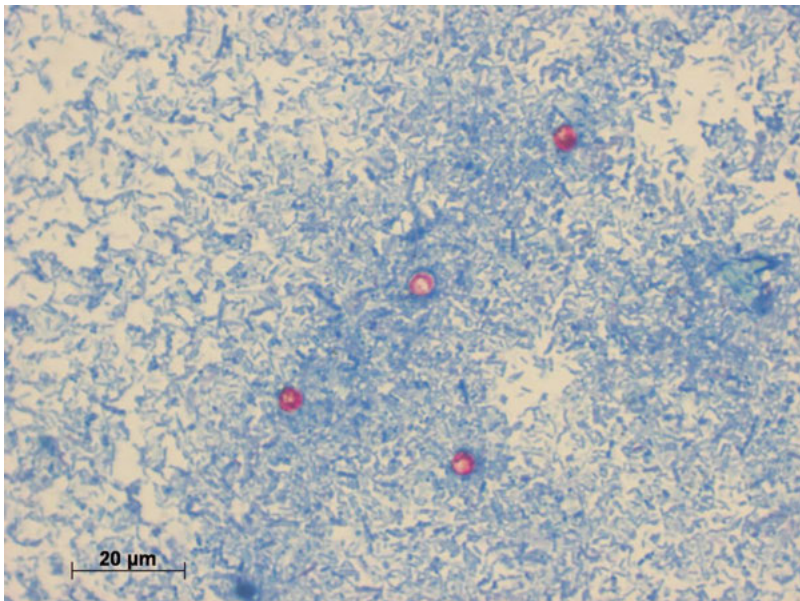


Abb. 13.84: Oocysten von *Cryptosporidium* sp. im Kinyoun-gefärbten Stuhlausstrich.



Abb. 13.85: Reaktive Balanitis circinata nach bakterieller Enteritis.



Abb. 13.86: Petechiale Hautblutungen bei Meningokokken-Sepsis.



Abb. 13.87: Porphyria cutanea tarda.



Abb. 13.88: Feinfleckige Knochenmarkveränderungen der unteren Extremität bei Morbus Gaucher (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf).

Farbtafeln

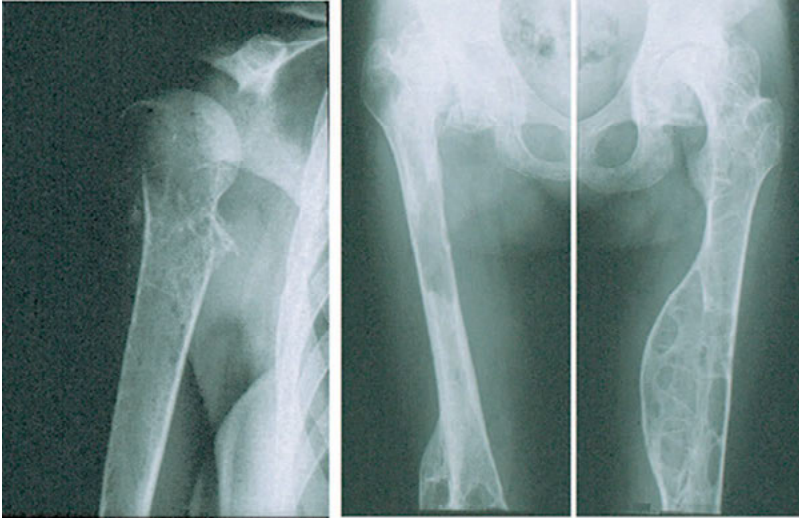


Abb. 13.89: Knochenläsionen bei Morbus Gaucher (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf).



Abb. 13.90: Aphthen.

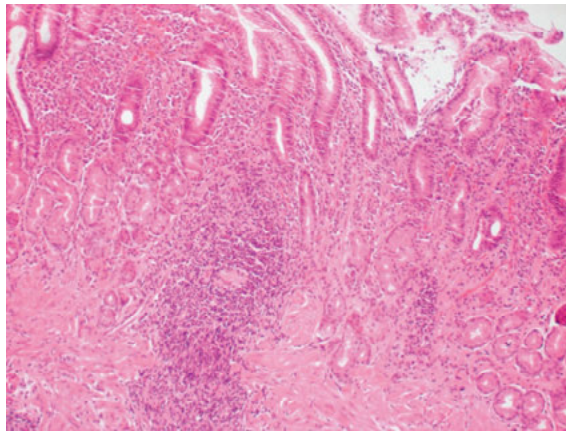
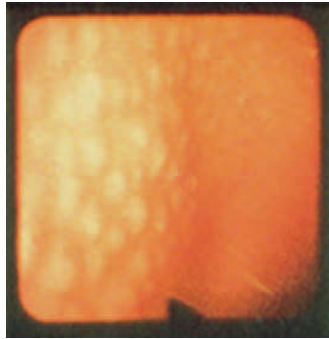


Abb. 13.91: Endoskopisches Bild einer *Helicobacter pylori*-Gastritis (oben). *H. pylori*-Gastritis mit Lymphfollikel (unten).



Abb. 13.92: Orale Haarleukoplakie.



Abb. 13.93: Molluscum contagiosum.

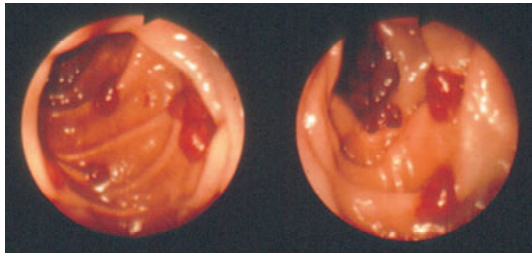


Abb. 13.94: Kaposisarkom bei HIV-Infektion.

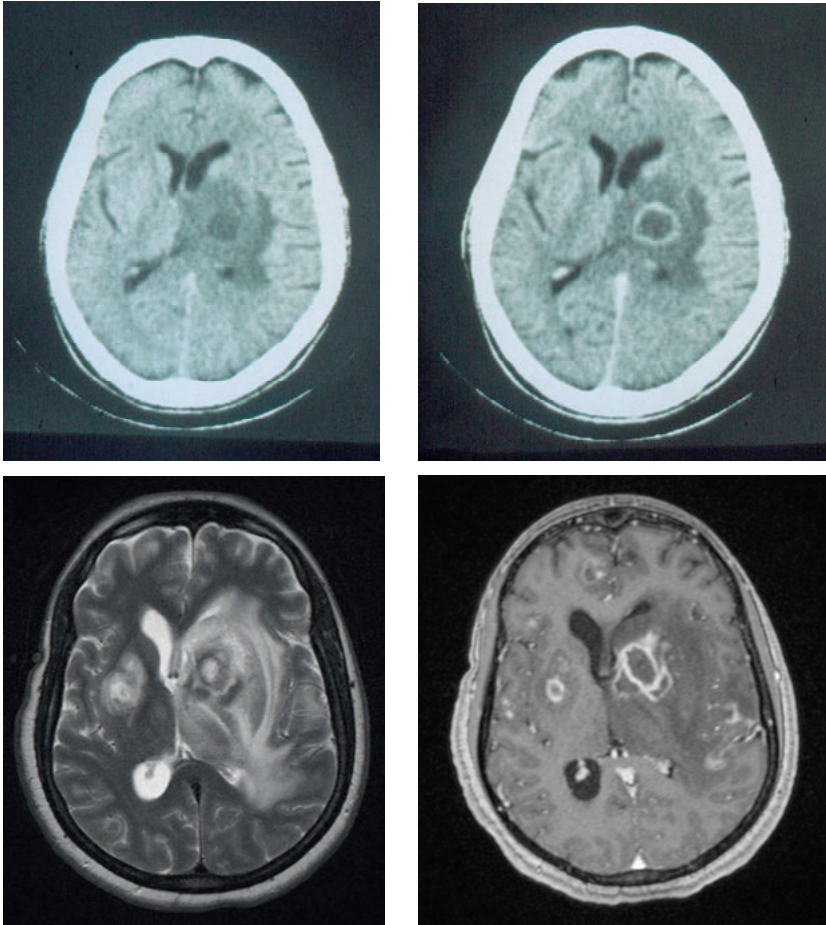


Abb. 13.95: Zerebrale Toxoplasmose.

Oben: Computertomographie, nativ (links), Ring-Enhancement nach Kontrastmittel-Gabe (rechts).

Unten: Magnetresonanztomographie, T2-Gewichtung (links), T1-Gewichtung mit Kontrastmittel (rechts).

Abbildungen mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf.

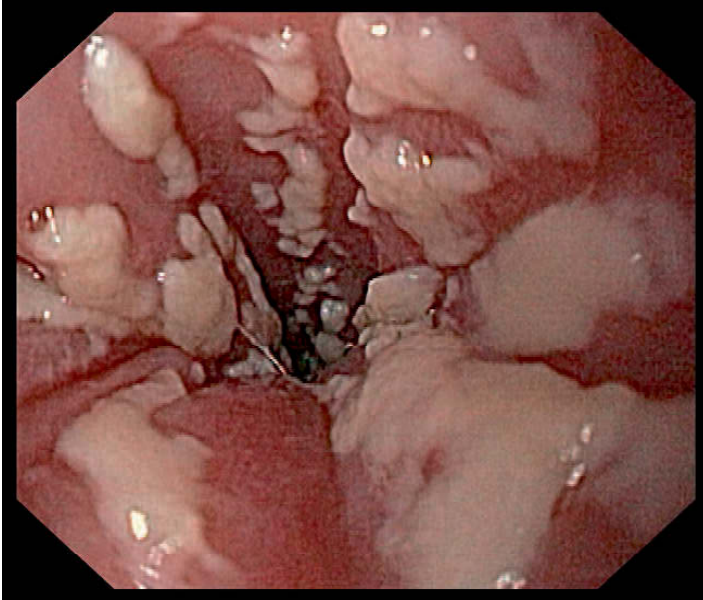


Abb. 13.96: Soorösophagitis: Weiße, nicht abspülbare Beläge.

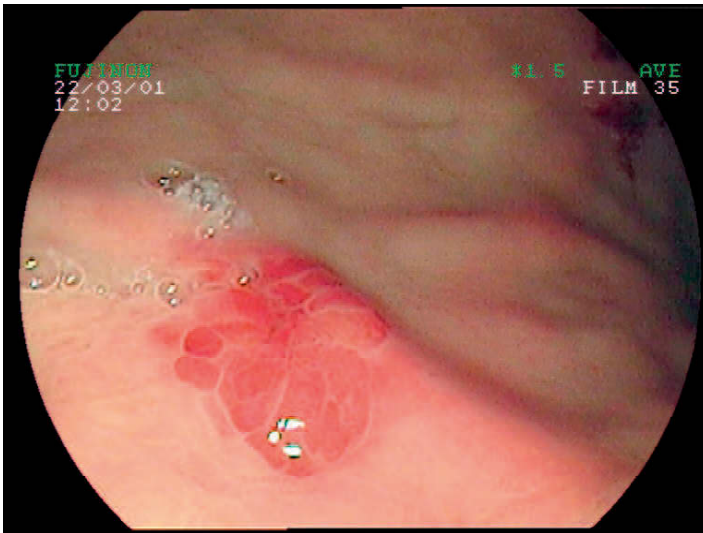


Abb. 13.97: Kaposisarkom des Magens bei HIV-Erkrankung.

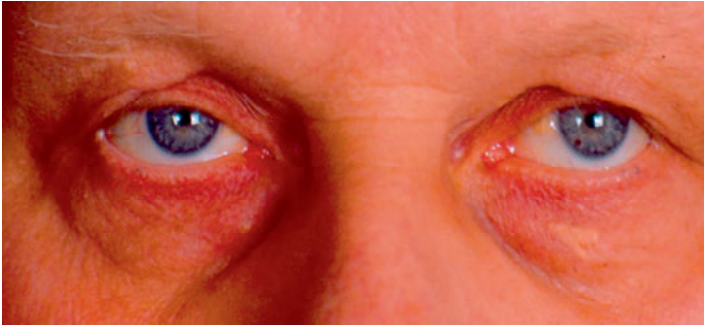


Abb. 13.98: Xanthelasmen bei familiärer Hypercholesterinämie.



Abb. 13.99: Sehnenxanthome bei familiärer Hypercholesterinämie.



Abb. 13.100: Arcus lipoides bei familiärer Hypercholesterinämie.

Farbtafeln



Abb. 13.101: Tubero-eruptive Xanthome bei familiärer Dysbetalipoproteinämie.

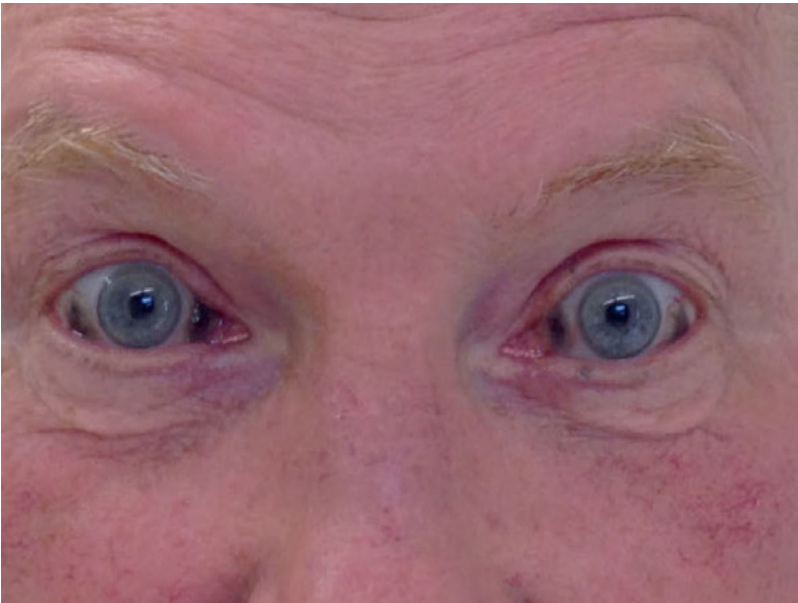


Abb. 13.102: Alkaptonurie. Blaugraue Verfärbung der Skleren.



Abb. 13.103: Buruli Ulcus.



Abb. 13.104: Ulcus bei Sporotrichose.



Abb. 13.105: Henry Moore 1956 „Large Butterfly“, Kongresshalle Berlin, im Volksmund „Säuferleber“.

Sachindex

A

- Abdomensonographie 477
Acanthamöben 801; 802
Acetaldehyd-Dehydrogenase 278
Acetaminophen *siehe* Paracetamol
Acetylsalicylsäure ... 45; 52; 138; 284; 491; 624
Achalasie 27–29; **30**; 42; 161; 510
Acrodermatitis chronica atrophicans 721; 849
ACTICCA Studie 562
Acute on chronic Leberversagen **388**
Acylcarnitin-Profil 952; 955
Adalimumab 81; 689; 747
Adenokarzinom des ösophagoastralen
 Übergangs 513; 518; 1043
Adenomatose d. Leber 451; 454
Aderlass 299; 301; 302; 942; 944
Ägyptische Augenkrankheit 829
Äquivalenzdosen, Opioide 623
Affenpocken 773
Aflatoxin 287; 289; 290
Aflibercept 586; 589; 590; 1043
Agalsidase 898; 1046
Ahornsirupkrankheit **916**; 959; 1006
AIDS 151; **630**; *siehe auch* HIV-Infektion
Aktivkohle 41; 288; 291; 293; 395; 1025
Akute Schwangerschaftsfettleber 322; 392; 952
Akutes Koronarsyndrom 924
Akutes Leberversagen 239; 370; **391**
Alagille-Syndrom 469; 1067
Albendazol 806; 808; 848; 850–852; 855–858
Aldolase B 915
Alkalose 319; 382; 383; 394
Alkaptonurie **949**
Alkoholdehydrogenase 278
Alkoholische Lebererkrankung **278**; 1002
Allergiehauttest 67
Alopezie 406; 690
 α_1 -Fetoprotein 334; 542; 934
 α_1 -Antitrypsin-Mangel **303**; 327
 α -Galaktosidase A 897; 1046
 α -Mannosidose 899; 1046
 α -Methyldopa 286; 309
Amöben-Meningoenzephalitis, primäre . 800
Amastigote 789; 838; 1096
Amatoxin 230; 292
Aminolävulinsäure 934; 936; 938–940
Aminosäuremischungen 893; 946; 948
Amiodaron 28; 273; 941
Amöbenleberabszess 58; 437; 798; 841
Amöbenruhr 798; 803; 828; 848
Amöbiasis 84; **798**; 843; 848
Amsterdam-Kriterien 578
Amylo-(1,4)-(1,6)-Transglukosidase . 908; 912
Amylo-1,6-Glukosidase 908; 912
Amyloidose 193; 342; 745–750; 880
Anämie 45; 49; 64; 65; 175; 322; 381; 452; 590;
 621; 781; 783; 907; 967
Anakinra 745; 747–751
Analabklatschpräparat 834; 854; 1100
Analatresie 121
Anale Inkontinenz **121**; 186
Analer Dehnungsreiz 188
Analfissur 97; 111; 120
Analkanal 108; 115; 172; 188; 190; 596; 599
Analkarzinom 112; 117; **596**; 640; 1044
Analkondylome 108; 117
Analmarisken 111
Anaphylaxie 66; 68; 369; 1020
Anaplasmataceae 701
Anasarka 274; 280; 342; 346
Anastomoseninsuffizienz 96; 159; 728
Angeborene Stoffwechselkrankheiten **891**
 Notfallmanagement **954**
Angiodysplasien 97; 171; 177; 1068
Angiosarkom 287; 290; 314; 440
Anhidrose 897
Anismus 186; 191
Anopheles-Mücke 780; 816; 826; 840
Anorektalabszess 114
Anorektale Erkrankungen **108**
Anorektale Funktionsdiagnostik 77; 186
Anorektale Stenose 120
Anorektalfistel 115
Anorexie 274; 797; 967
Antazida 120; 978
Antibiotikatherapie **732**
Anticholinergika 28; 120
Antidota 291; 1025; 1038

Sachindex

Antiinflammatorisches Response
 Syndrom 388
Antikoagulation .. 140–144; 316; 330; 335; 387
Antikonvulsiva 120; 287; 623; 858; 1029
Antiretrovirale Therapie .. 633; 634; 637; 638;
 644; 656
Apache-II-Score 209; 969
Apherese 923; 928
Apolipoproteine 458; 470; 918–920
Arbeits-/Berufsunfall 253; 652
Arcus lipoides corneae 920
ARFI 232; 346; **486**; 491
Arginase-Mangel 900; 904; 955; 958
Argininbernsteinsäure-Krankheit .. 903; 958
Argininhydrochlorid 957; 958; 962
Argininosuccinat-Lyase 902
Argininosuccinat-Synthetase 902
Argonplasma-Koagulation .. 33; 142; 155; 164;
 177; 361
Arrhythmie .. 42; 101; 290; 589; 687; 934; 941;
 1021
Arterieller Oxygenierungsdefekt 366
Arteriographie 329
Arthralgie 64; 88; 239; 299; 307; 425; 692; 720;
 760; 922
Arthritis 625; 702; 720–722; 745; 849;
 1043–1045
Ascaris sp. (Spulwürmer) 663; 815; 832
ASH ... *siehe* Alkoholische Lebererkrankung
Aspartat-Glutamat-Carrier 902
Aspergillus 290; 402; 414; 671
Aspirationspneumonie . 30; 735; 911; 946; 976
Astrozytenschwellung 372
Aszites 64; 65; 67; 204; 350–352; 384; 795
Aszitespunktion ... *siehe* Peritonealpunktion
Ataxia teleangiectasia 565
Ataxie 374; 872; 900; 905; 968
Atemteste 48; 77; **178**
ATS-Kriterien 665
Atypische Mykobakteriose 637; 688
Ausschlussdiagnose 286; 353; 751; 831
Auto-Antikörper 285; 286; 425; 428; 429
 anti-mitochondrial 231; 234; 343; 401; 416;
 417; 422; 430
 anti-nukleär ... 220; 231; 286; 307; 343; 401;
 422; 430

anti smooth muscle actin 231; 343; 401; 425;
 430
Autoantikörper-induzierte BSEP
 Defizienz 466
Autoimmunhepatitis 88; 309; **425**
Autoimmunpankreatitis **218**
Autoinflammatorische Syndrome 744
Azathioprin . 63; 72; 73; 86; 284; 287; 288; 311
Azithromycin 59; 678; 705; 723; 732; 803; 849

B

Bacillus anthracis 753; 775; 845; 1045
Baermann-Test 833; 841; 847; 1095
Bakterielle Fehlbesiedlung .. 123; 178–182; 380
Balamuthia mandrillaris 801; 802
Balanitis circinata 59; 702; 1103
Ballaststoffe 120; 987
Ballondilatation 41; 139; 160
Balthazar-Score 205
Baltimore Kriterien 338
Baraclude® 245; 400
Barrett-Ösophagus **35**; 168; 169; 513; 1050
Barrett-Karzinom 35; 513
Bartonellen 309; 312; 701
Bazilläre Angiomatose 633; 639; 706
BCLC-Klassifikation 544–549
Beclometason 68
Benigne rekurrente intrahepatische
 Cholestase 468
Benzodiazepine 197; 1025
Best Supportive Care .. 521; 536; 546; 571; 585
Betacarotin 216; 943; 944; 987
Bethesda-Kriterien 579
Bevacizumab 584–586; 588; 1043
BiLE Score 396
Bilharziose **809**; 848
Biliäre Zysten 448; 449
Biliom 234; 448
Billroth-II 157; 977
Biofeedbacktraining 120; 122
Bioptische Diagnostik **234**
Bismuth-/Corlette-Klassifikation 558; 559
Bissverletzung 742; 876
Blähungen 47; 66; 182; 377; 460; 777; 804; 976;
 989; 991
Blasenbildung 935–937
Blastomyzeten 309

Bleiintoxikation 936; 940
 Blutung, gastrointestinale **171**; 355
 Boceprevir 264
 Body-Mass-Index 136; 379; 380; 423; 910; 965;
 968
 Boerhaave-Syndrom 42; 163
 Borreliose 819; 849
 Bougierung **159**
 Boutonneuse Fieber 819; 856
 BRIC 468
 Bronchiektasen 732; 735
 Bronziediabetes 299
 Brucellose 702; 713; 849
Brugia *siehe* Mikrofilarien
 BSEP (*bile salt export pump*) 232; 457; 465
 Budd-Chiari Syndrom ... 286; 287; **325**; 1063
 Budesonid 68; 93; 428; 429
 Buried-Bumper-Syndrom 154; 155

C

¹³C-Aminopyrin-Atemtest 178; 184
¹³C-Harnstoff-Atemtest 178; 184
¹³C-Oktanonsäure-Atemtest 184
 C-reaktives Protein 48; 206; 452; 635; 745
 CA 19-9 221; 244; 334; 351; 401; 424; 434; 526;
 558; 565; 573; 581
 Calciumantagonisten . 29; 197; 287; 1024; 1025
Campylobacter 56; 57; 59; 62; 69; 76
 Canakinumab 747; 748; 750
 Candida-Ösophagitis 44; 636
 Capecitabin 582; 584; 586; 589; 612; 613
 Carbamylphosphat-Synthetase 902
 Cardiolipin-Mikroflockungstest 691
 Carnitin 946; 947; 955; 957
 Caroli-Syndrom 437; 448–450; 557
 Carrión-Krankheit *siehe* Oroya Fieber
 Carrierstatus 269
 CEA 222; 351; 434; 526; 558; 565; 581; 590
 Ceftriaxon 65
 Cestoden (Bandwürmer) 815
 Cetuximab 584; 588; 590; 601
 Chagas-Erkrankung 796; 825; 840; 843
 Chelatbildner 302
 Chesson Strain 783
 Chiba-Nadel 437
 Chiclero-Ulcus 792
 Chikungunya 760; 826; 840; 842–844
 Chinin 784; 786; 787; 854
 Chirurgische Shuntanlagen 361
 Chitotriosidase 896
 Chlamydien 663; 701; 702; 714
Chlonorchis sp. (chinesischer Leberegel) .. 832
 Chloroquin 786; 852; 855; 942; 944
 Choi-Kriterien 619
 Cholangiographie, perkutane
 transhepatische **158**
 Cholangiopankreatikographie, endoskopische
 retrograde **156**
 Cholangiozelluläres Karzinom 156; 422; 442;
 556
 Cholangitis **457**
 primär biliäre 308; **416**
 primär sklerosierende 74; 156; 230; **421**; 557
 sekundär sklerosierende 156; 402
 Choledocholithiasis ... 156; 457; 460–463; 557
 Choledochuszysten 557
 Cholera 828; 864
 Cholestase 461; 463; 1066
 intrahepatische 315; 316
 Cholestaseparameter 313; 462
 Cholezystitis 98; **457**; 557; 737; 1066
 Cholezystolithiasis 457
 Chologene Diarrhoe 61; 83; 106
 Chologene Steatorrhoe 83
 Choreoathetose 896
 Chromoendoskopie **168**
 Chronisch-idiopathische intestinale
 Pseudoobstruktion 120; 194
 Chronisch entzündliche
 Darmerkrankungen 74; 121; 996
 Chronisch obstruktive
 Lungenerkrankung ... 304; 341; 662;
 734; 969
 Chylomikronämie 921
 CIASI-Gen assoziierte Fiebersyndrome . 744;
 750
 Cidofovir 661
 Ciguatera 60; 841; 850
 Cimetidin 751
 Ciprofloxacin 59; 88; 98; 705
 Cisplatin 539; 562; 563
 Citrin *siehe* Aspartat-Glutamat-Carrier
 Citrullinämie 901; 903; 958
 Clarithromycin 49; 50; 708

Sachindex

Clichy-Kriterien 395
CLIF-ACLF Score 389
CLIF-Organ Failure Score 389; 390
CLIP-Klassifikation 545
Clostridium difficile 59; 76; 730; 978
CMV-Ösophagitis 44; 1072
Coenzym Q10 962
Coeruloplasmin 231; 295; 296; 343; 401
Coiling 157
Colchicin 744–749; 751
Colestyramin 288
Colitis ulcerosa **84–88**; 98; 309; 421; 798
Condylomata lata 690
Controlled Attenuation Parameter-
Messung 275; **488**
Copegus® 261
Cornea verticillata 897
Cor pulmonale 363
Courvoisier-Zeichen 215; 557
Cowden-Syndrom 165
Coxiella burnetii 701; 706
CRB-65-Index 664; 665
Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung *siehe*
Prionenerkrankungen
Crohn's disease activity index (CDAI) 78
CUP-Syndrom 509
Cyclosporin A 405
Cytochrom P450 184
Cytochrom P450-Monooxygenase 284
Cytomegalievirus 46; 76; 309; 638; 659

D

D-A-CH-Referenzwerte 985
D-Penicillamin 295; 297; 298
DAMP (*danger associated molecular pattern*) 388
Danazol 452
Defäkation ... 61; 109–111; 113; 115; 188; 190; 191
Defäkographie 190
Deferasirox 302
Deferoxamin 302
Degeneration
ballonierende 275
Dekubitus 742
Deltavirus 268
Dengue-Fieber 756; 826
Dermacentor reticulatus (Auwaldzecke) .. 719

Desferal® 302
Dextrane 175
Diät
chemisch definiert 974; 978
ergänzend bilanziert 974
Nährstoff-definiert 974; 978
tyrosinarm 950
Diabetes mellitus 69; 71; 120; 920; 924
Maturity Onset Diabetes of the Young 451
Diabetische Polyneuropathie 625
Diaminoxidase 68
Diaphanoskopie 152
Diarrhoe 56–59; **60**; 66; 67; 70; 84; 92; 112; 179;
798; 800; 804

Dicker Tropfen 847
Diclofenac 158
Digitalispräparate 60
Dilatation 160
Diphtherie 861
Disseminierte intravasale Gerinnung 368; 370
Distale Schallauslöschung 274
Divertikelblutung 96; 100
Divertikelkrankheit **93**
Doss-Porphyrurie 933; 936
Doxycyclin 65; 702; 705; 708
Drüsenkörperzysten 164; 165
drug-induced liver injury 283
Dubin-Johnson Syndrom 469
Dünndarmkapselendoskopie 139
Dünndarmmanometrie 193
Dünndarmstenose 151
Dumping-Syndrom 180; 972; 977
Duodenopankreatektomie 569
Durchblutungsstörungen (Darm) **101**
Dyslipoproteinämie 918; 920
Dyspepsie **53**; 196
Dysphagie 27; 28–33; 37; 67; 151; 191; 510; 521

E

Early Goal-Directed Therapy 730; 1034
Ebola Virus 765
Echinococcus sp. 805; 831
Echinokokkose **805**
alveoläre 805; 807
polyzystische 805
zystische 805
ECOG-Performance Status 508; 520

- Eflornithin 795
 Ehlers-Danlos-Syndrom 94
 Eisenmangel 28; 64; 70; 812
 Eiweißrestriktion 957
 Ektoparasitosen **818**
 ELA-2-Gen 749
 Elastographie 275; **486**
 Elbasvir 264
 Elektromagnetische Interferenz 145
 Elephantiasis 826
 Eliglustat 897; 1045
 Eliminationsdiät 38; 67; 68; 79
 Ella-Danis Stent 357
 Emerging Infectious Diseases **752**
 EndoClot 177
 Endokarditis 735
 Endo-Loop 164
 Endometriose 452
 Endorganschäden 299
 Endoskopische Mukosaresektion **163**; 516; 529
 Endoskopische Papillotomie *siehe auch*
 Papillotomie
 Endoskopische Submukosadissektion **163**;
 516; 529
 Endoskopische Untersuchungen
 Antibiotikaprophylaxe 133
 Aufklärung **129**
 Bakteriämie-Risiko 133
 bei Patienten mit ICD **145**
 bei Patienten mit Koagulopathie **140**
 bei Patienten mit
 Prionenerkrankungen **148**
 Endokarditis-Risiko 133
 Vorbereitung und Sedierung **133**
 Endo-Sponge Verfahren **159**; 163
Entamoeba sp. 798; 835; 836
 Enteritis **55**; 1103
 Enterovirus 238
 Enterozele 120; 186; **190**
 Enzephalomyelitis 721
 Enzephalopathie *siehe* hepatische
 Enzephalopathie
 Enzephalopathische Krise 945–947
 Enzymersatztherapie 1046
 Eosinophile (Gastro)enterokolitis 67
 Eosinophile Gastritis 46
 Eosinophile Ösophagitis **37**; 66
 Eosinophilie .. 67; 288; 799; 806; 810–812; 877
 EOX-Schema 520; 538
 Epclusa® 265
 EPH-Gestose 320
 Epididymitis 739
 Epikutantest 67
 Epistaxis 172
 Epstein-Barr Virus 309
 Erlotinib 571; 572
 Ernährung
 bei Verdauungs-und
 Stoffwechselkrankheiten 985
 enterale 972
 kritisch Kranker (Intensivstation) 1040
 parenterale 971; 977
 Ernährungsassessment 968; 970
 Ernährungszustand, Beurteilung **965**
 Erysipel 741
 Erythema chronicum migrans 719
 Erythromycin 176; 702
 Erythropoetische Protoporphyrrie 937
 Eschar 701–705
 Espundia 792
 Etanercept 745; 747–749
 Ethoxysklerol 175; 176
 Ethylglucuronid 280
 Eurotransplant 402
 Everolimus 409; 612; 613
 Exjade® 302
 Exsudat 350; 351
 Exulceratio simplex Dieulafoy 173
 Ezetimib 922; 923
- ## F
- Familiäre adenomatöse Polyposis 140; 165;
 526; 565; 575; 577; 1070
 Familiäre Hypercholesterinämie 918; 924
 Familiäre Hypertriglyceridämie 919; 921
 Familiäre Kälteurtikaria *siehe* CIAS1-Gen
 assoziierte Fiebersyndrome
 Familiäres atypisches multiples Muttermal
 und Melanom-Pankreaskarzinom-
 Syndrom 564
 Familiäres Mittelmeerfieber 744–746
 Familiär kombinierte Hyperlipidämie 919
 Fanconi-Bickel-Syndrom 908; 909; 914
 Fanconi-Syndrom 246

Sachindex

Fasciola sp. (großer Leberegel) 832
Faszitis 154
Fatigue 259; 262
Fazialisparese 720
Feinnadelkatheter-Jejunostomie 971
Fenofibrat 286
FerriScan® 300
Ferrocyclatase 932; 937; 940
Fettleber *siehe* Lebersteatose
Fettsäureoxidationsstörungen **950**
Fettstoffwechselstörungen **918**
 Hyperlipoproteinämie bei HIV und
 AIDS 928
Fibrate 923
Fibrogenese 273
Fibrolamelläres Karzinom 443; 456
Fibroscan® 232; 275; **486**
Fiebersyndrome **744**
Filarien (Fadenwürmer) 816
Fistel **96**; 100; **115**; 161; 163
Flaviviridae 255
Fleckfieber 822; 840
Fliegen (Brachycera) 828
Flimmerfrequenzanalyse 373; 375; 378
FLO-Schema 519; 538
Flöhe 820
FLOT-Schema 519; 538
Flumazenil 137
Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-
 Absorptionstest 691
Flussblindheit 827
Fluticason 68
Fokal noduläre Hyperplasie 437; 443; **455**;
 481; 483
FOLFIRI 540; 584–589
FOLFIRINOX 570; 573
FOLFOX 584; 585; 587–589
FOLFOXIRI 584; 588
Forrest Klassifikation 173
Foscarnet 661
Frühsommer-Meningoenzephalitis .. 818; 866
Frantz-Tumor 223
fresh frozen plasma (FFP) 282
Friedewald-Formel 920
Fruktoseintoleranz
 hereditäre 182; **915**
Fruktosemalabsorption 68; 182; 183

Fünftagefieber 822
Fukuoka-Kriterien 223
Funktionsdiagnostik 181; **186**
FUP-Schema 601

G

G6PDH 752; 855
⁶⁸Ga-DOTATOC 609
Galaktosämie **905**
Gallenblasenkarzinom **556**; 561
Gallengangskarzinome 557–559
Gallengangsproliferat 455
Gallensteinleiden **457**
Gallensteinprophylaxe 276
Gametozyt 780
Ganciclovir 661
Gardner Syndrom 577
Garin-Boujadoux-Bannwarth-Syndrom . 720
Gastrektomie 525; 531; 537; 603
Gastrin 606
Gastrinom .. *siehe* Neuroendokrine Tumoren
 des Pankreas
Gastritis 35; **45**; 48; 49; 51; 172; 603
Gastroösophageale Refluxkrankheit **33**
Gastroenteritis **55**; 67
Gastroparese 194
GAVE-Syndrom 361
Gefäßstumpf 173; 177
Gelbfieber 757; 826; 866
Gemcitabine 562; 563; 569–572
Genitale Mykoplasmen 711
Gerinnungsstörungen 368–370; 394
Gesichtsdysmorphien 894
Gewebekleber 177
Gewebestransglutaminase 66; 69
Gewerbetoxine 290
Giardia lamblia 804; 835
Giftnotrufzentralen 41; 288; 291; 1025
Gilbert-Meulengracht-Syndrom **473**
Glasgow Coma Scale 209; 210; 725; 1033; 1034
Glaubersalz 293
Glecaprevir 264
Gleich-Syndrom 879
Gliödem 370; 371
Gliadin 231
Glivec® 250
Globusgefühl 27

Glomerulonephritis 242; 258; 783
 Glukagon 961
 Glukagonom 606
 Glukokortikoide 273; 745; 748; 749; 751
 Glukoneogenese 278
 Glukose-6-Phosphatase 906; 908
 Glukosetransporter GLUT2 909; 914
 Glutamat 68
 Glutaminsynthetase 453
 Glutarazidurie 945; 959
 Glutaryl-CoA-Dehydrogenase 945
 Glutathion 284; 288
 Glutenfreie Ernährung 988
 Glycin 932; 948
 Glykogen 891
 Glykogenosen **906**; 961; 1007
 Glykogenphosphorylase 913
 Goserelin 942
 Gracilisplastik 122
 Grading 235; 236; 1057
 Graham-Steell-Geräusch 363
 Granulomatöse Amöben-Enzephalitis 801
 Granulomatöse Entzündung ... 287; 416; 686;
 802
 Granulomatöse Lebererkrankungen **307**
 Grazoprevir 264
 Guillain-Barré-Syndrom ... 120; 270; 842; 844
 Gummen 690
 Gummibandligatur 175; 176; 357
 Gummizapfer-Ulcus 792

H

H₂-Atemtest 179
 Häm-Biosynthese 931
 Hämangiom 436; 437; 439; 481; 483
 Hämarginat 941; 942
 Hämatemesis 172; 173
 Hämatochezie 172; 173
 Hämoocult-Test 172; 173
 Hämochromatose **298**; 342; 442; 443; 456
 Hämoclip 173; 177
 Hämodialyse 258; 958; 960
 Hämofiltration 293
 Hämolyse 782; 913
 Hämophagozytose-Syndrom **883**
 Hämoptoe 172
 Hämorrhoiden 97; 108–112; 114; 171; 172

Hämospray 177
 Hämosuccus pancreaticus 171
 Haarleukoplakie 632; 633; 1107
 Hämophilie 240
Haemophilus influenzae 314; 316; 861; 867
 Harnstoffzyklusdefekte **899**; 958
 Harnwegsinfekt 738; 739
 Harvoni® 265
 Hautmilzbrand 777
 Heerfordt-Syndrom 687
 Heidenhain-Färbung 835; 836
Helicobacter pylori 45; 47–52; 184; 525
 HELLP-Syndrom 321; 322
 Helminthen (Übersicht) **814**
 Hepatische Enzephalopathie ... 370–378; 916;
 948; 1001
 Hepatitis A **238**
 Hepatitis B **240**
 Extrahepatische Manifestationen 242
 Impfung 251
 Persistenzform 242
 Therapie 243; 244; 246
 Hepatitis C **255**
 Extrahepatische Manifestationen 258
 Genotypen 255; 256; 264
 HCV-Koinfektion 263
 HIV-Koinfektion 262; 263
 Therapie 260–264; 266
 Hepatitis D **268**
 Hepatitis E **270**
 Hepatobiliäre Sequenzszintigraphie 438
 Hepatojugulärer Reflux 363
 Hepatolentikuläre Degeneration 294
 Hepatolienale Bilharziose 811
 Hepatomegalie 906–908; 912–914
 Hepatopulmonales Syndrom 366; 367
 Hepatorenales Syndrom 352–354; 385
 Hepatosplenomegalie .. 65; 702; 791; 797; 810;
 811; 895; 896
 Hepatozelluläres Karzinom 417; 422; 442; 456;
 483; **541**; 934; 937
 Hepatozytenkernfaktor 1α 451
 Hepcidin 299
 HER2/neu-Status 528
 Hereditäre Koproporphyrrie 935
 Hereditäres nicht-polyppöses
 Kolonkarzinom 526; 565; 575; 578

Sachindex

Herpes-Ösophagitis 44
Herpes simplex-Infektion 638
Herpes zoster 632; 633
Herzbeutelamponade 1025
HerzKreislaufstillstand 1013; 1020; 1026
Herzschrittmacher 145; 146; 167
HFE-Gen 298–300; 936
Hickmann-Broviac-Katheter 979
High-Density-Lipoproteine (HDL) 918
Hirnödem 393; 916
Histamin 66; 68; 606; 607; 1021
Histoacryl 175; 176; 357; 359; 384
Histoplasmose 65; 308; 637; 846
HIV 58; 242; 243; 248; 250; **630**; 1052; 1110
 Transmission 631
 Kategorisierung/Klinik 632–640
 Antiretrovirale Therapie 644–651
 Prävention 651
 Postexpositionsprophylaxe 651–656
 Hepatitis-Koinfektion 656
 HIV und Tuberkulose 675; 680
 Schwangerschaft 656–658
HNPC 526; 565; 575; 578
Hochfrequenzablation 432
Hochfrequenzstrom 145
Hochkontagiöse, hochpathogene
 Erkrankungen **761**
Homogentisinsäure-1,2-Dioxygenase 949
Howell-Katheter 156; 157
Humane Papillomaviren *siehe auch*
 Papillomviren
Hymenolepis sp. (Zwergbandwurm) 832
Hyper-IgD-Syndrom 744; 745; 747
Hyperammoniämie .. 899; 900; 946; 947; 958
Hyperbilirubinämie .. 270; 295; 316; 342; 457;
 469; 473; 548; 647
Hypercholesterinämie 918; 921
Hyperemesis gravidarum 319; 320
Hypereosinophiles Syndrom **877**
Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom 301
Hypergonadotroper Hypogonadismus ... 905
Hyperkaliämie 393; 784; 1021–1023
Hyperkeratose 949
Hyperkoagulopathie 325; 326; 332; 335
Hyperkontraktiler Ösophagus 27; 31
Hyperlaktatämie 892; 961

Hyperlipidämie . 203; 459; 647; 907; 908; 910;
 913; 914; 984
Hyperoxalurie 83; 999
Hyperplasie 455
Hyperreaktive malariöse Splenomegalie .. 782
Hypersensibilitätsreaktion 285; 809
Hypersplenismus . 312; 334; 368; 790; 812; 896
Hypertherme intraperitoneale Chemo-
 therapie 531; 583
Hypertriglyceridämie .. 273; 274; 280; 918; 919
Hyperventilation 180; 291; 383; 393
Hypnozoit 780; 782
Hypochlorhydrie 172; 603
Hypoglykämie .. 782; 906–908; 910; 912; 1028
Hypohidrose 897
Hypokaliämie 70; 120; 1021
Hypokalziämie 65; 70; 212; 1024
Hyponatriämie 351; 371; 934; 941; 943
Hypophyse 298; 875
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz 120
Hypothyreose 120; 258; 342; 920
Hypovolämie 173; 210; 352; 728; 977; 1020; 1031

I

Idiosynkrasie 284; 285
IgG4-assoziierte Erkrankungen 218; 219; 421;
 422
Ikterus 238; 274; 391; 396; 425; 462; 473
Ileus 79; 98; 151; 616; 728; 933; 941
Imatinib 617–620
Immunrekonstitutionssyndrom 637; 640
Impedanz-pH-Metrie **194**
Impfkalender 861
Impfungen **859**
 Indikationsimpfungen 864–870
 Standardimpfungen 860–864
Infliximab 72; 83; 747; 749
Influenza 861; 862
Injektionsmilzbrand 777
Inkontinenz 77; 80; 109; 110; 112; 115; 116; 187;
 190
Insulinom ... *siehe* Neuroendokrine Tumoren
 des Pankreas
Insulinresistenz 272; 273; 275; 379
Interferon 64; 118; 245; 260; 261; 264; 271; 410;
 745

Interferon-Gamma-Release-Assay .. 402; 637;
643; 676
Interleukin-6 69; 313; 363; 451; 883
Interobserver-Error 237
Intestinale Bilharziose 811
Intestinale Kongestion 354; 367
Intestinale Pseudoobstruktion ... 120; 193; 194
Intestinales Allergiesyndrom 67
Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
(IPMN) 221; 222; 564
Intraepitheliale Neoplasie ... 36; 87; 165; 564;
577; 598
Intrahepatische Schwangerschafts-
cholestase 318; 323; 468
Intrakutantest 67
Intussuszeption 121; 191; 1069
Irisblendenphänomen 437
Isoelektrische Fokussierung 303; 304
Iso spor a belli 62; 635; 1102
Isovalerianazidämie 947; 959
Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase 947
Ivermectin 820; 851; 852; 855; 857; 881
Ixodes ricinus (Schildzecke) 719; 818

J

Japanische Enzephalitis 826; 867
Jarisch-Herxheimer Reaktion 692
Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) .. 284
Juckreiz 418; 465; 815; 843; 937

K

Kachexie 510; 526; 565; 606; 640; 966
Kaiserschnitt 249
Kala-Azar 640; 789
Kaposi-Sarkom 632; 639; 844; 1108; 1110
Kardiakarzinom 514; 517; 525
Kardiomyopathie 797; 898; 908; 912; 913
Kardioverter-Defibrillator 145
Karnofsky-Index 508
Karzinoid-Syndrom 166; 607; 608
Katarakt 381; 716; 905
Katayama-Syndrom 809; 810; 842; 843
Katzenkratzkrankheit 701; 706; 839; 843
Kayser-Fleischer Ring 294; 296; 1059
Kérandel-Zeichen 795
Keratopathie 949
Ketotifen 68

Ki67-Index 608
Kinyoun-Färbung 836; 1102
Knochenmarktransplantation . 863; 944; 969
Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) .. 60;
290; 292; 395
Knowlesi-Malaria 780; 784
Kohlenhydratmalabsorption 178–181
Kohlenwasserstoffe 289–291
Kokzidien 835; 836
Kolitis
 ischämische 171
 kollagene 46; 92
 lymphozytäre 92
 mikroskopische 61; 92
 ulcerosa *siehe* Colitis ulcerosa
Kollagene Sprue **90**
Kollagenose 34; 67; 121; 341; 417; 884
Kolorektales Karzinom **575**
 Prävention 575; 576
 Polypenmanagement 577
 Chemotherapie 586–589
 Nachsorge 590
Koma .. 346; 373; 376; 391; 623; 782; 900; 916;
954; 977
Kombinierte Hyperlipoproteinämie . 918; 927
Konfokale Laserscanning-Endo-
 mikroskopie 170
Kongenitale CMV-Syndrome 659; 660
Kongestive Hepatopathie **341**
Konjunktivitis 59; 687; 702; 716; 745; 757; 768;
844
Kontrastmittelsonographie der Leber **481**
 Indikationen 481–483
 Transitzeitanalyse 484
 Nebenwirkungen/KI 484
 Replenishmentanalyse 485
Kontrazeptiva 287; 288; 309; 326; 451; 456; 910
Kopflausbefall 823; 824
Krampfanfälle .. 320; 634; 660; 727; 759; 782;
795; 896; 913; 934; 943; 1029
Kratzpräparat 831; 846
Kriebelmücken (*Simuliidae*) 826
Krim-Kongo Fieber 752; 769; 819; 840
Kryoglobulinämie 258; 262; 1059
Kryptitis 108; 113
Kryptokokkose 636
Kryptosporidiose 635

Sachindex

Kuhpocken 774
Kupfer 218; 294; 309; 982; 984; 987
Kuru 871–873
Kurzdarmsyndrom **105**; 151; 998
Kysanur-Forest Fieber 819

L

Läuserückfallfieber 823
Läuse (*Anoplura*) 822
Laktasemangel 59; 179; 804
Laktatazidose 246; 383; 906–908; 961
Laktitol 120
Laktoseintoleranz 63; 68; 70; 84; 180
Laktulose 61; 120; 176; 181; 359; 376–378
Lambliasis (Giardiasis) **804**
Lamivudin 245; 246; 248; 250
Langsam-Acetylierer 284
Lanreotid 610
Larvale Nematoden 817
Laryngospasmus 130
Lassa-Fieber 770; 772
Laxantien 60; 63; 112; 120; 943
Lebensmittelkennzeichnung 986
Leberadenom 436; 438; 907;
910–912; *siehe auch* Leberzelladenome
Leberbiopsie 275; 281; **490**
 Indikationen 491
 Voruntersuchungen, Aufklärung 492
 Menghini-Punktion 493
 Komplikationen, Nachsorge 493
Leberegel 203; 557; 753; 814; 832
Lebereisenindex 300
Leberfibrose 233; 235; 275; 290; 486
Leberläsion 436; 442; 481; 491; 880
Leberparenchymschädigung 230; 231; 301;
490
Leberpunktion 244; 286; 312; 429; 490
Leberraumforderungen **436**
Leberschizont 780
Lebersteatose 237; 272; 281; 294; 488; 489
Lebertoxizität 647; 679
Lebertransplantation . 269; 282; 330; 331; 337;
340; 352; 354; 364; 367; 377; 395; **398**;
417–419; 423; 424; 547; 548; 550; 551;
911–913
 Abstoßung 412–415
 Immunsuppression nach LTX 405–410

Komplikationen 403–405
 Lebendspende 399
Leberversagen . *siehe auch* Akutes und Acute
 on chronic Leberversagen
Leberzelladenome **451**
Leberzirrhose **344**; 442; 905; 1000
 Aszites 349–352
 Gerinnungsstörungen 368–370
 Hepatische Enzephalopathie 370–379
 Hepatopulmonales Syndrom 366; 367
 Malnutrition 379–382
 Portalhypertensive pulmonale
 Hypertonie 361; 363–365
 Säure-Basen-Haushalt 382; 383
 Spontan bakterielle Peritonitis 354; 355
 Varizenblutung 355–361
Leberzysten 326; 436; 445; 482; 806; 807
Leckagen 43; 159; 161; 163; 404
Ledipasvir 261; 263; 264; 410; 411
Legionellose 708; 709; 843; 852
Leinsamen 120
Leiomyome 166
 des Ösophagus 39
Leipzig-Score 295; 296
Leishmania sp. 790–792
Leishmaniose **789**
 diffuse kutane 792
 kutane 790–793; 831; 1082
 mukokutane 789; 791
 viszerale 640; 791–793; 831; 1083
Lepra **683**
Leptospirose 230; **693**; 839; 854
Lichtschutz 943; 944
Lifting sign 166
Linton-Nachlas Sonde 175; 176; 358
Lipodystrophie 64; 273
Lipom 39; 166; 436
Lipoprotein (a) 918
Lipoprotein X 469; 920
Liquid Biopsy 509
Liquorpunktion .. 65; 636; 691; 727; 795; 876;
1033
Listerien 74; 309
Lith-Gene 459
Lithotripsie 145; 157; 217; 463
Löfgren-Syndrom 687
Loiasis 829; 844

- London-Kriterien 395
 Low-Density-Lipoproteine (LDL) ... 918; 921;
 923; 928
 LPAC-Syndrom 323; 459; 468
 Lues 230; 243; 259; 643; 690; 721; 843
 Lugol'sche Vitalfärbung 168
 Lungenabszess 671; 735
 Lungenemphysem 303; 304; 502
 Lungenmilzbrand 777
 Lupus erythematodes . 309; 327; 334; 351; 417;
 884
 Lyme-Borreliose **719**
 Meldepflicht 724
 Prävention/Prophylaxe 722
 Lymphadenitis 690; 717; 816; 1075
 Lymphadenopathie .. 219; 308; 687; 706; 744;
 759; 774; 846; 879
 Lymphangiome 166
 Lymphknotenschwellung ... 64; 701; 705; 795;
 797
 Lymphogranuloma venereum 717; 850
 Lymphozytäre Meningitis 720
 Lymphozyten-Transformationstest 722
 Lymphozytom 720; 849
 Lynch Syndrom 575
 Lysosomale Speicherkrankheiten **895**
- M**
- Maddrey-Score 282
 Magenentleerung 33; 178; 185
 Magenkarzinom 48; **525**
 Magenspülung 291; 1025
 MAGIC Studie 518; 532
 Maisstärke 910; 1007
 Makroamylase 213; 232
 Makroenzyme 232
 Makrophagen-Aktivierungssyndrom 884
 Makrozytose 280
 Malabsorption 63; 64; 71; 74; 92; 104; 179; 804
 Malaria **780**; 826
 Knowlesi-M. 780; 784
 Prophylaxe 787; 842
 quartana 780–783
 tertiana 780–783
 tropica 780–783
 zerebrale 781; 782
 Malariadiagnostik 830; 831; 847
- Mallory-Bodies 275
 Mallory-Denk-Körperchen 281
 Mallory-Weiss-Syndrom 171; 173
 Maloney-Bougierung 32; 42; 160
 Maltodextrin 907; 912; 941; 956; 957; 959–961
 Mangelernährung 379–382; 965
 krankheitsspezifische Unterernährung 966
 Manometrie 186–191
Maple Syrup Urine Disease *siehe*
 Ahornsirupkrankheit
 Marisken 109; 111
 Maschendrahtfibrose 281
 Maternale Phenylketonurie **894**; 1004
 Maviret® 261; 265
 MBOAT7 233
 MDR-Tuberkulose (*multi drug resistant*
 Tbc) 675
 MDR3 457
 Mebendazol 309; 806; 848; 854
 Meckel-Divertikel 98; 171
 Mediastinitis 43; 777
 Medikamentös-toxische Leberschäden . **283**;
 392
 Medikamenteninteraktion . 262; 263; 410; 411;
 636; 650; 897; 922; 923
 Megakolon 75; 77; 87; 120; 186; 797
 Melarsopol 795
 MELD-Score 264; 364; 376; 399; 402
 Menghini-Punktion 235; 490–493
 Meningitis . 270; 633; 690; 727; 743; 759; 844;
 1033
 Meningokokken 314; 316; 861; 862; 867
 Meningoradikuloneuritis 720
 Merozoit 780
 Mesenteriale Ischämie 101–103
 Metabolische Azidose . 101; 371; 376; 383; 915;
 946; 947
 Metabolisches Syndrom .. 273; 274; 276; 489;
 542; 920; 928
 Metaplasie 35; 46; 47; 49; 455; 510
 Meteorismus 70; 179–181; 204
 Metformin 276
 Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) **694**
 Meldepflicht 698
 Prävention 697
 Methotrexat .. 82; 273; 283; 311; 326; 674; 689;
 881

Sachindex

- Methylenblau 96; 117; 168; 169; 367; 836
Methylmalonazidurie 901; 946; 959
Methylmalonyl-CoA-Mutase 946; 959
Metronidazol . 49; 50; 59; 88; 98; 116; 799; 800
Mevalonatkinase-Mangel *siehe*
 Hyper-IgD-Syndrom
Mevalonazidurie 748
microsomal ethanol oxidizing system
 (MEOS) 278
Midazolam 137; 433; 492; 1038
Mikroalbuminurie 643; 910
Mikrobiom 273; 421
Mikrofilarien 833; 834; 836; 840; 844
Mikrofiltration 833; 1098
Mikrosatelliteninstabilität . 563; 578; 582; 586
Mikrosporidiose 635
Mikrozephalie 660; 757; 894
Milben 66; 704; 819; 840
Miliartuberkulose 308; 309; 675
Milzbrand 775–779
 Meldepflicht 778
Milzbrand-Meningitis 777; 778
Mirazidien 809
Mirizzi-Syndrom 461
Mitochondriopathien 955; 961
Mononeuritis multiplex 720
Morbus Addison 65
Morbus Bang 713
Morbus Bechterew 88
Morbus Behçet 327
Morbus Boeck 673; 686
Morbus Bowen 114; 596; 598
Morbus Byler 464
Morbus Cowden 526
Morbus Crohn 77–81; 115; 309; 798
Morbus Down 69
Morbus Fabry 891; 897; 1046
Morbus Günther 931; 937
Morbus Gaucher 342; 891; 895–897; 1046;
 1047
Morbus Hansen 683
Morbus Hirschsprung 120; 186
Morbus Hodgkin 309; 341; 640; 843
Morbus Hunter 898; 1047
Morbus Hurler 1047
Morbus Ménétrier 525
Morbus Maroteaux-Lamy 898; 1047
Morbus Meulengracht 457; 473; 590
Morbus Morquio 898; 1046
Morbus Niemann-Pick (Typ B/C) . 898; 1046
Morbus Osler 39; 140; 402
Morbus Paget 114; 596
Morbus Parkinson 120
Morbus Pfaundler-Hurler 898
Morbus Pompe 891; 899; 911; 1046
Morbus Scheie 1047
Morbus Still 883
Morbus Wegener 308; 309; 673
Morbus Weil 693
Morbus Werlhof 141
Morbus Whipple 61; 64; 65
Morbus Wilson . 230; 281; **294**; 333; 345; 392;
 398; 491; 542; 1059
Morbus Wolman 884
Motilitätsstörung . 28; 29; 34; 67; 94; 180; 192;
 193
Mott-Zellen 795
MRCP (Magnetresonan-
 Cholangiopankreatikographie) .. 156;
 215; 222; 402; 421; 437; 558
Muckle-Wells-Syndrom *siehe* CIAS1-Gen
 assoziierte Fiebersyndrome
Münchener Drainage 159
Mukopolysaccharidose 891; 898; 1046
Multi-resistente gramnegative Erreger
 (MRGN) **694**
 Meldepflicht 700
 Prävention 699
Multiple endokrine Neoplasie 603; 606
Musculus sphincter ani 122; 188; 189; 191
Mutilationen 933; 937; 944
Muzinöses Zystadenom 221; 564
Myalgien . 57; 70; 239; 242; 307; 685; 693; 703;
 745; 770; 777; 810
Mycobacterium ssp. 674
Mycophenolatmofetil 367; 405; 407; 415
Mykobakterien 637; 671; 674–677
Mykoplasmen 657; 663; 701; 702; 710
Myopathie 120; 906; 908; 911; 912

N

- N-Acetylcystein 169; 288; 395
N-Acetylglutamatsynthetase 900; 902
nab-Paclitaxel 570; 572

- Naegleria fowleri* 800
 Nahrungsmittelallergien 37; 60; 62; **66**
 Nahrungsmittelunverträglichkeit 66; 68
 Naloxon 137; 216; 624; 1025
 NASH 272
 Natriumbenzoat 901–904; 946; 947; 958
 Natriumphenylbutyrat 901–904; 947; 962
 Natriumpikosulfat 120
 Nekrotisierende Fasciitis 741
 Nematelminthes (Rundwürmer) 814
 Nematoden (Fadenwürmer) 815; 818; 826
 Netzwerkfibrose 811; 1087
 Neugeborenen-Screening 893; 905; 945–948;
 951; 954
 Neugeborenenhepatitis 304
 Neuroborreliose 719; 720; 723; 849
 Neuroendokrine Tumoren **603**
 Magen 603
 Duodenum 604
 Pankreas 605
 Appendix 605
 Ileum/Jejunum 605
 Kolon/Rektum 605
 Neurofibromatose Recklinghausen 526
 Neuropathie 121; 572; 646; 880; 952
 autonome 120
 motorische 943
 periphere 245; 381; 633; 842
 Neuropathien 678
 Neuropathische Schmerzen 623
 Neuroschistosomiasis 810
 Neurosyphilis 690
 Neutropenie 473; 586; 660; 726; 744; 749; 908;
 911
 Nicht-alkoholische Fettleberkrankheit ... **272**
 Nicht-tuberkulöse Mykobakterien 677
 Niereninsuffizienz 245; 400; 696; 708; 898;
 924
 Nierenzellkarzinom 309; 313; 1043; 1044; 1046
 Nimura-Prothese 159
 Nitisinon 949; 950
 Nitrofurantoin 283; 287; 309
 Nocardien 309
 NOD2-Gen 74
 Non-HFE-Mutation 299; 300
 Non-Hodgkin-Lymphom .. 73; 258; 262; 309;
 632; 639; 640
 Notfall-ERCP 158
 Nukleos(t)id-Analagon 246; 269
 Nussknackerösophagus 27; 31
- O**
- O'Nyong-nyong Fieber 755; 840
 Obeticholsäure 277; 282; 418
 Obstipation . 67; 95; 108; 110–112; **119**; 186; 187
 Obstruktion 77; 94; **95**; 99; 125; 158; 326; 337;
 404; 558
 Octreotid 176; 610; 611
 Odynophagie 27; 40; 44; 510; 638
 Ösophagus
 -dilatation 30; 135
 Divertikel **32**
 Infektionen **44**
 Karzinom 42; **510**
 Manometrie 30; 191
 Ösophagektomie 516
 Perforation **40**
 Polyp 1050
 Spasmus 27; **31**; 168; 192
 Sphinkter 30; 33; 161; 191; 192
 -stent 135
 Thermische Schädigung 42
 Tumore, gutartige **39**
 Verätzungen 40
 OFF-Regime 571; 573
 Ohrknorpel 937; 949
 Oktansäure 185
 Okuda-Klassifikation 545
 Omega-3-Fettsäuren 79; 730; 923; 981; 997
 Opioide 123; 623; 624
Opisthorchis 814; 832
 Orale Haarleukoplakie 632; 633; 1107
 Orales Allergiesyndrom 66
 Organersatzverfahren 390
 Organoazidurien **945**
 Ornithin-Aspartat 377; 378
 Ornithin-Citrullin-Antiporter 902
 Ornithintranscarbamylase 899; 900; 902
 Oroya Fieber 701; 706; 828; 840
 Orthodeoxie 366; 367
 Osteomyelitis 315; 742; 743
 Osteopenie 106; 246; 417; 906; 907
 Osteoporoseprophylaxe 419; 906; 997
 OTC-Mangel 899; 900; 903

Sachindex

OTSC-System 163; 177
Outlet-Obstruktion 61; 120; 186; 190
Over-The-Scope-Clip (OTSC) System 163; 177
Overlap-Syndrom ... 230; 416; 418; 422; 426;
430
 AIH/Autoimmuncholangitis 431
 AIH/PBC 430
 AIH/PSC 431
 Hepatitis C 431
Oxidativer Stress 273; 284; 290

P

Palmarerythem 280
Panarteriitis nodosa 242
PanIN 564; 566
Panitumumab 584; 588; 590; 1044
Pankolitis 84; 88; 579
Pankreasgangsteine 217
Pankreasinsuffizienz 63; 215–217; 994
Pankreaskarzinom **564**
Pankreaskopftumor 566–569
Pankreaspseudozysten 135; 212; 216; 217; 223;
224
Pankreatektomie 569; 994
Pankreatitis
 akute **203**; 920; 921; 928; 992
 biliäre 205; 462; 463
 chronische 156; **214**; 994
 hereditäre 203; 564
 nekrotisierende 207; 210; 211; 737
 ödematöse 207
Panstrongylus 796
Panzytopenie 239; 428; 614; 637; 790; 795; 812;
896
Papillitis 108; 113
Papillomviren 596; 640; 861
Papillotomie ... 131; 140; 142; 156; 157; 162; 215;
462
Pappataci-Fieber 828
Paquet Klassifikation 174
Paracetamol 230; 276; 288; 392; 396; 473; 608;
624; 943
Paradoxes Pressen 61; 111; 120; 189
Paraparese 844; 934
Parasitendiagnostik **830**
Parazentese 352; 353; 380; 495
Pneumocystis jiroveci Pneumonie 632; 635

PDGF Rezeptor .. 585; 615; 619; 877; 879; 881;
1045
PegIntron® 261; 264; 269
Peliosis hepatis 288; **311**; 701; 706
Pembrolizumab 563; 586; 1045
Pentamidin 203; 635; 795; 857
Pentoxifyllin 282; 353; 367; 415; 689
Perianalekzem 113
Perianalvenenthrombose 108; 110
Periphere arterielle Verschlusskrankheit 920
Peritonealkarzinose ... 152; 350; 495; 531; 566;
583
Peritonealpunktion **495**
Perkutane endoskopische Gastrostomie . **151**;
946; 971; 972
Perkutane endoskopische Jejunostomie . 971;
972
Perkutane Ethanolinjektion 546; 550
Permethrin 820; 855; 857
Perniziöse Anämie 45; 49; 603; 815
Pertussis 253; 403; 861; 863
Perzeptionsschwelle 188
Pest 762; 839; 840; 843; 855
Peutz-Jeghers Syndrom 165; 526; 565; 575
PFAPA-Syndrom 744; 751
PFIC *siehe* Progressive familiäre
 intrahepatische Cholestasen
Pfortaderobstruktion **332**
Pfortaderthrombose **332**
Phallotoxin 292
Pharmakovigilanz 263
Phenothiazine 28
Phenylalanin-Hydroxylase 893
Phenylbutyrat 901; 946; 962
Phenylketonurie **894**; 1003
Phosphofruktokinase 908; 913
Phosphorylase-Kinase 908; 914
Photodynamische Therapie 158; 561; 562
Photosensitivität .. 931; 935; 937; 941; 943; 944
Pibrentasvir 261; 264
Pillenadenom *siehe* Leberzelladenome
Pilonidalsinus 117
Pilz-Vergiftungen **292**
Plaques muqueuses 690
Plasmazellen 66; 218; 307; 795
Plasmodien 780–783; 830; 831
Plastikendoprothesen 162

- Plathelminthes (Plattwürmer) 814
 Platypnoe 366
 Pleuraempyem 496; 666; 672; 673; 735
 Pleurapunktion **496**
 Pleurodese 496
 Plummer-Vinson-Syndrom 28
 Pneumatische Dilatation 29; 42; 131; 161
 Pneumatisches Intestinal **125**; 166
 Pneumokokken 314; 316; 861; 863
 Pneumonie **662**
 ambulant erworben 663–667; 714
 Bronchiolitis obliterans 673
 nosokomial 667–669; 733; 734
 Pneumoperitoneum 43; 125; 154
 Pneumothorax 493; 496–498; 1027
 PNPLA3 233
 Polyethylenglykol 120
 Polymyalgia rheumatica 309
 Polyneuropathie 402; 590; 679; 720; 897
 Polypektomie **163**
 Polypen 108
 adenomatöse 165; 167
 Dünndarm- 165
 entzündliche 165
 epitheliale 165
 fibrovaskuläre 39
 Gallenblasen- 463; 557
 hamartomatöse 165; 166
 hyperplastische 165
 Kolon- 165
 Magen- 164
 nicht-epitheliale 166
 Polyposis
 familiäre adenomatöse .. 140; 165; 526; 565;
 575; 577; 1070
 familiäre juvenile 165
 Polyradikulitis 690
 Polyserositis 460; 745; 746
 Porphobilinogen 931; 934; 936; 938; 939
 Porphyria cutanea tarda ... 258; 299; 301; 936
 Porphyria variegata 931; 934; 943
 Porphyrinen **931**
 Portale Hypertension 280; 348–350
 Portosystemischer Bypass 373
 Positronenemissionstomographie . 508; 609;
 616
 Post-Ebola Syndrom 768; 769
 Post-ERCP-Pankreatitis 157; 158
 Postpolypektomie-Syndrom 167
*post transplant lymphoproliferative
 disease* 405; 414
 Postzoster-Neuralgie 625
 Pouchitis 88
 PPAR γ -Agonist
 Thiazolidindione 276
 PPoma 606
 Praziquantel 807; 812; 813; 848; 850; 855
 Prionenerkrankungen **148**; **870**
 Probiotika 59; 93; 282; 376; 378; 978; 994
 Procalcitonin 664; 702; 726; 732; 1033
 Progressive familiäre intrahepatische
 Cholestasen 464–467
 Progressive multifokale
 Leukoenzephalopathie 638
 Progressive Paralyse 690
 Proktokolektomie 87; 165; 577
 Proktoskopie 76; 112; 113; 115
 Prolastin® 305
 Propionazidämie 901; 947; 958
 Propionsäure 946
 Propofol 137; 393; 433; 492; 1039
 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9
 Antikörper 922
 Prostatitis 716; 738
 Proteinurie . 298; 320; 353; 590; 643; 812; 898
 Protonenpumpenhemmer 42; 49; 50; 196; 212;
 355; 371; 377; 392; 608; 995
 Protozoen ... 55; 58; 59; 62; 780; 789; 794; 799
 Pruritus 108; 113; 274; 277; 323; 416; 468; 469;
 820
 PSC9 922
 Pseudodivertikel 93
 Pseudoobstruktion 120; 194
 Pseudoporphyrien 941
 Psittakose 664; 715; 839; 850
 Pubkokozygeale Linie 190
 Pudendus-Schaden 186
 Pudendusneuropathie 121
 Pulmonale Hypertonie 333; 341; 361; 364; 400;
 633; 811; 907
 Pulmonalvenenisolation 42
 Pulsionsdivertikel 32; 93
 Pulsoxymetrie 137; 147; 492; 1031

Sachindex

Punktionen

- Leberpunktion 244; 286; 312; 429; 490
- Peritonealpunktion **495**
- Pleurapunktion **496**
- Thoraxnahe Venen 500–502
- Punktion thoraxnaher Venen 500–502
- Pyrethroide 824; 825
- Pyridoxin 297; 319; 678; 962; 1042

Q

- Q-Fieber 308; 664; 701; 702; 706; 708; 819; 856
- Quantiferontest 307
- Quetschpöparat 837

R

- Radio-Allergo-Adsorbent-Test 67
- Radiofrequenzablation 158; **432**; 482; 546; 550; 551; 611
- Ramucirumab ... 536; 539; 540; 554; 586; 1045
- Ranson Score 207
- RAS-Onkogene 583
- Raubwanzen 796; 825
- Reanimation **1013**
- Rechtsventrikuläre Hypertrophie ... 363; 364
- RECISt-Kriterien 619
- Refeeding-Syndrom 976; 980; 1001; 1003; 1041
- Refluxkrankheit 28; **33**; 36; 196
- Regeneratknotten 328; 330; 344; 436; 444; 483
- Regorafenib 554; 585; 590; 620; 1046
- Regurgitation 27; 32; 33; 36; 976; 1015
- Reiter-Syndrom 59; 716; 842
- Reizdarmsyndrom 120; **122**; 804
- Rektale Compliance 189
- Rektoanaler Inhibitionsreflex 188
- Rektozele 120; 121; 186; 190; 1069
- Rektumkarzinom 109; 121; 575; 591–593
- Rektummanometrie 187
- Rektumschleimhautprolaps .. 61; 112; 120; 121; 191
- Repellent 722; 828; 829
- Respiratorische Alkalose 291; 382
- Reye-Syndrom 284
- Rezeptor-Tyrosinkinase c-KIT 615; 617
- Rhabdomyolyse 913; 946; 951
- Rhodnius* 796
- Ribavirin 261; 263; 264; 267; 271
- Rickettsien 309; 701; 702

- Rifaximin 124; 176; 359; 377
- Rift Valley-Fieber 772; 840
- Romaña-Zeichen 796; 797; 843
- Romanowski-Färbung 792
- Rom III-Kriterien 122; 804
- Ross-River-Fieber 840
- Rotaviren 56; 57; 841; 861; 863
- Rumination 27

S

- Saccharose 180; 907; 913; 1007
- Salmonella enteritidis* 56
- Salmonellensepsis 638
- Sandmücken (*Phlebotomidae*) 789; 827
- Sandy Patches 810
- Sarkoidose 230; 307–309; 327; 673; **686**
- Sarkopenie 967; 1001
- Saure Maltase (α -Glucosidase) 911
- Savary-Bougierung 41; 160
- Schancker 690
- Schatzki-Ring 28; **32**; 1049
- Schistosoma sp.* 809; 832; 833
- Schlafkrankheit 752; 794; 828; 857
- Schmerztherapie **622**
- Schock und Schockformen **1030**
- Schwangerschaftscholestase 318; 323; 468
- Schwangerschaftsfettleber 322; 392; 952
- Schwefelhexafluorid 484
- SCORE 924
- Seattle Kriterien 338
- Sekundärer Hyperaldosteronismus 380
- Selektive interne Radiotherapie 546; 551; 562; 583
- Sengstaken-Blakemore Sonde .. 175; 176; 357; 358
- Sepsis 662; 665; 667; **725**; 739–741; 1032
- Sepsis Landouzy 675
- Seröses Zystadenom 221
- Serumamyloid A 452; 745
- Sexuell übertragbare Krankheiten .. 657; 689
- Shigellenruhr 56
- Sicca-Syndrom 242; 258
- Sichelzellanämie **314**; 752; 1067
- Silibinin 293
- Silymarin 276
- Single-/Doppelballonendoskopie 138
- sinusoidal obstruction syndrome* 287

- Sinus pilonidalis 108; 117
 Sirolimus 408
 Skelettszintigraphie 511; 526; 949
 Skin Snip 834; 838
 Slow-Transit Obstipation 120; 186
 Sodbrennen *siehe* Refluxkrankheit
 SOFA-Score 725; 1032–1034
 Sofosbuvir 263; 264; 410
 Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie 609; 614
 Somatostatinom 61; 604; 606
 Sonde
 nasobiliäre 157
 nasogastral 151
 nasointestinal 151
 Sonden- und Trinknahrungen .. 971; 973; 975
 SONDENSYSTEME
 Perkutane Ernährungssonde 972
 Transnasale Ernährungssonde 972
 Sonderisolierstation 763; 764; 1078
 Sonographie und Punktionen 477
 Sonovue® 484
 Sorafenib 547–549; 552–554
 Spaltlampenuntersuchung 294
 Spannungspneumothorax 43; 1020; 1027; 1030
 Spastische Zerebralparese 916
 Sphingolipidose *siehe* Morbus Gaucher
 Sphinkter-Oddi-Dysfunktion 157
 Sphinkterdefekt 121; 186
 Spider naevi 280; 346; 366
 Spontan bakterielle Peritonitis .. 354; 355; 736
 Spontanheilungsrate 246
 Sporoziten 780
 Spritzenpumpen i. d. Intensivmedizin .. **1036**
 Sprue, einheimische **69**
 Spurenelemente .. 90; 106; 347; 380; 895; 948;
 982
 St.-Louis-Enzephalitis 826
 Ständige Impfkommission 252; 860
 Statine 276; 745; 748; 922; 923; 928
 Stauffer-Syndrom **313**
 Steatorrhoe 64; 83; 106; 216; 565; 606; 994
 Steatosis hepatis 273; 453; 590; 920
 Stechmücken (*Culicidae*) 826
 Stents **159**; 161–163; 175; 562
 Streptomycin 65; 678; 679
 Streptozotocin 612
 Stressinkontinenz 189
 Stromatumore **615**
Strongyloides stercoralis 663; 816; 832; 841; 847
 Stuhlanreicherungsverfahren 832; 837
 Stuhlinkontinenz 62; 121; 189
 Succinyl-CoA 932; 946
 Sunitinib 612; 613; 620; 621
 Supranukleäre Blickparese 896
 Suramin 795; 857
sustained virological response (SVR) 263; 269
 SWOG Studie 532; 533
 Sydney Klassifikation 45
 Synoviabiopsie 722
 Syphilis 333; **689**; 844
Systemic Coronary Risk Evaluation
 (SCORE) 924
 Systemisches inflammatorisches Response
 Syndrom 207; 212; 388; 725; 980
- ## T
- Tabes dorsalis 690
 Tâche noire 701; 705; 844
 Tacrolimus 85; 271; 406; 415; 429
Taenia 815; 832; 837; 1098
 Targeted Molecules **1043**
 TAS-102 585; 586
Treatment as Prevention (TasP) 651
 Taxol Mono-Schema 601
 Telaprevir 261; 264
 Telbivudin 245; 246; 248; 250
 Teleangiektatische fokale noduläre
 Hyperplasie 452; 455
 Temozolomid/Capecitabin-Schema 613
 Tenofovir 245; 246; 250; 395; 411
 Tenofovir-Alafenamid 246; 646; 650
 Teratogenität 263; 954
 Terlipressin 176; 336; 353; 360; 1040
 Tetanus 253; 403; 861; 864; 868
 Tetracyclin ... 705; 717; 734; 823; 848; 941; 943
 Tetrahydrobiopterin 894
 Tetraparese 721; 934
 Thiamin 282; 957; 962
 Thromboembolie 143; 881; 1020; 1026
 Thrombophlebitis 941
 Thrombozytenaggregationshemmer 141; 142;
 492; 882
 Thrombozytopenie 244; 280; 321; 335; 368;
 369; 385; 408; 621; 702; 791; 896; 1032

Sachindex

TIP-Schema 601
TIPSS 336; 340; 358; **384**
TM6SF2 233
TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches
Fiebersyndrom 748
TNM-Klassifikation 507
Todani-Klassifikation 448
Tollwut 755; 839; 868; 869
Toxisches Megakolon 75; 85; 87
Toxoplasmose 634; 1109
Trachom 701; 716; 717; 829; 850
Traktionsdivertikel 32
Transarterielle Chemoembolisation 250; 432;
551; 562; 611
Transferrin-Rezeptor 299; 307
Transferrinsättigung 231; 300–302; 343
Transglutaminase-IgA-Antikörper 71
Transition 946–948
Transjugulärer intrahepatischer portosyste-
mischer Stent Shunt .. 336; 340; 358;
384
Transmissible spongiforme
Enzephalopathien 870
Transsudat 350; 351
Trastuzumab 518; 532; 539; 1045
Trematoden (Saugwürmer) 809; 814
Treponema pallidum
TTPA/TPHA-Test 690
Triatoma 796; 840
Trichinella spiralis 816; 831
Trichuris 816; 832; 837; 1097
Tropenmedizinisches Therapiemanual .. **848**
Tropheryma whipplei 64; 65
Trophozoit 780; 798; 1081
Trypanide 795; 844
Trypanosomen-Schanker 794; 1083
Trypanosomiasis **794**; 844
Tsetsefliege 794; 828; 840; 1095
Tsutsugamushi-Fieber 701; 840; 856
Tube-Feeding-Syndrom 977
Tuberkulin-Hauttest 676
Tuberkulose 307–309; 351; 637; **674**; 752; 966;
1075; 1076
Meldepflicht 676
Isolierungsmaßnahmen 680
Tuberkulose und HIV 675; 680
Tularämie 829; 840; 846; 858

Tumorkachexie 151; 972; 976
Tumorschmerztherapie **622**
Turcot Syndrom 577
Tyramin 68
Tyrosinämie 940

U

Überlaufinkontinenz 189
UICC-Klassifikation 511; 527; 566
Ulcusblutung 52; 177
Ulcuskrankheit **47**
Ulcusprophylaxe 51; 392; 730; 1035
Ureaplasma spp. 711
Urease 45; 184
Urogenitalbilharziose 810
Ursodesoxycholsäure (UDCA) 220; 276; 288;
324; 340; 416; 417; 423; 431; 458; 944
Uveitis 75; 88; 690; 702

V

Valganciclovir 404; 638; 661; 662
Valproat 230; 900; 962; 1040
Varizellen 643; 861; 864
Varizen
Endoskopische Blutstillung 357
Fundus- 174–176; 385
Ösophagus- 174–176; 1062
Primärblutungsprophylaxe 359
Rezidivblutungsprophylaxe 359; 384
Varizenblutung 175; 355–361
Vektorübertragene Erkrankungen 840
Velpatasvir 261; 263; 264; 410
Veno-occlusive Disease ... 287; 329; **337**; 341;
349; 385; 398; 460
Venographie 329
Verbrauchskoagulopathie .. 290; 322; 368; 370
Vergiftungszentrale *siehe* Giftnotrufzentralen
Verruga peruana 701; 706; 828; 840
Verschlussikterus 156; 215; 318; 319
Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) 918
VIPom 61; 606
Virale hämorrhagische Fieber 762; 775
Viread® *siehe* Tenofovir
Virusoid 268
Vitamin
B₁₂ 45; 49; 71; 83; 381; 959; 968; 987
D 76; 83; 106; 218; 381; 419; 643; 987

E 297; 379; 381; 987
 K 282; 323; 369; 379; 968; 987
 Vitamin-K-abhängige
 Gerinnungsfaktoren 368; 369
 Voriconazol 636; 941
 Vosevi® 261; 265
 Voxilaprevir 261; 264

W

Wachstumsretardierung 912–915
 Wanzen 824; 840
 Wassermelonenmagen *siehe* GAVE-Syndrom
 Wasting-Syndrom 151; 633
 Weichteilinfektionen 696; 742; 777
 Wernicke-Enzephalopathie 1003
 Wernicke-Korsakow Syndrom 381; 382
 West-Haven-Kriterien 373; 374
 West-Nil Fieber 759; 826; 840
 Whipple-Operation 218; 569
 Winterbottom-Zeichen 795; 843
 Wolhynisches Fieber 701; 822
Wuchereria *siehe* Mikrofilarien

X

Xanthome 920; 1111; 1112
 XDR-Tuberkulose (*extensive drug resistant Tbc*) 678
 XELIRI 584; 585; 588
 XELOX 520; 538; 582; 584–587
 Xenobiotika 284

Y

Yersinien 57; 59; 74; 309; 714; 858

Z

Zecken .. 702; 719; 722; 762; 771; 818; 840; 849
 Zeckenkarte 722
 Zeckenrückfallfieber 818
 Zeffix® 245
 Zenker-Divertikel 28; 32
 Zentraler Venendruck 208; 392; 498; 503; 731;
 1031
 Zentraler Venenkatheter . 208; 498; 941; 1017;
 1027; 1040; 1041
 Zentralvenöse Zugänge **498**

Zentrilobuläre Hypoxie 279
 Zepatier® 261; 265
 Zerkariendermatitis 810; 811
 Zervixkarzinom 596; 640; 1043
 Zieve-Syndrom 280
 Zika Virus 752; 756; 826; 843
 Zink 76; 106; 218; 282; 297; 378; 381; 382; 968;
 984; 987
 Zöliakie 46; **69**; 90; 182; 988
 Zollinger-Ellison Syndrom . 61; 604; 606; 608
 Zottenatrophie 59; 69; 71; 1041
 Zystadenokarzinom 445–447
 Zystische Läsionen
 Choledochuszysten 557
 Einfache Leberzysten 445
 Hepatobiliäre Zystadenome 446
 Zystadenokarzinome 447
 Echinococcus-Zysten 447
 Zilien-tragende hepatische
 Vorderdarmzyste 447
 Pankreaspseudozysten ... 135; 212; 216; 217;
 223; 224
 Primäres Plattenepithelkarzinom 447
 Lebermetastasen 447
 Biliäre Zysten 448
 Zytomegalie **659**

Autorinnen und Autoren

Die folgenden Autorinnen und Autoren haben bei der Erstellung des Kompendiums mitgewirkt.

Dr. rer. nat. Ute Albrecht

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Ariane Bednarz

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Mila Beyer

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Hans H. Bock

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Johannes G. Bode

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Oliver Böhmer

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Stefan Boxnick

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Priv.-Doz. Dr. med. Markus Donner

Gastroenterologie Brugg
Fröhlichstr. 5
5200 Brugg
Schweiz

Yannik Eggers

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Torsten Feldt

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Sandra Filke

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. André Fuchs

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Dirk Graf

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Dieter Häussinger

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. rer. nat. Martha Holtfreter

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Falk Hüttig

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Björn Jensen

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Verena Keitel

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Silke Leonhardt

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Petra May

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. rer. nat. Heinz Mehlhorn

Universität Düsseldorf
Parasitologie
Universitätsstr. 1
40225 Düsseldorf

Dr. med. Alexis Müller-Marbach

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Irmela Müller-Stöver

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Hans Martin Orth

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Franziska Ruhland

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. David Santosa

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf