Medizinische Klinik II
Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie und Pneumologie - Bereich Gastroenterologie und Hepatologie

Gastroenterologie-Skript

für Studierende im 7. und 8. Semester Humanmedizin

mit ausgewählten Krankheitsbildern als Begleitmaterial zum Blockpraktikum

zur Verfügung gestellt von den Ärztinnen und Ärzten
der Gastroenterologie-Hepatologie

Rückfragen an:
Florian van Bömmel
florian.vanboemmel@medizin.uni-leipzig.de
Lehrbeauftragter der Klinik

Inhalt

Untersuchung des Abdomens 4
Ösophagus 6
Refluxösophagitis 6
Behinderung der Ösophaguspassage 6
Motilitätsstörungen des Ösophagus 6
Magen, Duodenum 7
Gastritiden 7
Ulkuskrankheit 7
Zöliakie (einheimische Sprue) 9
Laktoseintoleranz 9
Darm 11
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen 11
Funktionelle Darmerkrankungen 15
Pankreas 15
Pankreatitis 16
Akute Pankreatitis und akuter Schub der chronischen Pankreatitis 16
Chronische Pankreatitis 18
Leber 20
Alkoholische Lebererkrankungen 20
Alkoholische Steatohepatitis (ASH) 20
Akute Alkoholhepatitis (AAH) 20
Fettlebererkrankungen: „Steatotic liver disease (SLD); „metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease“ (MASLD), Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) 21
Autoimmune Lebererkrankungen 26
Vaskuläre Lebererkrankungen 26
Differentialdiagnose des Ikterus 29
Diagnose und Komplikationen der Leberzirrhose 29
Diagnose der Leberzirrhose 29
Komplikationen der Leberzirrhose 31
Speicherkrankheiten der Leber 34
Alpha1-Proteaseinhibitormangel (Alpha1-Antitrypsinmangel) 35
Gallenwege und Gallenblase 36

(Florian van Bömmel) 36
Erkrankungen der Gallenwege 36
Abb.2: Diagnose der PBC bzw. der PSC (Strassburg C, et al. Z. Gastroenterol 2017[14]) 36
Gallenwege und Gallenblase 37
Erkrankungen der Gallenwege 37
Abb.2: Diagnose der PBC bzw. der PSC (Strassburg C, et al. Z. Gastroenterol 2017[14]) 38
Gallensteine 39
Gastrointestinale Tumoren 41
Tumoren des Gastrointestinaltrakts 41
Ösophaguskarzinom 42
Exkurs: Barrett-Ösophagus 43
Magenkarzinom 44
MALT-Lymphom 45
Kolorektales Karzinom (KRK) 45
Tumoren des Pankreas 47
Zystische Neoplasien im Pankreas 47
Pankreaskarzinom 47
Tumoren der Leber 49
Hepatozelluläres Karzinom (HCC) 49
CHolangiozelluläre Karzinome 51
Gastroenterologische Spezialdiagnostik 52
Verfahren 52
Leberpunktion, Tumorpunktion 54
Notfallindikation: gastrointestinale Blutung 54
Endoskopie bei Gerinnungsstörungen 55
Hygiene bei infektiösen Patienten 55
Empfohlene Literatur 56

Untersuchung des Abdomens

(Romy Winkler, Eva Messer)

Situation	- Patient in Rückenlage - Arme neben dem Körper, Beine lang - Untersuchung von rechter Seite - Vor Untersuchung nach Schmerzen und ggf. Lokalisation fragen
Material	Stethoskop
1. Anamnese	**Allgemein:** - Medizinische Vorgeschichte - Familien- und Sozialanamnese - Genussmittelanamnese **Symptomorientiert und fachspezifisch:** - Schmerzanamnese (parietal vs. viszeral) - B-Symptomatik - Vegetative Anamnese
2. Inspektion	- Form (Adipositas, Raumforderungen) - Behaarung (Bauchglatze?) - Mgl. Leberhautzeichen, Narben, Wunden - Hernien, Pulsationen etc.
3. Auskultation - Über allen 4 Quadranten - Mind. 1 min bei fehlenden Darmgeräuschen (DG)	**Physiologisch**: - Lebhafte DG über allen 4 Quadranten **Pathologisch**: - „Totenstille“ (keine DG für mind. 3 min): paralytischer Ileus - Hochfrequent: mechanischer Ileus
Speziell: Leber → Kratzauskultation zur Bestimmung der Lebergrenzen	Stethoskop auf Xiphoid, mit dem Finger analog entlang der MCL kratzen ➔ Bessere Fortleitung des Geräusches über Lebergewebe
4. Perkussion - Erst locker die Bauchdecke beklopfen - Anschließend indirekte Perkussion über allen 4 Quadranten	**Physiologisch**: - Tympanischer Klopfschall (KS) **Pathologisch**: - Meteoristischer KS: Luftgefüllte Darmschlingen - Gedämpfter KS: Flüssigkeit → Aszites → Undulationsphänomen: Eine Hand hält eine Seite des Abdomens, die Fingerkuppen der anderen Hand klopfen auf die Gegenseite der Bauchwand → wandernde Welle bei Aszites - Schmerz
Speziell: Leber → Perkussion zur Bestimmung der Lebergrenzen	**Perkussion in MCL** ➔ Vom rechten UB nach kranial ➔ Von kranial nach kaudal

5. Palpation - Beginn immer in schmerzfreien Bereichen! - Jederzeit Blickkontakt mit Patient halten. - Zuerst oberflächliche, dann tiefe Palpation	**Physiologisch**: - Weich, schmerzfrei **Pathologisch**: - Schmerzen - Resistenzen (bei vergrößerten Organen/Tumoren) - Abwehrspannung (lokal vs. diffus, willkürlich vs. unwillkürlich)
Speziell: Leber	**Palpation mit beiden Händen** - Start im rechten Unterbauch - Atemkommando: ➔ Exspiration: Abdomen tief eindrücken ➔ Inspiration: Leberrand tasten ➔ Langsam nach kranial wandern, bis Leber tastbar ist **Physiologisch**: - Leberrand 1-2 Querfinger unter Rippenbogen **Pathologisch**: - Schmerzen ➔ Abbruch Inspiration bei Schmerzen: Murphy-Zeichen (Hinweis auf Cholezystitis) ➔ Ikterus mit schmerzloser prallelastischer Gallenblase: Courvoisier-Zeichen (Hinweis auf Gallengangsverschluss) - Vergrößerte Leber - Abgerundeter Leberrand, derbe/höckrige Oberfläche
Speziell: Milz	- Mit der linken Hand die linke Flanke von dorsal anheben - Mit der rechten Hand palpieren **Physiologisch**: Milz apalpabel **Pathologisch**: Milz palpabel, schmerzhaft
Speziell: Niere	- Klopfuntersuchung beider Flanken in sitzender Position **Pathologisch**: Klopfschmerz

Quellen:

- Begleitheft zum Untersuchungskurs der Medizinischen Fakultät Universität Leipzig 2016
- Pjontek, R. et al. (2016). Heidelberger Standarduntersuchung (3. Auflage). HeiCuMed Verlag.

Ösophagus

(Jan Tuennemann)

Refluxösophagitis

„Volkskrankheit“ als Folge einer verminderten Funktion des unteren Ösophagussphinkters:

Klinik: Sodbrennen, saures Aufstoßen, retrosternales Brennen

Komplikationen: erosive Ösophagitis mit Blutverlust, Ulkus, Striktur

Langzeitfolge: Barrett-Ösophagus (intestinale Metaplasie der Ösophagusschleimhaut (Präkanzerose für das Adenokarzinom des Ösophagus)

Diagnostik: ÖGD, evtl. pH-Metrie

Therapie: Protonenpumpenhemmer (PPI); bei Komplikationen/Therapieversagen laparoskopische Fundoplicatio

Behinderung der Ösophaguspassage

Tumor, Fremdkörper, Ösophagusring, stattgehabte Verätzungen mit nachfolgender Striktur

Motilitätsstörungen des Ösophagus

Achalasie

Durch Degeneration des Plexus myentericus keine Relaxation des unteren Ösophagussphinkters möglich; Folge: Dysphagie und im Verlauf zunehmende Dilatation der davor geschalteten Ösophagusabschnitte;

Diagnostik: typisch: Rö-Breischluck mit „Sektglas-Phänomen“, Ösophagusmanometrie, ÖGD

Therapie: pneumatische Dilatation, Operation (distale Myotomie mit Fundoplicatio)

Nussknackerösophagus (hyperkontraktiler Ösophagus)

Diffuse Motilitätsstörung; Folge: retrosternale Schmerzen; Diagnostik: Ösophagusmanometrie, ÖGD

Eosinophile Ösophagitis

Chronisch-entzündlich, „Asthma der Speiseröhre“, häufig junge Männer, pergamentartige Vernarbung und Verengung des Ösophagus, Furchen/Rillen, ringförmige Einschnürungen; Folge Behinderung der Ösophaguspassage, oft akute Bolusobstruktion.

Magen, Duodenum

(Jan Tuennemann)

Gastritiden

Typ-A-Gastritis

Autoimmun: durch chronische Helicobacter (H.)-pylori-Infektion; intestinale Metaplasie, Untergang der Belegzellen (= Parietalzellen) des Magens (keine Säure, kein „Intrinsic Factor“), gilt als Präkanzerose. Nur an den Intrinsic Factor gebundenes Vitamin B_{12} kann im distalen Ileum resorbiert werden, bei Vitamin-B_{12}-Mangel können entstehen:

a) Perniziöse Anämie (megaloblastäre Anämie, MCV hoch), auch Thrombo- und Leukopenie (nach parenteraler Vitamin-B_{12}-Gabe reversibel) bzw.

b) Funikuläre Spinalerkrankung (nicht reversibel)

Therapie: parenterale Vitamin-B_{12}-Substitution, bei H.-pylori-Infektion: Eradikation (s.u.).

Typ-B-Gastritis

Durch H. pylori, akute, ggf. erosive Gastritis

Therapie: H.-pylori-Eradikation (s.u.).

Typ-C-Gastritis

Chemisch induziert, z.B. durch hochprozentigen Alkohol, NSAR, Gallereflux.

Therapie: Protonenpumpenhemmer (PPI).

Ulkuskrankheit

Ulkus ventriculi

Ursachen: a) H.-pylori-Infektion, b) NSAR (machen häufig keine Bauchschmerzen; Klinik: Unwohlsein, Eisenmangelanämie) (DD Malignom!).

Ulkus duodeni

Ursache: fast immer H.-pylori-Infektion.

Therapie: Eradikation des H. pylori (s.u.).

H.-pylori-assoziierte Erkrankungen

Etwa 50% der Weltbevölkerung sind mit H. pylori infiziert (abnehmend mit höherem sozioökonomischem Status; insgesamt abnehmend).

Die chronische Entzündung kann folgende Erkrankungen auslösen:

Ulkus duodeni, Ulcus ventriculi, MALT-Lymphom, Magenkarzinom (laut epidemiologischen Studien ohne Helicobacter pylori kein Magenkarzinom; aber: nur ein Bruchteil der H.-pylori-positiven Patienten bekommt ein Magen-Ca.).

Nachweis von H. pylori: Um im sauren Milieu des Magens überleben zu können, muss der H. pylori sich im Magenschleim eine „ökologische Nische" schaffen. Mit Hilfe der Urease wird Harnstoff in Ammoniak und CO_2 gespalten. Ammoniak reagiert mit Wasser zu einem Ammoniumion und Hydroxidion. Folge: Die Säure wird abgepuffert und der pH-Wert steigt.

Nachweisverfahren (invasiv/nicht-invasiv; CAVE: Verfälschung durch Vortherapie mit PPI/Antibiotika):

- Urease-Schnelltest: Magen-Biopsat wird auf einen Nährboden mit Harnstoff und einem pH-Indikator gegeben. Der Umsatz des Harnstoffs führt zur Alkalisierung, was durch den Indikator angezeigt wird (Ablesen nach 24 h, ggf. falsch-negativ nach Vorbehandlung mit PPI)
- C_{13}-Atemtest: C_{13}-markierter Harnstoff wird oral verabreicht (z.B. in Orangensaft). Vor und 30 min nach Aufnahme wird C_{13}-markiertes Kohlendioxid in der Ausatemluft gemessen. Ein Anstieg weist Urease-Aktivität im Magen und damit H. pylori nach (ggf. falsch-positiv durch Zigarettenrauch [viel C_{13}], ggf. falsch-negativ nach Vorbehandlung mit PPI)
- Untersuchung von Bioptaten: Histologie (HE, Giemsa oder Silberfärbung) Kultur oder PCR
- Stuhlantigentest auf Basis monoklonaler Antikörper
- Das serologische Nachweisverfahren ist im Alltag nicht sinnvoll.

Therapie der H.-pylori-Infektion

In der Erstlinientherapie sollte bevorzugt eine Bismuth-haltige Quadrupeltherapie für mindestens 10 Tage eingesetzt werden.

Die Zweitlinientherapie soll, unter Berücksichtigung einer vorliegenden Resistenztestung, mit einer Standard-Tripel-Therapie („Französisch/Italienisch") oder einer Fluorochinolon-haltigen Tripel-Therapie über 14 Tage erfolgen.

Nach einmaligem Therapieversagen sollte, nach zweimaligem Therapieversagen soll eine Resistenztestung des H. pylori erfolgen (Kultur des Magenbioptats).

- Bismuth-Quadrupeltherapie:
  - PPI-Standarddosis (z.B. Omeprazol 20 mg) 1 – 0 – 1
  - Bismuth-Kaliumsalz 140 mg 1 – 1 – 1 – 1
  - Tetracyclin 125 mg 1 – 1 – 1 – 1
  - Metronidazol 125 mg 1 – 1 – 1 – 1 über 10 Tage
    (z.B. fixe Kombination Pylera®+Omeprazol 20 mg)
- Standard Tripeltherapie (französisch):
  - PPI-Standardosis 1 – 0 – 1
  - Clarithromycin 500 mg 1 – 0 – 1
  - Amoxicillin 1 g 1 – 0 – 1 über 7 – 14 Tage
- Standard-Tripeltherapie (italienisch):

  - PPI-Standarddosis 1 – 0 – 1
  - Clarithromycin 500 mg 1 – 0 – 1
  - Metronidazol 400-500mg (statt Amoxicillin) 1 – 0 – 1 über 7 - 14 Tage
    (z.B. bei Penicillinallergie)

- Fluorochinolontherapie:
  - PPI-Standarddosis 1 – 0 – 1
  - Levofloxacin 500 mg *oder* Moxifloxacin 400 mg 1 – 0 – 1
  - Amoxicillin1 g 1 – 0 – 1
    (bei Penicillinunverträglichkeit: Rifabutin 150 mg)
- Kombinierte („konkomittierende") Vierfachtherapie:
  - PPI-Standarddosis 1 – 0 – 1
  - Clarithromycin 500 mg 1 – 0 – 1
  - Amoxicillin 1 g 1 – 0 – 1
  - *und* Metronidazol 400-500 mg 1 – 0 – 1 über 7 Tage

Einnahmeregime genau einhalten. Problem der zunehmenden Clarithromycin-Resistenzen (in Deutschland ca. 11%; zunehmend, Resistenzraten > 20% vor allem in süd- und osteuropäischen Ländern). Ist eine Kontrollendoskopie (ohnehin erforderlich z.B. bei kompliziertem Ulkus duodeni und Ulkus ventriculi) nicht erforderlich, soll die Eradikationskontrolle durch einen 13C-Harnstoff-Atemtest oder einen Stuhlantigen-Test basierend auf monoklonalen Antikörpern erfolgen. Abstand zur Eradikation (Antibiotika, PPI) mind. 4 Wochen.

Zöliakie (einheimische Sprue)

Autoimmunkrankheit, ausgelöst durch das Getreideeiweiß Gliadin; Antikörper gegen Transglutaminase, Endomysium und Gliadin mit Kreuzreaktivität gegenüber Dünndarmstrukturen.

Folge: Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie, Funktionsverlust der Dünndarmschleimhaut.

Nachweis: Histologie; Nachweis von Transglutaminase-IgA-Antikörper im Serum (Sensitivität und Spezifität 98; CAVE: falsch-negative Befunde bei IgA-Mangel!).

Symptomatik: Bauchschmerzen, Malabsorption, Diarrhoe, auch Verstopfung möglich; Eisenmangelanämie; erhöhtes Risiko von intestinalen T-Zell-Lymphomen (durch chr. immunologische Reaktion).

Therapie: Vermeiden Gliadin-haltiger Nahrung (Weizen).

Laktoseintoleranz

Ätiologie: Unverträglichkeit von Milchzucker durch Mangel an Laktase in der Dünndarmwand. Milchzucker kann nicht gespalten werden, wird ins Colon transportiert und dort vergoren (Bildung von CO_2, H_2 und Milchsäure). Entweder primär oder sekundär infolge einer Dünndarmerkrankung (z.B. M. Crohn).

Häufigkeit: ca. 10% der Mitteleuropäer, in Afrika bis zu 100% der Bevölkerung.

Symptome: krampfartige Abdominalbeschwerden, Flatulenz, Durchfall, stark unterschiedliche Schwere.

Nachweis: H_2-Atemtest: nach Ingestion von Laktose Anstieg von H_2 in der Atemluft (durch Darmbakterien aus der Laktose gebildet).

Therapie: Meiden von Milchzucker, unvergorener Milch (Joghurt) oder Laktase-Kapseln.

Fragen

1. Wie kann man Helicobacter pylori nachweisen?
2. Welche Folgeerkrankungen einer Helicobacter pylori-Infektion kennen Sie?
3. Ursache der Sprue?
4. Wie wird eine Refluxösophagitis behandelt?

Darm

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

(Babett Holler)

Morbus Crohn

Transmurale Entzündung des gesamten Gastrointestinaltrakts (Lippe bis After) mit diskontinuierlichem, segmentalem Befall (terminales Ileum und Kolon am häufigsten befallen).

Inzidenz: 5,2/100.000 Einwohner in Deutschland.

Ätiologie und Pathogenese: nicht vollständig geklärt.

Genetische Prädisposition: Mutationen im NOD2-Gen (CARD15) auf Chromosom16, weitere Gene, Homozygotie bzw. kombinierte Heterozygotie mit bis zu 100-fachem Risiko für Morbus Crohn.

Pathomechanismus: Aktivierung von TH1-Lymphozyten der Darmwand mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zellschädigung.

Klinische Symptome: abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Fieber, Erbrechen, druckschmerzhafte abdominelle Resistenz, Stomatitis aphthosa, Fisteln, Abszesse.

Extraintestinale Manifestationen: Arthritiden/Arthralgien, Uveitis/Episkleritis, Erythema nodosum/Pyoderma gangraenosum.

Komplikationen: Ileus (Stenosen), Sepsis (Fisteln und Abszesse), Kurzdarmsyndrom, Kolonkarzinom (4-fach erhöhtes Risiko bei Kolonbefall).

Diagnostik: Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Entnahme von Biopsiematerial bei der Endoskopie.

Labor: CRP, Blutbild, Gesamteiweiß, Albumin, Eisen, Vitamin B_{12}, Folsäure, Calprotectin im Stuhl (zytoplasmatisches Leukozytenprotein), Autoantikörper (ohne diagnostische und therapeutische Konsequenz).

Mikrobiologische Stuhluntersuchung: infektiöse Enteritiden können das klinische Bild eines Morbus Crohn imitieren).

Endoskopie: Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien.

makroskopisch: diskontinuierlicher Befall, aphthöse Läsionen, scharfbegrenzte landkartenartige Ulzera, fissurale Ulzera, Pflastersteinrelief.

mikroskopisch: diskontinuierliche Störung der Kryptenarchitektur mit Infiltration der Mukosa durch Lymphozyten und Plasmazellen, epitheloidzellige Granulome nur in 40% der Fälle nachweisbar (DD: Yersinien, Tuberkulose).

Ösophagogastroduodenoskopie: Primärdiagnostik zur Ausbreitungsabklärung.

Abdominelle und endorektale Sonografie(erfahrene Untersucher nötig): Entzündung des Darms (Darmwandverdickung, erhöhter Blutfluss) Fisteln, Abszesse, Stenosen.

Röntgen-Abdomen: Perforation, Ileus.

Dünndarmdoppelkontrastuntersuchung nach Sellink/Enteroklysma vorzugsweise in Kombination mit MRT: Nachweis von Dünndarmbefall, gute Darstellung von Fisteln, Stenosen, Abszessen und vergrößerten Lymphknoten.

Kapselendoskopie:nur bei Crohn-Verdacht ohne endoskopischen oder bioptischen Nachweis, Erkennung kleiner Crohn-typischer Läsionen im Dünndarm.

MRT des Beckens: rektale Fisteln und Abszesse.

Klassifikation: Akuter Schub leichter, mäßiggradiger und schwerer Ausprägung (Klinik und Labor).

Chronisch-aktiver Verlauf, persistierende oder rezidivierende Symptomatik über 6 Monate

- steroidabhängig:Steroide innerhalb von 4 Monaten nach Start nicht vollständig auszuschleichen oder Rezidiv innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung
- steroidrefraktär: aktive Erkrankung trotz systemischer Steroidtherapie (mind. 0,75mg/kgKG/d) über mindestens 4 Wochen

„**C**rohn`s **D**isease**A**ctivity **I**ndex“ (CDAI) und Wien-Klassifikation: Einsatz in klinischen Studien zur Charakterisierung der Krankheitsaktivität.

Therapie: Bei reiner Colitis und leicht- bis mäßiggradigem Schub Sulfasalazin, bei ileozökalem Befall Budesonid (= topisches Steroid mit First-Pass-Effekt in der Leber).

Schwerer Schub (oder Versagen der o.g. Therapie oder proximaler Befall): Prednisolonäquivalent ca. 60mg/Tag bzw. 1mg/kg KG (sowohl Initialtherapie als auch Ausschleichregime sehr unterschiedlich auf einzelnen Patienten angepasst) + Vitamin D zur Steroidosteoporose-Prophylaxe.

Chronisch-aktiver Verlauf, steroidabhängiger oder steroidrefraktärer Verlauf:

- Azathioprin/6-Mercaptopurin 2,5mg/kg KG/ 1,5mg/kg KG (3–6 Monate bis volle Wirksamkeit)
- Methotrexat 25mg i.m./Woche für 16 Wochen dann 15mg i.m., s.c. oder oral /Woche + 5mg Folsäure/Woche
- Vedolizumab (darmselektiver Integrin-Antagonist) 300mg als Kurzinfusion i.v. nach der Induktionstherapie alle 4–8 Wochen
- Anti-TNF-alpha-Antikörper:
  - Infliximab 5 mg/kg KG i.v. nach Induktionstherapie alle 6–8 Wochen
  - Adalumimab 40 mg s.c. nach Induktionstherapie aller 1–2 Wochen u.a.
  - Anti-TNF-alpha-Antikörper können schwere Nebenwirkungen haben, (Exazerbation schwerer Infektionserkrankungen mit letalen Verläufen, Tuberkulose, hepatosplenale T-Zell-Lymphome).
- Ustekinumab (humaner monoklonaler Antikörper gegen IL12/23) gewichtsadaptiert als Kurzinfusion i.v., nach 8 Wochen 90 mg s.c, dann alle 8-12 Wochen 90 mg s.c.

Remissionserhaltung:
5-ASA nur bei chirurgisch induzierter Remission (Resektion des terminalen Ileums)
Azathioprin/6-Mercaptopurin bei häufigen Rezidiven (>2/Jahr) mind. über 4 Jahre.

Nikotinabstinenz bei Rauchern zeigt gleiche Wirksamkeit wie medikamentöse Therapie!

Fisteltherapie:

- Antibiotika, z.B. Metronidazol, Ciprofloxacin über mehrere Wochen (CAVE: Toxizität Metronidazol) hohe Rezidivrate nach Absetzen
- Azathioprin/6-Mercaptopurin, Anti-TNF-α-Antikörper

- chirurgische Therapie (möglichst immer mit medikamentöser Therapie kombinieren)

Chirurgische Therapie:
Prinzip der darmerhaltenden „Minimalchirurgie“, doppelläufiges Schutzileostoma.
Indikationen: Subileus/Ileus bei Stenosen ohne entzündliche Aktivität, retroperitoneale blindendende Fisteln, enterovesikale Fisteln, Kurzdarmsyndrom bei interenterischen oder proximalen enterokutanen Fisteln, nicht interventionell drainierbareAbszesse.

Colitis ulcerosa

Chronische Entzündung der Mukosa und Submukosa des Kolons mit Beginn im Rektum und kontinuierlicher Ausbreitung nach proximal.

Inzidenz: 6/100.000 in Deutschland.

Ätiologie und Pathogenese: Nicht vollständig geklärt, gestörte Barrierefunktion des intestinalen Epithels, Aktivierung von TH_2-Lymphozyten der Darmwand mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zellschädigung.

Klinische Symptome: blutig-schleimige Diarrhoe, Stuhldrang, Tenesmen, Fieber, Gewichtsverlust,
Extraintestinale Manifestationen (seltener als bei Morbus Crohn): seronegative Spondylarthropathien (häufig HLA-B27 positiv), primär sklerosierende Cholangitis.
Komplikationen: toxisches Megakolon, Perforation, massive Blutung, Kolonkarzinom (linksseitige Kolitis 2,8-fach, Pankolitis 14,8-fach erhöhtes Risiko, bei Kombination mit PSC weitere Risikoerhöhung).

Diagnostik: Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Entnahme von Biopsiematerial bei der Endoskopie.
Labor: CRP, BB, Gamma-GT, AP, Calprotectin im Stuhl, mikrobiolog. Stuhluntersuchung, CMV-Diagnostik.
Endoskopie: Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien (bei Initialdiagnostik und zur Karzinomprophylaxe als Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien nach 6 bis 8-jährigem Verlauf je nach Risikostratifizierung jährlich bei hohem Risiko, alle 2-3Jahre bei intermediärem Risiko alle 2-3 Jahre, bei geringem Risiko alle 4Jahre):
Makroskopisch: gerötete ödematöse Schleimhaut, verminderte Gefäßzeichnung, Kontaktblutungen, kleine Ulzerationen mit Fibrinbelägen, im chronischen Stadium Pseudopolypen (Schleimhautinseln zwischen atrophen Bereichen), vom Rektum kontinuierliche Ausbreitung mit nach proximal abnehmender Entzündungsaktivität, gelegentlich Backwash-Ileitis, selten distale Ausbreitung bis zum After.
Mikroskopisch: Kryptenabszesse, Störung der Kryptenarchitektur und Kryptenatrophie, Infiltration der Mukosa durch Plasmazellen und Lymphozyten, Muzinverlust.
Röntgen-Abdomen: Haustrenschwund (Fahrradschlauchphänomen), toxisches Megakolon (Kolondurchmesser>6cm), Perforation.

Klassifikation:
- akuter Schub leichter, mäßiggradiger und schwerer Ausprägung (Klinik und Labor)
- distale Colitis: Entzündung bis zur linken Flexur
- ausgedehnte Colitis/Pancolitis: Entzündung über die linke Flexur hinausreichend bzw. das gesamte Kolon betreffend
- fulminanter Schub: häufige blutige Diarrhoe, Fieber >38,5°C, Tachykardie, Anämie, reduzierter Allgemeinzustand, evtl. toxisches Megakolon oder akute untere GI-Blutung

- chronisch-aktiver Verlauf: Persistenz der Symptome trotz adäquater Therapie ohne Erreichen einer dauerhaften Remission
- steroidabhängig
- steroidrefraktär

Schweregradindizes: in klinischen Studien Verwendung klinischer (**C**olitis **A**ctivity **I**ndex [CAI]) und endoskopischer Indizes (Mayo-Score).

Therapie:

Distale Colitis:

- leicht- bis mäßiggradiger Schub: topische Aminosalizylate(Zäpfchen, Klysmen, Schäume) bei Befall bis zur linken Flexur in Kombination mit oralem 5-ASA
- bei Nichtansprechen Kombination mit topischen Steroiden rektal
- schwerer Schub: Kombination systemischer Steroide mit topischer Anwendung von 5-ASA.

Ausgedehnte Colitis / Pancolitis:

- leicht- bis mäßiggradigerSchub: oral Aminosalizylate (3–4,8g/Tag)
- schwerer Schub: oral systemische Steroide evtl. in Kombination mit oral 5-ASA
- Fulminanter Schub: Intravenös systemische Steroide (zusätzliche Gabe von 5-ASA nicht sinnvoll)
- Bei Nichtansprechen additiv Cyclosporin i.v. (nach Wirkspiegel!) oder Infliximab
- Bei klinischem Ansprechen Oralisierung der Medikation und Beginn mit Azathioprin zur Erhaltungstherapie (Cyclosporin nach 3–6 Monaten Ausschleichen) während der 3-fach Immunsuppression Pneumocystits-jiroveci-Prophylaxe.

Weitere Therapiealternativen stellen TNF-Alpha-Antikörper (Infliximab, Adalimumab, Golimumab), der darmselektive Integrin-Antagonist Vedolizumab, Ustekinumab (humaner monoklonaler Antikörper gegen IL12/23) und die orale JAK-Inhibitoren Filgotinib, Upadacitinib und Tofacitinib dar.

Chronisch-aktiver Verlauf: bei distaler Colitis längerfristige rektale Gabe von topischen Steroiden möglich; sonst Azathioprin/6-Mercaptopurin (3–5Jahre), TNF-Alpha-AK, Vedolizumab, Ustekinumab , Filgotinib, Upadacitinib Tofacitinib, Tacrolimus, im Einzelfall: Leukozytenapharese, Kolektomie.

Remissionserhaltung: Mittel der 1.Wahl Aminosalizylate oral 1,5g/d, distale Colitis rektal 1g/d mindestens über 2 Jahre (senkt auch das Risiko für die Entstehung eines Kolonkarzinoms).
Bei 5-ASA Unverträglichkeit E.coli Nissle, evtl. Azathioprin/6-Mercaptopurin.

Chirurgische Therapie: Standardverfahren Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch und passagerem doppelläufigem protektivem Ileostoma → nach 2 Jahren 30% Pouchitis.

Alternativ: Koloproktektomie mit definitivem Stoma.

Notfall-OP: freie oder gedeckte Perforation, lebensbedrohliche Blutung.

Dringliche OP: therapierefraktärer fulminanter Schub (toxisches Megakolon).

Elektive OP: schwerer Krankheitsverlauf trotz immunsuppressiver Therapie.

Fragen:

1. Welches sind die typischen klinischen Zeichen eines M. Crohn?
2. Was sind die wichtigsten Differentialdiagnosen bei Symptomen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung?

3. Wodurch wird eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung gesichert?
4. Was ist ein wichtiges Unterscheidungskriterium zum Reizdarmsyndrom?
5. Wie erfolgt die Basistherapie einer CED?
   Wie häufig sollte bei Colitis ulcerosa mit geringem Risiko zur Karzinomprophylaxe koloskopiert werden?

Funktionelle Darmerkrankungen

(Martin Hecker)

Allgemeines: Funktionelle Störungen sind symptomatisch definierte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Hierzu zählen das Reizdarmsyndrom (IBS = irritable bowel syndrome), die funktionelle Dyspepsie, der Anismus und die Dysfunktion des Sphinkter Oddi (SOD). Ursache der Beschwerden sind möglicherweise eine veränderte Sensitivität (viszerale Hypersensitivität) der betroffenen Abschnitte des GI-Traktes, eine gestörte Motilität sowie vermutlich entzündliche oder postentzündliche Prozesse.

Symptomatik: Chronische, in ihrem Charakter und Intensität häufig wechselnde Beschwerden. Diese sind häufig und machen über 10% des allgemeinmedizinischen Krankenguts aus. Die Symptome werden oft durch Angst vor schwerwiegenderen Erkrankungen verstärkt (Karzinophobie). Die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist stark beeinträchtigt.

Diagnose: Das Problem besteht darin, den Symptomkomplex von definierten gastrointestinalen Erkrankungen, wie z.B. Malignome, Laktoseintoleranz, Zöliakie, CED, Gastritis, Reflux, symptomatische Gallensteine, abzugrenzen. Die Diagnosestellung sollte anhand der Symptome erfolgen. Aufwendige Diagnostik ist bei typischen Patienten ohne Warnsignale (entzündliche Aktivität, Gewichtsverlust, B-Symptomatik, therapierefraktäre Diarrhoe auch nachts, akutes Auftreten bzw. akute Änderung von Symptomen, Alter >35–40 bei Erstmanifestation, Laborveränderungen, sehr starke und nicht behandelbare Beschwerden, Anämie, Gewichtsabnahme, Blut im Stuhl) nicht erforderlich. Es genügen die Anamnese und Untersuchung, Differenzialblutbild, Hämoccult-Test, CRP, AP, GGT, ALT, AST, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, TSH, Na, K, Fe, Transferrin und Ferritin, Stuhluntersuchung auf Wurmeier und pathogene Keime. Sind Warnsignale jedoch vorhanden, ist eine intensive Diagnostik obligat.

Therapie: Grundsätzlich stehen nur symptomorientierte Therapieansätze zur Verfügung. Bei V.a. IBS erfolgt je nach prädominantem Symptom (Bauchschmerzen, Durchfall, Obstipation) eine symptomorientierte Therapie. Wichtig ist, den Patienten die Angst vor schwerwiegenden Erkrankungen zu nehmen, gleichzeitig aber die Beschwerden zu respektieren. Da gehäuft depressive Erkrankungen auftreten, muss dennoch frühzeitig über eine entsprechende Therapie nachgedacht werden.

Pankreas

(Max Tatschner)

Pankreatitis

Formen: akut und chronisch

Der Pankreatitis liegt eine Selbstverdauung (Autodigestion) durch zu frühe und lokale Aktivierung organeigener Verdauungsenzyme zu Grunde, wie z. B. durch Trypsinogen oder Phospholipase, welcher in der Regel eine Schädigung des Pankreas vorausgegangen ist (s.u.).

Die akute Pankreatitis ist eine einmalig auftretende (meist sterile) Entzündungsepisode. Treten mehrfache Schübe der Pankreatitis auf, spricht man zunächst von akut-rezidivierender Pankreatitis. Bei der chronischen Pankreatitis hingegen finden sich morphologische Zeichen der Organveränderung wie Verkalkungen und Gangunregelmäßigkeiten.

Sonderformen sind: akut-rezidivierende Pankreatitis (mehrfache Schübe einer akuten Pankreatitis in kurzem Zeitraum) und akuter Schub einer chronischen Pankreatitis (Zeichen einer akuten Pankreatitis mit gleichzeitigen morphologischen Kriterien einer chronischen Pankreatitis)

Die Symptomatik, die klinischen Befunde, die Diagnostik und Therapie bei akuter Pankreatitis und beim akuten Schub der chronischen Pankreatitis unterscheiden sich nahezu nicht, so dass diese beiden Erkrankungen gemeinsam besprochen werden.

Akute Pankreatitis und akuter Schub der chronischen Pankreatitis

Ursachen der akuten Pankreatitis:

- biliär (häufigste Ursache, ca. 45 %): Obstruktion, Stenose oder Verschluss des D. choledochus durch Choledocholithiasis , Tumoren, Parasiten
- alkohol-toxisch (zweithäufigste Ursache, ca. 35 %): Alkoholabusus
- seltene Ursachen:
    - medikamentös-toxisch: Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin), Zytostatika (L-Asparaginase), Oestrogene, Antibiotika, Virostatika, Furosemid, Antikonvulsiva und zahlreiche weitere
    - Metabolisch: Hypertriglyceridämie, Hyperkalzämie (häufig im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus)
    - Iatrogen: Post-ERCP-Pankreatitis (ca. in 10 % nach ERCP), nach abdominellen Operationen
    - Traumatisch: nach Bautraumen
    - Infektiös: vor allem Virusinfektionen (Mumps, Hepatitis)
    - Ideopathisch: ohne klar erkennbare Ursachen, genetische Risikofaktoren werden diskutiert

Symptomatik: Nahezu immer treten plötzliche Oberbauchschmerzen als primäres Symptom auf. Der Schmerz kann Stunden bis Tage andauern, wird meistens als sehr stark empfunden, liegt in der Regel in der Tiefe des Oberbauches und kann auf beide Seiten und bis in den Rücken ausstrahlen (gürtelförmig!). Weitere Symptome sind variabel: Erbrechen, Übelkeit, Blähungen, Durchfall, Fieber, Hypotonie. Seltener treten Ikterus, Aszites, Pleuraerguss, Zeichen der perikardialen Mitreaktion incl. EKG-Veränderung auf.

Selten, aber charakteristische Hautzeichen: Cullen-Zeichen (periumbilikale Nekorse) und Grey-Turner-Zeichen (Nekrosen in der Flankenregion)

Diagnostik:

Anamnese: Schmerzcharakter, Genussmittel- und Medikamentenanamnese (Alkohol, Nikotin), frühere ähnliche Schmerzen, Ikterus (evtl. auch nur passager) in den letzten Tagen, bekanntes Gallensteinleiden.

Klinik: Schmerzen als Leitsymptom! Weitere fakultative Symptome s.o.

Untersuchungsbefund: Druckschmerz im Epigastrium, prallelastische, „gummiartige" Abwehrspannung der Bauchdecken (bei Peritonitis auch „bretthart"), evtl. palpable Pseudozysten

Wichtige Laboruntersuchungen: Lipase (Amylase weniger spezifisch): mindestens 3-fach erhöht (sinnvoll nur zur Erstdiagnose und nicht als Verlaufsparameter geeignet). CRP: ermöglicht Aussage über Schweregrad 24 bzw. 48 Stunden nach Schmerzbeginn (bei sehr früher Messung oft negativ). Leukozyten: V.a. bakterielle Infektion, Hämatokrit (hoher Hb-Wert ist prognostisch ungünstig – Blutungsverdacht, wenn niedrig).

Weitere wichtige Laborwerte: Lactat, Blutgasanalyse, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Herzenzyme (wg. EKG-Veränderungen – differenzialdiagnostisch), Kalzium (Hypokalzämie ist prognostisch ungünstig)

Bildgebung: Nachweis der akuten Pankreatitis durch Ultraschall. Zum Nachweis bzw. Ausschluss einer biliären Genese ggf. Endosonografie oder MRT mit Gallenwegdarstellung (MRCP). CT nur bei diagnostischen Zweifeln (fehlende ausreichende sonografische Beurteilbarkeit) oder bei Verschlechterung im Verlauf (Bildung von infizierten Nekrosen, Pseudozysten etc).

Diagnosekriterien: Vorliegen von **mindestens 2 aus 3** der folgenden Befunde:

- Typische Oberbauchschmerzen
- 3-fach erhöhte Lipase
- wegweisender bildgebender Befund.

Abschätzung des Schweregrads: Ein schwerer Verlauf liegt vor, wenn Organversagen über mehr als 48 h persistiert. Ebenso ist ein über mehr als 48 h bestehendes SIRS ein Indikator für einen schweren Verlauf. Prognostisch ungünstig sind darüber hinaus: steiler Anstieg des CRP (>150 mg/l), Interleukin-6 (>100 pg/ml), hoher Hämatokrit (>43% bei Männern bzw. >40% bei Frauen), Hypokalzämie.
Die Höhe der Lipase korreliert nicht mit dem Schweregrad.

Komplikationen: Pseudozysten, Blutzuckerentgleisung, entzündliche Organschwellung mit Gallengangs- und/oder Duodenalstenosen, Infektion von Nekrosen mit Bakterien und/oder Pilzen, Abszesse, ARDS mit respiratorischem Versagen, Kreislaufversagen, Nierenversagen, Sepsis und Multiorganversagen mit hoher Mortalität.

Selten: begleitende Perikarditis, Pleuritis, Pneumonie, Gefäßarrosion mit Blutung (Pseudoaneurysmata), Gerinnungsstörung, Elektrolytstörung.

Therapie:

- Volumen und Elektrolytsubstitution (am wichtigsten), adaptiert an klinisches Erfordernis (Puls, Blutdruck, Diurese ggf. intensivmedizinisches Monitoring)
- Schmerztherapie (WHO-Stufenschema, alle Opioide erlaubt, ggf. peridurale Anästhesie erwägen)
- bei Choledocholithiasis: zeitnahe ERC mit Konkrementextraktion aus dem Gallegang
- enterale Ernährung sobald sie vom Patienten toleriert wird

Prognose: milde Formen: Überlebensrate fast 100%.

Schwere Form mit infizierter Nekrose und Multiorganversagen: fast 50% Letalität.

Chronische Pankreatitis

Ursachen der chronischen Pankreatitis:

- Alkoholabusus (± Rauchen als Auslöser akuter Schübe) ist die häufigste Ursache
- Hereditäre Pankreatitis (selten, aber klar zugeordneter genetischer Auslöser z.B. p.R112H in PRSS1)
- idiopathische chronischer Pankreatitis: oft finden sich genetisch assoziierte Risikofaktoren (Varianten in PRSS1, CTRC, CPA1, CFTR), welche u.a. zu Mutationen im Trypsinogen-Gen führen
- Weiter Ursachen sind genetisch bedingte Grunderkrankung (z.B. zystische Fibrose) und autoimmune Pankreatitis.

Meist liegt eine Kombination aus mehreren Ursachen bzw. Risikofaktoren vor.

Symptome: chronische und rezidivierende Mittelbauchschmerzen, ausstrahlend in den Rücken, Durchfall/Steatorrhoe, Gewichtsverlust/Unterernährung, gestörte Glukosetoleranz/Diabetes mellitus, Ikterus bei Kompression des Gallengangs.

Diagnostik:

- Ultraschall: Kalkeinlagerungen, Kaliberschwankungen des Pankreasganges, Pseudozysten, intraabdominelle Exsudate
- Endosonografie: Strukturunregelmäßiges Pankreas, Kaliberschwankungen des Pankreasganges, Verkalkungen (sensitivstes Verfahren, insbesondere bei Frühformen, mäßige Spezifität)
- CT/MRT: bei nicht gut einsehbarem Pankreas bei Tumorverdacht/-ausschluss
- ERCP (MRCP): Kaliberschwankungen des Pankreasganges, Pankreasgangsteine, Stenosen
- Nachweis der exokrinen Insuffizienz: Elastase im Stuhl (nur bei sehr ausgeprägten Formen zuverlässig, CAVE: falsch-niedrig auch bei Diarrhoe andere Genese), 13C-Triglycerid Atemtest (noch nicht generell verfügbar), Stuhlfettanalyse (sehr aufwändig)
- Nachweis der endokrinen Insuffizienz: HbA1c, Blutzuckertagesprofil, Blutzuckerbelastung.

Differentialdiagnose: Pankreaskarzinom.

Therapie:

Exokrine Insuffizienz: Substitution von künstlich oral zugeführten Verdauungsenzymen, Dosierung nach Lipaseeinheiten, beginnend mit ca. 35.000 – 45.000 IE pro Mahlzeit nach klinischer Symptomatik und Fettgehalt der Mahlzeit.

Diabetes: Da es sich um einen pankreopriven Diabetes (Typ IIIc) mit erhöhtem Hypoglykämierisiko handelt: vorsichtige Einstellung mit Insulin, besondere Vorsicht bei alkoholischer chronischer Pankreatitis und fortgesetztem Alkoholkonsum.

Pseudozysten, entzündliche Konglomerattumoren, Gangstenosen (Gallegang, Pankreasgang): endoskopisch-interventionelle/chirurgische Therapie,

Schmerzen: analgetische Therapie nach dem WHO-Schema.

Prognose: Nach 20 Jahren Diabetes und Verkalkungen bei ca. 60 % der Patienten, rascher Progress bei fortgesetztem Nikotinkonsum, viele dieser Patienten versterben an Malignomen (Pankreas, Lunge, HNO-Bereich) und kardiovaskulären Komplikationen (durch Alkohol und Nikotin bedingt).

Fragen:

1. Was sind die Hauptsymptome der akuten Pankreatitis?
2. Was sind die Hauptsymptome der chronischen Pankreatitis?
3. Was sind die Diagnosekriterien der akuten Pankreatitis?
4. Was ist die häufigste Ursache einer akuten Pankreatitis?
5. Was ist die häufigste Ursache einer chronischen Pankreatitis?
6. Wann sollte die Ernährung bei akuter Pankreatitis wieder begonnen werden?
7. Was gilt es bei einer chronischen Pankreatitis zu behandeln?

Leber

Alkoholische Lebererkrankungen

(Adam Herber)

Alkoholische Steatohepatitis (ASH)

Ätiologie: Fettleberentzündung durch langjährigen Alkoholkonsum; kein absoluter Schwellenwert für Alkoholkonsum! Richtwerte: Männer: 40 g/d (2 Bier à 0,5 l), Frauen: 20 g/d (1 Bier à 0,5 l). Bei 80 g Alkohol/d entsteht bei 80–100% der Personen eine Fettleber. Bei 20% bildet sich danach eine Zirrhose. Genetisches Risiko: Isoleucin-zu-Methionin-Mutation an Position 148 im PNPLA3-Gen (148 I/M; rs738409 G-Allel = Risikoallel). PNPLA3 kodiert für ein multifunktionelles Enzym, das den Lipidstoffwechsel im Leber- und Fettgewebe reguliert und ist ein entscheidender Faktor für den Grad der Leberschädigung bei alkoholischer und nicht-alkoholischer Steatohepatitis.

Klinik: Patienten sind meist beschwerdefrei bzw. haben unspezifische Symptome wie Müdigkeit. Zufallsdiagnose bei der Abklärung erhöhter Transaminasen. Erhöhtes Risiko für Insulinresistenz, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und hepatozelluläres Karzinom (HCC).

Diagnostik: Anamnese (Alkoholkonsum); Labor: ASAT > ALAT, GGT, MCV; Sonografie, Elastografie (Fibroscan® und Controlled Attenuated Parameter; CAP, nicht-invasive Quantifizierung der Fibrose und Leberverfettung), Leberbiopsie, wenn Ätiologie unklar. Zum Staging (Ausmaß der Fibrose) wird die Leberbiopsie kaum noch eingesetzt.

Therapie: Alkoholkarenz.

Akute Alkoholhepatitis (AAH)

Ätiologie: Syndrom mit rasch einsetzendem Ikterus und Leberversagen, in der Regel nach schwerem Alkoholkonsum (durchschnittlich 100 g/Tag) über Monate bis Jahre.

Klinik: Ikterus, Aszites, hepatische Enzephalopathie, oft initial noch keine ausgeprägte Muskelatrophie. Prognose ungünstig. Bei fehlendem Ansprechen auf Steroide 4-Wochen-Sterblichkeit 50–70%.

Diagnostik: Anamnese (Alkoholkonsum); Labor: ASAT > ALAT, GGT, MCV, Bilirubin, Quick (INR), Maddrey-Score, Lille-Score nach 7 Tagen Therapie mit Steroiden, Sonografie (Lebergröße, Hinweis auf Zirrhose, Aszites, Ausschluss Gallenwegerweiterung und/oder Malignom).

Therapie: Alkoholkarenz, Steroide 40 mg/d für 4 Wochen wenn Maddrey-Score >32 Punkte bzw. MELD Score > 20, Therapieabbruch, wenn kein Abfall des Bilirubins nach 7 Tagen (Lille-Score), zusätzlich N-Acetylcystein 10 g/die intravenös (Perfusor) und. Ernährungstherapie. Aufgrund des sehr hohen Risikos für bakterielle (und Pilz-) Infektionen oft frühzeitiger Einsatz von Antibiotika (z.B. Piperacillin + Tazobactam). In Einzelfällen nach Gutachten der Bundesärztekammer Lebertransplantation auch bei fehlender 6-monatiger Alkoholkarenz möglich.

Fettlebererkrankungen: „Steatotic liver disease (SLD); „metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease“ (MASLD), Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)

Ätiologie: Häufigste Lebererkrankung in industrialisierten Ländern (Prävalenz bis >30% der erwachsenen Bevölkerung), definiert durch eine Fettakkumulation in den Hepatozyten (Nachweis durch Bildgebung oder Biopsie). Unterscheidung zwischen einfacher Steatose (ohne Inflammation und Fibrose, keine Zeichen hepatozytärer Schädigung) und Steatose-bedingter Entzündung (MASH; Nachweis hepatozytärer Schädigung [Ballonierung der Hepatozyten], entzündliches Infiltrat, ggf. Fibrose). Faktoren des metabolischen Syndroms (u.a. Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie) sind häufig mit der MASLD assoziiert. Genetisches Risiko: Isoleucin-zu-Methionin-Mutation an Position 148 im PNPLA3-Gen (148 I/M; rs738409 G-Allel = Risikoallel). PNPLA3 kodiert für ein multifunktionelles Enzym, das den Lipidstoffwechsel im Leber- und Fettgewebe reguliert und ist ein entscheidender Faktor für den Grad der Leberschädigung bei alkoholischer und nicht-alkoholischer Steatohepatitis. Inzwischen sind weitere genetische Marker für das Risiko von Leberzellschädigungen bei Leberverfettung bekannt (z.B. TM6SF2).

Klinik: Patienten sind meist beschwerdefrei bzw. haben unspezifische Symptome wie Müdigkeit. Zufallsdiagnose bei der Abklärung erhöhter Transaminasen. Erhöhtes Risiko für Insulinresistenz, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und hepatozelluläres Karzinom (HCC).

Diagnostik: Anamnese; Ultraschall, Histologie (Klassifikation nach Kleiner/Brunt); Labor: ALAT oft erhöht. Diagnostik bzgl. des metabolischen Syndroms (z.B. Glukosetoleranz, HbA1c; Lipidstoffwechsel). Ausschluss anderer chronischer Lebererkrankungen, hepatotoxischer Medikation und erhöhtem Alkoholkonsum (Männer max. 210 g/Woche, Frauen max. 140 g/Woche)! Risikostratifizierung mittels Elastografie (Fibroscan®, Lebersteifigkeitsmessung = nicht-invasive Bestimmung des Fibrosegrads und Controlled Attenuated Parameter [CAP], nicht-invasive Quantifizierung der Leberverfettung) und laborbasierten Scores (z.B. MASLD-Fibrose Score, FIB-4). Für MASLD-Patienten werden je nach Progressionsrisiko regelmäßige Labor und Ultraschall-Kontrolluntersuchungen empfohlen.

Therapie: Erste medikamentöse Therapieoption für MASLD und MASH ist das Resmetirom, ein selektiver Schilddrüsenhormonrezeptor-β (THR-β) Agonist. Es aktiviert dort den Thyroid-Hormon-Rezeptor-β, wodurch die Fettansammlung in der Leber reduziert, den Lipidstoffwechsel verbessert (z. B. senkt LDL-Cholesterin und Triglyzeride sowie Lp(a)!), und Entzündungen und Fibroseprozesse in der Leber gehemmt werden.

Nicht-medikamentöse Therapiegrundlagen sind körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion. Eine effektive Behandlung des oft vorliegenden metabolischen Syndroms und kardiovaskulärer Risikofaktoren sollte im Vordergrund stehen. Liegt ein Diabetes mellitus Typ 2 vor, ist eine Behandlung mit bestimmten Antidiabetika wie z.B. GLP-I-Agonisten (Reduktion der MASH-Aktivität) oder Metformin (Senkung des HCC-Risikos) günstig für Patienten mit MASLD.

Bei sekundärer Steatose infolge anderer chronischer Lebererkrankungen: Behandlung der Grunderkrankung.

Prognose: Bei histologischem Nachweis von entzündlicher Aktivität tritt eine Progression zur Zirrhose in bis zu 20% der Fälle auf. Eine MASLD-Zirrhose ist ein Risikofaktor für ein hepatozelluläres Karzinom (regelmäßiges Ultraschall-Screening 2x/Jahr). Die Mortalität der Patienten ist aber oft auch durch kardiovaskuläre Ereignisse infolge des metabolischen Syndroms bestimmt.

Virale Hepatitiden

(Johannes Wiegand)

Hepatitis-A-Virus (HAV)-Infektion

Endemie in Ländern mit niedrigem hygienischem Standard. Meistens asymptomatisch. In Europa deutliches Nord-Süd-Gefälle mit der höchsten Prävalenz in den Mittelmeerländern. Die Prävalenz von Anti-HAV-IgG ist außerdem altersabhängig.

Übertragung: Fäkal-oral (verunreinigtes Wasser, Nahrungsmittel [die letzten großen Ausbrüche in westlichen Industrieländern wurden durch kontaminierte Beeren, z.B. Erdbeeren, Granatapfelkerne ausgelöst], rohe Meeresfrüchte etc.) Inkubationszeit: 15–45 Tage

Klinik: Die Mehrzahl der Infektionen verläuft stumm und hinterlässt eine lebenslange Immunität. Bei akuter Hepatitis besteht ein Ikterus; Abgeschlagenheit, Fieber und leichte Diarrhoe können auftreten

Diagnose: Anamnese. Bestimmung von Anti-HAV-IgM („beweisend für akute Infektion"). Isolierter Nachweis von Anti-HAV-IgG spricht für Zustand nach Impfung oder zurückliegender Infektion (bleibt lebenslang positiv). Im frühen Verlauf der akuten Hepatitis A kann HAV-RNA auch im Stuhl nachgewiesen werden. Therapeutische Blutprodukte werden seit 2019 auf Hepatitis E getestet.

Infektiosität: Entspricht der Dauer der HAV-Ausscheidung im Stuhl (2 Wochen vor bis 2 Wochen nach Erkrankungsbeginn bzw. 1 Woche nach Auftreten eines Ikterus).

Post-Expositionsprophylaxe: Bei Personen, die bisher nicht gegen Hepatitis A geimpft wurden: entweder eine aktive HAV-Impfung oder Immunglobuline in einer Dosierung von 0,02 ml/kg KG (s. auch A. Böhlig, T. Berg: Impfung bei Virushepatitis. Der Gastroenterologe 2013).

Therapie: symptomatisch, regelmäßige Ausheilung. Es verbleibt eine lebenslange Immunität. Fulminante Verläufe sind sehr selten (<1%, höheres Risiko im Alter).

Indikation zur Hepatitis A-Impfung (StIKo-Empfehlung):
- Reise in Gebiete mit hoher HAV-Prävalenz
- homosexuell aktive Männer
- Personen mit substitutionspflichtiger Hämophilie
- Personen mit chronischer Leberkrankheit ohne HAV-Antikörper
- HAV-gefährdetes Personal im Gesundheitsdienst, in Laboratorien, Kindertagesstätten, Personal und Bewohner psychiatrischer Einrichtungen, Klärwerks- und Kanalisationsarbeiter.

Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion

Verlauf: Akute Infektion*:* In ca. 1/3 der Fälle akute ikterische Hepatitis. Im Erwachsenenalter heilt die Infektion in >95% der Fälle spontan aus. Bei weniger als 5% der erwachsenen Patienten kommt es zu einem chronischen Verlauf (Definition: Persistenz des HBsAg für >6 Monate). Bei Kindern bzw. immunkompromittierten Personen liegt die Chronifizierungsrate bei >90%. Im chronischen Verlauf ist einen spontane HBV-Elimination selten. Ein fulminanter Verlauf mit Entwicklung eines Leberversagens tritt in ca. 1% der Fälle auf. Inkubationszeit: 30–180 Tage.

Im chronischen Verlauf wird zwischen einer HBeAg negativen und HBeAg positiven Verlaufsform unterschieden. Abhängig davon, ob die Transaminasen erhöht sind, unterscheidet man eine chronische Hepatitis B Infektion von einer chronischen Hepatitis B Hepatitis (siehe Tabelle).

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	10^4-10^7 IU/ml	<2,000 IU/ml°°	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. °°HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without sings of chronic hepatitis.

Klinik: Patienten sind meist beschwerdefrei bzw. haben unspezifische Symptome wie Müdigkeit. Zufallsdiagnose bei der Abklärung erhöhter Transaminasen. Erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose und eines HCC.

Übertragung: In Europa v.a. sexuell (50% der Fälle), parenteral (Drogenabusus, direkter Blut-Blut-Kontakt, unhygienische medizinische Prozeduren). Weltweit am häufigsten ist die vertikale Übertragung (perinatal) von der Mutter auf das Kind.

Prophylaxe: Aktive Impfung verfügbar: 1. Impfung (Woche 0), 2. Impfung (etwa 1 Monat später), 3. Impfung (½–1 Jahr nach 1. Impfung). Die Impfung wird für alle Säuglinge ab vollendetem 2. Lebensmonat und alle Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 17. Lebensjahr, die noch nicht geimpft wurden, empfohlen. Bisher nicht geimpfte Erwachsenen sollten bei Vorliegen von Risikofaktoren geimpft werden (z.B. medizinisches Personal, s. auch Böhlig A, Berg T: Impfung bei Virushepatitis. Der Gastroenterologe 2013)

Diagnose: Anamnese, Hepatitis-B-Serologie: Bei akuter Hepatitis: HBsAg-positiv und Anti-HBc-IgM (CAVE: Im späteren Verlauf der akuten HBV-Infektion kann es bereits zur Spontanelimination von HBsAg [= Hüllprotein des HBV] gekommen sein. Der Nachweis der akuten Infektion kann dann nur über den positiven Anti-HBc-IgM-Titer erfolgen). Bei therapeutischer Konsequenz: Quantifizierung von HBV-DNA (PCR). Anti-HDV-IgM zum Ausschluss eine Hepatitis-Delta-Ko- bzw. -Superinfektion.

Bei chronischer Infektion: *HBsAg* (die Persistenz von HBsAg >6 Monate beweist die chronische Infektion, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBe, *Anti-HBc*, HBV-DNA [HBV-Genotyp-Bestimmung ist keine Routine]), ggf. Leberbiopsie oder nicht-invasive Fibrosediagnostik (z.B. Ultraschall-basiert mit transienter Elastografie), Transaminasen.

Immer Ausschluss einer HIV, Hepatitis C, Hepatitis-Delta-Ko-/Superinfektion (Anti-HDV, falls Antikörper-positiv auch HDV-RNA).

Infektiosität: Solange HBsAg nachweisbar ist, gelten die Patienten als potenziell infektiös. Das Infektionsrisiko hängt von der Höhe der Viruslast (HBV-DNA) im Serum ab (hohes Risiko ab einer Viruslast von $>10^5$ IU/ml).

Therapie: Akute Infektion: Abwarten des Spontanverlaufs. Regelmäßige laborchemische und klinische Kontrollen sind jedoch empfehlenswert, da bei 1% der Patienten eine fulminante Hepatitis B mit der Gefahr eines Leberversagens entstehen kann. Sollte der Quick-Wert unter 70% fallen (kontrolliert), ist

eine Therapie mit einem Nukleos(t)idanalogon (z.B. Tenofovir 245 mg/Tag, Entecavir 0,5 mg/Tag) indiziert.

Chronische Infektion: Indikation zur Therapie hängt von Viruslast (HBV-DNA im Serum), Ausmaß der histologischen Veränderungen und Höhe der Transaminasen ab.

Therapieoptionen: Nukleos(t)id-Analoga Entecavir oder Tenofovir. Pegyliertes Interferon-alpha wird aufgrund der geringeren Verträglichkeit und insgesamt begrenzten Wirksamkeit nur noch für bestimmte Patientengruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen eingesetzt.

Hepatitis-D-Virus (HDV)-Infektion: Bulevirtid ist ein Re-Entry-Inhibitor des HDV und des HBV, der den „Einstiegspunkt" für HBV und HDV in die Hepatozyten blockiert und der für die behandlung der HBV/HDV-Infektion zugelassen ist. Die Virusausbreitung wird gestoppt, und die Virusmenge im Blut sinkt deutlich und die Entzündung in der Leber ebenfalls. Peg-Interferon-alpha kann für 48 Wochen bei kompensierter Erkrankung (insgesamt geringe Wirksamkeit, hohe Rückfallrate). Nukleos(t)id-Analoga (s.o.) sind in der Monotherapie ineffektiv.

Prognose: Chronische Hepatitis B: unbehandelt vermutlich 1/3 Leberzirrhose und Tod.
Behandelt (HBV-DNA unter Nachweisgrenze) Rückbildung von Fibrose, Absenkung des HCC-Risikos nach etwa 5 Jahren effektiver Suppression der HBV-Replikation, bei Abwesenheit einer Zirrhose und gutem Therapieansprechen auf Nukleos(t)idanaloga normale Lebenserwartung.
Chronische Hepatitis-B/Delta-Virus-Koinfektion: Häufig schlechtere Prognose als bei HBV-Monoinfektion. Bei Zirrhose Transplantation erwägen.

Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion

Verlauf: Akute Infektion in ca. 50% der Fälle symptomatisch, Chronifizierungsrate 50–80%. Fulminante Verläufe sind eine Rarität.

Übertragung: parenteral (Drogenabusus, direkter Blut-Blut-Kontakt), unhygienische medizinische Prozeduren, heterosexuell (Risiko ca. 5%, in Abhängigkeit vom Schleimhautverletzungsrisiko), hohes Übertragungsrisiko bei ungeschütztem Sexualverkehr zwischen homosexuellen Männern, vertikal (perinatal) von Mutter auf Kind (selten <1%, bei HIV-Koinfektion ca. 5%).

Inkubationszeit: 15–180 Tage.

Diagnose: Akute Infektion: Nachweis einer Anti-HCV-Serokonversion (CAVE: diagnostische Lücke bei alleiniger Anti-HCV-Bestimmung bei akuter Infektion möglich, da ein positiver anti-HCV Test zum Teil erst verzögert auftritt), direkte Bestimmung der viralen Erbsubstanz (HCV-RNA) mittels PCR.

Chronische Infektion: Anti-HCV, HCV-RNA quantitativ, HCV-Genotypisierung, falls Therapie geplant, Ausschluss einer Leberzirrhose (z.B. Ultraschall, transiente Elastographie). Keine Indikation mehr für eine Leberbiopsie. Transaminasen.

Klinik: Patienten sind meist beschwerdefrei bzw. haben unspezifische Symptome wie Müdigkeit. Zufallsdiagnose bei der Abklärung erhöhter Transaminasen. Erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose und eines HCC. Zahlreiche extrahepatische Manifestationen, insbesondere gemischte Kryoglobulinämie und damit assoziierte Vaskulitiden bzw. Glomerulonephritis. Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen u.a. erhöht.

Infektiosität: Solange HCV-RNA nachweisbar ist. Ohne direkte Blut-Blut-Kontakte kein erhöhtes Infektionsrisiko.

Prophylaxe: Eine HCV-Impfung existiert nicht. Prophylaxe nur durch Hygiene, ggf. geschützten Geschlechtsverkehr bei Promiskuität.

Therapie: Akute Infektion: Keine Standardtherapie. Bisher war eine frühzeitige Interferontherapie möglich, die Ausheilungsraten >90% erreicht. Durch die Entwicklung Interferon-freier direkt antiviraler Therapiekonzepte bei der chronischen HCV-Infektion liegen jedoch bisher keine Empfehlungen zur Therapie im akuten Stadium der Infektion vor.

Chronische Infektion: Durch die Entwicklung direkt antiviraler Medikamente ist die chronische HCV-Infektion zu einer heilbaren Erkrankung geworden. Es werden Ausheilungsraten >90% erreicht. Drei Substanzklassen, NS3-Proteaseinihibitor, NS5A-Inhibitor und NS5B Inhibitor (nukleosidisch und nicht-nukleosidisch), sowie Ribavirin stehen zur Verfügung, die miteinander zu einer effektiven Therapie kombiniert werden müssen (s. Abb.). Eine Monotherapie mit nur einer Substanzklasse ist kontraindiziert (rasche Entwicklung von Resistenzen). Therapiedauer abhängig vom HCV-Genotyp und Vorhandensein einer Leberzirrhose.
Aktualisierung der DGVS Leitlinie Hepatitis C Virus Infektion (über DGVS Homepage)

Hepatitis-E-Virus (HEV)-Infektion

Verlauf: RNA-Virus, Genotypen 1–4, in Europa kommt v.a. Genotyp 3 vor. Meistens asymptomatische Infektion, daher hohe Dunkelziffer. Der Prozentsatz der Patienten, die bei akuter Infektion eine akute Hepatitis mit Ikterus entwickeln, ist unbekannt. Die akute HEV-Infektion ist in Westeuropa die häufigste virale Ursache bei Patienten mit akuter ikterischer Hepatitis. Die akute Hepatitis E heilt spontan aus. Fulminate Verläufe mit Leberversagen sind sehr selten, das Risiko steigt jedoch in der Schwangerschaft oder bei höherem Alter. Ein chronischer Verlauf kommt nur bei Patienten mit Immunsuppression vor.

Klinik: Die Mehrzahl der akuten Infektionen verläuft stumm und hinterlässt wahrscheinlich eine lebenslange Immunität. Bei akuter Hepatitis besteht ein Ikterus; Abgeschlagenheit, Fieber und leichte Diarrhoe können auftreten. Selten kommt es zum Leberversagen.

Übertragung: Fäkal-orale Übertragung (wie bei HAV) bei HEV-Genotyp 1 und 2 (Asien, Afrika)
Zoonotische Übertragung bei HEV-Genotyp 3 (West-Europa, USA) oder Genotyp 4 (Asien) (direkter Tierkontakt, Schwein, Wildschwein, Genuss von infiziertem Fleisch).
Übertragung durch Bluttransfusionen (selten, 1 auf 2000-5000 Transfusionen).

Prophylaxe: Hygiene, Erhitzen von Lebensmitteln >70°C, Impfung seit 2015 in China zugelassen. Keine Impfung in Deutschland.

Inkubationszeit: 3–8 Wochen.

Diagnose: Akute Infektion: Anti-HEV-IgM und -IgG im Serum und HEV-RNA im Stuhl, Serum oder Urin mittels PCR (ein fehlender Nachweis der HEV-RNA schließt die akute Infektion nicht aus, da es meist rasch nach Auftreten des Ikterus zu eine spontanen HEV-Elimination kommt). CAVE: Die serologische Diagnostik ist nicht sehr zuverlässig; fasch-negative sowie falsch-positive Befunde können vorkommen; Anti-HEV-IgG und -IgM können auch bei Immunsuppression falsch-negativ sein.

Chronische Infektion: Nachweis der HEV-Replikation (HEV-RNA) >3 Monate.

Bei Verdacht auf akute oder chronische Infektion soll eine Bestimmung auf HEV-RNA im Serum erfolgen.

Infektiosität: besteht, solange HEV-RNA nachweisbar ist.

Therapie: Akute Infektionen heilen bei immunkompetenten Patienten in der Regel spontan aus.

Keine medikamentöse Standardtherapie bei chronischen Verläufen. Therapieprinzipien sind zum einen Reduktion der Immunsuppression (wenn möglich) und/oder Ribavirin mindestens 600 mg/Tag für mindestens 3 Monate

Autoimmune Lebererkrankungen

(Jonas Schumacher)

Autoimmunhepatitis (AIH)

Ätiologie und Diagnostik: Die AIH ist durch eine chronische Entzündung der Leber charakterisiert, welche wahrscheinlich durch einen Verlust der Immuntoleranz gegenüber dem Lebergewebe verursacht wird. Diagnose der AIH ist eine Ausschlussdiagnose anhand des Autoimmunhepatitisscores (Alvarez et al., J Hepatol 1999; s.a. Strassburg C, et al. Z. Gastroenterol 2017). Diagnostisch wichtig sind erhöhte Transaminasen (vor AP und GGT), erhöhtes IgG gesamt sowie Autoantikörper (ANA, SMA, LKM, SLA/LP), ferner die Histologie und erhöhte Gammaglobuline in der Elektrophorese. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Therapie: Ziel ist die Remission. Initial Monotherapie mit Prednisolon 60 mg/Tag oder Kombinationstherapie Prednisolon plus Azathioprin 1–2 mg/kg KG. Falls keine Zirrhose vorliegt, ist evtl. Budesonid 3x3 mg/Tag möglich (Vorteil: hoher hepatischer First-Pass-Effekt). Nach Normalisierung der Transaminasen schrittweise Reduktion der Steroiddosis, nach 24 Monaten evtl. absetzen. Bei Unverträglichkeit von Azathioprin ist primär eine Umstellung auf Mercaptopurin oder Mycophenolate mofetil zu empfehlen. Bei unzureichender Therapieresponse werden Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil, Rapamycin oder sehr selten auch Cyclophosphamide, Eingesetzt (off-lable use!)

Prognose: Remission bei > 75% der Patienten nach 12 Monaten, unbehandelt Mortalität bis zu 50% über 10 Jahre.

Fragen

1. Welches Behandlungsprinzip wird bei der AIH angewendet?
2. Welche Antikörper sind diagnostisch relevant für die Diagnose von AIH?

Vaskuläre Lebererkrankungen

(Jonas Schumacher)

Erkrankungen der Lebersinusoide

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) oder Veno-occlusive disease (VOD)

Ätiologie: Verschluss der hepatischen Sinusoide (VOD) v.a. nach Stammzelltransplantation (Trias: Ikterus, Gewichtszunahme, Aszites), Vasculitiden, Infektionen (Schistosomen, Hyperkoagulopathien,

medikamentöse Toxizität (z.B. bei Azathioprin, Chemotherapie), Schwangerschaft, Hormonbehandlungen.

Symptome: Gewichtszunahme, Hepatomegalie, Leberversagen.

Diagnose: Histologie, Med.-Anamnese, ggf. hepatische Venendruckgradientenmessung. Oft Oberbauchschmerzen und Hepatomegalie, Ikterus.

Therapie: Defibrotide, Prednisolon, symptomatisch.

Peliosos hepatis

Ätiologie: Einzelne oder mehrere blutgefüllte Zysten in der Leber. Mit Infektionen, Medikamenten, und Malignomen assoziiert (multiples Myelom), in 50% der Fälle unklar.

Diagnostik: Histologie.

Therapie: Therapie der Grunderkrankung/ des Auslösers

Erkrankungen der Arteria hepatica

Verschluss oder Destruktion der A. hepatica

Ätiologie: Embolie oder Thrombose, Vaskulitis, Sichelzellenanämie, hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), HELP-Syndrom, chronische Rejektion nach Lebertransplantation.

Symptome: Oberbauchschmerzen, evtl. Leberversagen.

Therapie: Antikoagulation, ggf. Angioplastie, Behandlung der Ursache.

Aneurysmata der A. hepatica

Ätiologie: z.B. durch Traumata, Entzündung, Panarteriitis nodosa, kongenital.

Symptome: Mehrheitlich asymptomatisch, evtl. Oberbauchschmerzen. Komplikationen: Ruptur, Thrombose.

Diagnostik: Sonografie (Doppler), CT/MRT mit Kontrastmittel, Angiografie.

Therapie: Chirurgisch/angioplastisch.

Shunts der A. hepatica

Ätiologie: kongenital, Leberzirrhose.

Komplikationen: absinkende arterielle Drücke.

Diagnostik: Sonografie (Doppler), CT/MRT mit Kontrastmittel, Angiografie.

Therapie: Chirurgisch/radiologisch-interventionell.

Morbus Osler (heriditäre hämorrhagische Teleangiektasie)

Ätiologie: Autosomal-rezessiv vererbte Krankheit mit Entwicklung von arteriovenösen Malformationen und sukzessiven Blutungen in Lunge, Nasopharynx, zentralen Nervensystem und Gastrointestinaltrakt. Bei ausgeprägten Lebershunts, hohes Risiko für die Entwicklung einer Rechts-Herz-Insuffizienz.

Diagnostik: Anämie, Blutungen, positive Curaçao-Kriterien (Shovlin 2000, Faughnan 2011), Sonografie (Doppler).

Therapie: Sanierung der Blutungsquellen. Keine kausale Therapie bekannt. Lebertransplantation bei ausgeprägten hepatischen Shunts und beginnender Rechts-Herz-Insuffizienz.

Erkrankungen der Pfortader (Vena portae)

Pfortaderthrombose

Ätiologie: Malignome, lokale Entzündung (z.B. Pankreatitis, Ulcus duodeni, Cholezystitis, Divertikulitis), Verletzung der V. portae, Leberzirrhose.

Symptome: Oberbauchschmerzen, Aszites. Komplikationen der portalen Hypertension.

Diagnostik: Sonografie, Sonografie (Doppler), CT/MRT mit Kontrastmittel.

Therapie: systemische Antikoagulation, evtl. Thrombolyse, TIPS.

Noduläre regenerative Hyperplasie der Leber (NRHL):

Ätiologie: Leberparenchym diffus mikronodulär, ohne fibröse Septen. Begleiterkrankung u.a. von systemischen Autoimmunkrankheiten und hämatologischen Erkrankungen, Pathogenese ist unbekannt, scheint aber in Zusammenhang mit gestörter Leberdurchblutung zu stehen. Leicht abnorme Leberfunktionsparameter, portale Hypertension.

Diagnostik: Histologie.

Therapie: Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung.

Erkrankungen der Lebervenen

Budd-Chiari-Syndrom (BCS)

Ätiologie: Obstruktion der Lebervenen oder des terminalen Segmentes der Vena cava die zu Leberstauung und ischämischer Nekrose führt. Häufigste Ursachen des *primären BCS* sind Thrombosen. Risikofaktoren sind myeloproliferative Syndrome (50% der Fälle, Nachweis einer JAK2-Genmutation), Faktor-V-Leiden-Thrombophilie, Protein-C-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom, Behçet-Krankheit, Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, orale Östrogen-Progesteron-Kontrazeptiva, inflammatorische Colitis.

Das *sekundäre BCS* ist Folge einer Tumorinvasion in das Venenlumen oder einer Kompression der Vene durch einen Tumor. Klinische Manifestationen sind Aszites, Mangelernährung, gastrointestinale Blutungen durch portale Hypertension, Leberinsuffizienz, auch asymptomatische Verläufe sind möglich.

Diagnostik: Darstellung der Lebervenen und der Vena cava inferior (Doppler-Sonografie, CT/MRT).

Prognose: Die Mortalität ohne Behandlung beträgt >90% nach 3 Jahren.

Therapie: Bei akutem Budd-Chiari-Syndrom: TIPS bzw. Thrombolyse. Behandlung der Ursachen des Thromboserisikos, Antikoagulanzien, Rekanalisation der verschlossenen Venen, ggf. Lebertransplantation. Lebenslange Antikoagulation

Fragen

1. Welche Behandlungsoptionen gibt es bei Budd-Chiari-Syndrom?
2. Welche Risikofaktoren für eine Pfortaderthrombose können Sie benennen?
3. Nennen Sie typische Manifestationen des M. Osler.

Differentialdiagnose des Ikterus

(Aaron Schindler)

Ätiologie: Bilirubin = Abbauprodukt des Häm-Anteils des Hämoglobins. Bei gestörtem Abbauweg kommt es zu Bilirubinerhöhung und Gelbfärbung der Haut (Ikterus). Labor und Ultraschall ermöglichen eine schnelle Differentialdiagnose.

Prähepatischer Ikterus: Hämolyse: indirektes (unkonjugiertes) Bilirubin, LDH und freies Hämoglobin erhöht; Haptoglobin niedrig; Transaminasen unverändert
Vorkommen: z.B. bei bakteriellen und parasitären systemischen Infektionen, Autoimmunerkrankungen, genetischen Störungen der Erythrozytenmembran

Hepatischer Ikterus: Funktionsstörung des Hepatozyten: direktes Bilirubin erhöht (kann noch konjugieren, jedoch nicht mehr ausscheiden), Transaminasen führend erhöht.
Ultraschall: normal weite Gallenwege, ggf. Hepatomegalie.
Vorkommen: z.B. akuter viraler oder alkoholischer Hepatitis.

Posthepatischer Ikterus: „Gallestau“ (direktes Bilirubin erhöht; GGT und AP höher als Transaminasen).
Ultraschall: erweiterte Gallenwege, ggf. Konkrementnachweis.
Vorkommen: z.B. Gallengangobstruktion durch Steine oder Tumoren.

Diagnose und Komplikationen der Leberzirrhose

(Adam Herber)

Diagnose der Leberzirrhose

Genese: alkoholische und nicht-alkoholische Fettleber, chronisch virale Hepatitiden, kryptogen, AIH/Cholangitis (Ig4-assoziierte autoimmune Cholangitis [IAC] oder Hepatitis), primär biliäre Cholangitis (PBC, früher primär biliäre Zirrhose), primär sklerosierende Cholangitis (PSC), sekundär sklerosierende Cholangitis (SCC), hereditäre Hämochromatose, Morbus Wilson, Cirrhose cardique.

Anamnese: Risikofaktoren der Genese der Zirrhose (Alkoholkonsum, anderer Substanzabusus, metabolische Faktoren, Blutübertragungen, Migrationshintergrund, familiäre Belastung, Gelenkbeschwerden, Sicca-Symptomatik).

Symptome der Komplikationen der Zirrhose: Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen, erniedrigte Leistungsfähigkeit, Dyspnoe, Melaena, Aszites, gastrointestinale Blutungen, Niereninsuffizienz, Infektionsrisiko (Fieber dabei eher selten).

Klinische Befunde: Ikterus, Spider naevi, Caput medusae, „Bauchglatze“, Palmarerythem, Weißnägel, Lackzunge, Dupuytrensche Kontraktur, Gynäkomastie, Hodenatrophie, Foetor hepaticus, Asterixis (Flapping tremor), Muskelatrophie-Sarkopenie, kognitive Einschränkung als Zeichen von hepatischer Enzephalopathie, Hämatome und Petechien (Koagulopathie, Thrombozytopenie), Kratzenspuren

Labordiagnostik zur Differentialdiagnose der Genese:

- Autoantikörper (ANA, AMA, LKM, SLA, SMA/LP),
- Quantitative Bestimmung von Immunglobulinen (IgA, IgG, IgM) und IgG-Subklassen
- Carbohydrate deficient transferrin (CDT), Ethylglucoronid (ETG) im Urin/Haar
- Alpha-1-Antitrypsin
- Coeruloplasmin
- Hepatitisserologie
- Serum-Lipide
- Transferrin, Ferritin, Transferrinsätigung
- AFP

Leberfunktion/Stadieneinteilung: ALAT, ASAT: nur erhöht bei fortbestehender Aktivität der Grunderkrankung (bspw. virale Hepatitis), GGT, AP: Cholestase, erhöhte GGT-Surrogatparameter für Alkoholabusus, Steatosis; Bilirubin: Exkretionsfunktion, Quick (INR); Albumin: Synthesefunktion.

Diagnostik bei Überwachung von Patienten mit chronischer Lebererkrankung:

- Blutbildveränderungen (Thrombopenie bei portaler Hypertension/Hypersplenismus, Anämie bei GI-Blutung, Leukopenie/Leukozytose bei Infektionen),
- Elektrolytverschiebungen bei Aszites/Diuretikabehandlung,
- Erhöhung der renalen Retentionsparameter (hepatorenales Syndrom (HRS), Diuretikabehandlung), Natriumausscheidung im Urin

Apparative Diagnostik:

- Sonografie (Standard): Hypertrophie des Lobus caudatus, linker Leberrand abgerundet, Oberfläche höckerig, Reflexmuster vergröbert, Rarefizierung der intrahepatischen Lebervenenäste, Umgehungskreisläufe, (Aszites?, Thrombosen?, Rundherde? Andere Läsionen? Durchblutung – A. hepatica, Vena portae, Lebervenen?)
- Kontrastmittelsonographie (CEUS) zur Abklärung von fokalen Leberläsionen, Thrombosen
- Nicht-invasive Verfahren zur Abschätzung des Fibrosegrades (transiente Elastographie -Fibroscan®, ARFI)
- Leberbiopsie: nur wenn Diagnose nicht eindeutig oder zur Klärung der Ätiologie notwendig mit therapeutischen Konsequenzen
- Gastroskopie (Evaluation des Varizenstatus, bei V.a. gastrointestinale Blutung)
- Messung von „critical flimmer frequenz (CFF)“ = „Flickerbrille“ – Diagnostik von hepatischer Enzephalopathie

Klassifikationen zur Einteilung des Schweregrades:

- Child-Pugh-Klassifikation (Albumin, Bilirubin, Quick [INR], Enzephalopathie, Aszites)
- MELD-Score: (Model of End Stage Liver Disease) (Bilirubin, INR, Kreatinin).

- Clif-AD: (Einschetzung von Mortalität bei akuter Dekompensation – Alter, Leukos, Krea, INR, Na)
- ACLF-Score (Bili, Krea, INR, HE Grad, Katecholamine? Respiratorische Insuffizienz?)

Komplikationen der Leberzirrhose

Portale Hypertension

Aszites, Ösophagus-/Fundusvarizen, portokavale Umgehungskreisläufe (Vv. gastricae, Vv. epigastricae, Plexus rectalis inferior, V. umbilicalis, splenorenaler Shunt), Splenomegalie.

Aszites

Pathogenese: Portale Hypertension, Aktivierung RAAS, Hypervolämie (Splanchnikusgefäße) und Dilution, Hypalbuminämie.

Klinische Befunde: Bauchumfangszunahme, Gewichtszunahme, ausladende Flanken, Nabelhernie.

Diagnose: Ballottement, Perkussion, Sonografie.

Therapie: Parazentese (bei Erstdiagnose, bei V.a. Infektion, bei Beschwerden zur Entlastung), Monitoring (Einfuhr/Ausfuhr der Flüssigkeiten, Gewichtskontrolle), Trinkmengenbeschränkung nur bei Hyponatriämie, Natriumrestriktion (6g/Tag), Diuretika (Aldosteronantagonisten + Schleifendiuretika), TIPSS (transjugulärer intrahepatischer porto-systemischer Shunt-Stent = Verbindung zwischen Portal- und Lebervene durch Metallstent), bei therapierefraktärem Aszites, eventuell Aszitespumpe, bei schlechter Prognose Asziterix= getunnelter Dauerkatheter

Komplikationen: Spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom, spontane Perforation (umbilical)

Spontan bakterielle Peritonitis

Klinische Befunde: häufig asymptomatisch, abdominelle Schmerzen, selten Fieber

Diagnose: Aszitespunktion (>250 Granulozyten (PMN)/µl, wenn nicht verfügbar Leukozyten >500/µl), Erregernachweis gelingt in <20% der Fälle.

Pathogenese: intestinale bakterielle Translokation mit inflammatorischer Reaktion im Aszites, Ausschluss von Hinweisen auf eine sekundäre (chirurgische) intraabominelle Ursache.

Therapie: Antibiose (z.B. Ceftriaxon) , Rezidivprophylaxe (z.B. Norfloxacin, wenn möglich max. 3–6 Monate, oder Xifaxan).

Hepatorenales Syndrom

Pathogenese: intravasaler Flüssigkeitsmangel (häufig durch Aszitesbildung), renovaskuläre Vasokonstriktion und resultierende Minderperfusion der Niere, erhöhte Retention von Natrium und Wasser durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).

Klinik: eventuell Oligurie/Anurie.

Diagnose: Anstieg der Nierenretentionsparameter, Urin-Natrium <10 mmol/24h, kein Hinweis auf andere Nierenerkrankung (bspw. Proteinurie).

Therapie: Diuretika absetzen, Betablocker absetzen, Substitution von Albumin, Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet (Terlipressin), bei Aszites Parazentese, eventuell TIPSS.

Hepatopulmonales Syndrom

Pathogenese: Hypoxämie durch intrapulmonale Rechts-links-Shunts, Dilatation intrapulmonaler Gefäße.

Klinik: Dyspnoe, Platypnoe, Zyanose.

Diagnose: klinische Symptome, Blutgasanalyse (art. Hypoxämie), erweiterter arteriell-alveolärer Gradient, Kontrastmittel-Echokardiografie (Nachweis von Shunt), ggf. Perfusionsszintigrafie, Pulmonalisangiografie.

Therapie: keine spezifische Therapie; Lebertransplantation.

Portopulmonale Hypertonie

Pathogenese: Vasokonstriktion der Pulmonalisstrombahn, präkapillare Hypertonie

Klinische Symptome: meist klinisch inapparent, eventuell Dyspnoe.

Diagnose: transthorakale Echokardiografie (sPAP), Rechtsherzkatheter (mPAP).

Therapie: Betablocker absetzen, Endothelin-Rezeptorantagonisten (Macitentan), PDE-5-Hemmer (Sildenafil), Lebertransplantation.

Ösophagusvarizenblutung

Pathogenese: portale Hypertension, Umgehungskreisläufe.

Klinische Befunde: Hämatemesis, Teerstuhl, Kreislaufinstabilität.

Diagnose: klinische Symptome, Anämie (bzw akuter Hb-Abfall), Endoskopie.

Therapie: Vasokonstriktion mit Terlipressin, Antibiotika (z.B. Ceftriaxon), Gastroskopie (Gummibandligatur, Sklerosierung), als Ultima Ratio oder bei nicht zu Verfügung stehender endoskopischer Option zu Blutung Stillung Sengstaken-Sonde oder besser selbstexpandierene (und wieder entfernbare) Ösophagusstents, rechtzeitig Indikation zur TIPSS

Prophylaxe: Nicht-selektive Betablocker (primär Carvedilol, Propranolol), TIPSS.

Hepatische Enzephalopathie

Pathogenese: portale Hypertension, Ammoniak->Glutamin, Inflammation, Astrozytenschwellung.

Klinische Befunde: Stadien I–IV (Verlangsamung – Somnolenz – Coma hepaticum).

Diagnose: klinische Symptome, Schriftprobe, Zahlenverbindungstest, Flimmerfrequenzanalyse, Ammoniakspiegel, Identifikation der auslösenden Ursachen (Blutung, Infektion, spontan bakterielle Peritonitis, Exsikkose).

Therapie: Ausschluss (Behandlung) auslösender Ursachen, Laktulose (oral, enteral, rektal), schwer resorbierbare Antibiotika (Rifaximin, ggf. Paromomycin), Beeinflussung des Harnstoffzyklus (L-Ornithin-L-Aspartat)

Akut auf chronisch Leberversagen (Acute on chronic liver failure – ACLF)

Definition: Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF) ist durch eine plötzlich auftretende Dekompensation einer vorbestehenden Lebererkrankung mit Organversagen und hoher Kurzzeitmortalität gekennzeichnet. Neben Leberversagen ist das Versagen von mindestens einem weiteren Organsystem (Niere, Lunge, Kreislauf, Gehirn) zur Diagnosestellung notwendig. Nach Anzahl der betroffenen Organsysteme wird ACLF in 3 Schweregrade unterteilt, die mit steigender Mortalität assoziiert sind (ACLF I – 20%, ACLF III 80%). Die Definition des ACLFs ist auf Grund der besonders schlechten Prognose und daher auch Dringlichkeit der therapeutischen Maßnahmen wichtig.

Pathogenese: plötzliche Verschlechterung der Leberfunktion, Steigerung der systemischen Inflammation (Lipopolysacharid)

Etiologie: Häufigste Ursache (ca. 30%) für Entwicklung eines ACLF und gleichzeitig häufigste Komplikation (ca. 50%) ist eine bakterielle Infektion – spontan bakterielle Peritonitis, Harnwegsinfekt, Pneumonie. Alkoholkonsum, Gastrointestinale Blutung, Operation (Intubationsnarkose), virale Erkrankung (z.B. Influzenza, Covid-19, akute Hepatitis E) sowie hepatotoxische Substanzen.

Diagnose: CLIF-C-ACLF-Score bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, Anzahl der Organversagen? (Leber, Niere, Gehirn, Kreislauf, Lunge)

Therapie: Frühzeitige Identifikation des Infektfokus und frühzeitige antibiotische Therapie, Therapie der jeweiligen Organdysfunktionen (hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie usw…siehe oben). Evaluation zu Lebertransplantation, genaue Suchtmittelanamnese und Sozialanamnese (äußerst wichtig für die Frage nach potenzielle LTx insbesondere bei Patienten mit fortgeführtem Alkoholkonsum)

Fragen

1. Was sind typische klinische Zeichen der Leberzirrhose?
2. Wozu dient die Sonografie bei Patienten mit Leberzirrhose?
3. Welches sind häufige Ursachen der Leberzirrhose?
4. Welche Laborparameter sind Ausdruck der Leberfunktion/Lebersyntheseleistung?
5. Welche Scores können zur Klassifikation der Zirrhose verwendet werden und woraus setzen sie sich zusammen?
6. Welche Komplikationen können bei Zirrhose auftreten?
7. Welche Therapieoptionen gibt es für Aszites?
8. Warum und wann sind Parazentesen notwendig?
9. Welche Ursachen sollten bei Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie ausgeschlossen werden?
10. Wie sollte eine Ösophagusvarizenblutung behandelt werden?

11. Wie ist akut auf chronisch Lebeversagen (ACLF) definiert und warum ist jeder Patient mit akuter Dekompensation von Leberzirrhose auf Vorliegen von ACLF zu screenen?

Speicherkrankheiten der Leber

(Aaron Schindler)

Morbus Wilson

Ätiologie: erbliche Stoffwechselstörung, Anhäufung und Ablagerung von Kupfer in verschiedenen Organen (insbesondere Leber und Hirn). Gendefekt des Kupfertransporters ATP7B (Chromosom 13), Vererbungsmodus autosomal-rezessiv, Häufigkeit des Gendefekts ca. 1:30.000, Männer häufiger betroffen als Frauen.

Pathogenese: Kupferanreicherung in der Leber durch Störung der Kupferausscheidung, hierdurch Entzündungsreaktion, die bis zur Leberzirrhose fortschreiten kann. Hohe Kupferkonzentrationen im Blut können zu direkten toxischen Effekten (Kupferintoxikation) wie z.B. einer hämolytischen Anämie führen.

Klinische Symptome: variabel, Krankheit manifestiert sich meist vor dem 20. Lebensjahr.

Hepatisch: Fettleber, Hepatitis, später Leberzirrhose, evtl. auch akutes Leberversagen.

Neurologisch: extrapyramidale Störungen, Tremor, Flügelschlagen, Sprach- und Schluckstörungen, Dyskinesien etc.

Ophthalmologisch: Kayser-Fleischer-Kornealring.

Hämatologisch: rezidivierende hämolytische Anämie durch schubweise Freisetzung von Kupfer.

Diagnostik: Kupferausscheidung im Urin (erhöht), Bestimmung von Kupfer und Coeruloplasmin im Serum (beide erniedrigt), Nachweis eines erhöhten Kupfergehalts in der Leber durch Leberbiopsie, Kayser-Fleischer-Kornealring in der Spaltlampenuntersuchung, Mutationsnachweis im Gen ATP7B (Chromosom 13), Radiokupfertest.

Therapie: Chelatbildner, Meidung der Kupferaufnahme (sekundär) und Steigerung der Kupferausscheidung.
D-Penicillamin: bildet Komplex mit Kupfer, der renal ausgeschieden wird. Bei Unverträglichkeit können alternativ Trientine oder Zinksalze eingesetzt werden. Letzteres reduziert die Kupferaufnahme im Darm. Zinksalze sind jedoch in der Primärtherapie zur „Entkupferung“ nicht ausreichend wirksam und wahrscheinlich auch in der Erhaltungstherapie nicht so wirksam wie die Chelatbildner. Lebertransplantation bei fortgeschrittener Leberzirrhose (gegenwärtig einzige kausale Therapie).

Prognose: Bei früher Diagnose und adäquater Therapie weisen die meisten Patienten ohne größere Einschränkungen der Lebensqualität eine nahezu normale Lebenserwartung auf.

Hämochromatose

Ätiologie: autosomal-rezessive Erbkrankheit, Männer häufiger betroffen als Frauen.

Pathogenese: erhöhte Aufnahme von Eisen im Darm (normale Aufnahme 1–2 mg/Tag – Gesamtkörpereisen steigt dadurch von ca. 4–5 g (Normwert) auf bis zu 80 g.

Genetik: Klassische Hämochromatose: 1:300 Homozygote; 1–25% Penetranz, verschiedene Genmutationen: HFE-Gen-adulte Form (häufigste, ca. 80–90%), Hepcidin-Gen, Transferrinrezeptor-2-Gen, Ferroportin-Gen.

Klinische Symptome: Trias: Leberzirrhose, Diabetes mellitus, dunkle Haut („Bronzediabetes"); Modifikation durch weitere Noxen, z.B. Alkohol, Hepatitis C.
Komplikationen: HCC, in 70% der Fälle Diabetes mellitus, dunkle Hautpigmentierung, Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz, endokrine Erkrankung (Gonaden, NNR-insuffizienz, Hypophyse), Arthropathie.
Diagnostik: Serumeisen und Ferritin erhöht, Transferrinsättigung regelmäßig deutlich erhöht (>45%). Diagnosesicherung durch Mutationsnachweis (HFE-C282Y-Mutation homozygot bzw. HFE-C282Y/H63D-compound-heterozygote Mutation).
Leberbiopsie: nur noch bei nicht eindeutigen Befunden.

Therapie: Aderlässe: 500 ml Blut entsprechen 250 mg Eisen. Frequenz: zu Beginn alle 7–14 Tage, später Erhaltungstherapie nach Ferritin und Transferrinsättigung, meist 4–6 x im Jahr. Ziel: Ferritin im unteren Normbereich. Eisenarme Diät, Alkoholkarenz. Chelatbinder (Desferoxamin) nur in sehr seltenen Fällen von Hämochromatose und Anämie! Lebertransplantation bei fortgeschrittener Lebererkrankung.

Alpha1-Proteaseinhibitormangel (Alpha1-Antitrypsinmangel)

(Albrecht Böhlig)

Ätiologie: Genetik: Chromosom 14, autosomal-rezessiv, homozygot: schwere Form 1:10.000, heterozygot: leichte Form.

Pathogenese: Akutphaseprotein aus Hepatozyten, Lungenemphysem aufgrund des Mangels (Enthemmung der Neutrophilenelastase), Leberschaden als Folge einer gestörten Sekretion bei veränderter Struktur des Proteins infolge der Mutation (wird in der Leberzelle im endoplasmatischem Retikulum akkumuliert).

Klinische Symptome: prolongierter Ikterus des Neugeborenen, Emphysementwicklung im Kindesalter, Entwicklung einer chronischen Lebererkrankung mit Leberzirrhose, HCC Risiko.

Diagnostik: Verminderung der Alphazacke in der ProteinelektrophoreseAlpha1-Antitrypsin im Serum verringert. **Genetik Nachweis** der Genotypen PiZZ, PiMZ und PiSZ. Leberbiopsie mit Histologie: Alpha1-Antitrypsin-Ablagerungen (PAS-positive Einschlusskörperchen).

Therapie: Für die pulmonale Manifestation bei schwerem Mangel: Enzym-Substitution.
Für das Lungenemphysem: symptomatisch, Nikotinkarenz!
Für die hepatische Manifestation: keine spezifische Therapieoption, Lebertransplantation im fortgeschrittenen Stadium.

Fragen

1. Welche klinischen Verlaufsformen können beim M. Wilson hauptsächlich unterschieden werden?
2. Welcher Gendefekt liegt dem M. Wilson zugrunde?
3. Welche klinische Trias gehört zum „Bronzediabetes" bei Hämochromatose?
4. Welches Therapieprinzip wird bei der Hämochromatose vor allem angewendet?

5. Was ist der pathogenetische Unterschied der hepatischen und der pulmologischen Manifestation des Alpha1-Antitrypsinmangels?

Gallenwege und Gallenblase

(Florian van Bömmel)

Erkrankungen der Gallenwege

<u>Primär biliäre Cholangitis (PBC, bis 2015 Primäre biliäre Cirrhose)</u>

Chronische, nicht eitrige, destruierende Entzündung der kleinen Gallengänge unklarer Ursache.

Epidemiologie: 90% Frauen.

Diagnostik: AMA erhöht bei 95%, AP und GGT erhöht, IgM häufig erhöht; ggf. Leberhistologie (s. Abb. 2).

Symptome: Müdigkeits- und Erschöpfungszustände (70–90%) sowie Juckreiz (20–70% der Patienten). Rheumatische Beschwerden, Xanthelesmen, Hashimoto-Thyreoiditis, Sicca-Symptomatik.

Therapie: Ziel ist Aufhalten der Krankheitsprogression. Ursodesoxycholsäure (UDCA) 10–15 mg/kg KG, Therapiebeginn möglichst frühzeitig. Bei rascher Normalisierung der Cholestase und Ausbleiben von Pruritus gute Prognose. Falls Zirrhose, evtl. Lebertransplantation.

Bei unzureichender Response auf UDCA: Obeticholsäure (FXR Agonist) seit 12/1216 zugelassen.

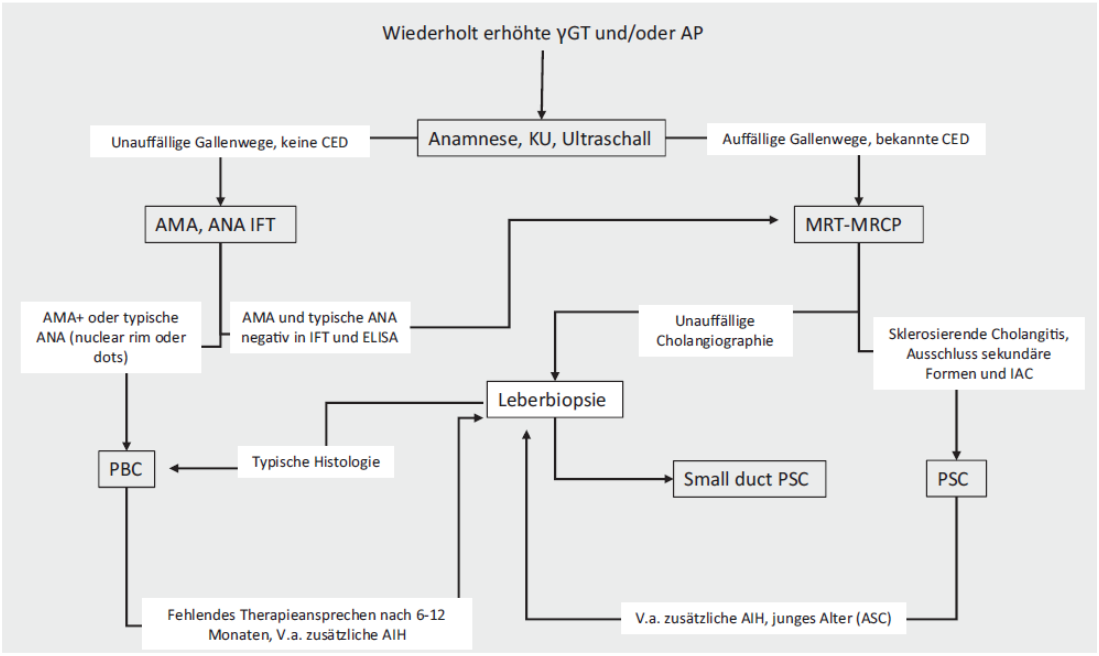


Abb.2: Diagnose der PBC bzw. der PSC (Strassburg C, et al. Z. Gastroenterol 2017[14])

<u>Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)</u>

Progressive Inflammation, Fibrosierung und Striktur der mittleren und großen intra- und extrahepatischen Gallengänge, in Schüben verlaufend.

Epidemiologie: überwiegend junge Männer.

Diagnostik: häufig pANCA-positiv. Diagnostik durch MRCP und ERCP (Goldstandart: typisch sind perlschnurartige Strikturen der Gallenwege). Assoziation mit Colitis ulcerosa bei >90% der Patienten, hierbei häufig Pancolitis -> obligate Koloskpoie bei Diagnose PSC. Leberbiopsie nur bei Verdacht auf „small duct“ PSC ohne makroskopische Gallengangsveränderungen (5%).

Therapie: UDCA (< 20 mg/kg/d). Ziel ist Aufhalten der Krankheitsprogression. Endoskopische Dilatationsbehandlung, evtl. Lebertransplantation.

Prognose: Therapie fortschreitend, meistens bis zur Notwendigkeit der Lebertransplantation. Risiken für cholangiozelluläres Karzinom , kolorektales Karzinom und Pankreaskarzinom deutlich erhöht.

Fragen

1. Welche Komorbiditäten sind bei PBC häufig?
2. Welche Malignomerkrankungen sind mit PSC assoziiert?
3. Welche typische Veränderung der Gallenwege stellt sich bei PSC in der ERCP/MRCP dar?
4. Welche Antikörper sind diagnostisch relevant für die Diagnose von AIH, PBC, PSC?
5. Welche Behandlungsprinzipien gelten für die PBC, welche für die PSC?

Gallenwege und Gallenblase

(Toni Herta)

Erkrankungen der Gallenwege

Primär biliäre Cholangitis (PBC, bis 2015 Primäre biliäre Cirrhose)

Chronische, nicht eitrige, destruierende Entzündung der kleinen Gallengänge unklarer Ursache.

Epidemiologie: 90% Frauen.

Diagnostik: AMA erhöht bei 95%, AP und GGT erhöht, IgM häufig erhöht; ggf. Leberhistologie (s. Abb. 2).

Symptome: Müdigkeits- und Erschöpfungszustände (70–90%) sowie Juckreiz (20–70% der Patienten). Rheumatische Beschwerden, Xanthelesmen, Hashimoto-Thyreoiditis, Sicca-Symptomatik.

Therapie: Ziel ist Aufhalten der Krankheitsprogression. Ursodesoxycholsäure (UDCA) 10–15 mg/kg KG, Therapiebeginn möglichst frühzeitig. Bei Normalisierung der Cholestase gute Prognose mit normaler Lebenserwartung. Falls Zirrhose, evtl. Lebertransplantation.

Bei unzureichender Response auf UDCA sind Elafibranor (Dualer PPAR-α/δ-Agonist) und Seladelpar (Selektiver PPAR-δ-Agonist) zugelassen. PPAR-Rezeptoren regulieren Fettstoffwechsel und verbessern Entzündung und Glukosehomöostase in der Leber.

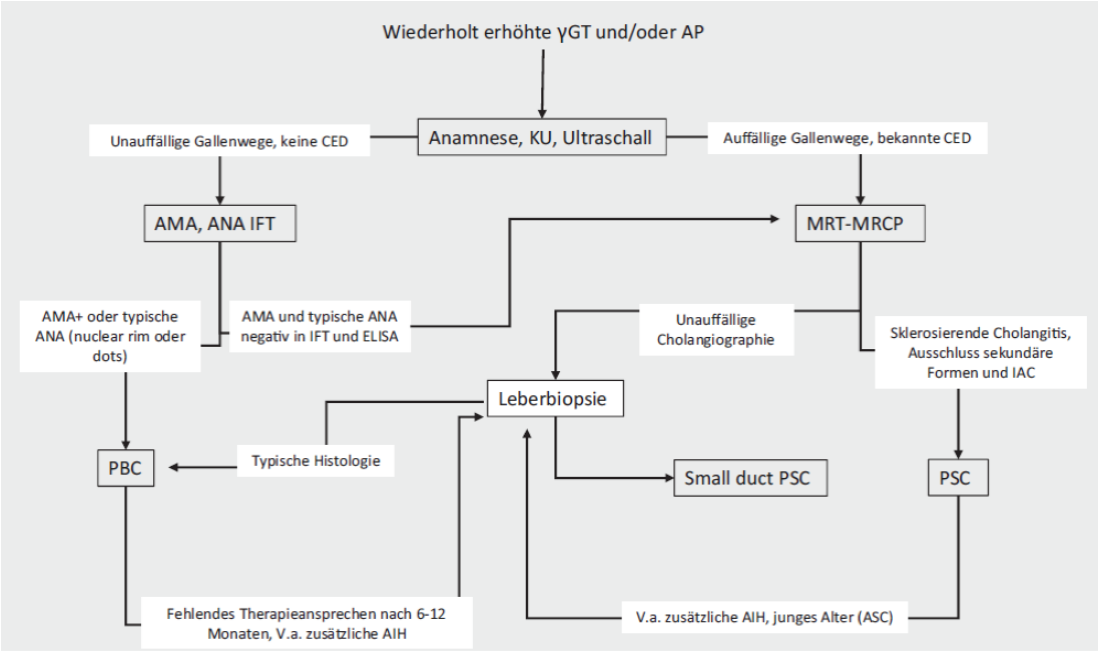


Abb.2: Diagnose der PBC bzw. der PSC (Strassburg C, et al. Z. Gastroenterol 2017[14])

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Progressive Inflammation, Fibrosierung und Striktur der kleinen, mittleren und/oder großen intra- und extrahepatischen Gallengänge, oft in Schüben verlaufend.

Epidemiologie: überwiegend junge Männer mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (70% der PSC Patienten).

Diagnostik: häufig pANCA-positiv. Diagnostik durch MRCP, typisch sind perlschnurartige Strikturen der Gallenwege. Assoziation mit Colitis ulcerosa (80%), Morbus Crohn (10%) oder unklarer Colitis (10%), hierbei häufig Pancolitis -> obligate Koloskpoie bei Diagnose PSC. Leberbiopsie nur bei Verdacht auf „small duct“ PSC ohne makroskopische Gallengangsveränderungen (5%).

Therapie: Keine kausale medikamentöse Therapieoption. UDCA (< 20 mg/kg/d) reduziert das Risiko für cholangiozelluläre und kolorektale Karzinome. Ziel ist eine Verlangsamung der Krankheitsprogression. Endoskopische Dilatationsbehandlung, evtl. Lebertransplantation.

Prognose: Notwendigkeit der Lebertransplantation bei der Mehrzahl der Patienten. Risiko für cholangiozelluläres Karzinom, Gallenblasenkarzinom, kolorektales Karzinom und Pankreaskarzinom erhöht.

Fragen

1. Welche Komorbiditäten sind bei PBC häufig?
2. Welche Malignomerkrankungen sind mit PSC assoziiert?
3. Welche typische Veränderung der Gallenwege stellt sich bei PSC in der ERCP/MRCP dar?
4. Welche Antikörper sind diagnostisch relevant für die Diagnose von AIH, PBC, PSC?
5. Welche Behandlungsprinzipien gelten für die PBC, welche für die PSC?

Gallensteine

Bildung der Galle:

- Die wesentlichen Bestandteile der von der Leber sezernierten Galle (ca. 600 ml/Tag) sind Cholesterin (Ch), Phospholipide (PL), Gallensalze (GS), konjugiertes Bilirubin und Wasser.
- Der Transport der einzelnen Gallebestandteile erfolgt durch aktiven, ATP-abhängigen Transport mit Hilfe von ATP-Binding Cassette (ABC)-Transportern: MRP2 (ABCC2) Bilirubinmono- und -diglucoronid, BSEP (bile salt export pump, ABCB11) Gallensalze, MDR3 (ABCB4) Phospholipide und ABCG5/ABCG8 (ein Heterodimer aus zwei Untereinheiten) Cholesterin
- Cholesterin und unkonjugiertes Bilirubin sind in der wässrigen Galle unlöslich und werden daher in gemischten Mizellen mit Phospholipiden und Gallensalzen oder in Vesikeln mit Phospholipiden in Lösung gehalten.

Epidemiologie: Gallensteinprävalenz in Deutschland 10–20%, linearer Anstieg der Prävalenz mit Alter, Frauen : Männer 2–3:1.

Risikofaktoren (insbes. für Cholesteringallensteine): Adipositas, rascher Gewichtsverlust: Gewichtsabnahme von >1,5 kg pro Woche (Neuauftreten von Gallensteinen in 30–50% der Fälle), weibliches Geschlecht, Zahl der Schwangerschaften, höheres Lebensalter.

Genetische Prädisposition (insbes. für Cholesteringallensteine): ethnische und regionale Unterschiede der Gallensteinprävalenz, familiäre Häufung von Gallensteinen, in Zwillingsstudien: Konkordanz (d.h. beide Zwillinge haben Gallensteine) ist höher bei eineiigen als bei zweieiigen Zwillingen.

Eine genetische Prädisposition sowie das Vorliegen exogener Risikofaktoren bestimmen das individuelle Risiko, Gallensteine zu entwickeln!

Gallensteinsubtypen und deren Pathogenese:

Cholesteringallensteine: Etwa 80% der Gallensteine treten in den westlichen Industrieländern auf. Ursache ist eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Cholesterin auf der einen und Gallensalze und Phospholipide auf der anderen Seite, die zur Übersättigung der Galle mit Cholesterin führt; Cholesterinkristalle können ausfallen. Weitere Voraussetzungen: eine gestörte Gallenblasenkontraktion sodass die Galle länger in der Gallenblase verbleibt. Fasten, Schwangerschaft, Östrogene und Fibrate erhöhen das Cholesteringallensteinrisiko durch eine Steigerung der Cholesterinsekretion, fettarme Diät vermindert die Gallenblasenkontraktion durch geringere Freisetzung von Cholezystokinin. Eine medikamentöse Therapie mit einem Somatostatinanalogon (Octreotid) hat den gleichen Effekt.

Eine Einnahme der Immunsuppressiva Cyclosporin A und FK506 steigert das Gallensteinrisiko durch eine Verminderung der Gallensalzsekretion aufgrund der Hemmung der Gallensalzexportpumpe BSEP.

Bilirubingallensteine: Etwa 20% der Gallensteine in westlichen Industrieländern. Bilirubin (Abbauprodukt der Häm-Proteine) wird in der Leber konjugiert und als wasserlösliches Bilirubinmono- oder -diglucoronid in die Galle ausgeschieden. Unkonjugiertes Bilirubin entsteht aus konjugiertem Bilirubin in der Galle und muss in Mizellen gelöst werden, sonst fällt es als Kalziumsalz aus. Eine verminderte Leberfunktion beeinträchtigt die Bilirubin-Konjugation. Folge: mehr monoglucoronidiertes Bilirubin, das leichter in der Galle dekonjugiert wird (Bilirubingallensteine beim Morbus Gilbert-Meulengracht und bei Leberzirrhose),

gesteigertes Angebot von Bilirubin an die Leber führt zur Sekretion größerer Mengen Bilirubins in die Galle (Bilirubingallensteine bei Hämolyse und sog. ineffektive Erythropoese, wie z.B. bei Vitamin-B_{12}-Mangel).

Gestörter enterohepatischer Kreislauf: Übertritt von Gallensalzen in das Kolon: Gallensalze bringen unkonjugiertes Bilirubin in Lösung und binden Kalzium, daher folgt eine passive Absorption von unkonjugiertem Bilirubin im Kolon und ein gesteigertes Angebot von Bilirubin an die Leber. Dies führt zur Hypersekretion von Bilirubin in die Galle (Bilirubingallensteine bei Morbus Crohn mit Ileumbefall und nach Ileumresektion).

(Braune) Infektsteine: Sie entstehen zumeist in den Gallenwegen bei bakterieller Infektion, enthalten Kalziumbilirubinat und Cholesterin. Hydrolyse von Phospholipiden und konjugiertem Bilirubin durch bakterielle Enzyme führt zur Ausfällung von unlöslichen Kalziumsalzen mit Fettsäuren.

Klinik der Cholezystolithiasis:

„Gallenkolik“: anhaltender Schmerz im rechten Oberbauch für >20 min, evtl. Ausstrahlung in die rechte Schulter, evtl. Übelkeit/Erbrechen (wenig spezifisch). (Misnomer: Die Gallenkolik ist keine Kolik i.e.S.)

Pathophysiologie: zumeist Einklemmung des Konkrements im Ductus cysticus.

Nur 30–50% der Gallensteinträger haben Symptome.

Komplikationen:
Cholezystitis: meist Verschluss des Ductus cysticus durch Konkrement. Klinik: anhaltender Schmerz im rechten Oberbauch, Fieber, „Murphy-Zeichen“: bei Palpation unter dem rechten Rippenbogen schmerzbedingter Stopp der Inspiration.

Choledocholithiasis: zumeist durch Konkrement, das aus der Gallenblase in den Ductus choledochus gewandert ist; führt häufig zu Cholestase und Cholangitis. Typische Klinik: Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus und Fieber (Charcot-Trias für Cholangitis).

Cholangiosepsis

Biliäre Pankreatitis: häufige Ursache der akuten Pankreatitis durch Verschluss des gemeinsamen Ausführungsganges von Ductus choledochus und Ductus Wirsungianus an der Papilla Vateri.

Gallenblasenkarzinom: eine Cholezystolithiasis ist ein wesentlicher Risikofaktor, insbesondere bei großen (>3 cm) Solitärsteinen.

Gallensteinileus

Diagnostik bei V.a. Cholezystitis:
Labor: bei Cholezystitis erhöhte Infektzeichen (Leukozyten, Linksverschiebung, CRP, evtl. Procalcitonin [PCT] bei Cholangiosepsis; bei Cholestase Erhöhung von AP/GGT [wenig sensitiv] sowie des direkten Bilirubins).

Sonografie: zum Nachweis einer Cholezystolithiasis und einer Cholezystitis (pericholezystitische Flüssigkeit, Gallenblasenwand >4 mm, Gallenstein, „sonografisches Murphy-Zeichen“); bei Choledocholithiasis: evtl. Steinnachweis, erweiterte Gallengänge.

Endosonografie: Goldstandard zum Nachweis einer Choledocholithiasis; alternativ: Magnetresonanzcholangiografie (MRC).

ERCP (endoskopisch retrograde Cholangiografie): als rein diagnostische Maßnahme überholt (stattdessen die weniger invasive Endosonografie); Maßnahme zur Therapie der Choledocholithiasis (s. unten).

Therapie bei Gallenkolik, Cholezytitis und Choledocholithiasis:
Gallenkolik: Behandlung mit Analgetika mit relaxierender Wirkung auf glatte Muskulatur (Metamizol, Pethidin, evtl. Buscopan), eine symptomatische Cholezystolithiasis ist Indikation zur (laparoskopischen) Cholezystektomie wegen hoher Wahrscheinlichkeit erneuter Beschwerden und deutlich gesteigerter Wahrscheinlichkeit für Komplikationen.

Eine asymptomatische Cholezystolithiasis ist keine Indikation zur Cholezystektomie (Risiko und Kosten überwiegen Nutzen der Operation) - Ausnahme ist ein großes Konkrement > 3 cm sowie die fleckförmig verkalkte Gallenblasenwand (Porzellangallenblase).

Cholezystitis: frühe Cholezystektomie innerhalb von 24-48~~–72~~ h (und Antibiotikatherapie, z.B. Cephalosporin/Metronidazol, Flüssigkeitstherapie etc.); bei alleiniger konservativer Therapie in 50% Cholezystitisrezidiv, 2% Gallenblasenperforation.

Therapie:
Choledocholithiasis: endoskopische Therapie mittels ERCP nach endoskopischer Papillotomie (Steinentfernung z.B. durch Ballondurchzug oder mittels Fangkörbchen, anschließend bei Cholezystolithiasis Cholezystektomie. Eine steinfreie funktionstüchtige Gallenblase kann belassen werden.

Bei Cholangitis Therapie mit (gallegängigem) Antibiotikum und Ableitung der Galle mit ERCP/Stenteinlage (endoskopischer Notfall); CAVE: Leberabszess!

Bei Choledocholithiasis vor Cholezystektomie: zuerst endoskopische Therapie der Gallengangsteine, dann Operation („therapeutisches Splitting“).

Fragen:

1. Nennen Sie die 4 Hauptbestandteile der Galle.
2. Welche Risikofaktoren der Cholelithiasis kennen Sie?
3. Was sind typische Symptome einer so genannten Gallenkolik?
4. Welche sind die wesentlichen Komplikationen des Gallensteinleidens?
5. Sie vermuten eine akute Cholezystitis. Welche diagnostischen Maßnahmen leiten Sie ein und welche Therapie schlagen Sie nach Bestätigung Ihrer Verdachtsdiagnose vor?

Gastrointestinale Tumoren

Tumoren des Gastrointestinaltrakts

(Jürgen Feisthammel)

Onkologische Terminologie

Kurativ: auf Heilung ausgerichtet.
Palliativ: Ziel ist Symptomkontrolle bzw. Leidensverringerung, nicht die Heilung.
Adjuvant: ergänzende Therapie nach Operation.
Neoadjuvant: ergänzende Therapie vor Operation.
Staging: Einstufung bösartiger Tumore in klinische oder histopathologische Stadien, z.B. nach TNM.

Grundzüge des TNM-Systems:

- **T-Stadium** beschreibt Größe des Primärtumors. Je nach Organsystem wird nach infiltrierter Wandschicht klassifiziert (dies ist der Fall in Ösophagus, Magen und Darm) oder nach Tumorgröße in Zentimetern (z.B. bei Pankreaskarzinom).
- **N-Stadium** beschreibt Lymphknotenmetastasen. N0 bedeutet keine Lymphknotenmetastasen.
- **M-Stadium** beschreibt Fernmetastasen. M0 bedeutet keine Fernmetastasen bekannt, M1 bedeutet Fernmetastasen.

Grundzüge der Tumortherapie:

- Bei suspektem Befund stets Gewebeprobe für Histologie gewinnen. Dies kann durch Biopsie des Primarius erfolgen. Alternativ aber auch durch Biopsie einer Metastase oder chirurgische Entnahme eines befallenen Lymphknotens.
- Therapie ohne Histologie nur in einzelnen und wohlüberlegten Ausnahmen (z.B. Pankreasoperation bei bildgebend dringendem Verdacht auf Pankreaskarzinom). *Nie Chemotherapie ohne Histologie!*
- Nach histologischer Sicherung der Malignomdiagnose Staging vervollständigen (meist Sonografie, Endosonografie, CT). Ziel: korrekte Therapieplanung (kurativ oder palliativ? Neoadjuvante oder adjuvante Therapie nötig?).
- Bei Metastase unklaren Primums Tumorsuche einleiten:
    - falls Adenokarzinom: ÖGD, Koloskopie, Sonografie, CT,
    - falls Plattenepithelkarzinom: ÖGD, HNO-Vorstellung, Haut-Konsil, proktologische Untersuchung,
    - falls diese Untersuchungen kein Primum zeigen, weitere Suche nach selteneren Tumoren; ggf. Einsatz weitergehender bildgebender Verfahren wie PET-CT.
    - Wenn die Lokalisation des Primarius nicht gesichert werden kann, Diagnosestellung eines CUP-Syndroms (Carcinoma of unknown primary) und entsprechend behandeln.
- Nach Abschluss der Diagnostik Besprechung des Patienten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz (sog. Tumorboard). Dort erfolgt nach Beratung der Fachrichtungen das Festlegen des Procedere.
- Ebenfalls soll ein Patient im Tumorboard besprochen werden, wenn im Verlauf einer Erkrankung wesentliche neue Erkenntnisse vorliegen.

Ösophaguskarzinom

Epidemiologie: Inzidenz: 6–8/100 000 Einwohner pro Jahr, Verhältnis Männer: Frauen 3:1.

Histologie: Plattenepithelkarzinom (PE) 50–60%, Adenokarzinom (AC) 40–50%, zunehmend

andere <5%.

Risikofaktoren: Nikotin (PE, AC), Alkohol (PE), Adipositas (AC), gastroösophagealer Reflux (AC), Barrett-Ösophagus.

Klinik: meist Spätsymptome: Dysphagie, Gewichtsverlust, retrosternale Schmerzen, Rückenschmerzen

Diagnostik:

- Ösophagogastroskopie mit Histologie
- Endosonografie zum lokoregionären Staging (T- und N-Stadium)
- CT von Thorax und Abdomen zum Staging (M-Stadium)
- Abdomen-Ultraschall zum Staging

- Bronchoskopie bei Karzinom im oberen Ösophagusdrittel und bei Verdacht auf tracheobronchiale Infiltration,
- Skelettszintigrafie bei Knochenschmerzen oder erhöhter AP

Therapie

Kurativ:
- Frühstadium T1m (nur Befall der Mukosa): endoskopische Mukosaresektion
- Lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom: OP +/- neoadjuvante Radiochemotherapie
- Lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom: OP +/- neoadjuvante Chemotherapie.

Palliativ:
- Erstlinientherapie ist Cisplatin oder Oxaliplatin plus einem Fluoropyrimidin (z. B. 5-FU oder Capecitabin)
- Bei Tumoren mit PD-L1-Expression (z. B. CPS ≥ 10) ist die Kombination mit einem PD-1-Inhibitor (z. B. Pembrolizumab) zu erwägen
- Überbrückung der Tumorstenose im Ösophagus durch endoskopisch platzierten Stent
- Lasertherapie oder intraluminale Radiatio (Brachytherapie)
- ggf. Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) zur Ernährung
- bei Metastasen evtl. Chemotherapie.

Prognose (abhängig vom Tumorstadium):
- potenziell resektable Tumoren (Stadium I/IIa), 2-Jahres-Überlebensrate (JÜR) 55–70%
- lokal fortgeschrittene Tumoren (Stadium IIb/III), 2-JÜR 10–15%
- metastasierte Tumoren (Stadium IV) 2-JÜR <5%.

Exkurs: Barrett-Ösophagus

Definition: Metaplasie der Mukosa der dist. Speiseröhre

Makroskopisch: Zu weit proximal liegender Übergang der (endoskopisch rosa erscheinenden) Magenschleimhaut zur (endoskopisch weißlich wirkenden) Schleimhaut der Speiseröhre. Der Übergang sollte sich normalerweise in Höhe der auslaufenden Korpusfalten befinden. Beim Barrett-Öspohagus befindet sich diese Grenze mehr oder weniger weit im Ösophagus.

Mikroskopische Diagnostik nach endoskopischer Biopsie: Metaplasie der Mukosa der Speiseröhre, Zylinderepithel mit Becherzellen.

Bedeutung: Präkanzerose für Adeno-Ca, Karzinomrisiko ohne Dysplasien etwa 0,25% p.a., bei niedriggradigen intraep. Neoplasien (IEN) ca 0,5% p.a., bei hochgradigen IEN ca 4-8 % p.a.

Management-Strategien:

- Barrett ohne IEN: Endoskopische Kontrolle nach Erstdiagnose binnen 12 Monaten, dann alle 3 - 4 Jahre

- Barrett mit IEN: Entfernung aller polypoiden oder sonstigen makroskopisch auffälligen Läsionen (z.B. durch endoskopische Submukosa-Dissektion), anschließend Ablation der vollständigen Barrett-Mukosa, z.B. durch Radiofrequenzablation (Barrx-System)

- Bei Nachweis von Adeno-Ca: Siehe Abschnitt Ösophaguskarzinom

- Die Dauergabe von PPI ist in dieser Situation mangels Evidenz nicht unumstritten, wird in der Praxis aber häufig so gemacht.

Fragen

1. Welches Leitsymptom wird durch Ösophaguskarzinome verursacht?
2. Wie unterscheiden sich Adeno- und Plattenepithelkarzinome hinsichtlich der Risikofaktoren?
3. Nennen Sie drei kurative Therapieprinzipien bei Ösophaguskarzinomen.

Magenkarzinom

Epidemiologie: Inzidenz: 10–20/100 000 Einwohner pro Jahr, leicht abnehmend, Verhältnis Männer:Frauen = 2:1, Zunahme der proximalen Karzinome im Kardiabereich.

Histologie: Adenokarzinome (70%), Siegelringkarzinome (20%), sonstige (10%).
Einteilung nach Laurén: intestinaler Typ (45%), diffuser Typ (35%), Mischtyp (20%)
(Laurén-Einteilung ist wichtig für Planung der OP).

Risikofaktoren: H.-pylori-Infektion, Typ-A-Gastritis (Autoimmungastritis), adenomatöse Polypen, Morbus Ménétrier, nitrathaltige Nahrungsmittel, positive Familienanamnese.
Selten sind genetische Risikofaktoren wie Mutationen im E-Cadherin-Gen, HNPCC (s. kolorektales Karzinom), FAP (s. kolorektales Karzinom).

Klinik: Die Beschwerden sind meist unspezifisch: Appetitlosigkeit, Widerwille gegen Fleisch, Druckgefühl im Oberbauch, Leistungsknick, Gewichtsverlust.

Diagnostik: Gastroskopie mit Histologie, Endosonografie zum lokoregionären Staging, Abdomen-Ultraschall und CT-Abdomen zur Metastasensuche, Laparoskopie bei Verdacht auf Peritonealkarzinose, Rö-Thorax, bei Metastasenverdacht auch CT-Thorax. Das Staging erfolgt nach TNM-Klassifikation.

Therapie:
Kurativ: Frühstadium T1m (nur Befall der Mukosa): endoskopische Mukosaresektion.
Lokalisiertes Stadium: perioperative Chemotherapie, Resektion durch Gastrektomie mit Resektion des Netzes und Lymphknotendissektion und Splenektomie. Nach primärer Operation bei Lymphknotenbefall adjuvante Radiochemotherapie.
Palliativ: Bei symptomatischem Tumor (Stenose, Blutung) palliative Gastrektomie oder Gastroenterostomie; bei metastasierten Tumoren palliative Chemotherapie, Nachsorge, Behandlung von Postgastrektomie-Problemen (Dumping-Syndrom), Ernährungsberatung, Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten, parenterale Vitamin-B12-Substitution.

Prognose: Abhängig vom Stadium.
- Frühstadium (Stadium I): 5-JÜR 70–80%
- lokal fortgeschrittenes Stadium (Stadium IIb-IIIb): 5-JÜR 20–40%
- metastasierter Tumor (Stadium IV): 5-JÜR <5%.

Fragen:

1. Nennen Sie eine Infektionskrankheit, die kausal mit dem Magenkarzinom assoziiert ist.
2. Mit welchen Methoden erfolgt das lokoregionäre Staging (T- und N-Stadium) beim Magenkarzinom?
3. Welche ist die übliche Operation bei Magenkarzinom?

4. Welche Folgen der üblichen Operation des Magenkarzinoms müssen in der Nachsorge der Patienten bedacht werden?

MALT-Lymphom

Die MALT-Lymphome des Magens zählen zu den extranodalen Marginalzonen-Lymphomen. Sie haben ihren Ursprung im lymphoephitelialen Gewebe (mucosa associated lymphatic tissue = MALT). 90% der niedrig malignen MALT-Lymphome des Magens entstehen in Folge einer H.-pylori-Infektion.

Die Klinik unterscheidet sich nicht vom Magenkarzinom. Selten tritt eine B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) hinzu. Die Diagnostik umfasst außer Gastroskopie und Endosonografie ein Staging analog zu anderen Lymphom-Erkrankungen einschließlich Knochenmarkbiopsie, HNO-Untersuchung und CT.

MALT-Lymphome können im frühen Stadium ohne Lymphknotenbeteiligung durch alleinige H.-pylori-Eradikation geheilt werden. Im fortgeschrittenen Stadium werden niedrigmaligne Lymphome bestrahlt. Bei hochmalignen Lymphomen wird eine Chemotherapie durchgeführt.

Kolorektales Karzinom (KRK)

Epidemiologie: Inzidenz: 70/100 000 Einwohner pro Jahr, zweithäufigstes Karzinom bei Männern und bei Frauen, 90% der KRK treten nach dem 50. Lebensjahr auf.

Histologie: Adenokarzinome (90%), sonstige (10%).

Risikofaktoren:
Karzinogenese des KRK: *Histologisch:* Adenom –> Adenom mit intraepithelialer Neoplasie –> Karzinom (= Adenom-Karzinom-Sequenz). *Molekular:* Akkumulation von Mutationen im APC-Gen, K-ras-Gen, DCC (deleted in colon cancer)-Gen, p53-Gen u. a.

Alter: Inzidenz verdoppelt sich bei über 40-Jährigen alle 10 Jahre.

Ernährung: tierische Fette, ballaststoffarme Kost.

Risikoerkrankungen: kolorektale Adenome, Colitis ulcerosa, M. Crohn.

Genetische Faktoren: FAP (familiäre adenomatöse Polyposis, Keimbahnmutation im APC-Gen, multiple Adenome, Karzinommanifestation im 30.–40. Lebensjahr), HNPCC (hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom-Syndrom, Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen, Karzinome vor allem im proximalen Kolon, außerdem gynäkologische, Magen- und Urothelkarzinome, Karzinommanifestation 35.–45. Lebensjahr).

Anteil an Kolonkarzinomen: sporadisch 90%, HNPCC 5–10%, FAP 1%.
Rektumkarzinome 40%, Kolonkarzinome 60%.

Vorsorge: Koloskopie ab dem 50. Lebensjahr alle 10 Jahre (Kassenleistung ab 55. Lebensjahr), alternativ bei Ablehnung der Koloskopie Test auf okkultes Blut im Stuhl und Sigmoidoskopie.
Ziel der Vorsorgekoloskopie: Unterbrechen der Adenom-Karzinom-Sequenz durch Polypektomie.

Koloskopie bei Risikogruppen: Verwandte 1. Grades von KRK-Patienten <60 Jahre: Beginn der Vorsorge 10 Jahre vor Erkrankungsalter der Verwandten; Pancolitis ulcerosa: ab 8. Krankheitsjahr jährlich; HNPCC: ab 25. Lebensjahr jährlich; FAP: Kolektomie vor dem 3. Lebensjahrzehnt.

Klinik: Blut im Stuhl, Blutungsanämie, Änderung der Stuhlgewohnheiten, Leistungsminderung, (schmerzlose) Ileus-Symptomatik.

Diagnostik:
- Digital-rektale Untersuchung
- Koloskopie mit Biopsien
- CT-Kolonografie bei inkompletter Koloskopie
- Abdomen-Sonografie, Abdomen-CT
- Röntgen-Thorax, CT-Thorax bei tiefsitzendem Rektumkarzinom oder Verdacht auf Metastasen
- Rektale Endosonografie oder Becken-MRT beim Rektumkarzinom
- Tumormarker CEA zur Verlaufskontrolle
- Staging erfolgt nach TNM-Klassifikation.

Therapie:
- Kolonkarzinom: En-bloc-Resektion durch Hemikolektomie mit Entfernung des Mesenteriums und der regionalen Lymphabflussgebiete
- Isolierte Lungen- und Lebermetastasen können mit kurativer Zielsetzung reseziert werden
- Bei Lymphknotenbefall (ab Stadium III, fraglicher Erfolg bei Stadium II) adjuvante Chemotherapie, Reduktion der Rezidivrate und Verbesserung der 5-JÜR
- Rektumkarzinom: bei Wandinfiltration und/oder Lymphknotenbefall (Stadium II, III):
- neoadjuvante Radiochemotherapie, Reduktion der Lokalrezidivrate, nach Möglichkeit
- Sphinkter erhaltende Rektumresektion unter Mitnahme des Mesorektums (TME= totale mesorektale Exstirpation)
- Bei Tumoren im unteren Drittel ggf. Rektumexstirpation mit Anlage eines endständigen Anus praeter, um einen Sicherheitsabstand zum Tumorrand zu gewährleisten.

Palliative Therapie im metastasierten Stadium beim Rektum- und Kolonkarzinom: Erstlinie Doppel-Chemotherapie-Regime wie FOLFOX (5-FU/Leucovorin/Oxaliplatin) oder FOLFIRI (5-FU/Leucovorin/Irinotecan), in ausgewählten, guten Patienten ist ggf. eine Triplet-Therapie (z. B. FOLFOXIRI) möglich. Bei MSI-H/dMMR-Tumoren: Erstlinien-Immuntherapie kann indiziert sein. Chemotherapie ggf. in Kombination mit Metastasenresektion oder Thermoablation von Metastasen.

Prognose: Abhängig vom Stadium:
- Stadium I: 5-JÜR 95%
- Stadium II: 5-JÜR 85–90%
- Stadium III: 5-JÜR 60–80% (mit adjuvanter Chemotherapie)
- Stadium IV: 5-JÜR 5%.

Fragen

1. Welches ist das Warnsymptom für ein KRK?
2. Welche genetischen Veränderungen treten beim sporadischen KRK auf und können ebenfalls für hereditäre Krebssyndrome verantwortlich sein?
3. Welche Vorsorgeuntersuchungen für das KRK sind im Katalog der GKV vorgesehen?

4. Welche Stadien eines Kolon-/Rektumkarzinoms bedürfen einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie?
5. Nennen Sie mindestens zwei Chemotherapeutika und zwei Antikörper für die Behandlung des KRK.
6. Nennen Sie Wachstumsfaktoren, die in der Therapie des KRK eingesetzt werden sowie Wirkmechanismus und typische Nebenwirkungen.

Tumoren des Pankreas

(Jürgen Feisthammel)

Zystische Neoplasien im Pankreas

Seröses Zystadenom, muzinöse zystische Neoplasie, intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN), solide pseudopapilläre Neoplasie, zystische endokrine Neoplasie, duktales Adenokarzinom mit zystischer Degeneration, Azinuszell-Zystadenokarzinom.

Pankreaskarzinom

Epidemiologie: Inzidenz 10/100000 Einwohner, damit dritthäufigster gastointestinaler Tumor, Letalität 10/100.000 Einwohner/Jahr.

Histologie: Maligne Entartung duktaler Pankreasepithelien: 90% der Pankreastumoren sind duktale Adenokarzinome.

Risikofaktoren: Rauchen, Übergewicht, langjährige chronische Pankreatitis, Diabetes mellitus Typ 2, Verwandte 1. Grades von Patienten mit Pankreaskarzinom. Sehr selten: Erbkrankheiten (z.B. MEN-1-Syndrom (MEN = multiple endokrine Neoplasie, von-Hippel-Lindau-Syndrom, Lynch-Syndrom, Peutz-Jeghers-Syndrom), hereditäre Pankreatitis.

Klinik: Meist Spätsymptome: Oberbauch- und Rückenschmerzen, schmerzloser Ikterus, Gewichtsverlust, akute Pankreatitis unklarer Ätiologie ab einem Alter >50 Jahre.

Pankreaskopfkarzinome fallen durch Ikterus meist früher auf als die lange asymptomatischen Karzinome in Corpus und Cauda.

Diagnostik: Oberbauch-Sonografie, Endosonografie (EUS), CT oder MRT, Röntgen-Thorax, selten ERCP, ggf. Laparoskopie, CA19-9 als Verlaufsparameter.
Klärung der Operabilität: EUS und CT.
Histologische Sicherung bei suspekter Bildgebung präoperativ nicht erforderlich, obligat aber vor palliativer Therapie.

Therapie:

Kurativ: Ziel ist die Resektion des Karzinoms im Gesunden (R0).

Pankreaskopftumor: partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple oder pyloruserhaltend (PPPD). Pankreascorpus-/-caudatumor: Pankreaslinksresektion mit Splenektomie.

Bei Cholestase erfolgt eine präoperative Galleableitung nur bei Cholangitis oder wenn eine Operation nicht sofort erfolgen kann. Keine Routinemäßige ERCP auch bei Cholestase, weil diese nach OP die Komplikationsrate erhöht.

Adjuvante Chemotherapie: Gemcitabin oder 5-Fluorouracil über 6 Monate verlängern das (rezidivfreie) Überleben nach R0- oder R1-Resektion. Für Patienten in gutem AZ auch Kombinationstherapie Gemcitabin mit Capezitabin.

Palliativ: adäquate Schmerztherapie, bei Ikterus Gallenwegsdrainage, bei Magenausgangsstenose Gastroenterostomie bzw. Duodenalstent.

Palliative Chemotherapie in der Erstlinie mit FOLFIRINOX (5-FU/Leucovorin/Irinotecan/Oxaliplatin).

Prognose: insgesamt schlecht
- palliativ: 5-JÜR 0%
- nach R0-Resektion: 5-JÜR 10%
- nach R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie: 5-JÜR 20%.

Fragen

1. Klinik des Pankreaskarzinoms?
2. Risikofaktoren für das Pankreaskarzinoms?
3. Therapiestrategien beim Pankreaskarzinom?

Tumoren der Leber

(Florian van Bömmel)

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Inzidenz: 3–5/100 000 Einwohner in Europa und USA, bis zu 150/100000 in Asien, Verhältnis Männer:Frauen = 3:1, deutlich steigende Inzidenz in den letzten Jahrzehnten.

Ätiologie: Entstehung auf dem Boden einer Leberzirrhose (80%): HCC-Risiko ca. 3-5% pro Jahr. Hohes HCC-Risiko insbesondere bei Leberzirrhose auf dem Boden einer viralen Hepatitis (HBV/HCV), Fettleberzirrhose, oder einer Hämochromatose. Die Inzidenz eines HCC bei einer ethyltoxischen Leberzirrhose liegt bei 5–15%. Ein HCC bei einer Zirrhose auf dem Boden einer AIH, eines M. Wilson oder einer primär biliären Cholangitis entsteht seltener. Bei einer chronischen HBV-Infektion kann ein HCC auch ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose entstehen. Ein zunehmend wichtiger Risikofaktor ist die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). Auch bei der NAFLD kann ein HCC unabhängig vom Firbosestatus entstehen. Weiterer Risikofaktor: Aflatoxin B1.

Klinische Symptome: Keine charakteristischen Symptome, keine Frühsymptome. Evtl. Oberbauchbeschwerden, Druckschmerz, Kachexie, tastbarer Tumor, Strömungsgeräusch über der Leber, neu aufgetretene Pfortaderthrombose. Bei jeder Dekompensation einer bekannten Leberzirrhose muss ein HCC ausgeschlossen werden.

Diagnostik:
Bildgebung: Sonografie Abdomen, Kontrastmittel (KM)-Sonografie, KM-CT/MRT: Der Nachweis einer > 1-2 cm hypervaskularisierten Läsion mit Auswaschen in der portalvenösen KM in einer Zirrhose gilt als beweisend für ein HCC (keine Biopsie erforderlich).

Labor: Alpha-Fetoprotein (AFP), (bei Werten > 100 ng/ml HCC sehr wahrscheinlich, oder wenn AFP Werte im Verlauf eines HCC-Surveillance langsam ansteigen); Cave > 50% aller HCC sind AFP negativ). Der Stellenwert von AFP im Screening ist umstritten („Kann“ Empfehlung in der HCC Leitlinie). Bei HCC Verdacht sollte AFP bestimmt werden, als Verlaufsparameter und als prognostischer Marker (AFP > 1000 ng/ml hohes Rezidivrisiko nach Resektion /Transplantation). Die kombinierte Bestimmung von AFP mit neueren HCC Tumormarkern wie AFP-L3 und DCP verbessern die Vorhersagekraft (siehe GALAD Score).

Histologische Sicherung bei unklarem Befund. Histologische Beurteilung und molekulare Charakterisierung des Tumorgewebes wird für zielgerichtete Therapieoptionen eine zunehmende Rolle spielen.

Staging: Klassifikation nach der Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC), TNM-System, Okuda-Stadium, CLIP-Stadium
Wachstumsformen: unilokuär, multilokulär, diffus, metastasiert (LK > Lunge > Knochen > andere Organe/Peritoneum)

BCLC-Stadium	Klinische Situation	Empfohlene Therapie (2025)
0 (sehr früh)	Einzelner Knoten < 2 cm, gute Leberfunktion (Child A)	**Ablation (Radiofrequenz oder Mikrowelle)** oder **Resektion**
A (früh)	≤3 Knoten, gute Leberfunktion	**Resektion**, **Ablation**, ggf. **Lebertransplantation** (Milan-Kriterien)
B (intermediär)	Multinodulär, keine vaskuläre Invasion	**TACE** (transarterielle Chemoembolisation)
C (fortgeschritten)	Vaskuläre Invasion, extrahepatische Metastasen, ECOG 0–1	**Systemische Therapie**
D (Endstadium)	Schwere Leberinsuffizienz, ECOG > 2	**Best Supportive Care**

Abb.: Stadien des HCCs nach BCLC und Therapiezuteilung (Leitlinie 2025)

Therapie:

Kurativ: Lebertransplantation (1. Wahl bei geeigneten Kandidaten): Selektion nach den „Mailand-Kriterien“ (= 3 Tumoren bis 3 cm, 1 Tumor bis 5 cm). Während Wartezeit auf eine Transplantation lokalablative Maßnahmen (z.B. TACE, RFA). Die Möglichkeit einer Leber-Lebendspende ist zu evaluieren.
Resektion: Nur bei ausreichender Leberfunktion möglich (Child A, LiMAx Leberfunktionsmessung).
Radiofrequenzablation (RFA) bei 1-3 Herden < 3cm (auch andere ablative Verfahren möglich wie Mirkowellenablation, Kryotherapie, laserinduzierte Thermotherapie (LITT) oder Brachytherapie (AL))

Palliativ: transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei hypervaskularisierten Tumoren < 9-10 cm, ausreichende Leberfunktion. Selektive interne Radiotherapie (SIRT) v.a. bei multilokulärem Befall eines Leberlappens (im Einzelfall auch Therapie beider Leberlappen möglich)

Systemische Therapie: Für die Erstlinientherapie stehen mehrere hochwirksame Immun- und Kombinations-therapien zur Verfügung: Atezolizumab + Bevacizumab, Durvalumab + Tremelimumab sowie Nivolumab und Ipilimumab. Zweitlinientherapie mit den Thyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib. VEGF-Inhibitor Ramucirumab bei AFP > 400 ng/ml.

Prognose: Mittleres Überleben nach Diagnosestellung 6–20 Monate. Überleben hängt von Tumorgröße, Gefäßinvasion, Grading, Anzahl der Tumoren und Leberfunktion - Stadium der Cirrhose (Child-Pugh-Score) ab.

Screening: Ultraschall bei Leberzirrhose und chronischer Hepatitis B alle 6 Monate; die deutsche Leitlinie empfiehlt auch ein Screening bei nicht-alkoholischer Fettleberhepatitis.
Rundherd <1 cm: Ultraschall alle 3 Monate
Rundherd >1 cm: Untersuchung mit 2 Kontrastmittelverfahren (z.B. Ultraschall und MRT/CT). Falls typisches Kontrastmittelverhalten mit 2 Verfahren (Hypervaskularisation oder schnelles Wash-Out-Phänomen) und Rundherd >2 cm, gilt das HCC auch ohne Biopsie als gesichert. Bei Rundherd von 1–2 cm Biopsie durchführen. Rundherde >2 cm mit uncharakteristischem Kontrastmittelverhalten sollten biopsiert werden, ebenso ist die Biopsie bei Malignom-verdächtigen Läsionen in nicht-zirrhotischer Leber empfohlen.

Differentialdiagnosen: Lebermetastasen extrahepatischer Tumoren, Regeneratknoten einer Leberzirrhose, gutartige Lebertumoren (Hämangiom, Leberzelladenom), FNH (fokal noduläre Hyperplasie, Leberzysten).

Fragen:

1. Wie häufig sollen Patienten mit Leberzirrhose bezüglich der Entstehung eines HCC überwacht werden?

2. Welches Kontrastmittelverhalten zeigt das HCC typischerweise?
3. Welche sonografischen Kriterien zeigen gutartige Lebertumoren häufig?
4. Welche palliativen lokaltherapeutischen Therapiemaßnahmen stehen beim HCC zur Verfügung?
5. Nach welchen Kriterien ist bei einem primär nicht resektablen HCC eine Lebertransplantation möglich?
6. Welche(s) Medikament(e) ist/sind als systemische Erstlinientherapie beim HCC zugelassen?
7. Welcher Tumormarker ist charakteristisch für das HCC?
8. Welches sind prädisponierende Faktoren des HCC?

CHolangiozelluläre Karzinome

(Florian van Bömmel)

Histologie und Häufigkeit: Adenome und mesenchymale Tumoren als Rarität; Karzinome am häufigsten; ca. 67% GB-Karzinome, 22% perihiläre GG-Karzinome (pCCA, früher Klatskin-Tumore), 8% distale extrahepatische Karzinome (dCCA) und 3% intrahepatische GG-Karzinome (iCCA).

Epidemiologie: Fünfthäufigste Tumoren des GI-Trakts; Verhältnis Männer:Frauen = 1:4; Inzidenz ca. 2,5–4,4/100.000 Einwohner; Manifestation überwiegend in der 5.–8. Lebensdekade; Häufung in Chile und Bolivien.

Risikofaktoren für GB-Karzinome: asymptomatische Gallensteine >3 cm, Porzellangallenblase (Wandverkalkung), Gallenblasenpolypen, Mirizzi-Syndrom (= Kompression des Gallengangs durch Gallensteine im Ductus cysticus oder in der Gallenblase), anomale pankreatikobiliäre Gangverbindung, Karzinogene (Methylcholanthren, O-Aminoazotoluen, Nitrosamine, orale Kontrazeptiva, Methyldopa und Isoniazid), die segmentale Adenomyomatose der Gallenblase, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Polyposis coli, Adipositas und Salmonellen-Dauerausscheidung.

Risikofaktoren für GG-Karzinome: PSC und/oder Colitis ulcerosa, chronisch-eitrige Cholangitiden, chronische intraduktale Gallensteine, Salmonellen-Dauerausscheidung, Choledochuszysten, Caroli-Syndrom, Diabetes mellitus, biliodigestive Anastomosen, Karzinogene (z.B. Thorotrast, Asbest), chronische HBV- und HCV-Infektion und biliäre parasitäre Erkrankungen.

Laborchemische Befunde: Erhöhung der Cholestaseparameter (GGT, AP und Bilirubin), CA 19-9, CEA und CA-125.

Bildgebung:
- abdomineller Ultraschall mit Farbduplex
- Magnetresonanzcholangiografie/-tomografie (MRC/MRT)
- Endosonografie
- Kontrastmittel-CT
- endoskopische retrograde Cholangiografie (ERC) bzw. perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC) (kombinierte Bürstenzytologie und Zangenbiopsie),
- Laparoskopie (Einzelfälle).

Therapie:
- Resektion als einzige potenziell kurative Therapie bei allen Tumoren
- generelle adjuvante Therapie mit Capezitabin

- endoskopische (oder chirurgische) Drainage bei aufgetretener Cholestase beim GB-Karzinom
- endoskopische (ERC) oder perkutan transhepatische Drainage (PTCD) bzw. operativ angelegte biliodigestive Anastomose sowie photodynamische Therapie (PDT) in der Palliation hilärer Karzinome
- palliativ: Chemotherapie mit Gemcitabin, Cisplatin und Durvalumab oder Pembrolizumab
- Zeitlinientherapie: FolFox bzw. zahlreiche molekulare Targets (z.B. IDH-Mutation: Ivosidenib)
- selten v.a. beim intrahepatischen Cholangio-Karzinom (iCC): lokale palliative Therapieverfahren wie Radiofrequenzthermoablation (RFA) oder selektive interne Radiotherapie (SIRT).

Komplikationen: Rezidivierende Cholangitiden und Leberabszesse (Ableiten gestauter Gallenwege via ERCP oder PTCD, ggf. direkte Punktion mit Drainage von Abszessen, falls diese keinen Anschluss an Gallesystem haben).

Magenausgangsstenosen (Gastroenterostomie, endoskopische Implantation von Metallgitterstents).

Verlauf und Prognose:
- GB-Karzinom, R0-Resektion: 5-JÜZ 10–60%
- GB-Karzinom, Palliation: mediane Überlebenszeit (MÜZ) 5–15 Monate
- intrahepatisches Karzinom, R0-Resektion: 5-JÜZ 27–44%
- intrahepatisches Karzinom, Palliation: MÜZ 5–10 Monaten
- hiläres Karzinom, R0-Resektion: 5-JÜZ 8–52%
- hiläres Karzinom, Palliation bzw. zusätzliche PDT bzw. zusätzliche CT: MÜZ 3–6 Monate bzw. 4–19 Monate bzw. 5–15 Monate.

Fragen

1. Risikoerkrankungen der Gallenblasen- und Gallenwegkarzinome?
2. Diagnostik der Gallenblasen- und Gallenwegkarzinome?
3. Welche typischen Komplikationen treten bei palliativ behandelten Gallenblasen- oder Gallengangtumoren auf und wie werden sie behandelt?

Gastroenterologische Spezialdiagnostik

(Thomas Karlas)

Verfahren

- abdomineller Ultraschall, Ultraschall mit Kontrastmittel (CEUS), Elastografie, Punktionen und Drainage-Anlagen mit Ultraschallführung
- Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Koloskopie, Doppelballon-Enteroskopie
- ERCP: endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatografie
    - Direkte Visualisierung mittels Cholangio-Pankreatoskopie
- PTCD: perkutane transhepatische Cholangio-Drainage
- PEG: perkutane endoskopischen Gastrostomie
- Bougierungen, Dilatationen, Implantationen von Stents (Kunststoff- oder Metallröhrchen)
- Beamertherapie, Varizenligatur, Mukosektomie
- Verfahren zur Adipositastherapie: z.B. Magenballon

- Weitere Spezialverfahren wie z.B. endoskopische Nahttechniken und Vollwandresektionen

Indikationen

Ultraschall: alle Formen von Abdominalbeschwerden, Screening, Staging von Tumorerkrankungen, Punktion von Herden in der Leber und in anderen Organen. Kontrastmittelsonographie zur Differentialdiagnostik von Lebertumoren und Durchblutungsstörungen in anderen Organen.

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie: Dysphagie, Sodbrennen, Regurgitation, Blutungen, retrosternale Schmerzen, Globusgefühl, unklarer Hustenreiz, Asthma.

Koloskopie: Bauchschmerzen, okkultes Blut, Tumorsuche, Tumornachsorge, Diarrhoe, chronische Obstipation, Stuhlunregelmäßigkeiten, Kontrolle nach erfolgter Polypektomie.
Vorsorgekoloskopie (Darmkrebsvorsorge für die asymptomatische Bevölkerung wird ab 50-Männer/55-Frauen Jahren von der gesetzlichen Krankenkasse bezahlt).

ERCP:

- posthepatischer Ikterus: Ursachen: Tumor (Pankreaskopf-Ca; Gallenweg-Ca, seltener Metastasen oder retroperitoneale Lymphknotenschwellungen), chronische Pankreatitis, Gallengangsteine, Cholangitis
- Sonderfall biliäre Pankreatitis: zeitnahe ERC bei begleitender Cholangitis erforderlich
- postoperative Stenosen, z.B. nach Cholezystektomie oder Leber-Transplantation
- Pankreaspseudozyste (Frage: Anschluss ans Gangsystem), Pankreasanomalien, Pankreasgangleck, Galleleck (z.B. postoperativ), Papillentumor.
- Relevante ERCP-Risiken: Post-ERCP-Pankreatitis, Blutung nach Papillotomie, Perforation, Sedierung. Aufgrund der Risiken ist eine rein diagnostische ERCP obsolet.

Therapeutische ERCP:

- Gallengangsteine: endoskopische Papillotomie, endoskopische Steinextraktion
- (maligne) Stenosen: Staging, Biopsie, Drainage mittels Stents (aus Plastik oder Metall).

PTCD (perkutane transhepatische Cholangiodrainage): Falls die Papille nicht erreichbar ist (Duodenalstenose; Voroperation wie biliodigestive Anastomose, Billroth-II-Magen, kann eine Gallengangdarstellung und Drainage mittels PTCD erfolgen. Vorgehen: Perkutante Einlage eines Führungsdrahts in die dilatierten Gallenwege unter Ultraschall- und Röntgen-Kontrolle, Drainage-Einlage über Führungsdraht.

Endosonografie: Staging von Tumoren (Ösophagus-, Magen-, Rektum-, Pankreaskarzinom). Beurteilung der Eindringtiefe / Ausbreitung der Tumoren sowie des Lymphknotenbefalls. V.a. Cholangiolithiasis, unklare Gallengangerweiterung, chronische Pankreatitis (bessere Darstellung von Choledocholithiasis als im Abdomenultraschall möglich).

Interventionelle Endosonografie: Biopsie von mediastinalen oder retroperitonealen Lymphknoten, Biopsie von submukösen Tumoren im GI-Trakt oder von Pankreaskraumforderungen, Drainage von Pankreaspseudozysten.

Aufklärung

Die Rechtsprechung geht vom Leitbild des Heileingriffs als Körperverletzung aus. Dies bleibt sanktionslos, wenn der Patient vor dem endoskopischen Eingriff sein Einverständnis erklärt hat (Rechtfertigungsgrund).

Die Aufklärung erfolgt rechtzeitig mit ausreichender Bedenkzeit, in der Regel am Vortag. Hiervon kann „unter Berücksichtigung der im Einzelfall gegebenen Umstände“ abgewichen werden.

Die schriftliche Dokumentation der Aufklärung muss sich auf den konkreten Fall beziehen, die bloße Unterschrift auf einem Standardformular reicht nicht aus (handschriftliche Notizen über geplante Maßnahmen wie Biopsie, Polypektomie etc. und spezifische Risiken sind erforderlich).

Sedierung

Bei ÖGD: Rachenspray oft ausreichend, alternativ (und bei anderen Untersuchungen): „conscious sedation“ (Toleranzzustand für die Endoskopie), heute oft Nutzung von Propofol (Narkotikum/ Sedativum), alternativ Midazolam.

CAVE: Anwesenheit eines 2. Arztes notwendig mit ITS-Erfahrung, prophylaktische Sauerstoffzufuhr (schlagartiger Sauerstoffabfall möglich), signifikanter Blutdruckabfall möglich, Ausweitung der Medikation auf Schmerzmittel nicht unproblematisch. Bei „schwierigen“ Fällen Begleitung durch Anästhesist erforderlich.

Leberpunktion, Tumorpunktion

Aufklärung des Patienten (Schmerzen, Blutungsrisiko), Lokalanästhesie, Punktion unter Ultraschall-Kontrolle, verschiedene Nadelformen, zumeist 16 oder 18 G „Full core“-Biopsienadel. Gute Patientencompliance (Atemmanöver) erforderlich. Cave: eine therapeutische Antikoagulation muss in der Regel unterbrochen werden.

Notfallindikation: gastrointestinale Blutung

Allgemeine Blutungszeichen: RR, Puls (sensibelste Parameter bei Volumenmangel-Schock!) Blässe, Schwäche, Blutbild

Spezifische Blutungszeichen: Hämatemesis (Bluterbrechen), „kaffeesatzartiges Erbrechen“ (altes Blut), Blut bei der rektalen Untersuchung, Teerstuhl, Melaena (ab 200 ml Blut) Magensäure oder Umsatz durch Bakterien sorgen für „schwarzes Blut“, ggf. Nachweis von okkultem Blut, Hämatochezie (rektales Absetzen von Blut).

Die Diagnose gastrointestinale Blutung kann mit diesen einfachen klinischen Parametern gestellt werden. Noch vor der Notfallendoskopie müssen wichtige logistische Maßnahmen ergriffen werden:

1. Sicherer, großvolumiger venöser Zugang (am besten an beiden Armen)
2. Überwachung, Monitor, in der Regel auf IMC oder ITS
3. „Man/Woman-Power“ organisieren, „nicht allein dastehen“
4. Notfall-Endoskopie organisieren, ggf. Chirurg und/oder interventionell erfahrenen Radiologen (Angiografie) informieren
5. reichlich Volumenersatz
6. Blut einkreuzen und organisieren
7. Gerinnung kontrollieren, ggf. korrigieren
8. Loading-Dosis PPI
9. Ggf. Notfall-Endoskopie. Die Untersuchung ist nur bei einer einigermaßen stabilen kardiopulmonalen Situation sinnvoll. Ggf. zuvor Schutzintubation.

Blutungsquellen:
Oberer GI-Trakt (bis Duodenum): zirka 80% der Blutungsquellen. Aufgrund dieser Daten und der leichteren Verfügbarkeit sollte auch bei rektalem Blutabgang oder Teerstuhl initial eine ÖGD durchgeführt werden; die Magenentleerung bei nicht nüchternen Patienten kann durch die Gabe von Erythromycin i.v. (250 mg) vor der Untersuchung beschleunigt werden. Eine Koloskopie muss durch Abführmaßnahmen vorbereitet werden (Ausnahme: massive Hämatochezie, häufig wirkt das Blut als „Abführmittel“).

Ursachen der Blutung:
Ulkuserkrankung, Varizen (Ösophagus; Fundus), erosive Gastritis, Ösophagitis, Duodenitis, Mallory-Weiss-Syndrom, Ulcus Dieulafoy, Angiodysplasien, GAVE-Syndrom. Kolon: zirka 20% der Blutungsquellen, Hämorrhoiden, Neoplasien (Polyp oder Karzinom), Divertikelblutung, Ulzera (z.B. durch NSAR), ischämische Kolitis, Colitus ulcerosa (blutige Diarrhoe), Dünndarm: wenige %, Angiodysplasien, Meckel-Divertikel, Neoplasien.

Blutungsrisiko und Gerinnungsprobleme in der Endoskopie:
- Erhöhtes Blutungsrisiko bei diagnostischen Eingriffen: große, stark blutungsgefährdete Ösophagusvarizen, Biopsie bestimmter vaskulärer Läsionen wie z.B. Angiodysplasien
- Erhöhtes Blutungsrisiko bei therapeutischen Eingriffen: Polypektomie (große Polypen ≥10 mm), Papillotomie, Varizenligatur, Leberbiopsie.

Endoskopie bei Gerinnungsstörungen

Diagnostische Eingriffe (ÖGD, Koloskopie) sind in der Regel auch bei eingeschränkter Blutgerinnung oder Thrombopenie möglich. Für bestimmte therapeutische Eingriffe ist eine Substitution von Gerinnungsfaktoren erforderlich, z.B. PPSB-Gabe bei Leberzirrhosepatienten mit Gerinnungsstörung (Ziel-Quick: >50%).

Endoskopie bei Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer und/oder Antikoagulanzien einnehmen:

- für Schleimhautbiopsie und elektive endoskopisch-therapeutische Maßnahmen i.d.R. kein Absetzen von ASS erforderlich unter dualer Thrombozytenaggregtionshemmung erhöhtes Blutungsrisiko – therapeutische Interventionen nur nach sorgfältiger Risikobewertung
- Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar etc.): abhängig vom Interventions- und Embolierisiko Fortführung, Pausieren oder Umstellung der Therapie erforderlich
- Direkte orale Antikoagulanzien: vor endoskopischen Eingriffen ggf. Pausieren unter Berücksichtigung der Nierenfunktion und des kardiovaskulären Risikos.

Hygiene bei infektiösen Patienten

Jeder Patient ist potentiell infektiös!

Schutzbekleidung: Untersuchungshandschuhe, Schutzkittel (langärmlig), flüssigkeitsdichte Schürze, Mund-Nasen-Schutz (bei Tbc spezieller Mundschutz), Schutzbrille, besondere Anforderungen bei sterilen Eingriffen.

Fragen

1. Welche klinischen Zeichen und Hinweise für eine gastrointestinale Blutung kennen Sie?
2. Was ist ein sinnvoller diagnostischer Algorithmus zur Abklärung einer GI-Blutung?
3. Welche Laborparameter sollten vor Durchführung einer Endoskopischen Intervention zur Abklärung der Gerinnung geprüft werden?

Empfohlene Literatur

1. **Hepatology Clinical Textbook**. Hrsg. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Flying Publisher Eleventh Edition 2024–2025 www.hepatologytextbook.com (frei verfügbar im Internet).
2. Leitlinien der DGVS (DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)