

Symptome

Lethargie, Übelkeit, Erbrechen: Prodromalstadium der Virushepatitis.

Abdominalbeschwerden, Hämatemesis: häufig nach Paracetamolüberdosierung.

Benommenheit oder Verwirrtheit: bei Stadium I und II der hepatischen Enzephalopathie.

Unruhe, Agitation: eventuell Aggressivität; mit Stadium III assoziiert.

Fehlende Reaktionen: mit Stadium IV assoziiert.

Klinischer Befund

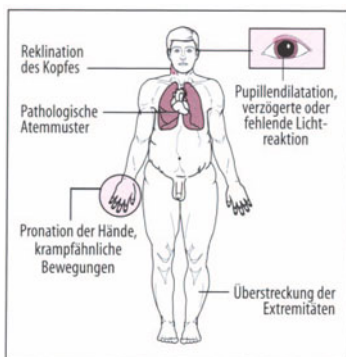
Icterus: häufig, jedoch nicht immer vorliegende Manifestation bei der Erstkonsultation.

Enzephalopathie unterschiedlicher Schweregrade: Flapping Tremor und Foetor hepaticus sind Spätmanifestationen.

Lebergröße: typischerweise normal, bei schwerer Hepatitis oder Budd-Chiari-Syndrom auch Hepatomegalie.

Aszites: Spätbefund.

Systemische Hypertonie, Dezerebrationsstarre, Hyperventilation: Hinweis auf Hirnödem.



Körperlicher Befund bei akuter fulminanter Leberinsuffizienz.

Labor- und Apparate-Diagnostik

Anamnese: Toxine (Knollenblätterpilz, Tetrachlorkohlenstoff) oder Arzneimittelannahme (z. B. Paracetamol, Isoniazid).

Prothrombinzeit- oder INR-Bestimmung: Verlängerung (nach Ausschluß von disseminierter intravasaler Gerinnung oder Vitamin-K-Mangel) ist Hinweis auf schwere Leberfunktionsstörung.

Hämoglobinbestimmung: hämolytische Anämie deutet auf Morbus Wilson hin.

Serumbilirubinbestimmung: prognostisch bedeutsamer Parameter bei nicht-paracetamolbedingter Leberinsuffizienz.

Serumkreatininbestimmung: normale Harnstoff-Stickstoffkonzentration täuscht oft über das wahre Ausmaß der Nierenschädigung hinweg; prognostisch bedeutsamer Parameter bei paracetamolbedingter Leberinsuffizienz.

Blutzuckerbestimmung: Hypoglykämie deutet auf eine ungünstige Prognose hin.

Paracetamolspiegelbestimmung im Blut.

Hepatitis-A-Serologie: zum Nachweis von IgM-Anti-Hepatitis-A-Virus-Antikörper.

Hepatitis-B- und D-Serologie: zum Nachweis von IgM-Anti-Core-Antikörper, Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, Anti-Hepatitis-D-Virus-Antikörper.

Hepatitis-C-Antikörper: bei fulminanter viraler Non-A- oder Non-B-Hepatitis häufig negativ.

Coeruloplasminbestimmung und Kupferausscheidung im 24-Stunden-Urin: beim Morbus Wilson typischerweise niedrige Coeruloplasmin-, hohe Kupferwerte.

Zytomegalievirus-, Epstein-Barr-Virus-Serologie.

Ultraschall: zur Beurteilung der Lebergröße und -beschaffenheit.

Differentialdiagnose

Akute Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung.
Reye-Syndrom.
Andere metabolische Enzephalopathien.

Ätiologie

Paracetamol.

Hepatitis A-, B-, B/D- oder E-Virusinfektion, seronegative Hepatitis (non-A, non-B, non-C), Halothan-induzierte Hepatitis, idiosynkratische Arzneimittelreaktionen. Schwangerschaftsfettleber, Budd-Chiari-Syndrom, autoimmune Lebererkrankung, maligne Erkrankung, Pilzvergiftung.

Epidemiologie

In Abhängigkeit von der Ursache tritt die fulminante Leberinsuffizienz als Komplikation bei 0,1 – 4,7 % aller hospitalisierten Patienten mit Virushepatitis auf.

Komplikationen

Alle im folgenden beschriebenen Komplikationen sind Spätkomplikationen, die hauptsächlich bei fortgeschrittener Enzephalopathie auftreten.

Hypoglykämie.

Niereninsuffizienz.

Hirnödem.

Blutung, Infektion.

Respiratorische Insuffizienz.

Hypotonie.

Klassifikation**Fulminante Leberinsuffizienz**

Entwicklung einer akuten Leberinsuffizienz mit Enzephalopathie innerhalb von 8 Wochen nach Beginn der Erkrankung bei zuvor normaler Leberfunktion.

Hyperakute Leberinsuffizienz

Entwicklung einer Enzephalopathie innerhalb von 7 Tagen nach Beginn des Icterus, charakterisiert durch hohe Inzidenz eines Hirnödems; bei medikamentöser Behandlung dennoch gute Überlebenschancen.

Subakute Leberinsuffizienz

Entwicklung einer Enzephalopathie innerhalb von 8 – 12 Wochen nach Beginn des Icterus, geringe Inzidenz eines Hirnödems und weniger ausgeprägte Verlängerung der Prothrombinzeit, dennoch ungünstige Prognose.

Pharmakotherapie

Acetylcystein

Acetylcystein sollte so bald wie möglich, idealerweise in den ersten 12 Stunden nach einer Paracetamolüberdosis gegeben werden.

■ Standarddosierung
Acetylcystein, initial 140 mg/kg KG, dann Erhaltungsdosis von 70 mg /kg KG oral alle 4 Stunden.

■ Kontraindikationen
Überempfindlichkeit.

■ Wechselwirkungen
Keine.

■ Nebenwirkungen
Gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen; auf Erbrechen und Aspiration sollte verstärkt geachtet werden.

Schutz des Magens

H₂-Rezeptorenblocker oder Sucralfat zur Verminderung des Magenblutungsrisikos.

■ Standarddosierung
Ranitidin, 50 mg i.v. alle 8 Std.
Sucralfat, 1 g oral alle 6 Std.

■ Kontraindikationen
Überempfindlichkeit.

■ Wechselwirkungen
Keine relevanten.

■ Nebenwirkungen
Ranitidin: Thrombozytopenie.

Lactulose

Häufig wirkungslos, nur bei Enzephalopathie des Stadiums I oder II empfehlenswert.

■ Standarddosierung
Lactulose, 30 ml alle 8 Std.; Dosistitration, bis 3 Darmentleerungen/Tag erreicht werden.

■ Kontraindikationen
Gastrointestinale Passagebehinderung.

■ Wechselwirkungen
Keine relevanten.

■ Nebenwirkungen
Übelkeit, Flatulenz, Abdominalbeschwerden.

Behandlungsziele

Vermeidung bzw. Behandlung von Komplikationen.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Bei schwerer fulminanter Hepatitis ist frühzeitig eine Lebertransplantation in Erwägung zu ziehen:

Kriterien für eine Lebertransplantation bei fulminanter Leberinsuffizienz (King's College Kriterien)

PTT > 100 Sek. (unabhängig vom Stadium der Enzephalopathie) oder eines der folgenden Kriterien:

Alter < 10 oder > 40 Jahre.

Zeitraum von Ikterus bis Enzephalopathie > 7 Tage.

PTT > 50 Sek.

Bilirubin > 17 mg/dl.

Ätiologie: Virushepatitis, Halothan, Arzneimittelreaktion, Morbus Wilson.

Bei paracetamolinduzierter Leberinsuffizienz: pH < 7,3 (unabhängig von Stadium der Enzephalopathie) oder alle drei der folgenden Kriterien:

Enzephalopathie Stadium III–IV.

PTT > 100 Sek.

Serumkreatinin > 3,4 mg/dl.

Prognose

Die meisten Patienten, bei denen sich die Erkrankung nicht über die Stadien I und II hinaus entwickelt, überleben. Bei den Überlebenden kommt es zur vollständigen Erholung; die Entwicklung einer chronischen Lebererkrankung ist ungewöhnlich.

Nachsorge

Außer nach Lebertransplantation ist eine langfristige Nachsorge in der Regel nicht erforderlich.

Nach Einnahme einer Arzneimittelüberdosis ist eine psychosoziale Betreuung des Patienten wichtig.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Überweisung in ein Lebertransplantationszentrum erforderlich.

Meist parenterale oder künstliche enterale Ernährung notwendig.

Überlebende können ihre normalen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten wieder aufnehmen; nach einer Lebertransplantation ist allerdings eine lebenslange Nachsorge und immunsuppressive Therapie erforderlich.

Literatur

1. Paar WD, Spengler U, Müller A, Hirner A, Sauerbruch T (1996) Diagnostik des akuten Leberversagens. Dtsch Med Wochenschr 121 (10):305–309
2. Paar WD, Spengler U, Sauerbruch T (1996) Konservative Therapie des akuten Leberversagens. Dtsch Med Wochenschr 121 (11):343–345
3. Lee WM (1996) Management of acute liver failure. Semin Liver Dis 16 (4):369–378
4. O'Grady JG (1997) Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. J Hepatol 26 Suppl 1:41–46

Symptome

Die Erkrankung kann als Zufallsbefund (pathologische Leberwerte bei Routineuntersuchung aufgrund anderer Erkrankungen) oder aufgrund der folgenden Symptome vermutet werden:

Lethargie und Pruritus: bei Frauen im mittleren Lebensalter (klassisch).

Rechtsseitige Bauchbeschwerden: selten.

Aszites oder Ösophagusvarizenblutung: Hinweis auf portale Hypertonie.

Klinischer Befund

Ikterus: in späteren Stadien.
Xanthome und Xanthelasma.
Hepatomegalie.
Splenomegalie.

Aszites: kann in späteren Stadien auftreten.

Spider Naevi: selten vorhanden.

Labor- und Apparate-Diagnostik

Großes Blutbild: in der Regel normal, MCV kann jedoch erhöht sein.

Leberfunktionsproben: Cholestase; im Frühstadium erhöhte Werte für alkalische Phosphatase, Gammaglutamyltransferase, Serumbilirubin; erhöhte Cholesterinwerte.

Immunologische Untersuchungen: erhöhte IgM- und IgG-Konzentrationen (IgG weniger deutlich erhöht); antimitochondriale Antikörper (AMA M₂-Subtyp) sind beinahe diagnostisch; andere Autoantikörper, z. B. antinukleäre Antikörper, sind gelegentlich ebenfalls vorhanden.

Leberhistologie: zeigt nichteitrig destruiende Cholangitis oder Hepatitis mit Infiltration der Portalfelder, eventuell mit Granulombildung.

Differentialdiagnose

Primär sklerosierende Cholangitis.
Autoimmune Hepatitis.
Arzneimittelinduzierter Ikterus.
Sarkoidose.
Chronische Virushepatitis.
Leberzirrhose anderer Genese.

Ätiologie

Die Ursache ist bisher ungeklärt, folgende Faktoren scheinen jedoch eine Rolle zu spielen:

Infektiöse Erreger: Bakterien oder Viren.
Autoimmunprozesse.
Arzneimittel: Benoxapron, Chlorpromazin.

Epidemiologie

Punktuellen Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz in Großbritannien bei 2,3–14,4:100.000.

Die Erkrankung tritt in Afrika und Asien seltener auf.

Komplikationen

Es treten die Komplikationen der terminalen Lebererkrankung auf.
Ösophagusvarizenblutung.
Aszites.

Osteoporose: hepatische Osteopenie.
Leberinsuffizienz.
Hepatozelluläres Karzinom.
Hepatische Enzephalopathie.

Assoziierte Syndrome

Häufig

Arthralgie.
Hyperlipidämie.
Osteoporose.

Selten

Schilddrüsenerkrankung.
Sicca-Syndrom.
Glomerulonephritis.
Lungenfibrose.
Sklerodaktylie (CREST-Syndrom).
SLE.
Morbus Addison.
Zöliakie.
Raynaud-Phänomen.

Histologie

Stadium I

Floride Gallengläsionen, Schädigung der von dichten entzündlichen Infiltraten umgebenen Gallengänge, Lymphozytenagregate; Granulome.

Stadium II

Gallengangproliferation, Fibrose, Abnahme der Gallengänge.

Stadium III

Vernarbung (zurückgehende Entzündung), von den Portalfeldern ausgehende zunehmende Bindegewebsbildung; periportale Cholestase.

Stadium IV

Komplette Leberzirrhose; keine oder nur noch wenige Gallengänge vorhanden.

Pharmakotherapie

Symptomatische Behandlung

Medikamente zur Linderung des Pruritus.

- Standarddosierung Cholestyramin, tgl. 4–16 g, alternativ Colestipol.

- Kontraindikationen Vollständiger Gallengangverschluss.

- Besonderheiten Kann die Resorption fettlöslicher Vitamine beeinträchtigen, erfordert eventuell entsprechende Substitution.

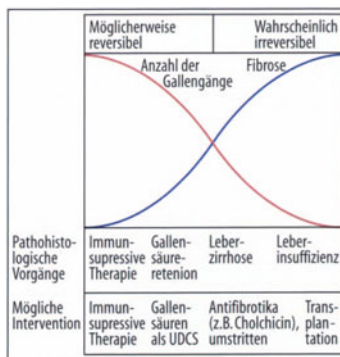
- Wechselwirkungen Verzögerte oder verminderte Resorption von Digitalis, Tetracyclinen, Chlorothiazid, Cumarinderivaten, Thyroxin.

- Nebenwirkungen Erhöhte Blutungsneigung, Obstipation, Diarrhö. Eine Osteoporoseprophylaxe und supportive Therapie assoziierter Symptome sollte ebenfalls erfolgen.

Weitergehende Behandlung

Die Behandlung sollte unter der Überwachung durch einen Spezialisten erfolgen. Eine die Krankheit zum Stillstand bringende Therapie ist bislang nicht bekannt; antiinflammatorisch wirkende Substanzen (Kortikosteroide, Azathioprin, Cyclosporin, Colchicin, Methotrexat, Penicillinamin) wurden ohne signifikanten klinischen Erfolg versucht.

Die Gabe von Ursodeoxycholsäure kann sich günstig auswirken; das Medikament führt zur Verbesserung der biochemischen Parameter, Daten zur Verbesserung der Langzeitprognose sind jedoch noch umstritten.



Progredienter Verlauf der primären biliären Leberzirrhose und mögliche Interventionen. UDCS = Ursodeoxycholsäure.

Behandlungsziele

Verhinderung des Krankheitsfortschritts. Rückbildung der Symptome.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Lebertransplantation bei terminaler Erkrankung oder therapierefraktären Symptomen.

Prognose

Die Prognose hängt von der Serumbilirubin-konzentration ab: > 10 mg/dl bedeutet eine durchschnittliche Lebenserwartung von 18 Monaten. Die durchschnittliche Überlebenszeit von der Diagnose bis zum Tod beträgt 10 Jahre.

Nachsorge

Überwachung der Krankheitsfortschritts. Vermeidung bzw. Behandlung von Komplikationen.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Verzicht auf regelmäßigen Alkoholkonsum. Sicherstellung einer ausgewogenen Ernährung. Chronische Cholestase kann zu Vitamin-K-Mangel führen, der sich in einer verlängerten Prothrombinzeit manifestiert. Frühzeitige Erwägung einer Kalzium- und Vitamin-D-Substitution.

Literatur

1. Lobeck H; Hopf U; Gill C; Pohl C; Neuhaus P (1996) Primäre biliäre Zirrhose – Zelluläre Mechanismen und Bedeutung enterobakterieller Antigene. Verh Dtsch Ges Pathol 80:267–271
2. Rudi J, Schonig T, Stremmel W (1996) Therapie mit Ursodeoxycholsäure bei primär biliärer Zirrhose während der Schwangerschaft. Z Gastroenterol Mar 34 (3):188–191
3. Rambusch EG, Manns MP (1997) Immunsuppressive Therapie der autoimmunen Lebererkrankungen. Internist 38 (6):574–581

Symptome und klinischer Befund

Jedes Organ oder Gewebe kann infiziert werden, dadurch kann das klinische Bild sehr unterschiedlich ausfallen.

Die Erkrankung verläuft biphasisch: nach einer Inkubationszeit von 7–12 Tagen (mindestens 2, höchstens 20 Tagen) folgt die septikämische Phase von 4–7 Tagen und danach die immune Phase von 4–30 Tagen.

Verlauf ohne Ikterus

In 90 % der Fälle.

Abrupter Krankheitsbeginn.

Fieber, Kopfschmerzen, Myalgie, Krankheitsgefühl, Adynamie.

Abdominalbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, gelegentlich Diarrhö.

Unverträglicher Kopfschmerz: kündigt in der Regel eine Meningitis in der immunen Phase an.

Gelenkschmerzen, Myalgie, Konjunktivitis mit Bindehautblutungen, Hautausschläge, Lymphadenopathie: häufige Befunde.

Lymphozytäre Meningitis: in der Regel einige Tage anhaltend, niemals letal.

Verlauf mit Ikterus (Morbus Weil)

In 10 % der Fälle.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen: mit Anurie und zunehmendem Ikterus.

Hepatosplenomegalie, schwere Blutungen in Haut, Pleura, Peritoneum oder Gastrointestinaltrakt.

Kreislaufkollaps und Bewußtseinsstörungen.

Myokarditis, Hämorrhagie, ARDS, Multiorganversagen: führen in 10–20 % der Fälle mit Ikterus zum Tod.

Labor- und Apparate-Diagnostik

Die Diagnose wird durch Erregerisolation oder Nachweis eines Antikörpertiteranstiegs gesichert.

Erregerisolation: spezielles Medium erforderlich; der Erreger kann während der septikämischen Phase im Blut oder Liquor, beim unbehandelten Patienten in der 3. Woche im Urin isoliert werden.

Serologie: der Objektträger-Agglutinationstest ist unzuverlässig; Antikörper sind nach 6–12 Tagen nachweisbar, erreichen nach 4 Wochen den Höchststand, können durch Antibiotikatherapie unterdrückt werden; mit dem ELISA-IgM-Test können Antikörper vom 5. Tag der Erkrankung an nachgewiesen werden; der Mikroagglutinationstest ist spezifisch und ermöglicht die Identifikation des infektiösen Serotyps.

Großes Blutbild und Gerinnungsstatus: zur Erfassung einer hämorrhagischen Diathese und Thrombozytopenie.

Leberfunktionsproben: in der Regel normaler Befund, eventuell jedoch erhöhte Bilirubinkonzentrationen.

Serumkreatininbestimmung: zur näheren Beurteilung einer Nierenfunktionsstörung.

Liquoranalyse: zum Nachweis einer lymphozytären Meningitis.

Differentialdiagnose

Grippaler Infekt, Virusinfektionen, aseptische Meningitis, Enzephalitis.
Typhusähnliche Erkrankungen.
Infektiöse Hepatitis, andere Ursachen eines Ikterus.
Rickettsiosen, Brucellose, Malaria.
Sepsis, Nephritis.
Leukämie, thrombozytopenische Purpura, Meningokokkeninfektion.

Ätiologie

Die in den USA prävalenten Serotypen der pathogenen Leptospiren, *Leptospira interrogans*, sind *icterohaemorrhagiae*, *australis*, *autumnalis* und *canicola*, in Deutschland *icterohaemorrhagiae*, *canicola*, *pomona* und *grippotyphosa*.

Überträger sind Wild- und Haustiere, insbesondere Ratten (*icterohaemorrhagiae*) und Rinder.

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt über Kontakt von Schleimhäuten oder kleinen Hautläsionen mit infiziertem Tiergewebe und -urin oder verseuchtem Wasser und Erdreich.

Epidemiologie

Ansteckungsgefährdet sind vor allem Bauern, Molkerei- und Schlachthofpersonal, Tierärzte und Angestellte im Bereich des Wassersports auf Inlandsgewässern.

Komplikationen

6–12 Wochen nach der Erstinfektion auftretende Uveitis, Entwicklung eines Dauerausscheiderstatus (*Leptospiren im Urin*): äußerst selten.

Transplazentare Übertragung mit intrauterinem Fruchttod und Abort: kommt gelegentlich vor.

Pharmakotherapie

Antibiotika

Antibiotika können den Verlauf der Erkrankung nur beeinflussen, wenn sie in der ersten Woche gegeben werden. Bei schwerem Verlauf kann eine Behandlung versucht werden, die Wirksamkeit ist jedoch nicht erwiesen.

■ Standarddosierung

Penicillin G, 900 mg; Ampicillin, 1 g, oder Erythromycin, 500 mg, alle 4mal tgl. parenteral über 1 Woche.

Amoxicillin, 3mal tgl. 500 mg oral, oder Doxycyclin, 2mal tgl. 100 mg über 1 Woche.

■ Kontraindikationen

Überempfindlichkeit; orale Medikationen sollten in Schwangerschaft und Kindesalter vermieden werden.

■ Besonderheiten

Penicillin: kann zu einer kurzfristigen Exazerbation des Symptome mit Pyrexie und Hypotonie führen (Jarisch-Herxheimer-Reaktion); diese Reaktion wird als Zeichen der leptospiralen Lyse betrachtet.

■ Wechselwirkungen

Penicilline: inaktivieren Aminoglykoside bei gleichzeitigem Aufziehen in einer Spritze.

Erythromycin: verstärkt die Wirkung von Digoxin, Cumarinderivaten und Carbamazepin.

Doxycyclin: beeinträchtigt eine Antikoagulationstherapie.

■ Nebenwirkungen

Parenterale Medikationen: anaphylaktische Reaktion, gastrointestinale Reaktionen (selten).

Amoxicillin: erythematöse Ausschläge bei infektiöser Mononukleose.

Doxycyclin: Photosensibilisierung (selten), permanente Zahnverfärbung.

Symptomatische Behandlung

Sofortige Korrektur eines gestörten Elektrolythaushaltes.

Erythrozytenkonzentrate, Thrombozyten oder Gerinnungsfaktoren bei Hämorrhagie. Pethidin oder Morphin bei schweren Schmerzen.

Diazepam oder Phenytoin bei Krampfanfällen.

Steroide bei Thrombozytopenie.

Hämodialyse bei Niereninsuffizienz.

Behandlungsziele

Linderung der Symptome.

Prognose

In den meisten Fällen verläuft die Erkrankung leicht, häufig sogar unerkannt; es kommt zur spontanen Remission.

Beim Morbus Weil mit Befall von Leber und Nieren liegt die Mortalitätsrate bei 10–20%; bei den Überlebenden bleiben jedoch keine Schäden zurück.

Beim Verlauf ohne Ikterus ist ein letaler Ausgang äußerst selten.

Eine Reinfektion durch andere Serotypen ist möglich.

Nachsorge

Supportive Maßnahmen wie Analgetika, Sedierung und Antiemetika.

Tägliche Überwachung der Nieren- und Herzfunktion.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Ausbreitung von Nagetieren in der Umgebung von Wohngebieten bekämpfen.

Kontamination von Wohn-, Gewerbe- und Erholungsgebieten durch infizierten Urin vermeiden.

Hautläsionen durch wasserfeste Verbände schützen und entsprechende Schutzkleidung tragen.

Auf Baden in gefährdeten Inlandsgewässern verzichten.

Nach dem Schwimmen, Kanufahren, Windsurfen oder Wasserskifahren immer duschen.

Besonders gefährdete Personen sollten einen Ausweis bei sich tragen, der bei einer eventuellen Infektion wertvolle Hinweise geben kann.

Patienten über Übertragungswege und Schutzmaßnahmen informieren.

Haus- und Nutztiere, insbesondere Rinder und Hunde, immunisieren.

Literatur

1. Wieneke U, Rumpf KW, Rüchel R, Müller GA (1997) 17jährige Patientin mit Ganzkörpererythem, Fieber, kompensierter Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie und erhöhter Kreatinkinase. *Der Internist* 38 (3):251–254
2. Hecker K, Groll J, Müller-Lissner S (1997) Akutes Nierenversagen, Ikterus und Thrombozytopenie bei einem 48jährigen Patienten. *Internist* 38(5):470–473
3. Hill MK, Sanders CV (1997) Leptospiral pneumonia. *Semin Respir Infect* 12 (1):44–49

Symptome

In der Regel liegt eine kurze Anamnese von 2–3 Monaten vor.

Müdigkeit und Dyspnoe: durch Anämie.

Rekurrierende Infektionen: durch Leukopenie.

Verstärkte Hämatom- und Blutungsneigung: durch Thrombozytopenie.

Symptome der Hyperviskosität: bei sehr hohen Leukozytenzahlen (z. B. $> 200 \times 10^9/l$).

Gelenk- und Knochenschmerzen: bei Erwachsenen seltener als bei Kindern.

Klinischer Befund

Häufig keine manifesten Anzeichen. Blässe.

Anzeichen einer Infektion.

Purpura oder Hämatom.

Lymphadenopathie oder Hepatosplenomegalie.

Labor- und Apparate-Diagnostik

Allgemeine Untersuchungen

Großes Blutbild (einschließlich Blutastrich mit Romanowsky- oder Giemsa-Färbung): die Diagnose kann in vielen Fällen bereits durch sorgfältige morphologische Untersuchung gestellt werden; leukämische Blasten sind im peripheren Blut nicht immer nachweisbar; Thrombozytenzahl und Hämoglobin können vermindert oder normal sein.

Knochenmarkaspiration: bei $> 30\%$ Blasten gilt die Diagnose als gesichert.

Bestimmung von Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Elektrolyten, Kalzium, Phosphat, Urat: wichtige, vor Therapiebeginn durchzuführende Erstuntersuchungen, insbesondere bei hohen Leukozytenzahlen.

Thoraxröntgen: zur Erfassung eines Mediastinaltumors, der bei 70 % der Patienten mit T-Zell-Variante der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) zu finden ist; Hinweis auf hohes Risiko eines Tumorzerfallsyndroms.

Lumbalpunktion mit Liquor-Zytologie: wichtige Erstuntersuchung zum Nachweis einer ZNS-Beteiligung (bei Erstkonsultation selten vorhanden).

Spezielle Untersuchungen

Diese Untersuchungen dienen der Sicherung der Diagnose; die lymphatische Abstammung der Blasten läßt sich lichtmikroskopisch häufig nur sehr schwer belegen. Die Untersuchungen dienen auch einer genaueren Kategorisierung der Erkrankung und besitzen damit auch prognostischen Wert.

Zytochemische Untersuchungen: zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der ALL gegen die akute myeloische Leukämie (z. B. negative Reaktion mit Sudanschwarz).

Immunphänotypisierung: zur Identifikation der Blastenabstammung mit Hilfe einer Reihe von Zelloberflächenmarkern; wichtige Marker sind TdT (alle Subtypen positiv außer B-Zell-ALL), CD10 (identifiziert Common-ALL-Antigen), CD19 (positiv bei ALL der B-Zellreihe), CD2 (positiv bei ALL der T-Zellreihe).

Zytogenetische Untersuchungen: die direkte Untersuchung der Chromosomen während der Metaphase ermöglicht in $\sim 70\%$ der Fälle den Nachweis von Translokationen; dadurch lassen sich Patientengruppen mit hohem Risiko identifizieren, z. B. jene mit t(9;22) oder Philadelphia-Chromosom-positiver ALL, das eine ungünstige Prognose aufweist; dient auch der Bereitstellung eines Markers, der zur Früherkennung eines Rezidivs verwendet werden kann.

Differentialdiagnose

Akute myeloische Leukämie.

Aplastische Anämie: die Diagnose der akuten lymphoblastischen Leukämie kann anfangs bei geringer Leukozytenzahl und unergiebigem Knochenmarkpunktion (Punctio sicca) schwierig sein.

Lymphoblastisches Lymphom: vorherrschend lymphomatöser Befund mit $< 25\%$ Blasten im Knochenmark; Unterscheidung kann bei Erwachsenen willkürlich erscheinen, da die Therapie in der Regel die gleiche ist.

Ätiologie

Die Ursache der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) ist noch ungeklärt, als ursächlich beteiligt gelten heute jedoch Genmutationen; ein erhöhtes Risiko besteht bei Vorliegen von DNA-Schäden, z. B. durch Strahlen oder DNA-Reparaturdefekte.

Patienten, die ionisierender Strahlung ausgesetzt waren, sind stärker gefährdet, an einer Leukämie zu erkranken; dies gilt jedoch noch mehr für die akute myeloische Leukämie.

Epidemiologie

ALL ist bei Erwachsenen, insbesondere ab dem 30. Lj., selten.

Patienten > 15 Jahren werden als Erwachsene eingestuft, da sie eine Untergruppe mit deutlich ungünstigerer Remissionstendenz und Überlebensrate bilden.

Komplikationen

Die meisten Komplikationen stehen im Zusammenhang mit der durch die Krankheit und, häufiger noch, die erforderliche intensive Chemotherapie hervorgerufene Knochenmarkinsuffizienz (Zytopenie).

Klassifikation

Morphologisch

Auf der Basis des lichtmikroskopischen Erscheinungsbildes wird die ALL durch die French-American-British-(FAB)-Klassifikation in die Subtypen L1, L2 und L3 unterteilt.

Diese Einteilung weist nur eine geringe Korrelation mit der Prognose oder dem Immunphänotyp auf, außer im Fall der L3-Morphologie, die mit der B-Zell-ALL korreliert.

Immunologisch

Auf der Basis der Expression von Oberflächenantigenen durch die Blasten erfolgt eine Unterteilung in ALL der T-Zellreihe (frühe T-Vorläufer und T-Zell-ALL) und der B-Zellreihe (frühe B-Vorläufer, Common-ALL, Prä-B-ALL und B-Zell-ALL).

Pharmakotherapie

Prinzipien

Die Behandlung sollte unter der Überwachung durch einen Spezialisten erfolgen, nach Möglichkeit im Rahmen einer klinischen Studie, um eine umfassende Befunderhebung sicherzustellen und die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten zu fördern.

Die Erstbehandlung umfasst mehrere Therapieblöcke, jeweils mit stationärer Aufnahme des Patienten.

Induktionstherapie: Remission (d. h. <5 % Blasten im Knochenmark) kann bei ~80 % der Erwachsenen in der Regel innerhalb des ersten Monats nach Therapiebeginn erreicht werden; behandelt wird mit Steroiden, Vincristin und Anthracyclin-Antibiotika.

Konsolidierungstherapie: folgt meist rasch auf die Induktionstherapie unter Einführung anderer Chemotherapeutika; zur optimalen Dauer und Intensität der Behandlung gibt es noch keine genauen Daten.

ZNS-Therapie: häufig als „ZNS-Prophylaxe“ bezeichnet; ein ZNS-Befall findet sich bei ~37 % der Patienten mit hämatologischer Remission, wenn keine spezielle Therapie erfolgt; Behandlungsmöglichkeiten sind Ganzhirnbestrahlung, intrathekales Methotrexat oder hochdosiertes i.v. Methotrexat (das die Blut-Hirn-Schranke durchdringt).

Erhaltungstherapie: Dauerbehandlung über ~2 Jahre verbessert die Prognose; die Behandlung besteht in der Regel aus wöchentlicher Methotrexat- und 6-Mercaptopurin-Gabe, in Kombination mit monatlicher Vincristin- und Steroidgabe.

Supportive Therapie: insbesondere in frühen Behandlungsstadien wichtig; umfasst Allopurinol, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Blutzellersatz und frühzeitige Antibiotikatherapie.

Allgemeine Komplikationen der Therapie

Knochenmarksuppression (unumgänglich).

Haarausfall.

Einschränkung oder Verlust der Fertilität. Infektionen, insbesondere während der Neutropenie: Infektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze erfordern in der Regel

die sofortige Einleitung einer empirischen Therapie.

Übelkeit und Erbrechen: meist einfach zu behandeln.

Spezifische Nebenwirkungen einzelner Medikamente

Vincristin: Gewebeschaden durch Extravasation, Alopezie, Muskel- und Kieferschmerzen, Harnretention, Dysphagie, Polyneuropathie.

Prednison: Cushing-Syndrom und andere Steroid-Nebenwirkungen (einschließlich psychischer).

L-Asparaginase: thrombotische Krisen, Pankreatitis, Anaphylaxie.

Daunorubicin: Gewebeschaden durch Extravasation, Kardiomyopathie, Knochenmarksuppression, Erbrechen, Darmtoxizität.

Cytosin-Arabinosid: Darm- und Knochenmarktoxizität, Erythem, in hoher Dosierung zerebelläre Toxizität.

Thioguanin: Leber- und Knochenmarktoxizität, Hautausschläge.

Etoposid: Darm- und Knochenmarktoxizität.

Methotrexat: Nieren-, Leber- und Darmfunktionsstörungen; Knochenmarksuppression; Schleimhautentzündung (abhängig von Dosis und Darreichungsmodalität); Beeinträchtigung der intellektuellen Leistungsfähigkeit.

Mercaptopurin: Knochenmarksuppression, Hautausschläge, Leberfunktionsstörungen.

Behandlungsziele

Heilung bei minimaler Toxizität.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Allogene Knochenmarktransplantation

Erwachsene erhalten das Allogtransplantat während der ersten vollständigen Remission bei Vorhandensein eines passenden Spenders und Alter zwischen 20 und 50 Jahren; insbesondere bei Philadelphia-Chromosom-positiver Erkrankung indiziert (durch Medikamente allein nicht heilbar).

Autologe Knochenmarktransplantation

Weniger gut dokumentiert; naturgemäß steht diese Therapie mehr Patienten zur Verfügung, ist jedoch aufgrund der fehlenden „Graft versus leukemia“-Reaktion vermutlich weniger wirkungsvoll.

Prognose

Auch bei optimaler Behandlung ist die Prognose insgesamt bei Erwachsenen ungünstiger als bei Kindern; in Studien wurde eine leukämiefreie 5-Jahres-Überlebensrate bei nicht ausgewählten Patienten von 20–35 % ermittelt.

Prognostisch ungünstige Faktoren sind höheres Lebensalter, hohe Leukozytenzahl bei der Erstkonsultation ($> 30 \times 10^9/l$), t(9;22) und Ausbleiben einer vollständigen Remission nach Imatiniger Behandlung.

Nachsorge

Nach Entlassung regelmäßige Blutbildkontrolle; ist der Patient unter Erhaltungstherapie, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

In der Regel wird während der Therapie eine Cotrimoxazol-Prophylaxe durchgeführt.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Auf ausreichende Ernährung ist zu achten. Patienten und ihre Angehörigen sollten psychologisch unterstützt werden, insbesondere wenn eine junge Familie betroffen ist; Ansprechpartner sind die Sozialarbeiter der Kliniken, Gemeinden und Krankenkassen.

Entsprechende Maßnahmen zum Schutz vor Infektionen während der Phase der Neutropenie.

Rezidiv

Bei ~70 % der Patienten kommt es zum Rezidiv; das Risiko liegt zwischen 40 % bei jungen Erwachsenen und >80 % bei den über 50jährigen.

Die Behandlung hängt von Alter, Dauer der Erstremission und vorausgegangenen Behandlungen ab.

Rezidive sind durch konventionelle Chemotherapie nicht heilbar.

Literatur

1. Hoelzer D, Gokbuget N, Arnold R, Buchner T, Freund M, Gassmann W, Heil G, Hiddemann W, Löffler H, Lipp T, Ludwig WD, Maschmeyer G, Thiel E, Messerer D (1996) Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. Diagnostik, Risikogruppen und Therapie. Internist 37 (10):994–1007
2. Gmur J (1996) Heutiger Stand der Therapie und Prognose der akuten Leukämien des Erwachsenen. Ther Umsch Feb 53 (2):111–116

Symptome

Man beobachtet eine Symptomenkonstellation mit vielen unspezifischen und mit der Knochenmarkinsuffizienz assoziierten Beschwerden.

Erhöhte Hämatomeigung, Knochenschmerzen, Fieber, Blässe, Lethargie, Appetitverlust, Krankheitsgefühl: durch Knochenmarkinsuffizienz.

Bauchaufreibung: durch Hepatosplenomegalie.

Kurzatmigkeit, Gesichtsoedem: durch Mediastinaltumor; selten.

Kopfschmerzen, Erbrechen: durch ZNS-Beteiligung; selten.

Manifeste Blutung: durch Knochenmarkinsuffizienz; selten.

Klinischer Befund

Pyrexie, Schleimhautblutungen, Hautpurpura, Blässe, dekompensierte Herzinsuffizienz (selten): durch Knochenmarkinsuffizienz.

Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Oberkörper- und Gesichtsoedem mit erweiterten oberflächlichen Venen, Hautinfiltrate, Hodenschwellung: durch Expansion der leukämischen Tumormasse.

Hirnnervenlähmung (III, V, VI, VII), Stauungspapille, Fundusblutung durch leukämische Infiltrate: bei ZNS-Beteiligung (selten).

Labor- und Apparat-Diagnostik

Großes Blutbild: Panzytopenie, normale Zellzahl oder isolierte erhöhte Leukozytenzahl.

Blutausstrich: zeigt eventuell leukämische Blasten.

Knochenmarkmorphologie: bestätigt die Diagnose in Verbindung mit zytochemischer Untersuchung und Immunphänotypologisierung (reife B-Zell-Varianten wer-

den nach Lymphom-Protokollen behandelt).

Thoraxröntgen: zum Nachweis eines Mediastinaltumors.

Lumbalpunktion: zum Nachweis einer ZNS-Beteiligung.

Bestimmung von Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Elektrolyte und Harnsäure.

Leberfunktionsproben: zum Nachweis einer Leberinsuffizienz (selten).

Differentialdiagnose

Lymphadenopathie

Infektionen: z. B. infektiöse Mononukleose.

Lymphome oder andere Tumoren.

Hepatosplenomegalie

Leishmaniose.

Makrophagen-, Stoffwechsel-, Speicher- oder Autoimmunstörungen.

Lymphome.

Knochenmarkinsuffizienz

Aplastische Anämie.

Myelodysplastisches Syndrom.

Makrophagenstörungen.

Autoimmunkrankheiten.

Knochenmarktumor: z. B. Neuroblastom.

Infektionen: z. B. Tuberkulose, viszerale Leishmaniose.

Ätiologie

Die Ursache der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) ist noch ungeklärt, als ursächlich beteiligt gelten heute jedoch Genmutationen.

Ein erhöhtes Risiko besteht bei:

Down-Syndrom.

Fanconi-Anämie.

Bloom-Syndrom.

Ataxia teleangiectatica und verschiedenen anderen Immundefekten.

Die ursächliche Beteiligung von Strahlung und elektromagnetischen Feldern ist nicht erwiesen.

Epidemiologie

Die ALL ist die häufigste maligne Erkrankung des Kindesalters.

Der Altersgipfel liegt bei 2–5 Jahren, in diesem Alter treten 20 % aller Leukämien auf. Die Erkrankung tritt bei Jungen etwas häufiger auf.

85 % aller im Kindesalter auftretenden Leukämien sind ALL.

Komplikationen

Frühkomplikationen

Frühe Komplikationen treten in der Regel im Zusammenhang mit den Nebenwirkungen der Medikamente oder der verstärkten Knochenmarksuppression auf.

Tumorzerfallssyndrom mit Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Hyperphosphatämie, Nierenfunktionsstörung.

Infektionen unterschiedlicher Art.

Blutung.

Anämie.

Erbrechen, Haarausfall, Polyneuropathie und -myopathie, Schleimhautentzündung.

Spätkomplikationen

Lernstörungen: z. B. eingeschränktes Kurzzeitgedächtnis oder Konzentrationsstörungen; durch Ganzhirnbestrahlung.

Kardiotoxizität: bei Behandlung mit Anthracyclin-Antibiotika.

Kataraktbildung, Infertilität, Wachstums- und Hormonstörungen: durch Cyclophosphamidbehandlung und Ganzkörperbestrahlung nach Knochenmarktransplantation.

Sekundärtumoren: durch Epipodophyllotoxine (Etoposid).

Pharmakotherapie

Die Behandlung sollte unter der Überwachung durch einen Spezialisten erfolgen, nach Möglichkeit im Rahmen einer klinischen Studie, um eine umfassende Befunderhebung sicherzustellen und die Entwicklung neuer Medikamente zu fördern.

Wahl der Behandlung

Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (verzögerte Remission, nahezu haploider Chromosomensatz, Philadelphia-Chromosompositive Erkrankung, ältere, männliche Kinder, hohe Leukozytenzahlen, meist $> 100 \times 10^9/l$): Transplantation während der ersten Remission.

Bei Patienten mit hohem Risiko eines ZNS-Rezidivs (Leukozytenzahl $> 50 \times 10^9/l$): Ganzhirnbestrahlung, hochdosiertes i.v. Methotrexat, Cytosin-Arabinosid oder Kombinationstherapie mit 3 Medikamenten.

Bei Patienten mit geringerem Risiko (Leukozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$): kontinuierliche intrathekale oder hochdosierte Methotrexatgabe bzw. Cytosin-Arabinosid.

Bei Patienten mit ZNS-Beteiligung bei der Diagnose: Ganzhirn-Rückenmark- oder Ganzhirnbestrahlung und kontinuierliche intrathekale Methotrexatgabe.

Bei Säuglingen < 6 Monaten: intensive Kombinationstherapie mit mehreren Medikamenten.

Prinzipien

Induktionstherapie: in der Regel Vincristin, Asparaginase, Steroide; Remission in 97% der Fälle.

Konsolidierungstherapie: intensive Behandlung mit einigen anderen Medikamenten als während der Induktionstherapie zur Bekämpfung „resistenter Zellklone“.

ZNS-Therapie: zur Bekämpfung der Erkrankung in dem für Medikamente schwer zur erreichenden ZNS.

Re-Konsolidierungstherapie: wie im zweiten Schritt beschrieben; es können mehrere Konsolidierungen erforderlich sein.

Erhaltungstherapie über bis zu 2 Jahre: zur Bekämpfung minimaler Reste der Erkrankung.

Spezifische Komplikationen einzelner Medikamente

Vincristin: Gewebeschaden durch Extravasation, Alopezie, Muskel- und Kieferschmerzen, Harnretention, Dysphagie, Polyneuropathie.

Prednison: Cushing-Syndrom und andere Steroid-Nebenwirkungen (einschließlich psychischer).

L-Asparaginase: thrombotische Krisen, Pankreatitis, Anaphylaxie.
Daunorubicin: Gewebeschaden durch Extravasation, Kardiomyopathie, Knochenmarksuppression, Erbrechen, Darmtoxizität.

Cytosin-Arabinosid: Darm- und Knochenmarktoxizität, Erythem, in hoher Dosierung zerebelläre Toxizität.

Thioguanin: Leber- und Knochenmarktoxizität, Hautausschläge.

Etoposid: Darm- und Knochenmarktoxizität.

Methotrexat: Nieren-, Leber- und Darmfunktionsstörungen; Knochenmarksuppression; Schleimhautentzündung (abhängig von Dosis und Darreichungsmodalität); Beeinträchtigung der intellektuellen Leistungsfähigkeit.

Mercaptopurin: Knochenmarksuppression, Hautausschläge, Leberfunktionsstörungen.

Behandlungsziele

Heilung bei möglichst geringen Nebenwirkungen (Toxizität der einzelnen Medikamente und Komplikationen).

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Knochenmarktransplantation.

Ganzhirnbestrahlung.

Indikationen siehe Pharmakotherapie.

Nachsorge

Patienten unter Dauertherapie sollten je nach Blutbild alle 1–2 Wochen zur Nachsorge einbestellt werden.

Nach Abschluß der Therapie lebenslange Nachsorge; nach den ersten 6 Jahren sorgfältige Untersuchungen auf Zeichen eines Rezidivs (Organomegalie, Hodenschwellung, verringerte Zellzahlen im Blutbild, Blasten im Blutaustriech) und hormonelle, intellektuelle und kardiale Spätfolgen.

Prophylaktische Cotrimoxazolgabe zur Vermeidung einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie.

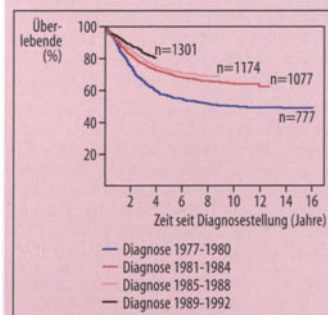
Beratung bezüglich Rückkehr in die Schule und Durchführung der üblichen Impfungen.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Die Kinder und ihre Angehörigen einschließlich der Geschwister sollten während der Therapie im Krankenhaus und danach von Spezialisten betreut werden.

Auf ausreichende Ernährung ist zu achten.

Prognose



Überlebensraten von Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie 1977–1992.

Eine ungünstige Prognose besteht bei ausbleibender Remission nach 1monatiger Behandlung, Philadelphia-Chromosompositiver Erkrankung, annähernd haploidem Chromosomensatz, älteren, männlichen Kindern, hoher Leukozytenzahl, Säuglingen < 6 Monaten.

Literatur

- Mittler U (1997) Akute Leukämie im Kindesalter – Standortbestimmung und moderne Trends. *Kinderkrankenschwester*. 16 (3):100–101
- Creutzig U, Schrappe M (1996) Akute Leukämien im Kindesalter. Klassifikation – Diagnose – Therapie – Prognose. *Internist* 37 (10):982–993
- Pargac N, Weissbach G (1996) Akute Leukämien nach aplastischen Anämien im Kindesalter. *Klin Pädiatr* 208 (2):68–72
- Schiller M, Hohenlocher B, Schulze-Westhoff P, Zimmermann M, Ritter J, Jürgens H, Boos J (1996) Intrazelluläre Retention von Cytarabinstriphosphat (Ara-CTP) in Blasten von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie. Korrelation zu klinischen Verlaufsparemtern. *Klin Pädiatr* 208 (4):151–159

Symptome

Einige Patienten sind beschwerdefrei.

Lethargie, Reizbarkeit, Müdigkeit, verminderte körperliche Belastbarkeit: Symptome der Anämie.

Infektanfälligkeit: infolge der Leukopenie.

Spontane Blutung oder Hämatombildung: Symptome der Thrombozytopenie.

Klinischer Befund

Blässe, Infektionen, Hämatome, Petechien.

Lymphadenopathie oder Hepatosplenomegalie: gelegentlich.

Gingivahyperplasie, leukämische Hautinfiltrate: insbesondere bei monozytärer Leukämie.

Hämorrhagische Manifestationen: insbesondere bei Promyelozytenleukämie.

Labor- und Apparat-Diagnostik

Großes Blutbild: häufig erniedrigter Hämoglobinwert und Thrombozytopenie; Leukozytenzahlen $> 100 \times 10^9/l$ sind selten und Hinweis auf mangelndes Ansprechen auf die Therapie; bei Erstkonsultation häufig Leukozytenzahlen $< 3,0 \times 10^9/l$; im Differentialblutbild meist pathologisch veränderte Leukozyten, Neutropenie und Vorliegen einer „Blasten“-Population. Blasten sind große Zellen mit $\sim 1,5$ – 2 fachem Erythrozytendurchmesser, die durch eine große Kern-Plasma-Relation (bei der akuten myeloischen Leukämie – AML – seltener) und einen Kern mit deutlichen Nukleolen (bei Monoblasten meist großer singulärer Kern) gekennzeichnet sind; Blasten können Reifungszeichen aufweisen, z. B. zytoplasmatische Granulation, Auer-Stäbchen oder monozytäre Merkmale. Die quantitative Thrombozytopenie wird morphologisch bestätigt.

Knochenmarkuntersuchung: zeigt erhöhter Blastenanteil; zur Abgrenzung gegen blastische Formen myelodysplastischer Syndrome muß dieser Anteil zur Diagnose der Leukämie $> 30\%$ der gesamten Knochenmarkzellen betragen.

Zytochemische Untersuchungen: zur Bestätigung der myeloischen oder monozytären Abstammung der Blasten; Anfärbung durch Sudan-schwarz, Chloroazetatesterase oder Myeloperoxidase.

Immunphänotypisierung: zuverlässigste Methode zur Bestimmung der hämatopoetischen Abstammungsreihe; Expression von CD33 oder CD15 deutet auf einen gewissen Grad der Knochenmarkreife hin; CD34 und HLA DR sind frühere nichtlymphoide Marker und ermöglichen Verfahren zur objektiven Unterscheidung zwischen myeloischer und lymphoblastischer Leukämie; Antigene sind auf normalen Zellen exprimiert, „Leukämie-spezifische“ oder atypische Phänotypen wurden jedoch identifiziert, die in Zukunft sicherlich zur Überwachung des Remissionsstatus dienen können, wenn normale Antigene in unangemessener Weise auf leukämischen Zellen exprimiert sind.

Zytogenetische Untersuchungen: viele strukturelle Chromosomenanomalien wurden beschrieben; es besteht eine Korrelation zwischen Prognose und zytogenetischer Anomalie, z. B. günstigere Prognose bei FAB M3 (meist mit 15;17 Translokation), einigen FAB M2-Formen (8;21 Translokation) und invertiertem Chromosom 16; ungünstigere Prognose bei Anomalien oder Deletionen der Chromosomen 5 und 7.

Molekulargenetik: molekulare Gensonden zum Nachweis der 15;17 und 8;21 Translokationen stehen heute zur Verfügung, was die Erfassung kleinerer Zellpopulationen durch Polymerase-Kettenreaktion ermöglicht; in Zukunft wird diese Technik eine wichtige Rolle in der Beurteilung der Remissionsqualität spielen.

Differentialdiagnose

Alle Ursachen einer Panzytopenie.

Ätiologie

Risikofaktoren für die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie sind: Strahlenexposition.

Chemotherapie zur Behandlung eines Karzinoms, z. B. Morbus Hodgkin.

Chronische myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome.

Epidemiologie

AML ist die häufigste Leukämie bei Erwachsenen.

Das durchschnittliche Alter bei Erstkonsultation beträgt ~ 60 Jahre.

Es erkranken gleich viele Männer wie Frauen.

Die Prävalenz der Erkrankung steigt mit dem Alter (z. B. 1 von 105 Kindern, bis zu 3 von 105 bei über 70jährigen).

Komplikationen

Überhandnehmende Infektionen.

Blutung: insbesondere intrazerebrale Blutung bei Promyelozytenleukämie.

FAB-Klassifikation

Auf der Basis des morphologischen Erscheinungsbildes wird die AML durch die French-American-British-(FAB)-Klassifikation in die Subtypen M0–M7 unterteilt.

Bei FAB M3 (Promyelozytenleukämie) bestehen hohe Remissionschancen und ein geringes Rezidivrisiko.

Die FAB-Klassifikation leistet bezüglich der Normierung der Terminologie zwar gute Dienste, besitzt jedoch nur begrenzte prognostische Aussagekraft.

Pharmakotherapie

Supportive Therapie

Infektionen lassen sich durch spezielle pflegerische Sorgfalt vermeiden; Isolation des Patienten im Einzelzimmer mit Luftfilter; Mundschutz; Überwachung von Temperatur, Schleimhäuten, Perineum und Einstichstellen zentraler Zugänge.

Bei Auftreten von Infektionen rasche Einleitung einer i.v. Antibiotikatherapie (meist Aminoglykosid-Antibiotika und Ceftazidim oder gegen *Pseudomonas* wirkendes Penicillin) nach vorheriger Entnahme geeigneter Proben zur Untersuchung auf Bakterien, Pilze und Viren.

Bei Ansprechen innerhalb der ersten 48 Stunden Fortsetzung der Therapie über 3–5 Tage; bei fehlendem oder unvollständigem Ansprechen sowie ausstehendem Erregernachweis wird zusätzlich Vancomycin gegeben; bei ausbleibendem Erfolg außerdem i.v. Amphotericingabe. (*Einzelheiten siehe Agranulozytose und Fieber.*)

Behandlung von Gerinnungsstörungen

Gerinnungsfaktormangel wird durch Substitution entsprechender Blutprodukte oder Vitamin K behoben.

Schwere Gerinnungsstörungen, z. B. disseminierte intravasale Gerinnung, können bei der Promyelozytenleukämie (FAB M3) das beherrschende Krankheitsbild sein und bedürfen spezieller Aufmerksamkeit.

Durch Gabe von all-trans-Retinalsäure (ATRA) kann die Störung (meist innerhalb von 2–3 Tagen) wirksam beseitigt werden. Blutprodukte sind unerlässlich, Fibrinolyseinhibitoren (Tranexamsäure) und Heparin werden heute jedoch seltener gegeben.

Chemotherapie

Die Behandlung sollte unter der Überwachung durch einen Spezialisten erfolgen. Bei entsprechend intensiver Remissionsinduktion und Konsolidierungsphase bringt eine Erhaltungstherapie möglicherweise keine weitere Verbesserung der Prognose.

Zur Behandlung kommen Anthracyclin-Antibiotika, Cytosin-Arabinosid, Thioguanin und Etoposid in Frage; Nebenwirkung ist unter anderem Kardiotoxizität.

Während der Remissionsinduktion sind intensive supportive Maßnahmen erforderlich, in den meisten Fällen kommt es jedoch mit nur einer Behandlungsphase zur vollständigen Remission.

Eine zweite Behandlungsphase kann bei weniger intensivem Therapieansatz erforderlich werden; in allen Patientengruppen können eventuell noch weitere supportive Maßnahmen angezeigt sein.

Behandlungsziele

Wiederherstellung der normalen Knochenmarkfunktion.

Erreichen einer langfristigen Remission oder Heilung.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Allogene Knochenmarktransplantation

Senkung des Rezidivrisikos von 60 auf 15 %. Die Therapie-assoziierte Mortalitätsrate von 30 % ist auf Toxizität, Infektionen, *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie und „Graft versus host“-Reaktionen zurückzuführen.

Die Therapie kann zu Infertilität und späterer Kataraktbildung führen (in 10–15 % der Fälle).

Allogene Transplantate stehen nur in 10–15 % der Fälle zur Verfügung.

Autologe Knochenmarktransplantation

Eine autologe Transplantation ist bei über 55jährigen Patienten ohne passenden Spender angezeigt.

Vorteile: geringere Toxizität, keine „Graft versus host“-Reaktion, höhere Verfügbarkeit, geringe assoziierte Mortalitätsrate (6–8 %).

Nachteile: Gefahr der Kontamination des entnommenen Materials, fehlender „Graft versus leukemia“-Effekt.

Prognose

Durch moderne Behandlungsschemata kann bei unter 55jährigen eine Remissionsrate von 80 % erreicht werden (maximal 90 % im Kindesalter, minimal 70 % im 5. Lebensjahrzehnt); im höheren Lebensalter liegen die Remissionsraten ungefähr bei 60 %.

30–40 % der chemotherapeutisch behandelten Patienten < 55 Jahren und 20 % der älteren Patienten sind nach 5 Jahren immer noch rezidivfrei.

Nach allogener Knochenmarktransplantation kommt es bei 50–60 %, nach autologer Transplantation bei 45–55 % der Empfänger zur Heilung.

> 5 Jahre nach einer Knochenmarktransplantation ist ein Rezidiv selten, nach Chemotherapie jedoch etwas häufiger (die meisten Rezidive treten jedoch in den ersten 2–3 Jahren nach der Chemotherapie auf).

Nachsorge

2–3 Wochen nach einer chemotherapeutisch induzierten Besserung sollte der Remissionsstatus im Knochenmark untersucht werden.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Auf ausreichende Ernährung ist zu achten. Patienten und ihre Angehörigen sollten psychologisch unterstützt werden, insbesondere wenn eine junge Familie betroffen ist; Ansprechpartner sind die Sozialarbeiter der Kliniken, Gemeinden und Krankenkassen.

Entsprechende Maßnahmen zum Schutz vor Infektionen während der Phase der Neutropenie.

Literatur

- Jehn U, Dengler R, Petrides PE (1996) Moderne Strategien bei der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML) im Erwachsenenalter. I. Primärbehandlung der de novo AML. Internist 37 (6):661–668
- Hubner G, Link H, Schonrock Nabulsi P, Wandt H, Gramatzki M, Löffler B, Fackler Schwalbe I, Queisser W, Brack N, Geer T, Raab M, Ohl S, Schneider B, Schneider C, Freund M, Poliwoda H, Ehninger G (1996) Intensive Postremissionsstherapie bei akuter myeloischer Leukämie. Ergebnisse einer prospektiv vergleichenden Studie der Süddeutschen Hämoblastosegruppe (SHG). Med Klin 91 Suppl 3:26–32
- Buchner T (1996) Akute myeloische Leukämie. Internist 37 (10):1008–1012
- Meidenbauer N, Schlake G, Bross K, Andreesen R (1998) Symptomatische leukämische Infiltration der Lunge als Komplikation einer akuten myeloischen Leukämie. Dtsch Med Wochenschr 123 (5):110–113
- Schumacher A, Kessler T, Riedel A, Buchner T, van de Loo J (1996) Lebensqualität und Krankheitsverarbeitung bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Psychother Psychosom Med Psychol 46 (11):385–390

Symptome

70 % der Patienten sind beschwerdefrei; die Erkrankung wird in der Regel im Rahmen eines routinemäßig erstellten Blutbildes diagnostiziert.

Lymphknotenschwellung oder linksseitige Oberbauchbeschwerden: in 20 % der Fälle.

Symptome der Anämie: selten.

Hämatom- oder Blutungsneigung: selten.

Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß: „B“-Symptome; sehr selten und häufig Hinweis auf Transformation in hochmalignes Lymphom.

Klinischer Befund

Lymphadenopathie in der Hals-, Achsel- oder Leistenregion: in 30 % der Fälle.

Leichte bis mäßige Splenomegalie: in 10 % der Fälle.

Hepatomegalie: selten.

Anämie: selten.

Purpura: selten.

Labor- und Apparat-Diagnostik

Großes Blutbild: Lymphozytose mit $> 5 \times 10^9/l$ reifen monomorphen kleinen Lymphozyten sowie Ausstrichartefakten (Gumprechtsche Kernschatten).

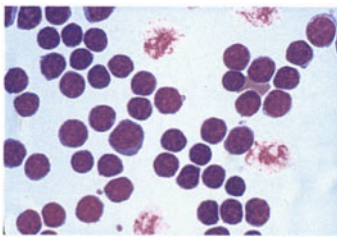
Lymphozytenmarkeranalyse: zeigt spärliche Oberflächenmimmunglobuline einer einzigen Leichtkette (κ oder λ); CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺, CD37⁺, CD3⁻, CD10⁻, CD22⁻.

Serumimmunglobulinbestimmung: verminderte Konzentrationen in allen Klassen; IgM-Paraprotein bei 5 % der Patienten.

Direkter Antiglobulintest: in 10 % der Fälle positiv.

Knochenmarkpunktion: interstitielle, noduläre oder diffuse Infiltration durch kleine Lymphozyten.

Karyogramm: Trisomie 12 in 30 %, Deletion 13q14 in 25 % der Fälle.



Leukaphereseprobe mit Romanowsky-Färbung von einem Patienten mit CLL zeigt kleine monomorphe Lymphozyten sowie vereinzelt Prolymphozyten und Gumprechtsche Kernschatten.

Differentialdiagnose

Prolymphozytenleukämie.
Haarzellenleukämie.
Milz-bedingtes Lymphom mit Zottenlymphozyten.
Lymphozytische Lymphome.
Sézary-Syndrom und T-Zell-Lymphom/Leukämie des Erwachsenenalters.
Zentrozytisch-zentroblastisches Lymphom.
Mantelzellenlymphom.

Ätiologie

Die Ursache der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) ist unklar. Eine Assoziation mit Strahlenbelastung oder Retroviren ist bisher nicht erwiesen.

Epidemiologie

CLL ist die häufigste Leukämie in Westeuropa und Nordamerika.

Komplikationen

Autoimmunhämolytische Anämie: in 10 % der Fälle, häufiger in Stadium C.

Autoimmune Thrombozytopenie, Neutropenie, aplastische Anämie: in < 2 % der Fälle.

Infektionen: in wenigen Fällen bei Hypogammaglobulinämie.

Herpes zoster: in 25 % der Fälle.

Transformation in Prolymphozytenleukämie oder hochmalignes Lymphom: in 10 % bzw. 2 % (Richter-Syndrom) der Fälle.

Pneumokokken-Pneumonie.

Staging**Rai (USA)**

Stadium 0: nur Lymphozytose.

Stadium I: mit Lymphadenopathie.

Stadium II: mit Spleno- oder Hepatomegalie.

Stadium III: mit Anämie; Hämoglobin 110 g/l.

Stadium IV: mit Thrombozytopenie; Thrombozyten $100 \times 10^9/l$.

Binet (Europa)

Stadium A: keine Anämie oder Thrombozytopenie; Lymphadenopathie in < 3 Lymphknotenregionen*.

Stadium B: keine Anämie oder Thrombozytopenie; Lymphadenopathie in 3 oder mehr Lymphknotenregionen*.

Stadium C: Hämoglobin 100 g/l oder Thrombozyten $100 \times 10^9/l$.

* Lymphknoten der Hals-, Achsel- und Leistenregion sowie Milz und Leber.

Pharmakotherapie

Die Behandlung sollte unter der Überwachung durch einen Spezialisten erfolgen. Bei Patienten mit Stadium A ist eine Chemotherapie nicht empfehlenswert.

Alkylanzien

Hauptpfeiler der Therapie ist Chlorambucil. Die Erfolgsrate liegt bei 50%.

■ Standarddosierung

Chlorambucil, kontinuierliche orale Dosierung oder intermittierend alle 4 Wochen. Cyclophosphamid, oral oder i.v. alle 2–3 Wochen.

■ Kontraindikationen

Keine.

■ Wechselwirkungen

Keine bekannt.

■ Nebenwirkungen

Übelkeit und Knochenmarksuppression, Arzneimittelexanthem (bei Chlorambucil in 5% der Fälle), Alopezie (Cyclophosphamid).

Nukleosidanaloga

Mit dem Purinanalogue Fludarabin kann bei Chlorambucil-resistenten Patienten eine Erfolgsrate von bis zu 50% erreicht werden.

2-Chlorodeoxyadenosin weist eine ähnliche Wirkung auf.

■ Standarddosierung

Fludarabin, tgl. i.v. über 5 Tage, alle 28 Tage.

■ Kontraindikationen

Keine.

■ Besonderheiten

Geringere Knochenmarksuppression als Chlorambucil, jedoch ausgeprägtere T-Lymphozytopenie, dadurch erhöhtes Infektionsrisiko durch Viren, Pilze und Protozoen.

■ Wechselwirkungen

Keine bekannt.

■ Nebenwirkungen

Knochenmarksuppression, Immunsuppression.

Andere Optionen

Prednison: bei autoimmunen Komplikationen; bewirkt eine Redistribution der Lymphozyten vom Gewebe in die Blutbahn; günstige Wirkung bei Patienten mit Thrombozytopenie zu Beginn einer Alkylanzien-Therapie.

CHOP-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison): bei Stadium C eventuell wirksamer als Chlorambucil.

Immunglobulin-Substitutionstherapie: bei rekurrierenden Infektionen infolge von Immunglobulinkonzentrationen $< 4 \text{ g/l}$.

Derzeit erforschte Verfahren

Knochenmarktransplantation: bei jüngeren Patienten mit histokompatiblen Spender. Ergebnisse sind vielversprechend.

Behandlungsziele

Linderung der Beschwerden.

Lebensverlängerung bei Patienten mit Stadium B oder C.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Leukapherese kann zur Vermeidung oder Behandlung einer Hyperleukozytose bei sehr hohen Leukozytenzahlen ($> 500 \times 10^9/\text{l}$) oder zur Begrenzung der Leukozytenzahl bei therapieresistenten Patienten eingesetzt werden.

Prognose

Patienten mit Stadium A haben die gleiche Prognose wie Kontrollgruppen gleichen Alters und Geschlechts.

Die bei Behandlung mit Chlorambucil erreichte durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 12 Jahre bei Stadium A, 5 Jahre bei Stadium B und 2 Jahre bei Stadium C.

Nachsorge

Überwachung des Krankheitsfortschritts. Auch bei Stillstand und fehlenden Symptomen sicherheitshalber regelmäßige Kontrolle.

Bei progredientem Verlauf Chlorambucil-Therapie.

Bei allen Patienten lebenslange Nachsorge; Abstände der Kontrolltermine von der Geschwindigkeit des Krankheitsfortschritts abhängig.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Empfehlung, nach Möglichkeit ein normales Leben zu führen.

Literatur

1. Brittinger G, Hellriegel KP, Hiddemann W (1997) Chronische lymphatische Leukämie und Haarzellenleukämie. Diagnostik und Therapie. Med Klin 92 (6):309–312
2. Borchmann P, Diehl V, Engert A (1996) Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL). Fortschritte in Diagnostik und Therapie. Internist 37(10):1022–1029

Symptome

Pleuritischer Brustschmerz, Dyspnoe, Hämoptysen: Hinweis auf akute kleinere Lungenembolie.

Akut einsetzende Dyspnoe, Synkope, zentraler Brustschmerz: Hinweis auf massive Lungenembolie.

Allmählich einsetzende Dyspnoe, pleuritische Brustschmerz, abnehmende körperliche Belastbarkeit: Hinweis auf subakute massive Lungenembolie.

Zunehmende Dyspnoe, Belastungssynkope: Hinweis auf chronische Lungenembolie.

Klinischer Befund

Unterschiedliche Manifestationen, je nach Ausmaß der Verlegung der arteriellen Lungenstrombahn, Dauer der Thrombenbildung sowie vorbestehende Herz- oder Lungenerkrankungen.

Kurzatmigkeit, Pleurareiben, mit Pleuraerguß assoziierte Manifestationen: Hinweis auf Lungeninfarkt.

Tachypnoe oder Hyperventilation, vermindertes Herzminutenvolumen, Rechtssherzinsuffizienz: Hinweis auf massive Lungenembolie.

Pulmonale Hypertonie: Hinweis auf chronische Lungenembolie.

Labor- und Apparate-Diagnostik

Die Diagnosestellung erfordert einen begründeten klinischen Verdacht sowie diesen Verdacht bestätigende (oder widerlegende) Untersuchungsergebnisse.

Pulmonalisangiographie: ermöglicht eine definitive Diagnose, jedoch invasiv und erfordert spezielle Einrichtungen; der Thrombus erscheint als Füllungsdefekt in den kontrastmittelgefüllten Pulmonalarterien.

Thoraxröntgen: zum Ausschluß anderer Erkrankungen; bei massiver Lungenembolie eventuell Gefäßzeichnung oder große Verschattungen im Bereich der Pulmonalar-

rien; bei Lungeninfarkt eventuell Streifenatelektasen basaler Lungenabschnitte; unspezifischer Befund.

EKG: der klassische S₁-, Q₃-Typ ist unspezifisch und selten vorhanden. Meist Sinustachykardie, Vorhofflimmern oder -flattern können jedoch auch auftreten.

Ventilations-Perfusionsszintigraphie: einfach durchzuführendes, mit geringem Risiko assoziiertes Verfahren; unauffälliger Befund schließt eine Lungenembolie nahezu vollständig aus; bei auffälligem Befund Sicherung der Diagnose durch Nachweis einer peripheren Venenthrombose (bei negativem Befund liegt das Risiko einer nachfolgenden Lungenembolie beim unbehandelten Patienten bei < 3 %) oder Pulmonalisangiographie; ein mit hoher Wahrscheinlichkeit positiver Befund ist in der Regel diagnostisch und weist eine Spezifität von 98 %, einen positiven Vorhersagewert von 91 % (bei 74 % der Patienten mit nachfolgender Lungenembolie vorhanden), jedoch eine geringe Sensitivität (41 %) auf; ein mit hoher Wahrscheinlichkeit positiver Befund erfordert eine sofortige Behandlung, da 14 % dieser Befunde sowie 45 % der unklaren Befunde nach 7tägiger Behandlung unauffällig sind.

MR-Angiographie: als nichtinvasive, die Diagnose bestätigende Alternative vielversprechend.

Echokardiographie: primär zur differentialdiagnostischen Abklärung der Dyspnoe; erkennbarer Thrombus im rechten Herzen oder in der proximalen Pulmonalarterie sowie begründeter klinischer Verdacht können als diagnostisches Kriterium angesehen werden. Nachweis einer rechtsventrikulären Vergrößerung kann Ersthinweis auf Lungenembolie sein.

Doppler-Ultraschalluntersuchung, Phlebographie, Impedanz-Phlethysmographie: indirekte Untersuchungen zum Nachweis einer proximalen Beinvenenthrombose; bei positivem Befund stellen sie bei Verdacht auf kleinere Lungenembolie und unklarer Lungenszintigraphie geeignete Alternativen zur Pulmonalisangiographie dar.

Differentialdiagnose

Lungenembolien sind differentialdiagnostisch von einer ganzen Reihe anderer Erkrankungen abzugrenzen und können gelegentlich schwer zu „enttarnen“ sein.

Akute kleinere Lungenembolie
Pneumonie.

Akute massive Lungenembolie
Sepsis.
Myokardinfarkt.
Hypovolämie.
Herzbeutelamponade.

Subakute massive Lungenembolie
Lungenödem.
Pneumonie.
Hyperventilation.

Chronische Lungenembolie
Primäre pulmonale Hypertonie.

Ätiologie

Über 90 % aller Lungenembolien haben ihren Ursprung in einer tiefen Beinvenenthrombose.

Häufige Ursachen sind:

Bis zu 1 Monat zurückliegender chirurgischer Eingriff.

Vorausgegangene Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, Apoplex).

Immobilisierung, maligner Tumor, Adipositas oder orale Kontrazeptiva.

Schwangerschaft oder Östrogentherapie.

Permanenter zentraler Venenzugang.

Hyperkoagulabilität, erworben (z. B. Lupusantikoagulans, Antikardiolipin-Antikörper) oder kongenital (z. B. Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel).

Epidemiologie

Postmortal findet sich bei 9–26 % aller Patienten eine Lungenembolie; nur bei ~ 16 % bestand vorher ein entsprechender Verdacht.

Ein letaler Ausgang findet sich gehäuft bei Frauen und im höheren Lebensalter.

Komplikationen

Tod.

Lungeninfarkt, Infektion, Kavernenbildung, Hypertonie.

Pharmakotherapie

Antikoagulanzen-Therapie: Heparin

Heparin wird bei hämodynamisch stabilen Patienten eingesetzt; es verhindert eine weitere Fibrinanlagerung und Ausdehnung des Thrombus.

Die Behandlung muß sofort nach Auftreten des klinischen Verdachts eingeleitet werden.

■ Standarddosierung

Heparin Bolusinjektion, 5000–8000 E, danach i.v. Infusion, um die aktivierte partielle Thromboplastinzeit beim 1,5–2,5fachen des Kontrollwerts zu halten.

■ Kontraindikationen

Akute Blutung, frische intrazerebrale Blutung oder Hirn-, Augen- oder Rückenmarkoperation, maligne Hypertonie.

■ Besonderheiten

Hochdosierte s.c. Heparin-Gabe verringert die Notwendigkeit der i.v. Infusion und erhöht die Mobilität des Patienten.

■ Wechselwirkungen

Orale Antikoagulanzen oder die Thrombozytenfunktion einschränkende Medikamente, z. B. Aspirin oder Dextranlösungen.

■ Nebenwirkungen

Blutungen, heparininduzierte Thrombozytopenie.

Antikoagulanzen-Therapie: Cumarinderivate

Cumarinderivate werden nicht zur Behandlung des akuten Falls sondern präventiv eingesetzt; sie beeinträchtigen die Gerinnung und vermindern dadurch die Thrombenbildung.

■ Standarddosierung

Cumarinderivate, z. B. Phenprocoumon, 12–18 mg am 1. Tag, 6–12 mg am 2. Tag, dann nach Quick/INR-Wert (Erwachsene durchschnittlicher Größe); Anpassung der Erhaltungsdosis, um die INR bei 2,0–3,0 zu halten.

■ Kontraindikationen

Wie beim Heparin; Schwangerschaft.

■ Besonderheiten

Sollte gleichzeitig mit der Heparintherapie eingeleitet werden.

■ Wechselwirkungen

Viele Medikamente können die Wirksamkeit von Cumarinderivaten verstärken oder senken; sie sind den Verschreibungsinformationen des Herstellers zu entnehmen.

■ Nebenwirkungen

Blutungen.

Thrombolysetherapie

Indiziert bei hämodynamisch instabilen Patienten mit erwiesener Lungenembolie (d. h. starker klinischer Verdacht plus mit hoher Wahrscheinlichkeit positiver Befund der Lungenszintigraphie bzw. bei einer Echokardiographie oder Angiographie erkennbarer, die arterielle Blutstrombahn verlegender Thrombus).

Die Behandlung dient der Auflösung eines frischen Thrombus. Sie bewirkt eine rasche Rückbildung der Embolie und Verbesserung der kardiopulmonalen Situation als Heparin-Gabe allein. Eine Senkung der Mortalitätsrate insgesamt ist jedoch nicht erwiesen.

■ Standarddosierung

Streptokinase, 250.000 E über 30 Minuten, danach 100.000 E/Std. über 24 Stunden.

Urokinase, 4400 E/kg KG über 10 Minuten, danach 4400 E/kg KG/Std. über 12–24 Stunden.

Rekombinanter t-PA (Plasminogenaktivator), 100 mg durch Dauerinfusion über 2 Stunden.

■ Kontraindikationen

Akute Blutung, frischer Apoplex, vorausgegangene Verletzung, größere Operation oder Organbiopsie.

■ Besonderheiten

Die lokale Gabe ist nicht wirksamer oder sicherer als die einfacher durchzuführende periphere Gabe.

Alle Fibrinolytika scheinen gleich wirksam zu sein.

Im Anschluß Heparintherapie.

■ Wechselwirkungen

Keine.

■ Nebenwirkungen

Blutung (das Risiko einer massiven Blutung ist 2mal so hoch wie bei der Heparintherapie); allergische Reaktionen auf Streptokinase.

Behandlungsziele

Morbiditätssenkung während der akuten Embolie.

Vermeidung von Rezidivembolien und chronischer pulmonaler Hypertonie.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Vena-cava-Blockade: bei kontraindizierter oder versagender Antikoagulanzen-Therapie.

Pulmonale Embolektomie.

Prävention

Die meisten durch Lungenembolie verursachten Todesfälle treten plötzlich und bei Patienten auf, bei denen kein entsprechender Verdacht bestand; aus diesem Grund kann eine signifikante Senkung der Mortalitätsrate nur durch ausreichende Präventivmaßnahmen erreicht werden.

Physikalische Maßnahmen; Frühmobilisierung, pneumatische Unterschenkelmanschette und individuell angepaßte Kompressionsstrümpfe.

Medikamente: Standard-Heparin, 5000 E s.c. alle 8–12 Std; niedermolekulares Heparin, 1mal tgl. 3500–5000 E, je nach Präparat, oder niedrig dosiertes Cumarinderivat. Die perkutane oder chirurgische Einführung eines Filters in die Vena cava inferior kann bei Patienten mit trotz wirksamer Antikoagulantientherapie rekurrierenden Lungenembolien eine weitere Embolie verhindern.

Prognose

1/3 der akuten oder subakuten Lungenembolien führen zum plötzlichen Tod oder werden erst postmortal diagnostiziert.

Bei einer unbehandelten klinisch manifesten Lungenembolie beträgt die Mortalitätsrate aufgrund rekurrierender Embolien 30%; durch eine effektive Therapie kann dieser Prozentsatz auf 8% gesenkt werden.

Bei Überlebenden der akuten oder subakuten Embolie treten in der Regel keine klinischen Folgeschäden auf.

Die chronische Lungenembolie hat eine ungünstige Prognose; die medikamentöse Behandlung ist im allgemeinen erfolglos; in einigen Fällen kann durch elektive Thrombendarteriektomie eine langfristige Verbesserung erreicht werden.

Nach einer Lungenembolie besteht in prädisponierenden Situationen ein erhöhtes Risiko einer erneuten Thromboembolie.

Nachsorge

Die orale Antikoagulanzen-Therapie und Überwachung wird über mindesten 3–6 Monate fortgesetzt und kann lebenslang erforderlich sein, wenn die Risikofaktoren nicht ausgeschaltet werden können.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Patienten sollten längere Phasen der Immobilität, z. B. Langstreckeflüge oder Busreisen, meiden.

Literatur

1. Lotter R, Zahn R, Zander M, Senges J (1996) Diagnostik der Lungenembolie. Dtsch Med Wochenschr 121 (18): 595–599
2. Zahn R, Lotter R, Seidl K, Senges J (1996) Therapie der Lungenembolie. Dtsch Med Wochenschr 121 (19):629–634
3. Soltesz S, Berg K, Molter G (1997) Erfolgreiche Thrombolyse einer fulminanten Lungenembolie unter kardiopulmonaler Reanimation. Anaesthesist 46 (10):890–894
4. Obergassel L, Miketic S, Carlsson J, Tebbe U (1996) Lungenembolie-Prophylaxe mit Vena-cava-Filter. Dtsch Med Wochenschr 121 (34–35):1060–1065

Symptome

Husten: eine chronische Bronchitis liegt vor, wenn an den meisten Tagen während mindestens 3 Monaten in 2 aufeinanderfolgenden Jahren Husten und Auswurf bestanden haben.
Auswurf.

Zunehmende Dyspnoe: insbesondere bei Belastung.

Gewichtsabnahme.

Rauchen in der Anamnese: in der Mehrzahl der Fälle.

Klinischer Befund

Beginn meist in der 5. oder 6. Dekade.
Faßthorax, verminderte Herzdämpfung und abgeschwächte Atemgeräusche, palpierbare Leber aufgrund hepatischer Verlagerung, Zeichen der Lungenüberblähung.

Erhöhte Atemfrequenz, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, „Lippenbremse“, abgeschwächte Atemgeräusche: Zeichen der Atemwegsobstruktion.
Zyanose.

Rechtsventrikuläre Hebung, erhöhter Jugularvenendruck, peripheres Ödem: Zeichen der pulmonalen Hypertonie.

Feinblasige Rasselgeräusche während der Inspiration: bei chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung häufig vorhanden, nicht notwendigerweise Hinweis auf koexistente Herzinsuffizienz.
Hypersonorer Perkussionsschall.

Labor- und Apparate-Diagnostik

Großes Blutbild: gelegentlich Polyzythämie.

EKG: Rechtstyp oder Anzeichen einer Rechtsherzbelastung.

Thoraxröntgen: Anzeichen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (tiefstehende, abgeflachte Zwerchfelle, langes schlankes Herz), eines Emphysems (blasige Aufhellungen, großer retrosternaler Luftraum in der seitlichen Aufnahme) oder einer pulmonalen Hypertonie (prominenter Hilus bei verminderter distaler Gefäßzeichnung).

Lungenfunktionsprüfung: zur Bestätigung der Diagnose und Beurteilung der therapeutischen Möglichkeiten einer Rückbildung; mit Hilfe der Diffusionskapazität läßt sich der Gasaustausch abschätzen.

Arterielle Blutgasanalyse: zum Nachweis einer Hypoxämie und Retention von Kohlendioxid; hohe Bikarbonatkonzentrationen weisen auf eine eher chronische Kohlendioxidretention hin.

CT des Thorax: u. U. zur Bestätigung der Emphysemdiagnose.

Differentialdiagnose

Asthma bronchiale.
Linksherzinsuffizienz.
Obstruktion der großen Atemwege, z. B. proximaler Tumor.
Allergische bronchopulmonale Aspergillose.
Aspiration.
Bronchiektasen
Mukoviszidose.

Ätiologie

Zigarettenrauchen: häufigste Ursache.
Luftverschmutzung: spielt eine sehr viel geringere Rolle als das Rauchen.
Atemwegsinfektionen/-entzündungen.
Alpha₁-Antitrypsinmangel: selten; homozygote Form bei 1 von 5000 Personen vorhanden, jedoch nicht alle entwickeln eine Lungenerkrankung; führt zum basalen Emphysem.
Intravenöser Drogen- oder Arzneimittelmißbrauch.

Epidemiologie

Schätzungen zufolge leiden ~15 Mio. US-Bürger an einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung.
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen verursachen jährlich schätzungsweise > 90.000 Todesfälle.

Komplikationen

Infektiöse Exazerbation: akute Bronchitis, Pneumonie.
Pulmonale Hypertonie, Cor pulmonale.
Lungenembolie.
Respiratorische Insuffizienz, Tod.
Pneumothorax.
Bronchialkarzinom: wenn Rauchen die Ursache eines chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung ist.
Hämoptysie.

Pharmakotherapie

Falsche Inhalationstechnik ist häufig einer der Hauptgründe des Therapieversagens; vor Einleitung oder Veränderung einer Therapie sollte sie deshalb immer überprüft werden.

Inhalative Anticholinergika

■ Standarddosierung
Ipratropiumbromid-Aerosol, 4mal tgl. 20–40 µg.

■ Kontraindikationen
Überempfindlichkeit; eingeschränkte Anwendung bei Glaukom (bei Vernebelung).

■ Wechselwirkungen
Keine.

■ Nebenwirkungen
Mundtrockenheit (selten).

Inhalative Beta-2-Sympathomimetika (z. B. Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin)

■ Standarddosierung
Bis zu 4mal tgl. 2 Hübe (Dosierung je nach Präparat unterschiedlich).

■ Kontraindikationen
Überempfindlichkeit.

■ Besonderheiten
Unterschiedliches Ansprechen; eine klinische Verbesserung kann eintreten, ist jedoch nicht immer spirometrisch nachweisbar.

■ Wechselwirkungen
Keine.

■ Nebenwirkungen
Tremor, Palpitationen.

Inhalative Steroide

Bei Patienten indiziert, bei denen mit Steroiden ein objektive Besserung erreicht werden konnte.

■ Standarddosierung
Dosierung je nach Präparat.

■ Kontraindikationen
Überempfindlichkeit.

■ Besonderheiten
Systemische Resorption kann durch Verwendung eines Dosieraerosols verringert werden.

■ Wechselwirkungen
Keine.

■ Nebenwirkungen
Orale Candidose.

Orale Steroide

Bei Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und zur Erhaltungstherapie bei schwerkranken, auf Steroide ansprechenden Patienten.

■ Standarddosierung
Prednison, morgens 30–60 mg bei Exazerbation; möglichst geringe Dosierung zur Erhaltungstherapie.

■ Kontraindikationen
Keine.

■ Besonderheiten
Das Ansprechen auf Steroide sollte durch eine >10%ige FEV₁-Verbesserung nach 3wöchiger Therapie nachgewiesen sein.

■ Wechselwirkungen
Keine.

■ Nebenwirkungen
Osteoporose, Diabetes mellitus, Steroidpsychose.

Theophylline

■ Standarddosierung
Theophyllin, tgl. 300–900 mg.

■ Kontraindikationen
Keine.

■ Besonderheiten
Überwachung der Plasmakonzentrationen; sie sollten bei 10–20 µg/l gehalten werden.

■ Wechselwirkungen
Verminderter Stoffwechsel bei gleichzeitiger Aufnahme von Cimetidin, Erythromycin, Ciprofloxacin und oralen Kontrazeptiva; gesteigerter Stoffwechsel bei Nikotin, Alkohol, Phenytoin und Rifampicin.

■ Nebenwirkungen
Tachykardie, Arrhythmien.

Behandlungsziele

Maximierung der funktionellen Kapazität. Verlangsamung des Krankheitsfortschritts.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Sauerstoff-Langzeittherapie (tgl. >16 Std.) ist in folgenden Fällen indiziert:

Sauerstoffpartialdruck bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen <55 mmHg und stabiler Zustand des Patienten.

Im Schlaf oder bei Belastung zunehmende Hypoxämie.

Patient ist Nichtraucher.

Ausbleiben einer Retention von Kohlendioxid nach versuchsweiser Sauerstoffgabe. Mindestens einmal Auftreten eines peripheren Ödems.

Operation zur Reduzierung des Lungenvolumens: bei ausgewählten Patienten, insbesondere bei jüngeren und Alpha₁-Antitrypsinmangel.

Nasale IPPV (intermittierende Überdruckbeatmung): eventuell bei Patienten, bei denen bei einer Sauerstofftherapie eine Retention von Kohlendioxid eintritt.

Nikotinkarenz.

Klopfdrainage, Lagerungsdrainage.

Atemgymnastik.

Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach dem ersten Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz liegt durchschnittlich bei 15–20%.

Nachsorge

Regelmäßige Überwachung der Sekundärkapazität (FEV₁).

Beurteilung des Behandlungserfolgs.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Aufgabe des Rauchens verlangsamt den Krankheitsfortschritt auf das bei Nichtrauchern übliche Maß und kann im Frühstadium sogar zur symptomatischen Besserung führen.

Gewichtsreduktion verbessert die funktionelle Kapazität.

Eventuell Beratung, wie Patienten ihren Alltag zu Hause leichter bewältigen können.

Literatur

1. Leuppi JD, Zenhausem R, Schwarz F, Frey WO, Villiger B (1998) Bedeutung der Trainingsintensität für die Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit bei Patienten mit chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen. Dtsch Med Wochenschr 123 (7):174–178
2. SCOPD – ein vernachlässigtes Krankheitsbild (1997) Fortschr Med Suppl 179:1–12
3. Barandun J (1996) Inhalationstherapie bei chronisch obstruktiven bronchialen Erkrankungen. Schweiz Med Wochenschr 126 (40):1693–1703
4. Kaiser U, Muthny FA, Schmitz M (1997) Psychosoziale Aspekte bei chronischen Atemwegserkrankungen (COPD): Relevanz und Konsequenzen für die pneumologische Rehabilitation. Pneumologie 51 (2):120–128

Symptome

Die Symptome sind häufig unspezifisch.

Frühe oder indolente Phase
Husten, Dyspnoe.

Nasale und okuläre Beschwerden: bei der Wegenerschen Granulomatose.

Ziehendes Atemgeräusch oder asthmatische Beschwerden, Bauchbeschwerden: beim Churg-Strauss-Syndrom.

Akute oder aggressive Phase

Fieber, Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme.

Husten, Dyspnoe, Hämoptysen, Brustschmerz.

Hautausschlag, Arthralgie.

Klinischer Befund

Die Manifestationen sind sehr unterschiedlich.

Lungenbefund: häufig gering im Vergleich zum Ausmaß der Veränderungen im Röntgenbild.

Ziehendes Atemgeräusch: charakteristisches Merkmal bei Churg-Strauss-Syndrom und bronchozentrischer Granulomatose.

Entzündung und granulomatöse Veränderungen der Nasenschleimhaut: bei der Wegenerschen Granulomatose sowie lymphomatoiden Granulomatose.

Entzündung der Augen und Exophthalmus: bei der Wegenerschen Granulomatose.

Vaskulitisches oder unspezifisches Exanthem.

Periphere oder kraniale Neuropathie.

Labor- und Apparate-Diagnostik

Großes Blutbild: häufig Anämie; Eosinophilie $> 1,5 \times 10^9/l$ beim Churg-Strauss-Syndrom.

BKS: meist erhöht.

Nierenfunktionsprüfungen: bei der Wegenerschen Granulomatose häufig pathologische Veränderungen.

Thoraxröntgen: variabler Befund; kann ausgedehnte Veränderungen, Induration oder diffuse Verschattungen zeigen; kavernenbildende Knoten typisch bei der Wegenerschen Granulomatose.

Antineutrophilen-zytoplasmatische-Antikörper (ANCA): cANCA bei 90 % der Patienten mit akuter Wegenerscher Granulomatose; pANCA bei einigen Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom, lymphomatoider Granulomatose oder Wegenerscher Granulomatose; andere serologische Tests meist negativ.

Biopsie: idealerweise offene Lungenbiopsie; bronchoskopische oder renale Biopsie zur spezifischen histologischen Abklärung; Nasen- und Hautbiopsie in der Regel unspezifisch.

Differentialdiagnose

Allgemein

Kollagenosen/Vaskulitiden.

Andere systemische Vaskulitiden, subakute bakterielle Endokarditis, Vorhofflimmern.

Nur Lungenbeteiligung

Sarkoidose, Tuberkulose, Neoplasie, Infektion.

Lungen- und Nierenbeteiligung

Goodpasture-Syndrom, SLE.

Eosinophile Lungeninfiltrate

Eosinophile Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, hypereosinophiles Syndrom, Arzneimittelreaktion.

Ätiologie

Die Ursache ist unbekannt, möglicherweise handelt es sich um eine granulomatöse oder vaskulitische Reaktion auf Infektionen oder Neoplasien.

Die bronchozentrische Granulomatose ist mit einer Infektion durch *Aspergillus* assoziiert.

Bei der lymphomatoiden Granulomatose handelt es sich möglicherweise um eine Form des Lymphoms.

Epidemiologie

Granulomatosen gehören zu den seltenen Erkrankungen; die häufigste Form ist die Wegenersche Granulomatose.

Granulomatosen treten in allen Altersgruppen auf, sind zwischen dem 35. und 55. Lj. jedoch am häufigsten.

Komplikationen

Allgemein

Lungenblutung: selten.

Infektion: häufig.

Periphere oder kraniale Neuropathie, Mononeuritis multiplex.

Wegenersche Granulomatose

Nierenfunktionsstörung: in 75 % der Fälle.

Taubheit: in 30 % der Fälle.

Arthralgien, Myalgien: in 70–90 % der Fälle.

Churg-Strauss-Syndrom

Herzbeteiligung: in 50 % der Fälle (häufigste Todesursache).

Diagnostische Wegweiser

Histologische Befunde sind häufig nicht verfügbar oder unklar; die Diagnosestellung erfolgt daher häufig auf der Kombination von klinischem Bild, Untersuchungsergebnissen und histologischen Befunden.

Wegenersche Granulomatose

Nekrotisierend-granulomatöse Vaskulitis mit Beteiligung des oberen und unteren Respirationstrakts und der Nieren; cANCA-positiv.

Churg-Strauss-Syndrom

(Allergische Angiitis und Granulomatose). Asthmatische Beschwerden, Eosinophilie und Vaskulitis; häufig pANCA-positiv.

Lymphomatoide Granulomatose

Nicht nekrotisierend, Beteiligung des oberen und unteren Respirationstrakts; selten.

Bronchozentrische Granulomatose

Lungenschatten, keine extrapulmonale Beteiligung.

Pharmakotherapie

Prednison

Prednison eignet sich zur Initial- und Erhaltungstherapie bei Churg-Strauss-Syndrom, nekrotisierender sarkoider Granulomatose und bronchozentrischer Granulomatose.

■ Standarddosierung

Prednison, initial tgl. 60–80 mg oral.

Optional initiale Stoßtherapie mit Methylprednisolon, 1 g i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Kontinuierliche Dosisreduktion, nach 1 Monat Gabe alle 2 Tage.

Bei Wegenerscher Granulomatose ausschleichende Dosierung und vollständiges Absetzen des Medikaments nach Eintreten der Remission.

■ Kontraindikationen

Eingeschränkte Anwendung bei Diabetes mellitus, Hypertonie oder peptischem Geschwür.

■ Besonderheiten

Patienten sollten einen Hinweis auf Steroideinnahme bei sich tragen; Blutzucker- und Blutdruckkontrolle.

■ Wechselwirkungen

Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital.

■ Nebenwirkungen

Flüssigkeitsretention, Hypertonie, proximale Myopathie, verminderte geistige Leistungsfähigkeit, Osteoporose, Hautatrophie, erhöhtes Infektionsrisiko.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid: Mittel der Wahl bei Wegenerscher Granulomatose, empfehlenswert bei lymphomatoider Granulomatose,

gelegentlich erforderlich beim Churg-Strauss-Syndrom.

■ Standarddosierung

Cyclophosphamid, tgl. 1–2 mg/kg KG oral, mit Prednison.

Optional initiale Stoßtherapie mit Cyclophosphamid, 0,5 g i.v., danach monatlich 0,5–1 g i.v., je nach Leukozytenzahl.

■ Kontraindikationen

Porphyrie, Schwangerschaft.

■ Besonderheiten

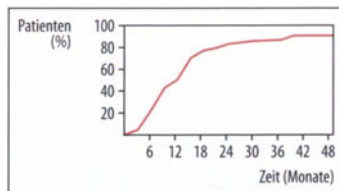
Dosisverminderung bei Nierenfunktionsstörung; regelmäßige Dosisanpassung an Leukozytenzahl und Auftreten von Nebenwirkungen; in der Regel nach Eintreten einer Remission noch 1 Jahr Fortsetzung der Therapie.

■ Wechselwirkungen

Allopurinol, Succinylcholinchlorid.

■ Nebenwirkungen

Knochenmarksuppression, Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Zystitis, Infertilität, Blasenkarzinom, Lymphom.



Kumulative Remissionsrate bei Standardtherapie der Wegenerschen Granulomatose (bei den 75 % der Patienten, bei denen es zur vollständigen Remission kommt).

Behandlungsziele

Remission und Rezidivprävention.

Prognose

Wegenersche Granulomatose

Langfristig überleben > 80 % der Patienten, Rezidive sind jedoch häufig und > 80 % der Patienten tragen bleibende Schäden davon.

Churg-Strauss-Syndrom

Die langfristige Prognose ist gut, kardiale Komplikationen sind jedoch die Haupttodesursache.

Lymphomatoide Granulomatose

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 50 %, bei Vorliegen eines Lymphoms weniger.

Bronchozentrische Granulomatose

Günstige Prognose und gute Behandlungserfolge mit Steroiden.

Nachsorge

Langzeitüberwachung erforderlich; die zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs am besten geeigneten Parameter sind BKS und Thoraxröntgen.

ANCA-Titer sind hilfreiche Parameter bei Wegenerscher Granulomatose; sie bleiben bei akuten Infektionen unverändert, können vor Auftreten eines Rezidivs jedoch ansteigen.

Bei Wegenerscher Granulomatose Überwachung der Nierenfunktion.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Angesichts des durch Erkrankung und Therapie erhöhten Risikos einer Lungeninfektion sollte den Patienten empfohlen werden, das Rauchen aufzugeben.

Literatur

1. Loscar M, Hummel T, Haller M, Briegel J, Wiebecke B, Samtleben W, Berger H, Eichhorn P, Schelling G (1997) ARDS und Wegener-Granulomatose. Anaesthesist 46 (11):969–973
2. Fisseler-Eckhoff A, Bohle M, Müller KM (1996) Differentialdiagnose multipler Lungenrundherde. Lymphomatoide Granulomatose. Pathologie 17 (4):301–304

Symptome

Dyspnoe: bei Belastung, progredient zunehmend.

Husten: meist Reizhusten, ohne Auswurf.

Klinischer Befund

Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel: häufig.

Feinblasige Rasselgeräusche in der späten Inspirationsphase: in basalen Lungenpartien, später in der gesamten Lunge.

Zyanose.

Späte rechtsventrikuläre Hebung, rechtsventrikulärer Galopprrhythmus, akzentuierter 2. Pulmonalton, erhöhter Jugularvenenpuls, peripheres Ödem: Anzeichen eines Cor pulmonale.

Hypoxämie: insbesondere bei Belastung.

Labor- und Apparate-Diagnostik

Thoraxröntgen: zeigt kleine Lungenfelder, unregelmäßige noduläre oder retikulonoduläre Verschattungen, häufig in den basalen Regionen am stärksten ausgeprägt (klassisches „milchglasartiges“ Erscheinungsbild); im Endstadium Wabenlunge; dilatierte Pulmonalarterie; beim Cor pulmonale Kardiomegalie.

Hochauflösendes CT: empfindliches Verfahren, ermöglicht Diagnose, wenn Röntgenbefund unauffällig war; charakteristische subpleurale Verdichtungszone mit zentraler Aussparung; Distorsion der Bronchen und zystische Lufträume bei fortgeschrittener Erkrankung.

Lungenfunktionsprüfungen: restriktive Ventilationsstörung mit geringen Lungenvolumina, verminderter pulmonaler Com-

pliance und verringerter Kohlenmonoxid-diffusionskapazität.

Arterielle Blutgasanalyse: bei leichtem Verlauf eventuell normaler Befund; charakteristischer Abfall des Sauerstoffpartialdruckes bei Belastung. Bei schwerem Verlauf schwere Hypoxie.

Bronchoalveoläre Lavage: erhöhte Zellzahl in der bronchoalveolären Flüssigkeit; Zelldifferenzierung kann diagnostische Hinweise geben. Hilfreich zur Behandlung infektiöser Ursachen.

Lungenbiopsie: offene Lungenbiopsie Goldstandard, bei schwerkranken oder älteren Patienten jedoch unangemessen; bei transbronchialer oder perkutaner Biopsie bzw. Nadelbiopsie sind die Gewebeproben kleiner und die histologischen Untersuchungsmöglichkeiten entsprechend begrenzt.

Hämatologie und Biochemie: in der Regel nicht aufschlussreich; BKS gelegentlich, Globulin- oder Immunglobulinkonzentrationen (eine oder mehrere Klassen) häufig erhöht; bei 30 % der Patienten sind Rheumafaktor oder antinukleäre Antikörper nachweisbar.

Differentialdiagnose

Die Tendenz zur Entwicklung einer interstitiellen Lungenfibrose besteht bei vielen Erkrankungen.

Inhalation fibrogener, z. B. silikat- oder asbesthaltiger Stäube.

Granulome im Rahmen einer exogen-allergischen Alveolitis, Berylliose oder Sarkoidose.

Chronische Exsudate, z. B. durch chronische Linksherzinsuffizienz, bestimmte Arzneimittel, chronische Niereninsuffizienz.

Ätiologie

Die Ursache der interstitiellen Lungenerkrankungen ist häufig unbekannt.

Die interstitielle Lungenfibrose ist durch ein entzündliches Exsudat der Alveolarwände mit Tendenz zur Fibrosierung gekennzeichnet.

Die interstitielle Lungenfibrose kann allein oder im Rahmen einer Kollagenose unbekannter Genese, z. B. systemischer Sklerose, SLE, rheumatoider Arthritis, Polymyositis, auftreten.

Bestimmte Medikamente, z. B. Bleomycin, Methotrexat und Amiodaron, können ein ähnliches Bild hervorrufen.

Bestimmte Viren, z. B. Influenza-A2-Virus, sind mit der Entstehung der interstitiellen Lungenfibrose in Verbindung gebracht worden.

Epidemiologie

Die interstitielle Lungenfibrose manifestiert sich meist im mittleren Lebensalter, häufig zwischen dem 50. und 70. Lj.

Die Prävalenz der Erkrankung wird auf 3–5:100.000 geschätzt.

Komplikationen

Tod: ~60 % der Patienten sterben an den direkten Folgen der Lungenfibrose (Infektion oder respiratorische Insuffizienz).

Pulmonale Hypertonie, Rechtsherzinsuffizienz: in einigen Fällen klinisch manifest.

Bronchialkarzinom: scheint bei Patienten mit interstitieller Lungenfibrose (Rauchern und Nichtraucher) gehäuft aufzutreten.

Pharmakotherapie

Die Therapie hängt von der genauen Diagnose ab.

Bei idiopathischer Lungenfibrose können die im folgenden beschriebenen Therapiemöglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Kortikosteroide

Durch Steroide kann in 30–50 % der Fälle zumindest kurzfristig eine Besserung erreicht werden; allerdings weisen nur 20 % der Patienten objektive röntgenologische oder physiologische Verbesserungen auf.

■ Standarddosierung

Prednison, tgl. 60 mg über 2–3 Monate; bei Ansprechen langsame Dosisverminderung bis zur Erhaltungsdosis.

■ Kontraindikationen

Unkontrollierte Hypertonie, Diabetes mellitus, Infektion, schwere Osteoporose.

■ Wechselwirkungen

Keine.

■ Nebenwirkungen

Gewichtszunahme, Ödem, Hämatombildung, blaurote Striae der Haut (insbesondere über dem Abdomen), Vollmondgesicht, Osteoporose, Wirbelkörperfraktur, Diabetes mellitus, Myopathie (insbesondere der proximalen Schulter- und Beckengürtelmuskulatur), Hirsutismus, Menstruationsstörungen, psychotische Reaktionen, Kataraktbildung, Entzugssymptome.

Cyclophosphamid

In vielen Fällen kann durch Steroide allein keine Besserung erreicht werden; bei zunehmender Verschlechterung kann niedrigdosiertes Prednison mit dem Immunsuppressivum Cyclophosphamid kombiniert werden.

■ Standarddosierung
Cyclophosphamid, tgl. 2 mg/kg KG mit Prednison.

■ Kontraindikationen

Schwere Nierenfunktionsstörungen, Porphyrie.

■ Besonderheiten

Mit einer klinischen Verbesserung ist frühestens nach 2monatiger Behandlung zu rechnen.

■ Wechselwirkungen

Muskelrelaxanzien.

■ Nebenwirkungen

Cystitis haemorrhagica, Knochenmarksuppression, Alopezie.

Andere Medikamente

Behandlungsversuche mit D-Penicillamin, Azathioprin, Colchicin und Methotrexat haben sich als enttäuschend erwiesen.

Supportive Maßnahmen

Langzeit-Sauerstofftherapie bei Absinken des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes auf < 55 mmHg.

Diuretika bei Herzinsuffizienz.

Opiate zur Unterdrückung des Hustenreizes und Linderung der Atemnot.

Pneumokokken- und Grippeimpfungen sind empfehlenswert.

Behandlungsziele

Verbesserung der Lebensqualität, Vermeidung einer Lungenfunktionsverschlechterung, Linderung der Beschwerden.

Maximale supportive Maßnahmen, einschließlich psychischer Betreuung, wenn eine Linderung der Symptome nicht möglich ist.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Eine Lungentransplantation ist bei rasch progredientem Verlauf und bei jüngeren Patienten, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen, angezeigt.

Prognose

Die Mortalitätsrate innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung beträgt 50 %. In der Regel sprechen Personen mit einer lymphozytären Reaktion in der bronchoalveolären Lavage eher auf die Behandlung an.

Bei frühzeitiger Diagnose kann eine günstigere Prognose erreicht werden. Positiv könnten sich auch verbesserte Methoden zur Verlaufsprognose auswirken, um zu vermeiden, daß eine aggressive Therapie erst bei schwerkranken Patienten eingeleitet wird.

Die 1-Jahres-Überlebensrate nach einer unilateralen Lungentransplantation beträgt 50 %.

Nachsorge

Beurteilung des Behandlungserfolgs anhand der klinischen subjektiven und objektiven Veränderungen (Röntgenbefund, Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung).

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Erhöhte Morbidität mit zunehmender Einschränkung des täglichen Lebens. Die Ernährung spielt keine Rolle.

Literatur

1. Resch B, Eber E, Zach M (1997) Chronische interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter – ein Überblick. *Klin Pädiatr* 209 (2):59–65
2. Costabel U (1996) Interstitielle Lungenerkrankungen. *Pneumologie* 50 Suppl 2:611–614
3. Wettengel R (1996) ACE-Hemmer-assoziierte interstitielle Lungeninfiltrate. *Dtsch Med Wochenschr* 121 (3):81
4. Lindemann H (1996) Interstitielle Lungenerkrankungen bei Kindern. *Pneumologie* 50 (3):245–248

Symptome und klinischer Befund

Müdigkeit: Hinweis auf Anämie; eines der am schwierigsten zu therapierenden und hartnäckigsten Symptome des SLE.

Polyarthralgien und nicht erosive symmetrische Arthritis: hauptsächlich an kleinen Gelenken (selten deformierend).

Erytheme: photosensible, diskoide Erytheme, in selteneren Fällen das klassische Schmetterlingserythem.

Vaskulitische Läsionen an den Extremitäten: führen in seltenen Fällen zu Finger- oder Zehengangrän.

Orale oder pharyngeale Ulzerationen. Myalgie.

Pleuritischer oder perikardialer Schmerz: Hinweis auf Serositis.

Epistaxis, Gingivablutungen, Menorrhagen, Purpura: Symptome der Thrombozytopenie.

Optische und akustische Halluzinationen oder Epilepsie.

Ödem oder Hypertonie: z. B. bei nephrotischem Syndrom oder akuter Nephritis.

Alopezie.

Raynaud-Phänomen.

Lymphadenopathie.

Fieber.

Cutis marmorata.



Klassisches Schmetterlingserythem.

Labor- und Apparate-Diagnostik

Laboruntersuchungen

Dienen der Diagnose eines SLE, kein einzelner Test ist allein diagnostisch.

Großes Blutbild: eventuell Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie oder Thrombozytopenie; im akuten Schub häufig erhöhte BKS; Nachweis einer hämolytischen Anämie erfordert weitere Tests, z. B. einen Coombs-Test.

Analyse der antinuklearen Antikörper: Antikörper sind bei mindestens 95 % der SLE-Patienten nachweisbar, jedoch nicht SLE-spezifisch; Antikörper gegen Doppelstrang-DNA und Sm sind relativ SLE-spezifisch, jedoch nur bei ~ 50 % bzw. ~ 5 % der Patienten vorhanden. Antikörper gegen Ro-, La- und U1-Ribonucleoprotein dienen der Diagnose von Subtypen und Überlappungssyndromen; durch Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern und Lupusantikoagulans lassen sich Patienten mit einem erhöhten Risiko einer größeren arteriellen und venösen Thrombose identifizieren.

Bestimmung von Krankheitsaktivität und Organbeteiligung

BKS-Bestimmung: in der Regel erhöhte BKS bei normalen CRP-Werten (außer bei gleichzeitig bestehender Infektion).

Plasma-Komplement-Analyse: niedriges C3, C4 und CH50 deuten auf akuten Schub hin.

Analyse der Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper: Antikörpertiter können im akuten Schub ansteigen, insbesondere bei Nierenbeteiligung.

Urinschnelltest (Teststreifen): zur Untersuchung auf Proteinurie und Hämaturie.

Harnsediment: Erythrozytenzylinder, Leukozytenzylinder.

Bestimmung von Nierenfunktion sowie Proteinverlust im 24-Stunden-Urin.

Differentialdiagnose

Andere Kollagenosen, z. B. rheumatoide Arthritis, progressive systemische Sklerose.
Infektion.
Maligner Tumor.

Ätiologie

Dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) können folgende Ursachen zugrunde liegen:

Genetische Faktoren und ererbte Defekte initialer Komponenten des klassischen Komplementaktivierungspfad.

Exogene Faktoren, z. B. UV-Licht.

Arzneimittel, z. B. Hydralazin, Procainamid, Phenytoin.

Epidemiologie

Die Prävalenz des SLE beträgt in den USA bei Frauen 45:100.000, bei Männern 3,7:100.000.

Die höchste Inzidenz ist in der Altersgruppe der 20–40jährigen zu beobachten.

Im Kindesalter tritt die Erkrankung selten auf.

Komplikationen

Schwere Nierenbeteiligung.

ZNS-Beteiligung: Infarkte oder neuropsychische Störungen.

Infektionen infolge der Immunsuppression.

Schwere Thrombosen: insbesondere bei Vorliegen hoher Antiphospholipid-Antikörpertiter.

Pharmakotherapie

Indikationen

Erythem des diskoiden Lupus erythematos: topische Steroide.

Gelenk- und Hautbeteiligung: Hydroxychloroquin.

Systemische Beteiligung: Behandlung des akuten Schubs mit Kortikosteroiden, Therapieeinleitung mit Zytostatika, z. B. Azathioprin, Chlorambucil, Methotrexat.

Schwere Vaskulitis (mit ZNS- und Nierenbeteiligung): Stoßtherapie mit Cyclophosphamid und Methylprednisolon.

Systemische Therapie

■ Standarddosierung

Hydroxychloroquin, 1–2mal tgl. 200 mg, Prednison, tgl. 10–40 mg, und Azathioprin, tgl. 1–2,5 mg/kg KG, mit dem Ziel einer späteren Dosisreduzierung.

Stoßtherapie mit Methylprednisolon, tgl. 1 g i.v. über 3 Tage und Stoßtherapie mit Cyclophosphamid, 500–750 mg/m², bei Kreatinin-Clearance < 35 ml/Min. oder Myelosuppression Dosisanpassung nach unten.

Cyclophosphamidgabe i.v. monatlich über 6 Monate, dann i.v. alle 3 Monate bis zum Eintreten einer klinischen Besserung oder toxischen Komplikation.

Aufgrund der komplexen Dosierung sollte die Cyclophosphamidtherapie unter der Überwachung durch einen Spezialisten (z. B. Rheumatologen, Nephrologen oder Pulmologen) erfolgen.

■ Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit, systemische Infektionen.

■ Besonderheiten

Cyclophosphamid: vor den Infusionen großes Blutbild erforderlich zur Erfassung von Knochenmarktoxizität, insbesondere von Hinweisen auf Neutropenie.

■ Wechselwirkungen

Cyclophosphamid: aufgrund der erhöhten Toxizität sollte die gleichzeitige Gabe von Allopurinol vermieden werden.

■ Nebenwirkungen

Hydroxychloroquin: Retinopathie, Erytheme.

Azathioprin: Knochenmarksuppression, gastrointestinale Störungen, Lebertoxizität. Cyclophosphamid: Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Cystitis haemorrhagica, vorzeitige Menopause.

Alle Zytostatika: Teratogenität (sichere Verhütung obligatorisch).

Behandlungsziele

Abschwächung des akuten Schubs.

Prognose

Die wichtigsten zur Mortalitätsrate beitragenden Faktoren sind Nieren- und ZNS-Beteiligung sowie schwere Nebenwirkungen der Therapie.

Die Überlebensrate hat sich in den letzten 20 Jahren verbessert und liegt heute bei ~95 % nach 5 Jahren.

Nachsorge

Der akute Schub erfordert eine sofortige Behandlung.

Der Einsatz oraler Zytostatika erfordert eine monatliche Kontrolle des großen Blutbildes zur Erfassung einer Knochenmarksuppression, bei Methotrexat regelmäßige Leberfunktionsprüfungen.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Insbesondere photosensible Patienten sollten Sonnenlichtbestrahlung meiden und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (UVA und UVB) benutzen.

Literatur

1. Meyer U, Kleinheinz J, Gaubitz M, Schulz M, Weingart D, Joos U (1997) Orale Manifestationen bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses. Mund Kiefer Gesichtschir 1 (2):90–94
2. Hiepe F, Burmester GR (1996) Therapie des systemischen Lupus erythematoses. Dtsch Med Wochenschr 121 (37):1129–1133
3. Schwab UM, Harten P, Zeuner RA, Kulper M, Euler HH (1996) G-CSF bei Patienten mit Lupus-assoziiierter Neutropenie und Infektionen. Z Rheumatol 55 (3):174–179

Symptome

Ein asymptomatischer Verlauf ist möglich.

Akute Erkrankung

Die Symptome treten in der Regel 3–32 Tage nach dem Zeckenbiss auf.

Grippe-ähnliche Symptome: Krankheitsgefühl, Fieber, Myalgie, Arthralgie, Hals-schmerzen.

Erythem.
Nackensteife.
Photophobie.

Chronische Erkrankung

Die Symptome treten Wochen oder Monate nach dem Zeckenbiss auf.

Kopfschmerzen, Nackensteife, Photophobie, Verwirrtheit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen.

Brustschmerz.
Gelenkschmerz und -schwellung.
Bauchschmerzen und -druckschmerz, Diarrhö.
Erytheme.

Klinischer Befund

Akute Erkrankung

Fieber, druckschmerzhafte Muskeln oder Gelenke, Halsentzündung.

Erythema chronicum migrans: charakteristisches Erythem (~ 5 cm groß), roter Fleck oder Papel an der Stelle des Zeckenbisses, Ausdehnung der Hauteffloreszenz nach peripher hin mit zentraler Rückbildung über mehrere Wochen; metastatische Effloreszenzen sind möglich; das Erythem kann über Monate anhalten.

Lymphadenopathie.
Meningismus.

Chronische Erkrankung

Meningitis, Enzephalitis, kraniale Neuritis (insbesondere Bell-Lähmung), Radikulitis, Polyneuropathien.

AV-Block, Myoperikarditis.
Arthritis.

Hepatomegalie, Splenomegalie.

Akrodermatitis chronica atrophicans: rötlich-livide Hauteffloreszenzen mit späterer Sklerosierung und Atrophie.



Erythema chronicum migrans.

Labor- und Apparat-Diagnostik

Mikroskopische und pathohistologische Untersuchung sowie Kultur: geringe Empfindlichkeit und nicht immer verfügbar, können jedoch zur Diagnose führen.

Serodiagnostik: meist verfügbare, jedoch keine diagnostischen Verfahren (bestätigen die klinische Diagnose); IgM-Tests 3–6 Wochen nach Infektion positiv, können über viele Monate positiv bleiben, sind jedoch nicht immer reproduzierbar; IgG-Tests 6–8 Wochen nach Infektion positiv, können über Jahre positiv bleiben, sind eher reproduzierbar und damit wichtigste diagnostische Testverfahren; am häufigsten stehen Immunfluoreszenztests und ELISA zur Verfügung.

Falsch-negative Ergebnisse der Antikörpertests können im Frühstadium der Erkrankung, bei Antibiotikatherapie oder durch Immunkomplexe bedingt auftreten; ein negativer Antikörpertest schließt die Diagnose noch nicht aus. Falsch-positive Ergebnisse sind auf andere Spirochäteninfektionen, andere Infektionen oder Testfehler zurückzuführen; Unterscheidung richtig-positiver von falsch-positiven Ergebnissen durch Immunoblot möglich.

Differentialdiagnose

Erythema chronicum migrans

Erythema marginatum.
Erythema multiforme rheumatoides.
Granuloma anulare.

Lymphadenopathie

Infektiöse Mononukleose.
Zytomegalievirus-Infektion.
Toxoplasmose.

Neurologische Symptome

Infektiöse Erkrankungen.
Toxoplasmose.
Guillain-Barré-Syndrom.
Multiple Sklerose.

Kardiale Symptome

Infektiöse Erkrankungen.
Chronische Herzerkrankung.
Digitalis-Einnahme.

Arthritis

Rheumatoide Arthritis.
Reaktive Arthritis.

Andere dermatologische Symptome

Erythema nodosum.
Mangeldurchblutung.
Lymphom.

Ätiologie

Die Erkrankung wird durch Biß von Zecken (*Ixodes scapularis* in den USA, *Ixodes ricinus* in Europa) übertragen.

Der Erreger ist die Spirochäte *Borrelia burgdorferi*.

Epidemiologie

Lyme-Borreliose tritt in den USA, Europa, Rußland, China, Japan und Australien auf. Die Prävalenz korreliert mit der Distribution und Infektion von Zecken.

In Waldgebieten weisen 5–10 % der Bevölkerung Antikörper auf.

Die Infektion tritt im Juni und Juli am häufigsten auf.

Die Erkrankung ist bei allen Altersgruppen zu beobachten, eine Häufung findet sich jedoch bei aktiveren und eher mit Zecken in Berührung kommenden Personen.

Komplikationen

ZNS-Veränderungen.

Kardiale Überleitungsstörungen.

Oligoarthritis.

Pharmakotherapie

Behandlungskriterien

Das Infektionsrisiko hängt von der Dauer des Zeckenbefalls ab: < 24 Stunden, geringes Risiko; 48 Stunden, 50%iges Risiko; 72 Stunden, Infektion fast sicher.

Eine Infektion ist nur bei ~ 10 % der von infizierten Zecken gebissenen Personen zu beobachten, so daß eine empirische Behandlung in Gebieten mit wenig infizierten Zecken nicht gerechtfertigt erscheint.

Bei Erythema chronicum migrans ist eine Behandlung erforderlich; akute Erkrankung mit positivem serologischem Befund und chronische Erkrankung nach Ausschluß anderer Ursachen rechtfertigen die Behandlung ebenfalls.

Ein Behandlung sollte auch bei potentiell infizierten ängstlichen Patienten in Erwägung gezogen werden, jedoch ohne übermäßige Erfolgserwartungen.

Bei asymptomatischen Personen mit positivem serologischem Befund ist eine Behandlung in der Regel nicht erforderlich.

Bei akuter Erkrankung

■ Standarddosierung

Doxycyclin, tgl. 200 mg oral über 14 Tage.
Amoxicillin, 3mal tgl. 500 mg über 14 Tage.

■ Kontraindikationen

Doxycyclin: Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder < 12 Jahren, SLE, Porphyrie.
Amoxicillin: Überempfindlichkeit gegen Penicillin.

■ Wechselwirkungen

Doxycyclin: Antikoagulanzen, Antiepileptika, orale Kontrazeptiva.
Amoxicillin: Antikoagulanzen, orale Kontrazeptiva.

■ Nebenwirkungen

Doxycyclin: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerzen, irreversible Zahnverfärbung, selten Knochenmarktoxizität.

Amoxicillin, Übelkeit, Diarrhö, Erytheme. Erythromycin und Clarithromycin sind weniger wirksam, können jedoch bei penicillinempfindlichen Kindern eingesetzt werden.

Bei chronischer Erkrankung

Die chronische Erkrankung kann mit kardialen, neurologischen oder rheumatologischen Symptomen einhergehen.

■ Standarddosierung

Ceftriaxon, tgl. 2 g i.v. oder i.m. über 14–21 Tage.

Penicillin G, 4mal tgl. 3 g i.v. über 14–21 Tage.

■ Kontraindikationen

Ceftriaxon: Überempfindlichkeit gegen Cephalosporin.

Penicillin: Überempfindlichkeit.

■ Wechselwirkungen

Ceftriaxon: Antikoagulanzen, Probenecid.
Penicillin: Antikoagulanzen, orale Kontrazeptiva.

■ Nebenwirkungen

Ceftriaxon: Gastrointestinalbeschwerden, allergische Reaktionen, Erytheme, hämatologische Veränderungen, Leberfunktionsstörungen.

Penicillin: Überempfindlichkeitsreaktionen, insbesondere Urtikaria, Angioödem, Anaphylaxie.

Behandlungsziele

Abtöten der Erreger.
Vermeidung eines Krankheitsfortschritts.
Linderung der Beschwerden.

Prognose

Trotz Antibiotikatherapie treten bei 50 % der Patienten erneut Symptome auf, deren Schwere und Dauer allerdings erhebliche reduziert ist; gelegentlich dauern rekurrierende Symptome über Jahre an.

Akute Lyme-Borreliose und Karditis haben eine günstige Prognose.

Hirnnervenlähmungen und Meningitis haben eine günstige Prognose; dies gilt in der Regel auch für die assoziierte Radikulitis, Polyneuropathie, Enzephalitis und Enzephalomyelitis, obwohl hier eine Tendenz zum chronischen oder rezidivierenden Verlauf zu beobachten ist.

Eine Arthritis bildet sich meist zurück, langsames Ansprechen auf die Behandlung ist jedoch möglich und macht häufig eine weitere Behandlung erforderlich. Bei chronischem Verlauf ist ein Rezidiv ungewöhnlich.

Nachsorge

Je nach Schwere der Symptome ist eventuell eine monate- oder jahrelange sorgfältige Überwachung notwendig.

Hinweise zu Ernährung/ Lebensführung

Keine speziellen Maßnahmen erforderlich.

Literatur

1. Weber K, Wilske B, Matuschka FR, Pfister HW (1996) Lyme-Borreliose. Hautarzt 47 (9):724–32
2. Stille Siegener M, Eiffert H, Vonhof S (1996) Kardiale und neurologische Manifestationen der Lyme-Borreliose bei angeborenem AV-Block I. Grades. Dtsch Med Wochenschr 121 (42):1292–1296
3. Hassler D (1997) Hautbefunde bei Lyme-Borreliose. Folge 2: Das Erythema migrans – klassische und atypische Erscheinungsformen. Fortschr Med Oct 20; 115 (29):53–56
4. Pradella SP, Krause A, Muller A (1997) Akute Borreliainfektion. Einseitige Papillitis als isolierte klinische Manifestation. Ophthalmologie 94 (8):591–594