

Frank Lammert, Petra Lynen Jansen, Markus M. Lerch (Hrsg.)
Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021

Frank Lammert, Petra Lynen Jansen,
Markus M. Lerch (Hrsg.)

Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes,
der Leber und der Bauchspeicheldrüse —
Gegenwart und Zukunft

DE GRUYTER

Herausgeber

Prof. Dr. Dipl.-Kfm. Dipl.-Volksw. Frank Lammert

Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Str. 100
66421 Homburg

Prof. Dr. Markus M. Lerch

Klinik für Innere Medizin A
Universitätsmedizin Greifswald
Ferdinand-Sauerbruch-Str.
17475 Greifswald

PD Dr. Petra Lynen Jansen

DGVS - Deutsche Gesellschaft für
Gastroenterologie, Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten – Gastro Haus
Olivaer Platz 7
10707 Berlin

ISBN: 978-3-11-064232-2

e-ISBN (PDF): 978-3-11-064251-3

e-ISBN (EPUB): 978-3-11-064234-6



Dieses Werk ist lizenziert unter der Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 Lizenz. Weitere Informationen finden Sie unter <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Library of Congress Control Number: 2019940007

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen mit den Autoren große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskripherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe der Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

© 2019 Frank Lammert, Petra Lynen Jansen, Markus M. Lerch, publiziert von Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston.

Dieses Buch ist als Open-Access-Publikation verfügbar über www.degruyter.com.

Einbandabbildung: Grafik DGVS

Satz/Datenkonvertierung: L42 AG, Berlin

Druck und Bindung: CPI Books GmbH, Leck

www.degruyter.com

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrungen erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk Medikamente, eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entsprechen, aber es kann weder von den Autoren, den Herausgebern noch vom Verlag eine Gewähr übernommen werden.

Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder Applikation oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber den Angaben in diesem Buch abweicht. Autoren, Herausgeber und Verlag appellieren an den Benutzer, ihm eventuell auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (oder Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen e. V. unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Erlaubt sind hingegen das Zitieren und die Nennung der Quelle (dieses Buches).

Wenn nicht überall im Text die genderkorrekte Schreibweise Verwendung findet, bitten wir dies nachzusehen. Es sind immer Benutzerinnen und Benutzer, Patientinnen und Patienten, Leserinnen und Leser in gleicher Weise gemeint. Dies gilt selbstverständlich auch für vergleichbare Begriffe, die wir hier nicht aufgelistet haben.

Vorwort zur 3. Auflage 2020/21

Bereits zum dritten Mal können wir heute eine aktualisierte Auflage des Weißbuchs Gastroenterologie vorlegen. Eine so umfangreiche jährliche Neubearbeitung vorzunehmen, war nur wegen des großen Engagements zahlreicher Autoren möglich, die ihre Kapitel sorgfältig überarbeitet und die statistischen Daten auf den neuesten Stand gebracht haben. Unser Dank gilt auch den zahlreichen DGVS-Mitgliedern und Lesern, die uns mit Rückmeldungen auf nötige Korrekturen und Ergänzungen aufmerksam gemacht haben.

Die Inzidenz und Prävalenz der chronisch entzündlichen und der malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane nimmt stetig zu. Inzwischen hat sich auch in der Laienöffentlichkeit, der Gesundheits- und der Forschungspolitik herumgesprochen, dass die Krankheiten der Verdauungsorgane mit 2,5 Millionen Behandlungen und 61.000 Todesfällen im Krankenhaus pro Jahr wirkliche Volkskrankheiten sind – in ihrer Bedeutung nur mit den Herz-Kreislauf-Erkrankungen vergleichbar.

Der Zunahme der Morbidität und Mortalität von gastroenterologischen Krankheiten werden wir nur begegnen können, wenn wir das erhebliche präventive Potenzial unseres Faches nutzen und verbessern. Prävention in der Gastroenterologie verbessert nicht nur die Prognose der chronischen und der Krebserkrankungen im Magen-Darm-Trakt, sie hat auch das Potenzial, Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel- und neurologische Erkrankungen zu reduzieren.

Hierzu forscht die Gastroenterologie in mehreren Verbundprojekten und ist zurzeit mit sechs Sonderforschungsbereichen und zwei Exzellenzclustern hervorragend aufgestellt (Kapitel 11). Angesichts der Zahl der betroffenen Patienten, der gesundheitsökonomischen Bedeutung der Verdauungskrankheiten und der hohen Kompetenz in der Einwerbung von Forschungsverbänden ist nach wie vor nicht nachvollziehbar, warum in Deutschland immer noch kein Nationales Gesundheitszentrum für Gastroenterologie gefördert wird. Während Gastroenterologen bereits höchst erfolgreiche Prävention praktizieren, soll parallel mit der Dekade gegen Krebs eine wichtige aber bisher inhaltlich noch offene Präventionsinitiative entstehen. Es bleibt somit Ziel der DGVS die Politik von der Notwendigkeit eines Nationalen Gesundheitszentrums für die Krankheiten der Verdauungsorgane zu überzeugen – ein besseres Argument dafür als dieses Weißbuch könnte es kaum geben. Betrachtet man das Einzugsgebiet der erfolgreichen gastroenterologischen Verbundförderungen, so lässt sich leicht errechnen, dass über ein Nationales Gesundheitszentrum jeder zweite Bundesbürger erreicht würde.

Unverzichtbare Partner in der unmittelbaren Patientenversorgung sind die niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen, die schon jetzt mit der Vorsorgekoloskopie und der Betreuung chronisch kranker Patienten zentrale Bereiche der gastroenterologischen Versorgung abdecken. 2017 waren laut Statistik der Bundesärztekammer 951 (43 %) Gastroenterologen im ambulanten und 1.281 (57 %) im stationären Sektor tätig (Kapitel 12). Dies macht deutlich, dass wir uns gemeinsam dafür einsetzen müssen,

die Versorgung zu optimieren und die Weiterentwicklung unseres Faches nach außen zu vertreten.

Besonders das Thema Qualität erfordert einen sehr engen Schulterschluss zwischen den Interessengruppen unserer Fachgesellschaft. Die schrittweise Einführung eines Instruments zur Qualitätssicherung ist politisch beschlossen. Da wir uns selbst zur Sicherung und Verbesserung der Qualität verpflichtet haben, wollen wir dieses Thema als Gastroenterologen auch mitgestalten. Mit der Gründung der Kommission *Qualität* im Jahr 2018 haben wir diese Herausforderung angenommen und begonnen, gastroenterologische Qualitätskriterien zu definieren (Kapitel 13).

In der aktuellen Auflage wurden alle verfügbaren statistischen Daten aktualisiert, eine erneute Literaturrecherche zu den gesundheitsökonomischen Daten wurde durchgeführt und fehlende Bereiche, wie beispielsweise die Divertikelkrankheit, wurden ergänzt (Kapitel 4.3). Erstmals erscheint das Weißbuch als Open-Access-Publikation, um den Leserinnen und Lesern einen einfachen Zugriff zu ermöglichen.

Die Herausgeber danken Frau van Leeuwen aus der Geschäftsstelle der DGVS für ihre exzellente Projektbetreuung und dem De Gruyter Verlag für die Umsetzung und viele gute Gestaltungsideen.

Wir hoffen, dass Sie uns bei der Verbreitung dieses Buches und der enthaltenen Informationen unterstützen. Lassen Sie uns gemeinsam in allen Bereichen – als Ärzte, Wissenschaftler, Weiterbilder und Dozenten – daran arbeiten, die Bedeutung unseres vielseitigen und spannenden Fachgebiets zu vermitteln und uns dadurch für die Zukunft gut aufzustellen. Nach dem Leitbild:

Gesundheit durch Gastroenterologie!

Berlin, August 2019

Frank Lammert, Petra Lynen Jansen und Markus M. Lerch

Vorwort zur 2. Auflage 2018/19

Frank Lammert, Markus M. Lerch

Als im letzten Jahr erstmalig das Weißbuch der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erschien und auf der Jahrespressekonferenz vorgestellt wurde, war das Interesse groß.

Vielfach wurde in den Medien darüber berichtet, und mit dieser systematischen Bestandsaufnahme des Faches konnten die Themen der Gastroenterologie in das Bewusstsein einer breiteren Öffentlichkeit gerückt werden. In unseren Gesprächen mit Vertretern der Gesundheits- und Wissenschaftspolitik hat sich das Weißbuch als wertvolle Informationsquelle erwiesen. Besonders gefreut hat uns die Resonanz unserer Kolleginnen, Kollegen und Patienten. Die Rückmeldungen und Hinweise haben uns darin bestärkt, das Weißbuch fortzuschreiben und weiterzuentwickeln – denn ein Weißbuch ist eine Momentaufnahme, die sich stetig verändert. In der Weißbuch-Auflage 2017 wurde überdeutlich, dass wir in den vielfältigen Bereichen der Gastroenterologie mit einer steigenden Krankheitshäufigkeit und dementsprechend höheren Versorgungskosten rechnen müssen. Es ist daher naheliegend und aus ärztlicher Sicht bei derzeit 2,5 Millionen Betroffenen unabdingbar, den Fokus auf den Erhalt der Gesundheit sowie die möglichst frühe Erkennung chronisch-entzündlicher und bösartiger Krankheiten zu legen. Denn auch für die Entstehung nicht-gastroenterologischer Erkrankungen spielen die Verdauungsorgane die entscheidende Rolle: So stellen Ernährung, der Darm und sein Mikrobiom die wesentlichen Ursachen für die Entstehung des Diabetes mellitus, der koronaren Herzerkrankung, neuropsychiatrischer Erkrankungen und komplizierter Infektionskrankheiten dar. Die Aktualisierung des Weißbuchs nimmt sich daher dieser Aufgabe der Gastroenterologie an:

Prävention beginnt in den Verdauungsorganen

Wie erfolgreich Prävention in der Gastroenterologie ist, belegt die Darmkrebsvorsorge und -früherkennung. Berechnungen zeigen, dass die Darmkrebsvorsorge mit Stuhltests und Darmspiegelungen bisher bereits 180.000 Karzinome verhindert hat. Innerhalb der ersten 10 Jahre nach Einführung der Vorsorgekoloskopie ist die Inzidenz des Dickdarmkrebses in Deutschland bei den über 50-Jährigen bereits um ein Viertel zurückgegangen. Darüber hinaus gibt es viele weitere, teilweise weniger bekannte innovative Präventionsmaßnahmen in der Gastroenterologie. Beantwortet werden muss die Frage, wo Prävention sinnvoll ist, welche Daten und Versorgungsstrukturen erforderlich sind, um einen effizienten Einsatz in der Patientenversorgung zu erreichen, und wo derzeit Forschungsbedarf für neue Präventionsstrategien besteht. Das Kapitel Prävention des Weißbuchs wurde insbesondere unter diesen Aspekten überarbeitet und für alle wichtigen Erkrankungen der Verdauungsorgane wurde der aktuelle Stand berücksichtigt. Die DGVS möchte mit dieser Aktualisierung auf die enormen Perspektiven präventiver Maßnahmen in der Gastroenterologie aufmerk-

sam machen. Wir danken allen Autoren, die an dieser Aktualisierung mitgearbeitet haben, und wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen!

Vorwort zur 1. Auflage 2017

Markus M. Lerch, Frank Lammert

Erkrankungen der Verdauungsorgane in der Krankenversorgung

„Die Erkrankungen der Verdauungsorgane sind die vergessenen Volkskrankheiten.“ Die nichtmalignen Erkrankungen der Verdauungsorgane (ICD K00-K93) sind nach den Herz- Kreislaufstörungen die mit Abstand häufigsten Krankheiten der Deutschen. Jährlich werden rund 2 Millionen Menschen mit Krankheiten der Verdauungsorgane im Krankenhaus behandelt, und die Behandlung erfordert mehr als 11 Millionen Belegungstage [1]. Dies sind nahezu doppelt so viele wie für die Erkrankungen der Lunge (J00-J99) oder die psychischen Erkrankungen (F00-F99), zweieinhalb Mal so viele wie bei den neurologischen Krankheiten (G00-G99), dreimal so viele wie für Infektionskrankheiten (A00-B99) und mehr als neunmal mehr als beim Diabetes mellitus (E10-E14). Im Zeitraum 2012 bis 2014 hat die Zahl der Behandlungsfälle für diese Krankheiten erneut um ca. 5 % zugenommen. Mehr als 37.000 Menschen sterben jährlich an den Krankheiten der Verdauungsorgane – wiederum weit mehr als an Infektionskrankheiten, Diabetes, psychischen Störungen, Demenz oder den muskuloskelettalen und neurologischen Erkrankungen [1]. Die direkten Kosten der Behandlung von Krankheiten der Verdauungsorgane belaufen sich auf 34,8 Milliarden Euro. Die indirekten Kosten bewegen sich in ähnlicher Höhe. Nimmt man die Tage der Arbeitsunfähigkeit von AOK Pflichtmitgliedern zum Maßstab, dann sind die akuten Entzündungen des Magen-Darmtraktes (K52&A09) der dritthäufigste Grund für eine Arbeitsunfähigkeit nach Rückenschmerzen und den akuten Atemwegsinfektionen und die Ursache für 4.749.217 Fehltagen von Arbeitnehmern am Arbeitsplatz (gbe-

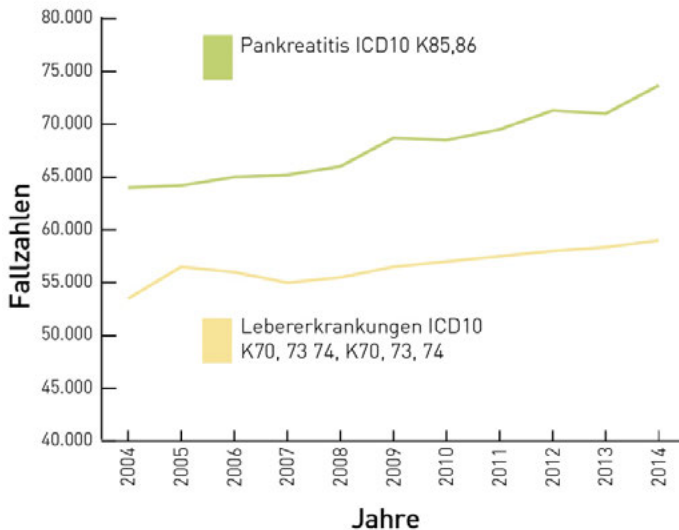


Abb. 1: Entwicklung der chronischen Leberkrankheiten und der Bauchspeicheldrüsenentzündungen (Pankreatitis) 2004–2014.

bund). Zusammengenommen sind die Krankheiten der Verdauungsorgane (ICD C15-C26&K00-K93) verantwortlich für fast genau 10 Millionen Tage Arbeitsunfähigkeit – eine enorme Belastung für die Gesamtwirtschaft der Bundesrepublik. Die bösartigen Erkrankungen von Magen-Darm-Trakt, Leber und Pankreas (ICD C15-C26) führen in deutschen Krankenhäusern zu 320.000 Behandlungsfällen mit 3,3 Millionen Behandlungstagen und fordern 24.000 Todesfälle. Damit sind die Krebserkrankungen der Verdauungsorgane häufiger als die der Lunge (C32-C34) und mehr als doppelt so häufig wie der Brustkrebs der Frau (C50) oder die hämato-onkologischen Malignome des Blutes und der Lymphdrüsen (C81-C96). Alleine die chronischen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber und der Bauchspeicheldrüse sind nicht nur mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität belastet und verursachen eine halbe Million Krankenhausbehandlungen jährlich, sie steigern darüber hinaus das Risiko der Entstehung eines Karzinoms in den chronisch entzündeten Organen deutlich.

Die spezialärztliche Versorgung von Patienten mit Krankheiten der Verdauungsorgane erfolgt sowohl im ambulanten wie auch im stationären Bereich im Wesentlichen durch Gastroenterologen (Spezialisten für Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, der Leber und der Bauchspeicheldrüse). In Anbetracht der Krankheitshäufigkeit und dieser Entwicklung ist es deshalb nicht verwunderlich, dass zwischen 1996 und 2011 die Zahl der gastroenterologischen Fachabteilungen an deutschen Krankenhäusern um 70 % und die Zahl der stationär tätigen Gastroenterologen um 130 % gestiegen ist. Die Zahl der Krankenhäuser insgesamt nahm dagegen im gleichen Zeitraum um 10 % ab. Bis zum Jahr 2032 wird die Zahl der insgesamt zu behandelnden Patienten durch demographische Faktoren voraussichtlich um 9 % steigen, die der gastroenterologischen Fälle dagegen um 22 % [2]. Somit muss von einem Mehrbedarf an Gastroenterologen sowohl im ambulanten wie auch im stationären Bereich mit Sicherheit ausgegangen werden. Darüber hinaus ist die Gastroenterologie ein Fach, das nach wie vor im Krankenhaus vertreten bleiben wird, und nur etwa ein Drittel der Gastroenterologen ist in der Niederlassung tätig. In Deutschland halten etwa 1000 Akutkrankenhäuser internistische Kliniken vor, und aus keiner Subspezialisierung werden so viele Chefarzte ernannt wie aus der Gastroenterologie (und der Kardiologie, mit jeweils ca. 500). Der Anteil der gastroenterologischen Assistenzärzte ist mit 23 % im Vergleich zu den Fachärzten im Krankenhaus niedrig, während der Anteil der Assistenzärzte über alle Fächer bei 68 % liegt. Dies zeigt, wie stark fachärztliche Expertise im Krankenhaus weiterhin gefragt ist. Warum die Krankheiten der Verdauungsorgane bisher weder von der Laienöffentlichkeit noch von der Forschungs- oder Gesundheitspolitik als Volkskrankheiten angesehen werden, ist in Anbetracht dieser Zahlen des Statistischen Bundesamtes kaum nachvollziehbar. Anders als in der Kardiologie, der Pneumologie oder der Diabetologie lässt sich das Spektrum der Erkrankungen der Verdauungsorgane weder auf ein einzelnes Organ noch auf eine einzelne Krankheit reduzieren. Die Vielfalt der Krankheiten und Behandlungsmethoden, die im Bereich des Magen- Darm-Traktes, der Leber und des Pankreas zum Einsatz kommen, machen auf der einen Seite das Gebiet sehr attraktiv für den Nachwuchs und die Forschung,

auf der anderen Seite erschweren sie aber auch das Werben für die Anliegen der Gastroenterologie und die Belange ihrer Patienten in der Öffentlichkeit. Bei einer kleinen Umfrage unserer Fachgesellschaft auf dem Berliner Alexanderplatz verbanden viele Passanten den Begriff Gastroenterologie vornehmlich mit dem Gaststättengewerbe oder der Verarbeitung von Lebensmitteln. Offenbar geht es Politikern nicht anders – sonst wäre die Versorgung der Patienten mit den Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber und des Pankreas in der Priorisierung der Gesundheitspolitik nicht auf ein so niedriges Niveau gesunken und die gastroenterologische Forschung hätte es vermocht, sich bei den koordinierten Projekten der Wissenschaftsförderung des Bundes erfolgreich zu positionieren. Die Gastroenterologie wird vom InEK dafür gelobt, dass sie – anders als andere Fachgebiete – in der stationären Krankenversorgung keine „angebotsinduzierte Nachfrageausweitung“ betreibt, sondern das Wachstum im Bereich der Krankheiten der Verdauungsorgane alleine auf demographischen Faktoren und nicht auf den wirtschaftlichen Interessen der Handelnden basiert. Dennoch täte die Gastroenterologie gut daran, in der Öffentlichkeit mehr für die Belange ihrer Patienten und für das eigene Image zu werben. Bei 6 Millionen Deutschen, die sich jährlich einer Endoskopie unterziehen, müssten sich dazu Gelegenheiten ergeben – sonst bleiben die Volkskrankheiten aus dem Bereich der Verdauungsorgane weiterhin die vergessenen und ignorierten.

Krankheiten der Verdauungsorgane in der Forschung

Wegen der Bedeutung des Gebietes in der Krankenversorgung und der sehr ausdifferenziert translationalen und erstklassigen Forschung des Faches ist die Gastroenterologie mit Hochschulprofessuren an allen 36 staatlichen Universitäten mit einer medizinischen Fakultät in Deutschland vertreten. Gemessen am seit 1996 erfassten h-Index steht die deutsche Gastroenterologie international hinter den USA und Großbritannien auf Platz 3 [3], bei einzelnen Erkrankungen, wie z.B. der Hepatitis und der Pankreatitis, liegt sie bei der Anzahl der Publikationen und den Zitierungen auf Platz zwei hinter den USA [4,5]. Zum Vergleich: Die Forschung in der deutschen Psychiatrie schafft es auf Platz 4 hinter Kanada, die Endokrinologie/Diabetologie und die Forschung zu den Lungenkrankheiten auf Platz 5 hinter jeweils Italien oder Frankreich. Im Einklang hiermit steht die steigende Zahl der Einzelförderungsanträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) [6]. Von 2005 bis 2015 hat sich die Zahl der positiv entschiedenen Anträge aus der Gastroenterologie von 40 auf 71 pro Jahr nahezu verdoppelt. Auch im Vergleich mit anderen internistischen Disziplinen ist die Drittmittelwerbung als außerordentlich erfolgreich zu bezeichnen. So betrug die DFG-Förderquote für Einzelförderungsanträge im Jahr 2015 60,2 % für die Gastroenterologie, 47,9 % für die Hämato-Onkologie und 36,7 % für die Kardiologie. Bei den koordinierten Projekten (Forschergruppen, Graduiertenkollegs, Sonderforschungsbereiche und Schwerpunktprogramme) wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft in den letzten 15 Jahren die meisten zu den Erkrankungen des Gehirns

(34), am zweithäufigsten Verbünde zu Krankheiten von Leber/Darm/Pankreas (30) gemeinsam mit denen des Herzens (ebenfalls 30) gefördert – zum Thema Lunge (9) oder Neurologie (5) dagegen deutlich weniger. Durchsucht man die GEPRIS Datenbank der DFG nach Fächern, dann hat die Gastroenterologie mit 22 koordinierten Programmen nach der Tumorforschung (53) und der Kardiologie/Angiologie (32) die meisten Drittmittel eingeworben, deutlich mehr als zum Beispiel die Pneumologie oder die Endokrinologie/Diabetologie (5). Bei der Einwerbung von klinischen Studien bei der DFG war die Bewilligungsquote der Anträge aus der Gastroenterologie in der letzten Förderperiode die höchste unter allen Fachgebieten. All dies spricht dafür, dass die Gastroenterologie sowohl international als auch in Deutschland nicht nur zu den aktivsten medizinischen Wissenschaftsgebieten gehört, sondern die Erkenntnisse ihrer hochkompetitiven grundlagen- und krankheitsbezogenen Forschung auch in erfolgreiche translationale klinische Studien umsetzen kann – und dies besser als fast jedes andere Gebiet der klinischen Medizin. Umso unverständlicher ist es, dass in einem so wissenschaftlich profilierten Gebiet mit einer so großen Bedeutung in der Krankenversorgung bisher die Förderung durch koordinierte Projekte der Wissenschaftsförderung des Bundes (z.B. Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung oder Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren) ausgeblieben ist [6,7]. An der fehlenden Exzellenz in der Wissenschaft kann es nicht liegen, an der fehlenden Relevanz ihrer Krankheiten in Bezug auf Morbidität, Mortalität und Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesamtwirtschaft ebenfalls nicht – an der fehlenden Wahrnehmung in der Öffentlichkeit, der Gesundheits- und der Forschungspolitik möglicherweise schon. Das unabhängig vom Center for Health Economics Research in Hannover (CHERH) erstellte und hier von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für ihre 5500 Mitglieder veröffentlichte Weißbuch soll eine validierte Zahlengrundlage schaffen, auf deren Basis Diskussionen über die Gegenwart und Zukunft der Versorgung der Volkskrankheiten der Verdauungsorgane in Deutschland geführt werden können.

Literatur

- [1] Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2016, Kap. 4.1.1., S. 120
- [2] Wille E, Popp M. Gastroenterologische Kernleistungen unter gesundheitsökonomischen Aspekten. DGVS 2013
- [3] Scimago Journal & Country Rank, <http://www.scimagojr.com/>, letzter Zugriff 25.10.2016
- [4] Groneberg DA, Braun M, Klingelhofer D, Bundschuh M, Gerber A. Pancreatitis: global research activities and gender in balances. *Pancreas* 2016;45:218-227
- [5] Schmidt S, Bundschuh M, Scutaru C, Klingelhofer D, Groneberg DA, Gerber A. Hepatitis B: global scientific development from a critical point of view. *J Viral Hepat* 2014; 21:786-793
- [6] Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Datenabfrage über DFG GEPRIS. <http://gepris.dfg.de/gepris/OCTOPUS>, letzter Zugriff 18.10.2016
- [7] Die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung. Gebündelte Forschung von Volkskrankheiten. <http://www.bmbf.de>, letzter Zugriff 18.10.2016
- [8] Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Bundesbericht Forschung und Innovation 2016, EB I, Tab. 9. <http://www.datenportal.bmbf.de>, letzter Zugriff 25.10.2016

Inhalt

Wichtiger Hinweis — V

Vorwort zur 3. Auflage 2020/21 — VII

Autorenverzeichnis — XIX

- 1 Erkrankungen der Verdauungsorgane in Deutschland — 1**
- 2 Methodik — 9**
- 3 Oberer Gastrointestinaltrakt — 15**
 - 3.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit — 17
 - 3.1.1 Medizinische Übersicht — 17
 - 3.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 22
 - 3.2 Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit — 27
 - 3.2.1 Medizinische Übersicht — 27
 - 3.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 31
 - 3.3 Reizmagen (funktionelle Dyspepsie) — 37
 - 3.3.1 Medizinische Übersicht — 37
 - 3.3.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 41
 - 3.4 Zöliakie — 45
 - 3.4.1 Medizinische Übersicht — 45
 - 3.4.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 48
- 4 Unterer Gastrointestinaltrakt — 51**
 - 4.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen — 51
 - 4.1.1 Medizinische Übersicht — 51
 - 4.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 54
 - 4.2 Reizdarmsyndrom und chronische Obstipation — 59
 - 4.2.1 Medizinische Übersicht — 59
 - 4.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 63
 - 4.3 Divertikelkrankheit — 67
 - 4.3.1 Medizinische Übersicht — 67
 - 4.3.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 70
- 5 Leber, Galle, Pankreas — 75**
 - 5.1 Fettleber — 76
 - 5.1.1 Medizinische Übersicht — 76
 - 5.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 81
 - 5.2 Virushepatitis — 87
 - 5.2.1 Medizinische Übersicht — 87
 - 5.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 90

5.3	Leberzirrhose — 95
5.3.1	Medizinische Übersicht — 95
5.3.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 100
5.4	Lebertransplantation — 103
5.4.1	Medizinische Übersicht — 103
5.4.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 108
5.5	Steinerkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege — 112
5.5.1	Medizinische Übersicht — 112
5.5.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 114
5.6	Akute und chronische Pankreatitis — 118
5.6.1	Medizinische Übersicht — 118
5.6.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 122
6	Gastrointestinale Infektionen — 127
6.1	Clostridioides- (früher Clostridium-) difficile-Infektionen — 128
6.1.1	Medizinische Übersicht — 128
6.1.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 130
6.2	Salmonellosen — 136
6.2.1	Medizinische Übersicht — 136
6.2.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 138
6.3	Norovirus-Infektionen — 140
6.3.1	Medizinische Übersicht — 140
6.3.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 143
7	Maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts — 145
7.1	Kolorektales Karzinom — 146
7.1.1	Medizinische Übersicht — 146
7.1.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 148
7.2	Magenkarzinom — 154
7.2.1	Medizinische Übersicht — 154
7.2.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 158
7.3	Hepatozelluläres Karzinom — 162
7.3.1	Medizinische Übersicht — 162
7.3.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 164
7.4	Pankreaskarzinom — 167
7.4.1	Medizinische Übersicht — 167
7.4.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 170
7.5	Ösophaguskarzinom — 174
7.5.1	Medizinische Übersicht — 174
7.5.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie — 179
7.6	Neuroendokrine Tumoren — 182
7.6.1	Medizinische Übersicht — 182

7.6.2	Epidemiologie und Gesundheitsökonomie —	190
8	Endoskopie in Deutschland —	193
8.1	Medizinische Übersicht —	193
8.2	Häufigkeit und gesundheitsökonomische Bedeutung —	195
9	Prävention in der Gastroenterologie —	203
9.1	Medizinische Übersicht —	203
9.2	Darmkrebsvorsorge —	206
9.2.1	Medizinische Übersicht —	206
9.2.2	Epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte der Darmkrebsvorsorge —	215
9.3	Prävention chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen einschließlich der Zöliakie —	219
9.4	Helicobacter-assoziierte Magenerkrankungen —	221
9.5	Barrett-Ösophagus —	226
9.6	Früherkennung von viralen und nicht-viralen Leberkrankheiten —	230
9.7	Leberkrebsvorsorge —	235
9.8	Früherkennung von benignen und malignen Pankreaserkrankungen —	238
9.9	Adipositas und metabolisches Syndrom —	243
9.10	Angeborene Stoffwechselkrankheiten —	247
9.11	Lebensführung und gastroenterologische Erkrankungen —	256
10	Perspektiven der gastroenterologischen Weiterbildung —	261
11	Perspektiven der gastroenterologischen Forschung und Lehre —	265
12	Gastroenterologie in der Niederlassung —	273
13	Qualitätssicherung in der Gastroenterologie —	277
	Leitlinien der DGVS —	281
 Anhang		
	Glossar —	285
	Stichwortverzeichnis —	287

Autorenverzeichnis

PD Dr. med. Viola Andresen

Medizinische Klinik Israelitisches Krankenhaus
Orchideenstieg 14
22297 Hamburg
Kapitel 4.2.1

PD Dr. med. Bernd Bokemeyer

Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis
Uferstr. 3
32423 Minden
Kapitel 12

Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Medizinische Klinik I
Agaplesion Markus Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Str. 4
60431 Frankfurt
Kapitel 4, 4.1.1

Prof. Dr. med. Matthias Ebert

II. Medizinische Klinik Gastroenterologie,
Hepatology, Infektiologie und Altersmedizin
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
Kapitel 6.2.1, 6.3.1

Prof. Dr. med. Wolfgang Fischbach

Schubertstr. 54
63768 Hösbach
Kapitel 3.2.1, 9.4

Prof. Dr. med. Thomas Frieling

Medizinische Klinik II
Helios-Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld
Kapitel 13

Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes

Medizinische Klinik und Poliklinik II Campus
Großhadern
Universitätsklinikum München
Marchioninstr. 15
81377 München
Kapitel 5.3.1

Prof. Dr. med. Thomas M. Gress

Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Baldingerstr. 1
35043 Marburg
Kapitel 7.6.1

Prof. Dr. med. Dieter Häussinger

Klinik für Gastroenterologie,
Hepatology und Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Kapitel 9.10

Prof. Dr. med. Ralf Jakobs

Medizinische Klinik C
mit Schwerpunkt Gastroenterologie
Klinikum Ludwigshafen
Bremerstr. 79
67063 Ludwigshafen
Kapitel 9.2.1

Prof. Dr. med. Herbert Koop

Tölzer Str. 20
14199 Berlin
Kapitel 3, 3.1.1

Prof. Dr. med. Wolfgang Kruis

Am Dorfplatz 1
50259 Freimersdorf
Kapitel 4.3.1

Prof. Dr. med. Joachim Labenz

Innere Medizin mit Schwerpunkt
Gastroenterologie
Diakonie Klinikum Jung-Stilling
Wichernstr. 40
57074 Siegen
Kapitel 3.3.1, 9.5

Prof. Dr. Dipl.-Kfm. Dipl.-Volksw. Frank Lammert

Klinik für Innere Medizin II mit den
Schwerpunkten Gastroenterologie und
Endokrinologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Str. 100
66421 Homburg
Kapitel 1, 5.5.1, 9.1, 10, 11

Dr. Ansgar Lange

Leibniz Universität Hannover
Center for Health Economics Research Hannover
(CHERH)
Otto-Brenner-Straße 7
30159 Hannover
Kapitel 2, 3.1.2, 3.2.2, 3.3.2, 3.4.2, 4.1.2, 4.2.2,
4.3.2, 5.1.2, 5.2.2, 5.3.2, 5.4.2, 5.5.2, 5.6.2,
6.1.2, 6.2.2, 6.3.2, 7.1.2, 7.2.2, 7.3.2, 7.4.2, 7.5.2,
7.6.2, 8.2, 9.2.2

Prof. Dr. med. Peter Layer

Medizinische Klinik Israelitisches Krankenhaus
Orchideenstieg 14
22297 Hamburg
Kapitel 4.2.1

Prof. Dr. med. Ludger Leifeld

Medizinische Klinik III
Allgemeine Innere Medizin und
Gastroenterologie
St. Bernward Krankenhaus
Treibestr. 9
31134 Hildesheim
Kapitel 4.3.1, 13

Prof. Dr. med. Markus M. Lerch

Klinik für Innere Medizin A
Universitätsmedizin Greifswald
Ferdinand-Sauerbruch-Straße
17475 Greifswald
Kapitel 5.6.1, 9.8

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Gastroenterologie Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Kapitel 6

PD Dr. med. Petra Lynen Jansen

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie,
Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
(DGVS)
Olivaer Platz 7
10707 Berlin
Kapitel 1, 9.1, 10, 11

Prof. Dr. med. Nisar P. Malek

Innere Medizin I Gastroenterologie,
Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie,
Infektiologie und Geriatrie
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Kapitel 7.3.1

Prof. Dr. med. Julia Mayerle

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Campus Großhadern
Universitätsklinikum München
Marchioninstr. 15
81377 München
Kapitel 5.6.1, 9.8

Prof. Dr. med. Alexander G. Meining

Gastroenterologie
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Würzburg
Öberdürrbacherstraße 6–8
97070 Würzburg
Kapitel 8.1

Prof. Dr. med. Markus Möhler

I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Kapitel 7.2.1

Dr. med. Marc Nguyen-Tat

Medizinische Klinik II
Klinikum Osnabrück
Am Finkenhügel 1
49078 Osnabrück
Kapitel 9.6

Prof. Dr. med. Ruben Plentz
 Medizinische Klinik II mit Schwerpunkt
 Gastroenterologie
 Klinikum Bremen-Nord
 Hammersbecker Str. 228
 28755 Bremen
 Kapitel 7.3.1

Prof. Dr. med. Rainer Porschen
 Innere Medizin
 Klinikum Bremen-Ost
 Züricher Str. 40
 28325 Bremen
 Kapitel 7.5.1

PD Dr. med. Christian Peter Pox
 Medizinische Klinik
 Krankenhaus St. Joseph-Stift
 Schwachhauser Heerstr. 54
 28209 Bremen
 Kapitel 7.1.1, 9.2.1

Prof. Dr. med. Elke Roeb, MHAC
 Gastroenterologie
 Medizinische Klinik und Poliklinik II
 Universitätsklinikum
 Justus-Liebig-Universität
 Klinikstr. 33
 35392 Gießen
 Kapitel 5.1.1

Prof. Dr. med. Hans Scherübl
 Klinik für Innere Medizin Gastroenterologie,
 Gastrointestinale Onkologie und Infektiologie
 Vivantes Klinikum Am Urban
 Dieffenbachstr. 1
 10967 Berlin
 Kapitel 9.11

Prof. Dr. med. Prof. h. c. Helmut Karl Seitz
 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
 Gastroenterologie
 Krankenhaus Salem
 Zeppelinstr. 11–33
 69121 Heidelberg
 Kapitel 9.11

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein
 Klinik für Innere Medizin I
 Universitätsklinikum Ulm
 Albert-Einstein-Allee 23
 89081 Ulm
 Kapitel 7, 7.4.1

Prof. Dr. med. Andreas Stallmach
 Klinik für Innere Medizin IV Gastroenterologie,
 Hepatologie, Infektiologie
 Universitätsklinikum Jena
 Am Klinikum 1
 07740 Jena
 Kapitel 3.4.1, 6.1.1, 9.3

PD Dr. med. Caroline S. Stokes
 Klinik für Innere Medizin II mit den Schwerpunk-
 ten Gastroenterologie und Endokrinologie
 Universitätsklinikum des Saarlandes
 Kirrberger Str. 100
 66421 Homburg
 Kapitel 9.9

Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg
 Medizinische Klinik und Poliklinik I
 Universitätsklinikum Bonn
 Sigmund-Freud-Str. 25
 53127 Bonn
 Kapitel 5.4.1

Prof. Dr. med. Christian Trautwein
 Medizinische Klinik III
 Universitätsklinikum Aachen
 Pauwelsstr. 30
 52074 Aachen
 Kapitel 5, 11

M. Sc. Pia van Leeuwen
 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie,
 Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
 (DGVS)
 Olivaer Platz 7
 10707 Berlin
 Kapitel 9.9

Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und
Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Kapitel 9.10

**Prof. Dr. rer. pol. Johann-Matthias von der
Schulenburg**

Leibniz Universität Hannover
Center for Health Economics Research Hannover
(CHERH)
Otto-Brenner-Straße 7
30159 Hannover
Kapitel 2, 3.1.2, 3.2.2, 3.3.2, 3.4.2, 4.1.2, 4.2.2,
4.3.2, 5.1.2, 5.2.2, 5.3.2, 5.4.2, 5.5.2, 5.6.2,
6.1.2, 6.2.2, 6.3.2, 7.1.2, 7.2.2, 7.3.2, 7.4.2, 7.5.2,
7.6.2, 8.2, 9.2.2

PD Dr. med. Marcus-Alexander Wörns

I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Kapitel 9.7

Dr. rer. pol. Jan Zeidler

Leibniz Universität Hannover
Center for Health Economics Research Hannover
(CHERH)
Otto-Brenner-Straße 7
30159 Hannover
Kapitel 2, 3.1.2, 3.2.2, 3.3.2, 3.4.2, 4.1.2, 4.2.2,
4.3.2, 5.1.2, 5.2.2, 5.3.2, 5.4.2, 5.5.2, 5.6.2,
6.1.2, 6.2.2, 6.3.2, 7.1.2, 7.2.2, 7.3.2, 7.4.2, 7.5.2,
7.6.2, 8.2, 9.2.2

Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem

Medizinische Klinik I Gastroenterologie,
Hepatologie, Pneumologie, Endokrinologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
Kapitel 5.2.1

1 Erkrankungen der Verdauungsorgane in Deutschland

Petra Lynen Jansen, Frank Lammert

Die Erkrankungen der Verdauungsorgane umfassen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes sowie der Leber, der Gallenblase und der Bauchspeicheldrüse. Zu den häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen zählen die Ulkuserkrankungen, das Kolonkarzinom, die Pankreatitis, Lebererkrankungen (Leberzirrhose, Virushepatitis, Fettlebererkrankung) und Darmerkrankungen wie die Zöliakie oder die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Darüber hinaus sind die Funktionsstörungen (funktionelle Dyspepsie, Reizdarmsyndrom) wegen ihrer Häufigkeit von hoher medizinischer und gesundheitsökonomischer Relevanz. Eine besondere Rolle in der Therapie nimmt die Lebertransplantation ein. Nach der Niere ist die Leber das zweithäufigste Organ, das in Deutschland transplantiert wird.

Die Komplexität des Fachgebiets, das sich anders als z. B. die Pulmologie oder die Kardiologie nicht nur mit einem Organ, sondern mit einem (Verdauungs-)Organsystem befasst, macht seine besondere Attraktivität aus. Sie bedingt aber auch, dass die Häufigkeit gastroenterologischer Erkrankungen in der Öffentlichkeit deutlich unterschätzt wird. Dabei ist das pathologische Prinzip meist ähnlich, beruhend auf einer Kaskade aus Entzündung, Fibrose und Organversagen. Dieses Weißbuch hat das Ziel, die Bedeutung der gastroenterologischen Erkrankungen für das deutsche Gesundheitssystem und für die Volkswirtschaft unseres Landes darzustellen, aber auch das hohe Präventionspotenzial gerade dieses Krankheitsgebiets auszuleuchten.

Allein die nicht-malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane (ICD K00–K93) gehören mit zwei Millionen stationären Fällen pro Jahr nach den Herz-Kreislauf-Störungen zu den zweithäufigsten Erkrankungen der Deutschen und liegen damit vor den bösartigen Neubildungen, psychischen Störungen, Atemwegserkrankungen oder Infektionskrankheiten (Abb. 1.1) [1].

Mit mehr als 36.000 Sterbefällen in deutschen Krankenhäusern stellen die Krankheiten des Verdauungssystems (ICD K00–K93) hinter den Krankheiten des Kreislaufsystems, den Neubildungen und den Krankheiten des Atmungssystems die vierthäufigste Todesursache dar (Abb. 1.2) [2].

Die Tatsache, dass die Zahl der Patienten, die mit Erkrankungen der Verdauungsorgane im Krankenhaus behandelt werden, im Zeitraum von 2012 bis 2017 allein im stationären Bereich um 6% zugenommen hat, untermauert deren gesundheitsökonomische Bedeutung [1]. Die vom AOK Bundesverband veröffentlichte Übersicht über die Arbeitsunfähigkeit der erwerbstätigen Pflichtmitglieder zeigt, dass die Erkrankungen der Verdauungsorgane auf Platz 3 und damit noch vor den Erkrankungen der Psyche und des Herz-Kreislauf-Systems liegen (Abb. 1.3) [3].

2015 wurden die direkten Kosten für Behandlungen gastroenterologischer Krankheiten auf 41,62 Milliarden Euro geschätzt und die Entwicklung der Fallzahlen legt

2 — 1 Erkrankungen der Verdauungsorgane in Deutschland

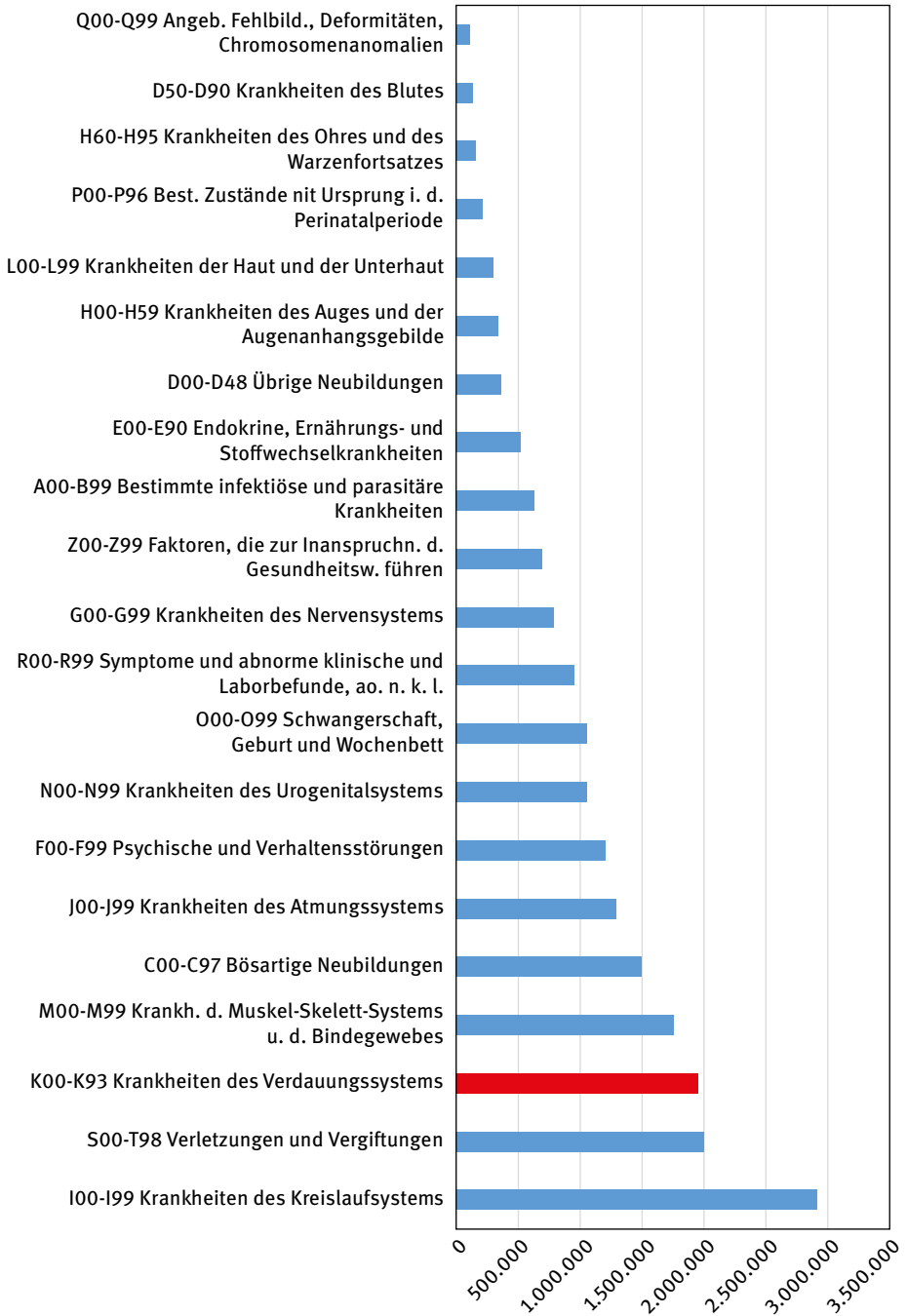


Abb. 1.1: Absolute Fallzahlen stationärer Behandlungsfälle 2017 (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [1]).

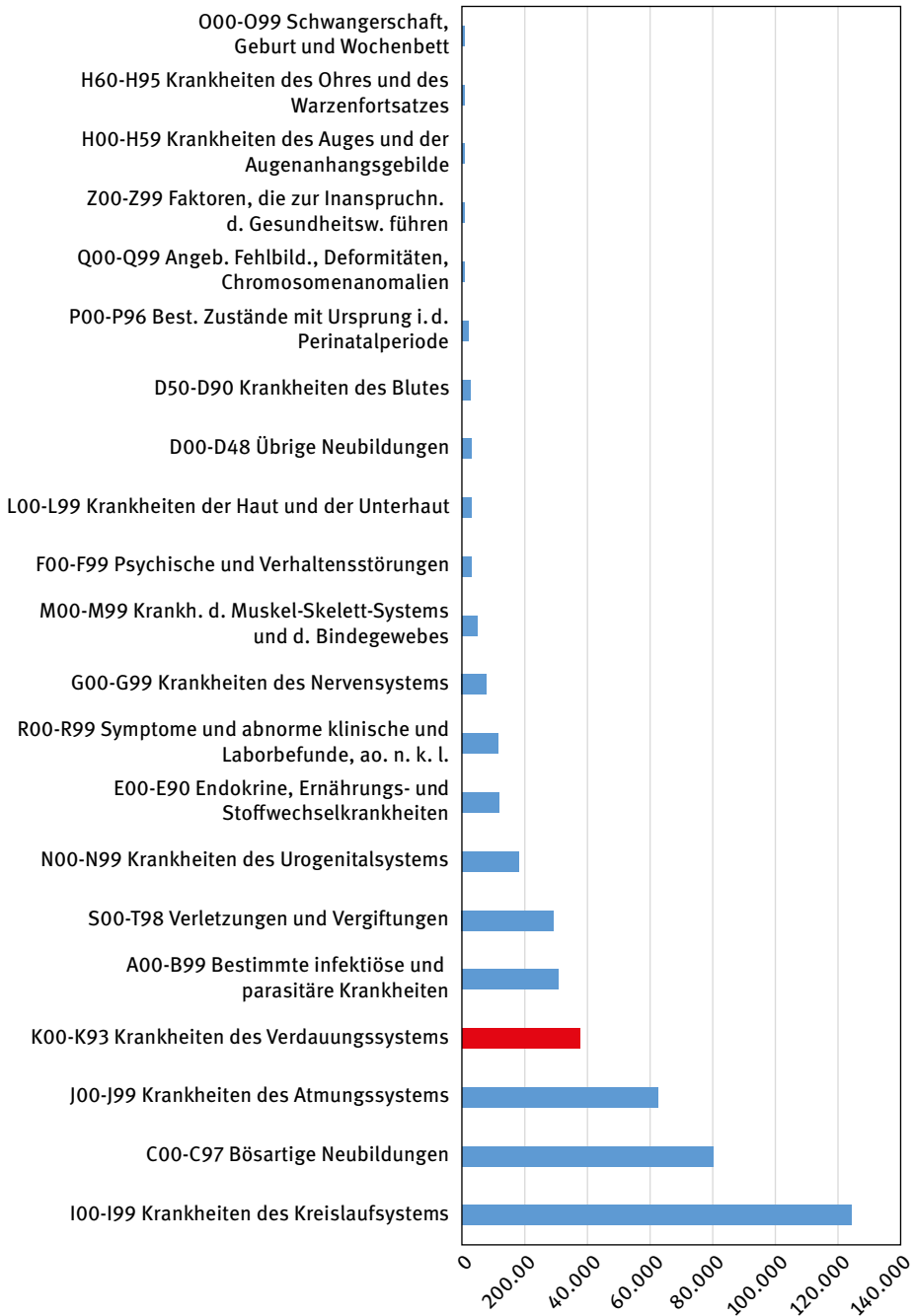


Abb. 1.2: Sterbefälle 2017 (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [2]).

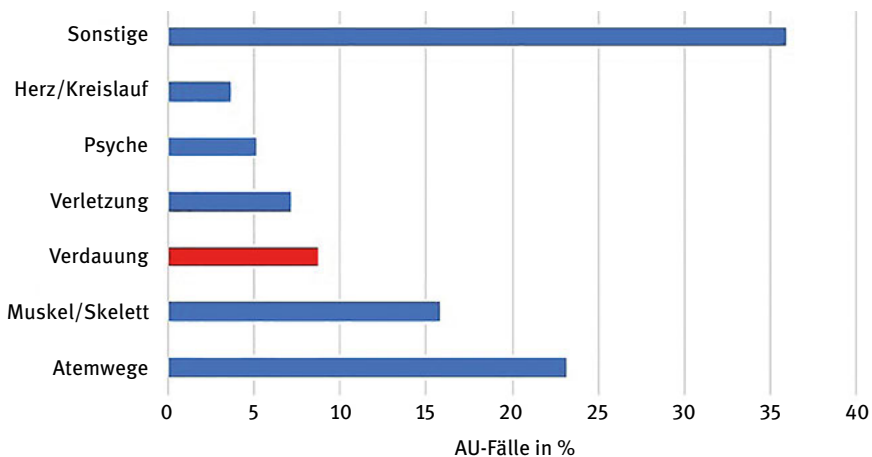


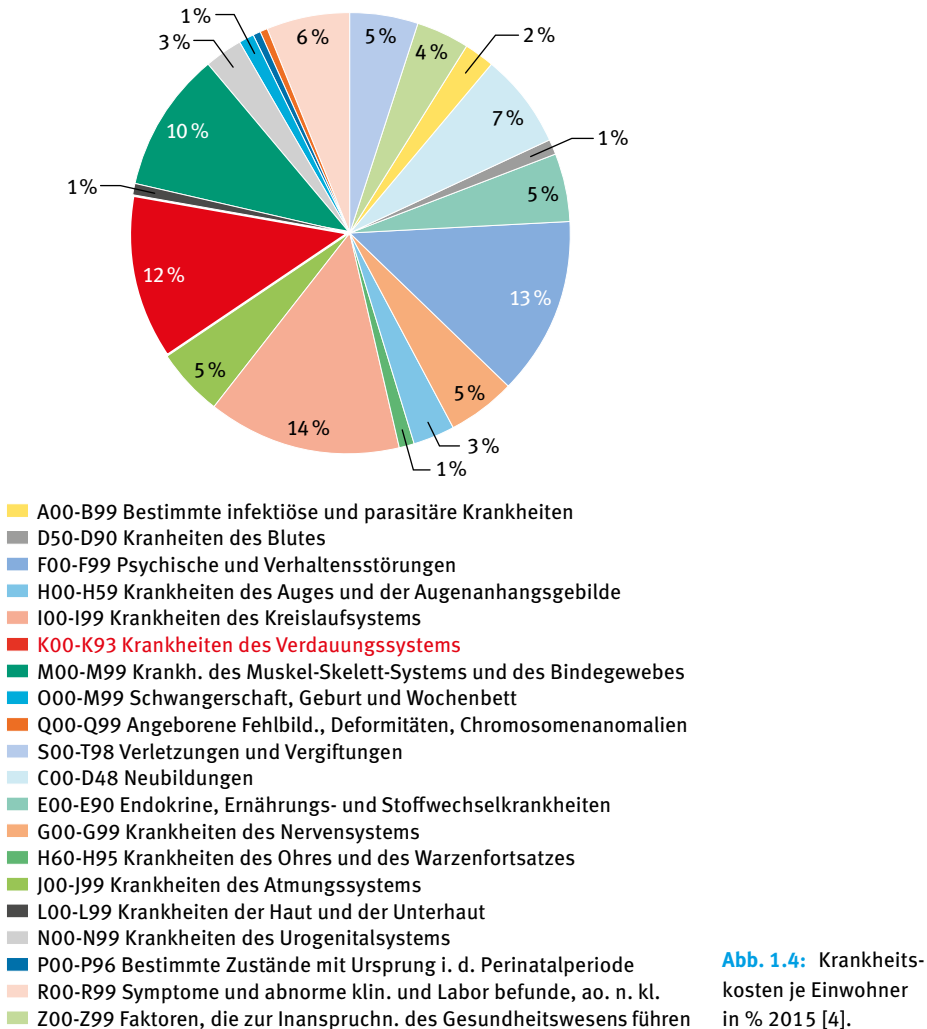
Abb. 1.3: Anteil der Krankheitsarten an Arbeitsunfähigkeitsfällen in Deutschland bis 2017 [3].

nahe, dass diese Kosten weiter gestiegen sind. Von 2008 bis 2015 stiegen auch die durchschnittlichen Krankheitskosten für Krankheiten des Verdauungssystems von 450 Euro auf 510 Euro pro Einwohner. Der Anteil an den Gesamtkosten liegt bei 12%. Lediglich die Kosten für die Erkrankungen des Kreislaufsystems und der Psyche sind höher (Abb. 1.4) [4].

Dabei stellen die bisher genannten Zahlen nur einen Teilbereich dar, da auch die malignen Erkrankungen von Magen, Darm, Bauchspeicheldrüse, Galle und Leber (ICD C15–26, 329.174 Fälle 2017), die infektiösen Darmkrankheiten (ICD A00–A09, 251.726 Fälle 2017), zu denen zum Beispiel Infektionen durch Salmonellen, Campylobacter, Noroviren oder Clostridien gehören, sowie der Bereich der Virushepatitiden, insbesondere der Hepatitis B und C (ICD B15–B19, 3.860 Fälle 2017), in das Gebiet der Gastroenterologie fallen. Allein die Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes sind nicht nur die häufigsten bösartigen Erkrankungen in Deutschland, sie machen auch den größten Anteil der Sterbefälle aus (Abb. 1.5, Abb. 1.6).

Während jedoch für die benignen gastroenterologischen Erkrankungen in der letzten Dekade eine etwa 5%ige Zunahme zu verzeichnen ist, ist die Zahl der malignen Erkrankungsfälle seit 2000 rückläufig und von über 410.000 auf aktuell 330.000 Patienten gesunken [1]. Verantwortlich für diesen Trend ist unter anderem die Einführung der gesetzlichen Früherkennung von Darmkrebs, die, ebenso wie die Innovationen in der Hepatitis-Therapie, ein herausragendes Beispiel für gastroenterologische Prävention darstellt [5].

In den folgenden Kapiteln werden die medizinischen Aspekte, die epidemiologischen Daten und die Kosten gastroenterologischer Erkrankungen dargestellt. Jedes einzelne Kapitel enthält eine Liste „offener Fragen“, die den aktuellen Bedarf an wissenschaftlichen Studien, medizinischen Innovationen und gesundheitsökonomi-



schen Verbesserungen darlegt. Insgesamt ist die verfügbare Datenlage für Deutschland als mangelhaft einzustufen, da in vielen Bereichen aussagekräftige Studien insbesondere zu der Epidemiologie und den Kosten fehlen.

Das Weißbuch beginnt mit den anatomisch gegliederten Themengebieten des unteren und oberen Gastrointestinaltrakts, der Leber, der Galle und des Pankreas. Organübergreifend folgen die Kapitel gastrointestinale Infektionen, maligne gastrointestinale Erkrankungen und Endoskopie. Ein eignes Kapitel ist dem Thema Prävention gewidmet und stellt den aktuellen Stand und die zukünftigen, herausragenden Möglichkeiten gastrointestinaler präventiver Maßnahmen dar. Ein weiteres Kapitel beschäftigt sich mit der Gastroenterologie in der Niederlassung, die in besonderem

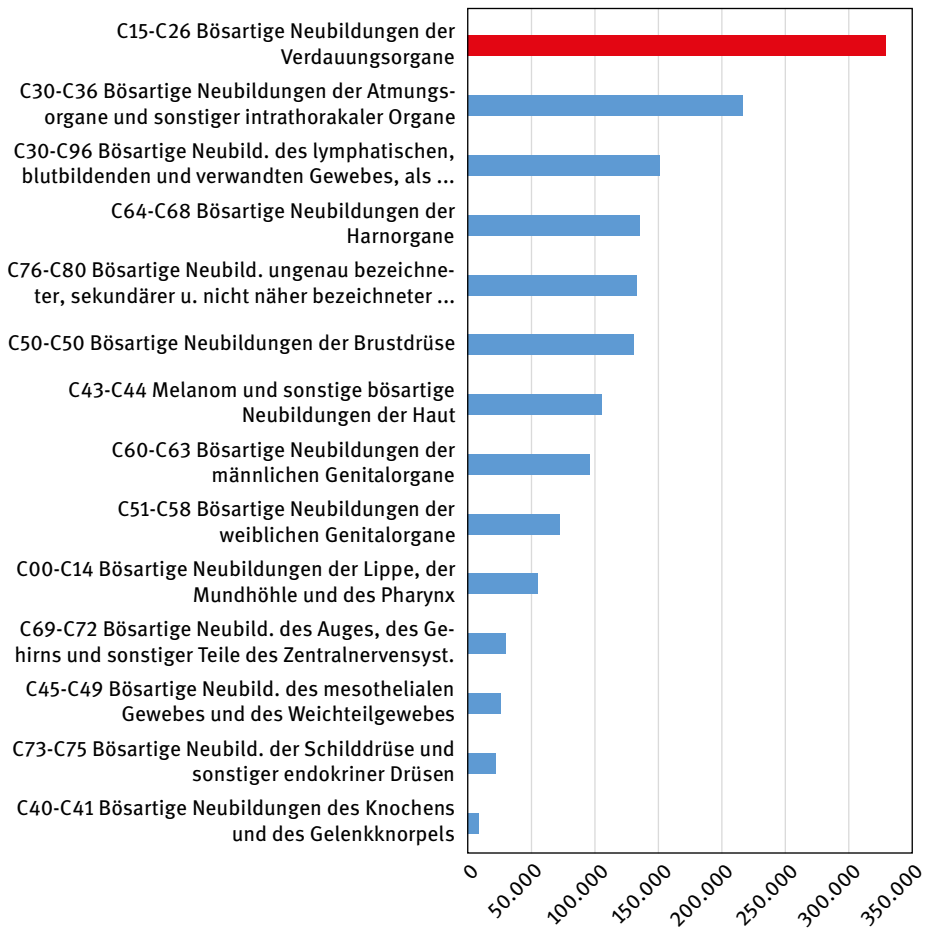


Abb. 1.5: Absolute Fallzahlen stationärer Behandlungsfälle bei malignen Erkrankungen 2017 (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt) [1].

Maße an der Umsetzung präventiver Maßnahmen beteiligt ist. Auf dieser Wissensgrundlage wird abschließend auf die Perspektiven der gastroenterologischen Weiterbildung, Forschung und Lehre eingegangen.

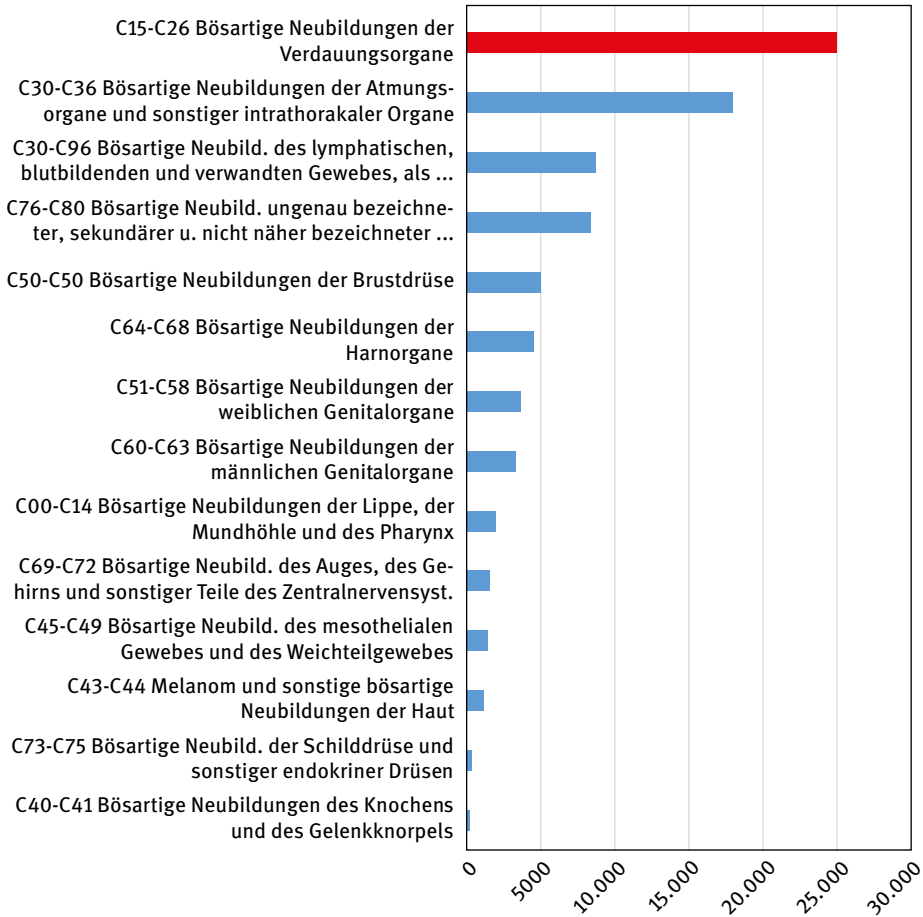


Abb. 1.6: Sterbefälle nach malignen Erkrankungen in deutschen Krankenhäusern 2017 (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt) [1].

Literatur

- [1] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 20.02.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik 2017. www.gbe-bund.de. Zugriff: 20.02.2019.
- [3] AOK-Bundesverband und Wissenschaftliches Institut der AOK(WIdO). Fehlzeiten-Report 2018. https://aok-bv.de/presse/pressemitteilungen/2018/index_20972.html. Zugriff: 20.02.2019.
- [4] Statistisches Bundesamt. Krankheitskostenrechnung 2015. www.gbe-bund.de. Zugriff: 20.02.2019.
- [5] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2014;383:1490-502.

2 Methodik

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Die Kapitel zu den einzelnen Erkrankungen, die im Rahmen des Weißbuchs Gastroenterologie verfasst wurden, sind in zwei Unterkapitel auf gegliedert.

Zunächst erfolgt eine medizinische Übersicht, in der die Erkrankung definiert wird sowie Angaben zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie gemacht werden. Das Unterkapitel schließt mit einer Zusammenfassung der wichtigsten ungelösten Fragen.

Nach der medizinischen Übersicht folgt in einem zweiten Unterkapitel eine Übersicht zur Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. Diese Übersicht wurde anhand von zwei systematischen Literaturrecherchen und unter Einbeziehung öffentlich zugänglicher Statistiken, z. B. des Statistischen Bundesamts, erstellt. Jede systematische Literaturrecherche wurde in der Datenbank PubMed, nach dem PRISMA Flow Chart, durchgeführt (Abb. 2.1). Dabei wurden alle Titel und Abstracts hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien durchsucht.

Die erste systematische Literaturrecherche wurde zur Identifikation der Krankheitshäufigkeit, insbesondere der Prävalenz und Inzidenz, durchgeführt.

Die Prävalenz ist definiert als die Zahl der Erkrankungsfälle mit einer bestimmten Diagnose in einer bestimmten Bevölkerung im Verhältnis zu der Gesamtzahl dieser Bevölkerung. Abhängig davon, ob sich die Berechnung auf einen Zeitraum oder Zeitpunkt bezieht, wurden verschiedene Maße für die Berechnung der Prävalenz (z. B. Punkt-, 12-Monats- und Lebenszeit-Prävalenz) unterschieden. Im Ergebnis wird die Prävalenz in Prozentangaben oder als Angabe pro 10.000 oder 100.000 Personen angegeben. Die Inzidenz bezieht sich nur auf die Neuerkrankungsfälle in einer definierten Population innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums (in der Regel ein Jahr). Diese Erkrankungsanzahl wird ins Verhältnis zu der Population gesetzt, die theoretisch neu hätte erkranken können. Die Inzidenz wird ebenfalls häufig als Angabe pro 10.000 oder 100.000 Personen angegeben. Eine Angabe pro 1.000 Personenjahre ist auch in der Literatur zu finden.

Diese Parameter dienen als Basis für die Suchstrategie zur Epidemiologie:

(Name der Erkrankung) AND (incidence OR inciden* OR prevalence OR prevalen*) AND (germany OR german)

Für die Suchbegriffe der Erkrankungen wurden, wenn möglich, Mesh Terms (Medical Subject Headings) ausgewählt. Unter einem Mesh Term sind alle möglichen Begriffe, mit der die Erkrankung beschrieben werden kann, zusammengefasst. Da in der systematischen Literaturrecherche nur Studien einbezogen werden sollen, die Daten aus Deutschland beinhalten, wird die Recherche mit den Suchbegriffen „Germany OR German“ verknüpft. Eingeschlossen wurden Studien in deutscher oder englischer Sprache. Zunächst werden alle Treffer aus der Datenbank ohne zeitliche Einschränkungen

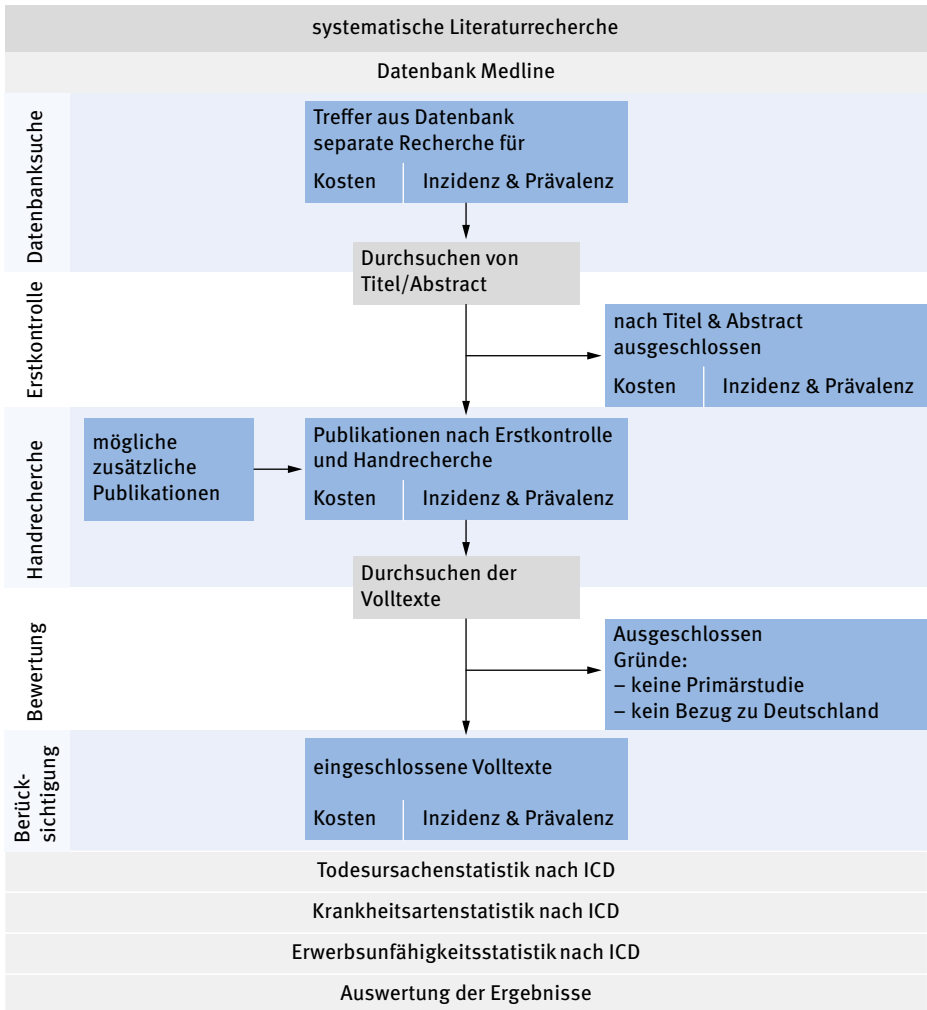


Abb. 2.1: Ablaufschema systematische Literaturrecherche.

kung extrahiert. Aufgrund der Vielzahl an Treffern bei den Erkrankungen *Helicobacter pylori* und Ulkuskrankheit sowie Hepatitis wurden die Treffer dieser Recherchen nur ab dem Publikationsjahr 2000 ausgewertet.

Für die primäre Auswahl der Studien wurden alle Studien eingeschlossen, die epidemiologische Parameter in der Allgemeinbevölkerung (populationsbasiert) berichten. Erst wenn keine Studien aus der Allgemeinbevölkerung vorlagen, wurden Studien einbezogen, in denen die Inzidenz oder Prävalenz in bestimmten Patienten- oder Risikogruppen erfasst wurde. Zudem wurden für die Erkrankungsbilder Reizmagern, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Reizdarm und chronische Obsti-

pation sowie Endoskopie Analysen zur Inzidenz und Prävalenz von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen hinzugezogen und im Rahmen der jeweiligen Kapitel ergänzt. Als Datenbasis der GKV-Routinedatenanalyse dienten die Daten des Health Risk Institute, die bereits validiert und im Rahmen von anderen deutschsprachigen Publikationen genutzt wurden [1,2].

Die Darstellungen zur Inzidenz, Prävalenz, Mortalität und Überleben der verschiedenen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane (Kategorie 08 des DRG-Katalogs) basieren auf Informationen des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut [3].

Aufgrund der insgesamt schlechten Datenlage wurden Daten zu den stationären Fällen aus der Krankenhausstatistik ergänzt. Dabei wurden bei den gastrointestinalen Infektionen sowohl die Haupt- als auch Nebendiagnosen berichtet. Bei allen übrigen Erkrankungen wurden nur die Hauptdiagnosen berichtet.

Eine weitere systematische Literaturrecherche wurde zur Identifizierung geeigneter Krankheitskostenstudien durchgeführt. Ähnlich wie bei der Recherche zur Erkrankungshäufigkeit erfolgte auch hier die Recherche in der Datenbank PubMed. Die Suchbegriffe wurden ebenfalls auf Studien aus Deutschland eingegrenzt:

(Name der Erkrankung) AND (cost OR costs OR cost* OR cost of illness) AND (Germany OR German)

Sowohl die direkten als auch indirekten Kosten flossen in die Auswertung ein. Bei den direkten Kosten wurde zwischen direktem medizinischen und direktem nicht-medizinischen Mitteleinsatz unterschieden. Während unter direkten medizinischen Kosten der monetär bewertete Verbrauch von Gütern und Dienstleistungen verstanden wird, der unmittelbar mit der Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen verbunden ist (z. B. ärztliche Leistungen, Krankenhausaufenthalte, Einsatz von Arzneimitteln), können direkte Kosten auch außerhalb des medizinischen Bereichs als Folgen der Behandlung oder Erkrankung anfallen (z. B. Fahrtkosten, Hilfsmittel). Als indirekte Kosten wird der bewertete volkswirtschaftliche Produktivitätsverlust aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz (Arbeitsunfähigkeit), Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigem Tod eines Erwerbstätigen bezeichnet. Für Erkrankungen, bei denen keine geeigneten Krankheitskostenstudien bei der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden konnten, werden die Ergebnisse der Krankheitskostenanalyse (auf ICD-Basis) des statistischen Bundesamts präsentiert [4].

Neben den beiden systematischen Literaturrecherchen wurden weitere Informationen von öffentlichen Statistiken eingeholt. Dazu wurden, wenn vorhanden, die Informationen zu den Arbeitsunfähigkeitstagen aus den Ergebnissen der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung [5] für jede einzelne Erkrankung identifiziert. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung der durchschnittlichen Anzahl an Sterbefällen auf Basis der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamts [6] sowie eine Analyse der Erwerbsunfähigkeitsstatistiken [7].

Literatur

- [1] Melchior H, Schulz H, Härter M. Faktencheck Gesundheit: Regionale Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Depressionen. https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/user_upload/Faktencheck_Depression_Studie.pdf. Zugriff: 11.08. 2016.
- [2] Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25:106-9.
- [3] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 09.02.2019.
- [4] Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland: Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [5] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugriff: 09.02.2019.
- [6] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [7] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.

ge-Marke

Ein Zeichen für Gesundheit

Seit 2019 gibt es ein exklusives Zeichen, mit dem wir unser Fachgebiet positionieren: „Gesundheit durch Gastroenterologie.“ Das ‚ge‘ steht für Gastroenterologie und Gesundheit zugleich. Mit dem Zeichen markieren wir die Bedeutung, die unsere Arbeit hat. Machen wir die Marke sichtbar!

Gastroenterologen im ganzen Land können die ge-Marke kostenfrei für ihre Praxis- oder Stationsausstattung nutzen.

→ gesundheits-durch-gastroenterologie.de



3 Oberer Gastrointestinaltrakt

Herbert Koop

Symptome, die von der Speiseröhre und Organen des oberen Verdauungstrakts ausgehen oder ihnen zumindest zugeschrieben werden, sind in Klinik und Praxis häufig und stellen damit ein relevantes medizinisches Anliegen der Patienten, aber auch ein bedeutsames gesundheitspolitisches Feld dar.

Die heute häufigste organische Oberbaucherkrankung ist die gastroösophageale Refluxkrankheit, im allgemeinen Sprachgebrauch mit dem Symptom „Sodbrennen“ beschrieben. Sodbrennen und saures Aufstoßen sind in der Allgemeinbevölkerung häufig, werden aber nur dann als „Refluxkrankheit“ bezeichnet, wenn darunter ein belastigendes, die Lebensqualität beeinträchtigendes Beschwerdebild verstanden wird. Immerhin gibt in einer populationsbasierten Untersuchung rund ein Viertel der Menschen an, mindestens einmal wöchentlich unter Refluxsymptomen zu leiden, und schließlich finden sich bei jedem sechsten Erwachsenen Veränderungen einer Refluxösophagitis in der Speiseröhre, wenngleich die Zahl derjenigen Menschen, die deswegen den Arzt aufsuchen, klein ist. Die Refluxkrankheit hat aber über die belästigende Symptomatik hinaus noch eine andere Dimension, weil ein Teil der Patienten einen Schleimhautumbau in der Speiseröhre (Barrett-Ösophagus) entwickelt, der mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Krebserkrankung der Speiseröhre verbunden ist. Zwar hat eine Klasse von Säurehemmern (Protonenpumpeninhibitoren, PPI) seit ca. 1990 die Behandlung vieler Patienten grundlegend verbessert, es bleibt aber eine Reihe von ungelösten Problemen.

Noch vor zwei bis drei Jahrzehnten dominierten unter den Oberbaucherkrankungen die Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwüre (Ulcus ventriculi bzw. duodeni). Die Ulkuserkrankung hat aber in dieser Zeit einen fundamentalen Wandel vollzogen: Die Entdeckung von *Helicobacter pylori* (*H. p.*, *H. pylori*) als einem essenziellen Faktor für die Entstehung und die Chronizität des Ulkus hat zu einer effektiven Therapie geführt, die nachhaltig das Wiederaufflackern des Ulkus reduziert hat und damit neue Ulkusepisoden einschließlich deren Komplikationen, wie Blutung und Perforation, verhindern konnte. Parallel dazu hat aber der Konsum von Pharmaka, die ihrerseits Ulzera induzieren können, massiv zugenommen, und diese vermehrte Einnahme von Antirheumatika (und Azetylsalizylsäure) führte – trotz der Erfolge durch die *Helicobacter*-Eradikation – zu einer nur geringen Abnahme der Ulkuserkrankung, allerdings mit der Konsequenz, dass Ulkuspatienten heute 10 bis 20 Jahre älter sind (also > 60 Jahre), die Dominanz des männlichen Geschlechts nicht mehr besteht und Komplikationen wie eine Ulkusblutung nahezu unverändert über die Jahrzehnte geblieben ist. Erschwerend kommt hinzu, dass in den letzten Jahren Patienten vermehrt mit gerinnungshemmenden Substanzen behandelt werden (vor allem bei Herz- und Gefäßkrankheiten), und dies hat wesentlich zur gleichbleibenden Inzidenz von oberen gastrointestinalen Blutungen beigetragen. Mit den positiven Effekten der *H.-pylori*-Therapie bei Ulkus-

patienten ist neuerdings – und bisher wenig erforscht – das zunehmende Auftreten von nicht H.-pylori-, aber auch nicht Antirheumatika-assoziierten Ulzera in den Fokus getreten: Es ist weitgehend unbekannt, welchen Verlauf diese Subgruppe von Ulzera nimmt, wie häufig sie zu Komplikation führen und wie schnell sich neue Ulkusschübe entwickeln.

Nach wie vor stellt die große Zahl von Patienten mit einem Reizmagensyndrom (Synonym: funktionelle Dyspepsie) ein gleichermaßen medizinisch wie gesundheitsökonomisch großes Problemfeld dar. Die Zahl der betroffenen Patienten ist erheblich, die Zahl der bisher gesicherten Therapiestrategien klein, sodass daraus eine relevante Beanspruchung des Gesundheitssystems vor allem im ambulanten Bereich resultiert. H. pylori spielt in diesem Patientenkollektiv eine untergeordnete Rolle, sodass von der H.-pylori-Therapie nur eine geringe Therapieverbesserung ausgehen kann. Zentralnervöse Mechanismen sind in der Symptomentstehung bzw. -modulation von Bedeutung, aber daraus abgeleitete Therapiestrategien bisher noch unbefriedigend. Neben einer symptomorientierten medikamentösen Therapie steht therapeutisch vor allem die Aufklärung der Patienten über die gute Prognose im Vordergrund.

Funktionsstörungen anderer Art können sich sowohl an der Speiseröhre als auch am Magen manifestieren, wobei die Transportfunktion der Hohlorgane betroffen ist. Dabei kann die motorische Aktivität des Ösophagus einerseits erhöht sein (diffuser Ösophagusspasmus, Nussknacker-Ösophagus), aber auch vermindert wie bei der Achalasie, bei der sich der Schließmuskel am Übergang zum Magen nicht oder nicht ausreichend öffnet. Oft dauert es Jahre, bis die Diagnose gestellt wird, und die Therapie erfährt derzeit eine Erweiterung durch eine endoskopische Behandlungsmethode (POEM) in Ergänzung zu etablierten Verfahren wie der pneumatischen Dilatation bzw. Operation (Myotomie). Am Magen ist der Verlust der Motorik (Gastroparese) ein häufiges Problem im Langzeitverlauf von Diabetikern.

Eine gleichermaßen Kinder wie Erwachsene betreffende Dünndarmerkrankung ist die Zöliakie (früher auch glutensensitive oder einheimische Sprue genannt). Es handelt sich um eine immunologisch vermittelte Schädigung durch das Getreideprotein Gluten. Screening-Untersuchungen zeigten ein Vorkommen der Erkrankung bei ca. 1% der Bevölkerung, und das klinische Erscheinungsbild ist äußerst vielgestaltig und sehr variabel in der Intensität der Symptome. Die zentrale therapeutische Maßnahme ist die Elimination von Getreide bzw. deren Produkte aus der Nahrung („glutenfreie Diät“), und dies wird erfreulicherweise heute erleichtert durch eine zunehmende Verfügbarkeit und Kennzeichnung glutenfreier Lebensmittel. Dies ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass glutenfreie Nahrungsmittel bei Patienten mit einer Weizenallergie bzw. einer Weizenunverträglichkeit („non-celiac gluten sensitivity“) zum Einsatz kommen.

3.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit

3.1.1 Medizinische Übersicht

Herbert Koop

Definition

Nach der Montréal-Klassifikation [1] ist eine Refluxkrankheit gekennzeichnet durch Symptome und/oder strukturelle Veränderungen hervorgerufen durch Reflux von Mageninhalt, verbunden mit einer Verschlechterung der Lebensqualität (Abb. 3.1).

Pathogenese

Die Ursache der Refluxkrankheit ist multifaktoriell, d. h. in der Regel sind mehrere Faktoren an der Schwächung der Refluxbarriere beteiligt. Der wichtigste Faktor ist die spontane, nicht mit einem Schluckakt einhergehende Erschlaffung des Schließmuskels im Übergang von Speiseröhre zum Magen [2]. Weitere Faktoren, wie Hiatushernie, gestörte Motorik der Speiseröhre, Übergewicht, erhöhter intraabdomineller Druck, gestörte Magenentleerung etc., kommen hinzu. Die durch Reflux induzierten Beschwerden werden komplex (auch zentral) moduliert; dadurch wird verständlich, dass keine Korrelation zwischen dem Ausmaß des Refluxes einerseits und der Intensität der Symptome andererseits besteht. Bei einem kleinen Teil (ca. 10%) der Refluxkranken bildet sich in der unteren Speiseröhre eine metaplastische, besser säureresistente Schleimhaut (Barrett-Ösophagus), die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Malignoms (Adenokarzinom) einhergeht.

Diagnostik

Wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Erhebung einer subtilen Anamnese, bei der zum einen das gesamte Spektrum der Beschwerden (Abb. 3.1) sowohl an der Speiseröhre als auch extraösophageale Symptome erfasst werden müssen, jedoch sollte aufgrund einer möglichen Überlappung auch nach Beschwerden anderer (vor allem funktioneller) Erkrankungen gefahndet werden [3].

Im Zentrum der apparativen Diagnostik steht die Endoskopie, die das Vorhandensein struktureller Läsionen (Refluxösophagitis einschließlich ihrer Komplikationen wie Strikturen, Ulkus, Blutung) aufdeckt und auch eine Abschätzung des Schweregrades erlaubt [3]. In ca. 60% der Fälle finden sich aber keine Schleimhautdefekte (sog. nicht-erosive Refluxkrankheit, NERD), hier führt der Reflux nur zu entsprechenden Symptomen, ohne sichtbare Defekte an der Schleimhaut hervorzurufen. Daher wird bei Fehlen von Alarmsymptomen primär eine Therapie erfolgen und die Endoskopie zunächst zurückgestellt werden. Die Endoskopie hat große Bedeutung in der Diagnostik eines Barrett-Ösophagus, da dieser nur endoskopisch (und bioptisch) diagnostiziert werden kann. In der Erkennung von neoplastischen Veränderungen in der Barrett-Schleimhaut erhöhen zusätzlich angewandte Färbeverfahren (Chromo-

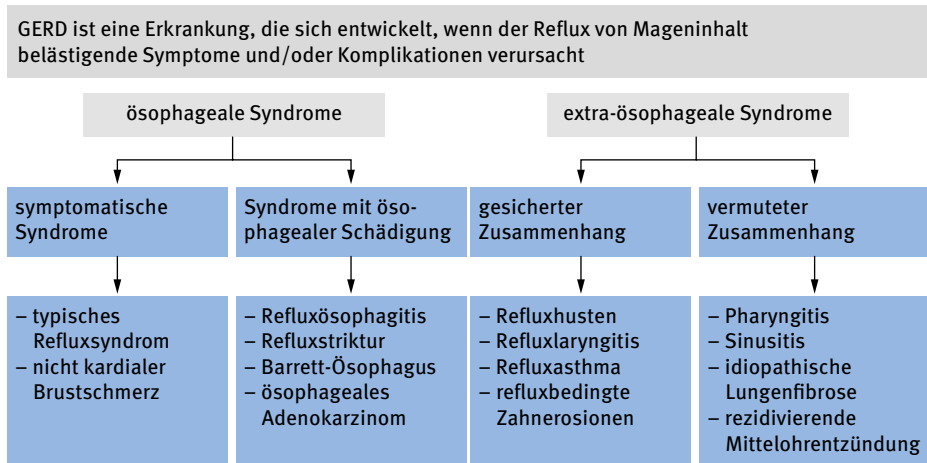


Abb. 3.1: Montréal-Klassifikation der Refluxkrankheit. Nach Vakil et al [1].

doskopie) die Aussagekraft [4]. Auch die Überwachung des Barrett-Ösophagus bzgl. des Auftretens neoplastischer Veränderungen erfolgt endoskopisch.

Für funktionsdiagnostische Untersuchungen eignet sich die Impedanz-pH-Metrie, die eine Differenzierung zwischen saurem und nicht-saurem Reflux ermöglicht und einen Bezug zu subjektiv empfundenen Refluxepisoden herstellt. Auf diese Weise wird ein differenzierterer Einblick in die pathophysiologischen Zusammenhänge ermöglicht. Die Impedanz-pH-Metrie wird in der Abklärung von therapieresistenten Symptomen eingesetzt [5] und ist vor allem in der präoperativen Diagnostik vor Anti-refluxeingriffen unverzichtbar [3].

Therapie

Entsprechend der Leitlinie [3] stellt eine Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) die Therapie der Wahl dar. Sie führen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Refluxösophagitis bei 80–95 % der Betroffenen innerhalb von sechs bis acht Wochen zur Heilung der entzündlichen Veränderungen (Abb. 3.2) und sind anderen Therapeutika klar überlegen.

Auch in der langfristigen Rezidivprophylaxe, die bei vielen Patienten erforderlich ist, stellen PPI das beherrschende Behandlungsprinzip dar, allerdings in reduzierter Dosierung und überwiegend als bedarfsadaptierte Therapie durchgeführt, in der Patienten die Einnahme aufgrund ihrer Symptome steuern. PPI sind in der Behandlung der NERD weniger gut wirksam, und ca. ein Drittel aller Refluxpatienten hat unter einer PPI-Behandlung residuelle Symptome [6,7] wie Sodbrennen oder Regurgitation.

Welche Therapiemaßnahmen sich für solche Patienten eignen, ist derzeit nicht gesichert [8]. Neuerdings wird wieder der Einsatz von Alginaten vor dem Hintergrund

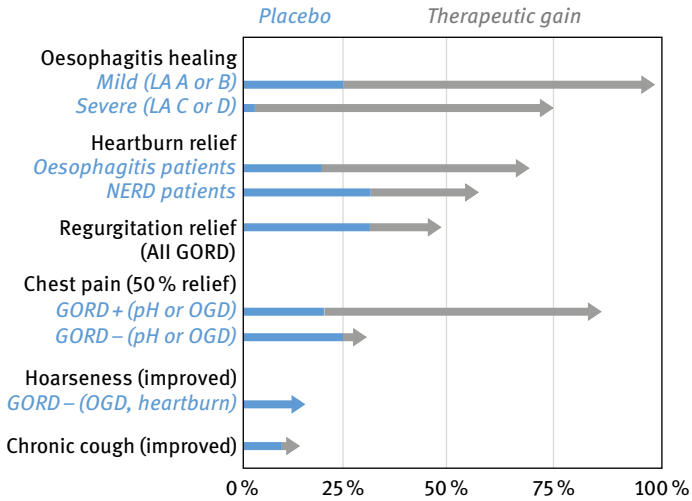


Abb. 3.2: Darstellung der Wirksamkeit von Protonenpumpeninhibitoren bei verschiedenen Manifestationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit, entnommen randomisierten placebokontrollierten Studien. Nach Kahrilas et al [14].

der Ansammlung von postprandial neu gebildeter Säure in der Nähe des gastroösophagealen Übergangs („acid pocket“) diskutiert [9].

Unser Verständnis über zugrunde liegende Mechanismen für extraösophageale Manifestationen (Husten, Räuspern, Kratzen im Hals, Laryngitis) unterliegen derzeit einem gravierenden Wandel: PPI sind bei Fehlen von typischen Refluxsymptomen wie Sodbrennen und saurer Regurgitation nicht besser als Placebo [10], und neuere Befunde deuten auf eine gesteigerte Empfindlichkeit (Hypersensitivitätssyndrom) analog zu neuropathischen Schmerzen hin [11].

Eine chirurgische Behandlung der Refluxkrankheit ist bei einem kleinen Teil der Fälle nach vorheriger kritischer Selektion geeigneter Operationskandidaten indiziert. Im Rahmen der heute ausschließlich laparoskopisch durchgeführten Eingriffe wird die Refluxbarriere durch eine Fundoplicatio (partiell oder komplett) wiederhergestellt. Neuere chirurgische Verfahren wie die elektrische Stimulation des Schließmuskels zwischen Speiseröhre und Magen sowie ein magnetischer Ring um den unteren Ösophagus müssen in Langzeitstudien ihre Effektivität noch belegen [11].

Überwachung

Untersuchungen an größeren Kollektiven mit einem Barrett-Ösophagus zeigen, dass kleine Barrett-Segmente mit einer Länge unter 1 cm keiner Überwachung bedürfen [12], und es wird versucht, darüber hinaus Risikofaktoren für die maligne Transformation zum Adenokarzinom (Abb. 3.3) zu identifizieren [13].

Neuere experimentelle Befunde [14] zu Faktoren, die bei einem Wiederauftreten von Barrett-Schleimhaut nach endoskopischer Therapie eine wichtige Rolle spielen, machen zukünftig klinische Studien zu dieser Fragestellung unverzichtbar.

Parameter	Punkte	Risiko maligner Transformation	Punkte	jährl. Progressionsrisiko
männliches Geschlecht	9 Punkte	hoch	> 20	2,1%
Raucher (Zigaretten)	5 Punkte	mittel	11–20	0,73%
Länge des Barrett-Ösophagus	1 Punkt/cm	niedrig	≤ 10	0,13%
bestätigte niedriggradige Neoplasie	11 Punkte			

Abb. 3.3: Modell der Abschätzung des Risikos einer malignen Transformation bei einem Patienten mit einem Barrett-Ösophagus in Abhängigkeit von Risikofaktoren (nach Parasa et al. [12]).

Offene Fragen

- Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten mit unbefriedigender Symptomkontrolle unter PPI.
- Die Rolle funktionsdiagnostischer Untersuchungen (Impedanz-pH-Metrie) für die Therapiestrategie, insbesondere bei nicht-saurem Reflux.
- Neue Verfahren wie die Elektrostimulation des unteren Ösophagussphinkters oder operative Verfahren zur Stärkung der Refluxbarriere (Lynx), vor allem im Hinblick auf eine langfristige Wirksamkeit und methodenbezogene Risiken.
- Die Bedeutung und therapeutische Beeinflussung der „acid pocket“.
- Die Pathomechanismen und daraus abgeleitete Behandlungsstrategien bei extraösophagealen Manifestationen (insbesondere, wenn typische ösophageale Symptome fehlen).
- Optimale Patientenselektion und Überwachungsstrategien bei einem Barrett-Ösophagus wegen des erhöhten Karzinomrisikos (vor allem die Frage, bei welchen Patienten eine regelmäßige Überwachung *nicht* notwendig ist).
- Identifikation von Risikofaktoren für ein Rezidiv von Barrett-Schleimhaut nach therapeutischer Intervention (endoskopische Resektion und thermische Ablation des Rest-Barrett-Ösophagus).

Literatur

- [1] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101:1900-20.
- [2] Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36:1034-39.
- [3] Koop H, Fuchs KH, Labenz J, et al. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):AWMF Register Nr. 021–013. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014;52:1299-346.
- [4] Thosani N, Abu Dayyeh BK, Sharma P, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE preservation and incorporation of valuable endoscopic innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;83:684-98.e7.
- [5] Patel DA, Sharda R, Choksi YA, et al. Model to select on-therapy test for patients with refractory esophageal or extraesophageal symptoms. *Gastroenterology*. 2018;155:1729-40.
- [6] El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32:720-37.
- [7] Labenz J, Labenz G, Stephan D, Willeke F. Unzureichende Symptomkontrolle unter Langzeittherapie mit PPI bei GERD – Fakt oder Fiktion? *MMW Fortschritte der Medizin*. 2016;158(4):7-11.
- [8] Labenz J, Koop H. Gastroösophageale Refluxkrankheit: Was tun, wenn PPI nicht ausreichend wirken, nicht vertragen werden oder nicht gewünscht werden? *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142:356–366.
- [9] Mitchell DR, Derakhshan MH, Robertson EV, McColl KEL. The role of the acid pocket in gastroesophageal reflux disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016;50:111-9.
- [10] Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101:2646-54.
- [11] Koop H, Labenz J. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Update 2018. *Gastroenterol Up2date*. 2018;14:67-84.
- [12] Parasa S, Vennalaganti S, Gaddam S, et al. Development and validation of a model to determine risk of progression of Barrett's esophagus to neoplasia. *Gastroenterology*. 2018; 154:1282-9.
- [13] Zhang Q, Agoston AT, Pham TH, et al. Acidic bile salts induce epithelial to mesenchymal transition via VEGF signaling in non-neoplastic Barrett's cells. *Gastroenterology*. 2019; 156:130-44.
- [14] Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut*. 2012;61:1501-9.

3.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenz der Refluxkrankheit (gastroösophageale Refluxkrankheit; engl. gastroesophageal reflux disease, GERD) liegt je nach Studie zwischen 9 % und 51 % [1–5]. Projiziert man die Ergebnisse einer populationsbasierten Studie aus Norwegen auf Deutschland [6], würden bei einer Prävalenz von ca. 40 % etwa 17,3 Millionen Männer und 16,1 Millionen Frauen in Deutschland an gastroösophagealen Refluxsymptomen leiden. Die Anzahl derer, die an schweren Symptomen leiden, läge insgesamt bei 5,4 Millionen Personen (2,7 Millionen Männern sowie 2,7 Millionen Frauen). Als jährliche Inzidenzrate konnte ein Wert von 3,07 % berechnet werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse vorbehaltlich der limitierten Anzahl der Studien, dass ca. 20–25 % der Bevölkerung an Symptomen einer Refluxkrankheit leiden. Eine Refluxösophagitis kann jedoch auch bestehen, ohne dass die Betroffenen Symptome haben. Nocon et al. beschreiben eine Zunahme der Prävalenz und auch der Symptomstärke bis zum 60. Lebensjahr (Abb. 3.4). Wesentliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestehen nicht.

Die große Spannweite der deutschen Daten ist neben der unterschiedlichen Zusammensetzung der Stichprobe auch durch die unterschiedliche Diagnosesicherung beeinflusst: Studien mit Nachweis von radiologisch nachgewiesenem Reflux [7] sind ohne klinische Relevanz. Alle Studien sind, mit Ausnahme von Nocon et al. [5] regional begrenzt, zudem liegen die Erhebungszeitpunkte der einzelnen Studien und insbesondere der Studien mit einem großen Studienkollektiv bis in das Ende der 1990er bzw. Anfang der 2000er Jahre zurück. Aufgrund der hohen Prävalenz der Re-

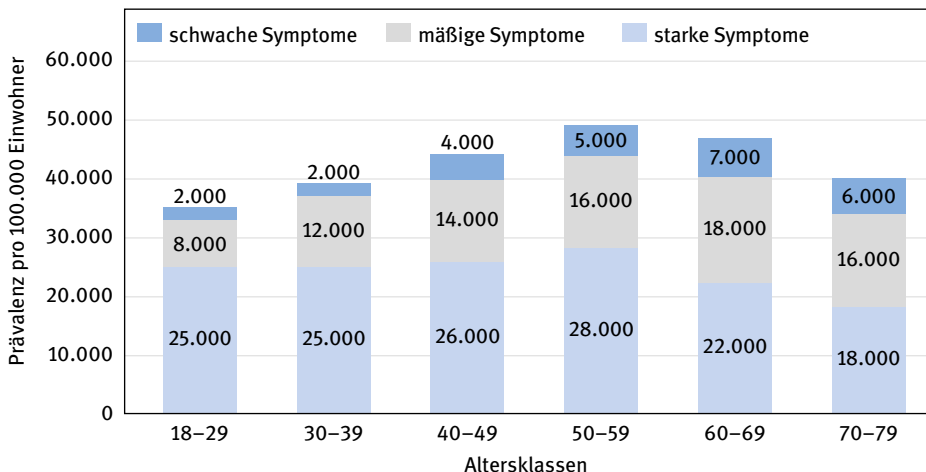


Abb. 3.4: Prävalenz pro 100.000 Einwohner der Refluxkrankheit je Altersgruppe und Symptomstärke (eigene Darstellung in Anlehnung an Nocon et al. (2006) [5]).

fluxkrankheit scheint eine Berücksichtigung der Erkrankung in den Fragebögen des Gesundheitssurveys vom Robert Koch Institut oder vom Sozioökonomischen Panel sinnvoll.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Auf Basis der Daten des statistischen Bundesamts wurden im Jahr 2016 268 Todesfälle mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (ICD K21) dokumentiert, die am ehesten Ausdruck einer Koinzidenz sind (Tab. 3.1).

Die ursächliche Todesursache ist bei diesen dokumentierten Fällen jedoch unklar, da eine reine Refluxkrankheit als Todesursache auszuschließen ist (Abb. 3.5).

Tab. 3.1: Gastroösophageale Refluxkrankheit (ICD K21).

Behandlungsfälle Krankenhaus	47.337
Krankenhausverweildauer	4,2 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	197.613
Sterbefälle	268
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	3070*
Zahl der Betroffenen in Deutschland	33,4 Millionen*
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	86.967
Arbeitsunfähigkeitstage	563.157
Fälle stationärer Rehabilitation	212
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	5
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	54,5 Jahre (m) 44,3 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); *nach Ness-Jensen et al. (2012)

In Bezug auf die Arbeitsunfähigkeit sind für die Refluxkrankheit Daten des Bundesministeriums für Gesundheit verfügbar [9]. Für das Jahr 2016 waren insgesamt 86.967 Fälle von Arbeitsunfähigkeit aufgrund der Refluxkrankheit zu verzeichnen. Männer waren mit 54,2% aller Fälle häufiger arbeitsunfähig gemeldet. Im Durchschnitt waren pro Fall Männer und Frauen 6,48 Tage arbeitsunfähig.

Für das Jahr 2017 wurden 47.337 stationäre Fälle aufgrund der gastroösophagealen Refluxkrankheit in der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamts

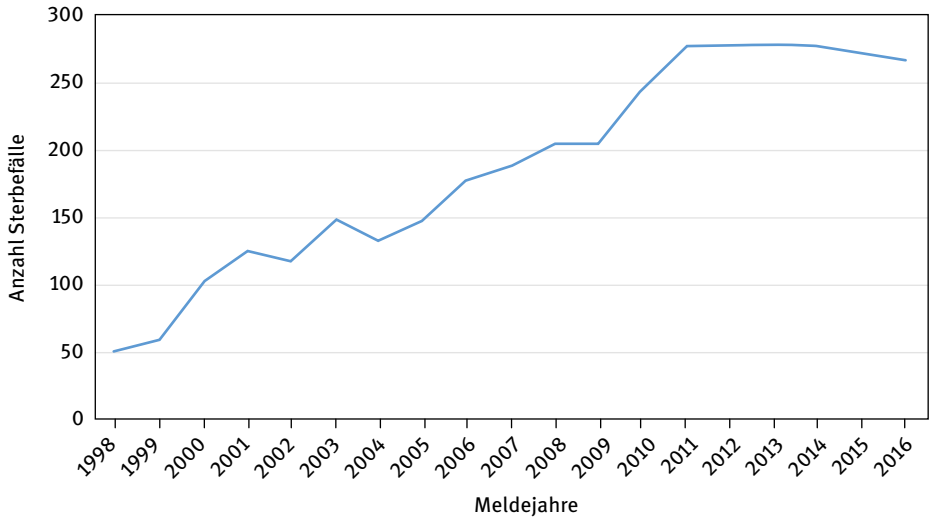


Abb. 3.5: Entwicklung der Sterbefälle mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (ICD K21). (Eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt (2016) [8]).

dokumentiert, wobei etwa 55,8% aller Fälle auf Personen unter 65 Jahren zurückzuführen sind [10]. Aufgrund von Sodbrennen wurden 292 Personen im Krankenhaus behandelt, von denen etwa 76% unter 65 Jahre alt waren.

Die Anzahl der Rentenzugänge aufgrund der Refluxkrankheit ist sehr gering. In der Statistik des Rentenzugangs der Deutsche Rentenversicherung Bund werden für das Jahr 2015 fünf Rentenzugänge aufgrund der gastroösophagealen Refluxkrankheit angegeben [11].

Krankheitskosten

Anhand der durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnten sechs Kostenstudien zur Refluxkrankheit in Deutschland identifiziert werden. Zwei Studien wurden hiervon vor der Euro-Einführung 2002 durchgeführt, sodass diese beiden Studien Ergebnisse in Deutscher Mark (DM) dokumentieren [12–13]. Aufgrund der mangelnden Aktualität dieser beiden Studien werden die Ergebnisse im Folgenden nicht ausführlich beschrieben.

Auf Basis des National Health and Wellness Survey (NHWS) und dem UK Office of National Statistics wurden in einer Studie durchschnittliche Kosten der Refluxkrankheit für die Länder Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien ermittelt [14]. Die Kosten wurden hierbei nur zusammenfassend in britischen Pfund (£) dargelegt und nicht aufgeteilt auf die einzelnen Länder. Die monatlichen direkten Kosten pro Patient liegen zwischen 84 £ und 152 £, die indirekten Kosten in Bezug auf Produktionsverlust der Erkrankten zwischen 867 £ und 1.414 £. Wurde eine Reflux-

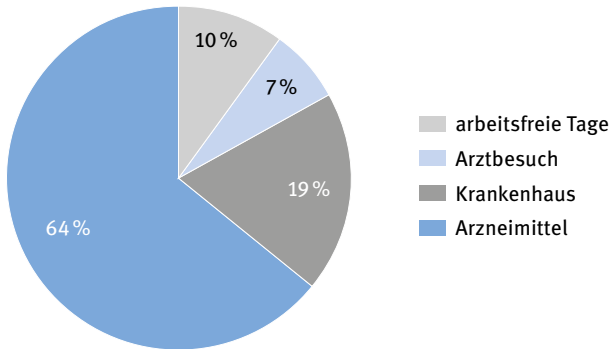


Abb. 3.6: Verteilung der krankheitsbezogenen Kosten in % (eigene Darstellung in Anlehnung an Willich et al. (2006) [16]).

krankheit durch einen Arzt diagnostiziert, liegen die direkten und indirekten Kosten höher als bei erkrankten Personen, die eine Selbstdiagnose durchgeführt haben.

Auf Basis der ProGerd-Studie wurden die Daten von 2.078 Patienten aus drei Ländern (Deutschland, Österreich und Schweiz) analysiert, um die indirekten Kosten der Refluxkrankheit zu berechnen [15]. Bei unbehandelter Refluxkrankheit entstanden indirekte Kosten in Deutschland von 891 Mio. € bei einer Prävalenz von 10 % und 1,73 Mrd. € bei einer der Berechnung zugrundgelegten Prävalenzrate von 20 %. Dem gegenüber standen indirekte Kosten bei behandelter Refluxkrankheit von 446 Mio. € bei einer Prävalenz von 10 % und 891 Mio. € bei einer Prävalenzrate von 20 %.

Die Autoren Willich et al. analysierten ebenfalls auf Basis der ProGerd-Studie die direkten Kosten der Refluxkrankheit [16]. Hierfür standen die Daten von 5.273 Patienten zur Verfügung. Es konnten direkte Kosten von 342 € pro Patient pro Jahr berechnet werden. Indirekte Kosten wurden auf durchschnittlich 40 € pro Jahr pro Patient geschätzt. 64 % der Gesamtkosten fielen nach dieser Berechnung auf die Kosten für Medikation an, 19 % auf Krankenhauskosten, 10 % auf die Kosten durch Arbeitsausfall und 7 % auf Arztbesuche. Die Verteilung der Kosten ist in Abb. 3.6 dargestellt.

Weiterführend berechneten die Autoren Darba et al. auf Basis der zuvor genannten Studie Gesamtkosten für die Behandlung aller Refluxerkrankten in Deutschland von 4,811 Mrd. € bei einer zugrundgelegten Prävalenz von 18 % [17]. Zusätzlich wurden in dieser Studie Kosten für die Arbeitsunfähigkeit von allen Refluxerkrankten in Deutschland von 1,025 Mrd. € pro Jahr und Kosten für die Leistungsminderung aller Erkrankten von 3,468 Mrd. € pro Jahr ermittelt.

Aufgrund der Tatsache, dass die bei der Refluxkrankheit eingesetzten Medikamente (PPI) heute als Generika zur Verfügung stehen, kann inzwischen von deutlich niedrigeren Medikamentenkosten ausgegangen werden. Epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte der Refluxkrankheit wurden durch einige Studien bereits eruiert. Die vorliegenden Studien besitzen jedoch keine ausreichende Aktualität, zudem fehlen große populationsbezogene Studien. Letztendlich bedarf die veränderte Situation bei den Medikamentenkosten einer aktualisierten Betrachtung.

Literatur

- [1] Bollschweiler E, Knoppe K, Wolfgarten E, Holscher AH. Prevalence of dysphagia in patients with gastroesophageal reflux in Germany. *Dysphagia*. 2008;23:172-6.
- [2] Gao L, Weck MN, Rothenbacher D, Brenner H. Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: a population-based study among 8936 older adults from Germany. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32:296-302.
- [3] Hollenz M, Stolte M, Labenz J. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2002;127:1007-12.
- [4] Malfertheiner SF, Malfertheiner MV, Kropf S, Costa S, Malfertheiner P. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC gastroenterology*. 2012;12:131.
- [5] Nocon M, Keil T, Willich SN. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany – results from a national survey. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23:1601-5.
- [6] Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study. *Gut*. 2012;61:1390-7.
- [7] Brackins-Romero J, Bruning B, Beyer HK. Incidence of gastroesophageal reflux in geriatric patients – a clinico-radiological study. *Rontgenpraxis*. 1984;37:167-70.
- [8] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019
- [9] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [10] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [11] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [12] Stalhammar NO, Carlsson J, Peacock R, et al. Cost effectiveness of omeprazole and ranitidine in intermittent treatment of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:483-97.
- [13] Fuchs KH, Tigges H, Heimbucher J, Freys SM, Thiede A. How expensive is treatment of reflux disease? *Langenbecks Archiv für Chirurgie. Supplement. Kongressband. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie*. 1997;114:1170-2.
- [14] Toghiani S, Wahlqvist P, Johnson DA, Bolge SC, Liljas B. The burden of disrupting gastro-oesophageal reflux disease: a database study in US and European cohorts. *Clinical drug investigation*. 2010;30:167-78.
- [15] Leodolter A, Nocon M, Kulig M, et al. Gastro esophageal reflux disease is associated with absence from work: results from a prospective cohort study. *World journal of gastroenterology*. 2005;11:7148-51.
- [16] Willich SN, Nocon M, Kulig M, et al. Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23:371-6.
- [17] Darba J, Kaskens L, Plans P, et al. Epidemiology and societal costs of gastroesophageal reflux disease and Barrett's syndrome in Germany, Italy and Spain. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2011;11:225-32.

3.2 Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit

3.2.1 Medizinische Übersicht

Wolfgang Fischbach

Definition

Die wichtigste Ursache für Geschwüre (Ulzera) des Magens und des Zwölffingerdarms ist eine bakterielle Besiedlung der Magenschleimhaut mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*, *H. p.*). Für die Entdeckung des Zusammenhangs zwischen dem Bakterium und der Ulkuskrankheit wurde 2005 der Nobelpreis an Robin Warren und Barry Marshall verliehen. Die Keimübertragung erfolgt von Mensch zu Mensch. In der Regel wird die Infektion schon im frühen Kindesalter innerhalb der Familie erworben. Infektionen oder Reinfektionen (nach Behandlung) im Erwachsenenalter sind selten. Die Häufigkeit der *H. pylori*-Infektion variiert mit der geographischen Verteilung (Entwicklungsländer > westliche Industrienationen), der ethnischen Zugehörigkeit (Migrationshintergrund > deutschstämmige Bevölkerung) und dem sozioökonomischen Status (niedrig > hoch).

Häufigste Ursache der gastroduodenalen Ulkuskrankheit (rezidivierende Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre) ist die *H. pylori*-Infektion. Die Einnahme von ASS (Azetylsalizylsäure) und bestimmter Schmerzmittel (NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika) stellt einen weiteren Risikofaktor dar.

Pathogenese

H. pylori führt zur Ausbildung einer chronischen Gastritis (Magenschleimhautentzündung). Auf diesem Boden können sich Magen- und Duodenalulzera, das Magenkarzinom, das gastrale MALT-Lymphom und die Dyspepsie (Reizmagen) als häufigste mit der *H. pylori*-Infektion assoziierte Erkrankungen entwickeln. Auch seltenere Erkrankungen, wie die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), der Morbus Ménétrier, die lymphozytäre Gastritis und manche ungeklärten Eisenmangelanämien, werden mit *H. pylori* in Verbindung gebracht.

Diagnostik

Für die Diagnostik der *H. pylori*-Infektion stehen invasive und nicht-invasive Methoden mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Verfügung (Tab. 3.2). Alle invasiven Nachweisverfahren setzen die Durchführung einer Endoskopie voraus. Dabei werden für Kultur und Urease-Schnelltest je eine Gewebeprobe aus Antrum und Korpus und für die Histologie je zwei Biopsien aus diesen Bereichen von der großen und kleinen Krümmung entnommen.

Tab. 3.2: Testverfahren zum Nachweis von *H. pylori*.

	Testverfahren	Sensitivität/Spezifität (%)	Besonderheiten
invasive Methoden	Kultur	70–90/100	Endoskopie erforderlich
	Histologie	80–98/90–98	Endoskopie erforderlich
	Urease-Schnelltest	90–95/90–95	Endoskopie erforderlich
	PCR	90–95/90–95	Endoskopie erforderlich
nicht-invasive Methoden	Harnstoff-Atemtest	85–95/85–95	bei Erwachsenen nur zur Kontrolle des Eradikationserfolgs erstattungsfähig
	Stuhl-Antigentest mittels monoklonaler Antikörper	85–95/85–95	bei Erwachsenen nur zur Kontrolle des Eradikationserfolgs erstattungsfähig
	IgG-Antikörpernachweis in Serum, Speichel, Urin	70–90/70–90	für die klinische Diagnostik ungeeignet

Eine Untersuchung auf *H. pylori* sollte nur dann vorgenommen werden, wenn aus einem positiven Testergebnis auch die Konsequenz der Eradikationstherapie gezogen wird. Diese Frage ist somit vorab zu beantworten und setzt damit Kenntnisse von den Indikationen zur *H. pylori*-Eradikation voraus (Abb. 3.7).

Therapie

Die Abheilung von Ulzera in Magen und Zwölffingerdarm wird zwar sehr effizient und nebenwirkungsarm durch Gabe von sogenannten Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erreicht, die die Salzsäureproduktion im Magen hemmen und den pH-Wert deutlich anheben. In nahezu der Hälfte der Fälle kommt es aber zu einem Ulkusrezidiv. Der besondere Vorteil der *H. pylori*-Eradikation ist dagegen die Heilung der Ulkuskrankheit, d. h. das Vermeiden von Rezidiven. Die Entscheidung über eine Behandlung der *H. pylori*-Besiedlung erfolgt heute individuell vor dem Hintergrund möglicher Risikofaktoren für eine primäre Clarithromycinresistenz. Solche sind eine Herkunft aus Süd- oder Osteuropa und eine frühere Behandlung mit Makrolidantibiotika. In Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit einer Clarithromycinresistenz erfolgt die Therapie gemäß Abb. 3.8.

Geeignete Therapieprotokolle sind in Tab. 3.3 dargestellt [1].

	starke Empfehlung soll	Empfehlung sollte	Empfehlung offen kann	keine Empfehlung nein
Peptisches Ulkus	X			
Malt-Lymphom des Magens	X			
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom des Magens			X	
funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)			X	
Test-and-treat				X
idiopatische thrombozytopenische Purpura (ITP)	X			
Morbus Menetrier		X		
lymphozytäre Gastritis		X		
ungeklärte (nach adäquater Abklärung) Eisenmangelanämie			X	
vor ASS-Dauermedikation (bei Ulkusanamnese)	X			
obere gastrointestinale Blutung unter ASS	X			
vor NSAR-Dauermedikation (bei Ulkusanamnese)	X			
obere gastrointestinale Blutung unter NSAR	X (plus PPI bei NSAR)			
Magenkarzinomprophylaxe (bei Risikopersonen)		X		
asymptomatische Gastritis		X		

Abb. 3.7: Indikationen zur H.-pylori-Eradikation.

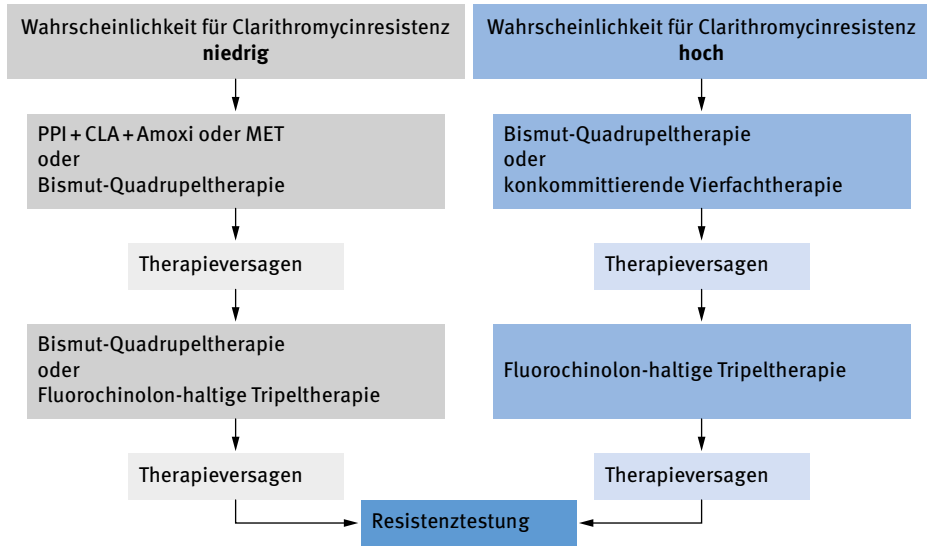


Abb. 3.8: Therapiealgorithmus zur H.-pylori-Eradikation.

Tab. 3.3: Therapieprotokolle.

Name	Linie	Schema	Dosierung	Dauer
Standard-Tripeltherapie (italienisch)	1°-Linie	PPI* Clarithromycin 250–500 mg Metronidazol 400–500 mg	1-0-1 1-0-1 1-0-1	7 bis 14 Tage****
Standard-Tripeltherapie (französisch)	1°-Linie	PPI* Clarithromycin 500 mg Amoxicillin 1000 mg	1-0-1 1-0-1 1-0-1	7 bis 14 Tage****
Bismuthaltige Vierfachtherapie**	1°-Linie oder 2°-Linie nach Standard-TT	PPI** Bismut-Kalium-Salz 140 mg Tetracyclin 125 mg Metronidazol 125 mg	1-0-1 3-3-3-3	10 Tage
Konkommittierende Vierfachtherapie	1°-Linie	PPI* Clarithromycin 500 mg Amoxicillin 1000 mg Metronidazol 400–500 mg	1-0-1 1-0-1 1-0-1 1-0-1	7 Tage
Flurochinolon-Tripeltherapie	2°-Linie	PPI* Levofloxacin 500 mg Moxifloxacin 400 mg Amoxicillin 1000 mg***	1-0-1 1 × 1 1-0-1 1-0-1	10 Tage

* Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Rabeprazol 20 mg, ** Fixe Kombination (Pylera®) zugelassen in Kombination mit Omeprazol 20 mg, *** Bei Penicillin-unverträglichkeit Rifabutin 150 mg 1-0-1., **** Abweichend von der Leitlinie werden heutzutage für die Gabe der Standard-Tripeltherapien 14 Tage favorisiert.

Offene Fragen

Auf dem Boden einer H.-pylori-Infektion können sich die gastroduodenale Ulkuserkrankung und andere Folgeerkrankungen entwickeln. Viele mit H. pylori infizierte Individuen bleiben indessen zeitlebens asymptomatisch. Damit es zur Ausbildung einer H.-pylori-assoziierten Erkrankung kommt, müssen demnach weitere Faktoren hinzukommen, die wir heute allenfalls ansatzweise kennen. Einer Interaktion zwischen dem Keim mit seinen unterschiedlichen Virulenzfaktoren und dem Wirt (potenzieller Patient) wird eine große Bedeutung zugemessen.

Die Diskussion der letzten Jahre war geprägt von dem möglichen Schaden einer H.-pylori-Infektion und der daraus abgeleiteten Empfehlung einer Keimeradikation. Erst in jüngster Zeit beschäftigt man sich mit Überlegungen, ob H. pylori nicht auch gute Seiten haben könnte und eine generelle Eradikation vielleicht sogar langfristig negative Folgen nach sich ziehen könnte.

Literatur

- [1] Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, et al. S2k Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankung. Z Gastroenterol. 2016;54:327-63.

3.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Projiziert man die Ergebnisse einer Studie aus Dänemark auf die deutsche Bevölkerung [1], würden etwa 8,3 Millionen Männer und 8,1 Millionen Frauen in Deutschland an einer H.-pylori-Infektion leiden. Studien zur Prävalenz bei Erwachsenen zeigen allerdings eine große Spannweite der H.-pylori-Prävalenz, die von 19 % bis zu 51,9 % reicht.

Neun Studien zu H.-pylori-Infektion bei Erwachsenen in Deutschland zeigen eine Prävalenz unter 29,9 % [2–10]. In fünf Studien wird eine Prävalenzrate zwischen 30 % und 39,9 % angegeben [11–15]. Darüber hinaus konnten weitere neun Studien identifiziert werden, in denen eine Prävalenzrate von einer H.-pylori-Infektion von mindestens 40 % angegeben wird [16–24]. Eine Prävalenz von knapp über 40 % wurde zusätzlich in sechs Studien eruiert [16–21]. Die höchsten H.-pylori-Infektionsraten werden mit 48 % bei Michel et al. [22] und mit 48,9 % bei Pfefferle et al. [23] dokumentiert. Schottker et al. [24] geben für ihre Studienpopulation sogar eine Infektionsrate von 51,9 % an. Hierbei besteht die Stichprobe allerdings ausschließlich aus Personen im Alter von über 50 Jahren.

Zusammenfassend ist über alle Studien erkennbar, dass ältere Personen eine höhere Prävalenz einer H.-pylori-Infektion aufweisen als jüngere Personen. Dies ist dem

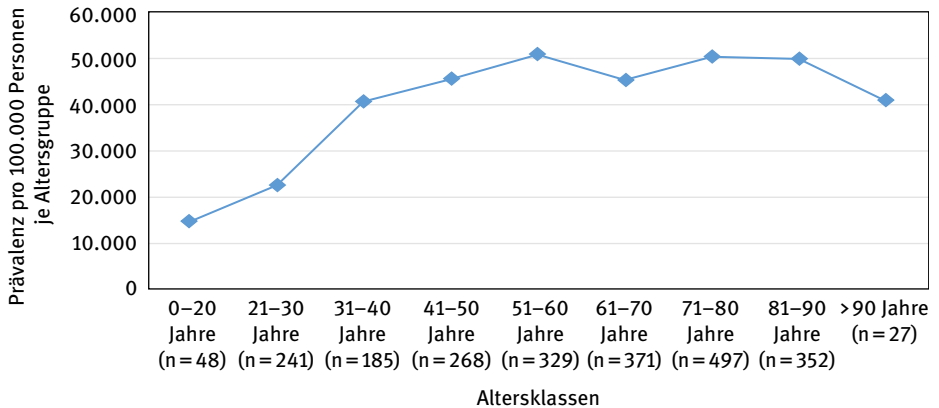


Abb. 3.9: Prävalenz pro 100.000 Personen je Arbeitsgruppe von H.-pylori-Infektionen je Altersgruppe (eigene Darstellung in Anlehnung an Wex et al. (2011) [21]).

sogenannten Kohortenphänomen geschuldet, d. h. das Geburtsjahr bestimmt das Risiko, mit H. pylori infiziert worden zu sein, da die Infektion im Kindesalter erworben wird. Dies untermauern auch die Studien, die die Prävalenz einer H.-pylori-Infektion bei Kindern in Deutschland untersuchen. Die Punktprävalenz liegt nahezu konstant in allen Studien unter 10 % [25]. Nur in wenigen Studien wird eine höhere H.-pylori-Prävalenz bei Kindern im Einschulalter von über 10 % beschrieben [26–28]. Auf eine Übertragbarkeit der Infektion weisen Studien hin, die feststellten, dass die Prävalenz einer H.-pylori-Infektion bei Kindern signifikant durch den Infektionsstatus der Mutter beeinflusst wird.

Doch auch die Wohnungsbedingungen sowie die Nationalität haben einen Einfluss. Personen, die in osteuropäischen, kleinasiatischen und arabischen Ländern geboren wurden, weisen eine höhere Infektionsrate auf als Personen, die in Deutschland geboren wurden. Porsch-Ozcurumez et al. [10] gibt die Prävalenz getrennt für in Deutschland lebende Deutsche und in Deutschland lebende Türken an. Hier liegt die Prävalenz für Deutsche bei 13,1 % und für in Deutschland lebenden Türken bei 30,4 %.

Dieses Phänomen lässt sich auch bei Kindern beobachten. Bode et al. geben an, dass die Prävalenz von Kindern deutscher Nationalität bei der Einschulung 3,2 % beträgt während bei Kindern anderer Nationalitäten 29,6 % beobachtet werden [29]. Die Prävalenz von türkischstämmigen Kleinkindern wurde in den Studien von Rothenbacher et al. in den Jahren 2000 [25] und 2004 [30] untersucht. Demnach haben 4 % der türkischstämmigen Kleinkinder bis zum Alter von 25 Monaten eine H.-pylori-Infektion [30]. Bei einjährigen türkischstämmigen Kleinkindern beträgt die Prävalenz 8,9 %, bei zweijährigen 36,4 % und bei vierjährigen 31,9 % [31]. In der Studie von Bode et al. wird ebenfalls eine deutliche höhere Prävalenz von türkischstämmigen Kindern in der vierten Klasse (37,9 %) im Vergleich zu deutschen Schülern (13,9 %) beschrieben [32]. Abb. 3.9 verdeutlicht diese altersabhängige Prävalenz.

Die große Varianz der Studienergebnisse verdeutlicht, dass die Prävalenz einer H.-pylori-Infektion stark von der Zusammensetzung der Stichprobe abhängt. Da Kinder und junge Erwachsene heute nur noch in geringem Maße mit H. pylori infiziert sind, wird in Zukunft die Zahl der H.-pylori-Träger kontinuierlich abnehmen, eine Entwicklung, die durch die Eradikationstherapie von H. pylori noch beschleunigt werden könnte.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Eine H.-pylori-Infektion allein scheint keinen relevanten Einfluss auf Sterberate oder Rate der Arbeitsunfähigkeit zu haben. Anders ist dies für die Karzinomen und Lymphomen des Magens und besonders für die Ulkuserkrankung, für die eine H.-pylori-Infektion eine zentrale Rolle spielen kann. Da in den verfügbaren Statistiken nicht verlässlich unterschieden werden kann, ob eine Ulkuserkrankung H.-pylori-induziert ist oder nicht, wird hier die Gesamtheit der Fallzahlen ausgewiesen.

Mit einem Ulkus (hierzu zählen Magengeschwür (ICD K25: *Ulcus ventriculi*), Zwölffinger-darmgeschwür (ICD K26: *Ulcus duodeni*), Geschwür im operierten Magen (ICD K27: *Ulcus pepticum*) und Geschwür im Leerdarm (ICD K28: *Ulcus jejuni*)) sind in Deutschland im Jahr 2016 2.411 Personen gestorben (Tab. 3.4).

Die Anzahl an dokumentierten Sterbefällen aufgrund der beschriebenen Indikationen ist insgesamt rückläufig [33]. Für das Jahr 2016 wurden darüber hinaus 30.086 Fälle von Arbeitsunfähigkeit aufgrund eines Ulkus verzeichnet. Auch diese Anzahl ist rückläufig. Diese Entwicklung geht einher mit der Einführung der H.-pylori-Eradikationstherapie, die sicher als eine der großen Erfolgsgeschichten der Gastroenterologie zu bezeichnen ist. Die mittlere Dauer der Arbeitsunfähigkeit beträgt ca. 12 Tage [34]. Die Anzahl an Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund eines Ulkus ist sehr gering, sodass hierauf nicht gesondert verwiesen wird [35].

Tab. 3.4: *Ulcus ventriculi* (ICD K25), *Ulcus duodeni* (ICD K26), *Ulcus pepticum* (ICD K27), *Ulcus pepticum jejuni* (ICD K28), Gastritis und Duodenitis (ICD K29).

ICD-Code	K25	K26	K27	K28	K29
Behandlungsfälle Krankenhaus	37.241	25.804	307	1.700	141.107
Krankenhausverweildauer	7,5 Tage	8,2 Tage	8,4 Tage	8,2 Tage	4,0 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	281.116	212.693	2.579	14.017	560.063
Sterbefälle	1.339	949	97	26	392
Zahl der Betroffenen in Deutschland*	8,3 Millionen Männer 8,1 Millionen Frauen				

Tab. 3.4: (fortgesetzt) *Ulcus ventriculi* (ICD K25), *Ulcus duodeni* (ICD K26), *Ulcus pepticum* (ICD K27), *Ulcus pepticum jejuni* (ICD K28), Gastritis und Duodenitis (ICD K29).

ICD-Code	K25	K26	K27	K28	K29
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	17.312	9.847	2.212	715	562.607
Arbeitsunfähigkeitstage	218.365	108.738	18.487	7.668	3.237.895
Fälle stationärer Rehabilitation	281	171	16	26	191
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	11	5	0	0	6
Durchschnittliches Berentungsalter (2015)	58 Jahre (m)	56,2 Jahre (m)	50 Jahre (m)	–	51,5 Jahre (m)
	58,6 Jahre (w)	49 Jahre (w)			53,2 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); *Dahlerup et al. (2011)

Krankheitskosten

Anhand der durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnten keine geeigneten Krankheitskostenstudien für *H. pylori* und Ulkuskrankheit identifiziert werden. Auch das statistische Bundesamt gibt keine Krankheitskostenberechnung hierfür an. Folglich ist hier noch hoher Forschungsbedarf an Krankheitskostenstudien für Deutschland zu sehen. Dabei ist die besondere Herausforderung in der fehlenden Kodierung der Erkrankung zu berücksichtigen. Die *H.-pylori*-Infektion ist häufig mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert, aber nicht direkt mit einer ICD versehen. Deshalb würde sich hier eine Primärdatenerhebung in Krankenhäusern und Arztpraxen anbieten, bei der über einen längeren Zeitraum hinweg der Ressourcenverbrauch bei den Patienten erhoben wird.

Literatur

- [1] Dahlerup S, Andersen RC, Nielsen BSW, et al. First-time urea breath tests performed at home by 36.629 patients: a study of *Helicobacter pylori* prevalence in primary care. *Helicobacter*. 2011;16:468-74.
- [2] Weyermann M, Brenner H, Adler G, et al. *Helicobacter pylori* infection and the occurrence and severity of gastrointestinal symptoms during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189:526-31.
- [3] Rothenbacher D, Weyermann M, Bode G, et al. Role of Lewis A and Lewis B blood group antigens in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2004;9:324-29.

- [4] Weyermann M, Rothenbacher D, Gayer L, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in iron deficiency during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192:548-53.
- [5] Stettin D, Waldmann A, Wolters M, et al. Infection with *Helicobacter pylori*--outcome of a cross-sectional investigation. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2007;132:2677-82.
- [6] Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of *Helicobacter pylori* infection in couples: differences between high- and low-prevalence population groups. *Annals of epidemiology*. 2006;16:516-20.
- [7] Brenner H, Bode G, Adler G, et al. Alcohol as a gastric disinfectant? The complex relationship between alcohol consumption and current *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology*. 2001;12:209-14.
- [8] Bode G, Rothenbacher D, Brenner H. *Helicobacter pylori* colonization and diarrhoeal illness: results of a population-based cross-sectional study in adults. *European journal of epidemiology*. 2001;17:823-7.
- [9] Lichterfeld M, Lorenz C, Nischalke HD, et al. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in HIV patients with AIDS defining diseases. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2002;40:11-4.
- [10] Porsch-Ozcurumez M, Doppl W, Hardt PD et al. Impact of migration on *Helicobacter pylori* seroprevalence in the offspring of Turkish immigrants in Germany. *The Turkish journal of pediatrics*. 2003;45:203-8.
- [11] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420-9.
- [12] Bode G, Hoffmeister A, Koenig W, Brenner H, Rothenbacher D. Characteristics of differences in *Helicobacter pylori* serology and 13C-urea breath-testing in an asymptomatic sample of blood donors. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2001;61:603-8.
- [13] Bartels F, Hahn H, Stolte M, Schmidt-Wilcke HA. Quality of diagnostic procedures and frequency of endoscopically defined diseases of the upper gastrointestinal tract. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2003;41:311-8.
- [14] Schilling D, Messerer P, Ott MG, et al. Dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in employees of a large industry. Results of a prospective BASF *Helicobacter pylori* prevention campaign. *Med Klin*. 2002;97:6-11.
- [15] Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: a population-based study among 1806 adults in Germany. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96:1014-8.
- [16] Seher C, Thierfelder W, Dortschy R. *Helicobacter pylori* – prevalence in the German population. *Gesundheitswesen*. 2000;62(11):598-603.
- [17] Konturek PC, Rienecker H, Hahn EG, Raihnel M. *Helicobacter pylori* as a protective factor against food allergy. *Medical science monitor. International medical journal of experimental and clinical research*. 2008;14:CR452-8.
- [18] Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *American journal of epidemiology*. 2012;175:441-50.
- [19] Kuepper-Nybelen J, Thefeld W, Rothenbacher D, Brenner H. Patterns of alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection: results of a population-based study from Germany among 6545 adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21:57-64.
- [20] Zumkeller N, Brenner H, Chang-Claude J, et al. *Helicobacter pylori* infection, interleukin-1 gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer: evidence from a case-control study in Germany. *European journal of cancer*. 2007;43:1283-9.
- [21] Wex T, Venerito M, Kreutzer J, et al. Serological prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. *Clinical and vaccine immunology*. 2011;18:2109-12.

- [22] Michel A, Pawlita M, Boeing H, Gissmann L, Waterboer T. Helicobacter pylori antibody patterns in Germany: a cross-sectional population study. *Gut pathogens*. 2014;6:10.
- [23] Pfefferle PI, Kramer A. Helicobacter pylori-infection status and childhood living conditions are associated with signs of allergic diseases in an occupational population. *European journal of epidemiology*. 2008;23:635-40.
- [24] Schottker B, Adamu MA, Weck MN, Muller H, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. *Atherosclerosis*. 2012;220:569-74.
- [25] Rothenbacher D, Blaser MJ, Bode G, Brenner H. Inverse relationship between gastric colonization of Helicobacter pylori and diarrheal illnesses in children: results of a population-based cross-sectional study. *The Journal of infectious diseases*. 2000;182:1446-9.
- [26] Herbarth O, Bauer M, Fritz GJ, et al. Helicobacter pylori colonisation and eczema. *Journal of epidemiology and community health*. 2007;61:638-40.
- [27] Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. History of breastfeeding and Helicobacter pylori infection in pre-school children: results of a population-based study from Germany. *International journal of epidemiology*. 2002;31:632-7.
- [28] Brenner H, Bode G, Adler G, Rothenbacher D. Does maternal smoking hinder mother-child transmission of Helicobacter pylori infection? *Epidemiology*. 2000;11:71-5.
- [29] Bode G, Marchildon P, Peacock J, Brenner H, Rothenbacher D. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: comparison of a salivary immunoglobulin G antibody test with the ¹³C-urea breath test. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2002;9:493-5.
- [30] Rothenbacher D, Schultze V, Jahnig P, Scharschmidt B, Brenner H. Evidence of a rapid decrease in prevalence of Helicobacter pylori infection in children of a high risk group living in Germany. *European journal of pediatrics*. 2004;163:339-40.
- [31] Rothenbacher D, Inceoglu J, Bode G, Brenner H. Acquisition of Helicobacter pylori infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. *The Journal of pediatrics*. 2000;136:744-8.
- [32] Bode G, Piechotowski I, Rothenbacher D, Brenner H. Helicobacter pylori-specific immune responses of children: implications for future vaccination strategy. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2002;9:1126-8.
- [33] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [34] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [35] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.

3.3 Reizmagen (funktionelle Dyspepsie)

3.3.1 Medizinische Übersicht

Joachim Labenz

Definition

Im internationalen Sprachgebrauch ist der Begriff funktionelle Dyspepsie (FD) gebräuchlich, der sich in Deutschland nie durchgesetzt hat. Gebräuchlich ist synonym „Reizmagen“ (RM), besser wäre sogar „Reizmagensyndrom“ (RMS), da es sich in den meisten Fällen um mehrere Symptome handelt. Der oftmals von Patienten und auch Ärzten verwandte Begriff „Gastritis„ sollte dagegen allein der Histologie vorbehalten bleiben.

Ein RMS ist gemäß der Rom-IV-Kriterien charakterisiert durch eines (oder mehrere) der folgenden, belästigenden (= Einfluss auf alltägliche Aktivitäten) Symptome

- postprandiales Völlegefühl,
- vorzeitige Sättigung,
- epigastrische Schmerzen,
- epigastrisches Brennen

die nach einer routinemäßigen klinischen Abklärung einschließlich Ösophago-Gastro-Duodenoskopie nicht hinreichend erklärbar sind [1]. Die Symptome müssen seit mindestens drei Monaten vorliegen mit einem Symptombeginn, der sechs Monate oder länger zurückliegt. Es werden die beiden Untergruppen „postprandiales Distress-Syndrom“ (PDS: postprandial distress syndrome) mit ausschließlich mahlzeiteninduzierter Symptomatik, die mindestens an drei Tagen pro Woche auftreten, und „epigastrisches Schmerzsyndrom“ (EPS: epigastric pain syndrome), das jederzeit auftreten kann und zumindest an einem Tag pro Woche vorhanden sein sollte. Andere Symptome, wie Aufstoßen, Blähgefühl, Übelkeit und auch Sodbrennen, können koexistent sein. Erbrechen gehört nicht typischerweise zum RMS. Auszuschließen sind auch typische biliäre Symptome (Kolik) und Symptome, die nach Defäkation oder Flatulenz sistieren.

In einem internationalen Konsensus wurde zwischen *Helicobacter-pylori*-assoziierter Dyspepsie und funktioneller Dyspepsie unterschieden [2]. Demnach sollte bei allen Patienten mit den diagnostischen Kriterien des RMS und *H.-pylori*-Nachweis eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. Sistieren die Symptome anhaltend (6–12 Monate), so handelt es sich um eine *H.-pylori*-assoziierte Dyspepsie, bei einem symptomatischen Rezidiv um ein RMS.

Pathogenese

Die Pathogenese und Pathophysiologie der RMS ist komplex und auch nicht abschließend geklärt. Motilität (Magenentleerung und -dehnbarkeit), Hypersensitivität des Magens und Duodenums (mechanische und chemische Stimuli), gastroösopha-

gealer Reflux, geringgradige Immunaktivierung und Störungen der Permeabilität im Duodenum sowie Nahrungsmittelallergene sind mögliche pathogenetisch relevante Faktoren [1,3]. Eine eindeutige Beziehung zu Symptomen ist aber häufig nicht etabliert, auch finden sich diese Störungen nicht selten bei Menschen ohne RMS. Psychosoziale Faktoren können über das zentrale Nervensystem die Symptome der RMS modulieren.

Akute gastrointestinale Infektionen führen bei knapp 10 % der Patienten zu einer Dyspepsie, die über mehr als sechs Monate anhalten kann [4]. Die Magenentleerung ist bei 25–35 % verzögert. Abzugrenzen ist hier das Krankheitsbild der idiopathischen Gastroparese, bei der zumeist Erbrechen und Appetitstörungen als Symptome hinzukommen [1,5].

Diagnostik

Ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung stehen am Anfang jeder Diagnostik (Abb. 3.10). Dabei ist insbesondere auch auf Begleitsymptome, Alarmsymptome (z. B. ungewollte Gewichtsabnahme, Blutungshinweise) und mögliche Trigger der Symptome zu achten. Darüber hinaus werden eine Basislabordiagnostik (z. B. BSG oder CRP, Blutbild, Kreatinin, GPT, gamma-GT, Lipase, TSH basal) und eine Sonographie des Abdomens empfohlen. Bei Alarmsymptomen, Einnahme potenziell schleimhautschädigender Medikamente (z. B. ASS, NSAR) und Alter über 45 Jahre bei Erstmanifestation ist eine Endoskopie des oberen Verdauungstrakts mit Entnahme von Biopsien aus Magen zur H.-pylori- und Gastritis-Diagnostik und evtl. auch aus dem Duodenum indiziert. Ist eine initiale Endoskopie nicht erforderlich, kann eine symptomatische Behandlung erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt kann die Diagnose RMS aber per Definition noch nicht gestellt werden. Die im anglo-amerikanischen Bereich übliche „Test and Treat“-Strategie, d. h. ein nicht-invasiver, im Regelfall serologischer Test auf H. pylori gefolgt von einer H.-pylori-Eradikation der Testpositiven, wird in Deutschland nicht empfohlen, da (1.) der zuverlässige Nachweis einer *aktiven* Infektion Voraussetzung für eine Eradikationstherapie ist und (2.) aufgrund der niedrigen Wahrscheinlichkeit einer H.-pylori-Infektion bei Personen < 45 Jahre das Risiko eines falsch-positiven (serologischen) Tests inakzeptabel hoch ist mit der möglichen Konsequenz einer fehlindizierten Antibiotikatherapie [6].

Therapie

Am Anfang werden Allgemeinmaßnahmen empfohlen (Abb. 3.11). Hierzu zählen Aufklärung über die Harmlosigkeit der Erkrankung, Anpassung von Lifestyle (z. B. Stressreduktion, Rauchstopp und Alkoholkarenz) und Ernährung (z. B. viele kleine, eher fettarme Mahlzeiten, Meiden von unverträglicher Kost und Kaffee). Wissenschaftliche Belege für die Wirksamkeit dieser Empfehlungen existieren nicht.

Bei Nachweis einer H.-pylori-Infektion *sollte* eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. Bei einem von 14 behandelten Patienten ist mit einer anhaltenden

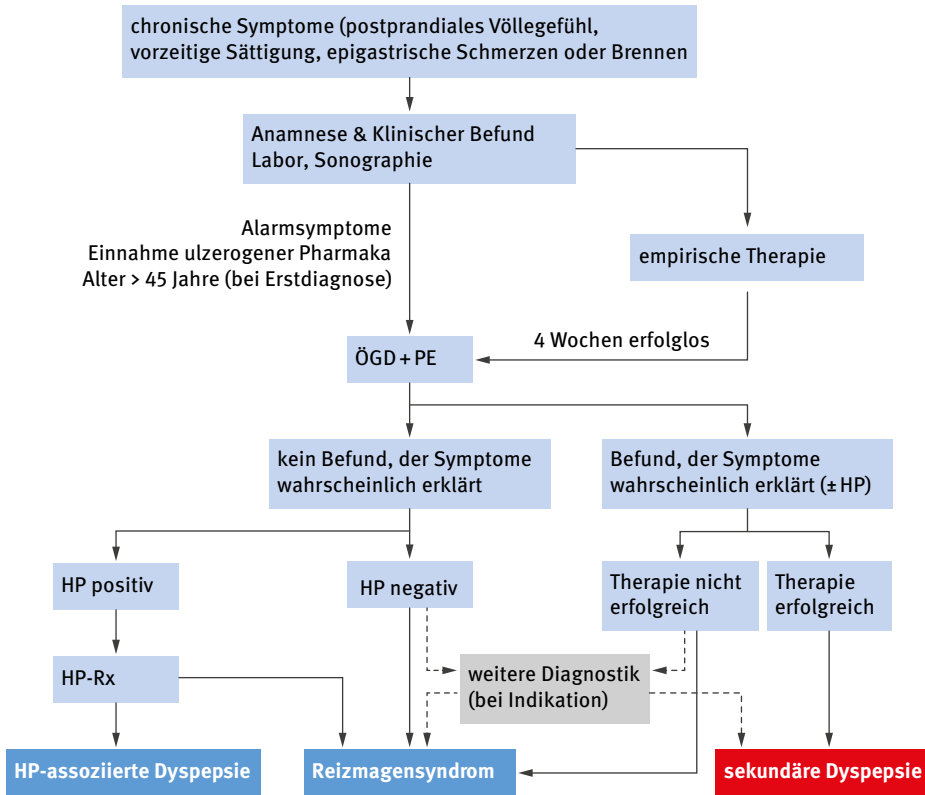


Abb. 3.10: Vom Symptom zur Diagnose: Algorithmus zur Diagnose des Reizmagensyndroms [nach 1,2].

Beseitigung der Dyspepsie-Symptome zu rechnen [1,2,6,7]. Gemäß der aktuellen Deutschen Leitlinie *soll* der Erfolg der Eradikationstherapie mittels ^{13}C -Harnstoff-Atemtest oder monoklonalem Stuhl-Antigen-Test überprüft werden.

Beim RMS ist in Studien der Placeboeffekt oftmals hoch. Wirksame Medikamente zeigen zumeist einen therapeutischen Gewinn von 10–20 % über Placebo. Gesichert ist die Wirksamkeit von Säuresekreteionshemmern (PPI, H_2 -Rezeptorantagonisten), wobei sich dieser Effekt im Wesentlichen auf das EPS beschränkt [1]. Beim PDS sind Prokinetika (wahrscheinlich) wirksam, ein Publikations-Bias ist aber nicht auszuschließen, und die Substanz, die in erster Linie untersucht wurde (Cisaprid) ist nicht mehr verfügbar. Daten zur Wirksamkeit aus kontrollierten Studien gibt es auch für die Phytopharmaka STW-5 und Menthacarin (Pfefferminzöl + Kümmelöl), das prokinetische Wirkung besitzt, und Sulpirid, das sowohl zentralnervös als auch prokinetisch wirkt [1,8,9]. Acotiamid und Itoprid sind weitere prokinetisch wirksame Pharmaka, die in kontrollierten Studien Wirksamkeit gezeigt haben.

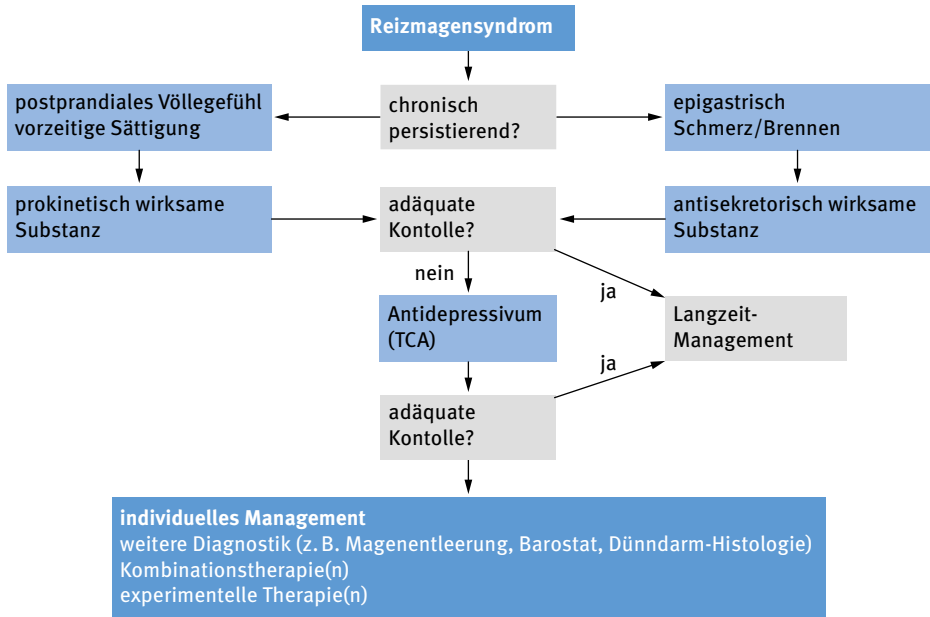


Abb. 3.11: Therapeutischer Algorithmus Reizmagensyndrom nach [1].

Antidepressiva werden bei Therapieversagern eingesetzt. Trizyklische Antidepressiva haben eine gesicherte Wirksamkeit, Sertotonin-Wiederaufnahmehemmer dagegen nicht [8,10]. Es gibt Hinweise, dass Antidepressiva insbesondere bei psychischer Komorbidität einen Effekt auf die Dyspepsie-Symptome haben. Unterstützende Daten gibt es auch für eine Psychotherapie, die insbesondere bei Therapiereisistenz in Betracht gezogen werden sollte [1,8,9].

Offene Fragen

- Kriterien für die Prädiktion des Erfolgs einer H.-pylori-Eradikation beim Reizmagensyndrom.
- Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten, die auf eine empirische Standardtherapie nicht ansprechen.
- Das medikamentöse Langzeitmanagement.
- Die Rolle funktionsdiagnostischer Untersuchungen (Magenentleerung, Barostat) für die Therapiestrategie.
- Aufwandsadäquate Vergütung der Funktionsdiagnostik als Voraussetzung einer flächendeckenden Verfügbarkeit in der ambulanten Versorgung.
- Die Pathomechanismen und daraus abgeleitete Behandlungsstrategien beim Reizmagensyndrom mit seinen Subtypen.

Literatur

- [1] Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-92.
- [2] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353-67.
- [3] Koduru P, Irani M, Quigley EMM. Definition, pathogenesis, and management of that cursed dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:467-79.
- [4] Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:177-88.
- [5] Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia. *Gut*. 2014;63:1972-8.
- [6] Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, et al. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol*. 2016;54:327-63.
- [7] Fischbach W, Malfertheiner P: *Helicobacter pylori* infection—when to eradicate, how to diagnose and treat. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:429-36.
- [8] Camillieri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:187-94.
- [9] Madisch A, Andresen V, Enck P, et al. The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:222-32.
- [10] Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66:411-20.

3.3.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Ein Anhalt zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz ergibt sich aus den Ergebnissen einer GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute, die im Auftrag der DGVS durchgeführt wurde. Hier liegt die Inzidenz von funktioneller Dyspepsie pro 100.000 Versicherte im Jahr 2015 bei 46 und damit leicht niedriger als in den drei Jahren davor [1]. Die Zahl der prävalenten Fälle lag im Jahr 2015 bei 304 pro 100.000 Versicherte (0,3%) und somit im Bereich der berichteten prävalenten Fälle der letzten

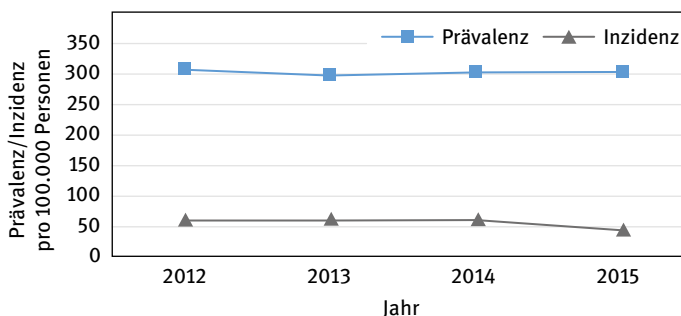


Abb. 3.12: Prävalenz und Inzidenz pro 100.000 Einwohner des Reizmagens 2012 bis 2015 (eigene Darstellung, Rohdaten entnommen aus [1]).

Jahre (Abb. 3.12). Die Zahl der stationären Fälle lag bei 1.872 im Jahr 2017 (Abb. 3.13, Tab. 3.5).

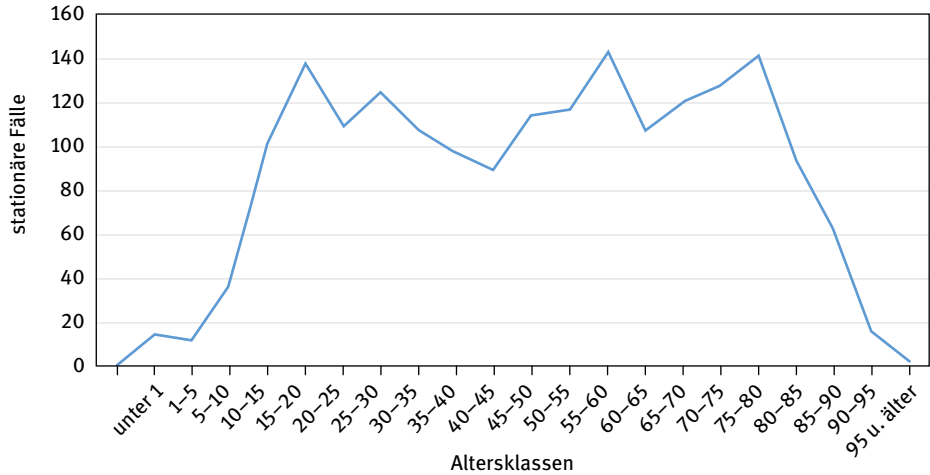


Abb. 3.13: Stationäre Fälle der funktionellen Dyspepsie (ICD K30) je Altersklasse im Jahr 2017 (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt (2019) [2]).

Tab. 3.5: Reizmagen (ICD K30).

ICD-Code	K30
Behandlungsfälle Krankenhaus	1.872
Krankenhausverweildauer	3,3 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	6.121
Sterbefälle	3
Prävalenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	304*
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	22.373
Arbeitsunfähigkeitstage	111.616
Fälle stationärer Rehabilitation	23

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017);

* Daten der GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute 2015

Die Schwierigkeit in der Abschätzung von Inzidenz und Prävalenz des Reizmagens liegt im Fehlen von geeigneten Instrumenten wie standardisierten Fragebögen, die zuverlässig die Diagnose Reizmagen erfassen. Zwar liegen aus Deutschland vier Studien vor, in denen die Prävalenz von dyspeptischen Symptomen in verschiedenen Kollektiven erhoben wurde [3–7], es handelt sich hier aber ausnahmslos um Patienten mit nicht vordiagnostizierter Dyspepsie, d. h. hier sind auch Patienten eingeschlossen, die eine organisch bedingte Ursache ihrer Oberbauchbeschwerden (Ulkus, Refluxkrankheit etc.) hatten. Zudem galten in den Studien sehr unterschiedlich Kriterien für das Vorliegen einer Dyspepsie. Da eine strukturierte diagnostische Abklärung in keinem dieser Kollektive erfolgte, kann diesen Studien eine verlässliche Abschätzung des Anteils der Patienten mit funktioneller Dyspepsie nicht entnommen werden. Für eine wissenschaftlich fundierte Analyse müssen die Definitionen der Rom-Klassifikationen berücksichtigt werden [8].

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Die funktionelle Dyspepsie (ICD K30) ist keine zum Tode führende Erkrankung. Insofern sind Angaben zur Letalität [9] Ausdruck einer Koinzidenz.

In Bezug auf die Arbeitsunfähigkeit ist das verfügbare Datenmaterial ebenfalls nicht ausreichend. Zwar sind für die funktionelle Dyspepsie (ICD K30) Daten des Bundesministeriums für Gesundheit verfügbar [10], jedoch dürften betroffene Patienten auch unter anderen ICD-10-Codes (z. B. Gastritis) verschlüsselt worden sein. Nach der genannten Statistik waren für das Jahr 2016 insgesamt 22.373 Fälle von Arbeitsunfähigkeit aufgrund einer funktionellen Dyspepsie zu verzeichnen, wobei der Anteil von Arbeitsunfähigkeitsfällen von Frauen ca. 56 % betrug.

Alle Fälle zusammen ergaben 111.616 Tage Arbeitsunfähigkeit mit einer durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeit pro Fall von 4,99 Tagen. Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund funktioneller Dyspepsie dürfte aber aufgrund der beschriebenen Herausforderungen bei der Kodierungspraxis erheblich unterschätzt worden sein, ohne dass dies durch Zahlen zu belegen ist.

Für das Jahr 2017 wurden 1.872 stationäre Fälle aufgrund einer funktionellen Dyspepsie in der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamts dokumentiert, wobei etwa die Hälfte dieser Fälle auf Personen über 50 Jahren zurückzuführen ist [2]. Abb. 3.13 verdeutlicht die Verteilung der stationären Fälle für das Jahr 2017 je Altersklasse. Hierbei muss von einer Unterschätzung ausgegangen werden, da es sich erstens um eine Ausschlussdiagnose handelt bei deren Kodierung zweitens (gegenüber anderen Diagnosen) mit Erlösabschlägen gerechnet werden muss. Über die Anzahl an Rentenzugänge, die aufgrund einer funktionellen Dyspepsie auftreten, liegen keine Daten vor.

Krankheitskosten

Eine valide Kostenschätzung ist aufgrund der o. g. Probleme für Deutschland nicht möglich. Alleine die hohe Prävalenz von 0,3% der Bevölkerung lassen detaillierte Untersuchungen der entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem und die Volkswirtschaft als Ganzes als überaus sinnvoll erscheinen. Folglich ist hier noch hoher Forschungsbedarf an Krankheitskostenstudien für Deutschland zu sehen.

Literatur

- [1] Health Risk Institute (HRI). GKV-Routinedatenanalyse (unveröffentlicht).
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff:08.02.2019.
- [3] Kurth T, Holtmann G, Neufang-Huber J, Gerken G, Diener H. Prevalence of unexplained upper abdominal symptoms in patients with migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2006;26(5):506-510. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.01076.
- [4] Schilling D, Messerer P, Ott MG, et al. Dyspepsia and Helicobacter pylori infection in employees of a large industry. Results of a prospective BASF Helicobacter pylori prevention campaign. *Med Klin (Munich)*. 2002;97(1):6-11.
- [5] Zober A, Schilling D, Ott MG, et al. Helicobacter pylori infection: prevalence and clinical relevance in a large company. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 1998;40(7):586-94.
- [6] Holtmann G, Goebell H, Talley NJ. Dyspepsia in consultants and non-consulters: prevalence, health-care seeking behaviour and risk factors. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1994;10(6):917-24.
- [7] Haag S, Andrews JM, Gapasin J, et al. A 13-nation population survey of upper gastrointestinal symptoms: prevalence of symptoms and socioeconomic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(6):722-9. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04564.x.
- [8] Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011.
- [9] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [10] Bundesministerium für Gesundheit Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 08.02.2019.

3.4 Zöliakie

3.4.1 Medizinische Übersicht

Andreas Stallmach

Definition

Die Zöliakie ist eine häufig auftretende (Prävalenz: ca. 0,8–1%), lebenslange Erkrankung. Sie ist Folge einer fehlgerichteten Immunantwort gegen Gluten und verwandten Proteinen, die in Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel und anderen Getreidesorten vorkommen. Die Immunreaktionen führen zu entzündlichen Veränderungen im Dünndarm und potenziell zu systemischen Komplikationen und anderen Autoimmunerkrankungen.

Pathogenese

Die Zöliakie ist eine Autoimmunerkrankung, die bei genetisch suzeptiblen Personen auftritt [1]. Charakteristisch für Zöliakiepatienten ist:

- die Auslösung der Erkrankung durch die alkohollösliche Fraktion der Weizenproteine Gluten/Gliadin
- die genetische Prädisposition mit Expression der HLA-Antigene DQ2 und/oder DQ8 (> 95% der Zöliakiepatienten)
- das Auftreten spezifischer Autoantikörper gegen das körpereigene Enzym Gewebs-transglutaminase („Tissue transglutaminase“, TG)

Mit der Nahrung werden normalerweise pro Tag ca. 10–20 g Gluten zugeführt, die unvollständig verdaut werden. Glutenfragmente werden in den Dünndarm aufgenommen, diese binden an HLA-DQ2/DQ8-Epitope auf antigenpräsentierenden Zellen. Die TG bewirkt durch die Deamidierung von Glutenresten eine verstärkte Immunogenität; es resultiert eine verbesserte Passfähigkeit der Peptide an die HLA-Epitope. Aus der Antigenpräsentation folgt eine proinflammatorische T-Zell-Antwort, die zur Entzün-

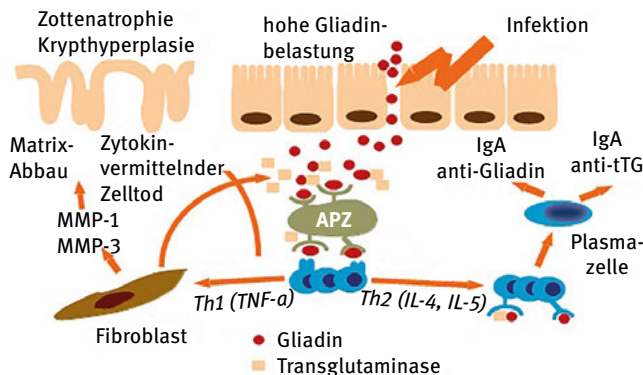


Abb. 3.14: Schematische Darstellung der Pathogenese der Zöliakie.

derung mit Zottenatrophie führt. Weiterhin werden auch B-Zellen stimuliert, die unter anderem IgA-TG-Antikörper produzieren (Abb. 3.14).

Da selbst eineiige Zwillinge in nur ca. 50 % konkordant für die Zöliakie sind, müssen noch andere, mutmaßlich Umweltfaktoren (z. B. Infektionen, Medikamente, Mikrobiota [2]) in der Pathogenese von Bedeutung sein.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das klinische Bild der Zöliakie kann sehr unterschiedlich sein, was die Definition typischer Symptome erschwert [3]. Aufgrund der unterschiedlichen Erscheinungsbilder – in diesem Zusammenhang wird auch vom „Chamäleon der Gastroenterologie“ gesprochen – wird die Diagnose einer Zöliakie häufig (zu) spät gestellt. Bei 70–80 % der Betroffenen ist die Erkrankung immer noch unerkannt. Insgesamt sind differenzialdiagnostische Überlegungen breit und eine Zöliakie ist häufig auszuschließen. Die klassische Zöliakie als Gluten-induzierte Enteropathie manifestiert sich als Malabsorption mit Gewichtsverlust, Steatorrhö und Eiweißmangelödemen beim Kleinkind. Heute hat sich das Erscheinungsbild der Zöliakie jedoch verändert; die meisten Betroffenen mit Zöliakie leiden unter abdominellen Beschwerden, wie Dyspepsie, Flatulenz oder Wechsel der Stuhlgewohnheiten mit Obstipation, oder extraintestinalen Symptomen, wie Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Depressionen. Gelegentlich sind aber auch nur laborchemische Veränderungen, z. B. Transaminasenerhöhungen oder eine Eisenmangelanämie die einzigen Indikatoren. Betroffene mit „subklinischer Zöliakie“, d. h. Betroffene mit Zöliakie-spezifischer Serologie und typischen histologischen Veränderungen, weisen auch bei sorgfältigen Untersuchungen nur sehr geringe Auffälligkeiten auf. Personen mit subklinischen Formen werden meist im Rahmen von Screeningprogrammen, bei der Testung Verwandter 1. Grades oder bei gezielter Suche nach möglichen Ursachen von Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus Typ I, Thyreoiditis, Autoimmunhepatitis, Dermatitis herpetiformis Duhring) identifiziert.

Wichtigste Maßnahme ist die Bestimmung von IgA-Transglutaminase-Antikörpern bei Verdacht auf eine Zöliakie und bei Personen mit potenzieller Zöliakie (z. B. Verwandte 1. Grades). Parallel erfolgt die Bestimmung des Gesamt-IgAs, da bis zu 5 % der Zöliakiepatienten einen IgA-Mangel haben. Bei positiven Antikörpern ist eine Endoskopie mit Quadrantenbiopsien aus der Pars descendes duodeni und ein bis zwei weitere Proben aus dem Bulbus (insgesamt mind. 4–6 Biopsien) durchzuführen. Es finden sich meist charakteristische Marsh-III-Läsionen bzw. seltener Marsh-II-Läsionen mit Kryptenhyperplasie, mehr als 25 intraepithelialen Lymphozyten (IEL)/100 Enterozyten bei fehlender Zottenatrophie [4]. Eine Marsh-I-Läsion (alleinige Vermehrung der IEL auf ≥ 25) reicht nicht aus (positiver Vorhersagewert um 15 %, Abb. 3.15).

Wichtig ist, dass keine glutenfreie Ernährung bereits vor serologischen Untersuchungen und Entnahme der Biopsien begonnen wurde.

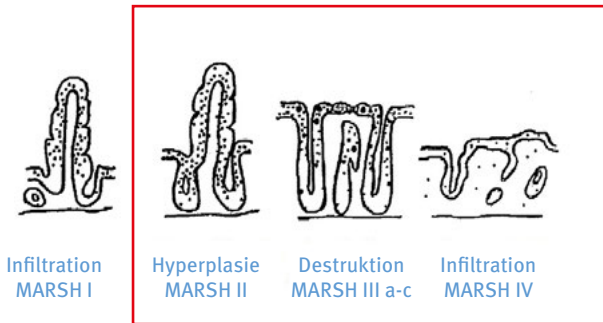


Abb. 3.15: Schematische Darstellung der histologischen Veränderungen nach Marsh/Oberhuber [5].

Die Zöliakie muss von anderen, durch glutenhaltige Getreide ausgelösten, entzündlichen Erkrankungen, der Weizen-Allergie und der Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizen(Gluten)-Hypersensitivität abgegrenzt werden [3].

Therapie

Zentral in der Therapie der Zöliakie ist die komplette lebenslange glutenfreie Diät (GFD); diese ist schwierig und nicht immer wirksam. Alternative, unterstützende pharmakologische Therapien werden dringend benötigt und sind derzeit in Entwicklung [6]. Therapieziele sind die Besserung der gastrointestinalen und extraintestinalen Beschwerden, die Risikoreduktion für einen Nährstoffmangel (z. B. Anämie, Osteopenie, bei Kindern vermindertes Wachstum und verzögerte Pubertät) und die Protektion vor Langzeitkomplikationen (insbesondere Malignomen). Ob asymptomatische Erwachsene mit Zöliakie von einer GFD profitieren, wird kontrovers diskutiert. Auf jeden Fall müssen diese über potenzielle negative Auswirkungen einer unbehandelten Zöliakie auf ihre Gesundheit aufgeklärt werden

Bei Auftreten bzw. Wiederauftreten von Symptomen nach einer GFD (Diarrhö, Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Müdigkeit) sollte an das Vorliegen einer Komplikation einer Zöliakie (refraktäre Zöliakie, Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL), ulzerative Jejunitis, Adenokarzinom des Dünndarms) gedacht werden [7].

Offene Fragen

- Prävention der Zöliakie bei Kindern von Zöliakiepatienten.
- Diät bei asymptomatischer Zöliakie.
- Therapeutische Alternativen für die glutenfreie Diät.
- Prädiktoren für Entwicklung von Malignomen, insbesondere dem Enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphom.
- Adäquate Therapie der refraktären Zöliakie Typ I und II.

Literatur

- [1] Schuppan D, Zimmer KP. Diagnostik und Therapie der Zöliakie. Deutsches Ärzteblatt international. 2013;110:835-46.
- [2] Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. Gastroenterology. 2016;151(4):670-83. doi:10.1053/j.gastro.2016.06.041.
- [3] Felber J, Aust D, Baas S, et al. S2k-Leitlinie Zöliakie. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG e. V.) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. Z Gastroenterol. 2014;52:711-43.
- [4] Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. European journal of gastroenterology & hepatology. 1999;11:1185-94.
- [5] Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T, Borchard F, Stolte M; Study Group of Gastroenterological Pathology of the German Society of Pathology. Empfehlungen zur Zöliakie/Sprue-Diagnostik. Arbeitsgemeinschaft für Gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Z Gastroenterol. 2001;39(2):157-66
- [6] Schuppan D. Zöliakie. Pathogenese, Klinik, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2016;59:827-35.
- [7] Schumann M, Daum S, Preiss JC, et al. Seltenen Erkrankungen auf der Spur – das Register für Refraktäre Sprue. Z Gastroenterol . 2015;53:136.

3.4.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Eine der aktuellsten Studien zur Prävalenz der Zöliakie in Deutschland stammt aus dem Jahr 2013. Mittels einer populationsbezogenen Erhebung im Raum Leutkirch (Allgäu) wurde mittels eines Antikörpertests und ggf. nachfolgender Dünndarmbiopsie eine Prävalenz von 1:270 an 2.157 erwachsenen Teilnehmern eruiert. Die Prävalenz für Männer war mit 1:518 niedriger als bei Frauen (1:224) [1]. In einer weiteren aktuellen Studie aus dem Jahr 2017 wurde die Prävalenz für Kinder mit Diabetes ermittelt. Bei diesen Diabetespatienten aus Deutschland und Österreich wurde eine Prävalenz von 3,2% ermittelt [2]. Zu deutlich höheren Werten kommen Henker et al. in einer Studie aus dem Jahr 2002, die ebenfalls auf der Basis eines Antikörpertests und ggf. nachfolgender Dünndarmbiopsie eine Prävalenz der asymptomatischen Zöliakie für Kinder von 1:500 und für Erwachsene von 1:540 berechnet [3]. Mustalahti et al. verglichen in ihrer 2010 publizierten Studie Daten von Erwachsenen aus dem Erhebungsjahr 1989–1990 mit Daten von Erwachsenen aus dem Erhebungsjahr 1999–2001 [4]. Aus dem Datensatz von 1990 konnten für Patienten mit einem IgA-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase (TTG) eine Prävalenz von 1,4% ermittelt werden. Mit einem aktuelleren Datensatz aus dem Jahr 2001 wurde für diese Gruppe eine Prävalenz von 0,5% ermittelt. Darüber hinaus wurde in einer bundesweiten Studie mit über

17.000 Kindern mittels Antikörpersuchtest eine Prävalenz der Zöliakie von 0,9 % erhoben. Hiervon waren 0,8 % der Kinder bis dato nicht diagnostiziert, wiesen aber geringere Körpergröße und -gewicht auf [5].

Die ermittelte Prävalenz in den vorliegenden Studien variiert. Da es sich bei den vorliegenden Stichproben meist um Studien mit wenigen tausend Teilnehmern handelt, kann eine unterschiedliche Zusammensetzungen der Stichproben die ermittelte Prävalenz beeinflussen. Durch aktuellere sowie populationsbasierte Inzidenz- und Prävalenzstudien könnte epidemiologische Kennzahlen der Zöliakie in Deutschland besser dokumentiert werden. Vor allem besteht Forschungsbedarf für den Graubereich zwischen wirklicher Zöliakie und anderen Formen der Glutenunverträglichkeit.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Die Zöliakie ist keine unmittelbar zum Tode führende Erkrankung. In Bezug auf die Arbeitsunfähigkeit sind für die Zöliakie (ICD K90.0) keine gesonderten Daten verfügbar. Lediglich für die Gesamtgruppe Intestinale Malabsorptionen (ICD K90) sind für das Jahr 2016 4.516 Fälle dokumentiert, wobei pro Fall eine durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit von 7,26 Tagen vorlag (Tab. 3.6) [6].

Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitsfälle für intestinale Malabsorptionen hat in den letzten Jahren zugenommen.

Auch für die Rentenzugänge lassen sich lediglich Daten für die Gesamtgruppe der intestinalen Malabsorptionen aus der Statistik des Rentenzugangs von der Deutschen Rentenversicherung Bund auswerten [7]. Hierbei wurden aufgrund von intestinalen Malabsorptionen im Jahr 2015 vier Rentenzugänge dokumentiert. Dabei hat sich die Anzahl der Rentenzugänge pro Jahr in den letzten Jahren kaum verändert. Für alle intestinalen Malabsorptionen werden nach Angaben des statistischen Bundesamts 4.168 stationäre Fälle für das Jahr 2017 dokumentiert, wobei 45 % dieser Fälle durch unter 20-jährige Personen verursacht wurde [8].

Tab. 3.6: Intestinale Malabsorptionen (ICD K90).

Behandlungsfälle Krankenhaus	4.168
Krankenhausverweildauer	4,8 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	20.139
Sterbefälle	28
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	4.516
Arbeitsunfähigkeitstage	7,26
Fälle stationärer Rehabilitation	387
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	4
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	59,50 Jahre (m) 49,00 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017)

Krankheitskosten

Anhand der durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnten keine geeigneten Krankheitskostenstudien für die Zöliakie identifiziert werden. Auch das statistische Bundesamt gibt keine Krankheitskostenberechnung für diese Erkrankung an. Folglich besteht hier noch Forschungsbedarf an gesundheitsökonomischen Studien für Deutschland.

Literatur

- [1] Kratzer W, Kibele M, Akinli A, et al. Prevalence of celiac disease in Germany: a prospective follow-up study. *World journal of gastroenterology*. 2013;19:2612-20.
- [2] Craig ME, Prinz N, Boyle C. Prevalence of celiac disease in 52.721 youth with Type 1 Diabetes: International comparison across three continents. *Diabetes Care*. 2017;40:1034-40.
- [3] Henker J, Losel A, Conrad K, Hirsch T, Leupold W. Prevalence of asymptomatic coeliac disease in children and adults in the Dresden region of Germany. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2002;127:1511-5.
- [4] Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Annals of medicine*. 2010;42:587-95.
- [5] Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, et al. Zöliakieprävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2015;112:553-60.
- [6] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [7] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.
- [8] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 08.02.2019.

4 Unterer Gastrointestinaltrakt

Axel Dignaß

Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltrakts betreffen im Wesentlichen Krankheiten des Dickdarms einschließlich des Rektums und der Analregion sowie des Ileums. Die wichtigsten Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltrakts sind die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die mikroskopischen Colitiden, die Divertikelkrankheit einschließlich der Divertikulitis, das Reizdarmsyndrom sowie die chronische Obstipation und die chronische Diarrhö. Weitere sehr relevante Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltrakts sind das kolorektale Karzinom, das Analkarzinom, intestinale Lymphome und neuroendokrine Neoplasien des Dünndarms, die bei den malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts abgehandelt werden. Auch die Infektionen des unteren Gastrointestinaltrakts haben sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich eine ganz wesentliche Bedeutung. Insbesondere die antibiotikaassoziierten Darmentzündungen, wie die Infektion mit *Clostridium difficile*, aber auch weitere bakterielle und virale Darminfektionen sind von erheblicher medizinischer und volkswirtschaftlicher Relevanz. Diese Erkrankungen werden im Kapitel der gastrointestinalen Infektionen abgehandelt.

Die Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltrakts stellen sehr häufige und wichtige klinische Probleme dar. Die Patienten leiden u. a. unter prolongierten Durchfällen mit oder ohne Blutung, unter Obstipation, Abdominalschmerzen, Tenesmen, anorektalen Schmerzen und Gewichtsverlust. Die Genese dieser Erkrankungen ist multifaktoriell und im Einzelnen häufiger noch nicht vollständig aufgeklärt. So steht z. B. bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bis heute keine kausale Therapie zur Verfügung, sondern lediglich eine symptomatische Behandlung der Folgen dieser Erkrankungen. Neben kausalen, symptomatischen und auch supportiven Therapien spielen in bestimmten Situationen auch chirurgische Interventionen eine wesentliche therapeutische Rolle. Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und das Reizdarmsyndrom werden in den nachfolgenden Abschnitten ausführlicher charakterisiert.

4.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

4.1.1 Medizinische Übersicht

Axel Dignaß

Definition

Der Begriff chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) umfasst verschiedene chronische Syndrome des unteren Gastrointestinaltrakts. Die zwei häufigsten Formen der CED sind die Colitis ulcerosa [1] und der Morbus Crohn [2]. Auch die Colitis inde-

terminata wird unter dem Begriff chronisch-entzündliche Darmerkrankungen subsummiert. Als Colitis indeterminata wird eine chronisch entzündliche Darmerkrankung beschrieben, die unter Berücksichtigung der typischen Diagnosekriterien der Koloskopie, Histologie und radiologischen Bildgebung keine eindeutige Trennung zwischen einer Colitis ulcerosa und einem Morbus Crohn ermöglicht. Hierbei handelt es sich um etwa 10 % aller Fälle mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ohne Berücksichtigung der Patienten mit mikroskopischer Colitis. Die mikroskopischen Darmentzündungen lymphozytäre und kollagene Colitis sowie deren Überlappungsformen zählen im weiteren Sinne auch zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Pathogenese

Die Auslöser der CED sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Neben einer genetischen Prädisposition sind noch nicht näher identifizierte Umweltfaktoren einschließlich des Mikrobioms an der Auslösung beteiligt. Es handelt sich nicht um klassische Erbkrankungen. Interessant erscheint, dass Rauchen eine eindeutige Assoziation zur Auslösung eines Morbus Crohn besitzt, und dass ungünstige Erkrankungsverläufe bei Morbus Crohn mit vermehrter Entwicklung von Fisteln, gehäuften Krankenhausaufenthalten und gehäuften Operationen signifikant häufiger bei Rauchern beobachtet werden, während bei der Colitis ulcerosa eine negative Assoziation zum Rauchen besteht. Interessant ist auch, dass eine Zunahme der CED mit verbesserter Hygiene und zunehmender Industrialisierung einhergeht. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind mit einer signifikant erhöhten Rate von kolorektalen Neoplasien vergesellschaftet, ebenso kommt es zu einem gehäuften Auftreten von extraintestinalen Symptomen wie Arthralgien, Hautveränderungen und auch der primär-sklerosierenden Cholangitis (PSC).

Verlauf

Die CED sind typischerweise durch einen schubweisen Verlauf gekennzeichnet, wobei sich akute Entzündungsphasen und Ruhephasen (Remission) abwechseln. Die Dauer der Phasen mit akuter Entzündung und der Remissionsphasen sind sehr variabel und ihr Auftreten und ihre Dauer können nicht vorhergesagt werden. Es existieren aber auch chronisch-aktive Verlaufsformen der CED, wo Remissionsphasen nahezu kaum erreicht werden und oligo-symptomatische Verlaufsformen, bei denen Perioden mit akuter Erkrankungsaktivität nur selten auftreten. Insbesondere Patienten mit chronisch-aktiven Verlaufsformen und schweren Verlaufsformen erfahren längere Hospitalisationsphasen und gehäufte operative Eingriffe und stehen nur eingeschränkt für eine berufliche Tätigkeit oder Ausbildung zur Verfügung.

Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata treten gehäuft in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter auf, sie können aber in jedem Alter vom Säuglingsalter bis auch bei über 80-Jährigen vorkommen. Die mikroskopischen

Darmentzündungen treten überwiegend in der sechsten Lebensdekade auf, werden aber auch in jüngeren und älteren Altersklassen beobachtet.

Die mikroskopischen Colitiden umfassen die kollagene Colitis und die lymphozytäre Colitis sowie Überlappungen beider Entitäten und sind typischerweise durch einen normalen makroskopischen Befund charakterisiert, während mikroskopisch typische Veränderungen nachweisbar sind. Bei den mikroskopischen Darmentzündungen werden auch keine relevant erhöhten Raten von kolorektalen Neoplasien beobachtet. In der Regel sind chirurgische Interventionen nicht notwendig. Dennoch können mikroskopische Darmentzündungen eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Lebensqualität betroffener Patienten bewirken. Die Symptome und die Behandlungsstrategien der beiden Subtypen von mikroskopischen Colitiden, der kollagenen Colitis und lymphozytären Colitis sind identisch, gelegentlich werden auch Überlappungen der beiden histologischen Subtypen beobachtet. Das Durchschnittsalter von Patienten mit mikroskopischer Colitis erstreckt sich vom 53. bis zum 69. Lebensjahr, es werden aber auch Patienten in jüngeren Alter einschließlich pädiatrischer Patienten und ältere Patienten beobachtet. Mikroskopische Colitiden scheinen häufiger bei Frauen aufzutreten als bei Männern, das Geschlechterverhältnis liegt in einzelnen Studien bei 3:1 bis 9:1 für die kollagene Colitis und 6:1 bis 1:1 für die lymphozytäre Colitis.

Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen können eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Lebensqualität betroffener Patienten bewirken, die Mortalität hat sich in den letzten 50 Jahren jedoch dramatisch reduziert, sodass die Lebenserwartung von Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sich kaum von Gesunden unterscheidet. Schwerwiegende Komplikationen wie das toxische Megakolon, Kolonperforationen, die sekundäre Entwicklung von kolorektalen Malignomen und Lymphomen werden beobachtet und können durch verbesserte antientzündliche Therapien und durch Überwachungsprogramme zur Früherkennung von intraepithelialen Neoplasien und kolorektalen Karzinomen verringert werden.

Trotz therapeutischer Fortschritte in der Früherkennung und der medikamentösen Therapie der CED sind chirurgische Interventionen einschließlich Teilresektionen des Darmes, Strikturoplastik und Fistelsanierungen sowie Proktokolektomien bei schwerwiegenden oder therapierefraktären Verlaufsformen einer CED häufiger notwendig. Kolektomien werden deutlich häufiger bei der Colitis ulcerosa als beim Morbus Crohn durchgeführt. Ein signifikanter Rückgang von Notfallkolektomien ist möglicherweise durch die Einführung einer intensivierten immunsuppressiven Therapie durch Calcineurininhibitoren und TNF α -Blockern bei fulminanten oder schwerstgradigen Verlaufsformen einer Colitis ulcerosa und Morbus Crohn erzielt worden.

Offene Fragen

- Die Ätiopathogenese der CED ist noch nicht geklärt. Es stehen daher keine kausalen, sondern nur symptomatische antientzündliche Therapien zur Verfügung.

- Die verfügbaren Therapiestrategien ermöglichen keine Heilung, sondern nur eine Symptomkontrolle, bis zu 30 % aller Patienten sprechen auch auf multiple Therapien nicht hinreichend an und haben einen chronisch-aktiven Erkrankungsverlauf.
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen stellen Präkanzerosen und Risikofaktoren für ein Dickdarmkarzinom und intestinale Lymphome dar. Weder die zugrundeliegenden Mechanismen noch abgesicherte Präventionsstrategien sind bis heute etabliert.
- Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kann es zur Ausheilung oder zur Vernarbung kommen. Eine therapeutische Strategie, die die Vernarbung (Fibrose), insbesondere bei Morbus Crohn, verhindert, steht noch nicht zur Verfügung.
- Ein erst vor kurzem entdeckter Pathogenesemechanismus bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Barriestörung der Schleimhaut. Therapieansätze, die auf dieser Erkenntnis basieren, wurden bisher noch nicht erfolgreich etabliert.

Literatur

- [1] Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2018 der DGVS. *Z Gastroenterol.* 2018;56(09):1087-169.
- [2] Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie–„Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z Gastroenterol.* 2014;52:1431-84.

4.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Im letzten Jahrhundert ist es zu einer signifikanten Zunahme von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gekommen, hierfür werden insbesondere die veränderte Hygiene und Umweltfaktoren als auslösende Faktoren angeschuldigt. Die geschätzten bzw. hochgerechneten Inzidenz- und Prävalenzraten für Deutschland liegen weltweit gesehen im mittleren Bereich [1,2].

Die alters- und geschlechtsstandardisierte Häufigkeit (Periodenprävalenz) chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) lag im Jahr 2010 bei 744 (95 % CI: 707–775) Fällen pro 100.000 Versicherter [3]. Die Colitis-ulcerosa-Prävalenz (412 pro 100.000) wurde höher als die Morbus-Crohn-Prävalenz (322 pro 100.000) geschätzt. Während bei Morbus Crohn Frauen häufiger betroffen waren (Frauen/Männer-Ratio: 1,27), wurden bei Colitis ulcerosa keine signifikanten Unterschiede identifiziert. Auf Grundlage ihrer Schätzungen gehen die Autoren davon aus, dass in 2010 608.090 Per-

sonen an CED in Deutschland litten (Morbus Crohn: 263.511; Colitis ulcerosa: 336.770). Sie konnten darüber hinaus eine Steigerung um 42 % der CED-Prävalenz der aktiv behandelten Patienten zwischen 2001 und 2010 feststellen (von 344 pro 100.000 im Jahr 2001 auf 493 pro 100.000 im Jahr 2010).

Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute [4], zeigen eine Inzidenz der CED von 64 pro 100.000 Versicherte im Jahr 2015 und damit leicht niedriger als in den drei Jahren davor. Die Zahl der prävalenten Fälle stieg hingegen im Zeitraum von 2012–2015 um ca. 15 % an, von 618 auf 711 Fälle pro 100.000 Versicherte.

Aktuellere Daten stehen zu den stationären behandelten Fällen mit CED zur Verfügung. Im Jahr 2016 wurden insgesamt 26.733 Fälle mit Morbus Crohn (ICD K50) und 20.170 Fälle mit Colitis ulcerosa (ICD K51) verzeichnet [5]. Diese Zahlen sind in den vergangenen zehn Jahren kontinuierlich angestiegen. Betroffen sind besonders die Altersgruppen 15–30 Jahre und 45–55 Jahre. Darüber hinaus kann bei Colitis ulcerosa ein Peak in der Altersgruppe der 70- bis 80-Jährigen identifiziert werden (Abb. 4.1, Tab. 4.1).

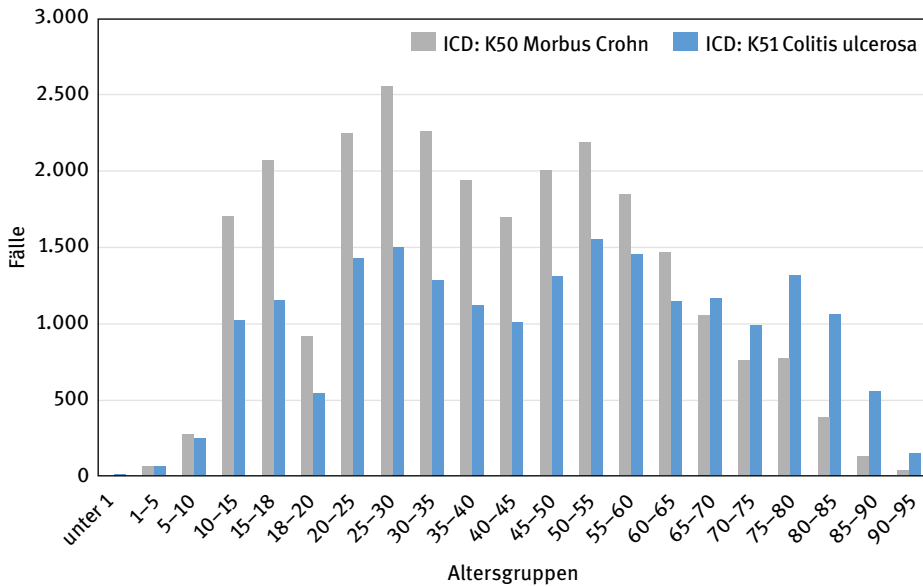


Abb. 4.1: Anzahl der stationären CED-Fälle 2017 nach Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [5]).

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Die Sterbefälle (Tab. 4.1) bedingt durch Morbus Crohn (281 in 2016) und Colitis ulcerosa (180 in 2016) liegen insgesamt auf einem niedrigen Niveau [6].

Die Anzahl von Arbeitsunfähigkeitstagen (AU-Tagen) ist dagegen relativ hoch und lag 2016 bei 49.674 AU-Fälle bei Morbus Crohn (54 % bei Frauen), die insgesamt 759.780 AU-Tage verursachten [7]. Die Zahl der durch Colitis ulcerosa bedingten AU-Fälle und Tage lag etwas niedriger bei 40.372 Fällen und 582.756 Tagen.

2015 waren 422 Rentenzugänge bei Morbus Crohn und 225 Fälle bei Colitis ulcerosa zu beobachten.

Krankheitskosten

Aufgrund des oft jahrelangen rezidivierenden Verlaufs von CED-Erkrankungen mit einer teilweise aufwendigen und kostenintensiven medizinischen Versorgung sind die Kosten erheblich. Dazu kommt, dass in den letzten Jahren zahlreiche neue Substanzen entwickelt oder bereits für die Therapie der CED zugelassen wurden [8].

Tab. 4.1: Morbus Crohn (ICD K50), Colitis ulcerosa (ICD K51).

ICD-Code	K50	K51
Behandlungsfälle Krankenhaus	26.353	20.086
Sterbefälle	281	180
Krankenhausverweildauer	7,3 Tage	7,7 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	193.467	154.868
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	64*	
Zahl der Betroffenen in Deutschland	584.300*	
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	49.674	40.372
Arbeitsunfähigkeitstage	759.780	582.756
Fälle stationärer Rehabilitation	2.623	2.056
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	422	225
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	45,71 Jahre (m) 46,51 Jahre (w)	49,98 Jahre (m) 47,04 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017);

* Daten der GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute 2015

In ihrer Studie aus 2008 verglichen Blumenstein et al. [9] die Arzneimittelkosten bei der ambulanten Behandlung von Patienten mit CED zwischen Arztpraxen und Krankenhäusern. Die durchschnittlichen jährlichen Kosten für die ambulante Arzneimittelversorgung wurden auf 1.826 € in Arztpraxen und 2.897 € in Krankenhäusern geschätzt. Hauptsächlicher Kostentreiber war der Einsatz von Biologika. Ohne den TNF-Blocker Infliximab reduzierten sich die durchschnittlichen jährlichen Kosten auf 827 € bzw. 1.091 € (Arztpraxen/Krankenhaus). Die Arzneimittel der Gruppe 5-Aminosalicylate verursachten in beiden Gruppen nur rund 37 % der Kosten.

Für die ambulante Versorgung an Universitätskliniken ermittelte eine Studie für eine Subgruppe von 272 CED-Patienten durchschnittlich jährliche Kosten in Höhe von 3.171 €, die ebenfalls zu einem hohen Prozentsatz (85 %) auf Arzneimittel zurückzuführen waren [10].

Blumenstein et al. zeigten, dass die Kosten für die stationäre Behandlung der Patienten in einem integrierten Versorgungsprojekt erheblich (um 41 %) gesenkt werden konnten [11].

Die Gruppen um Prenzler beschäftigten sich in ihrer Studie aus 2009 [12] und 2010 [13] jeweils mit den direkten Kosten der Versorgung von Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa [12]. Die Analyse ergab jährliche Kosten in Höhe von 3.767 € für Patienten mit Morbus Crohn. Rund 69 % davon waren Arzneimittelkosten, nur 21 % stationäre Behandlungskosten (Abb. 4.2). Fast die Hälfte (48 %) aller Patienten erhielten mindestens ein Immunsuppressivum und rund 8 % einen TNF-alpha-Inhibitor. Erwartungsgemäß stiegen der Ressourcenverbrauch und die Kosten mit zunehmendem Schweregrad deutlich an. Die Studie zu den Kosten der Colitis-ulcerosa-Patienten stellte durchschnittliche jährliche Kosten in Höhe von 2.478 € fest, die damit unter denen der Morbus-Crohn-Patienten lagen. In dieser Gruppe wurde ein noch höherer Anteil der Kosten durch Arzneimittel verursacht (74 %) (Abb. 4.2). Dabei entfielen insgesamt fast 30 % der gesamten Arzneimittelkosten auf die TNF-alpha-Inhibitoren [13].

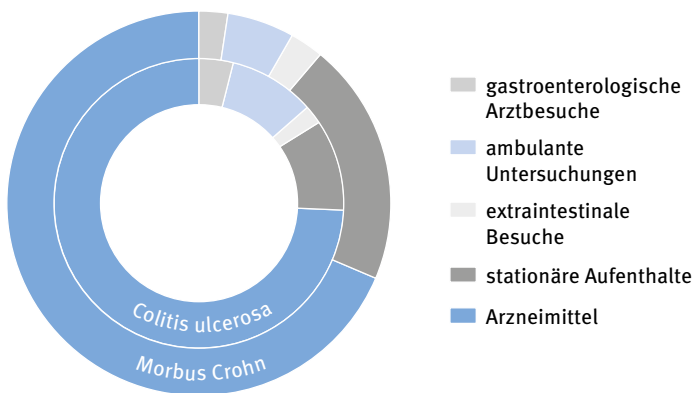


Abb. 4.2: Anteile der Leistungsbereich an den Gesamtkosten aus Sicht der GKV (eigene Darstellung in Anlehnung an Prenzler et al. [12,13]).

Auch die Studie von Stark et al. [14] bestätigte, dass der Kostentreiber bei der Behandlung der CED die Arzneimittel sind. In seiner Studie lag ihr Anteil bei 19 % für Morbus Crohn bzw. bzw. 30 % für Colitis ulcerosa.

Die oben genannten Zahlen zeigen, dass die Biologika nicht nur in Deutschland, sondern in allen Industrienationen die Gesundheitssysteme enorm belasten. Fast ein Drittel aller neuen Wirkstoffe sind heute Biologika, deren Umsatz 2017 ca. 10,9 Milliarden Euro betrug [8]. Durch das Auslaufen des Patentschutzes und die Einführung der Biosimilars in den letzten Jahren dürfte zukünftig eine Veränderung der Kosten zu erwarten sein. Neben den seit 2015 zugelassenen mittlerweile vier Infliximab-Biosimilars sind seit letztem Jahr bereits sieben Adalimumab-Biosimilars zugelassen, weitere ca. 20 Biosimilars sind in der Entwicklung. Kostenträger gehen von einer Reduktion von bis zu 30 % gegenüber den Originalpräparaten aus und haben ein nachvollziehbares Interesse, dass diese schnellstmöglich auf dem Markt platziert werden. Dabei müssen die inhärenten Risiken dieser Ersatzprodukte berücksichtigt und klare Regelungen zur Austauschbarkeit und Substitution der Biologika gefunden werden, um die Sicherheit der Patientenversorgung zu gewährleisten.

Literatur

- [1] Ng SC, Shi HY, Hamidi N. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;23:390.
- [2] Radon K, Windstetter D, Poluda AL, et al. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics*. 2007;120(2):354-61.
- [3] Hein R, Koster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49:1325-335.
- [4] Health Risk Institute (HRI). GKV-Routinedatenanalyse (unveröffentlicht).
- [5] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [6] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [7] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 09.02.2019.
- [8] Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J. *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin Heidelberg: Springer; 2017.
- [9] Blumenstein I, Bock H, Weber C, et al. Health care and cost of medication for inflammatory bowel disease in the Rhein-Main region, Germany: a multicenter, prospective, internet-based study. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14:53-60.
- [10] Ebinger M, Leidl R, Thomas S, et al. Cost of outpatient care in patients with inflammatory bowel disease in a German University Hospital. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2004;19:192-9.
- [11] Blumenstein I, Tacke W, Filmann N, et al. Integrated management of patients with chronic inflammatory bowel disease in the Rhine-Main region: results of the first integrated health-care project IBD in Germany. *Z Gastroenterol* . 2013;51:613-8.

- [12] Prenzler A, Mittendorf T, Conrad S, Schulenburg JM, Bokemeyer B. Costs of Crohn's disease in Germany from the perspective of the Statutory Health Insurance. *Z Gastroenterol.* 2009;47:659-66.
- [13] Prenzler A, Bokemeyer B, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg JM. Costs of ulcerative colitis within the German Statutory Health Insurance. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010;135:281-6.
- [14] Stark R, König HH, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics.* 2006;24:797-814.

4.2 Reizdarmsyndrom und chronische Obstipation

4.2.1 Medizinische Übersicht

Peter Layer, Viola Andresen

Reizdarmsyndrom (RDS) und chronische Obstipation zählen zu den häufigsten Gesundheitsstörungen in der Bevölkerung. Eine aktualisierte S3-Leitlinie der DGVS zum RDS wird derzeit abgeschlossen und 2019 publiziert werden.

4.2.1.1 Reizdarmsyndrom (RDS)

Definition

Das RDS ist definiert durch chronische abdominale Beschwerden und Stuhlunregelmäßigkeiten, welche die Lebensführung und Lebensqualität relevant kompromittieren, deren Ursache sich aber in der klinischen Praxis nicht nachweisen lässt. Charakteristisch sind variable Kombinationen aus Schmerzen, Blähungen, Obstipation und/oder Diarrhö; das dominante Stuhlgangverhalten bestimmt die Untergruppe, insbesondere das obstipations- bzw. diarrhöprädominante RDS (RDS-O, RDS-D). Die Prävalenz liegt, abhängig von der gewählten Definition, zwischen 4 % und über 10 % der Bevölkerung [1–3].

Pathogenese

Das RDS wird heute zwar besser verstanden; dennoch ist die genaue Pathogenese noch unklar. Offenbar wirken zentralnervöse und enterische Störungen sowie die „brain-gut-axis“ zusammen. Die Störung bezieht nicht nur den Dickdarm, sondern auch (oft sogar vorwiegend) den Dünndarm ein, weswegen heute die traditionelle Bezeichnung „Colon irritabile“ obsolet ist. Der enterischen Ebene scheint dabei eine Schlüsselrolle zuzukommen: wobei u. a. Störungen des Mikrobioms und der intestinalen Barrierefunktion sowie Aktivierungen des enterischen Immunsystems und des enterischen Nervensystems (ENS) nachgewiesen wurden. Intestinale Infektionen können bei bislang Darmgesunden in 20 % ein RDS verursachen und sind daher wichtige Auslöser [4–7].

Diagnostik

An ein RDS ist zu denken, wenn chronische, offenbar darmbezogene Beschwerden bestehen, die für ein RDS sprechen bzw. mit diesem vereinbar sind (s. Definition), die seit mindestens drei Monaten bestehen und deren Schwere die Lebensqualität relevant beeinträchtigt. Zur Diagnosestellung müssen dann Alarmzeichen und eine Reihe wesentlicher spezifischer, für die Symptomatik potenziell verantwortliche Differenzialdiagnosen aktiv ausgeschlossen werden. Hierzu wird eine obligate Basisdiagnostik (detaillierte Anamnese und körperliche Untersuchung, Basislabor, abdominaler Ultraschall sowie bei Frauen gynäkologische Untersuchung) und Ileokoloskopie fakultativ (d. h. individuell) ergänzt durch gezielte Tests zum Ausschluss naheliegender Differenzialdiagnosen (z. B. Laktoseintoleranz, bakterielle Fehlbesiedlung). Bei Diarrhö als Leitsymptom ist eine eingehende und sorgfältige Ergänzungsdiagnostik zwingend, ebenso bei schwerer oder progredienter Symptomatik.

Der überzeugende Ausschluss relevanter und/oder kausal behandelbarer Ursachen der Beschwerden nimmt vielen Patienten die Sorge vor einer bedrohlichen Erkrankung, begünstigt dadurch eine erfolgreiche Therapie und reduziert das kostenintensive „doctor hopping“. Essenziell ist dabei im weiteren Management der Erkrankung, das diagnostische Programm grundsätzlich nur einmal durchzuführen; nach Diagnosestellung soll keine Wiederholungsdiagnostik erfolgen, sofern keine neuen Aspekte auftauchen [2].

Therapie

Die Behandlung des RDS stützt sich auf eine möglichst sichere, nicht spekulative Diagnosestellung, verbunden mit Aufklärung und Beruhigung des Patienten über das Wesen und die benigne Natur der Störung. Zu den dann eingesetzten allgemeinen Behandlungsprinzipien zählen Empfehlungen zu „Life Style“ sowie psychologischen Aspekten. Dabei existieren zwar keine allgemeingültigen Vorgaben; zur Beseitigung möglicher Symptomtrigger (u. a. Bewegungs- oder Schlafmangel, andere Stressoren, definierte Nahrungsbestandteile) können aber spezifische Ernährungs- und Verhaltensempfehlungen gegeben werden.

Diese Allgemeinmaßnahmen müssen in der Regel durch eine symptomorientierte medikamentöse Behandlung ergänzt werden. Abhängig von den dominanten Symptomen werden u. a. verschiedene Spasmolytika (bei Schmerzen), Ballaststoffe und Laxanzien (bei Obstipation), Antidiarrhoika (bei Durchfall) sowie Probiotika (generell) eingesetzt; für selektierte Patienten können auch u. a. Antidepressiva, topische Antibiotika, serotoninerge Substanzen und Sekretagoga zum Einsatz kommen. Allerdings wurde nur bei wenigen Therapieansätzen in adäquaten randomisierten Studien eine Wirksamkeit überzeugend nachgewiesen. Weil das individuelle Ansprechen auf die Therapie nicht vorherzusehen ist, ist grundsätzlich jede Behandlung zunächst probatorisch und an Symptomlinderung und Verträglichkeit zu messen [8].

Offene Fragen

- **Definition:** Die vollständig subjektive Manifestation mit Fehlen objektiver Kriterien sowie die variable Symptomatik verhindern eine international akzeptierte, für den klinischen Alltag ebenso wie für Studien und in allen Gesundheitssystemen anwendbare Definition. Auch die im Rahmen des internationalen Rom-Prozesses in Abständen erarbeiteten Klassifikationen waren in der Praxis generell unbrauchbar; die Modifikationen veränderten dabei die gefundenen Prävalenzraten teilweise um das Drei- bis Vierfache.
- **Pathogenese:** Zu den weiterhin ungelösten Fragen zählen u. a.: Handelt es sich beim RDS um eine oder um verschiedene nosologische Entitäten mit unterschiedlicher Ätiologie, aber klinisch ähnlicher Manifestation; welche spezifische pathogenetische Bedeutung haben die Störungen des Mikrobioms, der Darmbarriere, des Immunsystems und des ENS?
- **Diagnosestellung:** Diese basiert, in Ermangelung einer klassischen „positiven“ Diagnosesicherung (z. B. anhand eines Biomarkers), nach wie vor auf der oben skizzierten aktiven (Ausschluss-)Differenzialdiagnostik, deren sinnvoller Umfang kontrovers bewertet wird.
- **Therapie:** Nahezu alle „typischen“ Therapien sind in ihrer Wirkung unverlässlich und dabei nur zum Teil evidenzbasiert. In den letzten Jahren haben manche nichtmedikamentöse Behandlungsverfahren wachsende Bedeutung erlangt (Beispiele: Ernährungstherapie, Sport, Hypnotherapie). Unverändert sind die meisten gesichert wirksamen medikamentösen Neuentwicklungen (speziell in Deutschland) entweder nicht fürs RDS zugelassen, nicht erstattungsfähig oder nicht verfügbar.

4.2.1.2 Chronische Obstipation

Definition

Obstipation wird heute primär über ein vielfältiges Symptomspektrum der mühsamen Stuhlentleerung definiert (u. a. starkes Pressen, harter Stuhl, unvollständige Entleerung), wobei eine niedrige Stuhlfrequenz dabei auch ein mögliches, aber nicht zwingend vorhandenes Symptom ist [11]. Die Abgrenzung zum RDS-O ist unscharf, Übergänge sind häufig. Die globale Prävalenz liegt um 15 %. Die Lebensqualität wird durchweg stärker beeinträchtigt als meist angenommen, bei Untergruppen sogar erheblich [9,1].

Pathogenese

Zu den typischen Pathomechanismen zählen Störungen des Darmtransits (z. B. funktionell, medikamentös, metabolisch strukturell-obstruktiv), der Darmsekretion (Folge: harter Stuhl), der rektalen Sensitivität (Folge: fehlender Defäkationsreiz) und der eigentlichen Defäkation – entweder der Koordination (funktionell) oder der Ana-

tomie (z. B. Rektozele). Die (oft refraktäre) Obstipation als typische Nebenwirkung einer chronischen Opioidanalgesie gewinnt wachsende praktische Bedeutung.

Diagnostisch sind daher mögliche Auslöser (z. B. Obstruktion, Medikamente) sowie mögliche Defäkationsstörungen abzuklären, um differenziert und effektiv behandeln zu können [10].

Therapie

Typischerweise wird nach einem Stufenschema behandelt: angefangen von Ballaststoffen prokinetischen und sekretagogischen Medikamenten; bei der Untergruppe der opioidinduzierten Obstipation spielen die peripheren Opioidantagonisten (PAMORA) eine zunehmende Rolle. Stuhlentleerungsstörungen können durch Defäkationshilfen (Suppositorien), Biofeedback (bei funktioneller Störung) und ggf. chirurgisch (bei struktureller Störung) behandelt werden [11].

Offene Fragen

- Bei der Mehrzahl der Betroffenen ist der individuelle Pathomechanismus unverständlich.
- Die Abgrenzung zum RDS-O ist willkürlich und meist nicht objektiv möglich; es ist unklar und kontrovers, ob überhaupt ein prinzipieller Unterschied besteht oder ob es sich um symptomatische Varianten derselben Störung handelt.
- Im Übrigen sind dieselben Fragen relevant wie beim RDS.

Literatur

- [1] Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- [2] Layer P, Andresen V, Pehl C, et al. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol*. 2011;49:237-93.
- [3] National Institute for Health and Clinical Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/chapter/1-Recommendations>. Zugriff: 26.06.2019
- [4] Andresen V, Lowe B, Broicher W, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) after infection with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O104:H4: A cohort study with prospective follow-up. *United European gastroenterology journal*. 2016;4(1):121-31.
- [5] Buhner S, Li Q, Vignali S, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1425-34.
- [6] Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146:1500-12.
- [7] Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136:1979-88.

- [8] Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1149-72.e2.
- [9] Andresen V, Enck P, Frieling T, et al. S2k-Leitlinie chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol*. 2013;51:651-72.
- [10] Soares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106:1582-91.
- [11] Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25:599-608.

4.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das bei diesen Störungen nicht lösbare Grundproblem ist, dass es nach wie vor keinen objektivierbaren (Bio-)Marker für die Sicherung bzw. den Ausschluss der Diagnose gibt, sondern dass die Diagnose von der zugrunde gelegten Definition und den sich daraus ergebenden Kriterien abhängt. Abhängig von der gewählten Definition liegt die Prävalenz zwischen 4 % und über 10 % der Bevölkerung [1–3]

Der Übergang von Rom II auf Rom III in 2006 (mit weichen Kriterien) hat dabei zu einem starken Anstieg der Prävalenz geführt. So fanden Gulewitsch et al. in einer 2011 unter Studenten durchgeführten Studie [4] eine RDS-Prävalenz von 19,4 %, wobei signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen der Prävalenz bei Männern (15,2 %) und Frauen (21,0 %) festgestellt werden konnte. In einer von Althaus et al. [5] 2016 publizierten prospektiven Kohortenstudie, der ebenfalls die ROM-III-Kriterien zugrunde lagen, konnte bei 401 (16,6 %) Teilnehmern ein RDS nachgewiesen werden.

Die Einführung der wieder strengeren Rom-IV-Kriterien im Jahr 2016 wird die Prävalenz voraussichtlich wieder deutlich senken, ohne dass hierfür bisher eine Datengrundlage in Deutschland existiert.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines RDS konnten Geschlecht weiblich, vorherige Diarrhö, Krankheitsangst, subjektive Krankheitslast, Anfälligkeit für stressbedingte Diarrhö [6] aber auch gastrointestinale Infektionen [7] identifiziert werden.

Eine durch die DGVS beauftragte GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute zeigte, dass [8] die Inzidenz der beiden Erkrankungsbilder Reizdarm und chronische Obstipation in den Jahren 2012–2015 zwischen 810 und 965 Fällen pro 100.000 Versicherte (816 pro 100.000 in 2015) lag. Die Zahl der prävalenten Fälle folgt einem steigenden Trend im Analysezeitraum (2012–2015). Konnten in 2012 rund 1.900 Fälle pro 100.000 Versicherte identifiziert werden, so lag die Prävalenz im Jahr 2015 bereits bei 2.302 pro 100.000 Versicherte (Tab. 4.2).

Im stationären Bereich wurden im Jahr 2017 5.969 Fälle mit einem „Reizdarmsyndrom“ (ICD K58) durch das Statistische Bundesamt registriert (Tab. 4.2) [9]. Ins-

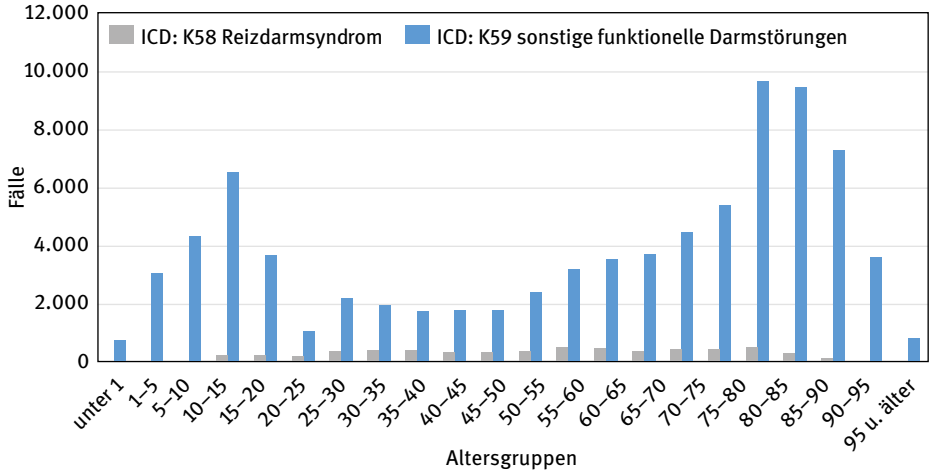


Abb. 4.3: Anzahl der stationären Fälle 2017 nach Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [9]).

gesamt 82.760 Fälle mit „sonstigen funktionellen Darmstörungen“ (ICD K59) sind für 2017 dokumentiert, wohingegen die Fallzahl in 2005 bei 41.953 lag. Damit ist ein klar ansteigender Trend der Fallzahlen zu erkennen. Darüber hinaus existieren altersspezifische Unterschiede (Abb. 4.3).

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Insgesamt wurden in Deutschland im Jahr 2016 lediglich sieben Todesfälle bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (ICD K58) und 198 Todesfälle bei Patienten mit „sonstigen funktionellen Darmstörungen“ (ICD K59) [10] registriert (Tab. 4.2)

Die Zahl der durch das RDS verursachten Arbeitsunfähigkeitsfälle (AU) zeigt ein stetiges Wachstum seit 2011, insbesondere bei Frauen [11]. Gab es in 2011 lediglich rund 16.000 Fälle, so stieg die Zahl bis 2016 auf über 21.000 an (Frauen; ICD K58) (Abb. 4.4). Obwohl gleichzeitig die Anzahl der AU-Tage pro Fall für beide Geschlechter leicht gesunken ist (2011: 6,13 Tage; 2014: 5,83 Tage), ergibt sich auch bei der Gesamtzahl von AU-Tagen im Zusammenhang mit RDS ein Wachstum von 166.564 auf 187.216 Tage (ICD K58).

Die Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der gesetzlichen Rentenversicherung sind insgesamt von keiner großen Relevanz. Im Jahr 2014 waren es lediglich 15 Zugänge aufgrund eines Reizdarmsyndroms (ICD K58) und 19 Zugänge aufgrund einer sonstigen funktionellen Darmstörung (ICD K59) [12].

Tab. 4.2: Reizdarmsyndroms (ICD K58) und sonstige funktionelle Darmstörungen (ICD K59).

ICD-Code	K58	K59
Behandlungsfälle Krankenhaus	5.969	82.760
Krankenhausverweildauer	4,2 Tage	3,4 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	25.201	284.682
Sterbefälle	7	198
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner*	816*	
Zahl der Betroffenen in Deutschland*	1.855.872*	
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	35.092	39.895
Arbeitsunfähigkeitstage	239.523	210.178
Fälle stationäre Rehabilitation	337	381
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	15	19
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	49,00 (m) 51,00 (w)	49,80 (m) 51,25 (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); *Daten der GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute 2015 für ICD K58, K59.0, K59.1.

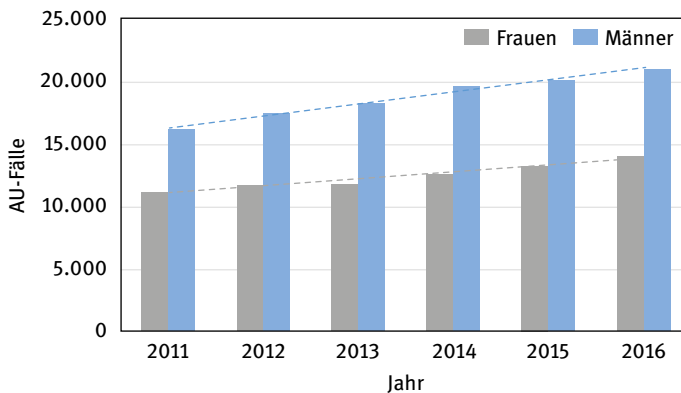


Abb. 4.4: Anzahl der AU-Tage aufgrund des Reizdarmsyndroms nach Geschlecht 2011–2016 (eigene Darstellung in Anlehnung an das Bundesministerium für Gesundheit [11]).

Krankheitskosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte nur eine einzige deutsche Krankheitskostenstudie zum Thema identifiziert werden, die zudem relativ alt ist. Müller-Lissner et al. [13] analysieren in ihrer Studie aus dem Jahr 2002 die Kosten des

RDS aus der Perspektive der GKV. In dieser Studie betragen die direkten Kosten für RDS pro Jahr 791,48 €. Davon wurden ca. 25 % durch ambulante Arztbesuche, 50 % durch Medikamente und 25 % durch stationäre Aufenthalte verursacht. Muller-Lissner et al. [13] schätzen die Gesamtkosten inklusive indirekter Kosten für RDS pro Jahr auf 994,97 €. Im Durchschnitt hatte jeder Patient neun ambulante Arztbesuche im Jahr.

Obwohl diese Kosten durchaus relevant erscheinen, konnten keine weiteren Datenquellen, zum Beispiel eine Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamts, identifiziert werden.

Literatur

- [1] Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- [2] Layer P, Andresen V, Pehl C, et al. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)1. *Z Gastroenterol*. 2011;49:237-93.
- [3] National Institute for Health and Clinical Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. 2008.
- [4] Gulewitsch MD, Enck P, Hautzinger M, Schlarb AA. Irritable bowel syndrome symptoms among German students: prevalence, characteristics, and associations to somatic complaints, sleep, quality of life, and childhood abdominal pain. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011;23:311-6.
- [5] Althaus A, Broicher W, Wittkamp P, et al. Determinants and frequency of irritable bowel syndrome in a German sample. *Z Gastroenterol*. 2016;54:217-25.
- [6] Lowe B, Lohse A, Andresen V, et al. The development of irritable bowel syndrome: a prospective community-based cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111:1320-9.
- [7] Donnachie E, Schneider A, Mehring M, Enck P. Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data. *Gut*. 2018;67:1078-86.
- [8] Health Risk Institute (HRI). GKV-Routinedatenanalyse (unveröffentlicht).
- [9] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019
- [10] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [11] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 09.02.2019.
- [12] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [13] Muller-Lissner SA, Pirk O. Irritable bowel syndrome in Germany. A cost of illness study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14:1325-29.

4.3 Divertikelkrankheit

4.3.1 Medizinische Übersicht

Ludger Leifeld, Wolfgang Kruis

Divertikel des Dickdarms gehören in den Industrieländern zu den häufigsten gutartigen Veränderungen des Gastrointestinaltrakts. Auch wenn die Divertikulose zunehmend bei Jüngeren beobachtet wird, bleibt sie altersabhängig mit Zunahme im höheren Alter, ca. 30 % der 60-Jährigen sind betroffen und 65 % der 85-Jährigen.

Definition

Es handelt sich um Hernierungen der Mukosa und Submukosa durch Muskellücken an Durchtrittstellen von Arteriolen durch die Darmwand in das Perikolon („Pseudodivertikel“). Ganz überwiegend ist das Sigma betroffen, nur in 15 % auch das rechte Hemikolon, anders in Asien, mit dort vermehrt rechtsseitigem Befall.

Pathogenese

Die Genese der Divertikulose ist multifaktoriell und schließt genetische Faktoren und Veränderungen des Bindegewebes sowie der Motilität mit einer Hochdruckzone im Sigma ein.

Verlauf

Die Divertikulose bleibt in den meisten Fällen asymptomatisch, bis zu 30 % entwickeln aber eine unkomplizierte Divertikelkrankheit mit Symptomen wie Beschwerden im linken Unterbauch oder auch seltener eine komplizierte Divertikelkrankheit mit Abszessen als Folge einer Divertikulitis, einer (gefürchteten) Perforation oder auch einer Divertikelblutung. Zu unterscheiden ist dabei die akute Divertikulitis, deren wichtigsten Komplikationen der Abszess und die Perforation sind, von der chronischen Divertikulitis, die zur Stenose bis zum Konglomerat führen kann oder zur Fistelbildung beispielsweise in den Urogenitaltrakt.

Diagnostik

Aufgrund der hohen Bedeutung der Divertikelkrankheit hat die DGVS gemeinsam mit der DGAV und anderen Fachgesellschaften eine Leitlinie entwickelt und hierin eine Klassifikation (CDD) erarbeitet, die die Verläufe systematisiert [1]. Eine exakte Untersuchung ist erforderlich, um die Patienten adäquat zu diagnostizieren und zu therapieren, zumal zahlreiche Differenzialdiagnosen zu beachten sind. Der Verdacht auf eine Divertikulitis wird geäußert bei rasch zunehmenden Beschwerden im linken Unterbauch oder auch atypisch im Mittelbauch oder rechten Unterbauch, die häufiger eine Erleichterung nach der Defäkation aufweisen. Es können Veränderungen der

Stuhlgewohnheiten und Fieber auftreten. Klinisch kann eine lokale oder generalisierte Peritonitis auftreten, die an eine Perforation denken lassen muss. Laborchemisch finden sich Entzündungszeichen (Leukozyten, CRP). Anamnestisch sind Risikofaktoren, wie insbesondere die Immunsuppression und die Multimorbidität, zu erfassen. Die Diagnose darf nicht gestellt werden ohne eine Bildgebung durchzuführen, wie insbesondere die Darmsonographie oder die Computertomographie. Die Koloskopie dient lediglich dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten und wird in der Regel erst im Intervall nach Abklingen der Divertikulitis empfohlen.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem körperlichen Untersuchungsbefund, nach dem diagnostizierten Typ der Divertikelkrankheit entsprechend der CDD (Tab. 4.3) sowie nach dem Risikoprofil des Patienten.

- Prävention: Häufig wird die Divertikulose als Zufallsbefund einer Koloskopie diagnostiziert. Diesen Betroffenen ist eine Prävention zu empfehlen, um das Risiko der Entstehung der Divertikelkrankheit und von Komplikationen zu reduzieren. Insbesondere die Ernährung hat einen großen Einfluss. Aus zahlreichen großen prospektiven Studien kann der positive Effekt einer ballaststoffreichen, fleischarmen Diät als gesichert angesehen werden. Daneben ist körperliche Bewegung günstig, Fettleibigkeit hingegen ungünstig. Nicht-steroidale Antiphlogistika, Kortikoide, Opiate und Nikotin sollten gemieden werden.
- Akute unkomplizierte Divertikelkrankheit: Leichte Erkrankungen von Patienten ohne Risikoindikatoren und Multimorbidität können ambulant behandelt werden, wenn eine ausreichende ärztliche Kontrolle besteht. Es wird eine leichte Kost und körperliche Schonung angewandt. Antibiotika sind nicht notwendig und können den Verlauf nicht signifikant beeinflussen einschließlich eines fehlenden Einflusses auf das Eintreten einer Perforation. Sie werden allerdings bei Risikoindikatoren empfohlen, wie der Immunsuppression, der Niereninsuffizienz, der allergischen Prädisposition sowie der arteriellen Hypertonie, sowie natürlich bei schwer kranken Patienten mit Peritonismus oder einem Verdacht auf eine (drohende) Perforation.

Lokal nicht resorbierbare Antibiotika sind Gegenstand laufender Studien, die abgewartet werden müssen. Mesalazine kann wahrscheinlich zu weniger Schmerzen im akuten Schub führen, bei der Remissionserhaltung der rezidivierenden Divertikulitis ist es allerdings sicher unwirksam.

- Akute komplizierte Divertikelkrankheit: Die akute komplizierte Divertikulitis mit einem Abszess oder einer Perforation wird stationär behandelt mit intravenöser Flüssigkeitsgabe, Antibiotikatherapie sowie einer Schmerztherapie, möglichst unter Meidung von NSAR und Opioiden. Antibiotisch sollten Anaerobier und gramnegative Keime abgedeckt sein, beispielsweise mit Breitspektrumpenicillinen, wie Piperacillin/Tazobactam, Ampicillin/Sulbactam und Mezlocillin, oder

Cephalosporine der II. und III. Generation sowie Gyrasehemmer wie Moxifloxacin. Dringend zu empfehlen ist die Kombination mit Metronidazol, um eine ausreichende Wirksamkeit gegen Anaerobier zu erreichen. Eine anfängliche Nulldiät ist nicht zwingend, kann aber Schmerzen mindern. Makroabszesse werden nach Möglichkeit drainiert, um im Intervall eine Operation durchzuführen, Perforationen bedürfen einer Notfalloperation.

Tab. 4.3: Klassifikation der Divertikulitis/Divertikelkrankheit; Classification of diverticular disease – CDD.

Typ	Symptomatik	
Typ 0	Asymptomatische Divertikulose	
		Zufallsbefund; asymptomatisch keine Krankheit
Typ 1	Akute unkomplizierte Divertikelkrankheit/Divertikulitis	
Typ 1a	Divertikulitis/Divertikelkrankheit ohne Umgebungsreaktion	auf die Divertikel beziehbare Symptome Entzündungszeichen (Labor): optional typische Schnittbildgebung
Typ 1b	Divertikulitis mit phlegmonöser Umgebungsreaktion	Entzündungszeichen (Labor): obligat Schnittbildgebung: phlegmonöse Divertikulitis
Typ 2	Akute komplizierte Divertikulitis wie 1b, zusätzlich:	
Typ 2a	Mikroabszess	gedeckte Perforation, kleiner Abszess, ($\leq 1\text{cm}$); minimale parakolische Luft
Typ 2b	Makroabszess	para- oder mesokolischer Abszess ($> 1\text{cm}$)
Typ 2c	freie Perforation	freie Perforation, freie Luft/Flüssigkeit generalisierte Peritonitis
Typ 2c1	eitrige Peritonitis	
Typ 2c2	fäkale Peritonitis	
Typ 3	Chronische Divertikelkrankheit Rezidivierende oder anhaltende symptomatische Divertikelkrankheit	
Typ 3a	Symptomatische unkomplizierte Divertikelkrankheit (SUDD)	typische Klinik Entzündungszeichen (Labor): optional
Typ 3b	Rezidivierende Divertikulitis ohne Komplikationen	Entzündungszeichen (Labor) vorhanden Schnittbildgebung: typisch
Typ 3c	Rezidivierende Divertikulitis mit Komplikationen	Nachweis von Stenosen, Fisteln, Konglomerat
Typ 4	Divertikelblutung	Nachweis der Blutungsquelle

- Sekundärprophylaxe: Derzeit gibt es für den therapeutischen Nutzen einer medikamentösen Sekundärprophylaxe keine ausreichenden Belege, die über die Empfehlungen der Primärprophylaxe hinausgehen. Mesalazin ist unwirksam.
- Rezidivierende Divertikulitis ohne Komplikationen: Der Schub einer rezidivierenden Divertikulitis wird analog zum ersten Schub therapiert. Zu beachten ist, dass die Wahrscheinlichkeit einer Perforation von Schub zu Schub geringer wird, es wird nicht mehr wie früher zur Operation nach dem zweiten Schub empfohlen. Die Operationsindikation erfolgt individuell.
- Rezidivierende Divertikulitis mit Komplikationen: Klinisch relevante Stenosen oder Fisteln des chronischen Verlaufs stellen eine Operationsindikation dar.

Literatur

- [1] Leifeld L, Germer CT, Böhm S, et al. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis. ZfG 2014;52:663-710.

4.3.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Auf der Grundlage von Kolonkontrastuntersuchungen und Obduktionen kommen Studien in westlichen Industrienationen für die Divertikelkrankheit auf Prävalenzen von ca. 13 % bei Personen unter 50 Jahren, ca. 30 % bei Personen zwischen 50 und 70 Jahren, ca. 50 % bei Personen zwischen 70 und 85 Jahren sowie ca. 66 % bei Personen älter als 85 Jahre [1–4].

Für die Divertikulitis nutzen Schildberg et al. [5] und Schnitzbauer et al. [6] die Daten des Statistischen Bundesamts in Deutschland. Demnach wurden in 2013 rund 127.000 Patienten wegen einer Divertikulitis des Darmes stationär behandelt (das entspricht ungefähr 125 Fällen pro 100.000 Einwohner). Die Geschlechterverteilung liegt bei 43 % (105 Fälle/100.000 Einwohner) männlichen und 57 % weiblichen Patienten (150 Fälle/100.000 Einwohner). Davon wurden ca. 18 % (24.000 Fälle) als komplizierte Divertikulitis mit Perforation oder Abszess klassifiziert.

Die Darstellung der Krankenhausfälle mit der Hauptdiagnose ICD K57 im Zeitverlauf, die die Divertikulitis des Darmes mit und ohne Perforation/Abszess einschließt, erlaubt weitere Einsichten in die Häufigkeit von symptomatischen Fällen (Abb. 4.5) [7]. Diese steigt seit 2000 an, wobei die Häufigkeit in den letzten Jahren nur geringfügig zugenommen hat.

Neben den eingangs erwähnten Studien, zeigen auch die Daten des Statistischen Bundesamts einen klaren Alterszusammenhang auf (Abb. 4.6), der sich über die letzten 15 Jahre als sehr stabil erwies.

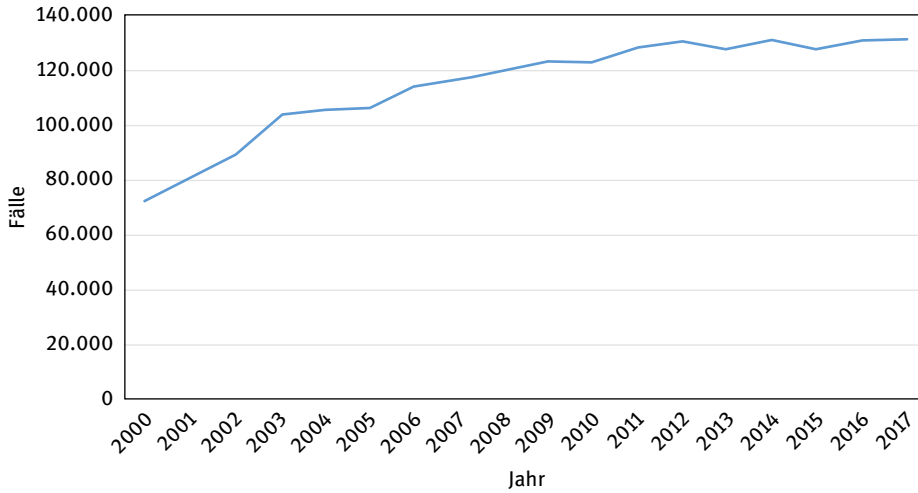


Abb. 4.5: Zahl der Krankenhausfälle mit Hauptdiagnose K57 2000–2017 (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [7]).

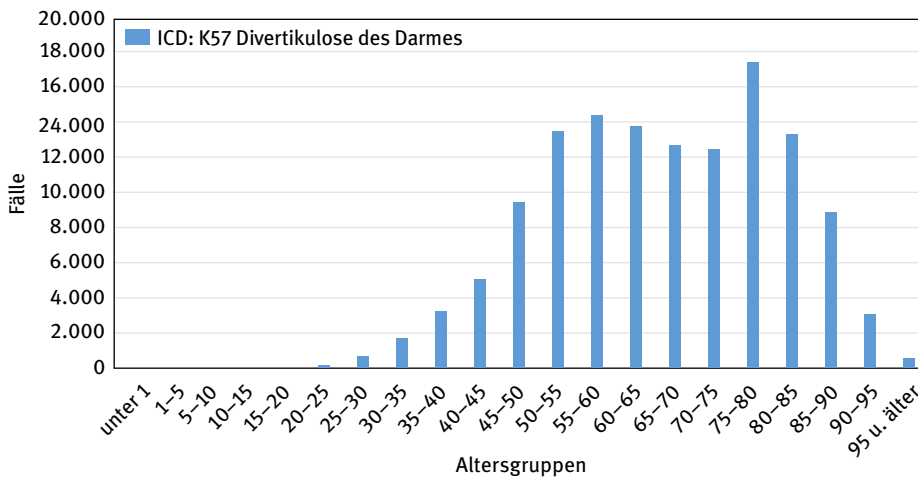


Abb. 4.6: Anzahl der stationären Fälle 2016 mit Hauptdiagnose K57 nach Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [7]).

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Insgesamt wurden in Deutschland im Jahr 2016 1.216 Todesfälle bei Patienten mit Divertikulitis (ICD K57) [8] registriert (Tab. 4.4).

Tab. 4.4: Divertikulose des Darmes (ICD K57).

ICD-Code	K57
Behandlungsfälle Krankenhaus	130.985
Sterbefälle	1.216
Krankenhausverweildauer	7,7 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	1.005.305
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	–
Zahl der Betroffenen in Deutschland	–
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	90.170
Arbeitsunfähigkeitstage	1.186.237
Fälle stationäre Rehabilitation	2.831
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	59
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	53,83 (m) 53,63 (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017)

Die Zahl der durch die Divertikelkrankheit verursachten Arbeitsunfähigkeitsfälle (AU) ist durch ein stetiges Wachstum seit 2011 geprägt [9]. Gab es in 2011 lediglich rund 64.239 Fälle, so stieg die Zahl bis 2016 auf 90.170 an (ICD K57). Dieser Trend ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu beobachten (Abb. 4.7). In derselben Zeit sind dabei die Tage pro Fall leicht von rund 15 Tage auf rund 13 Tage gesunken. Ein Grund könnte darin liegen, dass sich die operative Therapie der Divertikulitis immer deutlicher Richtung konservativer Therapie verschoben hat.

Die Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der gesetzlichen Rentenversicherung sind insgesamt auf einem niedrigen Niveau. Im Jahr 2015 waren es lediglich 59 Zugänge aufgrund der Divertikelkrankheit (ICD K57) [10]. Die Anzahl der Patienten in Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen mit einer Divertikelkrankheit lag 2017 bei 2.831 Fällen. Diese Zahl ist in den letzten zehn Jahren kontinuierlich gesunken (2008 gab es noch 3.857 Fälle).

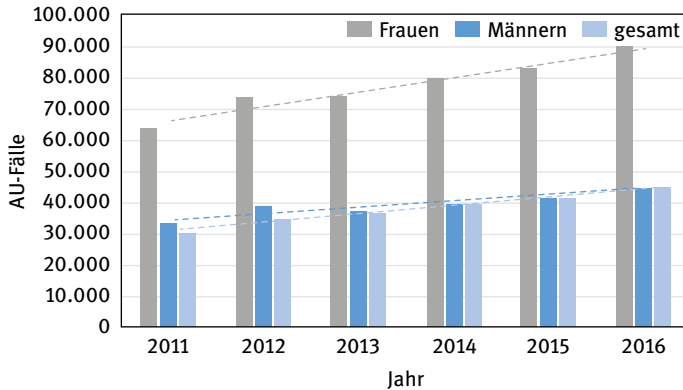


Abb. 4.7: Anzahl der AU-Tage aufgrund der Divertikelkrankheit nach Geschlecht 2011–2016 (eigene Darstellung in Anlehnung an das Bundesministerium für Gesundheit [9]).

Krankheitskosten

Wie im medizinischen Abschnitt dargestellt, hat es im Laufe der letzten Jahre eine deutliche Verschiebung der operativen Therapie hin zur konservativen Therapie gegeben. Kostenanalysen hierzu liegen leider nicht vor, allerdings kann erwartet werden, dass die direkten Behandlungskosten deutlich gesunken sind.

Eine Studie von Bachmann et al. [11] zeigte allerdings signifikante Kostenunterschiede für die stationäre Behandlung der komplizierten Divertikulitis. Sie legten dar, dass die Krankenhauskosten einer frühen (2–4 Tagen nach Indikationsstellung) elektiven Resektion um rund 9 % niedriger lagen als die Kosten einer späten elektiven Resektion (8.423 € gegenüber 9.296 € ($P < 0.001$)). Der Hauptkostentreiber war hierbei die intravenöse Behandlung mit Antibiotika.

Darüber hinaus konnten keine relevanten Kostenstudien für die Divertikelkrankheit für Deutschland identifiziert werden.

Literatur

- [1] Humes DJ. Changing epidemiology: does it increase our understanding? *Digestive diseases*. 2012;30:6-11.
- [2] Jun S, Stollman N. Epidemiology of diverticular disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2002;16:529-42.
- [3] Delvaux M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18(3):71-4.
- [4] Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S, Mathers JC, Bradburn M. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World journal of gastroenterology*. 2009;15:2479-88.
- [5] Schildberg CW, Schellerer V, Croner R, Oberlander H, Hohenberger W. Surgical indications for diverticulitis in Germany: are all operations justified? *Zentralblatt für Chirurgie*. 2015;140:585-90.
- [6] Schnitzbauer AA, Pieper D, Neugebauer EAM, Bechstein WO. Sigmoid colon diverticulitis: treatment modalities 2011-2013. *Der Chirurg*. 2016;87(8):688-94.

- [7] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [8] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [9] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 09.02.2019.
- [10] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 15.01.2019
- [11] Bachmann K, Krause G, Rawnaq T, et al. Impact of early or delayed elective resection in complicated diverticulitis. *World journal of gastroenterology*. 2011;17:5274-9.

5 Leber, Galle, Pankreas

Christian Trautwein

Unter pankreato-/hepatobiliären Erkrankungen werden Krankheiten der Leber, der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) und der Gallenwege zusammengefasst. Dazu gehören unter anderem die Fettleberhepatitis, Gallensteine und die fulminante Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Chronische Erkrankungen des pankreato-/hepatobiliären Systems stellen für die ambulante und stationäre Gastroenterologie eine große Herausforderung dar. Häufig werden die Erkrankungen im Frühstadium nicht erkannt, sodass zum Zeitpunkt der Diagnose bereits irreversible Organschäden vorliegen können. Diese führen zu deutlichen Einschränkungen der Lebenserwartung und der Lebensqualität der Patienten und ziehen zudem erhebliche ökonomische Kosten (direkt und indirekt durch Krankheitsausfall) für die Volkswirtschaft nach sich.

Aus dem Gebiet der pankreato-/hepatobiliären Erkrankungen konnten in den letzten 40 Jahren große Erfolge erzielt werden. Es gelang, die einzelnen Krankheiten molekular zu charakterisieren. Dies war die Grundlage, um für die Erkrankungen spezifische diagnostische Werkzeuge zu entwickeln und neue Therapieansätze in der Klinik zu etablieren. Die Deutsche Gastroenterologie war an dieser Entwicklung federführend beteiligt.

Der Grundstein für die Differenzierung der akuten und chronischen Lebererkrankungen wurde vor 40 Jahren gelegt. Damals konnte erstmals eine Kortisontherapie für eine Unterform der chronischen Hepatitis, der sogenannten Autoimmunhepatitis, etabliert werden. Parallel zu dieser Entwicklung wurden die ersten Viren entdeckt, die spezifisch die Leber befallen (Hepatitisviren). Dadurch konnte das Spektrum der akuten und chronischen Lebererkrankungen weiter aufgeschlüsselt werden. Heute beinhalten diese unter anderem die Virushepatitiden (Virushepatitis A–E), die alkoholische (ASH) und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), genetische Lebererkrankungen (exemplarisch: Hämochromatose, M. Wilson und Alpha-1-Antitrypsinmangel), die Autoimmunhepatitis inklusive Overlapsynndrome, sowie toxisch bedingte Lebererkrankungen (z. B. durch Medikamente oder Naturheilstoffe). Obwohl die Ursachen chronischer Lebererkrankungen sehr unterschiedlich sind, führen alle zum narbigen Umbau des Organs (Leberzirrhose). Die chronische Schädigung der Leber führt über die Zeit zum zunehmenden Verlust der Organfunktion, was zu spezifischen Komplikationen der Leberzirrhose führt. Bauchwasser und Krampfadern in der Speiseröhre sind typische Folgen. Bei der Therapie konnten in den letzten Jahren zwar wesentliche Fortschritte erzielt werden, auf Dauer allerdings stellt sich häufig die Frage einer Lebertransplantation.

Bei den gutartigen Erkrankungen des Gallengangsystems tritt das Gallensteinleiden in der Gallenblase und den Gallenwegen am häufigsten auf. Abhängig von der Lage der Steine und den damit einhergehenden Komplikationen existieren erfolgreiche Therapiekonzepte, die auf großen Studien basieren. Neben den Gallensteinen

spielen autoimmune Erkrankungen, die primär biliäre Cholangitis (PBC) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC) bei den Erkrankungen der Gallenwege eine wichtige Rolle.

Die akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) ist die häufigste und schwerste Form einer akuten Erkrankung in der Gastroenterologie. Sie wird in der Regel durch einen eingeklemmten Stein im gemeinsamen Ausführungsgang von Gallen- und Pankreasgang oder durch übermäßigen akuten Alkoholgenuss ausgelöst. Zusätzlich stellt chronischer Nikotingenuss einen wesentlichen Risikofaktor dar. Die schwere Form führt vielfach zum Tod. Demgegenüber wird die chronische Pankreatitis häufig durch kontinuierlichen Alkoholkonsum häufig in Kombination mit chronischem Nikotingenuss ausgelöst. Seltener Ursachen sind Ganganomalien (z. B. Pankreas divisum), Gallensteine oder spezifische Veränderungen (Mutationen) in Genen, die für die Verdauungsfunktion der Bauchspeicheldrüse von Bedeutung sind. Ähnlich wie bei der Leber führt die chronische Pankreatitis über die Zeit zur Vernarbung der Bauchspeicheldrüse und damit zum Verlust der Organfunktion. Störungen der Verdauungsfunktion und die Zuckererkrankung (Diabetes mellitus) sind die Folgen.

In den folgenden Kapiteln wird auf die wichtigsten pankreato-/hepatobiliären Erkrankungen eingegangen. Dabei werden der aktuelle Stand der wissenschaftlichen Forschung und der medizinischen Versorgung skizziert sowie die aktuellen epidemiologischen Zahlen mit ihren ökonomischen Implikationen zusammengefasst.

5.1 Fettleber

5.1.1 Medizinische Übersicht

Elke Roeb

Definition

Die nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) sind durch übermäßige hepatische Fettansammlungen gekennzeichnet, verbunden mit einer peripheren Insulinresistenz (IR) [1]. NAFLD werden histologisch durch eine Steatose in > 5 % der Hepatozyten definiert oder bildgebend durch eine Fettfraktion von mindestens 5,6 % in der Magnetresonanztomographie (¹H-MRS) bzw. in der quantitativen Magnetresonanztomographie (MRI) [2–4]. NAFLD decken ein breites Spektrum von Fettlebererkrankungen ab. Sie umfassen die einfache Steatose, Fibrose Grad 1–4, die Zirrhose und das hepatozelluläre Karzinom (HCC) [5,3,1]. Als fortgeschrittene Fettleberfibrose werden dabei die Fibrose Grad 3 und 4 zusammengefasst [4]. Morbidität und Mortalität hängen vom Grading und Staging der Leberschädigung ab. Um eine NAFLD von einer alkoholischen Fettleber oder Mischformen zu unterscheiden, kann ein täglicher Alkoholgrenzwert von 10 g bei der Frau und 20 g beim Mann angenommen werden [1]. Bei höheren täglichen Alkoholmengen kann eine alkoholische Fettleber nicht sicher ausgeschlossen werden [1,4].

Pathogenese

Der Anstieg von Lebensalter, Body Mass Index (insbesondere bei viszeraler Fettleibigkeit), täglicher Kalorienzufuhr und das Vorliegen eines Typ-2-Diabetes (bzw. einer Insulinresistenz) sind mit dem Auftreten von NAFLD assoziiert. Neben ethnischen Hintergrund und dem Geschlecht stellt der Bewegungsmangel einen von nutritiven Faktoren unabhängigen Risikofaktor dar [1,3,4]. NAFLD wird deshalb treffend als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms angesehen, kann aber (in wenigen Fällen) auch unabhängig davon auftreten. Morbidität und Mortalität von NAFLD werden vor allem durch kardiovaskuläre Erkrankungen determiniert (Tab. 5.1).

Tab. 5.1: Mortalität bei NAFLD.

	Leber	Herz-Kreislauf
Allgemeinbevölkerung	0,2 %	7,5 %
einfache Fettleber	0 %	8,6 %
NASH	1,6–6,8 %	12,6–36 %

Obwohl mehrere genetische Modifikatoren von NAFLD bisher identifiziert wurden, sind nur wenige davon robust validiert. Die am besten charakterisierte genetische Veränderung, die mittels genomweiter Assoziationsstudien identifiziert und in mehreren Kohorten und ethnischen Gruppen als Modifikator von NAFLD bestätigt wurde, liegt im PNPLA3-Gen, dem sogenannten Adiponutrin [6]. Vor kurzem wurde das TM6SF2-Gen als ein weiterer potenzieller genetischer Risikofaktor von NAFLD bestätigt [7].

Diagnostik

Ein Screening auf das Vorliegen einer NAFLD bei Erwachsenen kann zurzeit für die Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen werden. Für Risikogruppen können Untersuchungen auf das Vorliegen einer NAFLD und NAFLD-Fibrose allerdings durchgeführt werden [1] (Abb. 5.1).

Der transabdominelle Ultraschall sollte als primäre Bildgebung bei Patienten mit V. a. NAFLD eingesetzt werden [1,3]. Ein Ultraschall mit Steatosis hepatis erlaubt keinen Ausschluss einer Fettleberhepatitis und damit keine Unterscheidung zwischen nicht-alkoholischer Fettleber (NAFL) und der nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis (NASH). Die ultraschallbasierte Scherwellen-Elastographie kann zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose und Leberzirrhose bei NASH herangezogen werden [1]. Eine Unterscheidung zwischen Steatohepatitis und Fibrose ist mittels Elastographie ebenfalls nicht möglich. Die Elastographie kann deshalb für den Nachweis einer fortgeschrittenen Fibrose nur mit Einschränkung verwandt werden. Hierfür ist weiterhin eine Leberbiopsie als Goldstandard erforderlich [1,2]. In einer kürzlich publizierten Studie konnten mittels Whole-Exom-Sequencing genetische Assoziationen

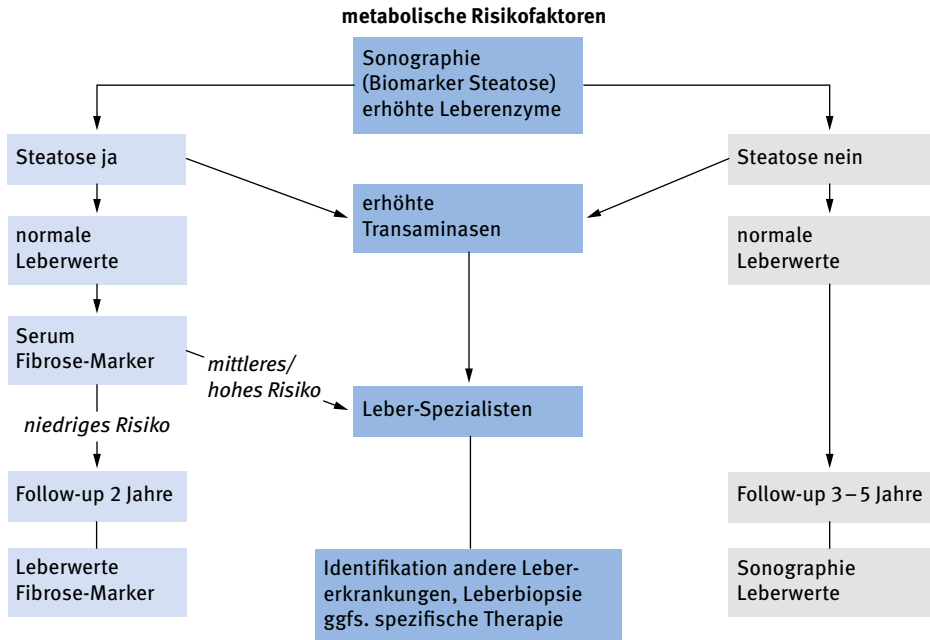


Abb. 5.1: Diagnostischer Algorithmus zur Differenzierung einer NAFLD nach [1–3].

zwischen PNPLA3 und TM6SF2 mit fortgeschrittener Fibrose an einer histologisch gesicherten NAFLD-Kohorte im Vergleich zu einer großen Populationskontrolle bestätigt werden [8]. Klinisch sinnvoll ist der Einsatz von Fibrosemarkern wie NFS oder FIB-4 zur Identifizierung von NAFLD-Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Grad-3- und -4-Fibrose [1,4,9].

Therapie

Die therapeutischen Optionen zur Behandlung von NAFLD sind derzeit vor allem auf Interventionen bei Ernährung und Lebensweise beschränkt [3,5,10,1]. Die wirksamste Behandlung besteht aus langsamer Gewichtsreduktion und intensiver Lebensstilmodifikation mit Steigerung der körperlichen Aktivität. Diese Ansätze führen nachweislich zur Verbesserung von Leberwerten und der Leberhistologie [11,12]. Bei Vorliegen einer NAFLD kann durch eine therapeutisch induzierte Reduktion der Insulinresistenz sowohl mit einer Verminderung kardiovaskulärer Endorganschäden als auch einem verlängerten Überleben gerechnet werden [1]. Durch Lebensstiländerungen, die bei Übergewicht auf moderater Gewichtsreduktion und bei allen Patienten auf einer Steigerung der körperlichen Aktivität beruhen, kann die Progression einer Insulinresistenz verhindert oder verzögert werden [11]. Eine indizierte Statintherapie

kann zulassungskonform bei Leberwerterhöhungen bis zum dreifachen des oberen Normwerts fortgesetzt werden [1].

Stoffwechselneutrale Blutdrucksenker (Antihypertensiva) sollten im Falle einer behandlungsbedürftigen Hypertonie bevorzugt eingesetzt werden – in erster Linie Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Bei manifestem Typ-2-Diabetes kann bis zum Stadium Child-Pugh A Metformin als orales Antidiabetikum der ersten Wahl auch bei erhöhten Transaminasen eingesetzt werden. Bei Einnahme von direkten oralen Antikoagulanzen sollten Anwendungsbeschränkungen bei erhöhten Leberwerten bzw. Gegenanzeigen bei Leberinsuffizienz beachtet werden [1,3,2].

Bisher gibt es noch keine für die Indikation NAFLD zugelassenen Medikamente [10,1,13]. Der Einsatz von sogenannten leberprotektiven Substanzen, z. B. UDCA, Silymarin oder Nahrungsergänzungsmitteln, z. B. Vitamin E, kann aufgrund der jetzigen Datenlage nicht empfohlen werden. Die beiden nach aktueller Studienlage am besten in Bezug auf NASH geprüften Substanzen sind Obeticholsäure und Elafibranor; Obeticholsäure verbessert eine Leberfibrose der betroffenen Patienten und Elafibranor das Blutzucker- und Lipidprofil [10]. Eine Übersicht zur aktuellen Studienlage der medikamentösen NASH-Therapie gibt [13].

Versagen bei schwerer Adipositas gewichtsreduzierende Diäten und eine Veränderung des Lebensstils, sollte eine bariatrische Operation in Erwägung gezogen werden [1]. Patienten mit NAFLD sollen zudem über die Risiken des Rauchens aufgeklärt werden und sie sollten weitgehend auf Alkoholkonsum verzichten. Patienten mit NASH-Zirrhose sollen eine strikte Alkoholkarenz einhalten. Mehrere Studien konnten zeigen, dass der Konsum von Kaffee hepato- und kardioprotektive Effekte aufweist [14]. Bei allen Patienten mit NAFLD sollen klinische, laborchemische sowie bildgebende Verlaufskontrollen alle 3–12 Monate durchgeführt werden, wobei Umfang und Intervall sich nach Anzahl und Ausprägung von Komorbiditäten sowie Ausprägung der Lebererkrankung richten sollten [1,3].

Offene Fragen

In der bisher größten biopsiebasierten NAFLD-Studie erhöhte das Vorhandensein von NASH das Risiko einer leberspezifischen Morbidität oder der Gesamtsterblichkeit nicht. Das Wissen über die Zeit bis zur Entwicklung einer schweren Lebererkrankung in Abhängigkeit des Fibrorestadiums kann für die individuelle Patientenberatung oder Entscheidungen im öffentlichen Gesundheitswesen nützlich sein [15]. Im Verlauf von 20 Jahren entwickelten 12 % der NAFLD-Patienten und 2,2 % der Kontrollen eine schwere Lebererkrankung [15].

Im Jahr 2015 wurden entsprechend einem amerikanischen Rechenmodell ca. 20 % der NAFLD-Fälle als NASH eingestuft [16]. Bis 2030 stieg der NASH-Anteil auf 27 %, was sowohl auf das Fortschreiten der Krankheit als auch auf eine alternde Bevölkerung zurückzuführen ist. Die Inzidenz von dekompensierter Zirrhose wird bis 2030 um 168 % auf 105.430 Fälle zunehmen, während die Inzidenz von HCC um 137 %

auf 12.240 Fälle ansteigen wird. Die Zahl der hepatologischen Todesfälle wird im Jahr 2030 um 178 % auf geschätzte 78.300 Todesfälle ansteigen. In den Jahren 2015 bis 2030 wird es voraussichtlich fast 800.000 Todesfälle infolge von Lebererkrankungen geben.

Die ökonomische Belastung durch NAFLD ist nicht gut untersucht. Ebenso ist unklar, warum nur einige NAFLD-Patienten eine NASH entwickeln. Hier muss insbesondere die Rolle von Serum-Adiponectin und seinem Rezeptor bei fortschreitenden Leberschäden auf dem Boden einer NASH geklärt werden [3]. In Bezug auf die Diagnostik fehlen valide Serummarker. Der Stellenwert der CK18-Messung für die nicht invasive Diagnostik einer NASH ist z. B. gegenwärtig noch nicht geklärt [1]. Es gibt Hinweise darauf, dass ein verändertes Mikrobiom zur Entstehung und zum Progress einer NAFLD beiträgt [17]. Gleichzeitig ist bekannt, dass durch den Transfer des Darmmikrobioms der Empfänger einige metabolische Merkmale des Spenders übernimmt. Es fehlen humane Studien, die systematisch den Effekt einer fäkalen Mikrobiotatransplantation (FMT) als therapeutische Option für die NAFL/NASH untersucht haben. Aus diesem Grund kann die FMT zum jetzigen Zeitpunkt nicht als Therapie der NAFL/NASH empfohlen werden [1]. Derzeit sind auch in Deutschland keine Medikamente für die Indikation NAFLD oder NASH zugelassen. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass der Gallensäure-Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) Signale übermittelt (z. B. mittels Fibroblasten-Wachstumsfaktor 15/19), die den Triglycerid- und Glukosestoffwechsel beeinflussen. So wurde eine positive Wirkung des FXR-Agonisten Obeticholsäure auf Körpergewicht, Insulinsensitivität und Leberhistologie bei Patienten mit NASH beobachtet. Weitere potenzielle neue therapeutische NASH-Targets sind derzeit in der klinischen Entwicklung [10,13].

Zusammenfassung

Mit zunehmender Prävalenz der Adipositas wurde NAFLD zur häufigsten chronischen Lebererkrankung im stationären und ambulanten Bereich in Europa sowie in den USA. Risikopatienten können durch eine Kombination aus klinischen Parametern und Sonographie (falls erforderlich, in Kombination mit der Elastographie) sowie validierten Risiko-Scores identifiziert werden. Für diese Patienten ist eine enge Überwachung des klinischen Verlaufs und der Leberfunktion essenziell.

Literatur

- [1] Roeb E, Steffen HM, Bantel H, et al. S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen. Z Gastroenterol. 2015;668:723.
- [2] Tannapfel A, Denk H, Dienes HP, et al. Histopathologische Diagnose der nichtalkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung. Konsensusbasierte Leitlinie der Stufe 2. Pathologe. 2010;225:237.

- [3] EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
- [4] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328.
- [5] Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology.* 2016;63(6):2032-43.
- [6] Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(4):1209-17.
- [7] Liu Y-L, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014;5:4309.
- [8] Kleinstein SE, Rein M, Abdelmalek MF, et al. Whole-exome sequencing study of extreme phenotypes of NAFLD. *Hepatol Commun.* 2018;2(9):1021-29.
- [9] Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology.* 2018;68(1):349-60.
- [10] Ratziu V. Novel pharmacotherapy options for NASH. *Dig Dis Sci.* 2016;61(5):1398-405.
- [11] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23.
- [12] Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67:829.
- [13] Roeb E, Geier A. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) – Current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol.* 2019;57(04):508-7.
- [14] Saab S, Mallam D, Cox GA2, Tong M. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int.* 2014;34(4):495-504.
- [15] Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67(6):1265-73.
- [16] Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123-33.
- [17] Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013;57(2):601-9.

5.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die Fettleber hat eine zunehmend große Bedeutung, da in den vergangenen Jahrzehnten ein deutlicher Anstieg der Prävalenz zu beobachten ist. Ätiologisch müssen die alkoholische und die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung unterschieden werden. Beide Erkrankungen sind Risikofaktoren für 10–20 % der Leberzirrhosen und für das hepatozelluläre Karzinom (Kapitel 5.3.2 u. Kapitel 7.3.2).

Für die erwachsene Bevölkerung konnten zwei Studien identifiziert werden, die die Prävalenz der Fettleber insgesamt untersuchten [1–3]. Markus et al. [1] berechneten eine Prävalenz von 39,7 % für die Bevölkerung zwischen 45 und 81 Jahren. In der Altersgruppe zwischen 20 und 79 Jahren lag die Prävalenz der Fettleber bereits bei 29,9 %. Insgesamt konnte in den Analysen gezeigt werden, dass Teilnehmer mit Fettleber eher männlich, inaktiv und Raucher sind. Eine weitere aktuelle Studie gibt eine Prävalenz der Fettleber von 42,2 % an [4].

Einen Großteil dieser Fälle macht die nicht-alkoholische Fettleber aus, deren Prävalenz auf 26,4 % geschätzt wird [5] und die in den letzten Jahren durch einen besonders deutlichen Anstieg der Fallzahlen gekennzeichnet ist. Von 18,9 % bei Männern und 22,5 % bei Frauen im Jahr 1998 stieg die Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettleber allein bis zum Jahr 2010 auf 23,3 % und 23,9 % an [6,7]. Neben der erwachsenen Bevölkerung hat sich insbesondere der Anteil der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen gegenüber den 80er Jahren um 50 % erhöht, wobei die Adipositas als wichtigster Risikofaktor der nicht-alkoholischen Fettleber identifiziert werden konnte [8]. Die größte und aktuellste Studie zur Prävalenz bei Kindern ist die von Wiegand et al. [9] aus dem Jahr 2010. Im Rahmen der Studie konnte an 16.390 übergewichtigen Kindern aus Österreich, der Schweiz und Deutschland eine Prävalenz von 11 % ermittelt werden. Eine Differenzierung nach dem Geschlecht zeigte, dass die Prävalenz bei Jungen mit einer nicht-alkoholischen Fettleber mit 14,4 % deutlich über der Prävalenz bei den Mädchen mit nur 7,4 % lag. Eine weitere Studie analysiert die Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettleber an Kindern und jungen Erwachsenen (12–20 Jahre). [10]. Allerdings lassen die Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl (378) und des Alters der untersuchten Population keine validen Schlussfolgerungen zu.

Insgesamt veranschaulicht diese Literaturrecherche, dass Bedarf an Studien zur Inzidenz und Prävalenz der Fettleber insbesondere bei Kindern zu sehen ist. Keine Daten liegen zur Prävalenz der durch die nicht-alkoholische Fettleber bedingten Zirrhosen vor, obwohl diese und in der Folge das hepatozelluläre Karzinom zunehmend häufig diagnostiziert und als Indikation für eine Lebertransplantation angegeben werden.

Die alkoholische und nicht-alkoholische Fettleber verursachten im Jahr 2017 insgesamt 6.348 stationäre Behandlungsfälle [11]. Dabei ist die Zahl der stationären Behandlungsfälle aufgrund einer alkoholischen Fettlebererkrankung seit 2003 kontinuierlich gesunken und hat sich seit 2010 bei über 2.300 Fällen jährlich einpendelt. Im Jahr 2017 wurden insgesamt 2.444 Fälle stationär behandelt. Der Anteil der Männer ist dabei mit knapp 73 % deutlich höher als der der Frauen (Tab. 5.2, Abb. 5.2).

Ein anderes Bild zeigt sich bei der nicht-alkoholischen Fettleber/Fettleberhepatitis. Insgesamt wurden im Jahr 2017 17.283 Patienten stationär aufgrund dieses Krankheitsbilds behandelt, wobei der Anteil seit 2009 kontinuierlich zunimmt (Abb. 5.3).

Tab. 5.2: Alkoholische (ICD K70.0, K70.1) und nicht-alkoholische Fettleber und Fettleberhepatitis (ICD K75.8, K76.0).

ICD-Code	K70.0, K70.1	K75.8, K76.0
Behandlungsfälle Krankenhaus	2.444	3.904
Krankenhausverweildauer	7,9 Tage	4,3 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	19.253	16.690
Sterbefälle	127	50
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	–	–
Zahl der Betroffenen in Deutschland	13,27 Mio.*	–
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	2.188**	10.726***
Arbeitsunfähigkeitstage	97.216**	216.049***
Fälle stationärer Rehabilitation	298**	341***
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	226 (ICD K70 ohne K70.3)	59***
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	53,66 Jahre (m)** 52,57 Jahre (w)**	52,69 Jahre (m) *** 51,47 Jahre (w) ***

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017);
*basiert auf Daten der SHIP-Studie, Markus et al. [1] / ** (ICD K70) / *** (ICD K75 und K76)

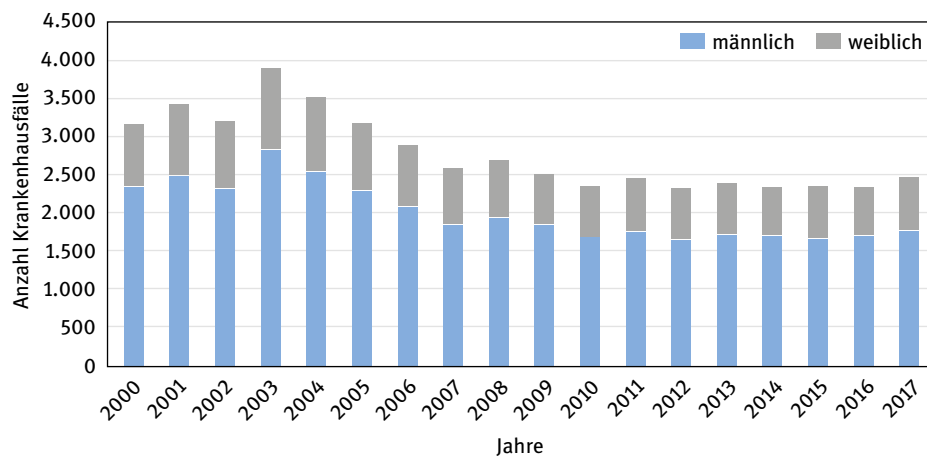


Abb. 5.2: Anzahl der Krankenhausfälle der alkoholischen Fettleber und Fettleberhepatitis (ICD K70.0, K70.1; eigene Darstellung in Anlehnung an [11]).

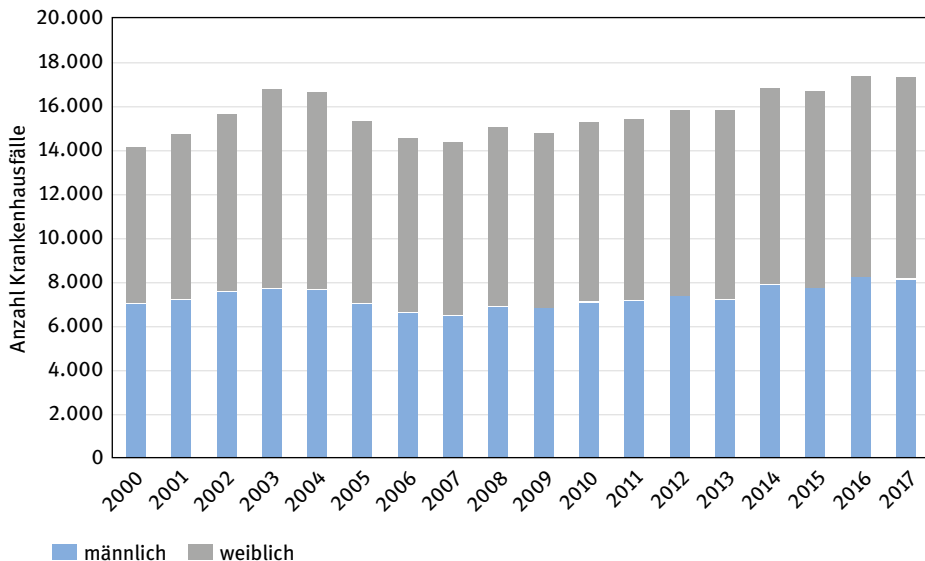


Abb. 5.3: Anzahl der Krankenhausfälle der nicht-alkoholischen Fettleber und Fettleberhepatitis (ICD K76, K75; eigene Darstellung in Anlehnung an [11]).

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Insgesamt starben im Jahr 2017 177 Personen mit einer alkoholischen (ICD K70.0, K70.1) oder nicht-alkoholischen Fettleber und Fettleberhepatitis (K76, K75) [12]. Da die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage für die Fettlebererkrankung nicht ausreichend differenziert aufgeschlüsselt sind, können diese nicht berichtet werden. Die Daten zu den Rentenzugängen liegen für das Jahr 2015 vor. Insgesamt erhielten 226 Personen aufgrund einer alkoholischen Leberkrankheit (ICD K70 ohne K70.3 Alkoholische Leberzirrhose) und 27 Personen aufgrund sonstiger Krankheiten der Leber (ICD K76) eine Rente auf Basis verminderter Erwerbsfähigkeit (Tab. 5.2) [13].

Für alle genannten Zahlen ist zu berücksichtigen, dass es sich bei diesen Erkrankungen nur um Vorstadien der Leberzirrhose handelt, die eine deutlich höhere Sterberate und eine höhere Anzahl von Berentungsfälle hat (Kapitel 5.3.1).

Krankheitskosten

Zu den gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Fettleberkrankheit in Deutschland konnte eine Studie auf Basis des SHIP-Datensatzes aus dem Jahr 2008 identifiziert werden [14]. Insgesamt wurden 4.310 Teilnehmer zwischen 20 und 79 Jahren in die Studie eingeschlossen und zum Basisjahr sowie fünf Jahre später auf das Vorliegen einer Fettleberkrankheit befragt und untersucht. Eine Fettleberkrankheit wurde diagnostiziert, wenn sonographisch eine hyperechogene Leber sowie ein erhöhter

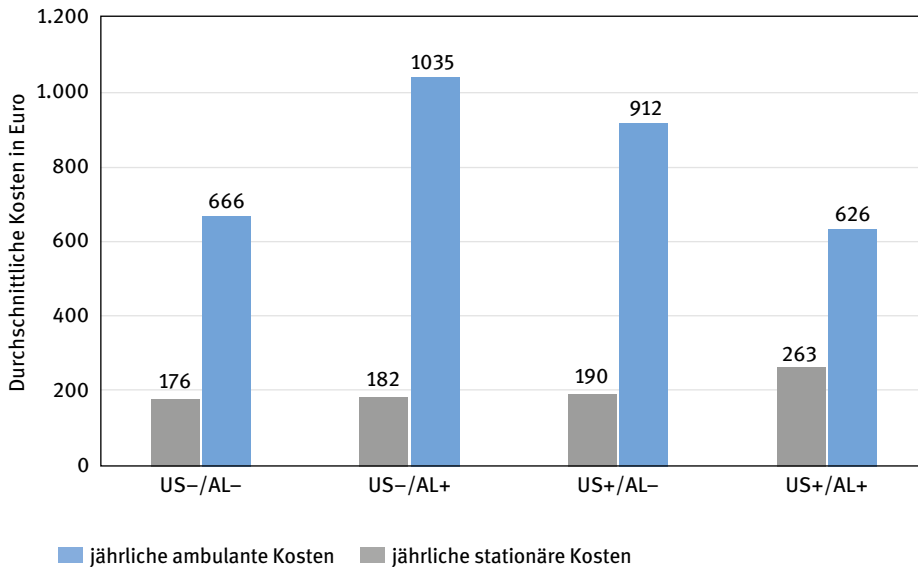


Abb. 5.4: Jährliche durchschnittliche Kosten der Fettleber in Abhängigkeit der Diagnosestellung (eigene Darstellung in Anlehnung an Baumeister et al. [14]). Abkürzungen: US = Ultraschall; AL = Serum-Alaninaminotransferase-Spiegel.

Serum-Alaninaminotransferase-Spiegel nachgewiesen wurden. Die Kalkulation des Ressourcenverbrauchs basierte auf selbstberichteten Angaben der Patienten und umfasste den ambulanten und stationären Bereich. In dieser Studie verursachten Fettleberpatienten Kosten von 1.298 € pro Jahr (Abb. 5.4).

Die höchsten Kosten wurden dabei durch stationäre Aufenthalte (626 €) verursacht. Im Gegensatz dazu entstehen bei Personen ohne diese Erkrankung Gesamtkosten von 808 € pro Jahr. Dies führte zu Mehrkosten durch die Fettleberkrankheit von 490 €. In einer aktuellen Studie wurden die Kosten speziell für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ermittelt [15]. Mit 354 € werden ähnlich hohe direkte medizinische Kosten wie für die Gesamtheit der Patienten mit Fettleber und Fettleberhepatitis berichtet. Rechnet man jedoch auch die indirekten Kosten in Höhe von 4.240 € hinzu, belaufen sich die Gesamtkosten pro Patient auf 4.593 €. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass in Deutschland pro Jahr insgesamt 56,27 Mrd. € für Patienten mit Fettleber und Fettleberhepatitis aufgewendet werden.

Es ist zu erwarten, dass durch die zunehmende Komplexität pharmakologischer Therapien die finanziellen Aufwendungen für Arztbesuch und Diagnostik, aber auch für die Therapie fettleberbedingter Komplikationen weiter steigen werden.

Literatur

- [1] Markus MRP, Baumeister SE, Stritzke J, et al. Hepatic steatosis is associated with aortic valve sclerosis in the general population: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(7):1690-5.
- [2] Völzke H, Robinson DM, Kleine V, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World Journal of Gastroenterology.* 2004;11:1848-53.
- [3] Hillenbrand A, Kiebler B, Schwab C, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in four different weight related patient groups: association with small bowel length and risk factors. *BMC Res Notes.* 2015;8:290.
- [4] Kuhn J-P, Meffert P, Heske C, et al. Prevalence of fatty liver disease and hepatic iron overload in a northeastern German population by using quantitative MR imaging. *Radiology.* 2017;284:706-16.
- [5] Akinkugbe AA, Avery CL, Barritt AS, et al. Do genetic markers of inflammation modify the relationship between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease? Findings from the SHIP study. *J Dent Res.* 2017;96:1392-9.
- [6] Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:686-90.
- [7] Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, et al. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56:786-94.
- [8] Kurth BM, Schaffrath Rosario A. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007;50:736-43.
- [9] Wiegand S, Keller KM, Robl M, et al. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16.390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes.* 2010;34(10):1468-74.
- [10] Imhof A, Kratzer W, Boehm B, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population. *Eur J Epidemiol.* 2007;22:889-97.
- [11] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 03.03.2019.
- [12] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 03.03.2019.
- [13] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 03.03.2019.
- [14] Baumeister SE, Volzke H, Marschall P, et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology.* 2008;134:85-94.
- [15] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology.* 2016;64:1577-86.

5.2 Virushepatitis

5.2.1 Medizinische Übersicht

Stefan Zeuzem

Definition

Verschiedene Viren können Leberzellen infizieren. Man unterscheidet Virusinfektionen mit einer hepatischen Mitbeteiligung (z. B. Cytomegalievirus) von spezifischen Virusinfektionen der Leber (Hepatitis A, B, C, D und E) [1–5].

Pathogenese

Die Virushepatitis A und die Virushepatitis E werden fäkal-oral übertragen und chronifizieren nicht (seltene Ausnahmen bei immunsupprimierten Patienten) [1,3]. Die Transmissionswege der Hepatitisviren B, C und D sind parenteral über den Blutweg [2,4,5]. Die akute Hepatitis B kann chronifizieren, das Risiko ist altersabhängig. Bei einer neonatalen Infektion (Mutter-Kind-Übertragung) liegt die Chronifizierungsrate bei 90 %, bei Infektionen im Erwachsenenalter unter 5 % [4]. HDV ist ein Viroid, seine Replikationsfähigkeit ist an die Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus gebunden [2]. Eine akute Hepatitis-C-Virusinfektion verläuft in 60–70 % der Fälle chronisch, die Chronifizierungsrate ist weitgehend altersunabhängig [5].

Patienten mit einer chronischen Virushepatitis (B, B/D, C) können über eine zunehmende Vernarbung (Fibrose) der Leber eine Leberzirrhose entwickeln. Komorbiditäten (z. B. eine alkoholische oder nicht-alkoholische Fettleber) sind in der Fibroseprogression von Bedeutung. Komplikationen der Leberzirrhose sind im weiteren klinischen Verlauf u. a. die portale Hypertension, die Entwicklung von Aszites und die hepatische Enzephalopathie. Während bei chronischer Hepatitis B hepatozelluläre Karzinome auch in der nicht-zirrhösen Leber beobachtet werden, ist dies bei der chronischen Hepatitis C selten der Fall. Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms ist bei der HCV-assoziierten Leberzirrhose am höchsten (2–5 %) [4,5].

Diagnostik

Die Diagnostik der Virusinfektionen erfolgt serologisch: anti-HAV-IgM bei der akuten Hepatitis A, HBs-Antigen und anti-HBc-IgM bei der akuten Hepatitis B [3,4]. Serologische Marker einer chronischen Hepatitis B sind das HBsAg und das anti-HBc, der Nachweis von HBeAg weist auf eine hochreplikative Verlaufsform hin. Die Viruslast (HBV-DNA), als ein für die Therapieindikation wichtiger Parameter, wird mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) quantifiziert. Die Bestimmung des HBV-Genotyps kann differenzialtherapeutisch sinnvoll sein [6,4]. Eine HDV-Infektion kann gleichzeitig mit dem Hepatitis-B-Virus oder als Superinfektion bei bestehender chronischer Hepatitis B erfolgen. Die Diagnose erfolgt serologisch mittels der Bestimmung von anti-HDV und molekular (HDV-RNA) durch eine RT (reverse Transkription) PCR [2].

Aufgrund eines „diagnostischen Fensters“ (verzögerte Antikörperbildung) bei der akuten Hepatitis C, kann diese am besten durch den Nachweis von HCV-RNA mittels RT-PCR erfasst werden. Der klassische Suchtest für das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C ist der Antikörperrnachweis (anti-HCV). Die quantitative HCV-RNA-Messung und die Bestimmung des HCV-Genotyps können für differenzialtherapeutische Überlegungen sinnvoll sein [7,5].

Die Diagnostik der Hepatitis E erfolgt serologisch (anti-HEV) und molekularbiologisch (HEV-RNA) [5].

Therapie

Impfstoffe sind für die Hepatitis A und B verfügbar, eine suffiziente HBV-Impfung schützt auch gegen eine Koinfektion mit HDV. Für HEV wurden Impfstoffe entwickelt, sind aber in Europa nicht zugelassen. Ein Impfstoff für HCV steht nicht zur Verfügung. Eine Hepatitis-B-Impfung wird in Deutschland für alle Neugeborenen sowie im Erwachsenenalter für alle Risikopersonen (z. B. alle Personen, die im Gesundheitswesen arbeiten) empfohlen.

Hepatitis A. Die Behandlung der Hepatitis A erfolgt symptomatisch, schwerste klinische Verläufe, die eine Organersatztherapie erfordern, sind sehr selten [3].

Hepatitis B. In der Behandlung schwerer akuter Verläufe wird der Einsatz von Polymerase-Inhibitoren empfohlen. Eine Indikation zur Therapie mit Polymerase-Inhibitoren besteht bei der chronischen Hepatitis B im nicht-zirrhatischen Stadium bei hochreplikativen Verläufen (HBV-DNA > 2000 IU/mL) und im zirrhatischen Stadium bei jeglichem Nachweis von HBV-DNA im Serum. Die Polymerase-Inhibitoren Entecavir und Tenofovir werden aufgrund ihrer hohen Resistenzbarriere in den Leitlinien präferiert. Als zweite Substanzklasse ist (pegyliertes) Interferon in der Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen, wird allerdings aufgrund der subkutanen Applikation und des komplexeren Nebenwirkungsspektrums selten eingesetzt [4].

Hepatitis C. In der Therapie der Hepatitis C hat sich in den vergangenen Jahren ein dramatischer Wandel von der interferonbasierten zur interferonfreien antiviralen Therapie vollzogen. Verschiedene direkt antiviral wirksame Substanzen gegen die NS3/4A-Protease, das NS5A-Protein sowie die RNA-abhängige RNA-Polymerase des Hepatitis-C-Virus sind zugelassen. Zur Verhinderung der Selektion resistenter Virusvarianten werden typischerweise zwei antivirale Medikamente aus unterschiedlichen Substanzklassen kombiniert. Bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 8–12 Wochen kann heute bei über 95 % der Patienten HCV dauerhaft eradiziert werden. Es stehen pangenotypische und genotypenselektive Therapieregime zur Verfügung, differenzialtherapeutisch zu berücksichtigen sind insbesondere evtl. Vortherapien, Medikamenteninteraktionen sowie die Leber- und Nierenfunktion [8,7].

Hepatitis D. Die einzig wirksame Substanz in der Therapie der chronischen Hepatitis D ist (pegyliertes) Interferon über mindestens 48 Wochen. Aufgrund des aggressiven Verlaufs der HBV/HDV-Koinfektion stellt die Lebertransplantation häufig eine lebensrettende Therapieoption dar [2].

Hepatitis E. Die Behandlung der Hepatitis E erfolgt symptomatisch; besonders schwere klinische Verläufe werden bei schwangeren Frauen beobachtet. Die seltenen chronischen Verlaufsformen bei immunsupprimierten Patienten können mit Ribavirin erfolgreich behandelt werden [1].

Offene Fragen

- Einführung einer allgemeinen Impfeempfehlung für HAV zusammen mit HBV.
- Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln gegen das HBV, die nicht nur die Virusreplikation hemmen, sondern das Virus eradizieren.
- Anti-HCV-Screening und konsequente Therapie aller HCV-infizierten Patienten mit dem Ziel der Elimination der Infektion und einer Reduktion der Prävalenz der Leberzirrhose und deren Komplikationen, insbesondere eine Reduktion der HCC-Inzidenz.
- HCV-Impfstoffentwicklung.
- Identifikation neuer Therapietargets und klinische Entwicklung von Medikamenten (z. B. Myrcludex) zur Behandlung der HDV-Infektion.
- Reduktion der HEV-Transmission durch Trinkwasser und Nahrungsmittel.

Literatur

- [1] Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice. *J Hepatol.* 2016;65(1):200-12.
- [2] Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *The Lancet.* 2011;378(9785):73-85.
- [3] Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician.* 2012;86(11):1027-34.
- [4] Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet.* 2014;384(9959):2053-63.
- [5] Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *The Lancet.* 2015;385(9973):1124-35.
- [6] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-b>. Zugriff: 29.12.2018.
- [7] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c>. Zugriff: 29.12.2018.
- [8] American Association for the Study of Liver Diseases. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <https://www.hcvguidelines.org>. Zugriff: 29.12.2018.

5.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die systematische Literaturrecherche identifizierte mehrere Studien, die sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz der verschiedenen Formen der Hepatitis analysieren. Aufgrund der Labor- und Arztmeldepflichten in Deutschland für die Hepatitis B, C und D liefern die Daten des Robert Koch Instituts (RKI) die validesten Ergebnisse zur Inzidenz [1]. Die Anzahl der gemeldeten Infektionsfälle lassen sich auf der Homepage des RKI abrufen [2].

Die Hepatitis C weist die höchste Inzidenz auf (Tab. 5.3), wobei eine abnehmende Tendenz seit 2004 zu identifizieren ist (Abb. 5.5).

Tab. 5.3: Übersicht zur Inzidenz pro 100.000 Einwohner und Prävalenz der verschiedenen Hepatitisinfektionen.

	Hepatitis A (Antikörper)	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Inzidenz pro 100.000 Einwohner*	1,79	5,45	7,10	0,07	6,33
Anzahl Fälle (Prävalenz)**	31,16 Mio. (Seroprävalenz von Antikörper)	3,27 Mio. (Marker für Hep.-B-Virusinfektion)	192.362 (Antikörper)	–	–

* Robert Koch Institut 2018 [2]; **Daten basieren auf Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [3] Jahr 2008–2011

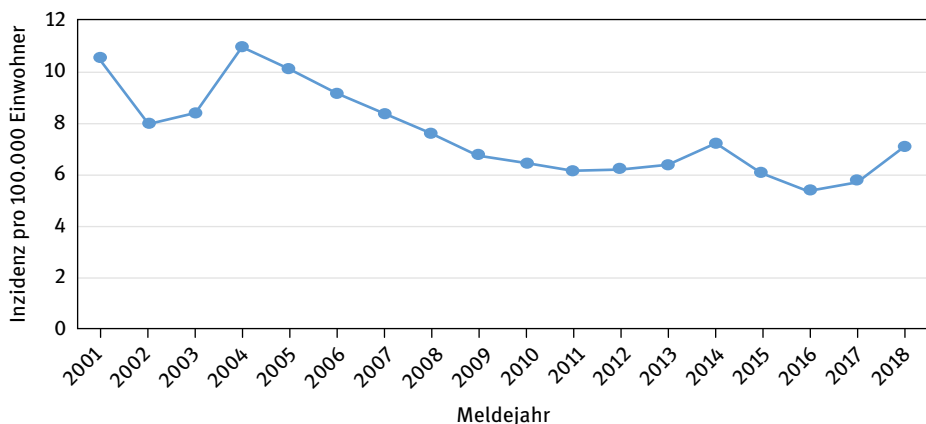


Abb. 5.5: Inzidenz der Hepatitis-C-Infektion (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [2]).

So fiel die Inzidenzrate von 10,96 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2005 auf 7,10 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2018. Die Hepatitis-C-Infektion ist mehr als doppelt so häufig bei Männern (9,74 Fälle pro 100.000 Einwohner) als bei Frauen (4,40 Fälle pro 100.000 Einwohner) und erreichte ihr Maximum im Lebensalter zwischen 35 und 39 Jahren (907 Neuinfektionen in 2018). Zwar sind bei lediglich 24 % der gemeldeten Fälle die Übertragungswege der Hepatitis C bekannt, es zeigt sich jedoch, dass sich 78 % der Fälle auf intravenösen Drogenkonsum, 9 % auf den Erhalt von Blutprodukten vor der Einführung der Testung und 7 % auf homosexuellen Kontakt zurückführen lassen [4]. Insbesondere bei dem Übertragungsweg durch intravenösen Drogenmissbrauch ist die Anzahl an männlichen Betroffenen sehr hoch. Neben den Angaben zur Inzidenz gibt es verschiedene Studien, die eine Prävalenz der Hepatitis C zwischen 0,17 % [5] und 0,44 % [7] angeben [5–7]. Tomczkowski et al. [5] ermitteln die Prävalenz anhand von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen. Von den insgesamt 2.628 identifizierten Patienten mit einer Hepatitis-C-Infektion wurden 791 als akut eingestuft und 1.837 als chronisch.

Der Verlauf der Inzidenzen von Hepatitis A, B und E sind in Abb. 5.6 graphisch dargestellt.

Die Inzidenz der Hepatitis A ist mit 1,79 Fällen pro 100.000 Einwohner gering. Insgesamt konnte ein Rückgang der Inzidenz um 62 % zwischen 2001 und 2016 identifiziert werden. Ein Großteil der Infektionen (36 %) lässt sich durch Reisen in Ländern mit schlechteren hygienischen Bedingungen erklären [8]. Aber auch die Zuwanderung aus Ländern mit höheren Prävalenzen kann eine Rolle spielen [9]. Die Prävalenz wird in Deutschland auf 3,27 Mio. Betroffene geschätzt [3].

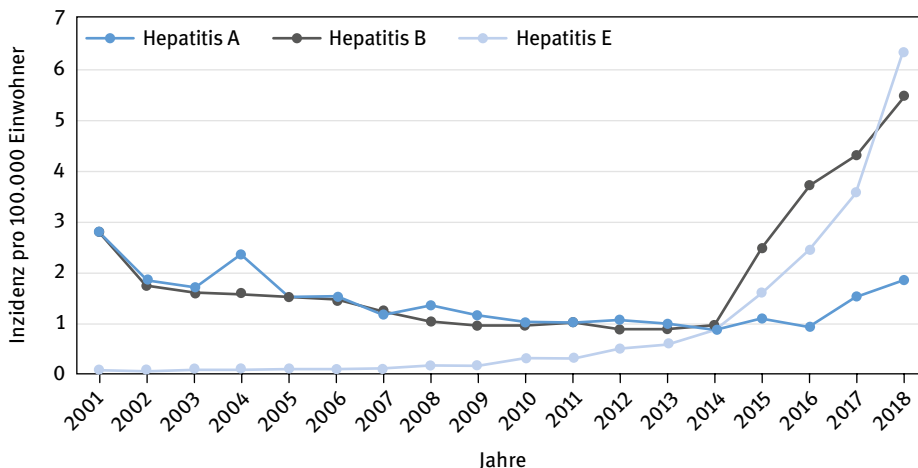


Abb. 5.6: Inzidenz der Hepatitis-A-, -B-, -D- und -E-Infektionen (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [2]).

Trotz der Möglichkeit eines Impfschutzes hat die Hepatitis-B-Erkrankung weiterhin eine hohe Bedeutung. Insbesondere jüngere männliche Personen zwischen 15 und 30 Jahren infizieren sich mit Hepatitis B. Nach einem Abwärtstrend der Inzidenz zwischen 2001 und 2014 ist die Anzahl der gemeldeten Fälle von 2014 auf 2018 stark gestiegen. Ursächlich für diese Entwicklung ist unter anderem eine Veränderung der Fall- und Referenzdefinition. In welchem Umfang Flüchtlinge aus Ländern mit hoher Hepatitis-B-Prävalenz zu diesem Anstieg beitragen, wird zurzeit untersucht. Festzuhalten ist allerdings auch, dass der Impfschutz gegen Hepatitis B insbesondere für Risikogruppen weiter unzureichend ist. So wird die Seroprävalenz von intravenösen Drogenkonsumenten beispielsweise auf fünfmal so hoch geschätzt wie in der Allgemeinbevölkerung [10]. Die Zahl der Fälle (Prävalenz Antikörper) wird in Deutschland auf 192.362 Betroffene geschätzt [3].

Vergleichsweise selten ist die Hepatitis D (Inzidenz von 0,07 im Jahr 2018), die sich gleichzeitig mit dem Hepatitis-B-Virus oder als Superinfektion bei bestehender chronischer Hepatitis B entwickeln kann. Im Gegensatz zur Hepatitis B tritt die Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus meist im Erwachsenenalter zwischen 40 und 70 Jahren auf. Zwischen 2001 und 2018 konnte ein Anstieg der Inzidenz von 0,04 auf 6,33 Fälle pro 100.000 Einwohner identifiziert werden. Als Gründe für diesen Anstieg wird eine höhere Aufmerksamkeit bei den Ärzten genannt [8].

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche zeigen, dass ausreichend Studien zu Inzidenz und Prävalenz vorliegen. Insbesondere die epidemiologische Entwicklung der Hepatitis-C-Prävalenz kann sich aufgrund neuer Therapieformen in den nächsten Jahren stark verändern. Allerdings zeigen die Ergebnisse auch, dass die Zuwanderung aus Ländern mit höheren Prävalenzen diese Werte zukünftig noch weiter beeinflussen könnten [11]. Virusbedingte chronische Lebererkrankungen betreffen immer noch eine große Zahl von in Deutschland lebenden Personen und sind bei Präventionsmaßnahmen bisher noch nicht ausreichend berücksichtigt.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Insgesamt sind im Jahr 2016 789 Personen an einer Virushepatitis (ICD B15-B19) gestorben [12] (Tab. 5.4).

Den größten Anteil mit 71 % macht dabei die chronische Virushepatitis C (ICD B18.2), gefolgt von der chronischen und akuten Virushepatitis B (ICD B18.1 und B16) mit 24,1 % aus.

Neben den Sterbefällen verursachen die viralen Hepatitiden eine hohe Zahl an Arbeitsunfähigkeitsfällen. Insgesamt wurden 4.713 Fälle aufgrund einer Virushepatitis (ICD B15–B19) arbeitsunfähig geschrieben. Davon entfallen 64,1 % auf die chronische Virushepatitis (ICD B18), 16,5 % auf die sonstige akute Virushepatitis (ICD B17) und 10,3 % auf die akute Virushepatitis B (ICD B16). Männer weisen auch hier, ähnlich wie bei den Inzidenzen, ungefähr doppelt so viele Arbeitsunfähigkeitsfälle auf.

Zudem verursachen die Arbeitsunfähigkeitsfälle im Durchschnitt einen Arbeitsausfall zwischen 17,48 und 32,37 Tagen. In 2015 erhielten 102 (ICD B15–B19 Virushepatitis) Personen eine Rente aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit. Davon entfielen 91,2% auf die chronische Virushepatitis (ICD B18) [13].

Tab. 5.4: Akute Virushepatitis A (ICD B15), akute Virushepatitis B (ICD B16), sonstige akute Virushepatitis (ICD B17), chronische Virushepatitis (ICD B18), nicht näher bezeichnete Virushepatitis (ICD B19).

ICD-Code	B15	B16	B17	B18	B19
Behandlungsfälle Krankenhaus	776	394	1.650	974	66
Krankenhausverweildauer	5,7 Tage	8,1 Tage	7,0 Tage	4,5 Tage	4,8 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	4.408	3.177	11.620	4.366	318
Sterbefälle	9	25	18	734	3
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	258	483	777	3.022	173
Arbeitsunfähigkeitstage	5.650	12.895	25.149	65.062	3.024
Fälle stationärer Rehabilitation	0	5	11	68	6
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	102 (für B15–B19)				
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	51,21 (m) und 55,32 (w) (für B15–B19)				

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017)

Krankheitskosten

Aufgrund der hohen Erkrankungszahlen und des chronischen Verlaufs vieler viraler Hepatitisinfektionen hat diese Erkrankung auch eine hohe gesundheitsökonomische Bedeutung. Anhand der systematischen Literaturrecherche konnten fünf Studien identifiziert werden, die Krankheitskosten im Zusammenhang mit der chronischen Hepatitis-C-Infektion analysierten [14–18]. Stahmeyer et al. [14] analysieren auf Basis eigener Vorarbeiten [15] die Kosten für eine leitliniengerechte Behandlung bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion aus Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherungen. Für diese Analyse wurden die Patienten in verschiedene Gruppen nach dem HCV-Genotyp und dem Therapieansprechen sowie dem Zirrhosestatus differenziert. Die Kosten wurden anschließend für die Bereiche Basisdiagnostik, Monitoring sowie Medikamente berechnet. Insgesamt beliefen sich die Kosten einer leitliniengerechten Behandlung in Abhängigkeit der Therapiedauer, des Therapieregimes und weiterer Faktoren auf 38.704 € bis 154.110 €.

Auf Basis weiterer Vorarbeiten [16] analysieren Stahmeyer et al. [17] mit Daten, die zwischen 2011 und 2014 im Rahmen der PAN-Studie erhoben wurden, für 1.786 Patienten mit Hepatitis-C-Virus-Infektion (Genotyp 1) den Ressourcenverbrauch. Sie konnten durchschnittliche Kosten in Höhe von 49.826 € pro Patient und pro Jahr berechnen. Diese setzen sich aus den Kosten für ambulante und stationäre Behandlungen sowie Arzneimittel zusammen. Die Kosten pro geheiltem Patient variieren je nach Therapie zwischen 70.163 € bis 116.509 €. Den mit Abstand größten Anteil an den Gesamtkosten machen dabei mit durchschnittlich 97 % die Arzneimittelkosten aus.

Vietry et al. [18] analysierten die Krankheitskosten aus Perspektive der Patienten. Insgesamt wurden im Jahr 2010 über fünf europäische Länder hinweg 286 Patienten mit einer Hepatitis-C-Infektion eingeschlossen. Dabei erfolgte ein Vergleich der Kosten von Patienten mit Hepatitis C und einer Kontrollgruppe. Patienten, die arbeitsfähig waren, hatten aufgrund ihrer Hepatitis-Infektion einen Verlust an Produktivität, der mit 1.914 € beziffert wurde. Diese Summe lag um 60 % höher als die der Kontrollgruppe. Die direkten Kosten für Arztbesuche, Notaufnahme und stationären Aufenthalte betrugen 1.147 € pro Jahr und waren um 76 % höher als bei der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse dieser Studie sind nicht für einzelne Länder differenziert dargestellt. Dadurch ist unklar, welche Kosten für Patienten in Deutschland entstehen.

Insgesamt zeigt die systematische Literaturrecherche zu den Krankheitskosten, dass für die Hepatitis-C-Infektion aktuelle Studien vorliegen. Es fehlen jedoch Analysen für die anderen Formen der viralen Hepatitis. Zwar treten diese Infektionen weniger häufiger auf als die der Hepatitis C, aber die Ergebnisse zu den Sterbefällen zeigen auch, dass zum Beispiel die Hepatitis-B-Infektion tödlich verlaufen und folglich auch hohe Kosten im Gesundheitswesen verursachen kann.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin: Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und public health. 30/2015. www.rki.de.
- [2] Robert Koch Institut. SurvStat@RKI 2.0. <https://survstat.rki.de/Default.aspx>. Zugriff: 21.07.2016.
- [3] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Bundesgesundheitsbl. 2013;56:707-15.
- [4] Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin: Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und public health. 29/2018. www.rki.de.
- [5] Tomczkowski J, Cornberg M. Hepatitis C in Germany: an analysis of statutory sickness funds claims data. Dtsch Med Wochenschr. 2015;140:e67-73.
- [6] Thönnies S, Friedel H, Fröhlich H. The number of patients with chronic hepatitis C in times of new therapy options: a retrospective observational study on German health insurance funds data. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2017;29:503-8.
- [7] daCosta DiBonaventura M, Yuan Y, Wagner JS, et al. The burden of viral hepatitis C in Europe: a propensity analysis of patient outcomes. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24:869-77.

- [8] Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015.
- [9] Michaelis K, Wenzel JJ, Stark K, Faber M. Hepatitis A virus infections and outbreaks in asylum seekers arriving to Germany, September 2015 to March 2016. *Emerging Microbes & Infections*. 2017;6:e26.
- [10] Haussiga JM, Nielsenc S, Gassowskic M. A large proportion of people who inject drugs are susceptible to hepatitis B: results from a bio-behavioural study in eight German cities. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;66:5-13.
- [11] Falla AM, Ahmad AA, Duffell E, Noori T, Veldhuijzen IK. Estimating the scale of chronic hepatitis C virus infection in the EU/EEA: a focus on migrants from anti-HCV endemic countries. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18:42.
- [12] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 03.03.2019.
- [13] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 03.03.2019.
- [14] Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, Liersch S, Krauth C. Kosten einer leitliniengerechten Versorgung von Hepatitis-C-Patienten im Zeitalter Interferon-freier Therapien. *Z Gastroenterol*. 2016;54:760-9.
- [15] Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, Abdelfattah M, Krauth C. Costs of a guideline-based treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany. *Z Gastroenterol*. 2014:1041-49.
- [16] Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, et al. Cost of treating hepatitis C in Germany: a retrospective multicenter analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014:1278-85.
- [17] Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, et al. Outcomes and costs of treating hepatitis C patients in the era of first generation protease inhibitors – results from the PAN study. *PLoS ONE* 2016;11(7):e0159976.
- [18] Vietri J, Prajapati G, El Khoury, Antoine C. The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:16.

5.3 Leberzirrhose

5.3.1 Medizinische Übersicht

Alexander L. Gerbes

Definition

Die Leberzirrhose ist das Endstadium chronischer Lebererkrankungen. Zirrhose ist durch strukturelle Veränderungen, wie Gewebenekrose, knotige Regeneration und vor allem ausgeprägte Einlagerung von Kollagen und damit fortgeschrittene Fibrose, gekennzeichnet. Die Abnahme der Leberzellmasse führt zum Funktionsdefizit, das sich klinisch durch Gelbsucht, Leberhautzeichen, Ödeme und Aszites sowie weitere Komplikationen manifestiert. An klinisch relevanten und häufigen Komplikationen sind insbesondere zu nennen: Ösophagus- und Magenvarizen gegebenenfalls mit Blutung, Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, Nierenfunktionseinschränkung bis hin zum hepatorenalen Syndrom sowie hepatische Enzephalopathie. Die Prognose von Patienten mit Zirrhose wird durch Funktionsausfall und klinische Komplikationen bestimmt [1–3]. Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose

(Child-Pugh C) haben eine etwa 50%ige Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres zu versterben. Die Leberzirrhose ist eine Präkanzerose und prädestiniert zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms [4] (Kapitel 7.3.1.). Wesentliches Charakteristikum der Leberzirrhose ist der Pfortaderhochdruck (portale Hypertension) [5]. Ätiopathogenetisch kann die Zirrhose daher in prä-, intra- und posthepatische Formen unterteilt werden.

Pathogenese

Unterschiedliche Ursachen chronischer Lebererkrankungen (Tab. 5.5) können zu einer Entzündung, Fibrose und schließlich Zirrhose führen. Ursächlich wesentlich in Deutschland sind chronischer Alkoholabusus und Virushepatitis (Kapitel 5.2.1.). Die zunehmende Bedeutung einer alkoholischen wie nicht-alkoholischen Fettleber und dadurch induzierten Hepatitis wird anderweitig dargestellt (Kapitel 5.1.1.). Weniger häufig sind cholestatische und autoimmune Lebererkrankungen, aber auch vaskuläre Ursachen, wie zum Beispiel eine Rechtsherzinsuffizienz.

Tab. 5.5: Einteilung und Ursachen der Leberzirrhose.

Formenkreis	Entität
Infektionskrankheiten	Hepatitis B (+ D)
	Hepatitis C
	Bilharziose
toxisch	Alkohol
	Medikamente
	Chemikalien
Stoffwechselerkrankungen	Fettleber, NASH
	Hämochromatose
	M. Wilson
	Alpha1-Antitrypsinmangel
	Galaktosämie, Tyrosinämie
	Mukoviszidose
vaskulär	Budd-Chiari-Syndrom
	Rechtsherzinsuffizienz
	Perikarditis constrictiva
	M. Osler

Tab. 5.5: (fortgesetzt) Einteilung und Ursachen der Leberzirrhose.

Formenkreis	Entität
autoimmun	Autoimmunhepatitis
	PBC (primär biliäre Cholangitis)
	PSC (primär sklerosierende Cholangitis)
	Sprue
kryptogen	

Diagnostik

Zur Diagnose einer Leberzirrhose wird der histologische Nachweis als Goldstandard betrachtet. Allerdings kann auch durch die Kombination von Anamnese und Untersuchung, sowie bildgebenden Verfahren in den meisten Fällen die Diagnose etabliert werden. Bei der Inspektion des Patienten sind dabei die Leberhautzeichen von großer Bedeutung. In der Bildgebung sind sonographische Verfahren sowie CT und MRT aufschlussreich. Eine unregelmäßige Leberstruktur, Vergrößerung der Milz und gegebenenfalls Aszites sind typische Befunde. Die Untersuchung der Verhärtung der Leber mittels Elastographie hat in den letzten Jahren große Bedeutung erlangt [5].

Therapie

Eine spezifische Therapie der Zirrhose, z. B. durch antifibrotische Verfahren, ist bisher nicht möglich. Früherkennung und Therapie bzw. Elimination der Ursachen, soweit möglich, sind daher von größter Bedeutung. Im fortgeschrittenen Stadium fokussieren die therapeutischen Bemühungen auf Prophylaxe und Therapie der Komplikationen [5,6]. Wesentliche Komplikationen und deren Therapien sind nachfolgend kurz zusammengefasst.

Aszites

Das Auftreten von Aszites („Bauchwasser“) verschlechtert die Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose (Abb. 5.7). Bei ausgeprägtem Aszites ist die therapeutische Punktion mit anschließender intravenöser Albumin-Infusion ein etabliertes und sicheres Verfahren. Patienten mit refraktärem oder häufig wiederkehrendem Aszites profitieren von der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) [5–7].

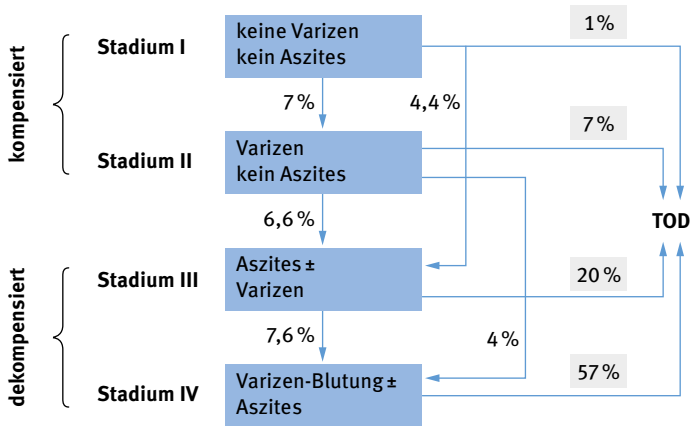


Abb. 5.7: Klinische Stadien der Leberzirrhose und Prognose.

Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)

Im Gegensatz zur klassischen Peritonitis weisen Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis (SBP) häufig keine Symptome auf. Die frühzeitige Erkennung durch diagnostische Aszitespunktion und antibiotische Therapie sind wesentlich zur Vermeidung von Komplikationen und Mortalität [5–8].

Hepatorenales Syndrom (HRS)

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist ein schweres, funktionelles Nierenversagen, das durch Einschränkung des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate gekennzeichnet ist. Das HRS ist eine häufige und prognostisch sehr ungünstige Komplikation bei Patienten mit Zirrhose und Aszites [5,6].

Akute Verschlechterung der Nierenfunktion (AKI)

Auch geringere, rasche Einschränkungen der Nierenfunktion, wie Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration um 0,3 mg/dl in wenigen Tagen, unabhängig vom Ausgangswert, sind prognostische ungünstige Zeichen und können die Entwicklung eines HRS anzeigen [9].

Hepatische Enzephalopathie

Die multifaktorielle Funktionseinschränkung des Gehirns bei Patienten mit Leberzirrhose wird als hepatische Enzephalopathie bezeichnet. Die Enzephalopathie wird in verschiedene Schweregrade bis hin zum Koma eingeteilt. Die Beseitigung der Ursachen sowie die Beeinflussung der Darmflora stellen die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen dar [5,6].

Varizenblutung

Die Erhöhung des portalvenösen Druckes bei Zirrhose führt zur Entstehung eines Umgehungskreislaufs mit Ausbildung von Varizen in Ösophagus und Magen. Die Varizenblutung ist eine schwere Komplikation der Zirrhose und Indikator einer schlechten Prognose. Früherkennung von blutungsgefährdenden Varizen, Maßnahmen zur Verhinderung einer erstmaligen Varizenblutung und insbesondere Kontrolle der aktiven Blutung sowie Vermeidung einer Rezidivblutung sind von großer Bedeutung [5,6].

Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF)

Akute Dekompensation bei Zirrhose, manifestiert durch o. g. Komplikationen, kann zu einem ACLF verschiedenen Schweregrads führen. Systemische wie hepatische Entzündung scheinen eine wichtige Rolle zu spielen [3,8]. Zahlreiche Untersuchungen widmen sich den Pathomechanismen und therapeutischen Möglichkeiten. Der weitere Verlauf reicht von Rekompensation bis zum Tod des Patienten.

Offene Fragen

- Beim Fehlen einer antifibrotischen bzw. antizirrhotischen Therapie sind die frühzeitige Erkennung von Fibrose und Zirrhose und mehr noch die Vermeidung chronischer Leberschädigung von größter Bedeutung. In diesem Zusammenhang ist die Initiative des Gesetzgebers, Screeningverfahren zu Hepatitis B und C zu prüfen, ein wichtiger und überfälliger Schritt.
- Auch die Früherkennung und Behandlung von Fettleber und Fettleberhepatitis ist wesentlich. Effiziente Strategien zur Früherkennung von Zirrhose und deren Komplikationen inklusive HCC sind erforderlich.
- Die hohe Letalität von Patienten mit hepatorenalem Syndrom, selbst unter jetzt etablierter Therapie, legt eine frühzeitige Behandlung der akuten Niereninsuffizienz bei Leberzirrhose nahe. Nach der jüngst erfolgten Definition des Acute-On-Chronic Liver Failure und der akuten Niereninsuffizienz bei Zirrhose sind prospektive Therapiestudien dringend erforderlich.

Literatur

- [1] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.
- [2] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91-6.
- [3] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426-37.
- [4] Gerbes AL, Zoulim F, Tilg H, et al. Gut roundtable meeting paper: selected recent advances in hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2018;67:380-8.

- [5] EASL Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol.* 2018;69:406-60.
- [6] Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, et al. DGVS Leitlinie „Komplikationen der Leberzirrhose“. DOI <https://doi.org/10.1055/a-0873-4658>. *Z Gastroenterol* 2019; 57:611-80
- [7] Tsochatzis EA, Gerbes AL. Diagnosis and treatment of ascites. *J Hepatol.* 2017;67:184-5.
- [8] Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and clinical impact of bacterial infections in patients with cirrhosis across the world: the GLOBAL study. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1368-1380.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.005. Epub 2018 Dec 13.
- [9] Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut.* 2015;64:531-7.

5.3.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Göbel et al. untersuchten die Prävalenz der Leberzirrhose bei Patienten mit chronischer Hepatitis B [1]. Bei 5 % der Patienten unter 40 Jahren sowie bei 37 % der Patienten über 40 Jahren konnte eine Leberzirrhose diagnostiziert werden. Zusätzlich konnte eine höhere Prävalenz bei Männern über 40 Jahre im Vergleich zu Frauen in der gleichen Altersgruppe ermittelt werden.

Neben Göbel et al. veröffentlichen Sivanathan et al. [2] 2014 einen Überblick, in dem in 52,5 % der Fälle Alkohol als Ursache der Leberzirrhose festgestellt wurde, gefolgt von der Hepatitis C (28,8 %) oder Hepatitis B (16,5 %). Die nicht-alkoholische Fettleber und die autoimmune Hepatitis sind lediglich in jeweils 5,5 % der Fälle für eine Zirrhose verantwortlich.

Aufgrund der geringen Evidenz zur Epidemiologie der Leberzirrhose wird an dieser Stelle die Anzahl und Entwicklung der stationären Fälle dargestellt, um die Bedeutung dieser Erkrankung für den stationären Bereich aufzuzeigen. Infolge der nicht-alkoholischen Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD K74) wurden im Jahre 2017 insgesamt 22.853 Fälle stationär behandelt (Tab. 5.6) [3].

Zusätzlich wurden weitere 33.948 stationäre Fälle aufgrund einer alkoholischen Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD K70.2 und K70.3) im Jahr 2017 gezählt. Mehr als 71 % der stationären Fälle aufgrund einer alkoholischen Leberzirrhose betrafen Männer. Bei der nicht-alkoholischen Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD K74) war die Geschlechterverteilung ungefähr gleich.

Zwar lässt sich auf Basis der eingeschlossenen epidemiologischen Studien keine Entwicklung der Leberzirrhose abschätzen, allerdings kann zukünftig mit einem Anstieg gerechnet werden, da insbesondere die Fälle der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung stark zunehmen. So zeigte eine Studie aus den USA, dass 39 % der neu identifizierten chronischen Lebererkrankungen eine nicht-alkoholische Fettleber aufweisen [5].

Tab. 5.6: Nicht-alkoholische (ICD K74) und alkoholische (K70.2, K70.3) Fibrose und Zirrhose der Leber.

ICD-Code	K74	K70.2, K70.3
Behandlungsfälle Krankenhaus	22.853	33.948
Krankenhausverweildauer	9,0 Tage	10,33 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	206.479	350.698
Sterbefälle	6.175	7.634
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	211*	–
Zahl der Betroffenen in Deutschland	–	–
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	3.409	2.188**
Arbeitsunfähigkeitstage	168.821	97.216**
Fälle stationärer Rehabilitation	374	298**
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	387	814 (ICD K70)
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	52,27 Jahre (m) 53,21 Jahre (w)	53,66 Jahre (m)** 52,57 Jahre (w)**

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); *Daten basieren auf der Analyse von Sand et al. (2009) aus Finnland [4] / ** (ICD K70)

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

An einer nicht-alkoholischen Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD K74) sind im Jahr 2016 insgesamt 6.175 Patienten verstorben (Tab. 5.6). Rechnet man auch die alkoholische Leberzirrhose (ICD K70.2 und K70.3) hinzu, handelt es sich sogar um insgesamt 13.809 Fälle [6]. Dies entspricht einem Anteil von 95,35 % an allen Sterbefällen der chronischen Leberkrankheiten (ICD K70 Alkoholische Leberkrankheit, K73–K74 Chronische Hepatitis und Leberfibrose).

Im Gegensatz zu der hohen Anzahl an Sterbefällen ist die Anzahl an Arbeitsunfähigkeitsfällen verhältnismäßig gering [7]. Im Jahr 2016 wurden 3.409 (ICD K74 Fibrose und Zirrhose der Leber) und 2.188 (ICD K70.2 und K70.3 Alkoholische Leberkrankheit) Arbeitsunfähigkeitsfälle gemeldet. Ungefähr die Hälfte aller Fälle, die stationär behandelt werden, treten in einem Alter unter 65 Jahren auf. Das kann im Umkehrschluss bedeuten, dass einige Erkrankte bereits das Rentenalter erreicht haben und demnach aus der Arbeitsunfähigkeitsstatistik herausfallen. Allerdings zeigt die Statistik auch, dass die Erkrankungen pro Fall mit 49,52 (ICD K74 Fibrose und Zirrhose

der Leber) und 44,43 (ICD K70 Alkoholische Leberkrankheit) Tagen im Durchschnitt einen sehr langen Zeitraum von Arbeitsunfähigkeit nach sich ziehen.

Neben den Arbeitsunfähigkeitstagen haben aus gesellschaftlicher Perspektive auch die Anzahl der Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit eine große Bedeutung. Im Jahr 2015 sind insgesamt 814 Personen aufgrund einer alkoholischen Leberkrankheit (ICD K70) und 387 aufgrund einer nicht-alkoholischen Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD K74) vorzeitig in Rente gegangen [8]. Das durchschnittliche Zugangsalter bei Renteneintritt betrug 53,66 (m) und 52,57 (w) Jahre bei der alkoholischen Leberkrankheit (ICD K70) und 52,27 (m) und 53,21 (w) bei der Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD K74). Dies zeigt, dass einige der Patienten mit einer Zirrhose weit vor dem gesetzlichen Renteneintrittsalter ihren Beruf aufgeben müssen.

Krankheitskosten

Hahn et al. [9] ermittelten die Kosten der stationären Behandlung der dekompensierten Leberzirrhose und verglichen diese Kosten mit den Erlösen aus der zugehörigen DRG. Die Ergebnisse zeigen einen Anstieg der Arzneimittelkosten mit zunehmendem Schweregrad. Im leichtesten Child-Status-A betrug die durchschnittlichen Arzneimittelkosten pro Tag 1,43 €, bei Child B 52,91 € und bei Child C 122,67 €. Zusätzlich spiegelten die Autoren den Anteil der Arzneimittelkosten an den durchschnittlichen Erlösen durch die DRG wider. Dabei stieg der Anteil von Child A mit 12,9 % auf 41,37 % in Child C an. Die Studie ermittelt hauptsächlich die Kosten der Arzneimittelversorgung und vernachlässigt die Berücksichtigung der Personal- und Sachkosten, sodass sie keinen vollständigen Überblick über die Kosten des Krankenhauses gibt. Auch die Daten der Krankheitskostenberechnung [10] vom statistischen Bundesamt können nicht genutzt werden, da diese nur aggregierte Kosten für die ICD K70 bis K77 (Krankheiten der Leber) darstellt.

Literatur

- [1] Göbel T, Erhardt A, Herwig M, et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol.* 2011;968-73.
- [2] Sivanathan V, Kittner JM, Sprinzl MF, et al. Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre. *Deutsche medizinische Wochenschrift.* 2014;139:1758-62.
- [3] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.02.2019.
- [4] Sand J, Valikoski A, Nordback I. Alcohol consumption in the country and hospitalizations for acute alcohol pancreatitis and liver cirrhosis during a 20-year period. *Alcohol.* 2009;44:321-5.
- [5] Weston SR, Leyden W, Murphy R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology.* 2005;41:372-9.
- [6] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.02.2019.

- [7] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 15.02.2019.
- [8] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 15.02.2019.
- [9] Hahn N, Bobrowski C, Weber E, et al. Economic aspects of inpatient treatment for decompensated liver cirrhosis: a prospective study employing an evidence-based clinical pathway. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013;51:278-86.
- [10] Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland: Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.02.2019.

5.4 Lebertransplantation

5.4.1 Medizinische Übersicht

Christian P. Strassburg

Definition

Die Lebertransplantation stellt die definitive Therapieform eines akuten oder chronischen Funktionsausfalls der Leber dar und führt zur Restitution einer adäquaten Leberfunktion. Dabei müssen die potenziellen Komplikationen der lebenslang notwendigen Immunsuppression und des operativen Eingriffs vor dem Hintergrund der Komorbiditäten des Patienten bei der Indikationsstellung in Hinblick auf die erwartete Prognose abgewogen werden.

Pathogenese

Die Lebertransplantation repräsentiert eine definitive Therapieform und ist damit der Endpunkt eines breiten Spektrums von akuten und chronischen Lebererkrankungen [1]. Da bislang keine effektive Strategie zum artifiziellen Ersatz der Leberfunktion existiert, wie es beispielsweise beim Ausfall der Nierenfunktion, der Lungenfunktion oder der Pumpfunktion des Herzens durch apparative Intervention klinische Praxis ist, steht die Lebertransplantation unter der Prämisse hoher Dringlichkeit und zeitgerechter Abschätzung der Bedürftigkeit des einzelnen Patienten. Dies geschieht vor dem Hintergrund eines Spektrums von Grunderkrankungen, welches toxische, onkologische, genetische, infektiologische und metabolische Entitäten umfasst. Deren Pathogenese und klinische Dynamik macht die Transplantationsmedizin zu einem Querschnittsfach mit hoher interdisziplinärer Vernetzung und greift dabei auf das Gesamtfeld der fachlichen Expertise in der Gastroenterologie und Hepatologie zurück.

Die alkoholische Leberzirrhose, das hepatozelluläre Karzinom [2] und die Leberzirrhose durch chronische Hepatitis C [3] sind in Deutschland die führenden Indikationen für eine Lebertransplantation, was die Diversität der zugrundeliegenden pathogenetischen Prozesse, ihrer fachlichen Bewertung und ihres Managements verdeutlicht. Die Indikation zur Lebertransplantation wird dann gestellt, wenn von einer

irreversiblen Schädigung der Leber mit inzipientem lebensbedrohlichem Funktionsausfall ausgegangen werden muss. In aller Regel ist dies mit den Folgen der Leberzirrhose verbunden, die in der überwiegenden Zahl der Lebertransplantationskandidaten vorliegt. Mit der Leberzirrhose ist meist ein portaler Hypertonus verbunden, der wiederum zu einer vitalen Bedrohung durch seine Folgen wie die Varizenblutung, die therapierefraktäre Aszitesbildung, die spontan bakterielle Peritonitis, die Enzephalopathie, das hepatorenale, hepatokardiale oder hepatopulmonale Syndrom, sowie die Sarkopenie und die Ausbildung von hepatozellulären Karzinomen führt (Kapitel 5.3.1). Aber auch zirrroseunabhängige Erwägungen spielen eine Rolle für die Indikationsstellung. Im Falle des hepatozellulären Karzinoms ist die Lebertransplantation unter den richtigen Voraussetzungen der Indikationsstellung das zur Zeit erfolgreichste onkologische Therapiekonzept, dessen Umsetzung nicht nur die Folgen der Zirrhose, sondern das Stadium der Tumorerkrankung und die Möglichkeit einer zeitgerechten Transplantation beinhaltet [2] (Kapitel 7.3.1). Beim akuten Leberversagen, was in der überwiegenden Zahl der Betroffenen durch eine idiosynkratische Medikamentenreaktion, aber auch durch Virusinfektion ausgelöst werden kann, liegt ein fulminanter Leberausfall ohne eine zuvor erfolgte Ausbildung einer Leberzirrhose vor, der meist nur durch eine hochdringliche Lebertransplantation behandelt werden kann [4]. Bei Erkrankungen wie der familiären amyloidotischen Polyneuropathie liegt beispielsweise keine strukturelle Lebererkrankung mit ihren typischen Folgen vor, sondern die Indikation zur Lebertransplantation verfolgt das Ziel einer Gentherapie mit der Korrektur eines Defekts, der zu lebensbedrohlichen extrahepatischen Schäden führt. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass es keine uniforme Pathogenese gibt, auf der die Indikation zur Lebertransplantation fußt. Darüber hinaus ist nach Lebertransplantation eine lebenslange Nachsorge erforderlich, die die mögliche Rekurrenz der Grunderkrankung, die Progression der Komorbiditäten und die Folgen des Eingriffs sowie der lebenslangen Immunsuppression umfasst [5,6].

Diagnostik

Die Diagnostik von Lebererkrankungen, die zur therapeutischen Option der Lebertransplantation führt, orientiert sich an der zugrundeliegenden Grunderkrankung und der Bedürftigkeit zur Lebertransplantation. Die Herausforderung dabei ist die Abschätzung der Bedürftigkeit für die Lebertransplantation und die stadiengerechte Behandlung der Grunderkrankung. Zur Beurteilung der Listung zur Lebertransplantation werden in den Transplantationszentren Evaluationsprotokolle eingesetzt, die sich nicht nur an der Grunderkrankung orientieren, sondern Komorbiditäten der Kandidaten bewerten, insbesondere auch kardiovaskuläre, nephrologische und onkologische Erkrankungen. Nach § 16 Transplantationsgesetz (TPG) ist dabei der voraussichtliche Erfolg der Transplantation ausschlaggebend (RiLi BÄK zur Organtransplantation nach § 16 TPG I.1.-10. und III.2). In der Phase der Listung wird die Bedürftigkeit für eine Lebertransplantation seit 2006 durch das „model for end stage liver

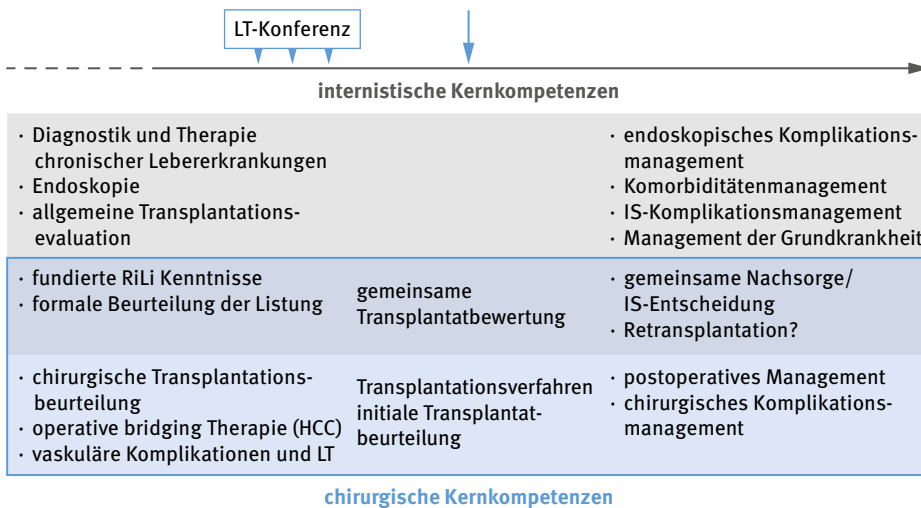
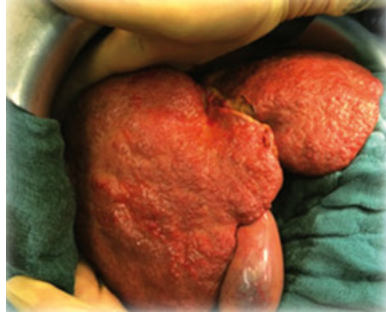


Abb. 5.8: Kernkompetenzen bei der Lebertransplantation.

disease“ (MELD) festgestellt, das die Priorität anhand von Laborwerten unabhängig von der Wartezeit definiert [7]. Da so nicht alle Indikationen zur Lebertransplantation abgebildet werden, existiert ein zusätzliches Regelwerk von Ausnahmen („standard exceptions“, SE) [1]. Auf der Warteliste ist daher ein kontinuierlicher Prozess an Diagnostik und Bewertung der Erkrankung und des Gesundheitszustands durch die interdisziplinäre Transplantationskonferenz notwendig und festgelegt. Durch die Verpflichtung der lebenslangen Nachsorge gilt dies auch über die eigentliche Transplantation hinaus und schließt alle notwendigen diagnostischen Verfahren zur Rekurrenz der Grunderkrankung und den Folgen der Transplantation und der Immunsuppression ein [5,6,8,1,3].

Therapie

Die therapeutischen Strategien im Zusammenhang mit der Lebertransplantation gehen weit über die eigentliche chirurgische Intervention der Hepatektomie mit kon-

sekutiver Implantation der Spenderleber hinaus. Sie umfassen die Brückentherapie eines meist schwer leberkranken Patienten bis hin zur Organtransplantation und seine Nachsorge mit oft notwendigen endoskopischen und weiteren differenzialtherapeutischen Strategien, die sich aus den Grunderkrankungen und den transplantationspezifischen Komplikationen ergeben können und ein weites Spektrum gastroenterologisch-hepatologischer Kernkompetenz umfassen (Abb. 5.8). Dazu zählen die spezifische Behandlung von Virusinfektionen [3], infektiologische Behandlungen [5], Management des portalen Hypertonus und seiner Folgen, biliäre Komplikationen und ihre Behandlung [8] sowie onkologische Strategien vor allem bezogen auf das hepatozelluläre Karzinom [2] und das Cholangiokarzinom. Durch die Einführung des MELD-Systems und die Hinwendung zu einer dringlichkeitbasierten Allokation hat die Schwere der Lebererkrankungen vor Lebertransplantation zugenommen [9]. Dies zeigt sich in einer deutlichen Zunahme des stationären Behandlungsaufwands und der Krankheitskosten mit steigendem MELD-Wert [12], der bei vorherrschendem Spenderorganmangel zum Zeitpunkt der Transplantation im Vergleich zu anderen Ländern in Deutschland sehr hoch liegt.

Offene Fragen

Die entscheidende ungelöste Frage ist, wie die Zahl gespendeter Organe gesteigert werden kann und zugleich eine positive Begleitung dieser Bestrebungen in der Bevölkerung erreicht wird. Die Option der Lebertransplantation bleibt bis heute eine „rationierte“ Therapieform. Von 2010 bis 2018 hat die Zahl gespendeter Organe um rund ein Drittel abgenommen. Die in Deutschland transplantierten Lebern betragen 2009 13,6/1 Million Einwohner und 2018 nur noch 9,9/1 Million Einwohner (Daten Eurotransplant 2019). 2018 waren in Deutschland 851 Patienten in der Warteliste für eine Lebertransplantation, 2018 wurden 820 Lebern transplantiert (Daten Deutsche Stiftung Organtransplantation 2019; www.dso.org). Die Ursachen dafür sind vermutlich multifaktoriell und beinhalten Aspekte des Vertrauens in die Transplantationsmedizin, die organisatorischen Abläufe der Organspende sowie mangelnde Aufklärung und Bewusstsein in der Bevölkerung über die Ergebnisse und Abläufe von Organtransplantationen.

Dazu wurde vom Bundesministerium für Gesundheit 2018 das „Gesetz zur Verbesserung der Zusammenarbeit und der Strukturen bei der Organspende“ (GZSO) eingebracht, das 2019 in Kraft getreten ist. Hierbei wird eine Steigerung der Spendezahlen in Deutschland angestrebt, indem

- die Rolle und Aufgabengestaltung der Transplantationsbeauftragten gestärkt,
- die Finanzierung der Entnahmekrankenhäuser verbessert,
- die flächendeckende Verfügbarkeit von qualifizierten Entnahmeärzten verbessert,
- eine Verbesserung der Erkennung von potenziellen Organspendern,
- eine Verbesserung der Abläufe und
- die Betreuung von Angehörigen erreicht werden soll.

Über diese Gesetzesvorlage hinaus ist die Diskussion über die Widerspruchslösung bei der Organspende erneut begonnen worden, da Länder mit einer Widerspruchslösung in der Regel höhere Spendezahlen (z. B. Spanien, Österreich) aufweisen als solche, die diese Regelung nicht anwenden (z. B. Deutschland).

Bislang nicht abschließend bewertet sind der Einsatz von marginalen Organen und die Nutzung von artifiziellen Perfusionssystemen zur Stabilisierung, Optimierung und Verbesserung von Spendeorganen. Ziel hierbei ist es, mehr Spendeorgane für erfolgreiche Transplantationen nutzen zu können, weniger Spenden zu verwerfen und auch die Grenze der Nutzbarkeit bei Organen mit Einschränkungen (Alter des Patienten, Intensivaufenthalt, längere Ischämiezeit, Verfettung etc.) so zu verschieben, dass es zu höheren Spendeorgannutzung kommt [10,11].

Bislang noch nicht abschließend gelöst ist auch die Bewertung von verschiedenen Erkrankungen (MELD und SE-MELD-Allokation) hinsichtlich der Priorität einer Transplantation vor dem Hintergrund einer stark limitierten Ressource. Die Versorgung von schwerstkranken Patienten vor Lebertransplantation führt zu einer erheblichen Beanspruchung ökonomischer Ressourcen, deren adäquate Abbildung im DRG-System nicht befriedigend gelöst ist [12]. Dies gilt auch für die verpflichtende lebenslange Nachsorge dieser Patienten in den Spezialambulanzen der Zentren.

Literatur

- [1] Strassburg CP. Indikationsstellung und Indikationen für eine Lebertransplantation. *Chirurg.* 2013;84(5):363-71.
- [2] Strassburg CP. HCC-associated liver transplantation – where are the limits and what are the new regulations? *Visc Med.* 2016;32(4):263-71.
- [3] Zimmermann T, Beckebaum S, Berg C, et al. Empfehlungen zur antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C bei Patienten auf der Warteliste und nach Transplantation. *Z Gastroenterol.* 2016;54(7):665-84.
- [4] Hadem J, Strassburg CP, Manns MP. Prediction of outcome and selection of the liver transplant candidate in acute liver failure. *Front Physiol.* 2012;3:340.
- [5] Ciesek S, Manns M, Strassburg C. Folgeerkrankungen nach Organtransplantation. *Internist (Berl).* 2006;47(3):252-65.
- [6] Herzer K, Strassburg CP, Braun F, et al. Selection and use of immunosuppressive therapies after liver transplantation: current German practice. *Clin Transplant.* 2016;30(5):487-501.
- [7] Gottlieb J, Gwinner W, Strassburg CP. Allokationssysteme in der Transplantationsmedizin: Vor- und Nachteile. *Internist (Berl).* 2016;15:24.
- [8] Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl.* 2016;22(1):42-52.
- [9] Weismüller TJ, Fikatas P, Schmidt J, et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany—limitations of the „sickest first“-concept. *Transpl Int.* 2011;24(1):91-9.
- [10] Quillin RC 3rd, Guarrera JV. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018 ;24(2):276-81.

- [11] Ceresa CDL, Nasralla D, Coussios CC, Friend PJ. The case for normothermic machine perfusion in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018;24:269.
- [12] Bruns H, Hillebrand N, Schneider T, et al. LabMELD-based organ allocation increases total costs of liver transplantation: a single-center experience. *Clin Transplant.* 2011;25(5):E558-65.

5.4.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die Stiftung Eurotransplant ist verantwortlich für die Verteilung der verschiedenen Spenderorgane. Insgesamt sind acht europäische Staaten Mitglied in dieser Stiftung, die ein gemeinsames Spendermeldesystem und eine zentrale Warteliste führen. Neben Deutschland zählen zu den acht Mitgliedstaaten auch Belgien, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien. In Deutschland ist die Leber mit einem Anteil von 19 % nach der Niere (54 %) das zweithäufigste Organ, das transplantiert wird [1] (Abb. 5.9).

Wie Abb. 5.9 entnommen werden kann, zeigt sich eine Abnahme der Anzahl an Lebertransplantationen zwischen 2010 und 2018 um ein Drittel [2,3]. Die geringe Spendebereitschaft wird auch durch den Vergleich der Transplantationszahlen zwischen den verschiedenen Eurotransplant Mitgliedsstaaten deutlich. Deutschland hat im Verhältnis zur Einwohnerzahl die drittniedrigste Transplantationsrate (1,13 pro 100.000 Einwohner). Kroatien ist mit einem Anteil von 3,68 pro 100.000 Einwohner der Mitgliedsstaat mit den meisten Transplantationen [4].

Knapp die Hälfte aller Transplantationen in Deutschland findet im Erwachsenenalter zwischen 16 und 55 Jahren (45 %) statt [5].

Nach Angaben der Deutschen Stiftung für Organtransplantation stieg die Zahl der Lebertransplantationen in Deutschland zuletzt von 760 im Jahr 2017 auf 820 im Jahr 2018 wieder an (ohne Transplantationen nach Lebensspende, ohne Domino-transplantationen). Die Hauptindikationen für eine Lebertransplantation sind die alkoholische Leberkrankheit (n = 277) und die Fibrose und Zirrhose der Leber (n = 270)

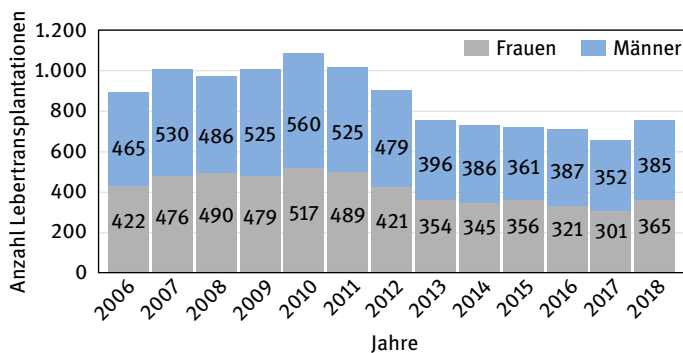


Abb. 5.9: Lebertransplantation in Deutschland nach Geschlecht (eigene Darstellung in Anlehnung an Eurotransplant [1]).

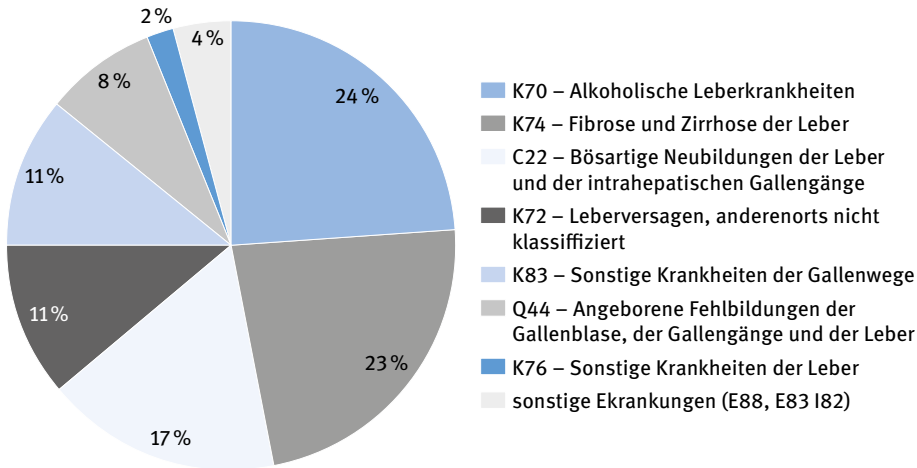


Abb. 5.10: Indikationen für eine Lebertransplantation 2018 (eigene Darstellung in Anlehnung an Deutsche Stiftung Organtransplantation [6]).

sowie die bösartigen Neubildung der Leber und intrahepatischen Gallengänge (214) (Abb. 5.10) [6].

Das durchschnittliche Überleben der Patienten nach Lebertransplantation nach einem Jahr liegt bei 82,26 %, nach drei Jahren bei 76,87 % [7]. Dabei kann im Vergleich zu den letzten Jahren keine große Veränderung identifiziert werden. Deutschlandweit führten 2017 21 Zentren Lebertransplantationen durch. Mit 76 Transplantationen hat Essen die meisten Transplantationen durchgeführt, gefolgt von Hamburg (63), Hannover (62), und der Charité in Berlin (57) (Abb. 5.11) [6].

Der Anzahl der durchgeführten Transplantationen stehen mehr Patienten gegenüber, die auf eine neue Spenderleber warten (Abb. 5.12) [8]. Die Zahl der Patienten, die auf der Warteliste für eine Leber stehen ist in den letzten Jahren jedoch kontinuierlich gesunken.

Krankheitskosten

Für Deutschland liegen zwei Studien vor, die die Kosten von Patienten mit Lebertransplantationen berechnen. In der aktuellsten Studie von Harries et al. wurden durchschnittliche Kosten in Höhe von 198.454 € (Median: 144.424 €) für die Zeit zwischen der Aufnahme auf die Warteliste bis drei Jahre nach der Transplantation ermittelt [9]. Während der Wartezeit bis zur Transplantation identifizierten die Autoren Kosten von 13.199 € (Median: 9.466 €). 72 % dieser Kosten waren auf Krankenhausbehandlungen zurückzuführen und 26 % auf Arzneimittel. Im ersten Jahr nach der Transplantation inklusive der Operation lagen die durchschnittlichen Kosten bei 146.383 € (Median: 105.566 €) pro Patient, 83 % davon waren Krankenhauskosten.

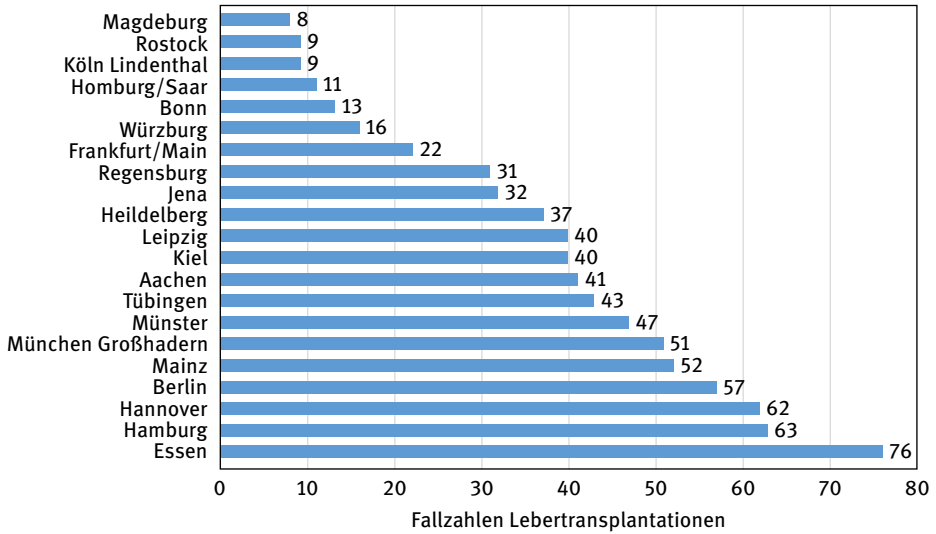


Abb. 5.11: Ort der Lebertransplantation 2017 (eigene Darstellung in Anlehnung an Deutsche Stiftung Organtransplantation [6]).

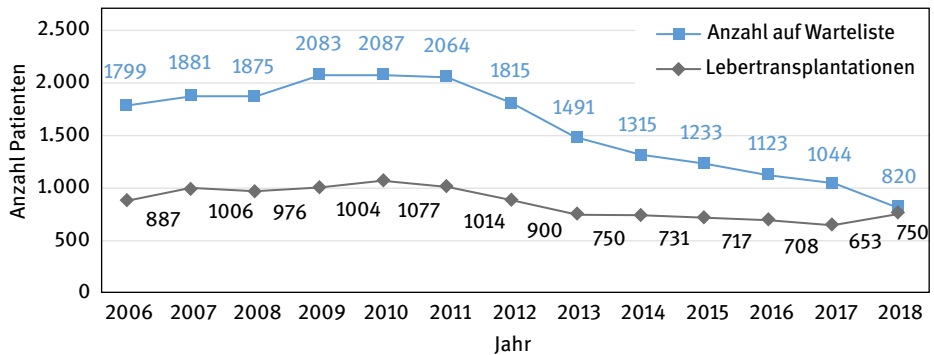


Abb. 5.12: Vergleich zwischen Anzahl Patienten auf Warteliste und Lebertransplantationen in Deutschland (eigene Darstellung in Anlehnung an Eurotransplant 2018 [8]).

Neben Harries et al. vergleichen Bruns et al. [10] anhand einer prospektiven Datenanalyse in Heidelberg die Kosten vor und nach der Einführung des MELD (Model End Stage Liver Disease)-Scores. Die Einführung führte zu einer Verkürzung der Wartezeit für Patienten mit hohen MELD-Scores, aber aufgrund des Dringlichkeitskriteriums auch zu erhöhten Komplikationsraten nach der Operation. Entsprechend stiegen die Kosten von durchschnittlich 48.646 € auf 60.299 € nach der Einführung des MELD-Scores an. Zudem konnten signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen MELD-Scores mit einem Unterschied von 15.672 € zwischen den Gruppen identifiziert werden.

Insgesamt zeigen die beiden Kostenanalysen, dass die Lebertransplantation hohe Kosten im stationären Bereich verursacht. Allerdings liegen die gesamten Krankheitskosten aus der gesellschaftlichen Perspektive noch weit höher, da hier auch Kosten durch den Produktivitätsverlust Berücksichtigung finden müssen. Die Studie von Harries et al. zeigt darüber hinaus, dass die lebenslang anfallenden Kosten für Arzneimittel nicht vernachlässigt werden dürfen und die Behandlung eine gut koordinierte Kooperation zwischen den verschiedenen Versorgungssektoren erfordert.

Literatur

- [1] Eurotransplant. Organs transplanted in Germany, by year, by donor type, by organ. statistics. eurotransplant.org. Zugriff: 07.03.2019.
- [2] Böcken J, Braun B, Repschläger U. Gesundheitsmonitor 2013: Bürgerorientierung im Gesundheitswesen. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung; 2013.
- [3] Tacke F, Kroy D, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transplantation*. 2016;22:1136-42.
- [4] Eurotransplant. Liver transplants per million population, by year, by country, by donor type. statistics.eurotransplant.org. Zugriff: 07.03.2019.
- [5] Eurotransplant. Deceased liver donors used in Germany, by year, by characteristic. statistics. eurotransplant.org. Zugriff: 07.03.2019.
- [6] Deutsche Stiftung Organtransplantation. Lebertransplantation. <http://www.dso.de/organ-spende-und-transplantation/transplantation/lebertransplantation.html>. Zugriff: 01.04.2019.
- [7] Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Qualitätsreport 2017. www.iqtig.org. Zugriff: 07.03.2019.
- [8] Eurotransplant. Active liver waiting list (at year-end) in Germany, by year, by organ combination. statistics.eurotransplant.org. Zugriff: 07.03.2019.
- [9] Harries L, Schrem H, Stahmeyer JT, Krauth C, Amelung VE. High resource utilization in liver transplantation – how strongly differ costs between the care sectors and what are the main cost drivers?: a retrospective study. *Transpl Int*. 2017;30:621-37.
- [10] Bruns H, Hillebrand N, Schneider T, et al. LabMELD-based organ allocation increases total costs of liver transplantation: a single-center experience. *Clin Transplant*. 2011;25:E558-65.

5.5 Steinerkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege

5.5.1 Medizinische Übersicht

Frank Lammert

Definition

Gallensteine entstehen durch ein Ungleichgewicht in der Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit. Unter Cholelithiasis wird das Vorhandensein von Gallensteinen verstanden. Gallensteine kommen in der Gallenblase (Cholezystolithiasis) oder in den Gallenwegen (Choledocholithiasis) vor:

- Cholelithiasis: Gallensteinleiden allgemein
- Cholezystolithiasis: Gallensteine in der Gallenblase
- Choledocholithiasis: Gallensteine in den extrahepatischen Gallenwegen
- Hepatolithiasis: Gallensteine in den intrahepatischen Gallenwegen

Pathogenese

Cholesterinsteine bilden sich, wenn die von der Leber sezernierte Galle mehr Cholesterin enthält als von Gallensäuren und Phospholipiden gelöst werden kann und die Gallenblase hypomotil ist [1]. Der größte Risikofaktor für Cholesterinsteine ist eine hochkalorische, kohlenhydratreiche und ballaststoffarme Ernährung. Eine häufige Genvariante des Cholesterintransporters ABCG5/G8 der Leber verdoppelt das Risiko für Cholesteringallensteine [2]. Eine Untergruppe von Patienten entwickelt Steine in Gallenblase und Gallenwegen infolge von Mutationen des Gens des ABCB4-Transporters der Leber, die zu einem Phospholipidmangel der Galle führen [3].

Schwarze Pigmentsteine entstehen, wenn die Bilirubinkonzentration in der Galle erhöht ist, beispielsweise durch Hämolyse oder bei Erkrankungen mit Gallensäurenverlust und erhöhter enterohepatischer Bilirubin-zirkulation. Braune Pigmentsteine entstehen meist bei Infektionen in obstruierten Gallenwegen.

Diagnostik

Gallensteine und eine Entzündung der Gallenblase lassen sich am besten durch eine Ultraschalluntersuchung nachweisen [4]. Laboruntersuchungen liefern Hinweise auf die Schwere der Entzündung, eine Abflussstörung im Bereich der Gallenwege oder eine durch Gallensteine ausgelöste Bauchspeicheldrüsenentzündung. Besteht ein gewisser Verdacht auf Steine im Gallengang, können diese am besten mittels endoskopischen Ultraschalls (oder alternativ einer Kernspintomographie) nachgewiesen werden [5].

Bei hochgradigem Verdacht auf Gallengangsteine ist die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) indiziert. Diese invasive Untersuchung ermöglicht nach endoskopischer Papillotomie auch die Entfernung der Steine aus den Gallenwegen. Die Gallenwege lassen sich alternativ über einen perkutanen Zugang und mit Hilfe

eines sehr dünnen Endoskops auch direkt darstellen (Cholangioskopie); unter Sicht- oder Röntgenkontrolle können Gallengangsteine im Gallengang zertrümmert werden (Lithotripsie).

Therapie

Die medikamentöse Litholyse von Gallenblasensteinen mit Gallensäuren wird wegen des hohen Rezidivsteinrisikos nicht mehr durchgeführt. Die asymptomatische Cholezystolithiasis ist in der Regel keine Indikation zur Cholezystektomie (Ausnahmen Porzellangallenblase oder Gallenblasenpolypen ≥ 1 cm) [5].

Bei biliären Koliken besteht die Indikation zur frühzeitigen und heute bei mehr als 85 % der Patienten laparoskopisch durchgeführten Cholezystektomie. Bei akuter Cholezystitis sollte die laparoskopische Cholezystektomie innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme des Patienten erfolgen [5].

Gallengangsteine werden mittels endoskopisch retrograder Cholangiographie (ERC) und Papillotomie entfernt, bei akuter Cholangitis notfallmäßig. Bei Misslingen der endoskopischen Steinextraktion (auch unter Einsatz der mechanischen Lithotripsie oder der endoskopischen Ballondilatation) können als weitere Lithotripsieverfahren extrakorporale Stoßwellenlithotripsie, intrakorporale Laserlithotripsie oder elektrohydraulische Lithotripsie eingesetzt werden. Nach erfolgreicher endoskopischer Gallengangsanierung sollte eine steinhaltige Gallenblase möglichst innerhalb von 72 Stunden operativ entfernt werden [6].

Offene Fragen

- Effektive Präventionsstrategien zur Reduktion der Steinprävalenz, der Komplikationen des Gallensteinleidens und der stetig angestiegenen Cholezystektomiezahlen sind wünschenswert, zumal Patienten, die wegen vermeintlich symptomatischer Gallensteine operiert werden, anschließend nicht immer beschwerdefrei sind [3]. Die Präventionsmaßnahmen müssen genetische und exogene Faktoren berücksichtigen [1].
- Prospektive Untersuchungen der Langzeitergebnisse und der Kosteneffektivität der chirurgischen und endoskopischen Therapie stehen ebenso wie Analysen der in Europa regional sehr unterschiedlichen Cholezystektomieraten aus.
- Zu den bisher wenig bearbeiteten krankheitsorientierten Forschungsthemen zählen die rekurrierenden Gallengangsteine, intrahepatische Gallensteine und Studien zum Mikrobiom der Galle bei Gesunden und Patienten mit chronischen Gallengängzündungen.

Literatur

- [1] Lammert F, Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(9):423-33.
- [2] Buch S, Schafmayer C, Volzke H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet.* 2007;39(8):995-9.
- [3] Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16024.
- [4] Lammert F, Neubrand MW, Bittner R, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol.* 2007; 971:1001.
- [5] Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65:146-81.
- [6] Gutt CN, Encke J, Koninger J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg.* 2013;258(3):385-93.

5.5.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenz der Gallensteinerkrankung für die erwachsene Bevölkerung auf Basis sonographischer Diagnostik liegt zwischen 3,9 % [1] und 10,1 % [2]. Von allen Studien untersuchten Völzke et al. das größte Kollektiv von insgesamt 4.202 Personen in Vorpommern [2]. Die Gesamtprävalenz bei Erwachsenen lag bei 21,2 %. 57,1 % der Frauen zwischen 70 und 79 Jahren hatten sich in der Vergangenheit einer Cholezystektomie unterzogen oder litten aktuell unter Gallensteinen. Regressionsanalysen bestätigten, dass Personen mit einer Cholezystektomie älter, meist Frauen, weniger gebildet, häufiger unverheiratet und Raucher sind als Personen ohne Cholezystektomie. Der höhere Anteil der Cholezystektomien bei Frauen wird auch durch die Ergebnisse von Timmer et al. [3] bestätigt. Diese Studie zeigte, dass sich die Prävalenz der Cholezystektomie zwischen 1985 und 1994 bei Frauen verdreifacht hat. Im Rahmen von Regressionsanalysen zeigen Walcher et al. [4], dass die Prävalenz mit dem Alter, weiblichem Geschlecht, Übergewicht und einer positiven familiären Vorgeschichte steigt.

Neben den Analysen zu den Risikofaktoren, wie Ernährung, Geschlecht und Alter, analysieren Völzke et al. den Einfluss verschiedener Komorbiditäten [2]. Personen mit Gallensteinen leiden häufiger unter Diabetes und Fettleber und haben höhere Cholesterinwerte als Personen ohne Gallensteine. Bei Kindern und Jugendlichen konnte lediglich eine geringe Gallenblasensteinprävalenz von 1 % ermittelt werden [5].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studien hinsichtlich der Diagnostik vergleichbar, allerdings meist regional begrenzt sind. Deshalb ist fraglich, wie repräsentativ die Ergebnisse für Deutschland sind. Zudem liegt die aktuellste Veröffentlichung bereits sechs Jahre zurück, sodass auch hier die Aktualität der Daten kritisch hinterfragt werden muss. Eine Prävalenzbewertung auf Basis von Routine-

daten der gesetzlichen Krankenversicherung würde sich anbieten, da die Erkrankung klar einer ICD-Kodierung zugeordnet werden kann. Dadurch könnten weitreichende Vergleiche zwischen Geschlecht, Regionen und Altersgruppen durchgeführt werden.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Im Jahr 2016 starben an Gallensteinen (ICD K80) insgesamt 840 Personen [6] (Tab. 5.7).

Zusätzlich starben 1.000 Patienten an einer Gallenblasenentzündung (ICD K81 Cholezystitis). Gemessen an der Bevölkerung entsprach dies einem Anteil von 1,0 (ICD K80 Cholelithiasis) bzw. 1,2 Fällen pro 100.000 Einwohner (ICD K81 Cholezystitis). Insgesamt nehmen die Sterbefälle an Cholezystitis und Cholelithiasis einen Anteil von 41,50 % aller Sterbefälle im Bereich der Krankheiten der Gallenblase, der Gallenwege und des Pankreas (ICD K80–K87) ein. Während an einer Cholelithiasis (513 Todesfälle insgesamt) mit 327 Fällen deutlich mehr Frauen als Männer (327 Fälle) verstarben, ist die Geschlechterverteilung bei der Cholezystitis nahezu gleich.

Tab. 5.7: Cholelithiasis (ICD K80), Cholezystitis (ICD K81).

ICD-Code	K80	K81
Behandlungsfälle Krankenhaus	232.464	16.784
Krankenhausverweildauer	5,8 Tage	7,7 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	1.342.428	128.712
Sterbefälle	840	1.000
Prävalenz*	21,2 % Erwachsene 1 % Kinder	–
Zahl der Betroffenen (Prävalenz), hochgerechnet auf Deutschland*	13.223.583 (Erwachsene)	–
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	66.453	9.585
Arbeitsunfähigkeitstage	1.102.261	189.198
Fälle stationärer Rehabilitation	277	216
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	10	4
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	51,00 Jahre (m) 52,00 Jahre (w)	38,00 Jahre (m) 53,67 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Daten basieren auf Völzke et al. [2] – SHIP-Studie

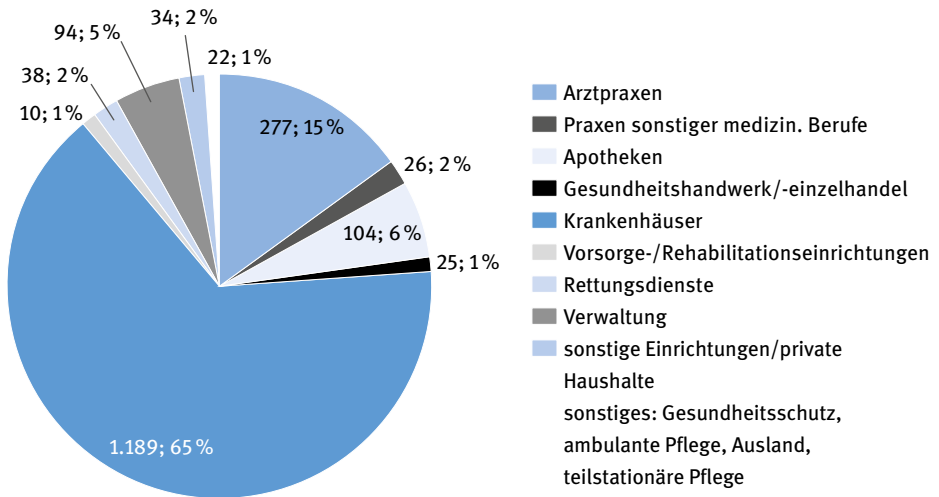


Abb. 5.13: Krankheitskosten in Mio. € und % für Patienten mit Krankheiten der Gallenblase, der Gallenwege und des Pankreas (ICD K80–K87) im Jahr 2008 (eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt [10]).

Bei den Arbeitsunfähigkeitsfällen wird die hohe ökonomische Bedeutung der Cholelithiasis deutlich [7]. Im Jahr 2016 wurden insgesamt 66.453 Arbeitsunfähigkeitsfälle mit durchschnittlich 16,59 Tagen je Fall gemeldet. Im Vergleich dazu sind 9.585 Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund einer Cholezystitis (ICD K81) dokumentiert worden. Dabei stieg die Anzahl zwischen 2011 und 2016 von 55.701 auf 66.453 Fälle an, während sich die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit von 17,79 auf 16,59 Tage je Fall reduziert hat.

Neben der hohen Bedeutung der Arbeitsunfähigkeit durch Steinerkrankungen der Gallenblase und Gallenwege ist die Bedeutung der Renten aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit gering. Leidglich zehn (ICD K80 Cholelithiasis) und vier (ICD K81 Cholezystitis) Fälle wegen verminderter Erwerbsfähigkeit wurden für das Jahr 2016 registriert [8].

Krankheitskosten

Die ACDC-Studie [9] von 2013 analysiert die Therapie der akuten Cholezystitis und vergleicht das konservative Vorgehen bzw. den elektiven Eingriff gegen eine frühzeitige Operation. Als sekundärer Endpunkt wurden auch die Kosten verglichen. Neben einer geringeren Morbidität und Mortalität zeigt sich, dass Patienten mit einer frühzeitigen Operation im Durchschnitt nur 5,4 Tage in der Klinik verweilten, im Gegensatz zu den später elektiv operierten Patienten, bei denen der Aufenthalt im Durchschnitt zehn Tage beträgt. Dies führte zu deutlich niedrigeren Krankenhauskosten (2.919 Euro ver-

sus 4.262 Euro). Die Daten dieser Studie haben dazu geführt, dass die frühe Operation der Cholezystitis heute zum leitliniengerechten Vorgehen gehört.

Neben dieser Studie gibt das Statistische Bundesamt einen Überblick über die Krankheitskosten für die ICD K80–K87 (Krankheiten der Gallenblase, der Gallenwege und des Pankreas). Insgesamt entstanden im Jahr 2008 für diese Erkrankungen Kosten in Höhe von 1,8 Mrd. €. Bei der Differenzierung der Kosten nach Leistungsbereichen (Abb. 5.13) zeigt sich, dass die höchsten Kosten mit 65 % bei den Krankenhäusern entstehen. Die Arztpraxen nahmen mit 277 Mio. € 15 % der gesamten Kosten ein und bilden damit den zweitgrößten Kostenbereich.

Literatur

- [1] Kratzer W, Kachele V, Mason RA, et al. Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study. *Dig Dis Sci.* 1998;43:1285-91.
- [2] Volzke H, Baumeister SE, Alte D, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion.* 2005;71:97-105.
- [3] Timmer A, Ahrens W, Stegmaier C, et al. Risk factors and surgery rates in gallstones. Results of a population-based study. *Med Klin.* 2000;95:672-7.
- [4] Walcher T, Haenle MM, Mason RA, et al. The effect of alcohol, tobacco and caffeine consumption and vegetarian diet on gallstone prevalence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(11):1345-51.
- [5] Kratzer W, Walcher T, Arnold F, et al. Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents. *Z Gastroenterol.* 2010;48:683-7.
- [6] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.02.2019.
- [7] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 15.02.2019.
- [8] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 15.02.2019.
- [9] Gutt CN, Encke J, Koninger J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg.* 2013;258:385-93.
- [10] Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland: Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. www.gbe-bund.de. Zugriff: 20.07.2016.

5.6 Akute und chronische Pankreatitis

5.6.1 Medizinische Übersicht

Julia Mayerle, Markus M. Lerch

Definition

Die Pankreatitis ist eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die (hoch) akut, in Schüben rezidivierend oder chronisch verlaufen kann und bei der übertragbare Erreger nach heutiger Kenntnis klinisch kaum eine Rolle spielen. Bei der akuten Verlaufsform kann es zu schweren Nekrosen der Bauchspeicheldrüse und ihrer benachbarten Organe im Bauchraum kommen. Dies geht oft einher mit Organversagen von Nieren, Herz-Kreislauf oder Lungen und mit einem sepsisähnlichen Krankheitsbild, das auf einer Intensivstation behandelt werden muss und in deutschen Krankenhäusern im Jahr 2016 zu 1805 Todesopfer geführt hat. Die Pankreatitis führt somit bei genauso vielen Patienten zum Tode wie die Adipositas. Einen BMI > 30 (Adipositas > Grad II) haben ca. 30 % der deutschen Bevölkerung. Ein Viertel bis ein Drittel der Patienten mit akuter Pankreatitis entwickelt später eine chronische Pankreatitis. Verläuft die Pankreatitis mit rezidivierenden Entzündungsschüben wird das Pankreasparenchym durch fibrotisches Bindegewebe ersetzt. Folge dieses bindegewebigen, narbigen Umbaus ist ein fortschreitender Verlust der exokrinen (Verdauungsfermente) und endokrinen (Insulin) Pankreasfunktion. Daneben kommt es zu charakteristischen Komplikationen, wie z. B. Pseudozysten, Pankreasgangstenosen, Zwölffingerdarmstenosen, Gefäßkomplikationen, Kompression der Gallenwege, einer Mangelernährung sowie einem Schmerzsyndrom. Schmerzen stellen das Hauptsymptom von Patienten mit akuter oder chronischer Pankreatitis dar [1]. Die S3-Leitlinie zur akuten und chronischen Pankreatitis wird unter der Federführung der DGVS 2019 überarbeitet.

Pathogenese

Die häufigsten Ursachen für die akute Pankreatitis sind in 31 % der Fälle Gallensteine, die durch die Gallenwege wandern und dabei vorübergehend die Pankreassekretion blockieren [2] oder in 22 % ein übermäßiger Alkoholkonsum. Bei der chronischen Pankreatitis spielen Gallensteine kaum eine Rolle, chronischer Alkohol- und Nikotinabusus dagegen schon. In den USA nimmt die Inzidenz der Pankreatitis deutlich zu, obwohl der Alkoholkonsum rückläufig ist. Für beide Verlaufsformen kommt darüber hinaus eine Reihe metabolischer Erkrankungen (z. B. Fettstoffwechselstörungen, Nebenschilddrüsenüberfunktion), anatomische Fehlbildungen und vor allem erbliche Faktoren [3] als Ursache in Frage. In jüngster Zeit konnte Nikotinabusus als alleiniger Auslöser etabliert werden. Zunehmend wird das Augenmerk auf die subklinische Schädigung des Pankreas durch Medikamente, wie z. B. die Gliptine, gelegt. Die Signifikanz bleibt unklar. Bei einer großen Zahl von Patienten (über 30 %) wird trotz detaillierter Suche keine Ursache der Pankreatitis gefunden.

Diagnostik

Das wichtigste Symptom sowohl der akuten, wie auch der chronischen Pankreatitis sind Bauchschmerzen, die außerordentlich stark ausgeprägt sein können und meist zur Einweisung ins Krankenhaus führen. Die Pankreatitis ist inzwischen der häufigste Grund für eine stationäre Krankenaufnahme unter allen nicht-bösartigen Erkrankungen der Verdauungsorgane [4]. In den USA werden die Behandlungskosten für jährlich 757.161 Arztkontakte auf über 2,8 Mrd. US\$ geschätzt [4]. Dies entspricht gegenüber 2006 einer Zunahme von 18 % und 0,4 % der Todesfälle im Krankenhaus versterben an einer Pankreatitis [4]. Neben den Schmerzen können Übelkeit, Erbrechen, fettige Durchfälle, ein Diabetes oder eine Gelbsucht Symptome einer Pankreatitis sein. Spezifische Laborwerte gibt es nur für die akute Verlaufsform der Pankreatitis, bei der die Aktivität von Enzymen der Bauchspeicheldrüse (Lipase oder Amylase) im Blut nachgewiesen wird. Sind diese über das dreifache der Norm erhöht, bei gleichzeitig bestehenden, charakteristischen Symptomen und es finden sich zusätzlich Hinweise auf eine Pankreatitis mittels bildgebender Methoden, dann kann die Diagnose als sicher gelten [5]. Aus der SHIP-Studie [6] wissen wir allerdings auch, dass bei 2,8 Mio. symptomlosen Freiwilligen in Deutschland erhöhte Lipasekonzentrationen im Blut nachweisbar waren, was die Bedeutung von bildgebenden Verfahren wie Computertomographie, Kernspintomographie, Ultraschall und endoskopischem Ultraschall zusätzlich unterstreicht. Für die chronische Pankreatitis existiert überhaupt kein Bluttest zur Stellung der Diagnose und nur bildgebende Verfahren können sie sichern. Allenfalls zur Diagnostik von Spätfolgen bzw. Komplikationen, wie der endokrinen (Blutzucker, HbA_{1c}) oder exokrinen (Elastase im Stuhl) Insuffizienz, stehen Labortests zur Verfügung. Die Möglichkeit, erbliche Ursachen einer Pankreatitis aufzuklären, ist in den letzten Jahren erheblich verbessert worden [4].

Therapie

Eine kausale Therapie für die Pankreatitis ist nicht bekannt. Bei der akuten Pankreatitis stehen die Behandlung der starken Schmerzen, der Ausgleich des schweren Verlusts von Flüssigkeit und damit die Abwendung eines (Multi-)Organversagens im Vordergrund. Bilden sich größere Nekroseareale im Bauchraum, können diese sich im Krankheitsverlauf mit Bakterien oder Pilzen infizieren und eine Ableitung und Entfernung des abgestorbenen Gewebes in den Magen oder über die Haut muss durch endoskopische, interventionelle oder minimal-invasive chirurgische Eingriffe erreicht werden. Infizierte Nekrosen bedürfen auch einer schnellen und zielgerichteten Antibiotikatherapie. Offene Operationen kommen zur Behandlung der akuten Pankreatitis kaum noch zum Einsatz [5]. Bei der chronischen Pankreatitis stehen ebenfalls die Behandlung der Schmerzen sowie der Ersatz des fehlenden Insulins und der fehlenden Pankreasenzyme für die Verdauung im Vordergrund [1]. Darüber hinaus werden in erster Linie die Komplikationen der Erkrankung behandelt, was häufig auch eine therapeutische Endoskopie (Abb. 5.14) oder eine offene Operation erfordern

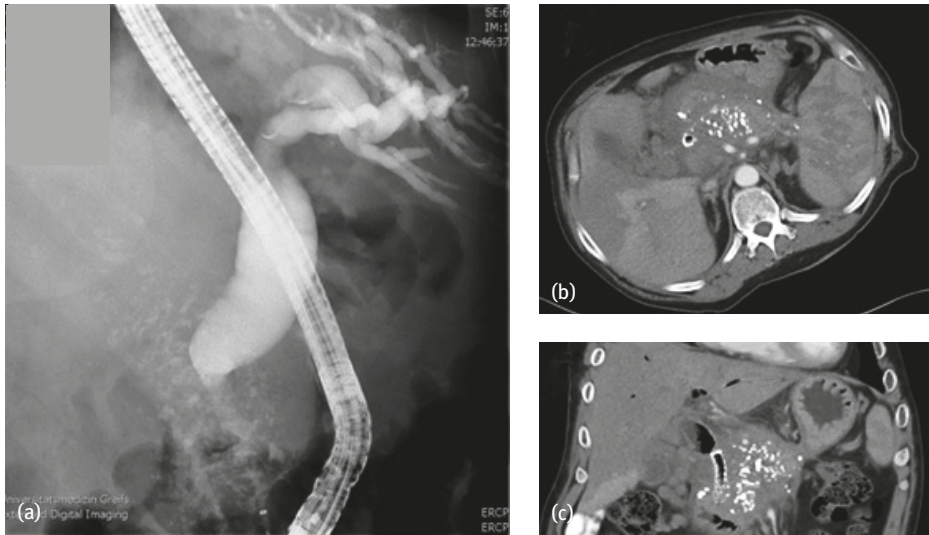


Abb. 5.14: Patient mit chronischer Pankreatitis und Verkalkungen im Pankreaskopf, die zu einem Aufstau des Hauptgallengangs geführt haben (ERCP mit Kontrastmittel im Gallengang in Teil (a). In Teil (b) und (c) ist die Computertomographie desselben Patienten gezeigt.

kann. Klinische Studien mit dem Ziel, den natürlichen Verlauf der Pankreatitis zu beeinflussen, werden zurzeit auch in Deutschland durchgeführt, haben aber bisher nicht zur Etablierung einer kausalen Therapie geführt.

Krankheitsfolgen

Aus internationalen Veröffentlichungen geht hervor, dass ein Drittel der Patienten, die an einer chronischen Pankreatitis leiden, ihren erlernten Beruf nicht mehr ausüben können und 40 % wegen ihrer Erkrankung arbeitsunfähig oder berentet werden [7]. Die Sterblichkeit der Erkrankung ist im Vergleich zur Normalbevölkerung über einen 15-Jahreszeitraum um 33 % erhöht [8] mit einer Hazard Ratio (HR) von 5,0. Patienten mit chronischer Pankreatitis sterben häufiger an Krebs (10,2 % im Vergleich zu 3,3 % bei Kontrollen) insbesondere an einem Pankreaskarzinom (Hazard Ratio 6,9). Dabei spielt keine Rolle, ob die chronische Pankreatitis mit einem Alkoholabusus assoziiert ist oder nicht. Das Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen ist bei Patienten mit chronischer Pankreatitis auf das 1,3-fache (jeweils HR), das für Nierenerkrankungen auf 1,7, für Lungenerkrankungen auf 1,9, für Magen- und Duodenalulzera auf 3,6 und für Diabetes mellitus auf 5,2 erhöht, nicht dagegen das Risiko für einen Herzinfarkt [8].

Risiko für eine Krebserkrankung

Bei Vorliegen einer chronischen Pankreatitis ist das Risiko für ein Pankreaskarzinom 16-fach erhöht und bei Patienten, die zusätzlich rauchen 25-fach [9]. Das kumulative Lebenszeitrisko für ein Pankreaskarzinom bei chronischer Pankreatitis beträgt etwa 5%. Das relative Risiko für ein Pankreaskarzinom bei chronischer Pankreatitis beträgt 13% [4] und bei hereditärer Pankreatitis 69% [10]. Bemühungen um Präventions- oder Früherkennungsstrategien gegen das Pankreaskarzinom bei chronischer Pankreatitis waren bisher weitgehend erfolglos.

Offene Fragen

- Eine Reihe erblicher Faktoren für die Pankreatitis wurde inzwischen identifiziert, eine vollständige Aufklärung ihrer genetischen Grundlagen erfordert aber weit- aus größere Konsortien und Kohorten sowie Zugang zu und Finanzierung von modernen OMICS-Techniken.
- Zwar hat es in den letzten zehn Jahren erhebliche Fortschritte bei der Aufklärung der zellulären Ursachen der Pankreatitis gegeben, diese in einen kausalen Therapieansatz umzusetzen, erfordert aber wesentlich größere Forschungsanstrengungen als bisher.
- Das Verständnis der Schmerzentstehung als führendes Symptom der Pankreatitis ist Grundvoraussetzung für eine Therapie, die die Lebensqualität verbessert und die Morbidität der Patienten senkt. Hier fehlt es an fachübergreifenden Konzepten.
- Die Mechanismen der Fibrosierung des Organs und der Krebsentstehung bei chronischer Entzündung im Pankreas sind Mechanismen, die bei chronischen Entzündungen von Leber und Darm sehr ähnlich ablaufen. Hier stehen Anstrengungen für eine organübergreifende Erforschung dieser Mechanismen im Vordergrund, die sich direkt in therapeutische Konzepte übersetzen ließen.

Literatur

- [1] Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. S3-Leitlinie chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell ednoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2012;50:1176-224.
- [2] Hernandez CA, Lerch MM. Sphincter stenosis and gallstone migration through the biliary tract. *Lancet.* 1993;341(8857):1371-3.
- [3] Keim V, Bauer N, Teich N, et al. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med.* 2001;111(8):622-6.
- [4] Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019;156(1):254-72.
- [5] Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;4(2):e1-15.

- [6] Völzke H, Ludemann J, Mayerle J, et al. Prevalence and determinants of increased serum lipase levels in a general population. 2008;37(4):411-7.
- [7] Gastard J, Joubaud F, Farbos T, et al. Etiology and course of primary chronic pancreatitis in western France. *Digestion*. 1973;9(5):416-28.
- [8] Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen JE. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology*. 2014;146(4):989-94.
- [9] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA*. 2001;286(2):169-70.
- [10] Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology*. 2001;1(5):405-15.

5.6.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Lankisch et al. [1] ermitteln eine auf klinischen Anzeichen und verschiedenen diagnostischen Tests basierte altersadjustierte Inzidenz der akuten Pankreatitis in der Region Lüneburg über die letzten 20 Jahre von 16,0 pro 100.000 Jahren bei Männern und 10,2 pro 100.000 Jahren bei Frauen. Insgesamt konnten die Autoren kaum eine Veränderung der Inzidenz in den vergangenen 20 Jahren feststellen. Lankisch et al. [2] analysieren zudem die Inzidenz der akuten Pankreatitis bei Patienten, die eine Dialyse erhalten hatten. In einem Kollektiv von 72.101 Patienten, die mindestens sechs Wochen dialysiert worden waren, stellten die Autoren eine Inzidenz von 75 Fällen pro 100.000 Jahre fest. Völzke et al. [3] untersuchten die Prävalenz der chronischen Pankreatitis auf Basis des SHIP (Study of Health in Pomerania)-Datensatzes. Nach

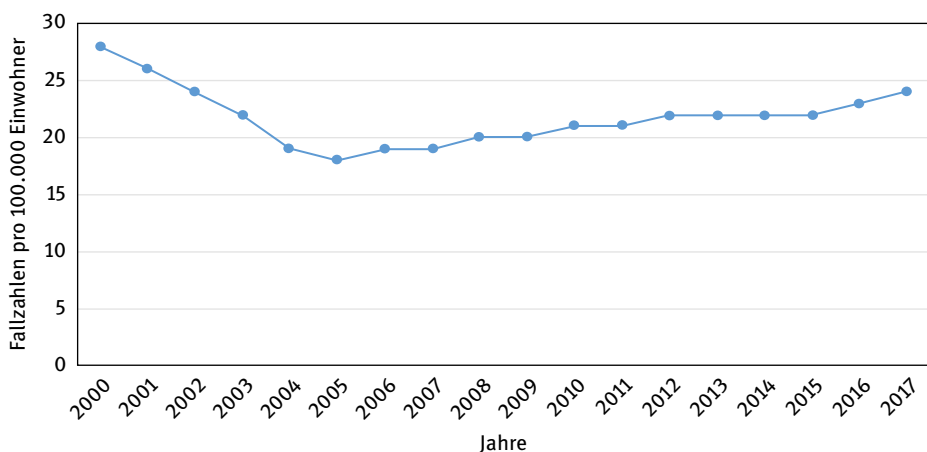


Abb. 5.15: Krankenhausfallzahl der chronischen Pankreatitis (ICD K86) pro 100.000 Einwohner.

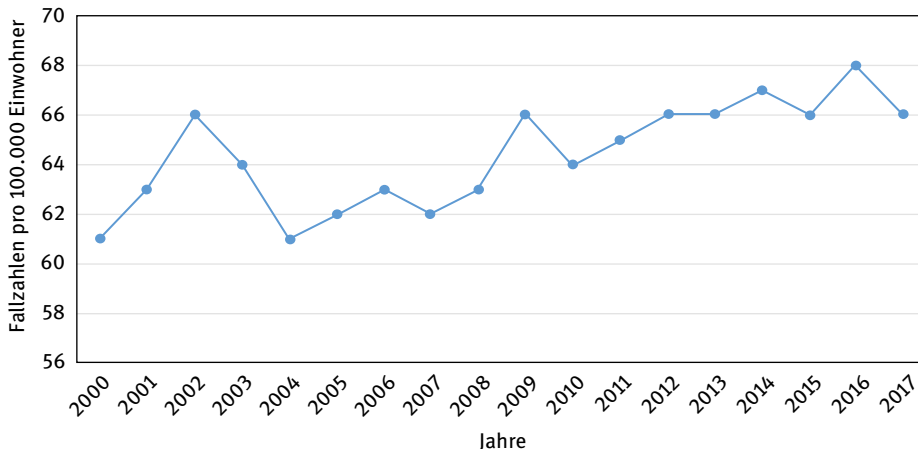


Abb. 5.16: Krankenhausfallzahl der akuten Pankreatitis (K85) pro 100.000 Einwohner.

Angaben der Probanden konnte eine selbstberichtete Prävalenz der chronischen Pankreatitis von 0,7 % ermittelt werden.

Aufgrund der regional begrenzten Studienlage, wird zusätzlich die Krankenhausfallzahl pro 100.000 Einwohner aufgrund einer chronischen und akuten Pankreatitis dargestellt. Bei der chronischen Pankreatitis ist seit dem Jahr 2005 ein leichter aber kontinuierlicher Anstieg zu beobachten (Abb. 5.15).

So wurden im Jahr 2017 24 Fälle pro 100.000 Einwohner aufgrund einer chronischen Pankreatitis stationär aufgenommen. Ein ähnlicher Trend zeigt sich bei der akuten Pankreatitis, bei der 66 stationäre Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2017 behandelt wurden (Abb. 5.16).

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Im Jahr 2016 starben insgesamt 1.447 Personen an einer akuten Pankreatitis (ICD K85) [4] (Tab. 5.8).

Ähnlich wie bei der Inzidenz zeigt sich auch hier ein zunehmender Trend der Sterbefälle mit dem Alter. Die höchste Sterberate lag zwischen 70 und 85 Jahren mit insgesamt 686 Todesfällen. Zudem zeigt sich, dass die Sterberate bei den Männern zwischen 40 und 55 Jahren mehr als dreimal höher ist als bei den Frauen in der gleichen Altersklasse. Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund der akuten Pankreatitis ist von 2011 (347.661 Tage) bis 2016 (395.532 Tage) gestiegen.

Im Gegensatz zur akuten Pankreatitis starben im Jahr 2016 358 Personen an einer chronischen Pankreatitis (ICD K86) [4]. Damit sank die Anzahl der Sterbefälle von 450 im Jahr 2000 auf 358 Fälle im Jahr 2016.

Tab. 5.8: Akute Pankreatitis (ICD K85), chronische Pankreatitis (ICD K86).

ICD-Code	K85	K86
Behandlungsfälle Krankenhaus	54.885	20.012
Krankenhausverweildauer	9,5 Tage	6,9 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	519.906	137.532
Sterbefälle	1.447	358
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	66	24
Zahl der Betroffenen (Prävalenz), hochgerechnet auf Deutschland*	574.000	–
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	16.235	6.307
Arbeitsunfähigkeitstage	395.532	191.229
Fälle stationärer Rehabilitation	687	812
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	61	229
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	52,95 (m) 51,00 (w)	51,83 (m) 53,09 (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); *Daten für akute und chronische Pankreatitis, Quelle: SHIP-Studie [3]

Die Anzahl der Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit bei der akuten Pankreatitis ist eher gering. Im Jahr 2016 konnten 61 Rentenfälle aufgrund einer akuten Pankreatitis (ICD K85) identifiziert werden. Dahingegen verursachte die chronische Pankreatitis (ICD K86) insgesamt 229 Rentenfälle. Dabei lässt sich zwischen 2010 und 2016 ein leichter Rückgang beobachten. Diese Rentenfälle werden insbesondere von den Männern verursacht (67 % bei ICD K86 Chronische Pankreatitis; 76 % bei ICD K85 Akute Pankreatitis).

Krankheitskosten

Die Studie von Tittelbach-Helmrich et al. [5] analysierte Kosten der Pankreaskopfresektion, die entweder aufgrund einer chronischen Pankreatitis oder eines Pankreaskarzinoms durchgeführt wurde. In dieser Studie wurden im Durchschnitt Kosten in Höhe von 10.015 € für den stationären Aufenthalt im Rahmen einer Pankreaskopfresektion festgestellt. War die Pankreaskopfresektion von Komplikationen begleitet, lagen die Kosten im Durchschnitt bei 15.339 € und variierten in Abhängigkeit der Verläufe zwischen 10.441 € und 33.217 €. Die Studie wird ausführlich im Kapitel der malignen Erkrankungen im Abschnitt für das Pankreaskarzinom erläutert (Kapitel 7.4.2).

Anhand der systematischen Literaturrecherche wird deutlich, dass die gesundheitsökonomische Evidenz zur akuten und chronischen Pankreatitis sehr gering ist. Auch die Studie von Tittelbach-Helmrich et al. [5] sowie die Krankheitskostenberechnung vom Statistischen Bundesamt [6] stellen keine umfassende Analyse zu den Kosten der akuten und chronischen Pankreatitis dar.

Literatur

- [1] Lankisch PG, Karimi M, Bruns A, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Temporal trends in incidence and severity of acute pancreatitis in Lüneburg County, Germany: a population-based study. *Pancreatology*. 2009;9:420-26.
- [2] Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1401-5.
- [3] Völzke H, Ludemann J, Mayerle J, et al. Prevalence and determinants of increased serum lipase levels in a general population. *Pancreas*. 2008;37:411-7.
- [4] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.02.2019.
- [5] Tittelbach-Helmrich D, Abegg L, Wellner U, et al. Insurance costs in pancreatic surgery: does the pecuniary aspect indicate formation of centers? *Chirurg*. 2011;82:154-9.
- [6] Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. www.gbe-bund.de. Zugriff: 28.07.2016.

6 Gastrointestinale Infektionen

Ansgar W. Lohse

Gastrointestinale Infektionen sind wahrscheinlich die häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen. Studien lassen vermuten, dass in Deutschland etwa 65 Millionen Erkrankungsfälle einer akuten Gastroenteritis pro Jahr auftreten. Während viele dieser Fälle einen sehr leichten Verlauf nehmen und im häuslichen Umfeld therapiert werden, tritt jedoch ein steigender Prozentsatz dieser akuten gastrointestinalen Infektionen bei Menschen auf, die auf Grund anderer Erkrankungen und/oder auf Grund ihres hohen Alters durch eine solche Gastroenteritis gefährdet sind, weitere Komplikationen zu erleiden oder sogar an der Erkrankung zu versterben. Ganz besondere Bedeutung erlangen die gastrointestinalen Infektionen außerdem dadurch, dass es sich vornehmlich um sehr ansteckende Erkrankungen handelt, die in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen zu Ausbrüchen führen können. Ausbrüche können aber auch durch Nahrungsmittelketten bedingt sein, wie die schweren EHEC-Infektionen in Norddeutschland im Jahre 2011, ausgelöst durch infizierte Sprossen, oder der durch infizierte Erdbeeren bedingt große Norovirus-Ausbruch insbesondere in Einrichtungen mit Gemeinschaftsverpflegung im Jahre 2012. Ausbrüche gerade von Norovirus-bedingter Gastroenteritis sind vor allem auch auf Kreuzfahrtschiffen und anderen Einrichtungen der Tourismusbranche gefürchtet und von großer sozioökonomischer Bedeutung. Für alle gastrointestinalen Infektionen gilt, dass Prävention an allererster Stelle stehen sollte.

Die Zahl der Krankenhausbehandlungen für eine akute Gastroenteritis ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen wie auch die Mortalität auf Grund gastrointestinaler Infektionen [1]. Insbesondere die Zahl der durch *Clostridium difficile* bedingten Darmentzündungen, die typischerweise im Rahmen von oder nach einer Antibiotikatherapie auftreten, sind Anlass zur Sorge für die betroffenen Patienten und behandelnden Ärzte, aber auch für die Ärztliche Gemeinschaft und die Gesellschaft insgesamt. Zurückhaltung in der Verschreibung von Antibiotika ist die wichtigste Präventionsmaßnahme, frühzeitige Diagnostik bei Diarrhö während oder nach Antibiotikatherapie ist ebenso wichtig wie eine gezielte, stufenweise Therapie.

Salmonellen sind die wichtigste Gruppe bakterieller Erreger der akuten Gastroenteritis, und ihre Übertragung auch in Nahrungsmittelketten ist gefürchtet. Anlass zur Sorge ist aber auch, dass insbesondere aus Indien vermehrt antibiotikaresistente Salmonellenstämme nach Deutschland importiert werden. Während bei unkompliziertem Verlauf Diagnostik und spezifische Therapie nicht notwendig sind, muss deshalb bei schweren Infektionen auch eine Resistenzaustestung erfolgen.

Noroviren können ähnlich wie Influenzaviren durch Mutationen diejenigen Virusteile, die durch die Immunabwehr erkannt werden, so verändern, dass auch nach durchgemachter Infektion kein Schutz mehr vorliegt. Diese Fähigkeit der Viren zusammen mit der extrem hohen Kontagiosität führt dazu, dass immer wieder schwere

Ausbrüche dieser sehr akuten viralen Gastroenteritis auftreten. Die Suche nach effektiven Präventionsstrategien, insbesondere nach möglichen Impfstoffen, ist deswegen von großer Bedeutung, aber gleichzeitig mit großen Schwierigkeiten behaftet.

Literatur

- [1] Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM. Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012. *Z Gastroenterol.* 2014;52(6):549-57.

6.1 Clostridioides- (früher Clostridium-) difficile-Infektionen

6.1.1 Medizinische Übersicht

Andreas Stallmach

Definition

Clostridioides difficile (*C. diff.*) ist ein anaerob wachsendes, gram-positives Stäbchenbakterium, welches bei bis zu 80 % der Kleinkinder und 1–3 % der gesunden Bevölkerung zur normalen Darmflora gehört. *C. diff.* bildet Sporen, die gegen Wärme und Austrocknung, aber auch gegen viele Desinfektionsmittel resistent sind. Die überall, insbesondere im Krankenhaus, vorkommenden Sporen werden leicht fäkal-oral übertragen [1].

Pathogenese

Unter physiologischen Bedingungen verhindert die Mikrobiota im Gastrointestinaltrakt direkt und indirekt (z. B. durch sekundäre Gallensäuren) das Auskeimen aufgenommener Sporen. Bilden sich die vegetativen Wachstumsformen, produzieren diese als zentrale Pathogenitätsfaktoren der Infektion die Enterotoxine A (TcdA) und Zytotoxine B (TcdB). Diese Toxine induzieren durch Aktivierung zahlreicher Signalkaskaden eine starke destruktive Inflammation und Apoptose der Enterozyten im Darm. Risikofaktoren für die *Clostridium-diff.*-Infektion (CDI) sind somit eine gestörte intestinale Flora (Dysbiose) nach z. B. antibiotischer Therapie und eine reduzierte angeborene und erworbene Immunität insbesondere beim älteren Patienten (Immunseneszenz).

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Infektion mit *C. diff.* ist die Hauptursache für nosokomiale gastrointestinale Infektionen in industrialisierten Ländern. Hochvirulente *C.-diff.*-Stämme, z. B. der Ribotyp O27, haben in der Häufigkeit auch in Deutschland deutlich zugenommen. Die durch *C. diff.* verursachten Krankheitsbilder reichen von der unkomplizierten Diarrhö bis

hin zum toxischem Megakolon mit letalen Verläufen [2]. Die Inzidenz, die Rezidivhäufigkeit, aber auch die Mortalität der CDI haben in den letzten Dekaden zugenommen und bilden aufgrund verstärkter Anstrengungen in der Prophylaxe (u. a. Antibiotic stewardship) in den letzten drei Jahren ein Plateau. So hat in Deutschland die Rate an stationären Behandlungen mit C.-difficile-Infektionen innerhalb weniger Jahre von 50.000 auf 100.000 pro Jahr zugenommen [3].

Bei Verdacht auf eine CDI sollte frühzeitig der Nachweis von C. diff. aus einer breiig-flüssigen Stuhlprobe geführt werden, um rasch eine Therapie einleiten zu können. Als erster Test bietet sich der Glutamat-Dehydrogenase (GDH)-Nachweis an. Der GDH-Nachweis ist aufgrund seiner Sensitivität bei niedriger Spezifität ein kostengünstiger und „schneller“ Suchtest in zweistufigen Diagnosealgorithmen. Bei positivem Befund ist eine Bestätigung durch komplementäre Testverfahren (EIA, PCR oder Zellkultur) notwendig.

Therapie

Die CDI-Behandlung soll leitliniengerecht erfolgen [4]; sie ist abhängig vom der Schweregrad der Infektion. Bei einem leichten Krankheitsbild kann bei Patienten ohne Risikofaktoren und unter klinischer Beobachtung der Spontanverlauf abgewartet und auf eine spezifische Therapie verzichtet werden. Dabei sollte, wenn möglich – wie bei allen Formen der CDI auch – das auslösende Antibiotikum abgesetzt werden. In anderen Fällen ist eine medikamentöse Therapie mit Vancomycin indiziert. Beim Vorliegen von Risikofaktoren für ein Rezidiv ist eine Therapie mit Fidaxomicin oder Bezlotoxumab sinnvoll. Bezlotoxumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen das C.-diff.-Toxin B, welcher die Rezidivrate senkt, ohne dass ein Effekt auf die primäre Heilungsrate nachzuweisen ist.

Problematisch ist die hohe Rate an Therapieversagen bei Patienten mit Risikofaktoren (Multimorbidität, keine Möglichkeit zur Beendigung der Antibiose, Alter), die teilweise über 60 % beträgt. Fulminante Verläufe auf der Intensivstation erfordern spezifisch angepasste interdisziplinäre Therapiemodalitäten. Ein fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT, „Stuhltransplantation“) kann nach mehrfachem Versagen der medikamentösen Behandlung in gastroenterologischen Zentren durchgeführt werden [5].

Offene Fragen

CDI stellen besondere Herausforderungen für das Gesundheitssystem dar. Neben den hygienischen Problemen in der Betreuung sind insbesondere die Rezidivneigung sowie die hohe Rate an Therapieversagen mit daraus bedingter Mortalität bei älteren Patienten mit Komorbiditäten zu adressierende Probleme.

Lange stationäre Aufenthalte, insbesondere bei Patienten mit multiplen Rezidiven, sind mit einer relevanten Unterdeckung der Kosten durch die Erlöse im DRG-System verknüpft [6] (Abb. 6.5). Ob diese Probleme mit der Einführung neuer Antibiotika, wie Cadazolid, Ridinilazol und Surotomyacin oder Toxinbindern, gelöst werden kön-

nen, bleibt durch Studien, einschließlich von Projekten der Versorgungsforschung, zu belegen.

Prophylaktische Ansätze, die das Mikrobiom modifizieren (Probiotika im Sinne von Bakterien oder Hefen), oder Vakzinierungen erscheinen pathophysiologisch sinnvoller; auch hier ist aber der Beleg für einen therapeutischen Mehrwert zu führen. Bis zur Etablierung dieser Konzepte ist der FMT bei Patienten mit rezidivierenden CDI ein sinnvolles Therapieprinzip; eine Anerkennung und adäquate Finanzierung einschließlich der Kosten für ein Spenderscreening sind zu fordern.

Langfristig können nur eine verbesserte prästationäre Risikoreduktion, die Implementierung effektiverer Behandlungskonzepte, angemessene Hygienemaßnahmen und eine bessere Dokumentation des offensichtlichen Mehraufwands in Krankenhäusern die mit der C.-difficile-Infektion verbundenen Probleme lösen.

Literatur

- [1] Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *The New England journal of medicine*. 2015;372(9):825-34.
- [2] Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium-difficile-Infektion. Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111:723-31.
- [3] Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM. Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012. *Z Gastroenterol*. 2014;52:549-57.
- [4] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48.
- [5] Hagel S, Fischer A, Ehlermann P, et al. Fecal microbiota transplant in patients with recurrent Clostridium difficile infection—a retrospective multicenter observational study from the MicroTrans registry. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(33-36):583-9.
- [6] Grube RF, Heinlein W, Scheffer H, et al. Ökonomische Auswirkungen einer Clostridium-difficile-Enterokolitis in deutschen Krankenhäusern auf der Basis von DRG-Kostendaten. *Z Gastroenterol*. 2015;53(05):391-7.

6.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

In 2018 wurden 2.788 Fälle von Clostridium-difficile-Infektionen mit schwerem Verlauf gemeldet [1]. Das entspricht einer Inzidenz von 3,36 Fällen pro 100.000 Einwohner. Obwohl die tatsächlichen Zahlen aufgrund der sich ändernden Referenzdefinitionen, die zum Teil auch auf Länderebene abweichen, schwer zu erfassen sind, ist insgesamt ein deutlicher Anstieg seit 2010 zu verzeichnen (Abb. 6.1). Das RKI erfasst zudem den Anteil der hospitalisierten Fälle und den Anteil der Verstorbenen bei den

jeweiligen meldepflichtigen Fällen. Bemerkenswert sind im Falle der Clostridium-difficile-Infektion mit schwerem Verlauf, dass 2017 fast alle dieser Fälle hospitalisiert wurden (97 %) und rund 25 % verstorben sind [2].

Die Daten des Robert Koch Institutes stellen zudem deutlich die Altersabhängigkeit der Inzidenz der Clostridium-difficile-Infektion dar, die in den Altersgruppen ab 70 Jahren deutlich ansteigt (Abb. 6.2) [1].

Die Zahl der stationären Fälle mit einer Clostridium-difficile-Infektion hat sich zwischen 2005 und 2015 von ca. 46.000 auf 111.000 Fälle mehr als verdoppelt. Seit 2016 sind diese Zahlen rückläufig (2017: 89.613 stationäre Fälle) (Abb. 6.3) [3].

Gastmeier et al. [4] und Bauer et al. [5] untersuchten die Inzidenz für die Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD). Gastmeier et al. ermittelten eine Inzidenz in Höhe von 465 Fälle pro 100.000 Einweisungen (8,4 % konnten als schwerwiegend eingestuft werden) wohingegen Bauer et al. eine Inzidenz von 600 Fällen pro 100.000 Einweisungen dokumentieren konnte. Beide Studien weisen darüber hinaus nach, dass ein Großteil der Fälle als nosokomial verursacht sind.

Neben einer hohen Krankheitsbelastung spielt auch die Durchseuchung mit Clostridium difficile eine entscheidende Rolle. In ihrer 2018 veröffentlichten Studie untersuchten Arvand et al. [6] die Häufigkeit des Clostridium-difficile-Erregers bei Patienten aus fünf verschiedenen Rehabilitationskliniken in Deutschland in den Jahren 2010 und 2011. Von den 305 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte bei 11,1 % der Clostridium-difficile-Erreger nachgewiesen werden. Die Häufigkeit variierte dabei stark zwischen den Kliniken (1,6–26,3 %) und war signifikant höher

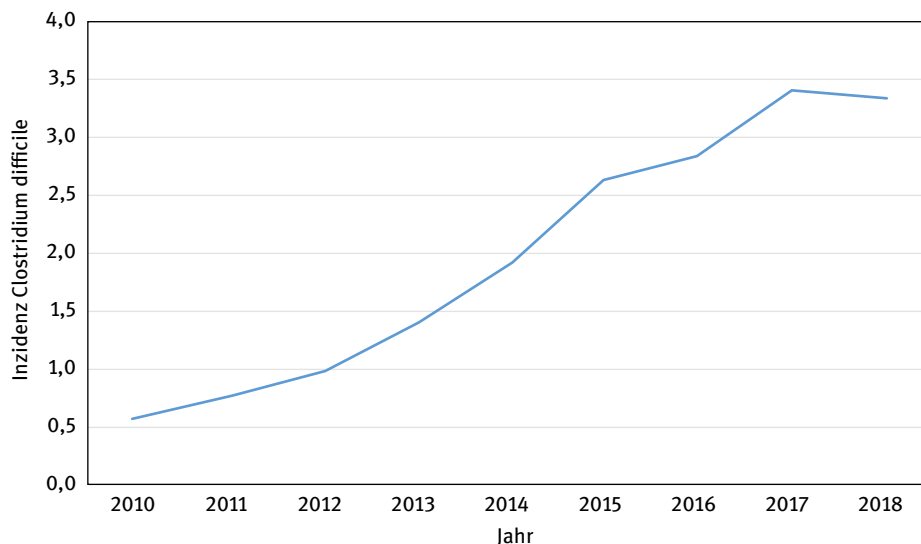


Abb. 6.1: Inzidenz Clostridium difficile pro 100.000 Einwohner Jahr 2010–2018 (eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI [1]).

in neurologischen Rehabilitationskliniken. Huebner et al. [7] analysierten in ihrer Studie aus 2016 die Punktprävalenz von multiresistenten Bakterien (MDRO) und Clostridium difficile in 329 deutschen Krankenhäusern. Aus den aus 2014 stammenden

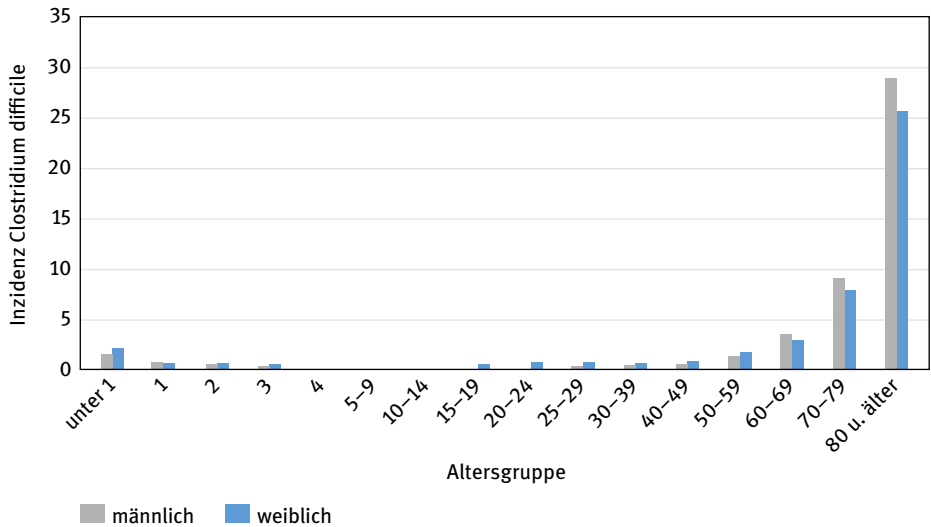


Abb. 6.2: Incidenz der Clostridium-difficile-Infektion mit schwerem Verlauf pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, 2018 (eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI [1]).

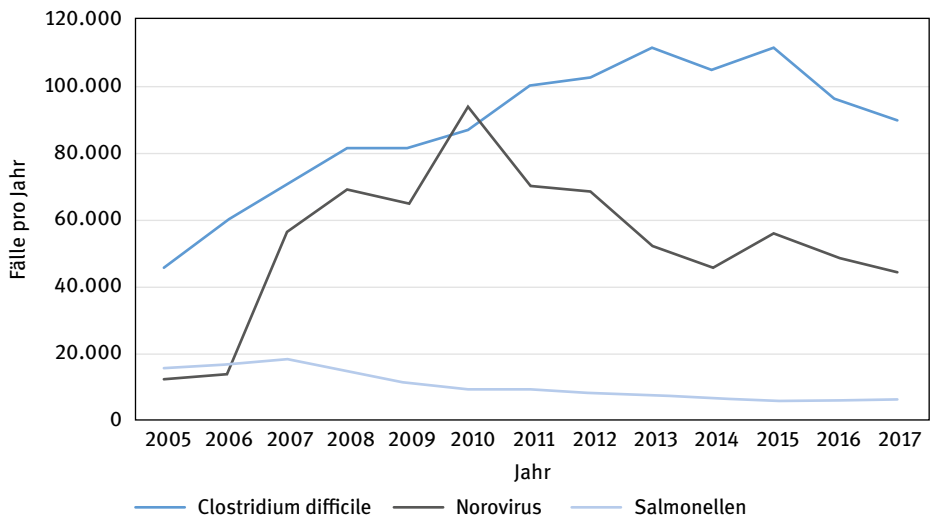


Abb. 6.3: Stationäre Fälle mit ausgewählten gastrointestinalen Infektionen (Haupt- und Nebendiagnosen) pro Jahr (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [3]).

Daten von 73.983 Patienten, ergab sich eine Clostridium-difficile-Punktprävalenz in Höhe von 0,74 %.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Insgesamt wurden im Jahr 2016 4.755 Sterbefälle aufgrund von infektiösen Darmkrankheiten (ICD A00–A09) registriert (Tab. 6.1) [8]. Mit 2.501 Fällen in 2016 war die Clostridium-difficile-Infektion (ICD A04.7) für fast 50 % aller Sterbefälle verantwortlich und weist zudem eine deutlich steigende Tendenz auf. Seit 2009 hat sich die Zahl der Sterbefälle von 1.046 mehr als verdoppelt und seit 2004 mehr als verzwanzigfach (Abb. 6.4).

Da Arbeitsunfähigkeitsdaten und Informationen zu den Rentenzugängen aufgrund von verminderter Erwerbsfähigkeit nicht ausreichend detailliert vorliegen, um zwischen unterschiedlichen gastrointestinalen Infektionen zu differenzieren, werden die Zahlen dazu aggregiert dargestellt.

Für die ICD A02.- Sonstige Salmonelleninfektionen konnten im Jahr 2016 3.293 AU-Fälle mit 32.539 AU-Tagen registriert werden [9]. Deutlich höher fielen die Zahlen für den ICD-Bereich A04.- Sonstige bakterielle Darminfektionen aus, unter dem auch die Zahlen zu Clostridium difficile zusammengefasst sind. Insgesamt 28.660 Fälle mit 193.247 AU-Tagen sind für das Jahr 2016 identifiziert worden. Es wird allerdings einschränkend darauf hingewiesen, dass aufgrund des fehlenden Detaillierungsgrads der Informationen nicht eindeutig bestimmbar ist, auf welche Krankheit in diesem Bereich, zu dem z. B. auch Infektionen mit Escherichia coli (E. coli) zählen, wie viele AU-Fälle und Tage entfallen. Auf den ICD-Bereich A08.- Virusbedingte und sonstige

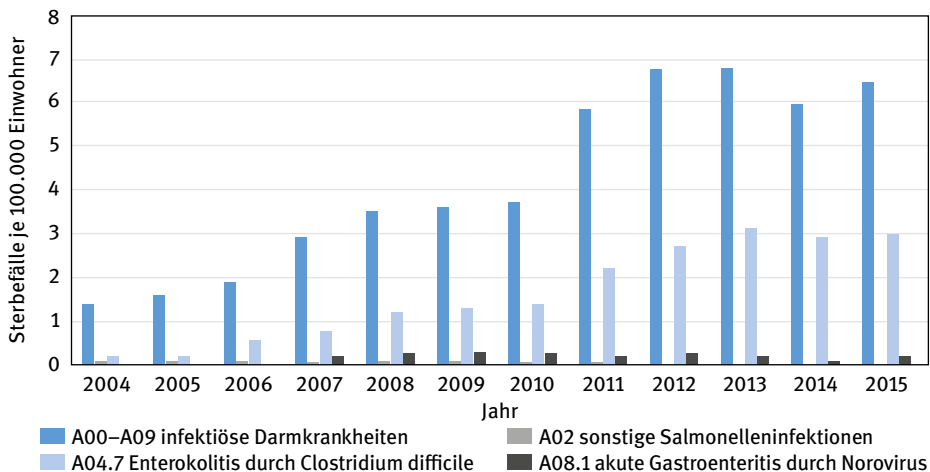


Abb. 6.4: Sterbefälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert; eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [8]).

näher bezeichnete Darminfektionen entfallen insgesamt 358.942 Fälle mit 1.570.496 AU-Tagen in 2015 [9]. Hierzu werden auch die Norovirusinfektionen (ICD A08.1) gezählt.

Die Zahlen der Rentenzugänge aufgrund von verminderter Erwerbsfähigkeit im Zusammenhang mit infektiösen Darmkrankheiten sind sehr gering und werden daher nicht weiter dargestellt. Lediglich 11 Fälle wurden im Jahr 2015 registriert [10].

Krankheitskosten

Grube et al. [11] analysieren in ihrer Studie aus 2015 darüber hinaus die ökonomischen Folgen einer CDAD in deutschen Krankenhäusern auf der Grundlage von DRG-Kostendaten. Das Projekt der DRG-Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) umfasst dabei die Analyse von 2.767 Fällen mit CDAD. Die Analysen ergaben, dass sowohl bei Patienten mit einer CDAD als Hauptdiagnose (n = 817) als auch als Nebendiagnose (n = 1.840) eine deutlich erhöhte Verweildauer gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnte. Die Fallkosten in der Gruppe mit CDAD als Hauptdiagnose waren im Schnitt um 535 € höher als in der Kontrollgruppe (4.132 € vs. 3.597 €). In der Gruppe mit CDAD als Nebendiagnose stiegen die Fallkosten sogar um 6.300 € (19.381 € vs. 13.082 €). Für beide Gruppen konnte eine deutliche Unterdeckung ihrer durch das DRG-System erreichten Erlöse gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Abb. 6.5).

Tab. 6.1: A00-A09 (Gesamt) – Infektiöse Darmkrankheiten.

Behandlungsfälle Krankenhaus (Haupt- und Nebendiagnosen)	251.726
Sterbefälle	4.755
Krankenhausverweildauer	4,6 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	1.145.924
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	2.735.246
Arbeitsunfähigkeitstage	11.910.668
Fälle stationärer Rehabilitation	369
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	11
Durchschnittliches Berentungsalter (2015)	48,17 Jahre (m) 48,80 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); Inzidenz und Prävalenz siehe jeweils entsprechendes Kapitel

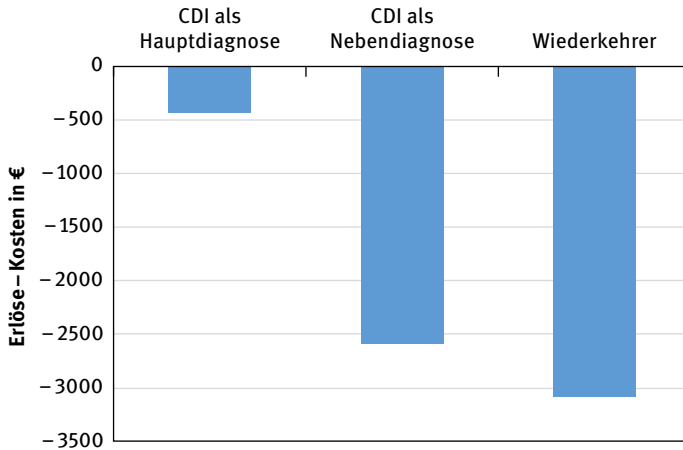


Abb. 6.5: Finanzielle Unterdeckung bei stationär behandelten Patienten mit CDI (nach [12]).

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. SurvStat@RKI 2.0. <https://survstat.rki.de>. Zugriff: 09.02.2019.
- [2] Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. Berlin: RKI; 2018.
- [3] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. Zugriff: 15.01.2019.
- [4] Gastmeier P, Weitzel-Kage D, Behnke M, Eckmanns T. Surveillance of Clostridium difficile-associated diarrhoea with the German nosocomial infection surveillance system KISS (CDAD-KISS). *International journal of antimicrobial agents*. 2009;33(1):S19-S23.
- [5] Bauer MP, Notermans DW, vanBenthem BH, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011;377:63-73.
- [6] Arvand M, Ruscher C, Bettge-Weller G, Goltz M, Pfeifer Y. Prevalence and risk factors for colonization by Clostridium difficile and extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in rehabilitation clinics in Germany. *The Journal of hospital infection*. 2018;98(1):14-20.
- [7] Huebner NO, Dittmann K, Henck V, Wegner C, Kramer A. Epidemiology of multidrug resistant bacterial organisms and Clostridium difficile in German hospitals in 2014: results from a nationwide one-day point prevalence of 329 German hospitals. *BMC infectious diseases*. 2016;16:467.
- [8] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [9] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 09.02.2019.
- [10] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.dutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [11] Grube RF, Heinlein W, Scheffer H, et al. Economic burdens of Clostridium difficile enterocolitis in German hospitals based on routine DRG data. *Z Gastroenterol*. 2015;53:391-97.

6.2 Salmonellosen

6.2.1 Medizinische Übersicht

Matthias Ebert

Definition

Salmonellen sind gramnegative Stäbchen und werden anhand der Struktur ihrer Oberflächen- und Geißel-Antigene in verschiedene Gruppen unterteilt. Diese bilden eine Gattung mit den beiden Arten *Salmonella enterica* und *Salmonella bongori*. Die *S. enterica* wiederum werden in sechs Subspezies eingeteilt. Die nicht-typhoidalen Salmonellen führen zu Gastroenteritiden, während *S. typhi* und *S. paratyphi* A, B und C systemische Infektionen mit möglicher Darmbeteiligung hervorrufen können.

Pathogenese

Infektiöse Darmerkrankungen tragen zu den 20 häufigsten Diagnosen in Deutschland (ca. 520.000 stationäre Fälle in 2011) bei [1]. Die häufigsten stationär behandelten bakteriellen Darmerkrankungen werden von *C. difficile*, *Campylobacter* und Salmonellen verursacht. Während die Salmonellose vor ca. 15 Jahren noch die häufigste Infektion war, so verringern sich die dadurch verursachten Infektionen seit 2011 kontinuierlich [1]. In Deutschland werden demnach etwa 45.000 Salmonelleninfektionen an das RKI gemeldet, Erkrankungsgipfel ist der Spätsommer, vorwiegend sind Kinder unter zehn Jahren betroffen. Todesfälle treten in ca. 40 Fällen/Jahr auf [2]. Hauptreservoir sind Tiere, diese erkranken jedoch üblicherweise nicht. Die Infektion erfolgt durch die orale Aufnahme von Erregern. Die häufigste Übertragung erfolgt durch Eier, Fleisch und Konditoreiwaren. Zudem können Salmonelleninfektionen neben weiteren kontaminierten Lebensmitteln auch durch Kontakt mit kontaminierten Flächen und infizierten Personen erfolgen. Die Infektionsdosis liegt bei ca. 10^4 – 10^6 Keimen. Die Inkubationszeit beträgt 6–72 Stunden. Die Ausscheidung von Erregern dauert ca. vier bis sieben Wochen, Ausscheidung über mehr als sechs Monate sind bei Kindern mit schweren Verläufen möglich [1–3].

Diagnostik

Der Erregernachweis erfolgt üblicherweise aus dem Stuhl oder Erbrochenem, ist aber auch aus verdächtigen Lebensmitteln möglich. Bei vermuteter systemischer Infektion können die Erreger auch in Blutkulturen nachgewiesen werden (in ca. 6 % der Fälle) [3]. Nach der Anzüchtung in der Kultur erfolgt eine biochemische und serologische Identifizierung des Erregers. Bei Ausbrüchen und für den Nachweis von Infektionswegen können zudem zusätzliche biochemische Verfahren und Genotypisierungen durchgeführt werden [2,3].

Prävention und Therapie

Bei alleinigen Durchfällen infolge einer durch Salmonellen verursachten Gastroenteritis erfolgt keine Antibiotikatherapie. Diese erfolgt nur bei schweren Verläufen mit einer Sepsis oder einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS). Bei Erkrankungen im 1. Lebensjahr, bei älteren Patienten, Patienten mit Immundefekten und Patienten mit Anomalien an den Herzklappen oder Gefäßen kann eine Antibiotikatherapie erwogen werden. Aufgrund der zunehmenden Resistenz sollte dann eine Resistenzbestimmung erfolgen. So wurde in Dänemark ein Anstieg der Chinolon-Resistenzen bei *S. enteritidis* von 0,8 % in 1995 auf 8,5 % in 2000 berichtet [4,5]. Zudem wurden Resistenzen gegen Cephalosporine und in einzelnen Serien Resistenzen gegen Aminoglykoside, Azithromylin, und Carbapeneme berichtet [3–5]. Je nach Ergebnis der Resistenztestung können Cephalosporine der 3. Generation, Co-Trimoxazol, Ampicillin oder auch Fluorochinolone eingesetzt werden. Diese Substanzen können auch bei Dauerausscheidern eingesetzt werden. Die Durchführung präventiver Maßnahmen ist in diesem Zusammenhang ebenfalls von großer Bedeutung. Salmonellen können sich bei Temperaturen zwischen 10 °C und 47 °C vermehren, insofern sollten regelhaft Maßnahmen zur Kühlung (< 10 °C) oder Erhitzung von Speisen (> 70 °C) durchgeführt werden [2,3]. Darüber hinaus sind die allgemeinen Regeln der Händehygiene und die hygienischen Bedingungen bei der Produktion, Lagerung und dem Transport von Lebensmitteln einzuhalten. Diese werden ergänzt durch spezielle Empfehlungen hinsichtlich der Vermeidung der Übertragung von Erregern in Gemeinschaftseinrichtungen, Krankenhäusern, Kindergärten und Lebensmittelbetrieben. Hierbei wird besonders auf das Waschen der Hände, die Händedesinfektion und in Krankenhäusern auf die Isolierung der Patienten Wert gelegt. Bei allen symptomatisch Erkrankten ist weder eine Arbeitstätigkeit noch der Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen (Kinder) sinnvoll. Personen, die an Salmonellen erkrankt sind oder diese ausscheiden, dürfen nicht in Lebensmittelbetrieben tätig werden. Bei Ausbrüchen ist das Gesundheitsamt zu informieren, bei vermuteter Übertragung durch kontaminierte Lebensmittel müssen zudem die Lebensmittelüberwachungsbehörden informiert werden [3].

Offene Fragen

- Bei den nicht-typhoidalen Salmonellosen geht man von ca. 3,4 Mio. Infektionen mit ca. 680.000 Todesfällen weltweit aus [6]. Wesentliche Risikofaktoren für eine invasive Form der Salmonellose sind Malnutrition und das höhere Lebensalter. Zudem sind Kinder besonders häufig betroffen [7]. Invasive Salmonellosen treten zudem überhäufig in Patienten mit Immundefekten auf. Dies gilt insbesondere auch für HIV und mit Malaria infizierte Kinder und Erwachsene in Afrika [8].
- Die bedrohliche Resistenzentwicklung gegen Standardantibiotika auch bei der nicht-typhoidalen Salmonellose stellt bei zunehmenden invasiven Verlaufsformen eine große klinische Herausforderung dar. Die Besonderheiten der Über-

tragung der Infektion durch kontaminierte Lebensmittel und die damit verbundenen volkswirtschaftlichen und gesundheitsökonomischen Schäden sind eine zusätzliche gesamtgesellschaftliche Belastung.

Literatur

- [1] Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM. Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014;52:549-57.
- [2] RKI-Ratgeber für Ärzte.Salmonellose. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Salmonellose.html. Zugriff: 03.02.2019
- [3] Crump JA, Sjolund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive Salmonella infections. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(4):901-37.
- [4] Dimitrov T, Udo EE, Albaksami O, Kilani AA, Shehab EDMR. Ciprofloxacin treatment failure in a case of typhoid fever caused by Salmonella enterica serotype Paratyphi A with reduced susceptibility to ciprofloxacin. *Journal of medical microbiology*. 2007;56:277-9.
- [5] Gut AM, Vasilijevic T, Yeager T, Donkor ON. Salmonella infection – prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. *Microbiology*. 2018;164(11):1327-44.
- [6] Ao TT, Feasey NA, Gordon MA, et al. Global burden of invasive nontyphoidal Salmonella disease, 2010(1). *Emerging infectious diseases*. 2015;21(6):941-9.
- [7] Delarocque-Astagneau E, Bouillant C, Vaillant V, et al. Risk factors for the occurrence of sporadic Salmonella enterica serotype typhimurium infections in children in France: a national case-control study. *Clinical infectious diseases*. 2000;31(2):488-92.
- [8] Biggs HM, Lester R, Nadjm B, et al. Invasive Salmonella infections in areas of high and low malaria transmission intensity in Tanzania. *Clinical infectious diseases*. 2014;58:638-47.

6.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Salmonellen sind sehr verbreitet. Aufgrund der namentlichen Meldepflicht von salmonellenbedingten Gastroenteritiden liegen sehr gute und aktuelle Zahlen zur Inzidenz vor. Insgesamt wurden 2018 in Deutschland 13.460 Salmonellosen an das RKI übermittelt [1]. Die Zahl der Erkrankungen ist rückläufig, die Inzidenz hat heute im Vergleich zu den Zahlen aus 2010 um ca. 50 % abgenommen (2010 mit 31 Fällen vs. 2018 mit 16 Fällen pro 100.000 Einwohnern) (Abb. 6.6).

Lediglich 6 % aller Salmonellosen wurden 2015 als Teil eines Ausbruchs eingestuft, also mit einem epidemiologischen Zusammenhang zueinander. Im zeitlichen Verlauf eines Jahres liegt die höchste Anzahl an gemeldeten Fällen im September. Kinder bis 4 Jahren haben die höchste Inzidenz, die dann bis zu der Gruppe der 40- bis 49-Jährigen abnimmt (Abb. 6.7). Zusätzlich geben die Zahlen der Krankenhausstatistik Auskunft über die Entwicklung im Zeitverlauf [2]. Demnach sank die Zahl der

stationären Fälle (ICD A02 Sonstige Salmonelleninfektionen) von 2008 um über 60 % auf 4.468 Fälle in 2017.

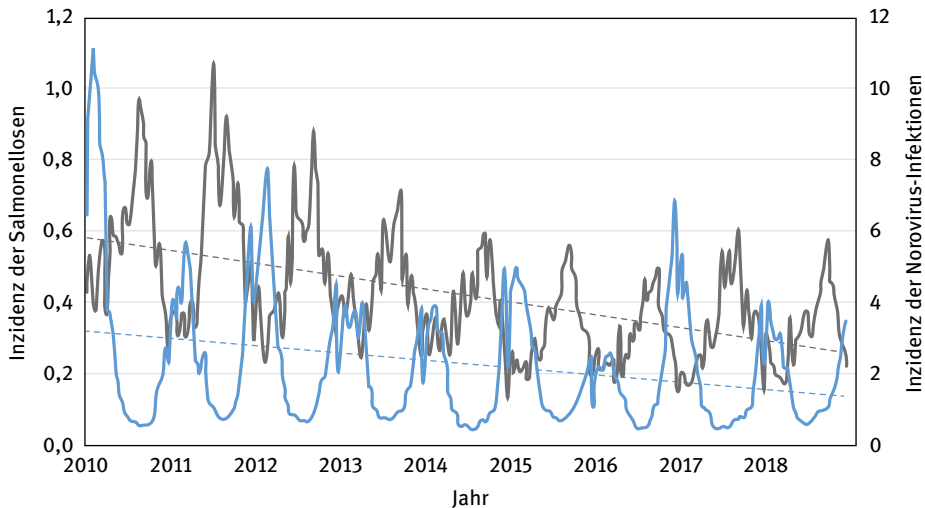


Abb. 6.6: Inzidenz der durch Salmonellen und Noroviren verursachten Gastroenteritiden pro 100.000 Einwohner pro Kalenderwoche 2010–2018 (eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI [1]).

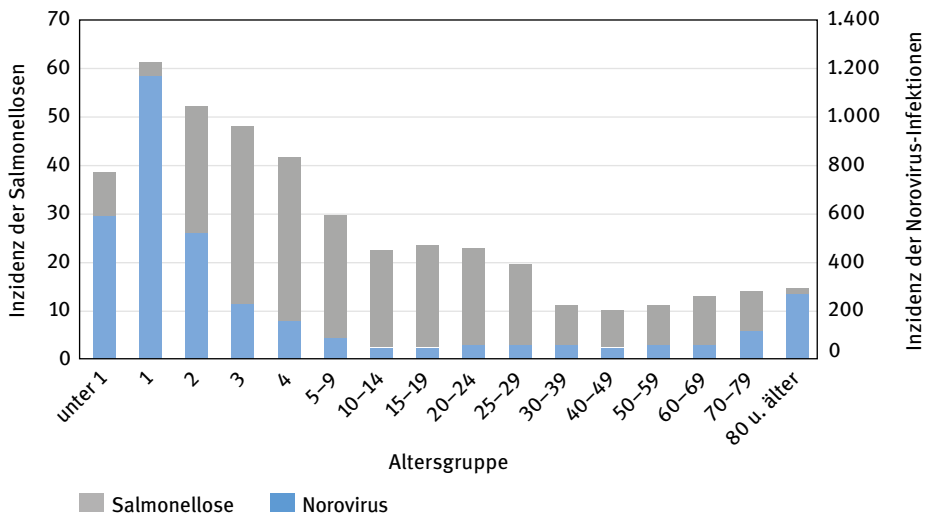


Abb. 6.7: Durchschnittliche Inzidenz pro 100.000 Einwohner Salmonellen/Norovirus nach Altersgruppen, 2018 (eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI [1]).

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit von gastrointestinalen Infektionen

Eine zusammenfassende Darstellung aller gastrointestinalen Infektionen findet sich in Kapitel 6.1.2.

Kosten

Zu den Kosten von Salmonelleninfektionen konnte im Rahmen der Literaturrecherche lediglich eine relevante Arbeit identifiziert werden, die allerdings auf Daten auf dem Jahre 1977 basiert [3] und daher an dieser Stelle nicht weiter diskutiert wird. Die geringe Evidenz hängt unter Umständen mit der geringen Letalität der Krankheit in Deutschland zusammen.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>. Zugriff: 09.02.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [3] Krug W, Rehm N. Nutzen-Kosten-Analyse der Salmonellosebekämpfung. Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit. Stuttgart: Kohlhammer; 1983.

6.3 Norovirus-Infektionen

6.3.1 Medizinische Übersicht

Matthias Ebert

Definition

Die Norovirus-Infektion (NVI) führt vorwiegend zu einer Gastroenteritis. Noroviren (NV, ehemals als Norwalk-like-Viren bezeichnet) werden der Familie der Caliciviridae zugeordnet. Sie werden in sieben Genotypen unterteilt, darunter sind die Genotypen GI, GII und GIV humanpathogen. Die Viren weisen eine ausgeprägte Genomvariabilität auf, wobei durch die Anhäufung von Mutationen im Genom erhebliche Unterschiede auftreten, die zur Ausbildung neuer Varianten führen können (sog. genetischer Drift). Damit treten alle drei bis vier Jahre neue Driftvarianten auf, die die vorherigen Varianten vollständig verdrängen. Ähnlich wie bei Influenzainfektionen besteht gegen die neuen Varianten in der Bevölkerung dann kein wirksamer Immunschutz durch frühere Norovirus-Expositionen, was schwere Ausbrüche begünstigt. In den Jahren 2011–2014 wurden über 50 % der NVI durch den Genotyp GII verursacht. Innerhalb des Genotyp GII ist der Genotyp GII.4 am häufigsten vertreten. Im Jahr 2015 wurde das gehäufte Auftreten von Genotyp GII.7 in den USA und Japan berichtet, der

häufiger bei Erwachsenen zur Infektion führt. Seit September 2015 wurde dieser Genotyp in insgesamt 10 Ausbrüchen in Deutschland nachgewiesen [1,2].

Pathogenese und Klinik

Noroviren sind weltweit verbreitet und der Mensch ist das einzige bekannte Reservoir des Erregers. NV werden für ca. 30 % der nicht bakteriellen Gastroenteritiden bei Kindern und für ca. 50 % der entsprechenden Gastroenteritiden bei Erwachsenen verantwortlich gemacht. Sie sind die häufigste Ursache für Gastroenteritiden in Gemeinschaftseinrichtungen, Krankenhäusern und Altenheimen [1,2]. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral, über Aerosole, durch Kontakt zu infizierten Personen, über Kontakt mit kontaminierten Flächen oder Lebensmitteln. NV zeigen eine sehr hohe Infektiosität, die minimale Infektionsdosis beträgt 10–100 Viruspartikel. Die Inkubationszeit beträgt 6–48 Stunden. Klinisch äußert sich die NVI mit wässrigen Durchfällen, schwallartigem Erbrechen und Übelkeit. Vereinzelt klagten Patienten auch nur über unspezifische Symptome, wie z. B. Fieber und Schüttelfrost [3]. Da die Infektion überwiegend selbstlimitierend verläuft, klingen die Symptome nach 72 Stunden regelmäßig ab. In der Phase der akuten Erkrankung sind die Patienten hoch ansteckend und sollten isoliert werden. Zur Vermeidung der Weiterverbreitung ist ein Intervall von 48 Stunden nach Sistieren der Symptome anzustreben. Eine Ausscheidung kann über 7–14 Tage bestehen.

Diagnostik

Der Nachweis von Noroviren im Stuhl erfolgt über die Amplifikation viraler Nukleinsäuren (Polymerasekettenreaktion, PCR), den Nachweis viraler Proteine (Enzymimmunoassay, EIA) und den elektronenmikroskopischen Nachweis von Viruspartikeln [3]. Der Nachweis mittels PCR zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität, und erlaubt einen raschen Nachweis insbesondere bei vermuteten Ausbrüchen der NVI. Zudem kann über die Sequenzierung der PCR-Produkte eine molekulare Differenzierung der Viren erfolgen, die ggf. bei Ausbrüchen und bei der Frage der Übertragungswege und der Rolle bestimmter Genotypen zusätzliche Informationen liefern kann. Die Rolle der EIA in der Primärdiagnostik wird kontrovers diskutiert, da die Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität häufig variieren. Eine Indikation zur Norovirus-Diagnostik besteht bei Patienten mit Durchfall, insbesondere bei der Häufung von Durchfall in Gemeinschaftseinrichtungen, Krankenhäusern und Altenheimen ist eine entsprechende Diagnostik angezeigt.

Prävention und Therapie

Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar. Es wird daher eine symptomatische Therapie mit dem Ziel des Ausgleichs von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten empfohlen. Eine Impfung steht ebenfalls nicht zur Verfügung. Daher sind allgemeine

Empfehlungen zur Vermeidung einer Übertragung angezeigt. Bereits bei begründetem Verdacht sollten Hygienemaßnahmen ausgeweitet werden: Isolierung erkrankter Personen (ggf. Kohortenisolierung), Tragen von Handschuhen und Schutzkitteln, Atemschutz zur Vermeidung einer Infektion bei Erbrechen, Händehygiene und Hände- bzw. Flächendesinfektion werden empfohlen. Erkrankte Personen sollten frühestens zwei Tage nach Abklingen der Symptome wieder berufstätig werden, bzw. Kinder sollten erst nach zwei Tagen wieder Gemeinschaftseinrichtungen aufsuchen. Konsequente Händehygiene ist allerdings auch in den folgenden vier bis sechs Wochen noch empfohlen.

Offene Fragen

- Die NVI ist die häufigste Ursache einer infektiösen Gastroenteritis, ist mit einer erheblichen Morbidität verbunden und verursacht dadurch signifikante Kosten für das Gesundheitssystem [1–4]. Letalität besteht vorwiegend in der hochbetagten Population, bei Neugeborenen, Kindern und bei immunsupprimierten Patienten. In den Niederlanden werden 0,5 % aller Todesfälle in der Altersgruppe über 85 Jahre auf eine NVI zurückgeführt [5,6]. Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar [1–4]. Inwiefern chronische Verläufe bei Immunsupprimierten Personen (z. B. nach Stammzelltransplantation) vorkommen, welche klinische Relevanz diese haben, welches Übertragungsrisiko diese darstellen und welche therapeutischen Optionen hier bestehen, ist noch ungeklärt.
- Die Entwicklung einer Vakzine würde das Management der NVI erheblich verbessern und hätte hohe gesundheitsökonomische Bedeutung. In den USA treten schätzungsweise jährlich 21 Mio. Neuerkrankungen auf [2]. In einer Simulation konnte auf dieser Grundlage gezeigt werden, dass mit einer Vakzine (50 % Wirksamkeit) die 50 US\$ kosten würde, 1.000–2.000 US\$ pro verhinderter Erkrankung eingespart werden könnten [7]. Die Entwicklung einer Vakzine ist jedoch aus verschiedenen Gründen sehr schwierig: Noroviren lassen sich nicht *in vitro* kultivieren, multiple Genotypen und genetischer Drift liegen vor und die Dauer einer Immunität ist unbekannt. Aktuelle Studien mit oralen Vakzinen in Phase-I-Studien zeigen jedoch ermutigende Ergebnisse [8]. Dennoch wäre aus gesundheitsökonomischer Sicht die Forschung zur Entwicklung einer Vakzine von sehr großer Bedeutung.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 23/2016. Norovirus-Infektionen ein Rückblick auf das Jahr 2015. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/23_16.pdf;jsessionid=09D2181C075BFB1AD4E693DF318B1919.2_cid363?__blob=publicationFile. Zugriff: 03.02.2019

- [2] RKI-Ratgeber für Ärzte. Norovirus. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Noroviren.html. Zugriff: 03.02.2019
- [3] Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28:134-64.
- [4] O'Brien SJ, Sanderson RA, Rushton SP. Control of norovirus infection. *Current Opinion Gastroenterology*. 2019;35(1):14-9.
- [5] van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *The Journal of infectious diseases*. 2012;206(5):628-39.
- [6] Schwartz S, Vergoulidou M, Schreier E, et al. Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(22):5850-6.
- [7] Bartsch SM, Lopman BA, Hall AJ, Parashar UD, Lee BY. The potential economic value of a human norovirus vaccine for the United States. *Vaccine*. 2012;30(49):7097-104.
- [8] Kim L, Liebowitz D, Lin K, et al. Safety and immunogenicity of an oral tablet norovirus vaccine, a phase I randomized, placebo-controlled trial. *JCI insight*. 2018;3(13):e121077.

6.3.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die Norovirus-Gastroenteritis stellt mit 77.382 gemeldeten Fälle in 2018 die zweithäufigste meldepflichtige Erkrankung in Deutschland nach der Influenza dar [1]. Dies entspricht einer Inzidenz von 93 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz der letzten Jahre zeigt einen rückläufigen Trend auf (Kapitel 6.2.2). Die altersspezifischen Inzidenzen unterscheiden sich teilweise deutlich und weisen die höchsten Werte in der Gruppe der Kinder unter 5 Jahren (538 Fälle pro 100.000 Einwohner) und Erwachsenen über 79 Jahren auf (267 Fälle pro 100.000 Einwohner). Die durchschnittliche Inzidenz ist bei Frauen rund 15 % höher als bei Männern. Lediglich bei Kindern bis 10 Jahren weisen Jungen höhere Inzidenzen auf. Noroviren waren 2017 zudem für mehr als Zweidrittel aller nosokomialen Infektionen verantwortlich (1.109 von 1.631 Ausbrüchen) [2]. Da nach der Referenzdefinition des RKI die klinisch-labor-diagnostisch bestätigten Erkrankungen, nicht aber die klinisch-epidemiologisch bestätigten Erkrankungen meldepflichtig sind, kommt es zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl der durch Norovirus bedingten Gastroenteritiden. Die Zahlen des RKI zeigen einen schwankenden Verlauf in den letzten 10 Jahren auf [3]. So stieg die Zahl der stationären Fälle mit einer Norovirus-Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose, ICD A08.1) zwischen 2006 und 2007 sprunghaft an und hatte in 2010 einen Peak mit ca. 93.000 Fällen (Kapitel 6.1.2., Abb. 6.3). Seitdem ist die Zahl allerdings wieder rückläufig und befindet sich derzeit deutlich unter dem Niveau von 2007 (44.381 Fälle in 2017).

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit

Eine zusammenfassende Darstellung für alle gastrointestinalen Infektionen findet sich in Kapitel 6.1.2.

Krankheitskosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der anschließenden Handrecherche konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden. Aufgrund der hohen Relevanz unter den meldepflichtigen Krankheiten in Deutschland offenbart dieses Ergebnis eine deutliche Forschungslücke, die umgehend geschlossen werden sollte. Grundsätzlich scheint auch hier eine Analyse auf Grundlage von Routinedaten für eine erste Übersicht denkbar. Insbesondere die relativ hohe Hospitalisierungsrate lässt zudem erwarten, dass bedeutende Ausgaben mit der Behandlung des Norovirus einhergehen.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>. Zugriff: 09.02.2019.
- [2] Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. Berlin: RKI; 2018.
- [3] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.

7 Maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Thomas Seufferlein

Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes machen etwa 20 % der bösartigen Erkrankungen in Deutschland aus und haben daher für Patienten, Behandler, aber auch unser Gesundheitssystem eine sehr große Bedeutung. Durch intensive Vorsorgemaßnahmen, wie z. B. die 2003 eingeführte Vorsorgekoloskopie, ist es gelungen, die Sterblichkeit an Darmkrebs deutlich zu senken. Für andere Tumorerkrankungen, wie z. B. den Bauchspeicheldrüsenkrebs, gelingt dies mangels geeigneter Früherkennungsinstrumente weiterhin nicht, sodass das Pankreaskarzinom im Jahr 2030 wahrscheinlich die zweithäufigste Krebstodesursache in der westlichen Welt sein wird.

Die Gastroenterologie nimmt in allen Bereichen der onkologischen Versorgung eine zentrale Rolle ein. Bei der Darmkrebsprävention ist die von Gastroenterologen durchgeführte Vorsorgekoloskopie der Goldstandard. Neue endoskopische Techniken, wie die endoskopische Submukosadissektion oder die endoskopische Vollwandresektion, ermöglichen in frühen Tumorstadien eine minimal invasive, kurative Therapie. Viele Gastroenterologen engagieren sich in der onkologischen Systemtherapie, die in den letzten Jahren durch neue Chemotherapeutika und -kombinationen, aber auch durch die sogenannten „gezielten Tumortheraeutika“ und Immuntherapien einen enormen Aufschwung genommen hat. Schließlich sind Gastroenterologen sehr aktiv in der palliativen und supportiven onkologischen Therapie tätig, wenn es z. B. gilt, tumorbedingte Passagestörungen durch Stents zu beheben oder einen adäquaten Ernährungsstatus durch die Anlage entsprechender Ernährungs sonden zu erhalten oder herzustellen. Darüber hinaus engagiert sich die deutsche Gastroenterologie auch bei der Qualitätssicherung in der Onkologie. Zahlreiche Gastroenterologen tragen Verantwortung als Koordinatoren oder Mitarbeiter von großen S3-Leitlinien zu gastrointestinalen Tumoren, wie z. B. dem kolorektalen Karzinom oder dem Magenkarzinom, und sind Leiter oder Koordinatoren von DKG-zertifizierten Darmkrebszentren oder onkologischen Zentren. Die folgenden Artikel wollen den aktuellen Kenntnisstand bei den einzelnen Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes aufzeigen, aber auch aus Sicht der Gastroenterologie offene Fragen und neue Forschungsfelder auf diesem Gebiet beleuchten.

7.1 Kolorektales Karzinom

7.1.1 Medizinische Übersicht

Christian P. Pox

Definition

Als kolorektale Karzinome werden Adenokarzinome des Kolons und Rektums bezeichnet. Rektumkarzinome umfassen Tumoren, deren distaler Rand sich 16 cm oder weniger proximal der Anokutanlinie befindet, Kolonkarzinome Tumoren proximal von 16 cm, d. h. vom Sigma bis zum Coecum [1].

Pathogenese

Die Mehrzahl kolorektaler Karzinome entsteht aus Vorläuferläsionen, sogenannten Adenomen (Adenom-Karzinom-Sequenz), die mit gut charakterisierten molekularbiologischen Veränderungen einhergehen. Am häufigsten ist hierbei die sogenannte chromosomale Instabilität mit einer Mutation des APC-Gens als Schlüsselmutation. Seit einigen Jahren ist ein weiterer Weg bekannt, der mit einer CpG-Insel-Methylierung einhergeht. Hier sind serratierte Adenome der Ausgangspunkt für eine mögliche Karzinomentstehung. Gemeinsam ist beiden Wegen, dass durch eine Entfernung der Vorläuferläsionen eine Karzinomentstehung verhindert werden kann [1].

Diagnostik

Standardverfahren zur Diagnose kolorektaler Karzinome ist die komplette Koloskopie mit Biopsieentnahme zur histologischen Sicherung. Hinweise auf das mögliche Vorliegen eines Karzinoms liefert ein positiver Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT). Die fäkalen immunochemischen Tests (FIT) sind bzgl. Sensitivität dem bis vor kurzem üblichen Guajak-Verfahren überlegen, erreichen aber nicht die Genauigkeit der Koloskopie.

Nach histologischer Sicherung eines kolorektalen Karzinoms sollte eine Ausbreitungsdiagnostik erfolgen, um mögliche Fernmetastasen zu entdecken sowie eine Bestimmung des Tumormarkers CEA, dessen Wert prognostisch relevant ist. Die Ausbreitungsdiagnostik umfasst eine Sonographie des Abdomens insbesondere mit der Frage nach Lebermetastasen sowie eine Röntgenthoraxuntersuchung mit der Frage nach Lungenmetastasen. Bei verdächtigen Befunden bzw. nicht ausreichender Beurteilbarkeit der Leber in der Sonographie sollte ergänzend ein CT-Abdomen bzw. -Thorax erfolgen.

Beim Rektumkarzinom kommt für die Therapieplanung neben der Höhenlokalisierung, die mittels starrer Rektoskopie gemessen wird, der lokalen Tumorausdehnung eine entscheidende Rolle zu. Wichtig ist insbesondere die Infiltration bzw. der Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie, die das Bindegewebe um das Rektum (Mesorektum) abgrenzt. Die genaueste Aussage zum T-Stadium liefert das MRT, die Ge-

nauigkeit der CT ist geringer. Die rektale Endosonographie hat eine hohe Genauigkeit in der Beurteilung des T-Stadiums und stellt bei lokal begrenzten Tumoren die sensitivste Methode dar, ist aber nicht in der Lage, die mesorektale Faszie darzustellen. Die Wertigkeit aller Verfahren in der Beurteilung des N-Stadiums ist eingeschränkt [2,1].

Therapie

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms sollte wie bei anderen Tumorentitäten individuell in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden.

Beim nicht-metastasierten Kolonkarzinom besteht die Therapie in einer onkologischen Resektion, deren Ausmaß durch die Lokalisation des Tumors bestimmt wird. Werden in der histologischen Aufarbeitung des chirurgischen Resektats Lymphknotenmetastasen gefunden, sollte eine adjuvante Chemotherapie erfolgen. Bei Patienten unter 70 Jahren wird primär ein oxalaplatinhaltiges Protokoll eingesetzt, bei älteren Patienten eine 5-FU-Monotherapie. Hierdurch kann die 5-Jahresüberlebensrate um absolut etwa 10–15% verbessert werden. Eine Altersbegrenzung zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie kann generell nicht gegeben werden, sinnvoll erscheint eine Grenze bei 80 Jahren.

Beim Rektumkarzinom sollten Tumoren im Stadium T1 oder T2, N0 primär reseziert werden. Die Standardoperation besteht beim Rektumkarzinom in der totalen mesorektalen Exzision (TME). Bei T4- oder T3-Tumoren mit mehr als 5 mm Infiltration in das mesorektale Gewebe und/oder Nachweis pathologischer Lymphknoten im Mesorektum sollte bei Tumorlokalisierung im unteren und mittleren Drittel, d. h. bis 12 cm proximal der Anokutanlinie, zur Senkung des Lokalrezidivrisikos eine neoadjuvante Therapie erfolgen. Diese besteht in Deutschland in der Regel aus einer kombinierten Radiochemotherapie. Bei frühen T3-Tumoren im mittleren Rektum kann ebenfalls eine primäre Resektion ohne Vortherapie erfolgen. Bei Lokalisation im oberen Drittel erfolgt heutzutage in der Regel primär eine Resektion des Tumors ggf. mit adjuvanter Chemotherapie analog zum Kolonkarzinom.

Die operative Resektion sowohl des Kolon- als auch des Rektumkarzinoms kann entweder offen oder – bei entsprechender Expertise – laparoskopisch erfolgen. In Studien waren die onkologischen Ergebnisse vergleichbar.

Liegen bei der Diagnose bereits Fernmetastasen vor, ist festzulegen, ob primär eine operative Resektion der Metastasen möglich ist oder ob diese sekundär nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Verkleinerung der Metastasen durchgeführt werden sollte. Die Resektion des Primärtumors kann ggf. nach der Resektion der Metastasen erfolgen (liver-first-Prinzip). Nach Resektion isolierter Lebermetastasen ist ein Langzeitüberleben möglich. Bei ausgedehnter Metastasierung ist den Patienten eine palliative Chemotherapie anzubieten. Die Auswahl der eingesetzten medikamentösen Therapieregime hängt wesentlich von den molekularbiologischen Tumoreigenschaften und der Lokalisation ab. Die Bedeutung einer Resektion des Primärtumors bei fehlender Stenose- oder Blutungssymptomatik ist ungeklärt. Durch die

heutzutage zur Verfügung stehenden Substanzen hat sich die mediane Überlebenszeit bei metastasierten Patienten von 12 auf über 24 Monate verbessert.

Offene Fragen

- Aus der Mehrzahl der Vorläuferläsionen der traditionellen und serratierten Adenomen entsteht nie ein Karzinom. Die Faktoren, die für eine Entwicklung zu einem Karzinom notwendig sind, sind aktuell nicht bekannt.
- Die Lokalisation von Tumoren geht mit einem unterschiedlichen Ansprechen auf bestimmte Therapieregime einher, ohne dass die Ursache hierfür vollkommen klar ist.
- Es laufen derzeit Untersuchungen, welche „neuen“ molekularbiologischen Veränderungen der Tumoren einen möglichen Therapieansatz darstellen könnten.

Literatur

- [1] Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, et al. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Z Gastroenterol. 2017;55:1344-1498
- [2] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. Lancet. 2014;383(9927):1490-1502.

7.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das kolorektale Karzinom (Darmkrebs) ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern die zweithäufigste bösartige Krebserkrankung und auch die dritthäufigste Krebstodesursache in Deutschland (Abb. 7.1).

Mit einem Anteil von 52 % weist diese Erkrankung die höchste Inzidenz aller malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane auf (Abb. 7.2). Insgesamt erkrankten im Jahr 2014 61.018 Personen an einem kolorektalen Karzinom. Dies entspricht einer altersstandardisierten Inzidenz von 54,0 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern und 35,7 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen.

Die Ein-Jahres-Prävalenz lag im gleichen Jahr bei 51.333 Darmkrebs Erkrankten. Insgesamt sind demnach etwas mehr Männer als Frauen (54 % zu 46 %) betroffen [1]. Zwischen 1997 und 2002 ist ein fast kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz zu beobachten. Seit 2009 ist die Inzidenz hingegen – einhergehend mit der im Jahr 2003 eingeführten Früherkennungskoloskopie, substanziell gefallen (Abb. 7.3 u. Kapitel 9.2).

Die meisten Diagnosen werden im Alter zwischen 75 und 79 Jahren gestellt, wobei bei den Frauen ein erneuter Anstieg ab dem 85. Lebensjahr zu identifizieren ist (Abb. 7.4). Die Karzinome des rektosigmoidalen Übergangs sowie des Anus treten dabei seltener auf als die Karzinome des Dickdarms und des Rektums.

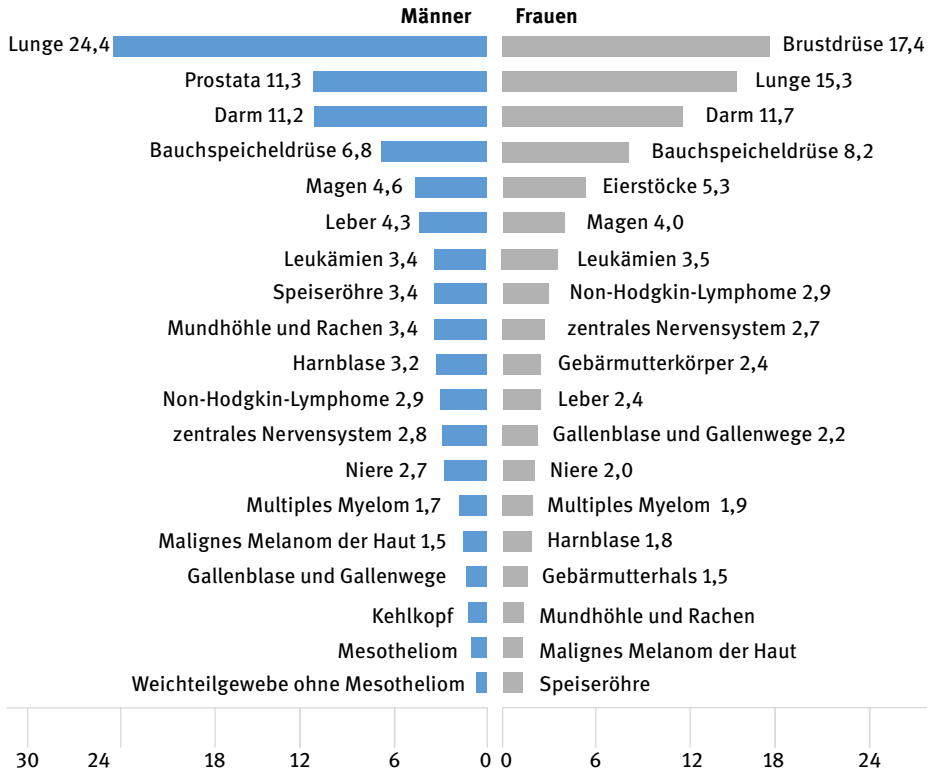


Abb. 7.1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2014 (grau: Frauen, blau: Männer; eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

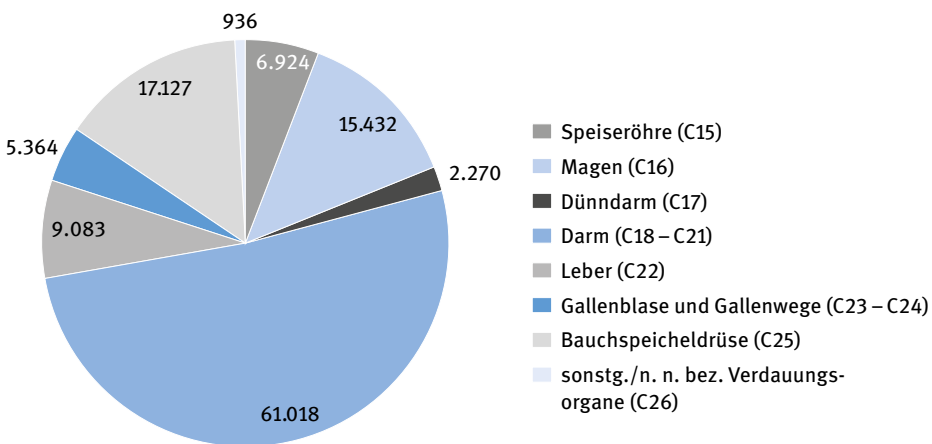


Abb. 7.2: Absolute inzidente Fälle maligner Erkrankungen der Verdauungsorgane 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

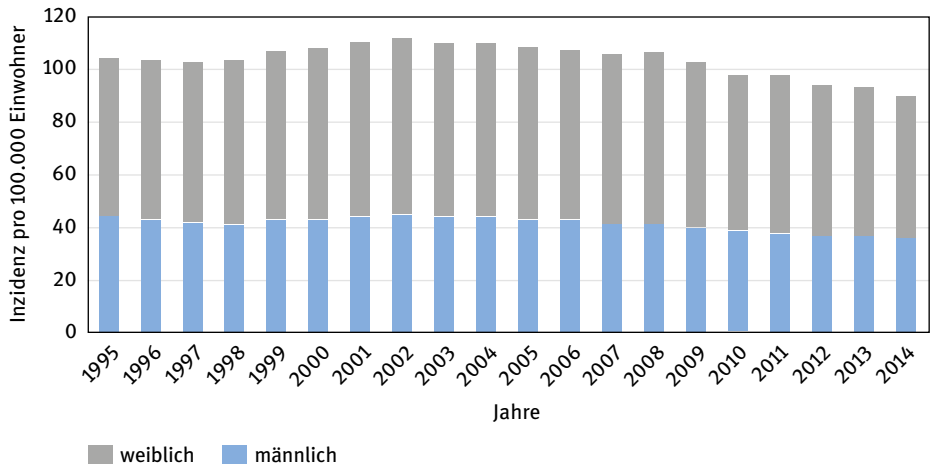


Abb. 7.3: Inzidenz des Kolorektalkarzinoms (ICD C18–C21) pro 100.000 Einwohner (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

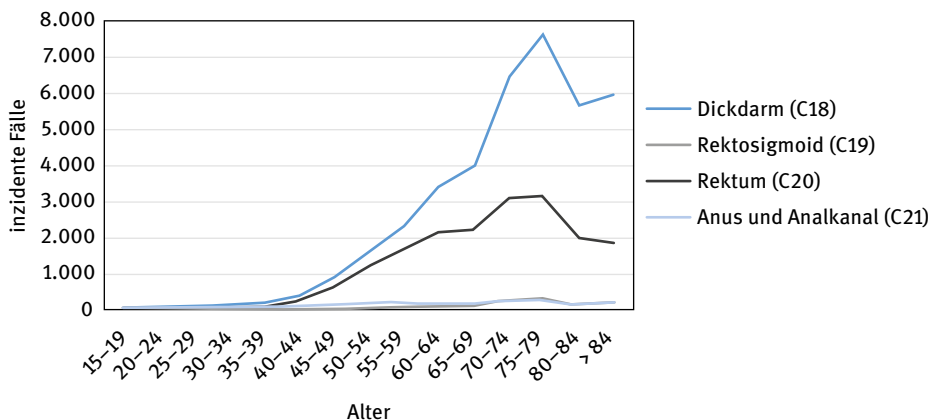


Abb. 7.4: Absolute, inzidente Fälle des kolorektalen Karzinoms (ICD C18–C21) 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Während die Darmkrebsinzidenz bei den über 55-Jährigen rückläufig ist, steigt sie in der Altersgruppe 20 bis 39 Jahre hingegen um ein bis zwei Prozent pro Jahr [2]. Bei dieser jungen Patientengruppe lässt sich häufig eine familiäre Belastung nachweisen, sie wird jedoch durch die heute geltenden Früherkennungsmaßnahmen nicht erreicht. Inwieweit hier zusätzliche Screeningprogramme erforderlich sind, wird aktuell im Rahmen des Innovationsfondprojekts „Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom (FARKOR)“ überprüft.

Bezüglich der stationär behandelten Fälle mit Darmkrebs stehen aktuelle Daten aus der Krankenhausstatistik zur Verfügung [3]. Im Jahr 2017 wurden insgesamt 145.752 Fälle mit Darmkrebs (ICD C18–C20) stationär aufgenommen.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Das kolorektale Karzinom verursacht 36 % aller Sterbefälle der malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane [4]. Im Jahr 2016 starben 24.802 Patienten an der Erkrankung (Tab. 7.1).

Zwischen 2002 und 2016 konnte ein Rückgang der Sterbefälle um 14,08 % identifiziert werden, wobei sich der Rückgang hier insbesondere durch eine geringere Sterblichkeit bei Frauen erklären lässt (Abb. 7.5) (Rückgang Frauen: 23,31 %, Männer: 4,30 %).

Darmkrebs hat, im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane, bessere Überlebenschancen. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag im Jahr 2014 bei 82 % (w) bzw. 80 % (m). Nach fünf Jahren sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 58 % (w) bzw. 53 % (m). Die Bedeutung, die neben den verbesserten Therapiemöglichkeiten insbesondere auch die verbesserten Früherkennungsmaßnahmen haben, wird in Kapitel 9 diskutiert [5].

Tab. 7.1: Bösartige Neubildung des Kolons (ICD C18), des rektosigmoidalen Übergangs (ICD C19) und des Rektums (ICD C20).

ICD-Code	C18	C19	C20
Behandlungsfälle Krankenhaus	81.208	5.426	59.118
Krankenhausverweildauer	11,8 Tage	10,7 Tage	10,2 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	954.616	58.039	603.061
Sterbefälle	16.641	551	7.610
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner 2014*	22,9 (w) 32,2 (m)	0,8 (w) 1,4 (m)	9,9 (w) 19,2 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland 2014**	207.529 (ICD C18–C21)		
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	21.809	547	6.213
Arbeitsunfähigkeitstage	824.090	48.243	647.871
Fälle stationärer Rehabilitation	10.898	639	6.079
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 2015	1.006	95	1.049
durchschnittliches Berentungsalter 2015	54,83 Jahre (m) 53,73 Jahre (w)	53,79 Jahre (m) 52,78 Jahre (w)	54,35 Jahre (m) 53,52 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Inzidenz vom Robert Koch Institut, ** 5-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut

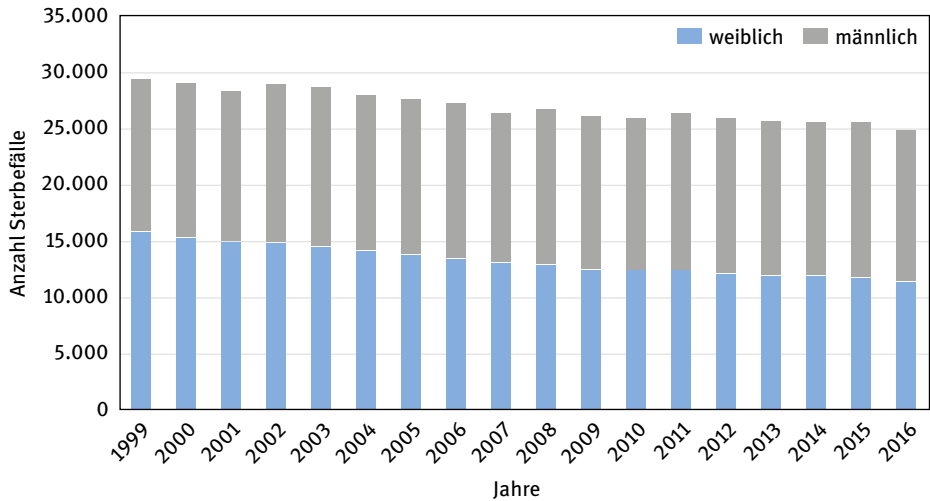


Abb. 7.5: Anzahl der Sterbefälle des kolorektalen Karzinoms (eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt [4]).

Auch im Hinblick auf den Produktivitätsverlust nimmt das kolorektale Karzinom eine große Bedeutung ein. Insgesamt wurden im Jahr 2016 28.569 Arbeitsunfähigkeitsfälle gemeldet [6]. Diese hohe Bedeutung spiegelt sich auch in den Daten zur verminderten Erwerbsfähigkeit wider. Darmkrebs verursachte im Jahr 2015 insgesamt 2.150 Erwerbsunfähigkeitsrenten [7]. Zwischen 2010 und 2015 ist jedoch ein leichter Rückgang der Renten aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit zu beobachten (ICD C18, bösartige Neubildungen des Kolon: $-9,6\%$; C19, bösartige Neubildungen des Rektosigmoid: $-20,83\%$).

Krankheitskosten

Einen guten Überblick über die durch das kolorektale Karzinom verursachten Krankheitskosten gibt die Studie von Haug et al. aus dem Jahr 2014 [8]. Die Autoren nutzten die Daten der Techniker Krankenkasse und verglichen die Kosten von Patienten mit mindestens einer stationären Darmkrebsdiagnose (ICD C18–C20) zwischen 2007 und 2010 mit den Kosten einer Kontrollgruppe ohne stationäre Darmkrebsdiagnose zwischen 2005 und 2010. Die Ergebnisse wurden nach der Lokalisation des Tumors (Kolon, rektosigmoidaler Übergang, Rektum) und der Behandlungsphase (Anfangsbehandlung, intermediäre Phase, Phase am Lebensende) differenziert (Abb. 7.6). Die Kosten für die Anfangsbehandlungen lagen zwischen 24.351 € und 29.672 € pro Jahr. Die Kosten der intermediären Phase waren mit 1.317 € bis 4.728 € deutlich geringer. Die höchsten jährlichen Kosten entstanden am Lebensende mit bis zu 56.127 € für die Behandlung der bösartigen Neubildung des Kolons.

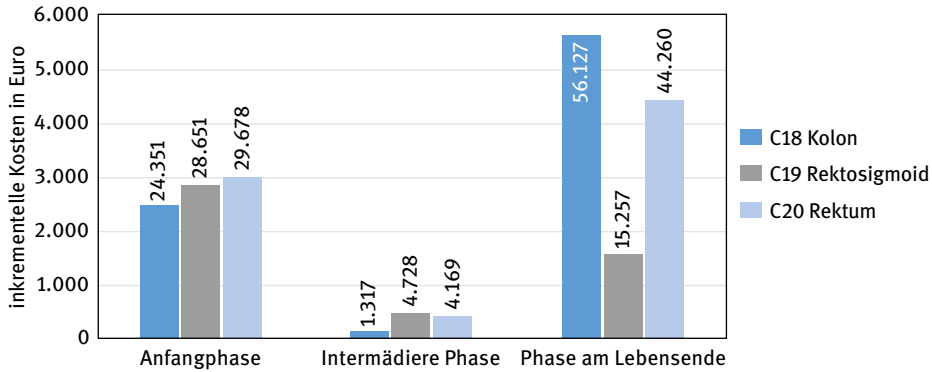


Abb. 7.6: Inkrementelle jährliche Kosten für maligne Erkrankungen des Kolons, Rektosigmoid und Rektum nach verschiedenen Stadien der Erkrankung (eigene Darstellung in Anlehnung an Haug et al. [8]).

Neben Haug et al. [8] ermittelten Emmert et al. [9] Kosten für Patienten, die eine palliative Versorgung erhielten. Den größten Kostenfaktor stellen bei dieser Analyse die Zytostatika (70,19%), gefolgt von der stationären Versorgung (22,26%), dar. Die ambulante Versorgung, Transportkosten und sonstige Rehabilitationsleistungen spielen aus finanzieller Perspektive eher eine untergeordnete Rolle. Insgesamt konnten für die Versorgung dieser Patientengruppe im ersten Jahr Kosten in Höhe von 42.362 € ermittelt werden. Dies entspricht in etwa den Berechnungen von Haug et al. [8] zu den Kosten Phase am Lebensende (Abb. 7.6).

Zusammenfassend liegen für das kolorektale Karzinom gute, aber nicht ausreichend aktuelle Krankheitskostenanalysen für Deutschland vor. Die Entwicklung neuer, zunehmend individueller Therapieregime wird die hohe gesundheitsökonomische Belastung dieser Erkrankung weiter steigern.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 04.03.2019.
- [2] Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(8).
- [3] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [4] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 12.03.2019.
- [5] Brenner H, Schrotz-King P, Hollecsek B, Katalinic A, Hoffmeister M. Rückgang der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:101-6.
- [6] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugriff: 04.03.2019.

- [7] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. 05.11.2015. <http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de>. Zugriff: 04.03.2019.
- [8] Haug U, Engel S, Verheyen F, Linder R. Estimating colorectal cancer treatment costs: a pragmatic approach exemplified by health insurance data from Germany. *PLoS One*. 2014;9:e88407.
- [9] Emmert M, Pohl-Dernick K, Wein A, et al. Palliative treatment of colorectal cancer in Germany: cost of care and quality of life. *Eur J Health Econ*. 2013;14(4):629-38.

7.2 Magenkarzinom

7.2.1 Medizinische Übersicht

Markus Möhler

Definition

Zu den Magenkarzinomen zählen die Adenokarzinome des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs (adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG). Die AEG-Tumoren werden im Kapitel Ösophaguskarzinom gesondert besprochen.

Risikofaktoren

Wesentlicher Risikofaktor für das distale Magenkarzinom ist die *Helicobacter-pylori*-Infektion. Auf Grund neuerer Studien wird daher zunehmend empfohlen, bei Risikopersonen eine *Helicobacter-pylori*-Eradikation und eine endoskopische Überwachung fokaler Atrophie und intestinaler Metaplasie durchzuführen [1–4]. Aber auch Alter, niedriger sozio-ökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum, familiäre Belastung, vorangegangene Magenoperationen, perniziöse Anämie, Leben in einer Hochrisikopopulation sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren sind mit einer erhöhten Inzidenz verbunden.

Zudem wird eine EBV-Infektion als eigenständiger Risikofaktor diskutiert.

Diagnostik

Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Dysphagie, rezidivierendes Erbrechen und gastrointestinale Blutung sind Alarmsymptome. Liegen Alarmsymptome vor, sollte bei Patienten eine frühzeitige Endoskopie mit Entnahme von Biopsien vorgenommen werden.

Die diagnostische Laparoskopie [5] und die PET-CT [6] haben jüngst an Bedeutung gewonnen und könnten das präoperative Staging des Magenkarzinoms verbessern [7].

Endoskopische Therapie

Die endoskopische Therapie der auf die Mukosa begrenzten Magentumoren wird inzwischen als Standardverfahren angesehen. Diese Methode ist jedoch bzgl. der durchgeführten Qualität in vielen Zentren oder Abteilungen noch unklar definiert und ist mit Daten in der breiten Versorgung zu überprüfen, um eine Standardisierung zu ermöglichen, bzw. durch Qualitätsindikatoren abzusichern.

Operationstechniken

Neben den offenen Operationstechniken werden laparoskopische Operationen zunehmend zum Standard, da sie kürzere Krankenhausaufenthalte und Liegezeiten ermöglichen. Die onkologische Gleichwertigkeit der laparoskopischen Verfahren wird angenommen, aber auch noch in randomisierten Studien untersucht.

Perioperative Chemotherapie und neoadjuvante Radiochemotherapie

Die perioperative Therapie mit FLOT ist durch die deutsche AIO-Studie (S. Al-Batran Lancet 2019) etabliert. Durch den Einsatz weiterer neuer Substanzgruppen und modifizierter Therapieprotokolle im Rahmen des perioperativen Managements [8] bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens oder ösophagogastralen Übergangs ergeben sich erste Hinweise auf einen Benefit für Subgruppen bezüglich des Gesamtüberlebens sowie der Reduktion des Lokalrezidivrisikos [8–10]. Der den HER2-Rezeptor blockierende Antikörper Trastuzumab gewinnt möglicherweise auch in der neoadjuvanten oder perioperativen Therapie Bedeutung [11–13]. Hier sind weitere Studien und enge Kooperationen mit Gastroenterologen in interdisziplinären Teams sinnvoll.

Palliative Chemotherapie

Zahlreiche aktuelle Phase-3-Studien haben ergeben, dass die Erst- und Zweittherapie des Magenkarzinoms weiter verbessert werden können. Eine neue Substanz, der antiangiogen wirkende Antikörper Ramucirumab, wurde gerade allein und in Kombination mit Paclitaxel als Zweitlinientherapie in Deutschland zugelassen und verbessert nicht nur signifikant die Lebensqualität, sondern auch das Gesamtüberleben der betreuten Patienten [14,15]. Hier besteht die Aufgabe, Ramucirumab und neue Immuntherapien beim Magenkarzinom aus den vielversprechenden Studien in die regelhafte Versorgung realistisch einzuplanen und eine möglichst ausgewogene Behandlung palliativer Patienten zu etablieren. Gerade Patienten mit Mikrosatelliten-Instabilität haben eine sehr gute Chance auf Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren anzusprechen.

Integration der Erkrankung in onkologischen Zentren

Weiterhin herrscht in vielen Bereichen die Meinung vor, dass Patienten mit Magenkrebs ohnehin dem Tod geweiht sind und daher keine gezielte Therapie benötigen. Die Diagnose wird in Deutschland oft erst im fortgeschrittenen und inoperablen Zustand gestellt [18]. In den letzten fünf bis zehn Jahren hat sich jedoch enormes Wissen in der medizinischen Fachwelt entwickelt, wie z. B. die zunehmend aufgeklärte Karzinogenese mit sich daraus ergebenden und noch zu evaluierenden Prognosemarkern [1], wissenschaftlich evaluierte Endoskopietechniken [16], weiter verbesserte diagnostische Schnittbildverfahren und histopathologische Einteilungen [17] und neue chirurgische und palliative Therapiekonzepte. In den letzten Jahren wurden v. a. die perioperativen Strategien weltweit weiterentwickelt [19]. Trotz dieser Konzepte zeigen Patienten in frühen Stadien II–III ein schlechtes 5-Jahresüberleben mit hohem Risiko für Lokalrezidive, lymphogene Mikrometastasen oder organische Fernmetastasierung. Eine Standardisierung und Qualitätssicherung der bereits etablierten interdisziplinären Therapiekonzepte sind unbedingt erforderlich.

Offene Fragen

- In den Bereichen der Risikofaktoren, des Screenings und der Prävention ergibt sich Forschungsbedarf insbesondere auf Grund der Neuentwicklung von molekularen, genetischen und immunhistochemischen sowohl prognostischen als auch prädiktiven Biomarkern.
- Die klinische Bedeutung der Zuordnung von Magenkarzinomen zu vier Subtypen (EBV-positive Tumoren, Mikrosatelliten-instabile Tumoren – MSI, genomisch stabile Tumoren – GS, Tumoren mit chromosomaler Instabilität – CIN) sollte evaluiert werden. Durch diese neue molekulare Klassifikation ergibt sich möglicherweise eine neue Klassifikation der Patienten und der vorhandenen und neuen gezielten Therapieoptionen. Die Rolle des PET im diagnostischen Algorithmus sollte weiter in Studien untersucht werden.
- Sowohl die endoskopische Diagnostik von Karzinomen des Magens als auch die endoskopische Therapie der auf die Mukosa begrenzten Magentumoren sind bzgl. der durchgeführten Qualität in vielen Zentren unklar definiert und sind mit Daten in der breiten Versorgung zu überprüfen, um eine Standardisierung zu ermöglichen bzw. durch Qualitätsindikatoren abzusichern. Die deutsche S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ wurde gerade aktualisiert, damit auch die neuesten endoskopischen Verfahren, wie neue Färbetechniken, die Anwendung neuer Videogeräte oder neue endoskopische Therapien, wie z. B. die Submukosa Dissektion (ESD), auf die vorliegende Evidenz in der Versorgung überprüft und aufgenommen werden.

Literatur

- [1] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014; 513(7517):202-9.
- [2] Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. 2014;63(2):236-43.
- [3] Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S, et al. Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: A cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128(2):433-9.
- [4] Sunakawa Y, Lenz HJ. Molecular classification of gastric adenocarcinoma: translating new insights from the cancer genome atlas research network. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(4):17.
- [5] Mortensen MB, Frstrup C, Ainsworth A, et al. Combined pretherapeutic endoscopic and laparoscopic ultrasonography may predict survival of patients with upper gastrointestinal tract cancer. *Surg Endosc*. 2011;25(3):804-12.
- [6] Ozkan E, Araz M, Soydal C, Kucuk ON. The role of 18F-FDG-PET/CT in the preoperative staging and posttherapy follow up of gastric cancer: comparison with spiral CT. *World J Surg Oncol*. 2011;9:75.
- [7] Song J, Zhang J, Wang J, et al. Meta-analysis: narrow band imaging for diagnosis of gastric intestinal metaplasia. *PLoS One*. 2014;9(4):e94869.
- [8] Heger U, Bader F, Lordick F, et al. Interim endoscopy results during neoadjuvant therapy for gastric cancer correlate with histopathological response and prognosis. *Gastric Cancer*. 2014;17(3):478-88.
- [9] Mongan AM, Kalachand R, King S, et al. Outcomes in gastric and junctional cancer using neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine) and radical surgery. *Ir J Med Sci*. 2015;184(2):417-23.
- [10] Schirren R, Reim D, Novotny AR. Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(1):39-48.
- [11] Kang YK, Rha SY, Tassone P, et al. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2014;111(4):660-6.
- [12] Ryu MH, Yoo C, Kim JG, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):482-8.
- [13] Satoh T, Bang YJ, Gotovkin EA, et al. Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial. *Oncologist*. 2014;19(7):712:9.
- [14] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD). An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014; 383(9911):31-39.
- [15] Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW). A double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1224:35.
- [16] Hoffman A, Rey JW, Mueller L, et al. Analysis of interobserver variability for endomicroscopy of the gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis*. 2014;46(2):140-5.
- [17] Schroer-Gunther M, Scheibler F, Wolff R, et al. The role of PET and PET-CT scanning in assessing response to neoadjuvant therapy in esophageal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(33-34):545-52.
- [18] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 22.07.2016.
- [19] Lordick F, Allum W, Carneiro F, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(6):692-700.

7.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das Magenkarzinom ist mit einem Anteil von 13 % die zweithäufigste maligne Erkrankung der Verdauungsorgane [1]. 2014 erkrankten 15,3 Männer und 7,7 Frauen pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Durch die Möglichkeit, die *Helicobacter-pylori*-Infektion als eine wesentliche Ursache des Magenkarzinoms zu behandeln, konnte die Zahl der Magenkarzinome in Deutschland deutlich reduziert werden. Dies zeigt eindrucksvoll der kontinuierliche Rückgang der Inzidenz zwischen 1995 und 2014 (Abb. 7.7).

Die höchste Inzidenz wird zwischen 70 und 79 Jahren bei Männern erreicht (Abb. 7.8). Während sie ab 79 Jahren sinkt, steigt die Inzidenz bei Frauen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Im Jahr 2014 lag die Fünf-Jahres-Prävalenz bei 32.549 Magenkrebsfällen.

Aufgrund eines Magenkarzinoms wurden im Jahr 2017 insgesamt 45.646 Fälle stationär behandelt [2].

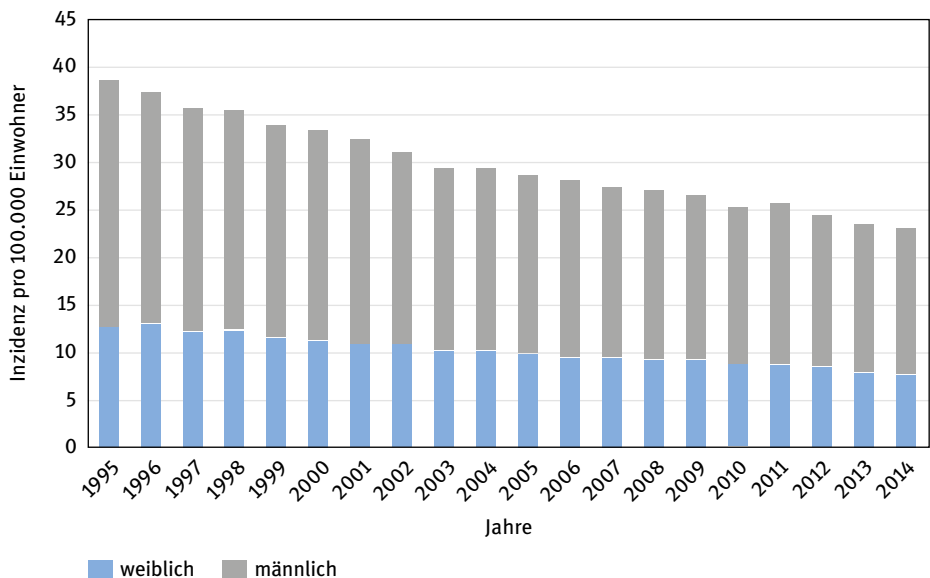


Abb. 7.7: Inzidenz des Magenkarzinoms pro 100.000 Einwohner (ICD C16, eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

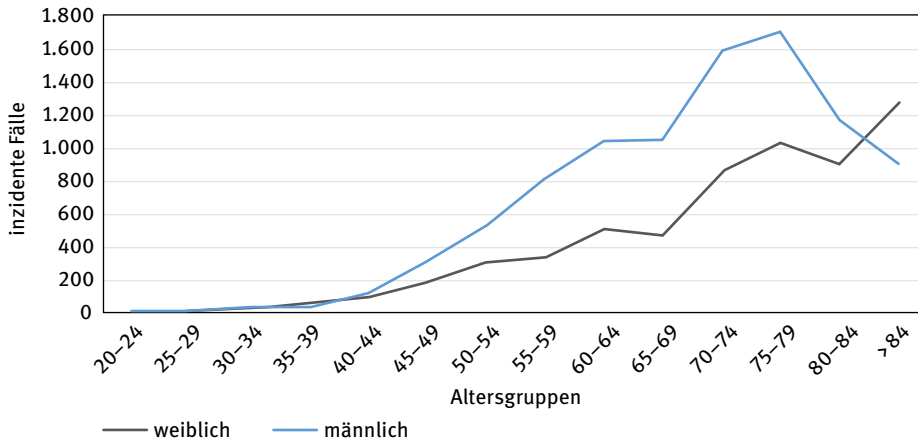


Abb. 7.8: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Magenkarzinoms (ICD C16) 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Im Jahr 2016 verstarben 9.231 Patienten (58,17 % Männer; 41,83 % Frauen) an einem Magenkarzinom [3] (Tab. 7.2).

Die Sterbefälle sind ebenfalls deutlich rückläufig und sanken zwischen 1998 und 2016 um 33 % (Abb. 7.9). Dieser Rückgang ist parallel zur Entwicklung der Inzidenz besonders bei Frauen (43 %) zu beobachten.

Die Ein-Jahres-Überlebensrate des Magenkarzinoms lag 2012 bei 59 % bei Frauen und 57 % bei Männern [1]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist für diese Karzinom-erkrankung eher schlecht und betrug nach fünf Jahren 32 % bei Frauen und 26 % bei Männern.

Auch wenn die Zahlen insgesamt rückläufig sind, verursacht das Magenkarzinom immer noch ein bedeutendes Maß an Arbeitsunfähigkeit [4]. Im Jahr 2016 wurden 3.974 Arbeitsunfähigkeitsfälle gezählt. Im Durchschnitt wies jeder Fall 97,65 Arbeitsunfähigkeitstage auf.

Die hohe Krankheitsbelastung spiegelt sich auch in der Anzahl der Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit wider [5]. 15 % aller Rentenzugänge aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit durch bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane (ICD C15–C26) lassen sich auf das Magenkarzinom zurückführen, auch wenn hier ebenfalls ein Rückgang der Fälle zwischen 2010 (897 Fälle) und 2014 (727 Fälle) um 18,95 % zu beobachten ist. 37 % der betroffenen Frauen und 26 % der Männer erhalten eine Erwerbsunfähigkeitsrente vor dem 50. Lebensjahr.

Tab. 7.2: Bösartige Neubildung des Magens (ICD C16).

ICD-Code	C16
Behandlungsfälle Krankenhaus	45.646
Krankenhausverweildauer	9,8 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	446.858
Sterbefälle	9.231
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner (2014)*	7,7 (w) 15,3 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland (2014)**	32.549
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	3.974
Arbeitsunfähigkeitstage	388.073
Fälle stationärer Rehabilitation	3.984
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	727
durchschnittliches Berentungsalter (2015)	54,41 Jahre (m) 52,77 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Inzidenz vom Robert Koch Institut, ** 5-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut

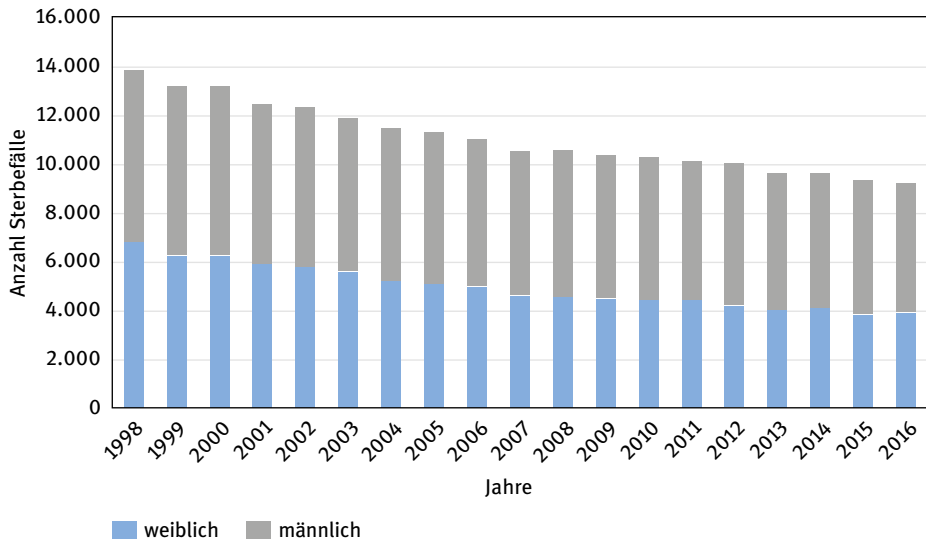


Abb. 7.9: Anzahl der Sterbefälle des Magenkarzinoms (C 16; eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt [3]).

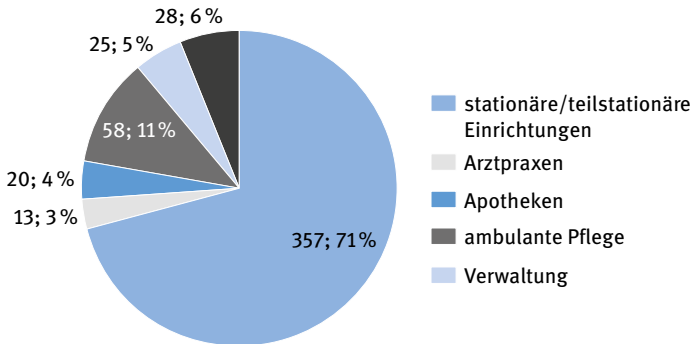


Abb. 7.10: Krankheitskosten Magenkarzinom in Mio. € nach verschiedenen Leistungsbereichen für das Jahr 2008 (eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt [6]).

Krankheitskosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte keine Studie identifiziert werden, die Krankheitskosten des Magenkarzinoms berechnet. Aufgrund dessen wird auf die Ergebnisse der Krankheitskostenstatistik des statistischen Bundesamts von 2008 zurückgegriffen [6]. Danach verursachte das Magenkarzinom 2008 Kosten in Höhe von 513 Mio. €, davon waren 71 % stationäre und teilstationären Leistungen (Abb. 7.10).

Durch das Magenkarzinom entstanden 14,58 % der Gesamtkosten, die durch bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane (ICD C15–C26) verursacht wurden.

Aufgrund der geringen Aktualität der Daten lassen sich keine abschließenden Schlussfolgerungen zu den gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Erkrankung treffen.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 04.03.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [3] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 12.03.2019.
- [4] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [5] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [6] Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland: Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. www.gbe-bund.de. Zugriff: 28.07.2016.

7.3 Hepatozelluläres Karzinom

7.3.1 Medizinische Übersicht

Ruben Plentz, Nisar P. Malek

Definition

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der fünfthäufigste Tumor, die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache und die HCC-Inzidenz ist weiterhin steigend [1]. Patienten mit HCC haben häufig erst spät Symptome (40 %) und daher ein reduziertes Fünf-Jahresüberleben [2]. Verschiedene internationale HCC-Stagingsysteme (z. B. Okuda, CLIP, BCLC) berücksichtigen Tumorgröße, Tumorausbreitung, Leberfunktion und Allgemeinzustand der Patienten [3].

Pathogenese

Das HCC entsteht mehrheitlich auf dem Boden einer Leberzirrhose (LZ), ganz unabhängig ihrer viralen, toxischen, metabolischen, genetischen oder autoimmunen Ätiologie [1,2,4]. Aber auch Patienten ohne LZ vor allem mit einer chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion, oder einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis (NAFLD) gehören zur Hochrisikogruppe. Häufige HCC-Risikofaktoren in Deutschland sind: Hepatitis-C-Virusinfektion, Alkohol und NAFLD [4].

Diagnostik

Zur Früherkennung wird empfohlen, bei Patienten mit LZ, NAFLD und/oder chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion (auch ohne LZ) alle sechs Monate eine native Abdomensonographie durchzuführen [4]. Die Bestimmung des Tumormarkers alpha-Fetoproteins (AFP) kann zusätzlich erfolgen, ist aber zur alleinigen Diagnostik nicht etabliert [4,5]. Eine bildmorphologische Charakterisierung des HCC mittels Kontrastmittelsonographie (CEUS), Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem Nachweis eines typischen HCC-Perfusionsverhaltens. Alle Untersuchungen sind prinzipiell gleichwertig einsetzbar und müssen unter Berücksichtigung von Vorbildern, Patientendaten (z. B. Fettleber) und Therapieplanung individuell eingesetzt werden. Die MRT erlaubt dabei aufgrund der sehr guten Gewebecharakterisierung eine differenzierte Diagnosemöglichkeit von kleinen HCC-suspekten Herden. Bei Leberrundherden kleiner 2 cm erreicht die gezielte Feinnadelbiopsie bzw. Histologie die höchste Spezifität. Die Typisierung des HCC soll nach der neusten WHO-Klassifikation erfolgen [6]. Für die extrahepatische Ausbreitungsdiagnostik wird ein Thorax-CT empfohlen. Es gelten die RECIST- und die EASL-Klassifikationen zur Bewertung des Therapieansprechens insbesondere nach den lokoregionären Verfahren (s. u.) [7,8].

Therapie

Alle Patienten mit HCC sollten in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden. Resektion und Transplantation stellen die einzige kurative Therapie dar. Für die Transplantation müssen die „Mailand-Kriterien“ (ein Herd < 5 cm, maximal 3 Herde < 3 cm) eingehalten werden [5,9]. Lokoregionäre Therapien, wie Radiofrequenztherapie (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) und/oder selektive interne Radiotherapie (SIRT) stehen auch zum Bridging zur Verfügung [4]. Patienten mit inoperablem HCC im Stadium CHILD A/B (7 Punkte) können in der Erstlinientherapie mit den Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib oder Lenvantinib erfolgen. Nach Tumorprogression unter Sorafenib können die Patienten in der Zweitlinie mit Regorafenib oder Cabozantinib behandelt werden. Off-Label-Therapien können in Deutschland für Ramucirumab (AFP \geq 400 ng/ml) und Immuntherapien (Nivolumab, Pembrolizumab) beantragt werden [1,4,10,11].

Offene Fragen

Trotz zunehmender Therapiemöglichkeiten fehlen Biomarker zur personalisierten Therapiesteuerung. Der „richtige systemische Therapiealgorithmus“ bleibt daher noch ungeklärt. Außerdem werden derzeit in klinischen Phase-I–III-Studien immuntherapeutische Kombinationstherapien untersucht. Der Einsatz und die Kombination von Tyrosinkinaseinhibitoren und Checkpointinhibitoren mit lokoregionären Therapien sowie deren Stellenwert in der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie müssen noch weiter analysiert werden.

Literatur

- [1] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132:2557-76.
- [2] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362:1907-17.
- [3] Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: assessment of eleven staging systems. *J Hepatol*. 2016;64:601-8.
- [4] Greten TF, Malek NP, Schmidt S, et al. Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol*. 2013;51:1269-326.
- [5] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020-2.
- [6] Wittekind C, Meyer HJ, Hrsg. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
- [7] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
- [8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52-60.
- [9] Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1001-7.

- [10] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
- [11] Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: latest advances. *Cancers.* 2018;10(11).

7.3.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC, Leberzellkarzinom), nimmt einen Anteil von 7,69 % aller Karzinome der Verdauungsorgane ein [1]. Zwischen 1999 und 2014 ist die Inzidenz um 53,17 % (von 5.930 Fällen auf 9.083 Fälle) deutlich angestiegen. Ähnlich wie bei den anderen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane erkranken auch hier häufiger Männer (2014: 70,18 %) als Frauen (2014: 29,82 %) (Abb. 7.11).

Während bei den Männern zwischen 1999 und 2014 die Inzidenz um 68 % angestiegen ist, blieb die der Frauen über die Jahre weitgehend konstant. Bei der Betrachtung der Inzidenz nach verschiedenen Altersverteilungen zeigt sich mit Abstand die höchste Inzidenz im Alter zwischen 70 und 74 Jahren bei den Männern (Abb. 7.12). Bei den Frauen ist der Verlauf nicht ganz so stark. Zwar befindet sich die höchste Inzidenz zwischen 70 und 79 Jahren, allerdings fällt der Verlauf in den folgenden Altersklassen nicht so stark ab wie bei den Männern.

Neben der Inzidenz liefern die Daten des epidemiologischen Krebsregisters Informationen zur Prävalenz. Die Fünf-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2014 bei 11.448 Fällen und verzeichnete damit allein zwischen 2004 und 2014 einen Anstieg um 30 %.

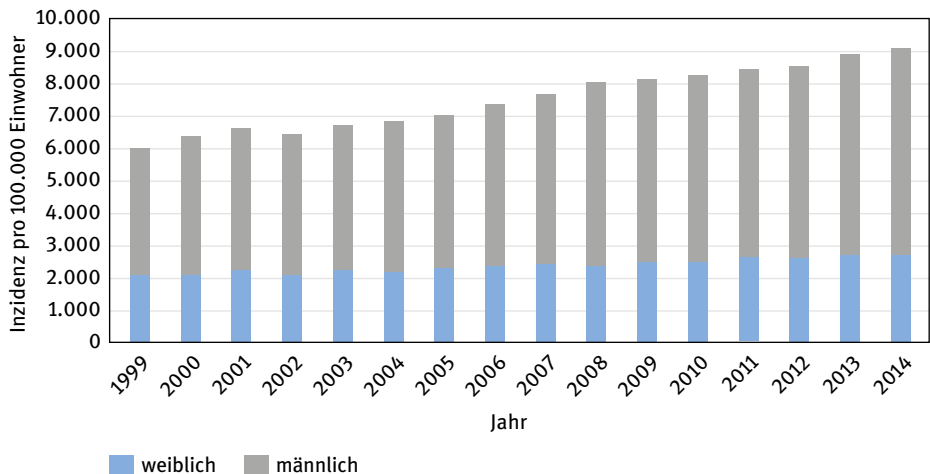


Abb. 7.11: Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (ICD C22) pro 100.000 Einwohner (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

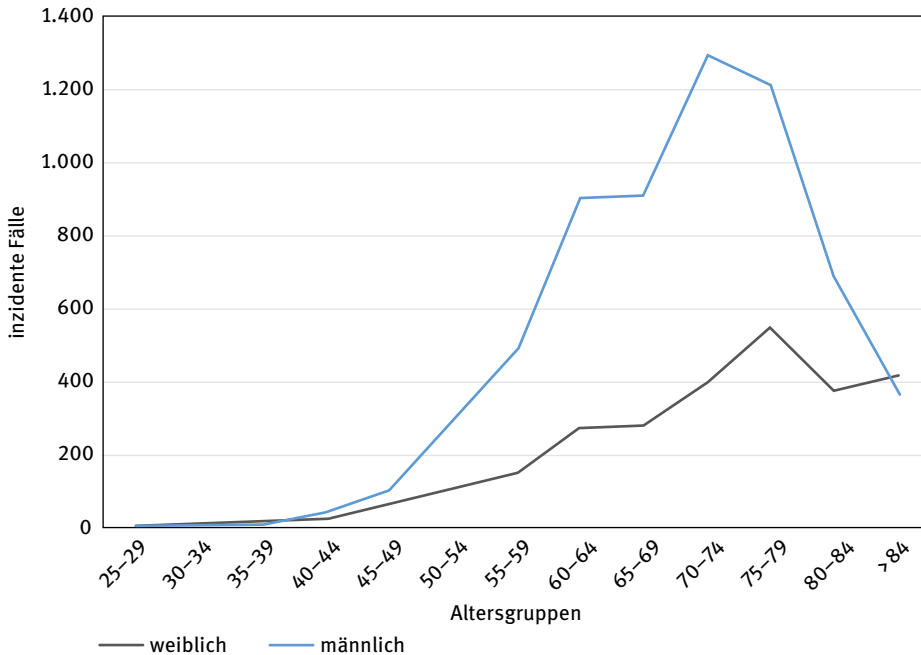


Abb. 7.12: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des hepatozellulären Karzinoms (ICD C22) 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 30.073 Fälle stationär aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms behandelt [2].

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Ähnlich wie die Inzidenz haben auch die Sterbefälle im Verlauf der Jahre zugenommen. Im Jahr 2016 sind insgesamt 8.036 Personen an einem HCC gestorben (Tab. 7.3).

Bei einem direkten Vergleich zwischen Inzidenz und den Sterbefällen wird eine kurze Überlebenszeit deutlich (Abb. 7.13). Insgesamt versterben in einem Jahr fast so viele Personen wie neu Erkrankte hinzukommen. Die altersstandardisierte Überlebensrate liegt für das Ein-Jahres-Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts zwischen 42 und 43 %. Nach fünf Jahren fällt die Überlebensrate sogar auf 12–13 % ab [1].

Die Arbeitsunfähigkeitsfälle sind gemessen an der Inzidenz eher gering, da die Erkrankung meist Patienten jenseits der Berufstätigkeit betrifft [3]. Insgesamt konnten im Jahr 2016 1.487 Arbeitsunfähigkeitsfälle mit durchschnittlich 84,7 Tagen berechnet werden. Aufgrund der höheren Inzidenz bei den Männern weisen diese auch hier eine höhere Anzahl an Arbeitsunfähigkeitsfällen auf. Ebenfalls eher gering ist die Anzahl an Rentenzugängen aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit [4]. Insgesamt erhielt

Tab. 7.3: Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD C22).

ICD-Code	C22
Behandlungsfälle Krankenhaus	30.073
Krankenhausverweildauer	7,9 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	237.872
Sterbefälle	8.036
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner 2014*	3,5 (w) 10,4 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland 2014**	11.448
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	1.487
Arbeitsunfähigkeitstage	125.942
Fälle stationärer Rehabilitation	1.086
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 2015	288
durchschnittliches Berentungsalter 2015	55,87 Jahre (m) 53,15 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Inzidenz vom Robert Koch Institut 2014, ** Fünf-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut 2014

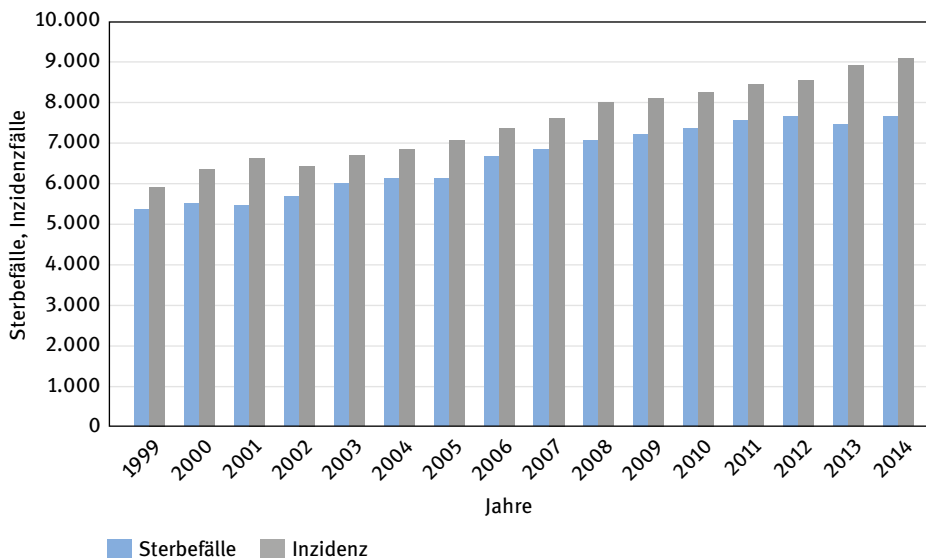


Abb. 7.13: Vergleich zwischen absoluter Inzidenz und Mortalität des hepatozellulären Karzinoms (ICD C22) zwischen den Jahren 1999 und 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

ten 288 Personen (184 Männer, 104 Frauen) aufgrund eines HCC eine entsprechende Rente. Zudem lässt sich keine große Veränderung bei den Erwerbsunfähigkeitsraten zwischen 2010 und 2014 aufzeigen.

Krankheitskosten

Für die Leberkrebserkrankungen liegen keine Krankheitskostenstudien vor. Auch das Statistische Bundesamt gibt keine Daten für die Erkrankung an. Folglich können an dieser Stelle für das hepatozelluläre Karzinom keine Aussagen zu gesundheitsökonomischen Auswirkungen getroffen werden, die aber aufgrund der steigenden Inzidenz und des sehr kurzen Überlebens dieser Erkrankung von großem Interesse wären. Deshalb ist hier dringender Forschungsbedarf zu sehen. Neben den reinen Krankheitskosten aus Perspektive der Sozialversicherungen sollte grundsätzlich immer auch eine Analyse der gesellschaftlichen Perspektive berücksichtigt werden, da die Belastung der Angehörigen bei Krebserkrankten durch zusätzliche Pflegezeiten zu weiteren finanziellen Belastungen des Systems führt.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugegriffen: 04.03.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019
- [3] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [4] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.

7.4 Pankreaskarzinom

7.4.1 Medizinische Übersicht

Thomas Seufferlein

In Deutschland gibt es seit 2007 eine S3-Leitlinie, die das gesamte Spektrum der Pathogenese, Risikofaktoren, Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms (kurativ intendiert, palliativ, supportiv) umfasst und von der DGVS als federführende Fachgesellschaft koordiniert wird. Die Leitlinie wird regelmäßig aktualisiert und ist Grundlage der Zertifizierungskriterien für Pankreaskarzinomzentren der Deutschen Krebsgesellschaft [1].

Definition

Über 95 % der Tumoren des exokrinen Pankreas sind duktale Adenokarzinome. Zystische Tumoren machen etwa 1 % der Pankreaskarzinome aus. Zu letzteren zählen u. a. die muzinös-zystischen Neoplasien und intraduktale, papillär-muzinöse Neoplasien (IPMNs).

Pathogenese

Anhand morphologischer Kriterien wurde ein Progressionsmodell des duktales Pankreaskarzinoms mit Vorläuferläsionen, den sog. pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIns), entwickelt. Dieses Modell beinhaltet auch die Anhäufung von für das Pankreaskarzinom typischen genetischen Veränderungen (u. a. aktivierende K-ras-Mutationen, inaktivierende Mutationen in DPC4/Smad4, p53, CDKN2, BRCA2). Neben diesem graduellen Modell der Pankreaskarzinogenese gibt es aber auch hochaggressive Tumoren, die sehr schnell entstehen, da genetische Veränderungen nicht sequenziell, sondern wahrscheinlich gleichzeitig auftreten.

Früherkennungssymptome

Es gibt keine effektiven Verfahren zur Früherkennung oder zum Screening der Normalbevölkerung. Die CA19-9-Bestimmung eignet sich nicht als Screeningverfahren. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf. Ein wesentlicher prognosebestimmender Faktor beim Pankreaskarzinom ist das Fehlen typischer Frühsymptome. Die meist unspezifischen Symptome treten in der Regel erst bei fortgeschrittener Erkrankung auf und äußern sich u. a. in Oberbauch- und Rückenschmerzen oder bei Gallengangsobstruktion durch einen schmerzlosen Ikterus.

Diagnostik

Der Verdacht auf eine Raumforderung im Pankreas/Pankreaskarzinom wird oft erstmals im Rahmen einer Oberbauchsonographie geäußert. Zur Bestätigung sowie ggf. zur genauen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. der Resektabilität erfolgt in der Regel eine Multidetektor-Dünnschichtcomputertomographie (MD-CT) mit biphasischem Kontrastmittelprotokoll oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Darstellung des Gangsystems von Galle und Pankreas (MRCP). MRCP, MD-CT und MRT ermöglichen auch eine Beurteilung der systemischen Tumorausbreitung (Staging) und werden ggf. durch weitere Schnittbildverfahren (Thorax-CT) ergänzt. Die Endosonographie eignet sich besonders zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung. Bei Aszites oder massiv erhöhten CA19-9-Werten kann zur Beurteilung einer möglichen Peritonealkarzinose eine Staging-Laparotomie durchgeführt werden.

Eine endosonographisch gesteuerte Biopsie zur Histologiegewinnung bei unklarer Raumforderung im Pankreas wird nur empfohlen, wenn sich durch das Ergebnis das therapeutische Vorgehen ändert. Vor Beginn einer palliativen Therapie ist die bioptische Diagnosesicherung für die Therapieplanung unbedingt notwendig.

Therapie

Chirurgische Therapie: Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Verfahren. Alle potenziell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderungen im Pankreas sollten daher reseziert werden mit dem Ziel der R0-Resektion in allen Ebenen. Im Gegensatz zu Komorbidität ist das Alter eines Patienten kein Ausschlusskriterium für eine Operation. Mehrere Institutionen haben Kriterien zur Beurteilung der Resektabilität anhand der Bildgebung festgelegt. Bei – auch intraoperativem – Nachweis von Fernmetastasen (z. B. Organmetastasen, Peritonealkarzinose) sollte eine Resektion mangels Prognoseverbesserung unterbleiben.

Um die perioperative Morbidität zu senken, sollte eine präoperative Galleableitung bei Cholestase mittels Stents nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt oder die Operation nicht zeitnah erfolgen kann. Für die pathologische Aufarbeitung bzw. Beurteilung des Operationspräparats wurden in der Leitlinie klare Festlegungen getroffen. So sollte das Resektat mittels Tuschemarkierung aller Resektionsränder aufgearbeitet werden, um den R-Status an allen Absetzungsrändern eindeutig beurteilen zu können.

Adjuvante Therapie: Nach einer R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms wird in der Regel in den Tumorstadien UICC-Stadien I–III und bei einem guten Allgemeinzustand (Performance-Status ECOG 0–2) eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5-FU ohne Altersbeschränkung für sechs Monate durchgeführt. Hierdurch wird die Fünf-Jahres-Überlebensrate (5-J-ÜLR) der Patienten nach kurativ intendierter Resektion von 9 % auf etwa 20 % angehoben. Die komplette Durchführung der adjuvanten Chemotherapie hat wahrscheinlich größere prognostische Bedeutung als ein früher postoperativer Beginn. Eine neue Studie zeigt in einer frühen Auswertung eine signifikante Verbesserung des Überlebens durch ein modifiziertes FOLFIRINOX-Schema im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie bei allerdings auch deutlich höherer Toxizität. Eine Studie zu einer weiteren adjuvanten Kombinationstherapie (Gemcitabin plus nab-Paclitaxel) konnte keine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts, krankheitsfreies Überleben nach 18 Monaten, im Vergleich zu Gemcitabin zeigen.

Bei R1-Resektionen sollte analog zur adjuvanten Situation eine additive Chemotherapie durchgeführt werden. Außerhalb von Studien gibt es aktuell keine Indikation für eine adjuvante Radiochemotherapie.

Neoadjuvante Therapie: Bei anderen Tumorentitäten wie z. B. dem Magenkarzinom konnte durch multimodale Therapieansätze mit neoadjuvanter oder perioperativer Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des Überlebens der Patienten erzielt werden. Analoge Ansätze werden aktuell beim Pankreaskarzinom in Studien verfolgt. Erste Ergebnisse aus Phase III Studien sind vielversprechend.

Palliative Therapie: Beim metastasierten und beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom besteht die Indikation für eine palliative Chemotherapie, die sofort nach Sicherung der Diagnose begonnen werden sollte. Bei Patienten

in schlechtem Allgemeinzustand (ECOG > 2) ist allerdings der Nutzen einer Chemotherapie fraglich. Zur Therapie stehen unterschiedliche Chemotherapeutika und -kombinationen zur Verfügung, die in unterschiedlichen Therapielinien eingesetzt werden (Gemcitabin, Gemcitabin plus nab-Paclitaxel, FOLFIRINOX, 5-FU plus nanoliposomales Irinotecan). Damit ist seit kurzem auch beim Pankreaskarzinom eine differenzierte Therapie entsprechend Tumorsituation, Voraussetzungen beim Patienten, aber auch Wünsche des Patienten in gewissem Umfang möglich. Neue erfolgversprechende Therapiekonzepte basieren vor allem auf tumorspezifischen Eigenschaften, wie z. B. Mutationen im BRCA1- oder -2 Gen, Mikrosatelliteninstabilität oder Genfusionen. Allerdings finden sich diese Merkmale nur bei kleinen Subgruppen von Tumoren (< 5%), sodass der Screeningaufwand hoch, der therapeutische Einsatz eher selten ist.

Offene Fragen

- Die Identifikation und Etablierung von effektiven Früherkennungs- und Screeningverfahren. Ob hierbei „liquid biopsies“, d. h. blutbasierte Analytik (z. B. Tumor-DNA, miRNA, Zytokine, Metabolite), eine Rolle spielen werden, ist Gegenstand intensiver Forschung.
- Weiterentwicklung der molekularen Diagnostik und Etablierung von prädiktiven Biomarkern für neoadjuvante, adjuvante und palliative Therapiekonzepte basierend auf molekularer Analytik von Tumorgewebe oder zirkulierender Tumor-DNA. Damit könnten unnötig aggressive Therapien vermieden, für geeignete Patienten aber optimale Therapiekonzepte entwickelt werden.

Literatur

- [1] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-0100L. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. Zugriff: 15.06.2019

7.4.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

An einem Pankreaskarzinom (Bauchspeicheldrüsenkrebs) erkrankten im Jahr 2014 insgesamt 17.127 Personen. Dies entspricht einem Anteil von 14,5% aller malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane. Insgesamt sind 13,9 Männer und 10,4 Frauen pro 100.000 Einwohner jährlich betroffen. Die Analyse der Daten zwischen 1995 und 2014 zeigt, dass die Inzidenz pro 100.000 Einwohner steigt (Abb. 7.14).

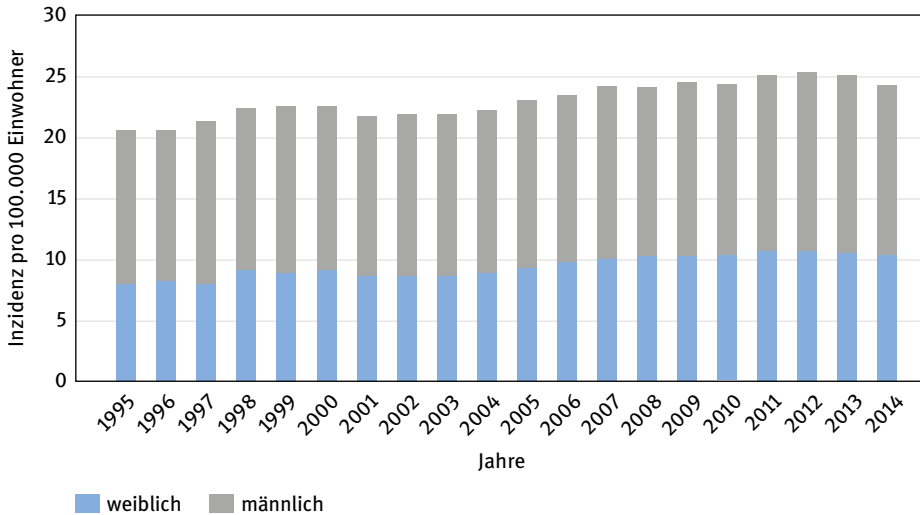


Abb. 7.14: Inzidenz des Pankreaskarzinoms pro 100.000 Einwohner (ICD C25; eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

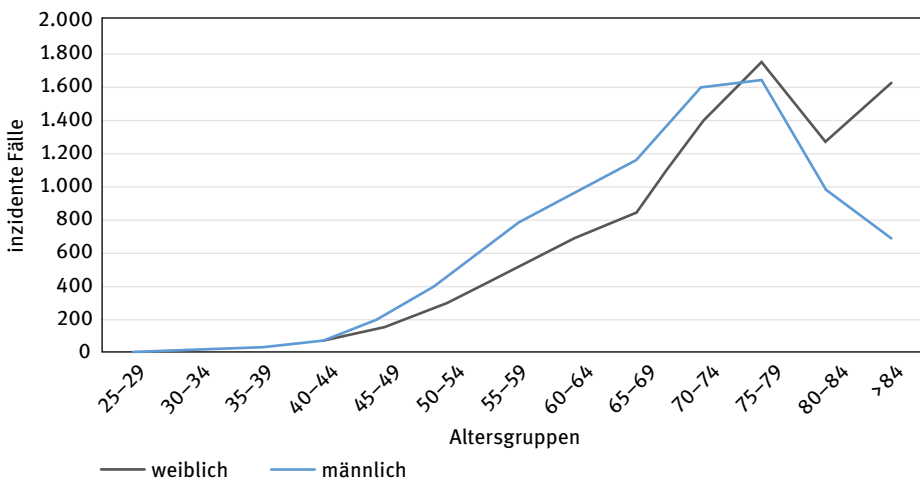


Abb. 7.15: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Pankreaskarzinoms (ICD C25) 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Die Altersverteilung zeigt bei beiden Geschlechtern die höchste Inzidenz zwischen 75 und 79 Jahren. Während die Inzidenz bei den Männern ab dem 75 Lebensjahr deutlich abflacht, bleibt diese bei den Frauen verhältnismäßig konstant (Abb. 7.15). Die Jahresprävalenz im Jahr 2014 lag bei 8.287 Fällen [1].

Aufgrund des Pankreaskarzinoms wurden im Jahr 2017 insgesamt 52.424 Fälle stationär behandelt [2].

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Insgesamt starben im Jahr 2016 18.052 Personen an einem Pankreaskarzinom (Tab. 7.4).

Sowohl die Mortalität als auch die Inzidenz ist seit 1999 kontinuierlich gestiegen (Abb. 7.16). Des Weiteren nehmen die Sterbefälle aufgrund eines Pankreaskarzinoms einen Anteil von 24,33% an allen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane ein. Die meisten Männer sterben im Alter zwischen 75 und 79 Jahren, wohingegen die meisten Frauen im Alter von über 84 Jahren an dieser Diagnose versterben.

Die Überlebensrate für das Pankreaskarzinom ist insgesamt sehr schlecht [1]. Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt bei den Frauen 39% und bei den Männern 35%. Nach fünf Jahren fällt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 12% bei den Frauen und 9% bei den Männern.

Insgesamt konnten 2.687 Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund eines Pankreaskarzinoms im Jahr 2016 identifiziert werden. Diese Fälle verursachten 322.585 Arbeitsunfä-

Tab. 7.4: Bösartige Neubildung des Pankreas (ICD C25).

ICD-Code	C25
Behandlungsfälle Krankenhaus	52.424
Krankenhausverweildauer	9,8 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	511.972
Sterbefälle 2016	18.052
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner 2014*	10,4 (w) 13,9 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland 2014**	17.668
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	2.687
Arbeitsunfähigkeitstage	322.585
Fälle stationärer Rehabilitation	2.688
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 2015	791
durchschnittliches Berentungsalter 2015	54,98 Jahre (m) 54,22 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Inzidenz vom Robert Koch Institut 2014; ** Fünf-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut 2014

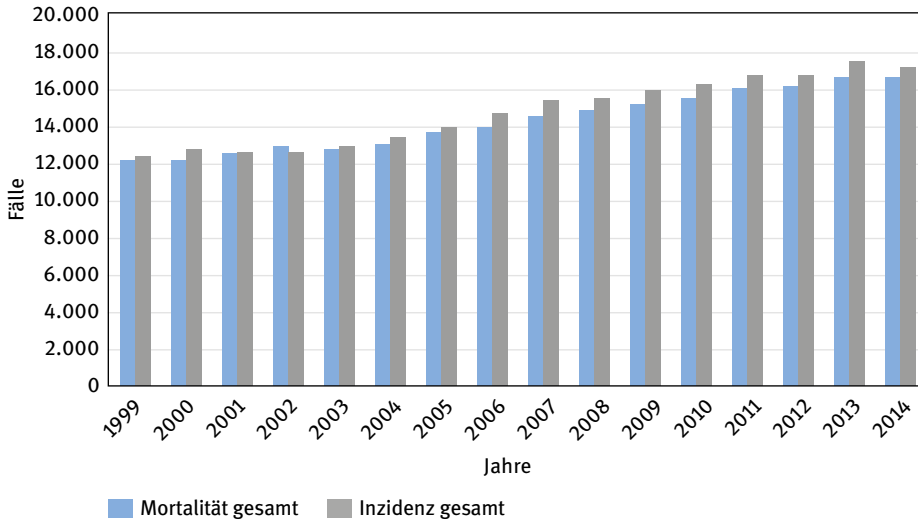


Abb. 7.16: Vergleich zwischen absoluten, inzidenten Fällen und Mortalität des Pankreaskarzinoms (ICD C25) zwischen den Jahren 1999 und 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

higkeitstage [3]. Frauen haben dabei zwar weniger Arbeitsunfähigkeitsfälle (1.120 zu 1.567 bei Männern), dafür sind sie im Durchschnitt mit insgesamt 124,96 Tagen je Fall acht Tage länger arbeitsunfähig als Männer.

Neben der hohen Anzahl an Arbeitsunfähigkeitsfällen konnten im Jahr 2015 791 Rentenzugänge aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit ermittelt werden [4].

Krankheitskosten

Tittelbach-Helmrich et al. [5] ermitteln die stationären Kosten für die Patientengruppe, die eine Pankreaskopfresektion erhält. Die Autoren vergleichen die Kosten bei 36 Patienten mit Komplikationen und ohne Komplikationen nach einer Pankreaskopfresektion. Im Durchschnitt entstehen Kosten in Höhe von 10.015 € für die Gruppe ohne Komplikationen und 15.339 € für die Gruppe mit Komplikationen. Der Großteil der Kosten (64 %) wird durch die Operation selbst verursacht und beträgt 6.432 € für Patienten ohne und 7.608 € für Patienten mit Komplikationen. Die Kosten für die Intensivstation steigen durch die aufgetretenen Komplikationen von vorher 22 % auf 34 % an. Aufgrund der unterschiedlichen Verläufe variieren die Kosten für Patienten mit Komplikationen zwischen 10.441 € und 33.217 €.

Neben Tittelbach-Helmrich et al. analysieren Müller-Nordhorn et al. [6] die Krankheitskosten von Patienten mit Pankreaskarzinomen. Insgesamt werden 57 Patienten zwischen Dezember 2000 und Februar 2001, die an der Charité in Berlin aufgrund eines Pankreaskarzinoms erstmalig vorstellig waren, eingeschlossen. Insgesamt über-

leben die Patienten im Durchschnitt 10,9 Monate. Dabei entstehen pro Monat Kosten in Höhe von 4.075 € pro Patient aus Perspektive der Gesellschaft, wobei die direkten Kosten mit 90 % verglichen mit den indirekten Kosten (10 %) den größten Anteil einnehmen. Die direkten Kosten lagen bei 3.653 € pro Monat. Dabei waren 86 % auf die Behandlung im Krankenhaus und Rehabilitation zurückzuführen.

Die aufgezeigten Studien bestätigen die hohen Kosten aufgrund des Pankreaskarzinoms, besonders im stationären Bereich. Insbesondere die Ergebnisse von Tittelbach-Helmrich et al. [5] zeigen speziell für die durchgeführten Operationen einen hohen Ressourcenverbrauch. Neben dem stationären Bereich verursachen auch andere Leistungsbereiche hohe Kosten, die allerdings nur einen Erhebungszeitraum berücksichtigen, der bereits 15 Jahre zurück liegt.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 04.03.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [3] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [4] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [5] Tittelbach-Helmrich D, Abegg L, Wellner U, et al. Insurance costs in pancreatic surgery: does the pecuniary aspect indicate formation of centers? *Chirurg*. 2011;82:154-9.
- [6] Muller-Nordhorn J, Bruggenjurgen B, Bohmig M, et al. Direct and indirect costs in a prospective cohort of patients with pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:405-15.

7.5 Ösophaguskarzinom

7.5.1 Medizinische Übersicht

Rainer Porschen

Definition

Das Ösophaguskarzinom wird in die histologischen Untergruppen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom unterteilt. In der aktuellen UICC-Klassifikation wird als Ösophaguskarzinom auch ein Tumor bezeichnet, dessen Zentrum in einem Abstand von 5 cm vom ösophagogastralen Übergang liegt und das in den ösophagogastralen Übergang hineinreicht. Von der Lokalisation her unterscheidet man:

- das zervikal gelegene Ösophaguskarzinom
- das intrathorakal gelegene Ösophaguskarzinom im oberen, mittleren und unteren Drittel

- die Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG = adenocarcinoma of esophagogastric junction)

Die AEG-Tumoren werden entsprechend einem Vorschlag von Siewert in den Typ I (distaler Ösophagus: 1–5 cm oberhalb der Z-Linie), Typ 2 (eigentliche Kardiaregion: 1 cm oberhalb bis 2 cm unterhalb der Z-Linie) und den Typ 3 (subkardiale Lokalisation: 2 cm unterhalb) unterteilt.

Risikofaktoren

Das Ösophaguskarzinom ist weltweit die achthäufigste Tumorerkrankung (Inzidenz 2012: 398.000 SCC; 52.000 AC) [1]. Eine hohe Inzidenz besteht vom Nahen Osten bis nach Nordostchina, aber auch in den südlichen afrikanischen Ländern, in Brasilien und in Argentinien. In den westlichen Industriestaaten steigt die Inzidenz des Adenokarzinoms deutlich an, der Prozentsatz der AC an den Ösophaguskarzinomen liegt dort bei ungefähr 60 %. Die Adeno- und Plattenepithelkarzinome besitzen unterschiedliche Risikofaktoren, die in Tab. 7.5 aufgeführt sind [1]: Während Plattenepithelkarzinome besonders häufig mit Rauchen und Alkohol assoziiert sind, spielen beim Adenokarzinom Reflux und ein dadurch bedingter Schleimhautumbau in der unteren Speiseröhre (Barrett-Ösophagus) eine wesentliche Rolle.

Tab. 7.5: Risikofaktoren für das Plattenepithel- und das Adenokarzinom des Ösophagus.

Risikofaktor	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
Rauchen	+++	++
Alkohol	+++	–
Barrett-Ösophagus	–	++++
gastroösophagealer Reflux	–	+++
Übergewicht	–	++
schlechter sozioökonomischer Status	++	–
Z. n. Verätzung der Speiseröhre	++++	
synchrone/metachrone Kopf-Hals-Tumoren	++++	
Z. n. Mediastinalbestrahlung	+++	+++
Tylosis palmaris et plantaris	+++	–
Achalasie	++	+

Diagnostik und Staging

Frühe Stadien des Ösophaguskarzinoms sind meist symptomlos und werden meist zufällig oder im Rahmen von Überwachungsprogrammen entdeckt. In fortgeschrittenen Stadien ist das Leitsymptom eine Dysphagie, die daher stets zeitnah durch eine Ösophagogastroduodenoskopie abgeklärt werden muss [1]. Die Staginguntersuchungen umfassen:

- abdominale und zervikale Sonographie
- orale Endosonographie
- Hals-/Thorax-/Abdomen-CT
- Bronchoskopie bei anatomischer Lagebeziehung zum Tracheobronchialsystem
- bei V. a. eine ösophagotracheale Fistel eine Röntgen-Kontrastmittel-Schluck-Untersuchung

Die Durchführung einer FDG-PET zur Primärdiagnostik oder zur Responsebeurteilung nach Chemotherapie oder Radiochemotherapie stellt kein Standardverfahren dar und bleibt somit individuellen Fragestellungen vorbehalten. Aufgrund der oft vorhandenen Komorbiditäten bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sind auch funktionelle Staginguntersuchungen (Echokardiographie, Lungenfunktion, Leberfunktion, Ernährungszustand) erforderlich, um mit Hilfe dieses Risikoassessments eine Entscheidung über die Therapie durchführen zu können.

Kurative Therapie

In Abhängigkeit von Tumortyp und Tumorstadium reichen die Behandlungsmöglichkeiten von endoskopischen Eingriffen bis zu komplexen multimodalen Therapiekonzepten.

Hochgradige intraepitheliale Neoplasien oder Frühkarzinome können endoskopisch therapiert werden. Die endoskopische Therapie setzt jedoch eine subtile endoskopische Inspektion mit einer hochauflösenden Videoendoskopie voraus. Diese umfasst zusätzlich die Chromoendoskopie – bei Barrett-Neoplasien mit Essigsäure, bei Plattenepithelneoplasien mit Lugol'scher Lösung. Neben der endoskopischen Resektion des Tumors wird die restliche nicht-neoplastische Barrett-Schleimhaut thermisch ablatiert.

Bei Plattenepithelkarzinomen beschränkt sich die endoskopische Therapie auf die oberflächlichen mukosalen Stadien wegen des frühzeitigeren Risikos einer Lymphknotenmetastasierung.

Das Ziel der chirurgischen Resektion beim Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom ist die vollständige Entfernung des Tumors und der regionären Lymphknoten. Sowohl die Ösophagektomie als auch die Rekonstruktion des Ösophagus können minimalinvasiv oder in Kombination mit offenen Verfahren ausgeführt werden. Therapiekonzepte können aufgrund der häufig vorliegenden Begleiterkrankungen limitiert sein.

Multimodale Therapieansätze

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie der Erfolg der Operation verbessert werden kann.

Eine aktuelle Metanalyse [2] zeigt, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie das Gesamtüberleben um 22 % verbesserte. Dies entspricht einem absoluten Überlebenszuwachs von 8,7 % innerhalb von zwei Jahren. Die Effekte einer präoperativen Radiochemotherapie waren vergleichbar für das Plattenepithelkarzinom (HR 0,80) und das Adenokarzinom (HR 0,75). Eine neoadjuvante Chemotherapie reduzierte die Mortalität um 23 % (HR 0,87). Dabei war der Effekt nur signifikant für das Adenokarzinom. Zwei Studien verglichen eine präoperative Radiochemotherapie mit einer Chemotherapie. Hierbei ergab sich ein Trend zugunsten der neoadjuvanten Radiochemotherapie, der allerdings nicht signifikant war (HR 0,88; $p = 0,07$). In dieser Metaanalyse wurde die postoperative Mortalität durch die neoadjuvante Vorbehandlung nicht erhöht.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die perioperative Radiochemotherapie bei knapp einem Drittel der Patienten bereits zu einer vollständigen pathohistologischen Remission führt, wobei der Effekt für das Plattenepithelkarzinom stärker ausgeprägt ist als für das Adenokarzinom [2–5].

Aufgrund der Datenlage empfiehlt die deutsche Leitlinie ein differenziertes Vorgehen bei beiden Karzinomen [1]. Die Entscheidung, welches multimodale Therapiekonzept für den einzelnen Patienten gewählt wird, sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz fallen.

Bei Patienten mit einem resektablen Plattenepithelkarzinom des intrathorakalen Ösophagus der Kategorie cT3/cT4 wird die definitive Radiochemotherapie als Alternative zur chirurgischen Resektion angesehen [1]. Das Problem bei diesem Therapieansatz mit definitiver Radiochemotherapie liegt jedoch darin, dass momentan keine bildgebende Methode existiert, die ein Ansprechen auf eine Radiochemotherapie zuverlässig beurteilen bzw. voraussagen lässt. Die in den Studien zu beobachtende geringere lokale Tumorfreiheit bedeutet, dass bei Nicht-Ansprechen auf bzw. bei Auftreten eines Rezidivs nach Durchführung einer Radiochemotherapie auch diskutiert werden muss, ob eine Operation – sogenannte Salvage-Operation – durchgeführt werden kann.

Palliative Therapie

Im Vergleich zu einer Strahlentherapie bringt die Stentimplantation eine raschere Symptomverbesserung bei einer tumorbedingten Stenose und stellt somit die Methode der Wahl dar. Besonders beim Nachweis einer tracheoösophagealen Fistel ist die Implantation eines ummantelten Stents die Standardtherapie. Additive Verfahren, wie Chemotherapie oder Radiotherapie, müssen besonders bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom die meist vorhandenen Komorbiditäten berücksichtigen.

Die Datenlage zur Effektivität einer palliativen Chemotherapie ist gering. Ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität [1].

Für Adenokarzinome des Ösophagus können in Analogie die chemotherapeutischen Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ [6] herangezogen werden. Vor dem Einsatz einer Chemotherapie sollte der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine zusätzliche Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden. Standard ist ansonsten eine systemische platin-/fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie. Neben den platinbasierten Therapieschemata kommen neuerdings taxanbasierte Behandlungsprotokolle in Frage [1].

Offene Fragen

- Klärung des Stellenwerts spezieller PET-Verfahren zur Primärdiagnostik oder zur Erfolgsbeurteilung einer Chemotherapie oder Radiochemotherapie.
- Evaluierung klinischer oder molekularbiologischer Risikoparameter zur Identifizierung von Risikopatienten mit Barrett-Ösophagus.
- Identifizierung klinischer, bildgebender oder molekularbiologischer Marker, zur Stratifizierung der Patienten mit lokoregional begrenztem Ösophaguskarzinom, die alternativ zur Operation mit einer definitiven Radiochemotherapie behandelt werden können.

Literatur

- [1] Porschen R, Buck A, Fischbach W, et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Langversion 1.0 – September 2015, AWMF-Registernummer: 021/0230L). *Z Gastroenterol.* 2015;53:1291-350.
- [2] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The Lancet Oncology.* 2011;12(7):681-92.
- [3] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
- [4] Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD008107.
- [5] van Hagen P, Hulshof MCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
- [6] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und Ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032–009-0L). *Z Gastroenterol.* 2011;461:531.

7.5.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das Ösophaguskarzinom (Speiseröhrenkrebs) nimmt mit einer Inzidenz von 11,5 Fällen pro 100.000 Einwohner einen Anteil von 5,9% an den malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane ein. Insbesondere Männer sind mit einer Inzidenz von 9,3 Fällen pro 100.000 Einwohner (Frauen: 2,2 Fälle pro 100.000) von dieser Krebsform betroffen (Abb. 7.17).

Wie der Abb. 7.18 entnommen werden kann, liegt die höchste Anzahl inzidenter Fälle im Alter zwischen 70 und 74 Jahren (Männer: 1.012 Fälle, Frauen: 255 Fälle). Die Prävalenz im Jahr 2014 lag bei 4.575 Fällen in Deutschland.

Bösartige Neubildungen des Ösophagus haben im Jahr 2017 zu 29.900 stationären Behandlungsfällen geführt [2].

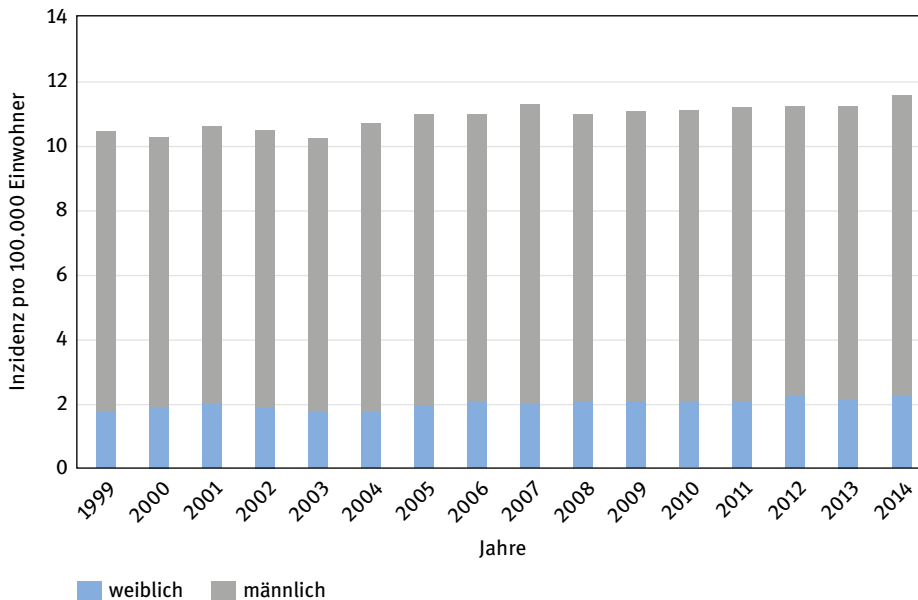


Abb. 7.17: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms pro 100.000 Einwohner (ICD C15; eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

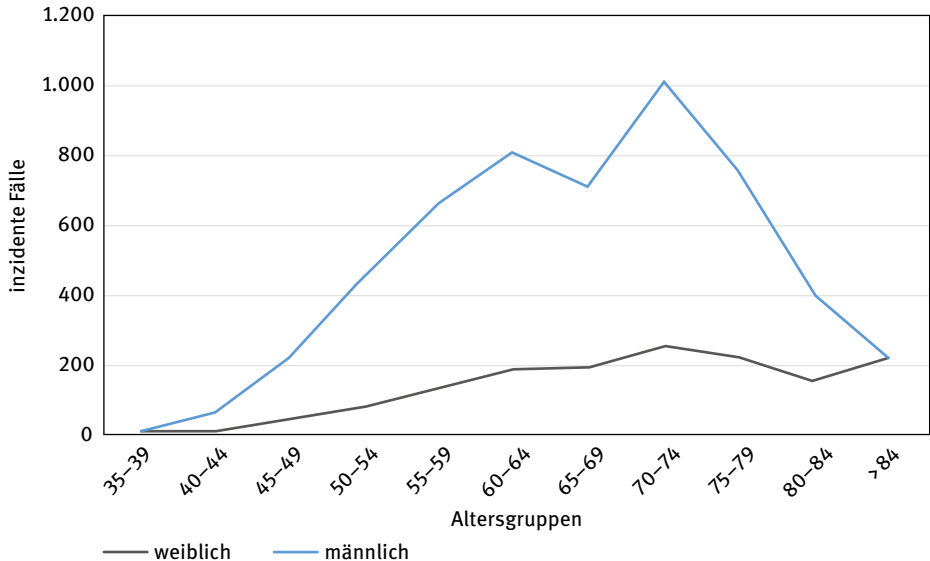


Abb. 7.18: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Ösophaguskarzinoms (ICD C15) Jahr 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]).

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Im Jahr 2016 starben 5.679 Personen an einem Ösophaguskarzinom (4.434 Männer, 1.245 Frauen) (Tab. 7.6) [3]. Die Ein-Jahres-Überlebenschance beträgt für das Ösophaguskarzinom 47 % bei beiden Geschlechtern. Nach fünf Jahren fällt die Überlebenschance auf 17 % (m) und 20 % (w).

Im Jahr 2016 wurden 2.331 Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund eines Ösophaguskarzinoms gezählt [4]. Diese Fälle verursachten durchschnittlich 102 Arbeitsunfähigkeitstage. Neben den Arbeitsunfähigkeitstagen wurden im Jahr 2015 insgesamt 490 Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit bewilligt [5]. Dabei ist die Zahl zwischen 2010 und 2015 von 556 Fällen auf 490 gesunken.

Krankheitskosten

Anhand der systematischen Literaturrecherche konnte für das Ösophaguskarzinom keine Krankheitskostenstudie identifiziert werden. Wie auch beim Leberkrebs stellt auch das Statistische Bundesamt im Rahmen der Krankheitskostenstatistik keine Ergebnisse für das Ösophaguskarzinom zur Verfügung. Folglich ist auch für diese maligne Erkrankungsform hoher Forschungsbedarf zu sehen.

Tab. 7.6: Bösartige Neubildung des Ösophagus (ICD C15).

ICD-Code	C15
Behandlungsfälle Krankenhaus	29.900
Krankenhausverweildauer	8,9 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	265.425
Sterbefälle	5.679
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner 2014*	2,2 (w) 9,3 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland 2014**	11.590
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	2.331
Arbeitsunfähigkeitstage	237.606
Fälle stationärer Rehabilitation	2.117
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 2015	490
durchschnittliches Berentungsalter 2015	54,51 Jahre (m) 54,96 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); * Inzidenz vom Robert Koch Institut 2014, ** Fünf-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut 2014

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister – Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff: 04.03.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [3] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [4] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 04.03.2019.
- [5] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.deutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 04.03.2019.

7.6 Neuroendokrine Tumoren

7.6.1 Medizinische Übersicht

Thomas M. Gress

Definition

Neuroendokrine Tumoren (NET) können u. a. in Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Bronchien, Hypophyse, Thymus oder Schilddrüse aus Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems entstehen. Wie ihre Ursprungszellen produzieren viele NET spezifische Hormone und werden als funktionell bezeichnet, wenn die Hormonfreisetzung ein typisches klinisches Syndrom verursacht (Tab. 7.7). Nicht-funktionelle NET dagegen führen zu keiner hormonassoziierten Symptomatik. Nach der WHO-Klassifikation von 2010 [1] wird heute von neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NEN) gesprochen, die in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren G1 und G2 (NET G1 und NET G2) und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome G3 (NEC G3) eingeteilt werden (Tab. 7.8). Handelt es sich bei den NEC G3 stets um maligne, schnell wachsende Neoplasien, können NET G1 und G2 klinisch einen benignen Verlauf zeigen (z. B. >90 % der Insulinome) oder zu einem metastasierten Tumorleiden mit langsamer Wachstumsdynamik führen. Als weitere, in der bisherigen WHO-Klassifikation noch nicht enthaltene Subgruppe, haben sich in den letzten Jahren die gut differenzierten Neuroendokrinen Tumoren mit Proliferationsraten >20 % (NET G3) herausgestellt. Diese verhalten sich nicht wie NECs, sondern eher wie rasch wachsende NET, sollten auch als solche therapiert werden, und haben bereits in die neue WHO-Klassifikation für pankreatische NEN Eingang gefunden [2] (Tab. 7.9).

Tab. 7.7: Klassifikation und Leitsymptome der häufigsten funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren (in Anlehnung an [20]).

Syndrom	Leitsymptome	verantwortliches Hormon	andere Hormone im Tumor	Malignität (%)	Primärtumorlokalisation	andere PT-Lokalisation
Insulinom	Hypoglykämiesymptome	(Pro-)Insulin	Glukagon, PP	5–10	Pankreas	sehr selten
Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)	Ulkusleiden, Diarrhö, Refluxsymptomatik	Gastrin	Insulin, PP, Glukagon, ACTH, Somatostatin, Chromogranin A	50–80	Pankreas/ Duodenum	sehr selten Magen, Gallengang, Ovar

Tab. 7.7: (fortgesetzt) Klassifikation und Leitsymptome der häufigsten funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren (in Anlehnung an [20]).

Syndrom	Leitsymptome	verantwortliches Hormon	andere Hormone im Tumor	Malignität (%)	Primärtumorkalisation	andere PT-Lokalisation
Karzinoid-Syndrom	Flushs, Diarrhö, seltener Bronchokonstriktion, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz bei KHE	Serotonin	Tachykinine, Prostaglandine, Chromogranin A	100	Ileum/Jejunum/ Colon ascendens	Pankreas (selten) Appendix (selten) Bronchus (selten) Magen (selten) Ovar (sehr selten)
Verner-Morrison-Syndrom (VIPom, pankreatische Cholera)	ausgeprägte Diarrhö, Symptome durch Hypokaliämie	VIP	PP, Glukagon, Somatostatin, Chromogranin A	75	Pankreas	selten: NN, Mediastinum, Lunge, bei Kindern auch neurogene Tumoren
Glukagonom-Syndrom	Erythema necrolyticans migrans, Diabetes, Gewichtsverlust	Glukagon	PP, Insulin, Somatostatin, Chromogranin A	80	Pankreas	selten
GHRHom/Akromegalie	Akromegaliasymptome	GHRH	Somatostatin, Gastrin, Insulin Chromogranin A	100	Pankreas	Bronchus
CRHom/ACTHom/Cushing-Syndrom	Cushing-Syndrom	CRH, ACTH	Gastrin, PP, Chromogranin A	> 90	Pankreas, Thymus	Bronchus

Verwendete Abkürzungen: ACTH, adrenokortikotropes Hormon; CRH, corticotrophin-releasing hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; KHE, Karzinoidherzerkrankung; NN, Nebenniere; PP, pankreatisches Polypeptid; PT, Primärtumor; VIP, vasoaktives intestinales Polypeptid.

Tab. 7.8: WHO-Klassifikation neuroendokriner Neoplasien (NEN).

WHO 2000	WHO 2010 [1]
1. hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (WDET)	1. neuroendokriner Tumor G1 (NET G1, ki67 ≤ 2 %) neuroendokriner Tumor G2 (NET G2, ki67 3–20 %)*
2. hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (WDEC)	
3. gering differenziertes (kleinzelliges) neuroendokrines Karzinom (PDEC)	2. (klein- oder großzelliges) neuroendokrines Karzinom G3 (NEC G3, ki67 > 20 %)
4. gemischt exokrines-endokrines Karzinom (MEEC)	3. gemischtes Adeno-/Neuroendokrines Karzinom (MANEC)
5. tumorähnliche Läsion (TLL)	4. hyperplastische und präneoplastische Läsionen

Tab. 7.9: Neue WHO-Klassifikation für neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (pNEN).

WHO 2017 für Pankreas-NEN [2]	Ki67-basierte Grading
1. gut differenzierter NET	
NET G1	Ki67 < 3 %
NET G2	Ki67 3–20 %
NET G3	Ki67 > 20 %
2. neuroendokrines Karzinom (NEC)	
großzelliges NEC	Ki67 > 20 %
kleinzelliges NEC	Ki67 > 20 %
3. Mischtumoren (mixed neuroendocrine – non neuroendocrine neoplasms)	
4. Vorläuferläsionen: hyperplastische und präneoplastische Läsionen	

Pathogenese

Die meisten GEP-NEN treten sporadisch auf, ein kleiner Teil kommt im Rahmen angeborener familiärer Syndrome wie der multiplen endokrinen Neoplasien Typ 1 (MEN-1), dem von-Hippel-Lindau-Syndrom, der Neurofibromatose Typ 1 oder der tuberösen Hirnsklerose vor.

Diagnostik

Labordiagnostik: Bei Verdacht auf ein bestimmtes Hormonsyndrom erfolgt zunächst die Sicherung des Syndroms durch eine spezifische Labordiagnostik. Der am besten

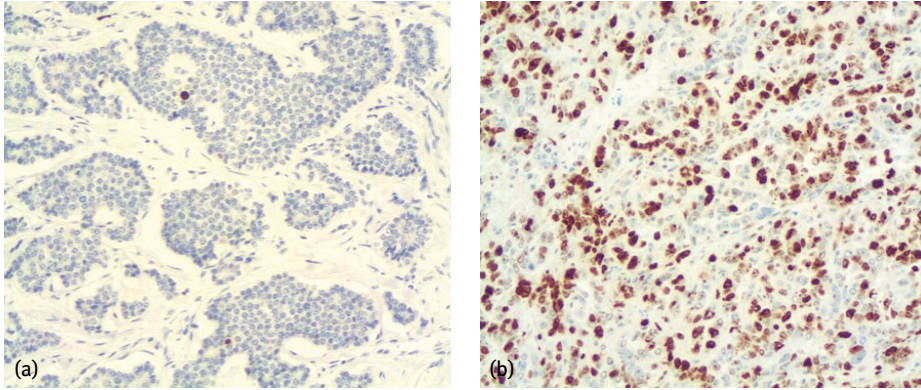


Abb. 7.19: Proliferationsmarker ki67 in histologischen Schnitten von pankreatischen NENs.

* bei Ki67 > 20 % NET G3. (a) Nur in einzelnen Zellen findet sich eine Positivität für Ki67 bei einem gut differenzierten NET G1 (Ki67 < 1 %). (b) Die Mehrzahl der Zellen zeigt eine Positivität für Ki67 bei neuroendokrinem Karzinom NEC G3 (Ki67 80 %).

etablierte Tumormarker ist Chromogranin A, welches mit Tumormasse und Prognose korreliert. Bei den schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen wird die neuronenspezifische Enolase als Marker verwendet.

Pathologie: Die Diagnose eines NET und dessen Differenzierungsgrad müssen histologisch gesichert werden. Der Nachweis der Marker Chromogranin A und/oder Synaptophysin sichert den neuroendokrinen Ursprung. Anhand des Proliferationsmarkers Ki67 erfolgt das Grading entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation (Tab. 7.7, Tab. 7.8, Abb. 7.19). Ergänzend erfolgt der Nachweis des Somatostatinrezeptors Typ 2 oder bestimmter Sekretionsprodukte (z. B. Gastrin, Glukagon).

Bildgebende Diagnostik

Endosonographie: Die Endosonographie des Pankreas ist zum Nachweis kleiner Primärtumoren oder zur Verlaufskontrolle kleiner Tumoren im Rahmen der MEN-I-Erkrankung gut geeignet und sensitiver als die Schnittbilddiagnostik. Ergänzend ist eine endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie zur Diagnosesicherung möglich. Bei NETs in Magen, Duodenum und Rektum erlaubt die Endosonographie vor einer geplanten endoskopischen Resektion die Erkennung der Infiltration tieferer Wandschichten sowie von Lymphknotenmetastasen.

Endoskopie: Die Endoskopie spielt bei Diagnostik und Therapie von GEP-NENs in Magen, Duodenum und Rektum eine wichtige Rolle. Bei gegebener Indikation zur endoskopischen Resektion sollten rektale NET mittels endoskopischer Submukosa-Dissektion (ESD) oder modifizierter endoskopischer Mukosaresektion (EMR) reseziert werden. Gastrale NET (> 5 mm) sollten mittels ESD oder EMR reseziert werden; klei-

ne NET des Magens (gastrale NET) (< 5 mm) können mit der Biopsiezange entfernt werden. Kleine NET des Zwölffingerdarms (duodenale NET, < 10 mm) sollen mittels EMR abgetragen werden, im Duodenum ist von einer ESD aufgrund eines hohen Perforationsrisikos abzuraten.

Schnittbildgebung: Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT): Die Kontrastmittel-CT ist als triphasische Untersuchung zum Staging und zur Verlaufsbeurteilung geeignet. Die MRT ist bezüglich der Sensitivität mindestens gleichwertig zur CT und nicht mit einer Strahlenbelastung assoziiert. Insbesondere vor geplanter Lebermetastasenchirurgie erlaubt die MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel und speziellen Diffusionssequenzen die Erkennung auch kleiner Leberläsionen.

Somatostatin-Rezeptorbildgebung: NETs exprimieren an ihrer Zelloberfläche Somatostatinrezeptoren, eine Eigenschaft die seit den 1990er-Jahren zur „Ganzkörperbildgebung“ mit ¹¹¹Indium-markierten Somatostatinanaloga genutzt werden. Die Sensitivität dieser Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SSRS) für NET wird mit 80–90 % angegeben. Die Positronenemissionstomographie (PET)-Diagnostik mit z. B. ⁶⁸Gallium-DOTATOC in Kombination mit der CT erlaubt gegenüber der herkömmlichen SSRS eine höhere Sensitivität und bessere Ortsauflösung bei kürzerer Untersuchungsdauer.

Therapie

Die Therapie neuroendokriner Neoplasien ist stets multimodal und sollte in einem ausgewiesenen Zentrum (z. B. Exzellenzzentren der European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) mit einem erfahrenen, interdisziplinären NET-Team erfolgen. Details zur Therapie finden sich in den ENETS-Leitlinien [3–8] und in der neuen Deutschen S2K-Leitlinie der DGVS [9].

Chirurgie: Die Chirurgie ist die Therapie der Wahl im lokalisierten Stadium. Auch im metastasierten Stadium können Patienten mit gut differenzierten pNET G1/G2 von einer kurativ intendierten Metastasenresektion oder von einer palliativen zytoreduktiven Chirurgie profitieren.

Radiofrequenzablation (RFA): Die RFA erlaubt in Ergänzung zu einer Metastasen-chirurgie oder auch alleinig transkutan ultraschall- oder CT-gesteuert die Therapie von GEP-NEN-Lebermetastasen. Bei begrenzter Zahl und Größe der Lebermetastasen kann mit geringer Morbidität eine gute lokale Tumorkontrolle und Symptomlinderung erreicht werden.

Transarterielle Chemoembolisation: Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein etabliertes palliatives Verfahren zur Behandlung nicht resektabler, gut vaskularisierter GEP-NEN Lebermetastasen. Meist wird in mehreren Sitzungen ein Chemotherapeutikum selektiv in Äste der Arteria hepatica appliziert und das Gefäß anschließend embolisiert. Bei über der Hälfte der behandelten Patienten findet sich

ein morphologisches Ansprechen und bei funktionell aktiven Tumoren eine schnelle Symptomkontrolle.

Selektive Interne Radiotherapie (SIRT): Bei dieser bei GEP-NEN noch wenig etablierten, lokoregionären Therapieform werden bei diffuser Lebermetastasierung mit Yttrium90-beladene Mikrosphären in die Arteria hepatica appliziert, wodurch eine Mikroembolisation und interne Bestrahlung der Lebermetastasen erreicht wird. Ansprechraten zwischen 50 und 60 % werden berichtet, jedoch kann es zu einer erheblichen Lebertoxizität kommen.

Systemische Behandlungsoptionen

Somatostatinanaloga (SSA): Somatostatinanaloga wurden ursprünglich zur Kontrolle hormoneller Symptome bei funktionell aktiven Tumoren zugelassen. Zwei prospektive randomisierte und placebokontrollierte Studien haben die antiproliferative Wirksamkeit der SSA für gut differenzierte enteropankreatische NET G1/G2 mit niedriger Proliferationsrate (Ki67 < 10 %) mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens demonstriert [10,11]. Somit ist bei guter Verträglichkeit ein Einsatz der Präparate als Erstlinientherapie bei diesen gut differenzierten, langsam wachsenden enteropankreatischen NET G1/G2 gerechtfertigt. SSA führen meist zu einer Tumorstabilisierung und seltener zu einer morphologischen Remission.

Chemotherapie: Bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC G3) sollte eine platinbasierte Chemotherapie zeitnah durchgeführt werden. Insgesamt bleibt die Prognose in dieser Subgruppe trotz primär hoher Ansprechraten ungünstig. Es gibt kein etabliertes Zweitlinienschema, eine Reserveoption ist die Kombination von Temozolomid und Capecitabine. Auch gut differenzierte neuroendokrine Tumoren des Pankreas (pNET G1/G2) sind chemosensitiv, und werden mit einer Kombination der alkylierenden Substanz Streptozotocin (STZ) mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder Doxorubicin mit Ansprechraten von 30–40 % behandelt [12]. Weitere alkylierende Substanzen wie Dacarbazin und sein orales Derivat Temozolomid wirken ebenfalls bei pNET. Für Dacarbazin als Monotherapie werden Ansprechraten von 25–35 % berichtet [8]. Für die Kombination Temozolomid und Capecitabine als Erstlinientherapie bei pNETG1/G2 wurde in mehreren Fallserien von hohen Ansprechraten von 50–70 % berichtet [13,14].

Molekular-zielgerichtete Therapien: Die Wirksamkeit des Multikinase-Inhibitors Sunitinib [15] und des mTOR-Inhibitors Everolimus [16] wurde bei progredienten, gut differenzierten neuroendokrinen Pankreastumoren in randomisierten, placebokontrollierten Studien gezeigt. Beide Substanzen führten zu einer Verdopplung des progressionsfreien Überlebens und wurden für diese Indikation zugelassen. In der RADIANT-4-Studie zeigte Everolimus auch Effektivität für progrediente, nicht-funk-

tionelle, fortgeschrittene GI-NETs als auch für Lungen-NETs [17,18], sodass auch für diese Entitäten eine Zulassung nach Progress erfolgte.

Peptidrezeptorradiotherapie (PRRT, Radioligandentherapie): Die Expression von Somatostatinrezeptoren auf der Zelloberfläche der meisten NET erlaubt nicht nur eine Bildgebung mit markierten Somatostatinanaloga, sondern auch eine interne Strahlentherapie mit an Somatostatinanaloga gekoppelten Radionukliden wie ^{90}Y trium und ^{177}Lu tetium, der sog. Peptidrezeptorradiotherapie (PRRT). Für die PRRT sind Ansprechraten von 30–35 % beschrieben. Eine kürzlich vorgestellte Phase-III-Studie konnte im Vergleich zur Therapie mit SSA eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsrate durch die PRRT zeigen [19].

Offene Fragen

- Intensivierung prospektiver randomisierter Studien zum Vergleich verschiedener Therapieformen.
- Etablierung eines optimierten Einsatzes in der zeitlichen Abfolge verschiedener Therapieverfahren.
- Entwicklung prädiktiver und prognostischer Biomarker zur Identifizierung von Subgruppen, die von spezifischen Therapieverfahren profitieren („personalisierte Medizin“).
- Erarbeitung eines evidenzbasierten Therapiekonzepts für neuroendokrine Tumoren mit erhöhter Proliferationsrate (NET G3).
- Prospektive (möglichst randomisierte) Studien zur Etablierung einer evidenzbasierten Zweitlinientherapie bei neuroendokrinen Karzinomen (NEC G3)

Literatur

- [1] Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumors of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC; 2010. p. 13-4.
- [2] Cancer IAfRo. WHO classification of tumours of endocrine organs. 2017.
- [3] Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119-24.
- [4] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.
- [5] Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin, E et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186-94.
- [6] Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125-38.

- [7] Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85.
- [8] Ramage JK, Herder WW de, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):139-43.
- [9] Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, et al. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2018;56:583-681.
- [10] Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-63.
- [11] Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224-33.
- [12] Krug S, Boch M, Daniel H, et al. Streptozocin-based chemotherapy in patients with advanced neuroendocrine neoplasms – predictive and prognostic markers for treatment stratification. *PLoS One*. 2015;10(2):e0143822.
- [13] Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011;117(2):268-75.
- [14] Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:759-67.
- [15] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-13.
- [16] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514-23.
- [17] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
- [18] Yao, J. C., Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-77.
- [19] Singh S, Carnaghi C, Buzzoni R, et al. Everolimus in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2018;106(83):211-20.
- [20] Rinke A, Gress, TM. Neuroendokrine Tumoren – Epidemiologie und Endokrinologie. *Viszeralmedizin*. 2010;26:226-32.

7.6.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Jan Zeidler, Ansgar Lange, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die differenzierteste Übersicht zu den epidemiologischen Daten bietet die Veröffentlichung von Maasberg et al. [1]. Die Autoren werteten Daten aus dem Neuroendokrinen Register (NET-Register) seit 1999 aus. Im Januar 2017 waren 2.686 Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien aus 39 Einrichtungen aus ganz Deutschland im deutschen NET-Register erfasst. Die häufigste Primärtumorlokalisation sind mit 25,2% neuroendokrine Tumoren des Dünndarms, gefolgt von Pankreas (23,4%) und Metastasen neuroendokriner Tumoren mit unbekannter Primärlokalisation (CUP, cancer of unknown primary) mit 8,4% (Abb. 7.20). Bei den eingeschlossenen Patienten sind ähnlich viele Männer (51%) wie Frauen (49%) betroffen.

Zudem analysieren die Autoren die Therapieverfahren, die als Erstlinientherapie durchgeführt werden. 76% aller Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms unterzogen sich einem chirurgischen Eingriff und bei pankreatischen Tumoren lag der Anteil der Operationen bei 53% [1]. Eine systemische Therapie erhielten 20% der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms und 39% mit pankreatischen Tumoren. Eine Chemotherapie erhielten 9% beziehungsweise 35%.

Neben den Daten des NET-Registers veröffentlichten Scherübl et al. Daten zur Inzidenz der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET) [2]. Im Rahmen dieser Analyse werden Daten aus dem epidemiologischen Krebsregister der DDR zwischen 1976 und 1988 mit denen der neuen Bundesländer aus den Jahren 1998 bis 2006 verglichen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine steigende Inzi-

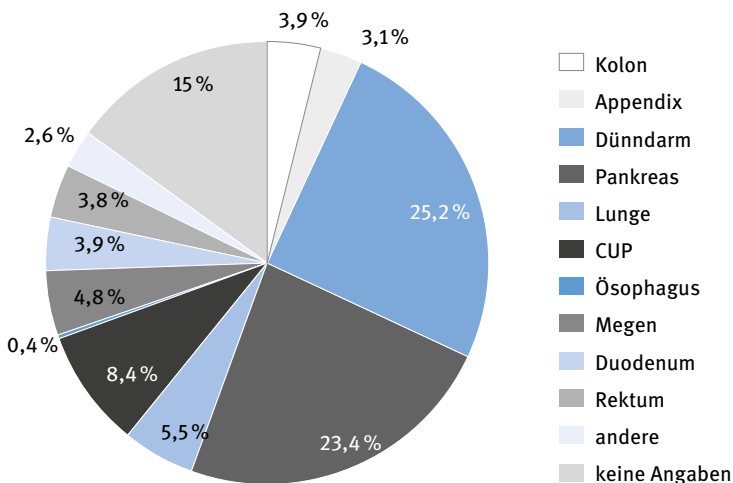


Abb. 7.20: Verteilungen der Primärtumorlokalisation bei den Patienten im NET-Register (eigene Darstellung in Anlehnung an Maasberg et al. [1]).

denz der GEP-NET von 0,45 in 1976 auf 2,53 pro 100.000 Einwohner in 2006. Dies war auf eine steigende Inzidenz bei Männern zurückzuführen. Eine Differenzierung der Inzidenz nach Primärtumoren zeigt, dass die Zahlen für die NET zwar über alle Bereiche angestiegen sind, aber der größte relative Anstieg der Inzidenz bei den Tumoren des Dünndarms, Kolons und Rektums zu beobachten ist.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Da den endokrinen Tumoren keine klaren ICD-Kodierungen zugeordnet werden können, können die offiziellen Statistiken zu den Todesursachen, Arbeitsunfähigkeit und zu den Rentenzugängen aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit nicht genutzt werden. Lediglich die Studie von Maasberg et al. [1] liefert Informationen zu den Überlebenszeiten der neuroendokrinen Tumoren. Insgesamt zeigen sich sehr hohe tumorspezifische Überlebensraten von bis zu 88 % nach fünf Jahren und 75 % nach zehn Jahren. Einen Einfluss auf die Überlebensrate haben unter anderem die Lokalisation des Primärtumors und das TNM-Stadium als prognostisch relevante Parameter.

Krankheitskosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte keine geeignete Krankheitskostenanalyse zu den endokrinen Tumoren identifiziert werden. Auch die Krankheitskostenanalyse des statistischen Bundesamts liefert keine weiteren Hinweise auf die gesundheitsökonomische Bedeutung dieser Erkrankung. Auch wenn die Erkrankung zu den seltenen malignen Erkrankungen zählt, kann die gesundheitsökonomische Bedeutung dennoch hoch sein. Insbesondere sind bei den neuroendokrinen Karzinomen die Kosten für die Therapie durchaus hoch, sodass dies Auswirkungen auf die Kosten maligner Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts insgesamt haben könnte, aus denen sie sich nicht herausrechnen lassen. Auf Grund der langen Überlebenszeit der Patienten bei einem großen Teil dieser Tumoren ergeben sich aber auch hohe Kosten für langjährige medikamentöse Therapie und Überwachung der Tumorerkrankung. Folglich liegt hier ein hoher Forschungsbedarf an Studien, die die Zusatzkosten einer Behandlung der neuroendokrinen Tumoren bei bereits existierenden Primärerkrankungen analysieren, vor.

Literatur

- [1] Maasberg S, Pape UF, Fottner C, et al. Neuroendokrine Neoplasien im deutschen NET-Register. *Z Gastroenterol.* 2018;56:1237-46.
- [2] Scherübl H. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):9012-9.

8 Endoskopie in Deutschland

8.1 Medizinische Übersicht

Alexander G. Meining

Diagnostische Endoskopie

Endoskopie bedeutet: „das Innere betrachten“. Der Zugangsweg ins Innere ist hierbei der Anfang oder das Ende des Verdauungstrakts (Mund und Anus). Mittlerweile wird die Endoskopie ubiquitär mittels flexiblen Videoendoskopen durchgeführt. Die Endoskopie ist somit ein wesentliches Verfahren zur Diagnose und Therapie gastroenterologischer Erkrankungen.

Durch die Nutzung moderner optischer Verfahren ist die „digitale“ Revolution bereits seit vielen Jahren auch in die Endoskopie eingezogen. Selbst kleine Befunde im Millimeterbereich können durch die hohe Bildauflösung mittlerweile detektiert und charakterisiert werden. Durch die Nutzung von Licht unterschiedlicher Wellenlänge können wichtige Informationen zur Gefäßversorgung der Schleimhaut gewonnen werden. Weiterhin ist durch die Kapselendoskopie eine „schlauchlose“ komplette Darstellung des Verdauungstrakts möglich. Mikrooptiken erlauben den digitalen Blick auch in winzige Gangsysteme (Gallengang, Bauchspeicheldrüsengang). Der endoskopische Ultraschall hingegen ermöglicht den detaillierten Blick über das Lumen hinaus und das mit einer Auflösung, die deutlich über der von konventionellen radiologischen Verfahren liegt. Durch all diese Weiterentwicklungen hat die Endoskopie in der Breite einen komplett anderen Stellenwert als noch vor zehn Jahren erfahren.

Derzeit laufen intensive Bestrebungen, die endoskopische Bildgebung mittels einer „künstlichen Intelligenz“ zu ergänzen. Dies bedeutet etwa für die sehr häufig und vor allem in der ambulanten Praxis durchgeführten Vorsorgekoloskopie, dass durch künstliche Intelligenz der Gastroenterologe relevante Informationen zur Detektion von auffälligen Kolonpolypen erhält [1].

Therapeutische Endoskopie

Der große Vorteil der therapeutischen Endoskopie liegt in der Minimalisierung des Zugangswegs. Dort, wo früher noch große Operationen mit Bauchschnitt notwendig waren, kann heutzutage bei entsprechend geeigneten Befunden der endoluminale Zugang gleichwertige Ergebnisse mit minimalster Invasivität bieten. Blutungen können suffizient gestillt, Abszesse und Verhalte endosonographisch gesteuert drainiert und frühe Karzinome rein endoskopisch mit entsprechend geringerem Risiko und niedriger post-operativer Mortalität und Morbidität reseziert werden. Dergleichen Eingriffe sind zwischenzeitlich etabliert, der Vorteil dieser endoskopischen Verfahren ist evidenzbasiert und wird daher auch in allen aktuellen Leitlinien empfohlen [2]. Eine weitere Innovation in der therapeutischen Endoskopie ist die perorale endoskopische

Myotomie (POEM) zur ausschließlich endoskopischen Behandlung der Achalasie des unteren Ösophagusphinkters. Deutschland ist hier sicherlich eines der maßgeblich involvierten Länder in der Etablierung und Weiterentwicklung dieses minimal-endoskopischen Verfahrens [3].

Offene Fragen

Basierend auf den aktuellen Zahlen (Kapitel 8.2) und den Kalkulationen der Medizintechnikbranche ist in den nächsten Jahren ein deutlicher Zuwachs minimalst-invasiver endoskopischer Prozeduren zu erwarten. Allein die Inanspruchnahme der Vorsorgekoloskopie mit anschließend endoskopischer Therapie prä- und frühmaligner Veränderungen ist hier von immanenter Bedeutung. Die Zahl endoskopischer Leistungen nimmt schon jetzt signifikant zu. Die Endoskopie wird immer mehr zur tragenden Säule unserer Disziplin. Mechatronische Weiterentwicklungen werden auch die flexible endoskopische Therapie, ähnlich wie bereits schon die laparoskopische Chirurgie („OP-Roboter“), beeinflussen.

Was bedeutet dies für die Gastroenterologie? In der (niedergelassenen) Praxis wird die Vorsorge-Endoskopie verstärkt wahrgenommen werden. Neben der konventionellen Screening-Endoskopie kommen hier auch andere innovative diagnostische Verfahren, gesteuert durch künstliche Intelligenz und basierend auf speziellen Kapseln oder auch molekulargenetischen Analysen zur Erstellung individueller Risikoprofile, zum Einsatz. In der stationären Versorgung werden hingegen therapeutisch-endoskopische Verfahren zunehmend genutzt. Trotz der genannten Vorteile der zu erwartenden endoskopischen Innovationen werden dadurch jedoch die Ansprüche an Spezial- und Detailkenntnisse in der Ausbildung des medizinischen Nachwuchses steigen. Dies impliziert wiederum die Bildung von endoskopischen Zentren zur optimalen Umsetzung neuer Technologien und Aufrechterhaltung einer nachhaltigen Qualität in der endoskopischen Versorgung der Bevölkerung.

Literatur

- [1] Chen PJ, Lin MC, Lai MJ, et al. Accurate classification of diminutive colorectal polyps using computer-aided analysis. *Gastroenterol.* 2018;154(3):568-75.
- [2] Porschen R, Buck A, Fischbach W, et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Z Gastroenterol.* 2015;53:1288-347.
- [3] Werner Y, Costamagna G, Swanström LL, et al. Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut.* 2016;65(6):899-906.

8.2 Häufigkeit und gesundheitsökonomische Bedeutung

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Häufigkeit

Die Endoskopie des Magen-Darm-Traktes, der Gallenwege und des Pankreas gehört zu den Kernleistungen gastroenterologisch tätiger Ärztinnen und Ärzte und wird im ambulanten und stationären Bereich zur Prävention, Diagnostik und Therapie gastro-intestinaler Erkrankungen eingesetzt.

Da eine systematische Recherche keine relevanten Studien zur Häufigkeit der gastrointestinalen Endoskopie ergab, wird die Häufigkeit ausgewählter endoskopischer Prozeduren im Folgenden auf Basis der DESTATIS-Daten [1] und einer durch die DGVS beauftragten GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute dargestellt [2]. Die in Tab. 8.1 dargestellten Positionen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und des Operationen- und Prozeduren-Katalogs (OPS) wurden zur näheren Analyse herangezogen.

Die GKV-Routineanalyse steht für die Jahre 2012 bis 2015 zur Verfügung. Analysiert wurde die Anzahl der Personen je 100.000 Versicherte mit einer entsprechenden Abrechnung der in Tab. 8.1 genannten EBM Position im Zeitraum (Tab. 8.2). Zusätzlich wurde auf Grundlage einer Hochrechnung die absolute Zahl der Versicherten in der GKV geschätzt, die sich einer entsprechenden endoskopischen Untersuchung in den jeweiligen Jahren unterzogen hatte (Tab. 8.2). Für die Analyse der stationär durchgeführten Endoskopien (Tab. 8.3) wurden hingegen die Daten des Statistischen Bundesamts der Jahre 2005 bis 2017 genutzt, die absolute Häufigkeiten darstellen [1].

Die Bedeutung der Endoskopie nimmt in Deutschland stetig zu. Die Koloskopie zur Früherkennung und Prävention von Darmkrebs ist eine Domäne der niedergelassenen Gastroenterologen. Zwischen 2012 und 2015 stieg die Zahl der jährlich ambulant durchgeführten Screening-Untersuchungen (koloskopischer Komplex gemäß Früherkennungsrichtlinie, EBM 01741) um deutliche 16 % auf über 500.000. Im gleichen Zeitraum stieg auch die Zahl der außerhalb der Früherkennungsrichtlinie durchgeführten Koloskopien von 1.348.290 auf 1.481.770 Untersuchungen an. Im niedergelassenen Bereich wurden darüber hinaus im Jahr 2015 2.261 Endoskopien des oberen Verdauungstrakts pro 100.000 Einwohner (Ösophagogastroduodenoskopien, EBM 13400) abgerechnet. Dies entspricht einer Anzahl von ca. 1.605.310 abgerechneter Maßnahmen in der gesamten GKV (Tab. 8.2).

Im stationären Bereich wurden 2017 rund 1,35 Millionen diagnostische Endoskopien des oberen Verdauungstrakts (OPS 1–63) und 892.000 Endoskopien des unteren Verdauungstrakts (OPS 1–65) durchgeführt (Tab. 8.3) [1]. Diagnostische Endoskopien der Gallen- und Pankreaswege (OPS 1–64) wurden 134.000 mal durchgeführt. Die Zahl der therapeutischen Endoskopien der Gallen- und Pankreaswege (OPS 5–513 und 5–526) lag in 2017 bei über 290.000 Eingriffen. Die Gesamtzahl steigt

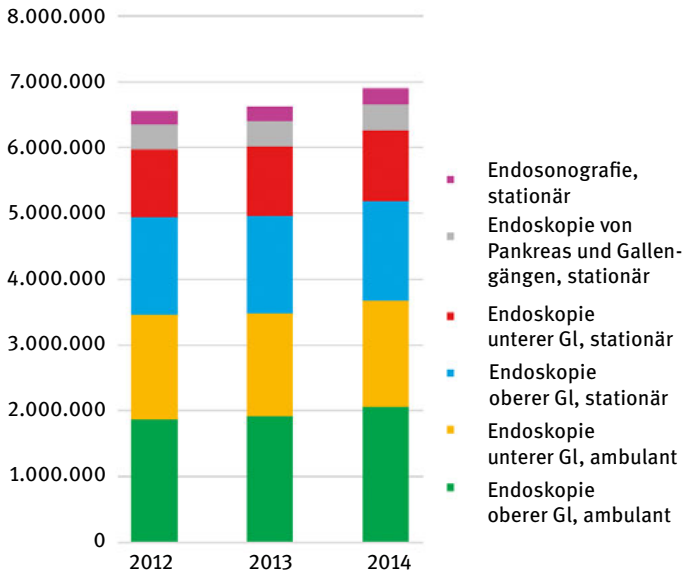


Abb. 8.1: Häufigkeit endoskopischer Prozeduren 2012–2014 (Definitionen in Tabelle 8.1–3). * Die ambulanten Zahlen spiegeln die Zahlen der Patienten wider und stellen daher nur näherungsweise die Häufigkeit dar.

seit 2004 jährlich um ca. 4 % an. Der zeitliche Verlauf der Prozeduren zeigt über die Leistungen insgesamt einen steigenden Verlauf (Abb. 8.1).

Neben der Endoskopie hat sich die gastroenterologische Endosonographie in den letzten 20 Jahren zu einem wesentlichen Baustein in der Diagnostik von gut- und bösartigen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Gallenwege und des Pankreas entwickelt. Sie wird fast ausschließlich im stationären Bereich durchgeführt. Zunehmend verbreiten sich auch endosonographisch gesteuerte interventionelle Techniken, die mit dem Ziel einer Punktion oder Biopsie pathologischer Prozesse durchgeführt werden. Die für die Gastroenterologie relevanten Endosonographien sind in 2017 277.000-mal abgerechnet worden (Tab. 8.3) [1]. Besonders bemerkenswert ist der Anstieg der endosonographischen Prozeduren (Abb. 8.2). Wurden in 2005 lediglich rund 72.000 Leistungen in diesem Bereich erbracht, so hat sich die Anzahl bis 2017 nunmehr fast vervierfacht.

Gesundheitsökonomische Bedeutung

Trotz der steigenden Häufigkeit stehen keine relevanten Studien zur Qualität und zu den Kosten der gastrointestinalen Endoskopie zur Verfügung. Zwar existieren für die ambulante Vorsorgekoloskopie seit mehr als zehn Jahren durch die KBV definierte, abrechnungsrelevante Qualitätsparameter (Kapitel 9.2), die Durchführung der Endoskopie außerhalb der Screening-Indikation ist jedoch bislang weder im stationären noch im ambulanten Bereich mit Indikatoren zur externen Qualitätssicherung verknüpft. Gerade für die Koloskopie wurden aber in den letzten Jahren Qualitätsparameter wis-

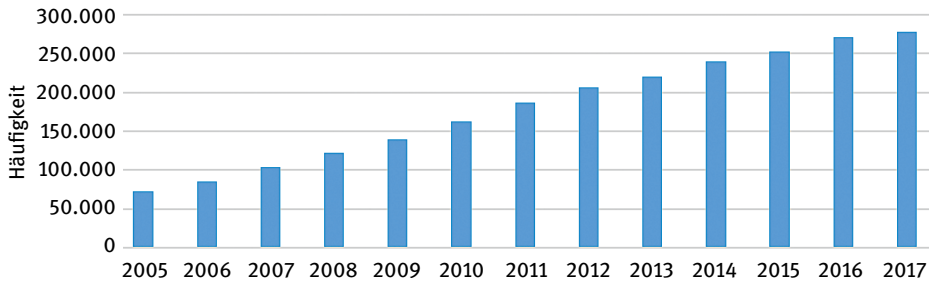


Abb. 8.2: Häufigkeit endosonographischer Prozeduren (OPS: 3-05, Definition in Tab. 8.1-3) im Zeitablauf [1].

senschaftlich evaluiert, die inzwischen auch Einzug in die Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ gefunden haben [3]. Zu diesen Qualitätsindikatoren zählt vor allem die Rückzugszeit während der Koloskopie. Ein über ein bestimmtes Zeitfenster sich erstreckender Rückzug des Endoskops ist mit einer höheren Adenomdetektionsrate gekoppelt [4,5]. Diese höhere Adenomdetektionsrate ist wiederum mit einer geringeren Intervallkarzinomrate gekoppelt [6,7].

In Analogie zu anderen operativ tätigen Bereichen wurde auch für gastroenterologische endoskopische Leistungen im ambulanten und stationären Bereich eine Zeiterfassung eingeführt. Hierbei sollten entsprechend der aktuellen Qualitätssicherungsleitlinie zur Endoskopie im ambulanten und im stationären Bereich bei allen diagnostischen Koloskopien (Abklärung unklarer abdomineller Beschwerden) 1. die Adenomdetektionsrate und 2. die Zökum-Rückzugszeit zu dokumentieren. Die Einführung von Qualitätsindikatoren ist versorgungrelevant, gut messbar und besitzt gerade angesichts der hohen Zahlen der Inanspruchnahme ein großes Verbesserungspotenzial. Gleichzeitig werden Kostenstudien benötigt, mit dem Ziel, Patientendurchlaufzeiten, Personalbindungszeiten und Sachkosten für definierte endoskopische Leistungen zu ermitteln und Kostentransparenz zu schaffen.

Tab. 8.1: Untersuchte endoskopische EBM-Position und OPS-Kodes.

EBM-Position	Beschreibung
01741	<p>Totale Koloskopie gem. Krebsfrüherkennungsrichtlinien</p> <p>(setzt eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V voraus)</p> <p>gesamt (Punkte): 1945</p> <p>gesamt (Euro): 210,50*</p>

Tab. 8.1: (fortgesetzt) Untersuchte endoskopische EBM-Position und OPS-Kodes.

EBM-Position	Beschreibung
13400	Zusatzpauschale Ösophago-Gastroduodenoskopie gesamt (Punkte): 835 gesamt (Euro): 90,37*
13421	Zusatzpauschale Koloskopie (setzt eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V voraus) gesamt (Punkte): 1766 gesamt (Euro): 191,13*
13422	Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie (setzt eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V voraus) gesamt (Punkte): 1080 gesamt (Euro): 116,88*
OPS-Code	Beschreibung
1-63	Diagnostische Endoskopie des oberen Verdauungstrakts
1-64	Diagnostische Endoskopie der Gallen- und Pankreaswege
1-65	Diagnostische Endoskopie des unteren Verdauungstrakts
5-422.20, 5-422.21, 5-422.22, 5-422.23, 5-422.24, 5-422.2x, 5-422.50, 5-422.51, 5-422.52, 5422.53, 5-422.54, 5-422.55, 5422.56, 5422.57, 5-422.5x, 5-429.1, 5-429.7, 5-429.8, 5-429.a, 5-429.c, 5-429.d, 5-429.e, 5-429.h, 5-429.j0, 5-429.j1, 5-429.j2, 5-429.j3, 5-429.j4, 5-429.ja, 5-429.jb, 5-429.jc, 5-429.jd, 5-429.je, 5-429.jx, 5-429.k0, 5-429.k1, 5-429.k2, 5-429.kx, 5-429.m0, 5-429.m1, 5-429.m3, 5-429.mx, 5-429.u, 5-429.x, 5-431.20, 5-431.21, 5-431.2x, 5-433.20, 5-433.21, 5-433.22, 5-433.23, 5-433.24, 5-433.2x, 5-433.50, 5-433.51, 5-433.52, 5-433.53, 5-433.54, 5-433.55, 5-433.56, 5-433.57, 5-433.5x, 5-449.13, 5-449.33, 5-449.43, 5-449.53, 5-449.73, 5-449.83, 5-449.b3, 5-449.c3, 5-449.d3, 5-449.e3, 5-449.h3, 5-449.j3, 5-449.k3, 5-449.m3, 5-449.s3, 5-449.x3**	Therapeutische Endoskopien des oberen Verdauungstrakts

Tab. 8.1: (fortgesetzt) Untersuchte endoskopische EBM-Position und OPS-Kodes.

EBM-Position	Beschreibung
5-513/5-526	Endoskopische Operationen an den Gallengängen/ am Pankreasgang
5-469.03, 5-469.73, 5-469.83, 5-469. b3, 5-469.c3, 5-469.d3, 5-469.e3, 5-469. g3, 5-469.h3, 5-469.j3, 5-469.k3, 5-469. m3, 5-469.n3, 5-469.p3, 5-469.q3, 5-469.r3, 5-469.s3, 5-469.x3, 5-482.01, 5-482.11, 5-482.31, 5-482.41, 5-482.51, 5-482.61, 5-482.81, 5-482.91, 5-482. b1, 5-482.c1, 5-482.d1, 5-482.e1, 5-482. x1, 5-489.0, 5-489.1, 5-489.2, 5-489.b, 5-489.c, 5-489.d, 5-489.e, 5-489.g0, 5-489. g1, 5-489.h0, 5-489.h1, 5-489.j, 5-489.x, 5-489.y	Therapeutische Endoskopie des unteren Verdauungs- trakts
3-051, 3-053, 3-054, 3-055, 3-056, 3-057, 3-058	Endosonographie des Verdauungstrakts

* Orientierungspunktwert 2016 (10,4361 Cent), ** nach OPS-Katalog 2015

Tab. 8.2: Anzahl endoskopierter Patienten im ambulanten Sektor [2].

Bezeichnung	Wert	2012	2013	2014	2015
01741 Kolosko- pischer Komplex gemäß Früherken- nungsrichtlinien	Je 100.000 Ver- sicherte	619	659	744	719
	GKV-Gesamt*	439.490	467.890	528.240	510.490
13400 Zusatzpau- schale Ösophago- Gastroduodeno- skopie	Je 100.000 Ver- sicherte	2242	2210	2264	2261
	GKV-Gesamt*	1.591.820	1.569.100	1.607.440	1.605.310
13421 Zusatzpau- schale Koloskopie	Je 100.000 Ver- sicherte	1899	1937	2042	2087
	GKV-Gesamt*	1.348.290	1.375.270	1.449.820	1.481.770
13422 Zusatz- pauschale (Teil-) Koloskopie	Je 100.000 Ver- sicherte	111	110	114	109
	GKV-Gesamt*	78.810	78.100	80.940	77.390

*Hochrechnung auf die Gesamtzahl der GKV-Versicherten (ca. 71 Mio. zum 31.12.2015)

Tab. 8.3: Absolute Häufigkeit ausgewählter endoskopischer und endosonographischer Prozeduren im stationären Sektor (eigene Darstellung ausgewählter OPS in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [1], Definitionen siehe Tabelle 8.1.).

Bezeichnung	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Diagnostische Endoskopie des oberen Verdauungstrakts	1.177.032	1.209.980	1.229.883	1.263.253	1.276.715	1.285.235
Therapeutische Endoskopie des oberen Verdauungstrakts	–	–	–	–	–	–
Diagnostische Endoskopie der Gallen- und Pankreaswege	118.178	119.761	121.839	122.704	124.355	123.936
Endoskopische Operationen an den Gallengängen/am Pankreasgang	175.616/ 8.692	185.382/ 9.775	198.107/ 10.527	208.912/ 10.721	217.517/ 11.704	224.260/ 12.172
Diagnostische Endoskopie des unteren Verdauungstrakts	783.261	807.242	824.633	847.715	856.266	858.048
Therapeutische Endoskopie des unteren Verdauungstrakts	–	–	–	–	–	–
Endosonographie	72.760	86.081	104.510	122.273	140.182	162.478

Bezeichnung	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Diagnostische Endoskopie des oberen Verdauungstrakts	1.310.898	1.316.339	1.310.471	1.346.802	1.322.817	1.359.561	1.352.123
Therapeutische Endoskopie des oberen Verdauungstrakts	–	165.974	170.808	175.475	175.440	180.194	179.669
Diagnostische Endoskopie der Gallen- und Pankreaswege	126.831	126.412	127.943	130.849	128.171	132.998	134.103
Endoskopische Operationen an den Gallengängen/am Pankreasgang	233.080/ 12.417	238.875/ 13.332	247.057/ 13.707	256.493/ 14.593	257309/ 15.437	268120/ 16.925	275.684/ 17.737
Diagnostische Endoskopie des unteren Verdauungstrakts	878.454	882.309	879.867	907.656	876.759	888.243	892.299
Therapeutische Endoskopie des unteren Verdauungstrakts	–	147.790	162.744	160.608	162.281	177.936	190.297
Endosonographie	187.180	206.875	220.373	240.349	252.974	271.337	277.604

Literatur

- [1] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. . www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [2] Health Risk Institute (HRI). GKV-Routinedatenanalyse (unveröffentlicht).
- [3] Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, et al. S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastro-intestinalen Endoskopie (Kurzversion), AWMF Register Nr. 021–022. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2015;53:1496-1530.
- [4] Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *The New England journal of medicine*. 2014;370:1298-306.
- [5] Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;362:1795-1803.
- [6] Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *The New England journal of medicine*. 2006;355:2533-41.
- [7] Butterly L, Robinson CM, Anderson JC, et al. Serrated and adenomatous polyp detection increases with longer withdrawal time: results from the New Hampshire Colonoscopy Registry. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109:417-26.

9 Prävention in der Gastroenterologie

9.1 Medizinische Übersicht

Petra Lynen Jansen, Frank Lammert

Weltweit und auch in Deutschland wird derzeit nur ein Bruchteil des für die Versicherten zur Verfügung stehenden Geldes für die Prävention ausgegeben. 2016 betragen die Ausgaben für Behandlung und Arzneimittel mehr als 150 Mrd. Euro. Im gleichen Jahr flossen nur rund 6 Mrd. Euro in Früherkennung, Vorsorge und Rehabilitation (Abb. 9.1) [1].

Dieses Ungleichgewicht besteht, obwohl wissenschaftliche Studien nahelegen, dass sich bei effektiver primärer und sekundärer Prävention bis zu 70 % aller Krebsfälle verhindern lassen [2]. Angesicht der demographischen Entwicklung, die auch zu einer explosionsartigen Vermehrung der Krebserkrankungen weltweit führt, muss die Prävention in unserem Gesundheitssystem einen höheren Stellenwert bekommen. Vor diesem Hintergrund besitzen präventive Maßnahmen und Gesundheitsförderung gerade auch in der Gastroenterologie eine große Bedeutung – nicht nur für die Lebensqualität und Lebenserwartung von 2,5 Millionen Betroffenen, sondern darüber hinaus auch aus gesundheitsökonomischen Erwägungen.

Das Besondere der Verdauungsorgane ist, dass ihren chronischen und bösartigen Erkrankungen ein gemeinsamer Pathomechanismus von der Entzündung über die Fibrose (Vernarbung) bis hin zur Krebsentstehung zugrunde liegt. Dieser Prozess wird durch genetische Einflüsse, aber auch durch Umweltfaktoren beeinflusst, die identifiziert werden müssen, um neue Präventionsmaßnahmen zu entwickeln (Abb. 9.2).

In der Gastroenterologie gibt es bereits hervorragende Beispiele, wie dies geschehen kann. So hat die Erkenntnis, dass Magengeschwüre durch *Helicobacter pylori*-Bakterien verursacht werden, den operativen Eingriff unnötig gemacht und die Zahl

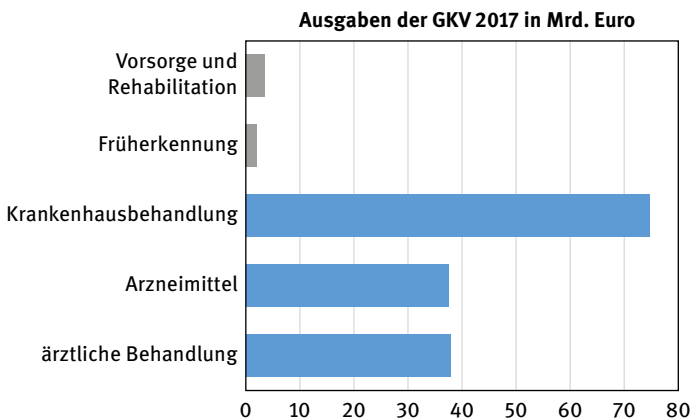


Abb. 9.1: Ausgaben der GKV in Mrd. Euro 2016. Eigene Darstellung nach [1].

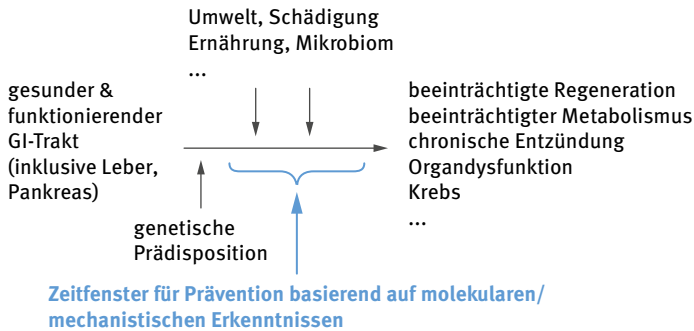


Abb. 9.2: Molekulare Mechanismen chronischer Erkrankungen.

der Magenkarzinome deutlich reduziert. Ein weiteres Beispiel ist die Darmkrebsvorsorge (Kapitel 9.2.1. und Kapitel 9.2.2), durch die schon mehr als 100.000 Menschenleben gerettet werden konnten. Das Besondere an der Darmkrebsvorsorge ist, dass durch das endoskopische Verfahren Früherkennung und Therapie in einer Untersuchung durchgeführt werden können.

Für andere häufige Erkrankungen des Verdauungssystems, beispielsweise die chronischen Leberentzündungen, existieren die wissenschaftlichen Grundlagen, die Screening-Methoden und der Nachweis des Nutzens (z. B. Verhinderung von Leberkrebs, Kapitel 9.6. und Kapitel 9.7., Tab. 9.1). Hier fehlt jedoch noch der Nachweis, dass ein bevölkerungsbasiertes Leberscreening auch gesundheitsökonomisch effizient ist. Bei einer weiteren Gruppe gastroenterologischer Erkrankungen stehen wiederum die Erforschung der Pathomechanismen und die Entwicklung der geeigneten Screening-Methoden, die Prävention ermöglichen, im Vordergrund. Hierzu zählt zum Beispiel das Pankreaskarzinom – eine der Krebserkrankungen mit der schlechtesten Prognose (Kapitel 9.8., Tab. 9.1).

Prävention in der Gastroenterologie ist auch deswegen von großer Bedeutung, da die Verdauungsorgane für die Entstehung nicht-gastroenterologischer Folgeerkrankungen eine entscheidende Rolle spielen. So stellen Ernährung, der Darm und sein Mikrobiom die wesentlichen Ursachen für die Entstehung des Diabetes mellitus, der koronaren Herzerkrankung, neuropsychiatrische Erkrankungen und komplizierter Infektionskrankheiten dar. Da die Verdauungsorgane ein komplexes System von Organen bilden, deren Funktionen eng miteinander zusammenhängen, werden so letztlich systemmedizinische Forschungsansätze – wie sie exemplarisch im Verbundprojekt Liver Systems Medicine/Virtual Liver (www.lisym.org) realisiert werden – benötigt, die die Erforschung der Krankheitsursachen von Magen, Darm, Leber und Bauchspeicheldrüse integrieren und die bestehenden präventiven Ansätze in der Forschung vernetzen, um die Entwicklung neuer, effektiver Präventions- und Behandlungsansätze zeitnah zu ermöglichen.

Diese Bestandsaufnahme der DGVS soll das enorme Potenzial von Prävention in der Gastroenterologie verdeutlichen und als Grundlage dienen, gezielte Maßnahmen

zu entwerfen und zu diskutieren, die zur Weiterentwicklung der bestehenden Konzepte nötig sind.

Tab. 9.1: Prävention in der Gastroenterologie: Übersicht über spezifische, existierende Möglichkeiten zur primären und sekundären Prävention gastrointestinaler Krebserkrankungen. Allgemeine Präventionsmaßnahmen, wie gesunde Ernährung, körperliche Aktivität sowie Verzicht auf riskanten Alkoholkonsum und Rauchen, sind hier nicht aufgeführt.

Krebs- erkrankung	Risiko- erkrankungen	Primäre Prävention	Sekundäre Prävention	Weißbuch- Kapitel
Gesetzlich umgesetzte Maßnahmen				
Darmkrebs	Adenome	Koloskopie	Koloskopie, Stuhltest auf okkultes Blut (FOBT, FIT)	9.2
Leberkrebs	Virushepatitis B und D	Impfung		9.6
Wissenschaftlich belegte Maßnahmen und Leitlinienempfehlungen				
Speiseröhrenkrebs (Adenokarzinom)	Refluxkrankheit	Protonenpumpeninhibitor (PPI)-Therapie	Ösophagogastroskopie (Barrett-Ösophagus)	9.5
Magenkrebs Magenlymphom (MALT)	Helicobacter	Eradikation des Helicobacter (Antibiotika)	Gastroskopie (chronische Gastritis)	9.4
Darmlymphome	Zöliakie (einheimische Sprue)	laborchemisches (± genetisches) Screening (Transglutaminase-Antikörper)	Ösophagogastroduodenoskopie, Kapselendoskopie	9.3
Leberzirrhose, Leberkrebs	Virushepatitis B, C und D	Leberwertscreening bei Risikopersonen, antivirale Medikamente zur Therapie der Virushepatitis	Sonographie	9.6 9.7
	Fettlebererkrankungen (NALFD, NASH)	Leberwertscreening bei Risikopersonen	Sonographie	9.6 9.7
	hereditäre Hämochromatose	Genetisches und laborchemisches Screening (HFE-Mutation)	Aderlasstherapie	
Gallenblasenkrebs	Gallensteine mit Risikofaktoren	Cholezystektomie	Sonographie	

Tab. 9.1: (fortgesetzt) Prävention in der Gastroenterologie: Übersicht über spezifische, existierende Möglichkeiten zur primären und sekundären Prävention gastrointestinaler Krebserkrankungen. Allgemeine Präventionsmaßnahmen, wie gesunde Ernährung, körperliche Aktivität sowie Verzicht auf riskanten Alkoholkonsum und Rauchen, sind hier nicht aufgeführt.

Krebs- erkrankung	Risikoerkran- kungen	Primäre Prävention	Sekundäre Prävention	Weißbuch- Kapitel
Forschungsansätze für mögliche Präventionsmaßnahmen				
Darmkrebs	chronisch-ent- zündliche Darm- erkrankungen	Mikrobiomanalyse	Mikrobiomanalyse	9.3
Magenkrebs	Helicobacter	Helicobacter-Impfung		9.4
Pankreas- krebs	chronische Pan- kreatitis, Dia- betes mellitus		Metaboliten-Panel, Screening von Risiko- gruppen (neu diag- nostizierter Diabetes mellitus, hereditäre Pankreatitis u. a.)	9.8

Literatur

- [1] GKV-Spitzenverband. Amtliche Statistik. www.gkv-spitzenverband.de. Zugriff: 01.03.2019.
 [2] Song M, Vogelstein B, Giovannucci EL, Willett WC, Tomasetti CM. Cancer prevention: molecular and epidemiologic consensus. *Science*. 2018;361(6409):1317-18.

9.2 Darmkrebsvorsorge

9.2.1 Medizinische Übersicht

Ralf Jakobs, Christian P. Pox

Das kolorektale Karzinom (K RK) ist in Deutschland eines der häufigsten Malignome [1]; im Jahr 2014 erkrankten etwa 33.000 Männer und 28.000 Frauen. Fast zwei Drittel der Erkrankungen treten im Dickdarm auf, etwa 30 % betreffen den Enddarm [1]. Weltweit erkranken jährlich circa 1,4 Millionen Menschen an Darmkrebs, circa 700.000 Menschen sterben daran [2].

Präventive Maßnahmen sind also sinnvoll und notwendig und haben in den letzten 15 Jahren in den meisten Industrienationen zu einem erheblichen Rückgang der Erkrankung beigetragen.

Primäre Prävention

Das Risiko an einem Dickdarmkrebs zu erkranken, hängt von der durch Prävention nicht beeinflussbaren, individuellen Disposition (z. B. zunehmendes Alter, männliches Geschlecht, familiäres Risiko) und der Exposition gegenüber modifizierbaren Risikofaktoren ab [3].

Nach Schätzungen werden etwa 35 % der Darmkrebsfälle durch beeinflussbare Risikofaktoren des Lebensstils (z. B. Rauchen, Ernährung, körperliche Aktivität) ausgelöst. Der Einfluss eines Niedrig-Risiko-Lebensstils (definiert u. a. durch geringen Alkoholkonsum, Nichtrauchen, BMI zwischen 18 und 27,5 kg/m²) lag bei 25 % für Tumorinzidenz allgemein und 48 % Tumor-Mortalität bei Frauen, respektive 33 % und 44 % bei Männern [4]. Verglichen mit der US-Normalbevölkerung betrug der Einfluss dieser Lebensweise auf das Entstehen eines Kolonkarzinoms sogar 60 %. In einer aktuellen deutschen Analyse wurde der Einfluss der fünf Hauptlebensstilfaktoren auf das KRK-Risiko mit 45 % berechnet [5].

Hier bieten sich Ansätze für die primäre Prävention, die auch in der aktuellen S3-Leitlinie kolorektales Karzinom empfohlen werden [6]. Die Einflussnahme auf diese verschiedenen Faktoren der Lebensweise wird als Lebensstilmodifikation zusammengefasst.

Lebensstilveränderungen

Metabolisches Syndrom: Das metabolische Syndrom ist mit einem erhöhten Risiko für das KRK assoziiert. Eine Studie [6] belegte an einer Kohorte von 22.071 gesunden Männern, dass ein BMI > 27 kg/m² mit einem relativen Risiko (rR) von 1,4 (1,1–1,7) und ein manifester Diabetes mellitus mit einem rR von 1,5 (1,1–2,0) mit dem KRK assoziiert sind. Eine Übersicht zu diesem Thema weist konsistente Daten für das metabolische Syndrom und das Risiko für Adenome und KRK zumindest für Männer auf [7].

Das Einhalten eines BMI < 27 kg/m² und das Verhindern eines metabolischen Syndroms ist also geeignet, das Lebenszeitrisiko für KRK zu reduzieren. Dies wird neben der geeigneten angepassten Kalorienzufuhr auch durch körperliche Aktivität unterstützt, die einen eigenen Effekt auf das Tumorrisiko entwickelt (s. u.).

Zigarettenrauchen: Der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und dem erhöhten Risiko an einem KRK, aber auch an großen Kolonadenomen zu erkranken, ist unzweifelhaft. Insbesondere das Alter bei Beginn des Rauchens (früher > später Beginn), die Zahl der Zigaretten (viel > wenig) und die Dauer des Rauchens beeinflussen das KRK-Risiko [8].

Primäres Nichtrauchen reduziert also das Risiko an einem KRK zu erkranken, und auch die Beendigung eines bestehenden Zigarettenkonsums vermindert langfristig wieder das Dickdarmkrebs-Risiko [4,8].

Körperliche Aktivität: Mehrere Studien zeigen den präventiven Effekt physischer Aktivität auf die KRK-Inzidenz. Einhundertfünfzig Minuten moderate Aktivität oder

mindestens 75 Minuten stärkere körperliche Aktivität pro Woche reduzieren in mehreren Untersuchungen signifikant das Auftreten eines KRK. In einer Metaanalyse aus 21 randomisierten Studien konnte eine etwa 25%ige Reduktion für proximale aber auch distale Kolonkarzinome nachgewiesen werden [9]. Neben einer Verkürzung der kolointestinalen Transitzeit scheinen Auswirkungen auf das Immunsystem ursächlich zu sein.

Diät/Ernährung: Eine ausgewogene Ernährung, deren Kalorienzahl dem täglichen Bedarf und Umsatz angepasst ist, erhöht die Chance normalgewichtig zu bleiben, das Entstehen eines metabolischen Syndroms zu verhindern und somit das KRK-Risiko zu reduzieren.

Darüber hinaus gibt es und gab es mehrere Ansätze durch gezielte Ernährungsinterventionen (z. B. Initiative „5 am Tag“, Erhöhung des Verzehrs von Obst und Gemüse) zur Prävention von Erkrankungen – auch dem KRK – beizutragen. Die Datenlage dazu bleibt aber weiterhin inkonsistent. Es gibt Hinweise aus Studien, dass ab einem Verzehr von 100 g Obst/Gemüse pro Tag die Inzidenz an Adenomen und Karzinomen reduziert wird, doch sind diese Effekte in Metaanalysen nicht statistisch überzeugend gewesen [10]. Trotzdem ist dieser Ansatz eine gute Basis.

Für die Supplementation mit Kalzium gibt es Hinweise auf einen tumorvermindernden Effekt im Kolorektum, andere Substitute (z. B. Vitamin D3, Folsäure, Vitamin B6, Vitamin A, C und E, Methionin, Selen, Omega-3-Fettsäuren) konnten unter Studienbedingungen keinen sicheren Nachweis eines Effekts erbringen [11], auch wenn theoretische Überlegungen auf zellulärer Ebene, aus Zellversuchen und tierexperimentellen Ansätzen Hinweise liefern. Eine größere europäische epidemiologische Untersuchung (EPIC-Studie) an 500.000 Europäern aus zehn verschiedenen Regionen ergab eine inverse Korrelation zwischen dem regelmäßigen Verzehr von Ballaststoffen (> 30 g/d) und dem Auftreten des KRK. Auch dies konnte zumindest für die US-Bevölkerung nicht bestätigt werden.

Eine aktuelles Cochrane Review, das sieben Studien mit insgesamt 4.798 Teilnehmern einschloss, konnte keinen Nachweis erbringen, dass nach Adenom- und Karzinom*entfernung* eine faserreiche Kost die Rekurrenz von Adenomen innerhalb eines Nachbeobachtungsintervalls bis zu acht Jahren vermindert. Das Review ergab im Gegenteil sogar einen Trend, dass die Karzinomrekurrenz bei faserreicher Kost erhöht sei [12]. Bei einer Verlustrate von 16 % im Nachbeobachtungszeitraum werden die Dateninterpretationen aber eingeschränkt aussagekräftig bewertet. Zumindest ist aber kein überzeugender positiver Effekt zur Adenom- oder Karzinomprävention nachweisbar.

Chemoprävention: Die meisten Hinweise für einen protektiven Effekt gegen Kolonkarzinome und Adenome gibt es für die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) [13]. Bei Patienten mit positiver Adenomanamnese konnte bei regelmäßiger ASS-Einnahme (81–325 mg/d) eine signifikante Reduktion der Adenomrekurrenz um 21 % nachgewiesen werden (CI: 0,68–0,92). Auch für die Normalbevölkerung

ohne Adenomvorgeschichte wurde in einer Metaanalyse aus vier Studien (mehr als 69.500 Patienten; Nachkontrollintervall bis zu 23 Jahre) nach 10–19 Jahren eine Risikoreduktion sogar um 39 % gezeigt. Demgegenüber stehen aber die Nebenwirkungen der Dauereinnahme von Aspirin, das selbst in der Niedrigdosis von 100 mg/d zu gastrointestinalen Problemen (Übelkeit, Schmerzen) und Blutungen (gastrointestinal, aber auch zerebral) führen kann. Derzeit wird in Abwägung von protektiven Effekten und Risiken in Deutschland die ASS-Einnahme zur Kolonkarzinomprävention nicht empfohlen [3,6,13]. Für nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) konnte nur bei Hochrisikokollektiven, aber nicht für die Normalbevölkerung eine KRK-Reduktion gezeigt werden. Studien mit Celecoxib (Cox-2-Hemmer) erzeugten in Studien zwar eine signifikante Reduktion von Rezidivadenomen, führten aber zu einer statistisch signifikanten Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse [14].

Darmkrebsvorsorge: Durch die Detektion und Entfernung von benignen Adenomen besteht die Möglichkeit der Vorsorge und Verhinderung von Karzinomen und damit die tumorbedingte Mortalität signifikant zu reduzieren. Hierzu stehen in der Präventionsrichtlinie gesetzlich geregelte Angebote von Koloskopie und Stuhltest zur Verfügung, die gleichzeitig auch der Früherkennung von Darmkrebs dienen (Kapitel 9.2.2).

Sekundäre Prävention

Da die präventiven Ansätze der Lebensstilmodifikationen die KRK-Entstehung nicht mit ausreichender Sicherheit verhindern, hat die sekundäre Prävention einen wichtigen Stellenwert in der Senkung der KRK-Entwicklung und karzinombedingten Mortalität. Ziel der Sekundärprävention ist die Früherkennung von Karzinomen in der Gesamtbevölkerung. Die durchgeführten Maßnahmen dienen aber idealerweise gleichzeitig der Erkennung (und Entfernung) benigner Vorstufen (Adenome), um die Weiterentwicklung zum Karzinom und damit die Mortalität signifikant zu reduzieren.

Prinzipiell sind für das Screening der Normalbevölkerung Stuhltests, Bluttests und endoskopische Maßnahmen etabliert und auf ihren präventiven Effekt untersucht worden.

Stuhltests: Viele Karzinome und auch größere Adenome bluten intermittierend. Der Nachweis von Blut im Stuhl ist daher grundsätzlich geeignet, diese Läsionen nachzuweisen. Neben den viele Jahrzehnte weltweit gebräuchlichen, unspezifischen Guajac-basierten Stuhltests auf okkultes Blut (gFOBT) sind in den letzten 10 Jahren fäkale immunologische Stuhltests (iFOBT, FIT) auf den Markt gekommen, die spezifisch humanes Hämoglobin nachweisen.

Für den gFOBT liegt aufgrund der langen Studienverläufe die höchste Evidenz zur Reduktion der KRK-Inzidenz und -Mortalität vor. Der gFOBT hat für Adenome eine Sensitivität von 10–15 % und für Karzinome von nur 30–35 %. Trotz dieser niedrigen Detektionsrate konnte für den jährlichen FOBT ab dem 50. Lebensjahr mit nach-

folgender Koloskopie bei positivem Testbefund eine Reduktion der KRK-bedingten Mortalität um etwa 15–33 % belegt werden [15,16].

Eine Metaanalyse der Studien zum FIT zeigte eine Sensitivität von etwa 79 % für Karzinome und etwa 30 % für fortgeschrittene Adenome [17]. Im direkten Vergleich war der FIT signifikant sensitiver als der gFOBT [17,18]. Eine aktuell publizierte In-vitro-Testung von neun verschiedenen kommerziell verfügbaren FIT zeigt erhebliche Unterschiede in Sensitivität und Spezifität unter Berücksichtigung der vom Hersteller angegebenen Grenzwerte [19]. Die Hämoglobinkonzentration im Stuhl korreliert mit dem Langzeitrisiko einen fortgeschrittenen Darmkrebs zu haben [20].

Durch den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sind seit April 2017 die gFOBT durch den quantitativen FIT in Deutschland abgelöst worden. Seit Oktober 2017 wird der gFOBT zumindest bei Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung auch nicht mehr von den Kostenträgern gezahlt. Auch in den US-amerikanischen Empfehlungen ist der FIT derzeit als Screening-Stuhltest der Wahl genannt [21].

Multitarget-DNA-Stuhltests zeigen ähnlich vielversprechende diagnostische Resultate wie der FIT [22], sind aber auch unter Kostenaspekten und mangels Langzeitstudien noch nicht empfohlen [6,21].

Endoskopie: Zum 1. Oktober 2002 wurde in Deutschland die Koloskopie als Screening-Methode für Frauen und Männer ab dem 55. Lebensjahr eingeführt. Die Methode ist mittlerweile der Goldstandard in der sekundären sowie primären Prävention des KRK geworden, da durch sie sowohl die Detektion auch nicht blutender Karzinome sowie die Detektion und Entfernung von prämaligen Vorstufen (Adenomen) ermöglicht wird. Bei der Einführung der Screening-Koloskopie war der Stellenwert dieses Verfahrens in der Früherkennung von Dickdarmkrebs unter strengen Datenaspekten begrenzt. Mittlerweile sind mehrere Millionen Vorsorgekoloskopien in Deutschland und auch weltweit in anderen Gesundheitssystemen durchgeführt worden. Die geschätzte Reduktion der KRK-bedingten Tumormortalität durch die Koloskopie mit Polypektomie liegt im Langzeitverlauf bei etwa 68 % [23,24]. Für Deutschland hat die Arbeitsgruppe um Brenner eine Reduktion der Tumorinzidenz um etwa 100.000 Fälle berechnet [25]. Andere Modellrechnungen zeigen eine Verhinderung von bisher 180.000 Karzinomen. Innerhalb der ersten 10 Jahre nach Einführung der Vorsorgekoloskopie ist die Inzidenz des Dickdarmkrebses in Deutschland bei den über 50-Jährigen um 17–26 % zurückgegangen [2].

Verschiedene Qualitätskriterien wurden gefordert und sind auch in der deutschen Leitlinie „Qualitätssicherung in der Endoskopie“ publiziert [26]. Die Untersucher sollten eine Erfahrung von mindestens 200, besser 300 Koloskopien pro Jahr mit 50 Polypektomien erreichen, in mehr als 90 % der Koloskopien muss das Coecum intubiert werden, die Rückzugszeit mindestens 6 (besser 8) Minuten betragen und die Adenom-Detektionsrate pro Vorsorgepatient mindestens 20 % erreichen. Zudem

ist eine adäquate Vorbereitung des Darms eine Grundvoraussetzung für die effektive endoskopische Diagnostik.

Eine Vielzahl technischer Methoden wurden zur Optimierung der Adenom-Detektion getestet (u. a. Retroflexion im Bereich der rechten Flexur, Aufsatzkappe, Weitwinkeloptiken, Mehrfach-Chipgeräte mit deutlich erweitertem Blickwinkel, optische Modifikation (z. B. narrow band imaging), aber auch optimierte Darmvorbereitung wurden mit unterschiedlichen Resultaten eingeführt [27–29]. Auch für die Screening-Sigmoidoskopie (oder „untere Endoskopie“) wurden sekundär präventive Effekte in Studien bestätigt, die für eine signifikante Inzidenzminderung und Mortalitätsreduktion des KRK sprechen, wenn bei Nachweis von Polypen im unteren Kolon auch grundsätzlich eine komplette Koloskopie angeschlossen wurde [30]. Eine ganz aktuelle gepoolte Analyse aus drei Studien mit 287.928 Menschen [31] ergab statistisch eine relative Risikoreduktion für die KRK-Inzidenz um 24 % für Männer (CI: 0,7–0,83) und Frauen um 17 % (CI: 0,75–0,92), wobei Frauen über 60 Jahre nicht signifikant profitierten.

Andere Verfahren zur Sekundärprävention

Andere visualisierende Maßnahmen, wie die virtuelle Kolonographie durch Computer- oder Magnetresonanztomographie, zeigen zwar erhebliches Potenzial, sind aber wie die Kolonkapselendoskopie mangels Daten, wegen Strahlenbelastung und auch wegen der damit verbundenen Kosten und verkürzten Kontrollintervalle nicht als Methoden der ersten Wahl etabliert. Sie haben derzeit nur den Status der Reservemaßnahme für Patienten, die eine direkte Bildgebung durch Endoskopie ablehnen [3,6].

Bluttests mit Nachweis von DNA-Fragmenten oder anderen Bestandteilen (Septin-9-Gen) sind derzeit noch nicht sinnvoll zur Früherkennung, auch unter dem Aspekt, dass ein positiver Test bei unauffälliger Endoskopie schwierig einzuordnen ist [6].

Neue Regelungen im Darmkrebscreening für Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung

Im Sommer 2018 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zur Weiterentwicklung des seit 2002 bestehenden Darmkrebscreenings neue Regelungen angekündigt, die 2019 zur Versorgung der GKV-Patienten umgesetzt werden. Bereits 2017 wurde der gFOBT durch den iFOBT/FIT ersetzt (s. o.).

Die in Tab. 9.2 gelisteten Regeln gelten ab 2019 [32,33].

Tab. 9.2: Neue Regelungen zum Darmkrebsscreening [33].

unverändert:	für Männer und Frauen ab 50–54 Jahren: jährlich ein immunologischer Test (iFOBT) auf okkulte (nicht sichtbare) Blutspuren im Stuhl
neu:	für Männer ab 50 Jahren: Anspruch auf zwei Vorsorgekoloskopien; Wiederholung nach mindestens 10 Jahren; ab dem Alter von 65 Jahren nur Anspruch auf eine Vorsorgekoloskopie
unverändert:	für Frauen ab 55 Jahren: Anspruch auf zwei Vorsorgekoloskopien; Wiederholung nach mindestens 10 Jahren; ab dem Alter von 65 Jahren nur Anspruch auf eine Vorsorgekoloskopie
unverändert:	für Frauen und Männer ab 55 Jahren: alle zwei Jahre Anspruch auf einen immunologischen Test (iFOBT), solange noch keine Früherkennungskoloskopie in Anspruch genommen wurde
neu:	persönliche Einladung zum Darmkrebsscreening mit 50, 55, 60 und 65 Jahren durch die Krankenkassen
unverändert:	bei auffälligen Stuhltests besteht der Anspruch auf eine Abklärungskoloskopie

Fazit

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen in den industrialisierten westlichen Ländern. Um die tumorbedingte Mortalität zu reduzieren, sind verschiedene Ansätze in der Primär- und Sekundärprävention untersucht worden.

Nichtrauchen, geringer Alkoholkonsum, ein Body-Mass-Index zwischen 18,5 und 27,5 kg/m² und regelmäßige körperliche Aktivität sind geeignet die Tumorinzidenz zu reduzieren und werden auch in der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom empfohlen [6].

Verschiedene Ansätze zur Tumorprävention wurden in Studien adressiert. Lediglich für die regelmäßige Einnahme von ASS wurde eine Reduktion der Tumorinzidenz und -mortalität überzeugend nachgewiesen. Da die potenziellen Nebenwirkungen überwiegen, ist eine Empfehlung zur ASS-Einnahme in der Primärprävention in der Gesamtbevölkerung derzeit nicht empfohlen.

Der in der Sekundärprävention seit Jahrzehnten erfolgreich etablierte Test auf verstecktes Blut basierend auf der Guajak-Methode (gFOBT) ist durch den quantitativen immunologischen Stuhlbluttest (iFOBT /FIT) abgelöst worden. Der größte präventive Effekt wird durch die endoskopischen Verfahren, insbesondere für die komplette qualitätsgestützte Koloskopie mit Adenomentfernung, aber auch für die Sigmoidoskopie erreicht.

Offene Fragen

- Männer erkranken im Durchschnitt früher als Frauen. Es ist derzeit nicht geklärt, inwiefern ein früher Screeningbeginn (z. B. 45. LJ) bei Männern sinnvoll wäre.

- Patienten mit familiärem Risiko haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Für diese Patienten wird ein früherer Screeningbeginn empfohlen. Bisher findet keine systematische Identifikation dieser Patientengruppe statt.
- Etwa 70 % aller Vorsorgekoloskopien sind unauffällig. Bisher fehlt eine nicht-invasive Methode, mit der mit hoher Sensitivität und Spezifität das Vorhandensein von Karzinomen und Adenomen vorhergesagt werden kann, um die Zahl der Vorsorgekoloskopien reduzieren zu können. Dadurch kann die Akzeptanz der Prävention gesteigert und mittelfristig möglicherweise eine kostengünstigere und zielgerichtete Tumörprävention des Dickdarmkrebses erreicht werden.
- Die durchschnittliche Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung wird nach jetzigem Kenntnisstand weiter steigen. Ist es erforderlich, das Darmkrebscreening durch Koloskopie über das bisher als obere Grenze festgelegte 65. Lebensjahr hinaus fortzusetzen?

Literatur

- [1] Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland editors. Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: Robert Koch Institut; 2017.
- [2] Brenner H, Schrotz-King P, Hollecsek B, Katalinic A, Hoffmeister M. Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany—an analysis of time trends in the first ten years after the introduction of screening colonoscopy. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:101-6.
- [3] Kolligs FT. Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(19):1425-30.
- [4] Song M, Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among whites in the United States. *JAMA Oncol.* 2016;2(9):1154-61.
- [5] Carr PR, Weigl K, Jansen L, et al. Healthy lifestyle factors associated with lower risk of colorectal cancer irrespective of genetic risk. *Gastroenterology.* 2018;155(6):1805-15.e5. doi:10.1053/j.gastro.2018.08.044.
- [6] Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, et al. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol.* 2017;55:1344-498.
- [7] Stürmer T, Buring JE, Lee IM, Gaziano JM, Glynn RJ. Metabolic abnormalities and risk for colorectal cancer in the physicians' health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2391-7.
- [8] Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134:388-95.
- [9] Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1548-61.
- [10] Sansbury LB, Wanke K, Albert PS, et al. The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence. *Am J Epidemiol.* 2009;170:576-84.
- [11] Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology.* 2015;148:1244-60.
- [12] Yao Y, Suo T, Andersson R, Cao Y, Wang C, Lu J, Chui E. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 8;1:CD003430. doi: 10.1002/14651858.CD003430.pub2.

- [13] Cooper K, Squires H, Carroll C, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14(32):1-206.
- [14] Tomić T, Domínguez-López S, Barrios-Rodríguez R. Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of colorectal cancer in people aged 40 or older: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2019;58:52–62. doi: 10.1016/j.canep.2018.11.002.
- [15] Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1603-7.
- [16] Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1541-49.
- [17] Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:171-81.
- [18] Katsoula A, Haidich AB, Tsapas A, Giouleme O. Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in patients at increased risk for colorectal cancer. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1110-8.
- [19] Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, Brenner H. Direct comparison of diagnostic performance of 9 quantitative fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2018;154(1):93-104. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.018.
- [20] Grobbee EJ, Schreuders EH, Hansen BE, Bruno MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spaander MCW, et al. Association between concentrations of hemoglobin determined by fecal immunochemical tests and long-term development of advanced colorectal neoplasia. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1251-9.e2.
- [21] Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1016-30.
- [22] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370:1287-97.
- [23] Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977-81.
- [24] Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687-96. doi: 10.1056/NEJMoa1100370.
- [25] Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Expected long-term impact of the German screening colonoscopy program on colorectal cancer prevention: analyses based on 4.407.971 screening colonoscopies. *Eur J Cancer*. 2015;51(10):1346-53.
- [26] Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, et al. S2k Leitlinie: Qualitätsanforderungen in der Endoskopie. AWMF registry no. 021–022. *Z Gastroenterol*. 2015;53(12):E1-227.
- [27] Jover R, Zapater P, Polania E, et al. Modifiable endoscopic factors that influence the adenoma detection rate in colorectal cancer screening colonoscopies. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;77(3):381-9.e381.
- [28] Adler A, Wegscheider K, Lieberman D, et al. Factors determining the quality of screening colonoscopy: a prospective study on adenoma detection rates, from 12.134 examinations (Berlin colonoscopy project 3, BECOP-3). *Gut*. 2013;62(2):236-41.
- [29] Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009;69(3 Pt 2):620-5.
- [30] Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013;369:1095-105.
- [31] Holme O, Schoen RE, Senore C, et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017;356:i6673.

- [32] Knöpfadel J, Uschold P. Das neue Darmkrebscreening – was bringt es für Versicherte und Ärzte. *Gastroenterologe*. 2019;14:35-38.
- [33] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3418/2018-07-19_2018-08-02_oKFE-RL_Beschluss-oKFE-RL-Aenderung_KFE-RL_konsolidiert_BAnz.pdf. Zugriff: 18.06.2019

9.2.2 Epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte der Darmkrebsvorsorge

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Gesetzliche Situation

Wie oben beschrieben, erkrankten an einem kolorektalen Karzinom (Darmkrebs) in Deutschland über 61.000 Menschen neu pro Jahr (Stand 2014). Damit ist diese Krebserkrankung die zweithäufigste bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Die Mortalität lag im Jahr 2014 bei rund 25.500 Fällen [1]. Das vergangene Jahrzehnt ist durch eine Zunahme der Inzidenz und eine deutliche Abnahme der Mortalität gekennzeichnet. Die altersstandardisierten Sterberaten sanken von 1999 bis 2008 bei Frauen um 27,9% und bei Männern um 20,5% [2]. Hauptsächlich verantwortlich für diese Entwicklung sind neben den Fortschritten in der Krebstherapie besonders die Einführung der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung, die es nicht nur ermöglicht, Darmkrebs in frühen, gut therapierbaren Stadien zu erkennen, sondern auch Vorstufen kolorektaler Karzinome zu entdecken und die Tumorerkrankung selbst zu verhindern. [3].

Bislang war die Darmkrebsvorsorge in Deutschland ein unsystematisches Screening ohne Verpflichtung der Krankenkassen, auf dieses Angebot hinzuweisen. Erfahrungen aus anderen Ländern haben gezeigt, dass mit einem organisierten Screening, z. B. mit gezielten Einladungen der Teilnahmeberechtigten eine deutliche Steigerung der Teilnehmerrate erzielt werden kann [4]. Durch das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) von 2013 wurde auch für Deutschland die gesetzliche Grundlage zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung geschaffen, sodass ab Mitte 2019 alle anspruchsberechtigten Bürger zur Darmkrebsfrüherkennung persönlich eingeladen werden. Die neuen Regelungen zum Darmkrebscreening sind in Tabelle 9.3 dargestellt.

Inanspruchnahme der Vorsorgekoloskopie

Nach den Daten des Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) wurden seit der Einführung ca. 5,8 Mio. Früherkennungskoloskopien abgerechnet. Damit beteiligten sich ca. 21,3% bzw. 23,8% der anspruchsberechtigten Männer und Frauen an einer Früherkennungskoloskopie (Abb. 9.3) [3]. Die Altersgruppe der heute 65- bis 69-Jährigen weist mit ca. 27,6% der Männer und 30,5% der Frauen die höchste Beteiligung auf. In den unteren Altersgruppen wird die Untersuchung häufiger durch

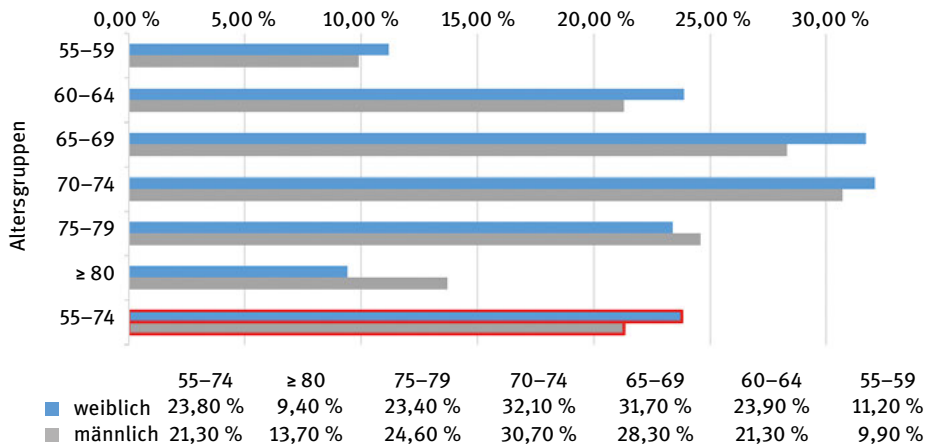


Abb. 9.3: Kumulierte Teilnahme an Früherkennungskoloskopien im Alter von 55 bis 74 Jahren (2003 bis 2014) (eigene Darstellung in Anlehnung an das ZI [3]).

Frauen als durch Männer in Anspruch genommen – in den höheren Altersgruppen sieht das Bild umgekehrt aus. Insgesamt ist in den jüngeren Altersgruppen ein ansteigender Trend der Teilnahme zu erkennen. 2014 waren 31,6 % aller Untersuchten zwischen 55 und 57 Jahre alt. In den letzten Jahren ist zudem eine gewisse Sättigung zu erkennen und die Teilnahmefrequenzen sind rückläufig.

Die Ergebnisse des ZI weisen weiterhin nach, dass 2014 bei 31,3 % der Männer und 20,4 % der Frauen mindestens ein Adenom gefunden wurde [3]. Bei 8,4 % der Männer und 4,9 % der Frauen wurde dieses als fortgeschritten klassifiziert. Aufgrund des hohen Entartungsrisikos von fortgeschrittenen Adenomen, zieht diese Gruppe einen größeren Nutzen aus der Präventionsmaßnahme. Ein kolorektales Karzinom konnte bei 1,1 % der Männer und 0,6 % der Frauen entdeckt werden, wovon der Großteil in einem Frühstadium diagnostiziert wurde (T1, T2). Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem kolorektalem Karzinom lag bei rund 69 Jahren. Die Krebsdiagnose durch das Screening wird damit bei Frauen ca. sechs Jahre und bei Männern ca. drei Jahre vor dem mittleren Erkrankungsalter (75 bzw. 72 Jahre) gestellt und unterstreicht die hohe Relevanz der Maßnahme für die Darmkrebsprävention. Neben dem Nutzen werden auch die Risiken der Koloskopien durch das ZI dokumentiert. Insgesamt lag die Komplikationsrate bei nur 1,76 Komplikationen je 1.000 koloskopierter Patienten. Die Mehrzahl der Komplikationen waren Blutungen (525 Fälle; 1,23/1.000) und kardiopulmonale Ereignisse (121 Fälle; 0,28/1.000). Lediglich bei 44 Patienten (0,10/1.000) kam es zu einer Perforation. Drei Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen wurden erfasst.

Bedeutung der Vorsorgekoloskopie in Deutschland

In ihrer 2018 publizierten Studie ermitteln Chen et al. [5] die Auswirkung von Vorsorgekoloskopien auf die darmkrebsbedingte Mortalität im Alter zwischen 55 und 79 Jahren in Deutschland und den USA. Sie konnten für Deutschland zeigen, dass rund 36,6 % alle Todesfälle auf die Nichtinanspruchnahme der Vorsorgekoloskopien zurückzuführen sind und in einem Zeitraum von zehn Jahren 30,7 % der Fälle theoretisch vermeidbar gewesen wären.

Brenner et al. führten im Rahmen von zwei Publikationen Abschätzungen zu den vermiedenen und frühzeitig entdeckten Darmkrebsfällen aufgrund des deutschen Präventionsprogramms durch [6,7]. Anhand der standardisierten Daten (KolosSal-Studie) der ersten zehn Jahre des deutschen Präventionsprogramms (2003–2012) schätzen sie, dass bisher insgesamt rund 180.000 Darmkrebsfälle (1 Fall pro 28 Koloskopien) vermieden und mehr als 40.000 Darmkrebsfälle früher erkannt wurden, als dies ohne Screening der Fall gewesen wäre [6]. Dem gegenüber stehen ca. 4.500 Fehldiagnosen. Ein Großteil aller vermiedenen oder früher erkannten Fälle ergab sich aufgrund von Koloskopien bei Personen im Alter von bis zu 75 Jahren (Abb. 9.4).

Die zweite Publikation zu diesem Thema umfasst die in Zukunft zu erwartende Bedeutung des deutschen Darmkrebs-Präventionsprogramms für die Vermeidung von klinisch manifesten Darmkrebsfällen [7]. Nach Schätzungen der Autoren, die mithilfe einer Markov-Modellierung durchgeführt wurden, steigt die Zahl der vermiedenen Fälle von rund 6.500 in 2015, auf 12.600 in 2025, 15.400 in 2035 und auf 16.000 in 2045. Insgesamt wird die positive Wirkung in der Altersgruppe der 75- bis 84-Jährigen am stärksten ausfallen beziehungsweise generell bei Männern stärker ausfallen als bei Frauen.

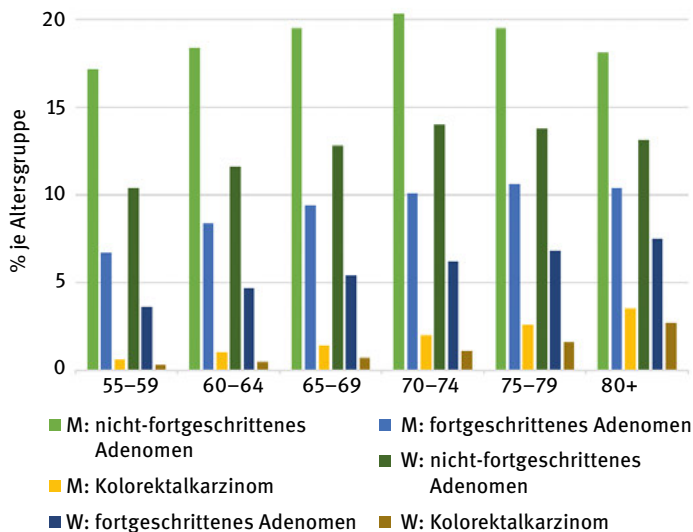


Abb. 9.4: Gefundene Adenome und Karzinome im Rahmen der Vorsorgekoloskopie in Deutschland nach Alter (2003–2012) (eigene Darstellung in Anlehnung an Brenner et al. [7]).

Kosten

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Kapiteln zu den Kosten, die Erkrankungen verursachen, werden im Nachfolgenden weniger die reinen Kosten, sondern deren Vergleich zum monetär bewerteten Nutzen der Vorsorgekoloskopie im Fokus stehen.

Eine Studie von Sieg et al. [8] präsentiert die Ergebnisse einer Kosten-Nutzen-Analyse der präventiven Koloskopie in Deutschland. Die Autoren kalkulieren ein Einsparpotenzial zwischen 121 € und 623 € pro Vorsorgekoloskopie, in Abhängigkeit von verschiedenen Annahmen zu den Kosten der Krebsbehandlung sowie der Progressions- und Rezidivraten von Adenomen und Karzinomen. Sie nutzten dazu die Daten einer großen Online-Dokumentation mit über 100.000 Untersuchungen, die mithilfe einer Modellkalkulation für einen Zeitraum von zehn Jahren ausgewertet wurden. Im Ergebnis kann gezeigt werden, dass ein entsprechendes Programm in Deutschland im Zeitraum von zehn Jahren die Einsparungen durch die Vermeidung von Behandlungskosten aufgrund von Darmkrebs die Kosten für das Screening sowie die Nachsorge und etwaiger Komplikationen überkompensieren.

Neben den genannten Studien, die durchweg positive ökonomische Effekte der Darmkrebsvorsorge ermitteln, merken Tschelin et al. [9] kritisch an, dass die Kosten von sekundären Präventionsprogrammen häufig unterschätzt werden, da nicht direkt bezogene Kosten für das Gesundheitssystem und weitere Sozialversicherungssysteme vernachlässigt werden. Zum einen würden „alternative“ Sterbekosten vergessen, da die betroffenen Personen an anderen Ursachen versterben. Darüber hinaus belastet die durch die Prävention bedingte längere Überlebenszeit die Rentenversicherung, da die Betroffenen i. d. R. Beitragsempfänger sind und nicht Beitragszahler. Sie kommen bei der exemplarischen Analyse des deutschen Darmkrebs-Screening-Programms zu dem Schluss, dass Einsparungen in Höhe von 548 Millionen Euro pro Jahr zu erwarten sind. Gleichzeitig würde das Programm aber über 2 Milliarden Euro pro Jahr an Kosten für die Sozialversicherungssysteme erzeugen. Die Publikation unterstreicht damit die Relevanz von nicht direkt krankheitsbezogenen Kosten.

An dieser Stelle scheinen Langzeitstudien mithilfe von GKV-Routinedaten wichtig, die Auskunft über die positiven und negativen Folgen geben. Bisherige Studien beruhen ausschließlich auf gesundheitsökonomischen Modellrechnungen, die lediglich ein grobes Abbild der Realität liefern können und starken Limitation aufgrund von vielen Annahmen unterliegen.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Aufl. Berlin: RKI; 2017.
- [2] Robert Koch Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010“. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI; 2012.
- [3] Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Projekt Wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland Berichts-

- zeitraum 2014. 12. Jahresbericht, Version 2. https://www.zi-dmp.de/Files/Koloskopie/Jahresbericht_2014_Darmkrebs_Frueherkennung.pdf. Zugriff: 31.07.2016.
- [4] Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer*. 2004;101:1201-13.
 - [5] Chen C, Stock C, Hoffmeister M, Brenner H. Public health impact of colonoscopy use on colorectal cancer mortality in Germany and the United States. *Gastrointestinal endoscopy*. 2018;87:213-21.e2.
 - [6] Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):717-23.
 - [7] Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Expected long-term impact of the German screening colonoscopy programme on colorectal cancer prevention: analyses based on 4.407.971 screening colonoscopies. *Eur J Cancer*. 2015;51(10):1346-53.
 - [8] Sieg A, Brenner H. Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2007;45:945-51.
 - [9] Tschulin DK, Dreves F. The relevance of unrelated costs internal and external to the health-care sector to the outcome of a cost-comparison analysis of secondary prevention: the case of general colorectal cancer screening in the German population. *Eur J Health Econ*. 2010;11(2):141-50.

9.3 Prävention chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen einschließlich der Zöliakie

Andreas Stallmach

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen stellen eine Gruppe komplexer Systemerkrankungen („nicht nur der Darm, der Mensch ist krank“) dar. Die Haupttypen dieser Erkrankungen sind der Morbus Crohn, die Colitis ulcerosa, die mikroskopischen Colitiden und die Zöliakie. Chronische Entzündungen im Gastrointestinaltrakt sind in der heutigen Zeit eine der Hauptursachen für die erhöhte Morbidität und Mortalität mit deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Prävalenz dieser meist bei jungen Menschen auftretenden Erkrankungen hat in den letzten Dekaden dramatisch zugenommen; so sind in Nordeuropa und Nordamerika mehr als 10 Millionen Menschen betroffen [1,2]. Damit repräsentieren die entzündlichen Darmerkrankungen die häufigsten chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen des Menschen. Wichtig ist auch, dass durch diese chronische Entzündung die Entstehung von Malignomen im Gastrointestinaltrakt, z. B. des Kolonkarzinoms, gefördert wird [3]. So wird jede fünfte Krebserkrankung mit einer chronischen Entzündung in Zusammenhang gebracht. Daher ist es von höchster Bedeutung, die Ursachen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zu erforschen. Aus einem besseren pathophysiologischen Verständnis ergeben sich bessere Präventionsmöglichkeiten, die nicht nur unter gesundheitsökonomischen Aspekten priorisiert werden müssen.

Pathogenese der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Ansatzpunkte für eine effektive Prävention

Die Pathogenese der chronischen-entzündlichen Darmerkrankungen ist komplex und trotz großer Fortschritte in den letzten Jahren noch immer nicht ganz verstanden. Modellhaft konnte für chronische Entzündungen bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa gezeigt werden, dass aus dem Zusammenspiel von genetischen Risikofaktoren und Umwelteinflüssen eine Störung der gastrointestinalen Barriere mit überschießender Aktivierung des darmassoziierten Immunsystems resultiert. Schon lange Zeit war die familiäre Häufung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bekannt; große Kohorten- und Zwillingsstudien, wie z. B. die aus der Biobank „popgen“ der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, haben zur Identifizierung der mittlerweile mehr als 250 bekannten Risikogene geführt [4]. Dabei wird die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen eindrucksvoll bei diskordanten eineiigen Zwillingen deutlich. Erkrankt ein Zwilling an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, ist die Wahrscheinlichkeit, dass der zweite Zwilling ebenfalls erkrankt, bei 30–40 %. Andererseits zeigt diese Konkordanzrate, dass für die Entstehung einer entzündlichen Darmerkrankung Umweltfaktoren eine noch größere Bedeutung besitzen müssen [5]. Leider ist die Identifizierung von krankheitsauslösenden Umweltfaktoren schwieriger und aufwändiger als genetische Untersuchungen. Nur prospektiv verfolgte große Kohorten können hier die dringend benötigten Antworten liefern.

Aus dem Wissen der aktuell bekannten Umweltfaktoren leiten sich schon jetzt unmittelbare Präventionsstrategien ab: So reduziert sich bei Patienten mit Zöliakie die mukosale Entzündung nach Einleitung einer glutenfreien Diät; es kommt zur histologischen Normalisierung der Dünndarmschleimhaut und das langfristig erhöhte Malignomrisiko sinkt. Bei Patienten mit Morbus Crohn ist Rauchen als ein klarer Risikofaktor für die Entstehung und Verschlechterung der Erkrankung identifiziert worden. Rauchende Patienten entwickeln häufiger Komplikationen, müssen öfter operiert werden und werden häufiger mit Immunsuppressiva behandelt. Die günstigen Effekte eines Nikotinverzichts auf den Krankheitsverlauf sind genauso stark wie die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie. Als weiterer frühkindlicher Risikofaktor für die Entstehung einer entzündlichen Darmerkrankung ist der Einsatz von Antibiotika identifiziert worden. Werden Kinder und Jugendliche wiederholt mit Antibiotika behandelt, steigt das Risiko für die Entstehung einer Darmerkrankung um den Faktor 6 an. Diese und andere Ergebnisse führten zur Erkenntnis, dass Störungen der kommensalen Mikrobiota im Magen-Darm-Trakt („Dysbiose“) mittlerweile als Auslöser und Unterhalter eines chronischen Entzündungsprozesses verstanden werden. Seit vielen Jahrzehnten ist bekannt, dass der Magen-Darm-Trakt mit Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten Trillionen von Mikroorganismen beherbergt, die gastrointestinale Mikrobiota. Kein anderes Thema der Biomedizin hat aber in jüngster Zeit unser Verständnis von Gesundheit und Krankheit so stark beeinflusst wie das zur humanen Mikrobiota. Fast banal klingt, dass die gastrointestinale Mikrobiota für

Immunfunktionen eine wichtige Rolle spielt, sie ist wesentlich an der Verdauung von Nährstoffen beteiligt und beeinflusst metabolische Funktionen und Signalwege vom Darm zu anderen Organen einschließlich Leber, Muskulatur und Zentralnervensystem. Aktuelle Daten zeigen, dass die Modulation der Mikrobiota bei der Entstehung und Prävention chronischer Entzündungen im Gastrointestinaltrakt, aber auch für die Wirkung moderner immunologischer Krebstherapien („Checkpoint-Inhibitoren“) von Bedeutung ist (zur Übersicht siehe [6]). Aus dem wachsenden Verständnis der Interaktionen zwischen Mensch und Mikrobiota bei Gesundheit, aber insbesondere bei chronischen Erkrankungen, ergeben sich somit neue weitreichende Präventionsansätze für zahlreiche Volkskrankheiten, so auch für die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Literatur

- [1] Schuppan D. Zöliakie: Pathogenese, Klinik, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2016;59(7):827-35.
- [2] Weimers P, Munkholm P. The natural history of IBD: lessons learned. Current treatment Options Gastroenterol. 2018;16(1):101-11.
- [3] Waldner MJ, Neurath MF. Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development. Semin Immunol . 2014;26(1):75-9.
- [4] Uhlig HH, Muise AM. Clinical genomics in inflammatory bowel disease. Trends in genetics 2017;33:629-41.
- [5] Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2018;15:39-49.
- [6] Stallmach, A. (Ed.), Vohreschild, M. (Ed.), Farowski, F., et al. (2016). Mikrobiom. Wissensstand und Perspektiven. Berlin, Boston: De Gruyter.

9.4 Helicobacter-assoziierte Magenerkrankungen

Wolfgang Fischbach

Helicobacter pylori (*H. pylori*) ist ein Bakterium, das die Magenschleimhaut besiedelt und obligat zu einer chronisch-aktiven Typ-B-Gastritis führt. In deren Folge können sich Magen- und Duodenalulzera, das Magenkarzinom, das gastrale MALT-Lymphom und die Dyspepsie (Reizmagen) entwickeln, in seltenen Fällen auch die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), der Morbus Ménétrier, die lymphozytäre Gastritis und manche ungeklärte Eisenmangelanämie (Tab. 9.2).

Es besteht heute weitgehend Konsens, dass die *H. pylori*-Gastritis als Infektionskrankheit zu betrachten ist, unabhängig davon, ob zum Zeitpunkt der Diagnose Symptome oder Komplikationen bzw. die o. g. Folgekrankheiten vorliegen [1].

Der europäische Konsens von Maastricht V/Florenz greift dies in gleicher Form auf und führt weiter aus, dass prinzipiell jeder mit *H. pylori* Infizierte einer Eradikationsbehandlung zugeführt werden sollte [2].

Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

H. pylori ist weltweit mit starken geographischen Schwankungen verbreitet. Man schätzt, dass etwa vier Milliarden Menschen mit *H. pylori* infiziert sind [3]. In Deutschland schwankt die *H. pylori*-Prävalenz je nach Region, Altersgruppe und sozioökonomischem Status zwischen 20 % und 40 % mit seit Jahren abnehmender Häufigkeit.

Hierzulande lebende Individuen mit einem Migrationshintergrund weisen höhere Infektionsraten auf. Auf Grund dieser nach wie vor weiten Verbreitung von *H. pylori* einerseits und der damit verbundenen, auch zahlenmäßig relevanten Folgekrankheiten andererseits wäre eine Prävention der *H. pylori*-Infektion sowohl aus individualmedizinischer Sicht wie aus allgemeinen gesundheitsökonomischen Aspekten wünschenswert.

Primärprävention der H.-pylori-Infektion

Eine realistische Möglichkeit zur Primärprävention besteht derzeit nicht. Zwar führt eine Besserung der sozioökonomischen und hygienischen Lebensbedingungen im Kindesalter, wo *H. pylori* innerhalb der Familie zumeist übertragen wird, zu einer Senkung des Infektionsrisikos. Auf dieser Basis beruht auch der kontinuierliche Rückgang der Infektion, wie er in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Ländern beobachtet werden konnte. Eine sichere Verhinderung des individuellen Infektionsrisikos ist damit aber nicht möglich. Diese könnte nur durch eine Impfung erfolgen, die derzeit nicht zur Verfügung steht. Nach Schätzungen wird eine effiziente Vakzine nach einem zehnjährigen Impfprogramm eine signifikante Reduktion der *H. pylori*-Prävalenz und ihrer assoziierten Erkrankungen bewirken [4].

Bei einer Effektivität von 55 % wäre sie auch kosteneffektiv. Sie bleibt zurzeit nur eine Option für die Zukunft. Immerhin konnte in einer Studie an 4.464 Probanden die Effektivität einer oralen rekombinanten Impfung gegen *H. pylori* kürzlich gezeigt werden [5]. Der Impferfolg betrug 71,8 % (95 % Konfidenzintervall 48,2–85,6), die Nebenwirkungsrate lag unter 1 %. Die Bewertung des Langzeiterfolgs steht bei einer Nachbeobachtung von nur drei Jahren noch aus.

Sekundärprävention der H.-pylori-assoziierten Folgekrankheiten

Hier geht es um die Entscheidung über eine Eradikationsbehandlung bei nachgewiesener *H. pylori*-Infektion allein mit dem Ziel in der Zukunft möglicherweise auftretende Beschwerden und Folgekrankheiten (Tab. 9.3) zu verhindern.

Tab. 9.3: Mit *Helicobacter pylori* assoziierte Erkrankungen.

Ulkuskrankheit (Ulcus ventriculi und duodeni)
Magenkarzinom
MALT-Lymphom des Magens
funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)
idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
ungeklärte (nach adäquater Abklärung) Eisenmangelanämie
Morbus Ménétrier
lymphozytäre Gastritis

Es erscheint unrealistisch und auch medizinisch nicht sinnvoll, eine Eradikation zur Prophylaxe möglicherweise irgendwann auftretender dyspeptischer Beschwerden ins Auge zu fassen.

Für die klinische Praxis ist die prophylaktische Eradikationsbehandlung bei Patienten mit Ulkusanamnese vor Einleitung einer Dauermedikation mit ASS oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) von besonderer Bedeutung. Es ist unbestritten, dass die Einnahme von ASS oder NSAR das Risiko für ein Ulcus ventriculi/duodeni und eine Ulkusblutung bei mit *H. pylori* infizierten Individuen zusätzlich erhöht. Insofern liegt der präventive Effekt einer Eradikationsbehandlung nahe.

H. pylori wurde bereits 1994 von der WHO als Karzinogen der Gruppe I eingestuft. Heute gilt er als der wesentliche Risikofaktor für das Magenkarzinom. Darin stimmen alle Konsensusberichte und Leitlinien überein [1,2,6,7]. Für Regionen mit hohem Magenkarzinomrisiko, wie z. B. Asien, empfiehlt der Maastricht V/Florenz-Konsensusreport eine „Screen and treat“-Strategie [2]. Deutschland weist ein vergleichsweise geringes Magenkarzinomrisiko auf (Inzidenz 15,6 Männer und 8,2 Frauen/100.000 Einwohner im Jahr 2012 nach den Angaben des RKI). Deshalb sollte nach der deutschen Leitlinie eine *H. pylori*-Eradikation im Sinne der Karzinomprophylaxe nur bei Risikopersonen erfolgen [6]. Hierzu rechnet man:

- erstgradig Verwandte von Magenkarzinompatienten
- Individuen mit einer Risikogastritis (Pan-Gastritis oder korpusdominante Gastritis),
- Personen mit endoskopischer oder chirurgischer Resektion von Magenadenomen oder Frühkarzinomen, multifokaler Atrophie oder einer Langzeittherapie mit Protonenpumpeninhibitoren

Für diese Risikopersonen spricht die aktualisierte deutsche Leitlinie eine „sollte-Empfehlung“ zur *H. pylori*-Eradikation aus. Wichtig für die Effizienz der *H. pylori*-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms ist der Zeitpunkt der Behandlung [8]. Ein protektiver Effekt ist vor allem dann zu erwarten, wenn noch keine präneoplastischen

Veränderungen wie Atrophie oder intestinale Metaplasie vorliegen [8–10]. Dies hat dazu geführt, dass man einen „point of no return“ in der Magenkarzinogenese nach dem Correa-Modell postulierte, nach dessen Überschreitung eine Irreversibilität vorliegt [11]. Heute wissen wir indessen, dass auch bei fortgeschrittenen Veränderungen die H.-pylori-Eradikation in manchen Fällen vor einem Karzinom schützen kann [12–17].

Eine aktuelle Metaanalyse ergab, dass die präventive Wirkung des H. pylori umso größer ist, je höher die zugrundeliegende Magenkarzinominzidenz in der jeweiligen Population war [18]. Letztlich war der protektive Effekt aber, in unterschiedlichem Ausmaß, für alle Bevölkerungsgruppen und alle Individuen (Risikopersonen wie asymptomatische Personen) nachweisbar. Man muss sich aber auch bewusst sein, dass nach einer erfolgreichen H.-pylori-Eradikation das Karzinomrisiko nicht gänzlich eliminiert ist. Darauf verweist eine Kohortenstudie bei Patienten mit intestinaler Metaplasie und schwerer Atrophie, bei denen auch nach erfolgreicher H.-pylori-Eradikation weiterhin ein erhöhtes Magenkarzinomrisiko bestehen bleibt [19].

Die kausale Assoziation des gastralen MALT-Lymphoms mit H. pylori ist noch weitaus stärker, als dies für das Magenkarzinom zutrifft. Insofern wäre eine präventive Eradikation grundsätzlich sinnvoll. Indessen erkranken weit unter 1 % aller mit H. pylori Infizierten später an einem MALT-Lymphom. Dies lässt daher eine prophylaktische Eradikation allein aus dieser Indikation unter Kosten-Nutzen- bzw. ökonomischen Aspekten nicht sinnvoll erscheinen.

Offene Fragen

- Neben einer zu etablierenden zukünftigen Vakzinierung zur Primärprophylaxe der H.-pylori-Infektion stellen sich für die Sekundärprävention nachfolgender Erkrankungen folgende Herausforderungen:
- Identifikation der Individuen, die am ehesten von einer H.-pylori-Eradikation profitieren („individualisierte Sekundärprophylaxe“),
- Kosten-Nutzen-Berechnung einer Eradikation für alle potenziellen H.-pylori-assoziierten Folgekrankheiten. Dies könnte durchaus zu einer Neubewertung der Sekundärprophylaxe im Allgemeinen führen.

Literatur

- [1] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64:1353-67.
- [2] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66:6-30.
- [3] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- [4] Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK, et al. Quantifying the population impact of a prophylactic Helicobacter pylori vaccine. *Vaccine*. 2001;20(5-6):879-85.

- [5] Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386(10002):1457-64. doi:10.1016/S0140-6736(15)60310-5.
- [6] Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, et al. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankheit. *Z Gastroenterol*. 2016;54:327-63.
- [7] Fallone CA, Chiba N, Van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151:51-69.
- [8] Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g3174.
- [9] Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:187-94.
- [10] Shiotani A, Uedo N, Iishi H, et al. Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion*. 2008;78:113-9.
- [11] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735-40.
- [12] Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:39-46.
- [13] Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:392-7.
- [14] Kwon YH, Heo J, Lee HS, et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication and age are independent risk factors for recurrent neoplasia after endoscopic resection of early gastric cancer in 283 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:609-18.
- [15] Seo JY, Lee DH, Cho Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:776-80.
- [16] Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:544-47.
- [17] Li WQ, Ma JL, Zhang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(7):dju116.
- [18] Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150:1113-24.
- [19] Shichijo S, Hirata Y, Nikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc*. 2016;84:618-24.

9.5 Barrett-Ösophagus

Joachim Labenz

Der Barrett-Ösophagus ist die einzige bekannte Vorläuferläsion des Barrett-Karzinoms (Adenokarzinom des distalen Ösophagus), einem Malignom mit erheblich zunehmenden Häufigkeiten in den letzten Dekaden (USA: 6-fach; Kapitel 7.5). Insbesondere in Ländern der westlichen Welt ist das Adenokarzinom der Speiseröhre mittlerweile häufiger als das Plattenepithelkarzinom [3].

Die Häufigkeit des Barrett-Ösophagus auf Populationsebene ist nicht bekannt. Sie wird auf 1,6–6,8 % geschätzt [3]. Das Risiko einer Person mit Barrett-Ösophagus ein Karzinom zu entwickeln, ist ca. 30- bis 40-fach höher als das der übrigen Bevölkerung. Es wird aktuell auf der Basis von Populationsstudien auf ca. 0,1–0,33 % pro Jahr geschätzt [1,4]. Das Risiko korreliert mit der Ausdehnung der Barrett-Metaplasie. In ca. 60 % der Fälle ergibt sich aus der Anamnese eine symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), in 40 % der Fälle spielen bei der Entstehung offenbar andere Mechanismen, wie z. B. Adipositas, eine Rolle [1]. Aufgrund dieser epidemiologischen Daten wird der Barrett-Ösophagus und auch das Barrett-Karzinom nach der Montreal-Definition und Klassifikation der GERD bei den strukturellen ösophagealen Syndromen subsummiert.

Trotz dieser Daten ist das Barrett-Karzinom noch im Vergleich zu anderen Neoplasien ein seltenes Malignom. Aufgrund der steigenden Inzidenz ist aber mit einer erheblichen Zunahme zu rechnen. Aus Daten aus den Niederlanden und England wurde kalkuliert, dass im Jahr 2030 einer von 100 Männern an einem Barrett-Karzinom erkrankt [5].

Primärprävention (Vorsorge)

Da der Barrett-Ösophagus eine erworbene präkanzeröse Kondition ist, stellt sich die Frage, ob eine Vorbeugung möglich ist. Risikofaktoren sind genetische Faktoren (Familienanamnese für Barrett-Ösophagus bzw. Barrett-Karzinom), männliches Geschlecht, weiße Hautfarbe, Alter über 50 Jahre, Rauchen, eine GERD, v. a. bei häufigem und insbesondere auch nächtlichem Sodbrennen, eine viszerale (zentrale) Adipositas, Rauchen und ein negativer *Helicobacter-pylori*-Status [6]. Rauchen und Übergewicht können patientenseitig beeinflusst werden. Die Frage, ob die Behandlung einer GERD die Entstehung eines Barrett-Ösophagus verhindert, kann nicht eindeutig beantwortet werden. In der deutschen ProGERD-Studie, die die symptomatische und endoskopische Progression der GERD über fünf Jahre untersuchte, entwickelten insgesamt etwa 6 % der Patienten einen Barrett-Ösophagus unter der hausärztlich dirigierten Behandlung. Bei optimierter Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) scheint dieses Risiko nicht vorhanden zu sein, wie eine Studie, die eine Dauertherapie mit Esomeprazol mit erlaubter Dosisanpassung mit einer Antireflux-Operation über insgesamt fünf Jahre verglich. Wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung eines en-

doskopisch sichtbaren Barrett-Ösophagus war in der ProGERD-Studie der Nachweis einer spezialisierten intestinalen Metaplasie (Umwandlung von Plattenepithel des Ösophagus in Zylinderepithel) im Bereich der endoskopisch unauffälligen Z-Linie [7]. Aus chirurgischen Studien ist – bei kleiner Fallzahl – zu schließen, dass nach einer Antireflux-Operation (Nissen Funduplicatio) die spezialisierte intestinale Metaplasie bei drei von vier Patienten verschwindet und ein Barrett-Ösophagus nicht entsteht.

Ein generelles Screening auf einen Barrett-Ösophagus kann momentan in Ermangelung entsprechender Outcome-Studien, die auch eine Kosten-Nutzen-Berechnung umfassen, nicht empfohlen werden [2]. Bei Personen bzw. Patienten, die zwei oder mehr der oben angeführten Risikofaktoren auf sich vereinen, kann aber als individualmedizinischer Ansatz ein endoskopisches Screening erwogen werden [1,2] (Abb. 9.5).

Die Datenlage zur Karzinomprävention bei Patienten mit Barrett-Ösophagus ist insgesamt kontrovers. Dies spiegelt sich in Leitlinienempfehlungen wider. In einem aktuellen systematischen Review mit Metaanalyse ergab sich ein protektiver Effekt für PPI und Statine [8]. Allerdings basiert diese Analyse nicht auf randomisierten, kon-

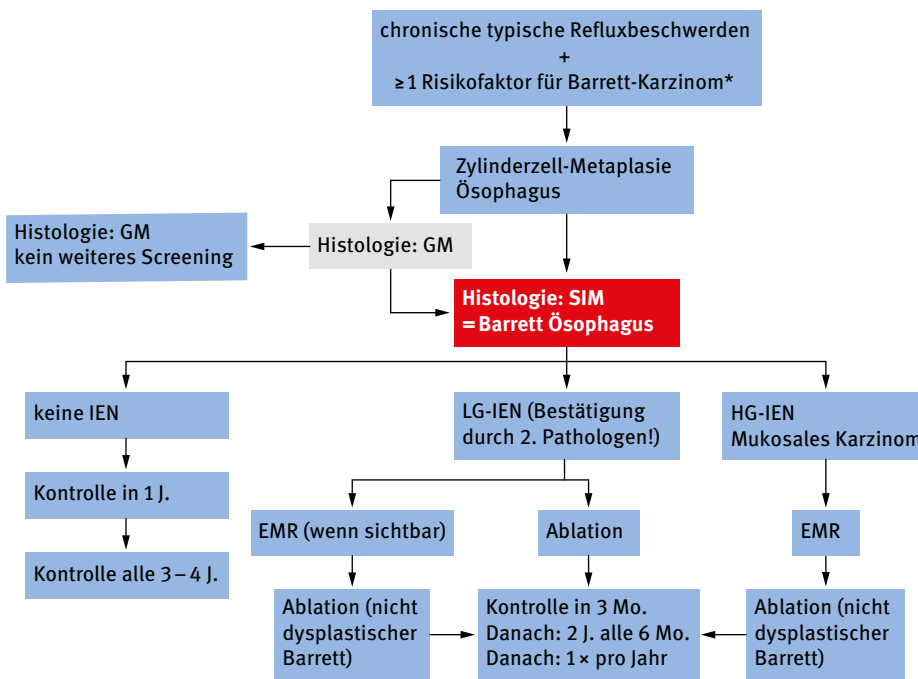


Abb. 9.5: Algorithmus zum Screening, zur Überwachung und zur Therapie des Barrett-Ösophagus (nach [1,2]). *Mann mit weißer Hautfarbe ≥ 50 Jahre, positive Familienanamnese Barrett bzw. Barrett-Karzinom, viszerale (zentrale) Adipositas, Rauchen, Helicobacter pylori negativ. GM: Gastrale Metaplasie; SIM: Spezialisierte Intestinale Metaplasie; IEN: Intraepitheliale Neoplasie (LG: low-grade; HG: high-grade); EMR: Endoskopische Mukosaresektion.

trollierten Studien. Im Jahr 2005 wurde in England und Kanada (1 Zentrum) eine randomisierte, faktorielle Studie begonnen, in der Patienten mit histologisch gesichertem Barrett-Ösophagus mit einem niedrigdosierten (20 mg Esomeprazol) oder einem hochdosierten PPI (2×40 mg Esomeprazol) und ASS 300 mg (in Kanada 325 mg) oder keinem Plättchenaggregationshemmer behandelt wurden [9]. Das primäre Studienziel war ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität, Adenokarzinom oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie im Ösophagus. Dieser Endpunkt wurde bei Patienten, die hochdosiertes Esomeprazol plus ASS erhielten, nach einem medianen Follow-up von 8,9 Jahren signifikant seltener erreicht. Dementsprechend muss man heute die Frage stellen, ob ein Patient mit einem Barrett-Ösophagus eine solche preisgünstige und in dieser Studie bemerkenswert sichere Therapie erhalten sollte. Eine generelle Empfehlung kann sicher noch nicht erfolgen, bei Risikopatienten muss eine präventive Therapie als Einzelfallentscheidung aber erwogen bzw. diskutiert werden. Risikofaktoren für die Karzinomentwicklung sind insbesondere männliches Geschlecht, Rauchen, die Länge des Barrett-Ösophagus und das Vorhandensein intraepithelialer Neoplasien. Hieraus lässt sich ein Risiko-Score entwickeln, der als Entscheidungshilfe zugrunde gelegt werden kann [10]. Auf der Basis von Metaanalysen scheint eine Antireflux-Operation das Karzinomrisiko auf dem Boden eines präoperativ vorhandenen Barrett-Ösophagus nicht zu beeinflussen.

Berücksichtigt man noch andere klinisch stumme Erkrankungen des oberen Verdauungstrakts, wie z. B. Gastritiden mit erhöhtem Karzinomrisiko (Gastritis Typ A und B), so ergeben sich in Modellrechnungen Kosten pro gerettetem Lebensjahr, die durchaus mit anderen präventiven Maßnahmen in der Medizin vergleichbar sind [11]. Es ist allerdings unklar, ob sich diese Modellrechnungen auch auf Deutschland übertragen lassen. Prinzipiell kann ein Barrett-Ösophagus endoskopisch beseitigt werden. Das bevorzugte Verfahren ist eine Radiofrequenzablation. Allerdings ist diese wie auch andere endoskopische Methoden mit einem nicht zu vernachlässigenden Komplikationsrisiko behaftet [1]. Darüber hinaus verbleiben nicht selten unter dem neu entstehenden Plattenepithel Residuen der Barrett-Schleimhaut, die der Beurteilung einer neoplastischen Progression nicht mehr zugänglich sind. Aufgrund des insgesamt geringen individuellen Karzinomrisikos ist nicht davon auszugehen, dass eine Ablation des nicht dysplastischen Barrett-Epithels Einzug in die Routine halten wird.

Sekundärprävention (Früherkennung)

In der deutschen Leitlinie wird empfohlen, bei der Erstdiagnose eines Barrett-Ösophagus innerhalb eines Jahres eine endoskopisch-biopsische Kontrolle vorzunehmen (Abb. 9.5). Dies trägt der Beobachtung Rechnung, dass nicht selten (frühe) Karzinome bei der Erstendoskopie übersehen werden [1]. Die Endoskopie des Barrett-Ösophagus stellt eine besondere Herausforderung dar, da die Region aufgrund der Bewegungsunruhe und oftmals diskreter Veränderungen schwierig zu beurteilen ist. Es wird eine Endoskopie mit HD-Technologie in allgemeiner Sedierung nach Säuberung des Öso-

phagus sowohl in pro- als auch in retrograder Sicht unter Einsatz von Techniken zur verbesserten Neoplasie-Demaskierung (z. B. Chromoendoskopie) empfohlen [2]. Bei endoskopisch unverändertem Befund nach einem Jahr können unter Abwägung individueller Risikofaktoren Kontrollen alle drei bis vier Jahre erfolgen. Diese vorsichtige Empfehlung begründet sich auf bisher fehlendem Nachweis einer Senkung der Mortalität und einer entsprechenden Kosten-Nutzen-Analyse, auch wenn Kohortenstudien gezeigt haben, dass Karzinome, die im Rahmen der Überwachung festgestellt werden, ein signifikant früheres Tumorstadium aufweisen, oftmals einer endoskopischen Therapie zugänglich sind und eine deutlich bessere Prognose quoad vitam haben. Dem entgegen steht der hohe Überwachungsaufwand. Insbesondere bei Barrett-Segmenten < 3 cm müssten auf der Basis bisheriger Schätzungen und Daten Tausende von Patienten überwacht werden, um ein Barrett-Karzinom zu entdecken [12].

Histologische Vorläufer des Barrett-Karzinoms sind die niedriggradige und die hochgradige intraepitheliale Neoplasie. Bei endoskopischem bzw. histologischem Nachweis wird die Abtragung mittels endoskopischer Mukosaresektion (EMR) empfohlen, gefolgt von einer Ablation des residualen nicht-dysplastischen Barrett-Ösophagus aufgrund des inakzeptabel hohen Rezidivrisikos (Zweischrittverfahren) [13]. Offen ist aktuell die Empfehlung für Patienten mit intraepithelialer Neoplasie – zu meist niedriggradig – in der Zufallsbiopsie, die sich nicht lokalisieren lässt. Bei Bestätigung durch Referenzpathologie und wiederholte Biopsie ist das Progressionsrisiko so groß, dass eine Ablation befürwortet wird.

Offene Fragen

- Häufigkeit des Barrett-Ösophagus in der deutschen Bevölkerung unbekannt.
- Identifizierung von Risikopatienten für den Barrett-Ösophagus bzw. das Barrett-Karzinom.
- Verhinderung der Entstehung eines Barrett-Ösophagus.
- Präventionsstrategien zur Senkung des Karzinomrisikos bei Barrett-Ösophagus.
- Optimierte Selektionskriterien für eine Überwachung des Barrett-Ösophagus.
- Vergleichende Evaluation von Ablationsverfahren für den nicht dysplastischen Barrett-Ösophagus.

Literatur

- [1] Labenz J. Barrett's esophagus. Internist. 2016;57:1079-92.
- [2] Weusten B, Bisschops R, Caron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. Endoscopy. 2017;49:191-8.
- [3] Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology. 2018;154(2):390-405.
- [4] Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. Gut. 2012;61:970-6.

- [5] Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1247-55.
- [6] Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, diagnosis, and management of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2015;149:302-17.
- [7] Leodolter A, Nocon M, Vieth M, et al. Progression of specialized intestinal metaplasia at the cardia to macroscopically evident Barrett's esophagus: an entity of concern in the ProGERD study. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:1429-35.
- [8] Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1046-55.
- [9] Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018;392:400-8.
- [10] Parasa S, Vennalaganti S, Gaddam S, et al. Development and validation of a model to determine risk of progression of Barrett's esophagus to neoplasia. *Gastroenterology.* 2018;154:1282-9.
- [11] Gupta N, Bansal A, Wani SB, et al. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: a cost-utility analysis. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:610-24.
- [12] Pohl H, Pecho O, Arash H, et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut.* 2016;65:196-201.
- [13] Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut.* 2016;65(4):555-62.

9.6 Früherkennung von viralen und nicht-viralen Leberkrankheiten

Marc Nguyen-Tat

Die gemeinsame Endstrecke aller chronischen Lebererkrankungen ist die Entwicklung einer Leberfibrose, die bis zur Leberzirrhose voranschreiten kann. Fortgeschrittene Leberfibrose und Leberzirrhose sind mit schweren Komplikationen, wie dem Auftreten einer portalen Hypertension mit Aszites, Varizenbildung und hepatischer Enzephalopathie, assoziiert und haben Bedeutung als Präkanzerosen für die Entstehung eines HCC. Selbst in Ländern mit hochentwickeltem Gesundheitssystem wird die Diagnose einer Leberzirrhose in bis zu 75 % der Fälle erst mit dem Auftreten dieser Komplikationen gestellt, zumeist weil die zugrundeliegende chronische Lebererkrankung nicht bekannt war bzw. nicht ausreichend Beachtung fand [1].

Eine Früherkennung von chronischen Lebererkrankungen hätte aufgrund der in der Regel jahrzehntelangen Latenz bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose damit ein hohes präventives Potenzial, zumal alle relevanten viralen und nicht-viralen Grundkrankungen therapeutisch beeinflusst werden können.

Virale Lebererkrankungen

Chronische Hepatitis B- (cHBV) und Hepatitis C-Infektionen (cHCV) tragen ein relevantes Risiko für die Entwicklung von Leberzirrhose und/oder eines HCC in sich. Im globalen Vergleich der Prävalenz beider Virusinfektionen gehört Deutschland mit jeweils ca. 0,3 % zu den Niedrigprävalenzländern [2,3]. Allerdings haben die starken Migrationsbewegungen seit 2015 aus Ländern mit höherer HBsAg-Prävalenz zuletzt zu einem Anstieg der beim RKI gemeldeten HBV-Infektionen geführt, zudem ist mit einer relevanten Dunkelziffer an nicht-diagnostizierten Erkrankungen zu rechnen. In einer großen deutschen Screening-Studie wussten 85 % der HBsAg-Träger sowie 65 % der anti-HCV-Träger nicht von ihrer Infektion [4]. Die Bundesregierung hat sich zum Ziel gesetzt, die Infektionsraten durch sexuell übertragbare Erkrankungen, insbesondere HIV, HBV und HCV bis 2030 deutlich einzudämmen [5].

Chronische Hepatitis-B-Infektion: Betreffend der cHBV hat die HBV-Schutzimpfung eine echte primärpräventive Wirkung. Bei etwa 23 % der Allgemeinbevölkerung besteht eine impfinduzierte Immunität gegen HBV, diese Rate ist mit Einführung einer generellen HBV-Schutzimpfung im Säuglingsalter 1995 bei den unter 30-Jährigen inzwischen auf 60–70 % gestiegen, damit besteht allerdings immer noch eine relevante Impflücke [6]. Aufgrund der niedrigen Prävalenz ist in Deutschland kein populationsweites HBV-Screening etabliert. Die in Überarbeitung befindliche DGVS-S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion empfiehlt eine HBV-Diagnostik bei Risikokollektiven, wie Personen mit erhöhten Leberwerten, mit Migrationshintergrund aus HBsAg-Hochprävalenzregionen, Familien-/Haushaltsangehörigen von HBV-Infizierten, medizinischem Personal, sexuellem Risikoverhalten wie Homosexualität und Promiskuität, Transplantatempfängern, Schwangeren sowie Patienten vor einer immunsuppressiven Therapie oder Chemotherapie [7].

Eine im Jahr 2017 publizierte WHO-Leitlinie empfiehlt ebenfalls die HBV-Testung bei Risikopopulationen sowie allen Blutspendern, ein Screening der Allgemeinbevölkerung wird erst ab einer Prävalenz von 2 % als sinnvoll erachtet [8]. Als Testparameter sollte der HBsAg-Nachweis verwendet werden. Festzuhalten ist, dass es sich hierbei ausschließlich um Empfehlungen handelt, ein generelles HBV-Screening mit gesicherter Kostenübernahme ist in Deutschland einzig für Schwangere etabliert, obwohl ein solches Screening auch in den übrigen o. g. relevanten Risikopopulationen kosteneffektiv zu sein scheint [9].

Chronische Hepatitis-C-Infektion: Die Früherkennung einer cHCV-Infektion durch ein Screening auf anti-HCV hat mit der Entwicklung der hochwirksamen DAA-Therapien in den letzten Jahren neue Beachtung erfahren. Bisher existieren auch diesbezüglich ausschließlich Empfehlungen von Fachgesellschaften. Die aktuelle DGVS-S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus-Infektion“ empfiehlt ein HCV-Screening bei Personen mit erhöhten Leberwerten sowie Risikopopulationen wie aktiven und ehemaligen i.v./nasalen Drogenkonsumenten, Haftinsassen, Personen mit sexuellem Risikoverhalten oder Tätowierungen, Dia-

lysepatienten, Transplantatempfängern und Blut-/Organspendern [10]. Das IQWiG stellte 2018 in einer Kosten-Nutzen-Bewertung fest, dass sich derzeit mangels aussagekräftiger Evidenz keine Aussage zum Nutzen oder Schaden eines populationsweiten anti-HCV-Screenings von asymptomatischen Erwachsenen machen lässt. Die abschließende Bewertung durch den GBA steht aus.

Nicht-virale Lebererkrankungen

Nicht-infektiöse Lebererkrankungen, insbesondere die mit dem metabolischen Syndrom assoziierte NAFLD/NASH werden in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung zunehmen. Westliche Ernährungs- und Lebensgewohnheiten haben weltweit zu stark ansteigenden Adipositasraten geführt, einer aktuellen Studie zufolge sind weltweit über 600 Mio. Erwachsene und ca. 108 Mio. Kinder adipös [11]. Die leberschädigende Wirkung eines zu hohen Alkoholkonsums ist hinreichend bekannt. Deutschland liegt beim Pro-Kopf-Alkoholkonsum mit 11,4 l reinem Alkohol pro Jahr unter 194 WHO-Mitgliedern mit Platz 23 im Hochkonsumbereich [12].

NAFLD/NASH: Mit einer Prävalenz um 30 % ist die NAFLD in Deutschland eine Volkskrankheit. Aufgrund hoher direkter und indirekter Kosten sowie in Ermangelung einer effektiven medikamentösen Behandlung und schlüssiger Kosten-Nutzen-Bewertungen wird ein populationsweites Screening dennoch derzeit nicht empfohlen. Demgegenüber zu stellen sind die enormen NAFLD-assoziierten Krankheitskosten, die für Deutschland, Frankreich, Italien und UK zusammengenommen auf ca. 35 Mrd. Euro jährlich geschätzt werden [13]. Zahlreiche Substanzen zur Behandlung einer NASH sind in Entwicklung, sodass mit Zulassung wirksamer Therapien die Diskussion um ein NASH-Screening weiter an Relevanz gewinnen wird. Aufgrund der prognostischen Bedeutung sollten aber heute schon Patienten mit dem höchsten Risiko für eine NASH-assoziierte Leberfibrose, z. B. einem Typ-2-Diabetes oder einem metabolischen Syndrom auf erhöhte Leberwerte sowie lebersonographisch gescreent werden [14]. Auch hierbei handelt es sich allerdings nur um eine Leitlinienempfehlung, in der deutschen Regelversorgung ist kein entsprechendes Screening etabliert.

Das größte präventive Potenzial hat die Primärprävention mit dem Ziel, die Typ-2-Diabetes- sowie Adipositas-Prävalenz insgesamt zu senken. Mit der Verabschiedung des Nationalen Aktionsplans IN FORM hat die Bundesregierung sich das Ziel gesetzt, Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten von Erwachsenen und insbesondere Kindern und Jugendlichen positiv zu beeinflussen. Ein besonderer Fokus muss dabei auf Projekten und Interventionen in Kitas und Schulen liegen, um die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen wirksam einzudämmen.

Alkoholische Lebererkrankung: Weltweit sind jährlich fast 500.000 Todesfälle auf eine alkoholische Leberzirrhose zurückzuführen, in Deutschland sterben jedes Jahr 9.000 Menschen an dieser Erkrankung [15,16]. Prinzipiell wären alle diese Todesfälle vermeidbar. Prävention ist in der Praxis aufgrund der gesellschaftlichen und kulturel-

len Akzeptanz von (zu) hohem Alkoholkonsum allerdings schwierig. Sinnvolle Interventionen sind in einer von der WHO verabschiedeten globalen Strategie zur Reduktion von schädlichem Alkoholkonsum festgehalten und umfassen eine Veränderung der öffentlichen Wahrnehmung, eine Einschränkung von Verfügbarkeit und Bewerben von Alkohol, eine Beeinflussung der Verkaufspreise durch höhere Besteuerung sowie die Beeinflussung von Risikoverhalten wie Fahren unter Alkoholeinfluss [17].

Ausdrücklich gefördert werden sollen Initiativen zu Screening und zur Alkohol-Kurzintervention im hausärztlichen Bereich. Die S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ empfiehlt ebenfalls ein Screening auf übermäßigen Alkoholkonsum in allen Settings, in denen proaktiv auf Patienten zugegangen wird, zum Beispiel im Rahmen von Gesundheits-Check-Up-Untersuchungen [18]. Hierzu sollen validierte (Kurz-)Fragebögen wie der AUDIT(-C) genutzt werden. Trotz der hohen Relevanz und dieser eindeutigen Empfehlungen ist ein entsprechendes Screening in Deutschland weder etabliert noch werden entsprechende Kosten erstattet. Zudem ist die Verfügbarkeit von alkoholischen Getränken im internationalen Vergleich in Deutschland weiter hoch. Die Nationale Strategie zur Drogen- und Suchtpolitik setzt eher auf Verhältnis- und Verhaltensprävention durch Aufklärungskampagnen, damit besteht insbesondere bei unpopulären aber wirksamen Maßnahmen, wie der Besteuerung, Werbeverböten und anderen gesetzlichen Maßnahmen zur Verringerung des Alkoholkonsums, erheblicher Nachholbedarf [19].

Leberfibrose-/Leberzirrhose-Früherkennung

Die gemeinsame Endstrecke aller o. g. chronischen Lebererkrankungen ist die Entwicklung einer potenziell bis zur Leberzirrhose voranschreitenden Leberfibrose. Die Leberzirrhose und ihre Komplikationen einschließlich des HCC ist verantwortlich für > 80 % der leberassoziierten Mortalität in Deutschland. Eine Früherkennungsmaßnahme, die auf die Detektion einer relevanten Leberfibrose bzw. einer Leberzirrhose abzielt, ist damit konzeptionell attraktiv. Bisher existiert allerdings kein allgemein akzeptierter Screening-Algorithmus auf Leberfibrose/Leberzirrhose. Vorgeschlagene Ansätze umfassen ein Screening auf Leberwerterhöhungen, die Verwendung von nicht-invasiven Fibrose-Biomarkern und Risikoscores sowie den Einsatz der transienten Elastographie. In Deutschland ist die Aufnahme der Transaminasen in die sog. Gesundheitsuntersuchung („Check-Up 35“) immer wieder Gegenstand der Diskussion, bisher fehlt hierfür allerdings die wissenschaftliche Evidenz. Der Check-Up 35 wird jährlich bei etwa 14 Millionen Erwachsenen durchgeführt, zumeist in Kombination mit dem Hautkrebs-Screening, und wird künftig allen Erwachsenen ab 18 Jahren angeboten [20]. Aufgrund der bisher fehlenden Evidenz wird ein Screening auf Leberwerte aber auch künftig zunächst nicht Bestandteil der Gesundheitsuntersuchung sein. Aktuell laufende Untersuchungen wie die SEAL-Studie, die aus Mitteln des G-BA-Innovationsfonds gefördert wird, sollen in den kommenden Jahren dazu beitragen, die Effektivität sowie den Kosten-Nutzen eines generalisierten Transaminasen-Screenings weiter zu klären.

Literatur

- [1] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51:1675-82.
- [2] Robert Koch Institut. Hepatitis C im Jahr 2015. *EpiBull*. 2016;29:255-68.
- [3] Robert Koch Institut. Virushepatitis B und D im Jahr 2016. *EpiBull*. 2017;31:297-314.
- [4] Wolfram I, Petroff D, Bätz O, et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol*. 2015;62:1256-64.
- [5] Bundesministerium für Gesundheit. Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. BIS 2023 – Bedarfsorientiert, Integriert, Sektorübergreifend. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Strategie_BIS_2030_HIV_HEP_STI.pdf. Zugriff: 02.03.2018.
- [6] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2013;56:707-15.
- [7] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol*. 2011;49:871-930.
- [8] WHO. Guidelines on Hepatitis B and C testing. Geneva: WHO; 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>. Zugriff: 15.02.2019.
- [9] Hahné SJ, Veldhuijzen IK, Wiessing L, et al. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis*. 2013;13:181.
- [10] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol*. 2018;56:756-838.
- [11] Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27.
- [12] WHO. World Health Statistics 2017: monitoring health for the SDGs. Geneva: WHO; 2017.
- [13] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64:1577-86.
- [14] EASL–EASD–EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-40.
- [15] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik 2015. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>. Zugriff: 02.03.2018.
- [16] Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*. 2013;59:160-8.
- [17] WHO. The WHO global strategy to reduce the harmful use of alcohol. http://www.who.int/substance_abuse/activities/gsrhwa/en/. Zugriff: 02.03.2018.
- [18] Mann K, Batra A, Hoch E, et al. S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen.“ *Sucht*. 2017;63:7-23.
- [19] Robert Koch Institut. Gesundheit in Deutschland 2015. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld_node.html. Zugriff: 15.02.2019.
- [20] Ärzte Zeitung online, 30.07.2018. http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/berufspolitik/?sid=968796. Zugriff: 15.02.2019.

9.7 Leberkrebsvorsorge

Marcus-A. Wörns

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit die fünfthäufigste Tumorerkrankung sowie die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache [1]. Männer sind deutlich häufiger betroffen, die Fünf-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) aller Patienten liegt bei lediglich 15 %. Die Leberzirrhose stellt den bedeutendsten Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs dar (häufigste Todesursache bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, jährliches Risiko je nach Ätiologie 1–8 %).

Der häufigste maligne primäre Lebertumor (nach dem Cholangiokarzinom) kann jedoch auch in einer nicht-zirrhatischen Leber entstehen, insbesondere bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion, nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) bzw. Fettleberhepatitis (NASH) oder Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion mit fortgeschrittener Leberfibrose [2]. Die beiden letztgenannten Krankheitsbilder (NASH und HCV) tragen dazu bei, dass die HCC-Inzidenz auch in der westlichen Welt weiter steigend ist. Die Tatsache, dass das HCC in der Regel auf dem Boden einer chronisch-entzündlichen Lebererkrankung entsteht, unterstreicht die immense Bedeutung der Primär- und Sekundärprävention in diesem Bereich.

Primärprävention

Eine Hepatitis-B-Impfung verhindert wirkungsvoll die HBV-Infektion und reduziert die HCC-Inzidenz im Sinne der Primärprävention, vor allem auch in den Endemiegebieten (Südostasien, Subsahara). Entsprechend soll in Deutschland die Hepatitis-B-Impfung gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch Institut (STIKO) durchgeführt werden [3]. Da ein regelmäßiger Alkoholkonsum den Verlauf chronischer Lebererkrankungen verschlechtert und die HCC-Inzidenz erhöht, sollte zudem bei allen chronischen Lebererkrankungen eine strikte Alkoholkarenz eingehalten werden.

Sekundärprävention

Allgemein soll eine konsequente Behandlung chronischer Lebererkrankungen erfolgen, um deren Progression (zur Zirrhose) und damit die HCC-Entstehung zu verhindern. Patienten mit chronischer HBV-, HBV/HDV- und HCV-Infektion sollen gemäß den aktuellen S3-Leitlinien der DGVS behandelt werden [3]. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der NAFLD/NASH ist bislang nicht etabliert, jedoch kann durch Lebensstilmodifikation (vor allem Gewichtsreduktion) die Progression einer NASH verhindert werden. Ebenso reduziert eine Behandlung mit Metformin bei Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus das HCC-Risiko [3].

Früherkennung durch Überwachung (Surveillance)

Infolge später Diagnose (keine spezifischen Symptome im Frühstadium) und fortgeschrittener Lebererkrankung ist nur für ca. 30 % der Patienten in der westlichen Welt ein potenziell kurativer Therapieansatz wie eine lokale Ablation, chirurgische Resektion oder Lebertransplantation möglich. Die 5-JÜR liegt bei lediglich 0–10 %, wenn das HCC erst nach Auftreten von Symptomen diagnostiziert wird. Im Gegensatz dazu lässt sich bei Patienten mit einer HCC-Diagnose, die im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung durch konsequente Überwachung (Surveillance) gestellt wird, eine 5-JÜR von über 50 % erreichen [3].

Gemäß der S3-Leitlinie der DGVS zur Diagnostik und Therapie des HCCs sollte daher allen Patienten mit Leberzirrhose (die Kosteneffektivität der Früherkennung ist bei Patienten mit Zirrhose ab einer jährlichen Inzidenz von 1,5 % gegeben), Patienten mit chronischer Hepatitis B und NASH eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können [3]. Diese Empfehlungen gelten nach europäischer Leitlinie auch für nicht-zirrotische Patienten unter NUC-Therapie (HBV-DNA vollständig supprimiert) und einem intermediate oder high-risk-PAGE-B-Score (berechnet aus Blutplättchen, Alter und Geschlecht) [4]. Die europäische Leitlinie empfiehlt darüber hinaus auch eine Früherkennungsuntersuchung bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose im Allgemeinen, allerdings nach individueller Risikoabwägung [4]. Dies gilt nach erfolgreicher HCV-Therapie und langanhaltendem virologischem Therapieansprechen (SVR) auch für Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose/-zirrhose, da infolge der nicht-abschätzbaren Fibroseregression und Persistenz von Ko-Risikofaktoren (z. B. Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus) das HCC-Risiko durch eine antivirale Therapie zwar gesenkt, aber nicht vollständig eliminiert wird. Aktuell muss allgemein empfohlen werden: Wer sich einmal für eine HCC-Surveillance qualifiziert hat, sollte lebenslang überwacht werden [4,5].

Im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung soll bei den oben erwähnten Patientengruppen alle sechs Monate (Tumorverdoppelungszeit 140–200 Tage) eine konventionelle Sonographie der Leber durchgeführt werden [3,4,6], wobei diese als qualitätsgesicherte Untersuchung erfolgen sollte [3]. Wird hierbei ein Herdbefund detektiert, wird eine dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung (Computertomographie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT] oder Kontrastmittel-Sonographie [CEUS]) empfohlen. Je nach Verhalten in den dynamischen Kontrastmittelphasen (arterielles wash-in, portal-venöses wash-out) kann die Diagnose – HCC – bei Patienten mit Leberzirrhose bereits bildgebend gesichert werden [3]. Bei nicht eindeutigem Kontrastmittelverhalten bedarf es je nach Größe des Herdes einer alternativen Bildgebung, einer Verlaufskontrolle bzw. einer Biopsie zur weiteren Abklärung. Bei einer suspekten Läsion in einer nicht-zirrotischen Leber muss immer eine Biopsie erfolgen. Ergänzt werden kann die halbjährliche Sonographie durch eine Bestimmung des Tumormarkers α -Fetoprotein (AFP) [3,6]. Insbesondere kontinuierlich ansteigende Werte sollten eine weiterführende Schnittbilddiagnostik nach sich ziehen.

Offene Fragen

- Konsequente Untersuchung auf anti-HCV und HBsAg bei erhöhten Leberwerten.
- Therapie aller Patienten mit chronischen Lebererkrankungen nach Leitlinien mit dem Ziel, die Progression zur Leberzirrhose zu verhindern und damit die HCC Inzidenz zu senken.
- Bessere Aufklärung über Risikofaktoren (Übergewicht/Adipositas und Diabetes mellitus) in Bezug auf die Entstehung/Progression einer NASH.
- Frühere Identifikation von Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (vor dem Auftreten von klinischen Dekompensationszeichen, wie Aszites, Ösophagusvarizenblutung oder hepatischer Enzephalopathie) und damit früherer Beginn einer HCC-Surveillance.
- Konsequente Durchführung der HCC-Surveillance (Sonographie alle sechs Monate, AFP fakultativ) bei allen Risikogruppen.

Literatur

- [1] Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol.* 2017;3:1683-91.
- [2] Czauderna C, Marquardt JU, Galle PR, Wörns MA. Hepatocellular carcinoma. *Internist.* 2017;58:469-79.
- [3] Greten TF, Malek NP, Schmidt S, et al. Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol.* 2013;51:1269-326.
- [4] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236.
- [5] Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. American Gastroenterological Association Institute clinical practice update – expert review: care of patients who have achieved a sustained virologic response after antiviral therapy for chronic Hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2017; 152(6):1578-87.
- [6] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67:358-80.

9.8 Früherkennung von benignen und malignen Pankreaserkrankungen

Markus M. Lerch, Julia Mayerle

Primäre Prävention

Prävention spielt für die Prognose von Pankreaserkrankungen eine wesentliche Rolle. So werden etwa 31 % der akuten Pankreatitiden durch Gallensteine verursacht und 22 % durch einen übermäßigen Alkoholgenuss. 24 % aller Patienten, die an einer akuten Pankreatitis erkrankt sind, entwickeln eine chronische Pankreatitis und als unabhängige Risikofaktoren konnten lediglich der Schweregrad der akuten Pankreatitis und ein fortgesetzter Nikotinabusus identifiziert werden [1]. Leider sind Lifestyle-Interventionen bisher nur sehr eingeschränkt erfolgreich [2]. Für die akute Pankreatitis und die chronische Pankreatitis ist also nicht die Früherkennung, sondern die primäre Prävention relevant, um die individuellen Krankheitsfolgen und die sozio-ökonomischen Folgen positiv zu beeinflussen (Kapitel 5.6).

Sekundäre Prävention

Früherkennung (Screening) und Überwachung (Surveillance) sind geeignete Verfahren, um die bevölkerungsbezogene Morbidität und Mortalität zu senken. Dabei muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die Möglichkeit der Früherkennung nicht nur von der Sensitivität und Spezifität der zur Verfügung stehenden Untersuchungsverfahren abhängig ist, sondern vor allem auch von der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung. Maßnahmen zur Früherkennung eines Pankreaskarzinoms, trotz der extrem schlechten Prognose der Erkrankung, sind bevölkerungsweit bei einer Inzidenz von 0,05 % weder nützlich noch kosteneffizient.

Anders ist dies in Risikokohorten für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms mit einer Inzidenz des Pankreaskarzinoms von mindestens 0,7 %. Die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms ist bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis > 0,7 %, ebenso bei Patienten mit einem neu aufgetretenem Diabetes mellitus über dem Alter von 50 Jahren sowie bei Patienten mit einem familiären Risiko für ein Pankreaskarzinom über dem Alter von 45 Jahren. Biomathematische Modelle zur Risikovorhersage wie das END-PAC-Modell können helfen, Risikokohorten zu identifizieren [3]. Screening auf ein resektables Pankreaskarzinom in der Gruppe der neudiagnostizierten Diabetiker würde die Diagnoserate um 50 % steigern und so nach Einschätzung der WHO die Mortalität um 30–40 % senken.

Das hohe Risiko für ein Pankreaskarzinom in der Gruppe der Patienten mit einer hereditären Pankreatitis (kumulatives Risiko 39 %), einem Peutz-Jeghers-Syndrom (kumulatives Risiko 11–36 %) oder einem „familiären atypischen Mole Melanoma“ (FAMM-PC, kumulatives Risiko 17 %) indiziert eine Überwachung der Patienten, auch

wenn zum aktuellen Zeitpunkt hierfür außerhalb von Studien keine etablierten Algorithmen zur Verfügung stehen.

Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom – ein Kontinuum

Die chronische Pankreatitis ist ein Prämalignom. Das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, ist zwei Jahre nach Diagnosestellung einer chronischen Pankreatitis auf das 16,6-fache erhöht [4]. In einer Kohortenstudie an 1.656 Patienten wurde die SIR (standardized incidence ratio) mit 20,2, bei Rauchern mit chronischer Pankreatitis mit 145,8 angegeben [5]. Patienten mit einer hereditären Pankreatitis haben ein kumulatives Lebenszeitrisiko für ein Pankreaskarzinom von 39 % [6,7].

Experimentelle Daten schlagen vor, dass eine anti-inflammatorische Therapie z. B. mit Sulindac/Cox2-Inhibition die Seneszenz begünstigen und die Karzinomentstehung reduzieren. Ebenso kann die Gabe von Metformin die Karzinomentstehung bei chronischer Pankreatitis senken [8]. Randomisierte Studien und somit Therapieempfehlungen mit hohem Evidenzlevel stehen aktuell nicht zur Verfügung.

Die Diagnose eines Pankreaskarzinoms vor dem Hintergrund einer chronischen Pankreatitis stellt den Kliniker vor eine große Herausforderung. Die Diagnosestellung gelingt unter Zuhilfenahme aller aktuell verfügbaren diagnostischen Mittel nur in 67 % der Fälle. Mit dem Ziel der Etablierung einer Überwachungsstrategie wurde ein Metaboliten-Panel entwickelt, das bestehend aus neun Metaboliten (Gesamtheit aller kleinen Moleküle in einer biologischen Probe, kleiner als <1,5kDa, wie Glykolipide, Polysaccharide, kurze Peptide [< 14 Aminosäuren und kleine Oligonukleotide]) und CA19-9 mit einem negativen prädiktiven Wert von 99,8 % ein Pankreaskarzinom bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ausschließen kann (AUC in resektablen Stadien 0,94 [9]). Die Entwicklung des Assays zur Marktreife sowie die Rekrutierung weiterer Risikogruppen wird zurzeit durch das BMBF im Rahmen einer multizentrischen Studie gefördert (META-PAC, MxPancreas-Score).

Zystische Läsionen der Bauchspeicheldrüse

Die populationsbasierte Prävalenz einer zystischen Pankreasraumforderung (> 2 mm) detektiert im MRT wird mit 48 % angegeben, die Inzidenz liegt bei 2,5 %, wobei durchschnittlich 3,4 Zysten pro Proband detektiert werden [10]. Der diagnostische und therapeutische Aufwand bedingt durch den häufigen „Zufallsbefund“ einer zystischen Raumforderung im Pankreas ist immens.

Der Umgang mit zystischen Veränderungen des Pankreas ist ein altes Problem. Eugene Opie hat Anfang des 20. Jahrhunderts erstmals echte Pankreaszysten, die von einem Epithel ausgekleidet werden, von Pseudozysten unterschieden, die von einer Wand aus Kollagen und Granulationsgewebe umgeben sind. Die Differenzialdiagnose der zystischen Läsionen ist vielfältig und umfasst das muzinöse Zystadenom (10 %), die intraduktal-papillär-muzinösen Läsionen (20 %), das muzinöse Zystadenokarzinom (1 %), die kongenitale Zyste (5 %), das seröse Zystadenom mit 30 % und die Pan-

kreaspseudozyste mit mindestens 40 %. Die beiden erstgenannten Läsionen haben ein malignes Potenzial und erfordern deshalb die Früherkennung und Überwachung der Läsion, jedoch sind mehr als zwei Drittel der Läsionen gutartige dysontogenetische Zysten oder Pankreaspseudozysten.

Die Diagnose einer zystischen Läsion des Pankreas erfolgt meist bildgebend. Das MRT ist häufig die Bildgebungsmethode der Wahl. Zur Diskriminierung zwischen einer akuten Flüssigkeitsansammlung, einem Pankreasabszess, einer akuten Pankreaspseudozyste oder eines zystischen Tumors hat die Endosonographie (EUS) die höchste Sensitivität (93–100 %) und Spezifität (92–98 %). Die diagnostische Punktion einer zystischen Läsion mittels EUS hilft bei der Unterscheidung zwischen Prämalignom, Malignom und Pseudozysten. Wenn eine zystische Läsion punktiert wird, sollte in der Zystenflüssigkeit die Amylase oder Lipase, das CEA, die Viskosität und der Muzingehalt bestimmt werden. Hilfreich und immer anzustreben ist eine Zytologie.

Ergibt die EUS-gestützte Punktion der Läsion ein CEA > 400 ng/ml, eine variable erhöhte oder normale Amylase, eine hohe Viskosität, Muzin und epitheliale Zellen, so muss primär von einer muzinösen Läsion ausgegangen werden. Es handelt sich dann, wenn kein Ganganschluss nachweisbar ist, um eine muzinös-zystische Neoplasie (MCN), die gehäuft bei Frauen im Alter von 30 bis 50 Jahren auftritt, meist im Pankreasschwanz lokalisiert ist und bildgebend wandständige Knoten aufweist. Typisch ist das sog. Eggshell-Muster. Bei nicht invasivem Wachstum ist die Prognose nach der Operation gut. Wird jedoch ein invasives Wachstum nachgewiesen, so beträgt das mittlere Überleben 45 Monate.

Das Zystenpunktat einer MCN unterscheidet sich nicht von einer intraduktal papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN). Die IPMN ist als präkanzeröse Läsion zu werten. Das maligne Potenzial hängt von der Lokalisation (Hauptgang oder Seitengang) und der Größe der Läsion sowie den soliden Anteilen ab. Läsionen, die im MRT oder EUS < 1 cm sind und von einem Seitengang ausgehen, können nach den Leitlinien [11] nach 1–2 Jahren bildgebend kontrolliert werden. Seitengängläsionen, die zwischen 2 und 3 cm groß sind und keine soliden Anteile aufweisen, sollten nach zwölf Monaten erneut kontrolliert werden. Hingegen müssen Läsionen, die > 3 cm sind, wandständige Knötchen oder eine Zytologie mit höhergradigen Dysplasien aufweisen, reseziert werden.

Die IPMN kann multifokal auftreten und verhält sich in diesem Fall nicht aggressiver. Eine IPMN, die vom Hauptgang ausgeht, sollte immer reseziert werden, da sich in 52–92 % der Fälle in einem Zeitraum von acht Jahren ein Karzinom aus dieser Läsion entwickelt. Für Läsionen des Seitengangs gilt dies in 6–46 % der Fälle. IMPNs sind eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte, sie sind meist im Pankreaskopf lokalisiert und in 24 % der Fälle geht der Diagnose eine akute Pankreatitis voraus.

Das seröse Zystadenom wird in 30 % der zystischen Läsionen ohne Anamnese für eine Pankreatitis diagnostiziert. Es tritt mit einem Verhältnis von 1:3,5 häufiger bei Frauen auf und das mittlere Alter bei Diagnosestellung ist 65 Jahre. Die Läsion liegt in drei Viertel der Fälle im Pankreaskorpus und -schwanz. Der überwiegende Teil der

Läsionen ist größer als 4 cm. Das Wachstumsverhalten ist benigne und der Tumor wächst im Schnitt 1 mm pro Jahr. Seit 1978 wurden weniger als 25 Fälle beschrieben, die maligne entartet sind. Das Zystenpunktat ist negativ für Muzin, CEA und Amylase. Es findet sich ein glykogenreiches Epithel in der Zytologie.

Um Empfehlungen zur Früherkennung und Überwachung abgeben zu können, muss primär das Risiko der malignen Entartung definiert werden. Hierbei muss vor allem die Population definiert werden, in der die zystische Raumforderung diagnostiziert wird. So hat zum Beispiel die Detektion einer zystischen Läsion bei einem Patienten mit einem familiären Risiko für ein Pankreaskarzinom eine andere Bedeutung z. B. als Indikatorläsion für eine Pankreaskarzinom als bei einem Patienten ohne familiäre Belastung.

Aus populationsbasierter Sicht ist anzumerken, dass zufällig entdeckte, asymptomatische zystische Läsionen unterhalb einer Größe von 1 cm im Fünf-Jahres-follow-up kein relevantes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms darstellen und eine Überwachung nicht notwendig ist [9]. Die in den revidierten Fukuoka-Kriterien verabschiedeten Kriterien zur Risikoeinschätzung einer zystischen Läsion sind auch für den europäischen Patienten anwendbar [12]. Das Risiko einer Seitengang-IPMN liegt über einen Zeitraum von zehn Jahren bei 8 % wobei Zysten, die über einen Zeitraum von fünf Jahren < 1,5 cm bleiben ein vernachlässigbares Potenzial für eine Karzinomentwicklung haben [13].

Zystische Läsionen, die unter 3 cm groß sind und keine morphologischen oder klinischen Risikofaktoren (worrisome features oder high-risk stigmata) aufweisen, haben ein Risiko von 0,24 % im Verlauf von fünf Jahren maligne zu entarten. Zysten mit morphologischen Kriterien, die auf Malignität hindeuten (worrisome features: Zyste > 3 cm, verdickte und KM-anreichernde Zystenwand, nicht anreichernde wandständige Knötchen, Lymphadenopathie), haben ein Risiko von 4,1 % im Verlauf von fünf Jahren zu entarten [14], während Zysten mit sogenannten „high-risk stigmata“ ein Fünf-Jahres-Karzinomrisiko von 49,7 % aufweisen (Ikterus, Kontrastmittelaufnehmende wandständige Knötchen, Hauptgangerweiterung auf 5–9 mm oder mehr, Pankreatitis, Gewichtsverlust, neuer Diabetes mellitus).

Zusammenfassend liegt die Inzidenz einer zystischen Läsion des Pankreas bei bis zu 45 %.

Nur etwa 2 % sind > 1 cm und klinisch relevant. Die Inzidenz einer muzinösen Läsion liegt bei 4 pro 100.000 Personenjahren. Die Prävalenz liegt bei 26–260 Fällen pro 100.000 Einwohner. Das klinische Problem ist die IPMN. Die IPMN ist eine Erkrankung des Alters, meist ein symptomatischer Zufallsbefund und häufig assoziiert mit Multimorbidität. Die Rate an Karzinomen bei Sendai/Fukuoka-negativen Patienten mit SB-IPMN liegt in der größten prospektiven Studie bei einem von 500 Patienten (0,26 %). Die Überwachungsstrategie sollte immer die individuelle Lebenssituation und die Komorbiditäten des Patienten mitberücksichtigen.

Literatur

- [1] Nojgaard C, Becker U, Matzen P, et al. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011;40:1195-200.
- [2] Han S, Kheder J, Bocelli L, et al. Smoking cessation in a chronic pancreatitis population. *Pancreas*. 2016;45(9):1303-8.
- [3] Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with New-Onset diabetes. *Gastroenterology*. 2018;155(3):730-39.
- [4] Kirkegaard J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1366-72.
- [5] Hao L, Zeng XP, Xin L, et al. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: a cohort of 1656 patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49:1249-56.
- [6] Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:252-61.
- [7] Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:111-9.
- [8] Soranna D, Scotti L, Zambon A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist*. 2012;17:813-22.
- [9] Mayerle J, Kalthoff H, Reszka R, et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut*. 2018;67:128-37.
- [10] Kromrey ML, Bulow R, Hubner J, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut* 2018; 67:138-45.
- [11] European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67(5):789-804. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
- [12] Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol*. 2017;17(5):738-53.
- [13] Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, et al. Long-term risk of pancreatic malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm in a referral center. *Gastroenterology*. 2017;153:1284-94.e1.
- [14] Mukewar S, de Pretis N, Aryal-Khanal A, et al. Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut*. 2017;66(10):1811-7.

9.9 Adipositas und metabolisches Syndrom

Caroline S. Stokes, Pia van Leeuwen

Die S3-Leitlinien zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ definiert Adipositas als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts [1]. Eine Klassifikation der Adipositas (d. h. erhöhter Körperfettanteil) wird über den Body Mass Index (BMI [BMI = Körpergewicht/Körpergröße² (kg/m²)]) bei Erwachsenen erreicht. BMI-Werte zwischen 25 und 29,9 kg/m² zeigen Übergewicht, ≥ 30 kg/m² Adipositas an. Der BMI gibt jedoch keine Informationen über die Körperzusammensetzung oder die Fettverteilung im Körper. Viszerales Fett ist mit einem besonders hohen Risiko für metabolische Krankheiten verbunden. Der Taillenumfang ist ein Indikator des viszeralen Fetts. Eine abdominelle Adipositas liegt bei einem Taillenumfang von ≥ 102 cm bei Männern bzw. bei ≥ 88 cm bei Frauen vor [1].

Adipositas erhöht das Risiko für viele Folgekrankheiten, unter anderem Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Krankheiten, Fettleber und Krebs [2,3]. Abdominelle Adipositas sowie Hypertonie, Dyslipidämie und Glukoseintoleranz sind Komponenten des metabolischen Syndroms (MetS), die ein 2- bis 3-fach höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten und Diabetes mellitus Typ 2 zeigen. Zudem weisen ungefähr 70 % der Fälle mit MetS eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD; nonalcoholic fatty liver disease) auf, was als hepatische Manifestation des MetS anzusehen ist [4,5].

Hanefeld und Leonhardt haben den Begriff MetS 1981 erstmals in Deutschland verwendet, der international auch als Insulinresistenz-Syndrom oder Syndrome X bezeichnet wird [6]. Es gibt verschiedene Definitionen für die Klassifizierung des MetS. Laut der International Diabetes Federation (IDF) ist das MetS wie folgt definiert: erhöhter Taillenumfang, was einer abdominellen Adipositas entspricht, und zusätzlich zwei der folgenden Kriterien: arterielle Hypertonie ($\geq 130/85$ oder blutdrucksenkende Therapie), erhöhte Serum-Triglyzeride-Konzentration (≥ 150 mg/dl), Nüchternglukose (≥ 100 mg/dl oder manifester Diabetes mellitus Typ 2) und/oder reduziertes Serum-HDL-Cholesterin (≤ 40 mg/dl bei Männern bzw. ≤ 50 mg/dl bei Frauen). Alternativ basiert das MetS laut der WHO auf einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels in Verbindung mit mindestens zwei der folgenden Kriterien: arterielle Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg oder blutdrucksenkende Therapie), erhöhte Serum-Triglyzeride-Konzentration (≥ 150 mg/dl), reduziertes Serum-HDL-Cholesterin (≤ 35 mg/dl bei Männern bzw. ≤ 39 mg/dl bei Frauen), Adipositas (BMI > 30 kg/m² und/oder Waist-to-Hip-Ratio (WHR) $\geq 0,90$ bei Männern bzw. $\geq 0,85$ bei Frauen) und Albuminurie.

Um die Unterschiede zwischen existierenden Leitlinien zu harmonisieren, haben verschiedene Organisationen, wie die IDF, das National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) und die American Health Association (AHA), eine gemeinsame Definition des MetS vorgeschlagen (Tab. 9.4) [4], in der mindestens drei von fünf Risikofaktoren abnormale Werte für die Diagnose des MetS haben müssen. Zudem werden

für alle Risikofaktoren gemeinsame Grenzwerte definiert, mit Ausnahme des Taillenumfangs, für den nationale oder regionale Grenzwerte gelten.

Tab. 9.4: Harmonisierte Definition des metabolischen Syndroms [4].

Risikofaktoren	Gemeinsame Definition: IDF, AHA, NHLBI, WHF, IAS, IASO
mindestens drei der fünf Risikofaktoren	
abdominelle Adipositas	bevölkerungs- und länderspezifische Definitionen*
Triglyzeride	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder medikamentöse Behandlung
HDL-Cholesterin	Männer < 40 mg/dl (1,0 mmol/l)/Frauen < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) oder medikamentöse Behandlung
Blutdruck	systolisch 130 mmHg und/oder diastolisch 85 mmHg oder medikamentöse Behandlung
Nüchtern glukose	≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder medikamentöse Behandlung

* Bis mehr Daten verfügbar sind, wird empfohlen, die IDF-Grenzwerte für Nicht-Europäer und entweder die IDF- oder AHA/NHLBI-Grenzwerte für Menschen europäischer Herkunft zu verwenden. Abkürzungen: IDF, International Diabetes Federation; NHLBI, National Heart, Lung and Blood Institute; AHA, American Heart Association; WHF, World Heart Federation; IAS, International Atherosclerosis Society; IASO International Association for the Study of Obesity

In Deutschland sind 67,1 % der Männer und 53,0 % der Frauen übergewichtig, 23,3 % bzw. 23,9 % sind adipös [7]. Zudem leidet fast ein Viertel der Erwachsenen an einem MetS, wobei Unterschiede zwischen den Regionen bestehen [8]. Sowohl die Prävalenz der Adipositas als auch des MetS steigen zunehmend an. Zu den Übergewichtigen zählen weltweit mittlerweile 1,9 Milliarden Menschen. Die Zahl der Adipösen liegt bei 650 Millionen (Stand 2016). Im Vergleich zum Jahr 1975 sind diese Zahlen um ein Dreifaches gestiegen [9].

Bluthochdruck, Rauchen, ein hoher Blutzucker sowie ein hoher Body-Mass-Index (BMI) machen im Jahr 2017 mit 28,8 Mio. (51,5 %) etwa die Hälfte aller weltweiten Todesfälle aus und zählen zu den vier häufigsten Risikofaktoren. Mit 10,4 Mio. Todesfällen pro Jahr stellt Bluthochdruck den häufigsten Risikofaktor dar. Rauchen nimmt mit 7,1 Mio. Todesfällen pro Jahr den zweiten Platz, ein hoher Nüchtern-Blutzuckerwert mit 6,5 Mio. den dritten Platz und ein hoher BMI mit 4,7 Mio. den vierten Platz der häufigsten Risikofaktoren ein [10].

Durch Umwelt- und gesellschaftliche Veränderungen sowie durch die fehlende Unterstützung verschiedener Maßnahmen in den Bereichen der Umwelt und Infrastruktur, Lebensmittelverarbeitung- und Vermarktung sowie im Bereich der Gesundheit, kommt es zu Veränderungen der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten

[9]. In Folge dessen hat sich der Lebensmittelkonsum in den letzten Jahrzehnten hin- gehend zu einer erhöhten Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hoher Energiedichte und gezuckerten Getränken stark verändert [11]. Risikofaktoren umfassen ethnische Zugehörigkeit, Erkrankungen wie Diabetes und NAFLD sowie Umweltfaktoren.

Da Adipositas und MetS die Gesundheit stark beeinträchtigen können, aber re- versibel sind, sind auch neue Therapieoptionen als Präventionsmaßnahmen zu be- trachten. Eine Gewichtsstabilisierung in der Allgemeinbevölkerung ist dabei das Hauptziel. Eine Gewichtszunahme und ein erhöhter Taillenumfang sollten verhindert werden. Bei bestehendem Übergewicht oder Adipositas ist eine Gewichtsabnahme sinnvoll, auch wenn sie nur moderat ausfällt. Lebensstilfaktoren spielen dabei eine wichtige Rolle, um das Körpergewicht im Normalbereich zu halten und auch davon unabhängig, das Risiko für das MetS zu reduzieren (Abb. 9.6) [1]. Dies zeigt auch die aktuelle Studie von König et al. [12]. Das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 oder am metabolischen Syndrom zu erkranken, kann bei fettleibigen Patienten und Patienten mit einem Prädiabetes durch intensive und multidisziplinäre Lebensstilinterventio- nen gesenkt werden [12].

Zu den positiven Lebensstilfaktoren gehören regelmäßige körperliche Aktivität sowie eine ausgewogene Ernährung [1]. Die neue Amerikanische Leitlinie „Physical Acitivity Guidelines“ empfiehlt, dass Erwachsene ca. 150 bis 300 min/Woche mode- rate körperliche Aktivität oder 75 bis 150 min/Woche intensive körperliche Aktivität in ihren Alltag integrieren sollten. Wie neue Erkenntnisse zeigen, ist die körperliche Aktivität, wenn diese über mehrere Tage, oder auch an einem oder zwei Tagen in der Woche stattfindet, mit wichtigen positiven gesundheitlichen Wirkungen assoziiert. Das bedeutet, dass es Flexibilität bei der Verteilung der Aktivitäten gibt. Zudem ge- ben die Leitlinien an, dass ein Anstieg von keiner bis geringer körperlicher Aktivität erhebliche gesundheitliche Vorteile mit sich bringt [13]. Eine ausgewogene Ernährung ist reich an komplexen Kohlenhydraten, wie z. B. frischem Obst, Gemüse und Voll- kornprodukten, und arm an tierischen Fetten und leicht resorbierbaren Kohlenhy- draten [14]. Eine mediterrane Ernährung wird allgemein als positiv angesehen [1]. Der

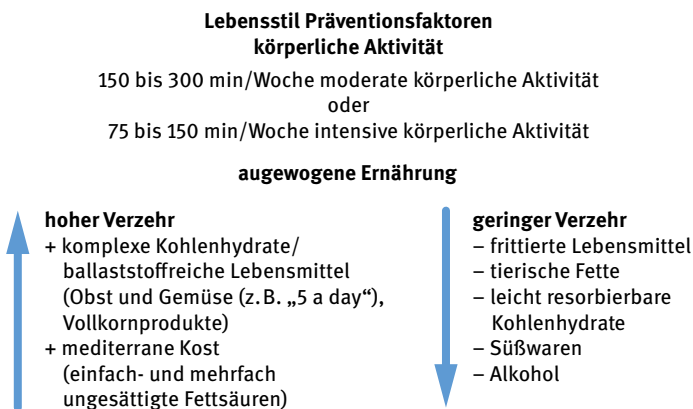


Abb. 9.6: Lebensstil-
Präventionsfaktoren
[1,11,13–15].

Konsum zuckergesüßter Getränke scheint mit MetS assoziiert zu sein und sollte daher vermieden werden. Zudem wurde berichtet, dass mehrfach ungesättigte Fettsäuren das MetS-Risiko senken können. Vermeidung oder zumindest Einschränkung des Alkoholkonsums werden besonders empfohlen. Zudem wurde kürzlich berichtet, dass genetische Varianten ebenfalls das Ansprechen auf lebensstilbedingte Veränderungen beeinflussen [15]. Nikotinkarenz ist ebenso wichtig, da Rauchen zur Entwicklung des MetS beiträgt. Darüber hinaus ergeben sich zusätzliche Vorteile für die nachfolgende Generation, da raucherbedingte epigenetische Modifikationen mit Adipositas assoziiert sind. In spezifischen Fällen können Medikamente gegen Adipositas, wie PPAR-, GLP-1R-Agonisten und SGLT-2, ebenfalls für die Prävention des MetS verwendet werden, zudem wurden hier hepatoprotektive Effekte beschrieben [16–19].

Literatur

- [1] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF Online). Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2014, Registernummer 050–001.
- [2] Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:309-19.
- [3] Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011;377(9771):1085-95.
- [4] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
- [5] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
- [6] Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. *Dt Gesundheitswes.* 1981;36:545-61.
- [7] Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) *Bundesgesundheitsbl.* 2013;56:786-94.
- [8] Schipf S, Alte D, Völzke H, et al. Prävalenz des Metabolischen Syndroms in Deutschland: Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2010;5:161-8.
- [9] WHO. Obesity and overweight 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Zugriff: 06.02.2019.
- [10] Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-94.
- [11] Hill JO, Galloway JM, Goley A, et al. Scientific statement: socioecological determinants of pre-diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2430-9.

- [12] König D, Hörmann J, Predel HG, Berg A. A 12-month lifestyle intervention program improves body composition and reduces the prevalence of prediabetes in obese patients. *Obes Facts*. 2018;11:393-9.
- [13] Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020-8.
- [14] Van Wormer JJ, Boucher JL, Sidebottom AC, Sillah A, Knickelbine T. Lifestyle changes and prevention of metabolic syndrome in the heart of New Ulm project. *Prev Med Rep*. 2017;6:242-5.
- [15] Fenwick PH, Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, et al. Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: a review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;1-12. doi: 10.1080/10408398.2018.1437022.
- [16] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(1):36-49.
- [17] Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390-403.
- [18] Monami M, Liistro F, Scatena A, Nreu B, Mannucci E. Short and medium-term efficacy of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1213-22.
- [19] Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity. *Drugs*. 2019;79(3):219-230. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1057-0>. Zugriff: 07.02.2019.

9.10 Angeborene Stoffwechselkrankheiten

Stephan vom Dahl, Dieter Häussinger

Zu den Stoffwechselkrankheiten zählen im engeren Sinne die monogenetischen Defekte des Stoffwechsels, die „inborn errors of metabolism, IEM“: Hierzu zählen die in Tab. 9.5 alphabetisch aufgelisteten Stoffwechselstörungen. Die Zahl der Patienten im deutschen Sprachraum liegt bei ca. 50.000 [14]. Während Erkennung und Behandlung von Stoffwechselkrankheiten bis vor einigen Jahren noch als Domäne der Pädiater galten, hat sich dieses grundlegend geändert. Die Lebenserwartung von Patienten mit IEM hat sich in den letzten Jahrzehnten, nicht zuletzt durch das erfolgreiche Neugeborenen-Screening, das neben dem adrenogenitalen Syndrom, der Mukoviszidose sowie der Hypothyreose dreizehn monogenetische Stoffwechseldefekte umfasst, verbessert [1,2] (Tab. 9.6). Der folgende Zukunftsausblick behandelt die internistischen Besonderheiten, Versorgungsstrukturen und Transition sowie die Bedeutung der Gastroenterologie für dieses Gebiet.

Tab. 9.5: Geschätzte Anzahl diagnostizierter erwachsener Patienten mit monogenetischen Stoffwechselfekten im deutschen Sprachraum, modifiziert nach [14]. Die Zahlen beruhen auf Schätzungen der Autoren der o. g. Publikation. Die Schätzungen haben mit der Dunkelziffer aufgrund von epidemiologischen Kennzahlen und populationsgenetischen Voraussagen nichts zu tun. Erkrankungen, die sich immer im Säuglings- oder frühen Kindesalter manifestieren, stehen solchen, die sich vor allem während Adoleszenz und Erwachsenenalter manifestieren können, gegenüber. Erstere erfordern eine geregelte Transition. Abkürzungen: MCAD, Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase.

	Geschätzte Zahl erwachsener Patienten in Deutschland, Österreich und der Schweiz	Erstmanifestation meist im Säuglings- oder frühen Kindesalter, Transition erforderlich	Erstmanifestation meist im Erwachsenenalter, keine Transition erforderlich
Ahornsirupkrankheit	100	X	
Alkaptonurie	50		X
Alpha ₁ -Antitrypsinmangel	8.000		X
Biotinidasemangel	75	X	
Carnitin-Palmitoyltransferase-II-Mangel	200		X
Cholestase-Syndrome	500		X
Cholesterinesterspeicherkrankheit	20		X
Congenital-Disorders-Of-Glycosylation (CDG)-Krankheiten	50	X	
Fabry-Krankheit	700		X
Fettsäureoxidationsstörungen (langkettige)	500	X	
Fruktoseintoleranz, hereditäre	1.700	X	
Galaktosämie	300	X	
Gallensäuresynthesestörungen	20		X
Gaucher-Krankheit	400		X
Glutarazidurie Typ I	25	X	
Glykogenose des Muskels, Typ V, Mc-Ardle-Krankheit	300		
Glykogenose der Leber Typ Ia, b	200	X	
Hämochromatose, primäre	6.000		X
Harnstoffzyklusdefekte	150	X	
Homozystinurie	100	X	

Tab. 9.5: (fortgesetzt) Geschätzte Anzahl diagnostizierter erwachsener Patienten mit monogenetischen Stoffwechseldefekten im deutschen Sprachraum, modifiziert nach [14]. Die Zahlen beruhen auf Schätzungen der Autoren der o. g. Publikation. Die Schätzungen haben mit der Dunkelziffer aufgrund von epidemiologischen Kennzahlen und populationsgenetischen Voraussagen nichts zu tun. Erkrankungen, die sich immer im Säuglings- oder frühen Kindesalter manifestieren, stehen solchen, die sich vor allem während Adoleszenz und Erwachsenenalter manifestieren können, gegenüber. Erstere erfordern eine geregelte Transition. Abkürzungen: MCAD, Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase.

	Geschätzte Zahl erwachsener Patienten in Deutschland, Österreich und der Schweiz	Erstmanifestation meist im Säuglings- oder frühen Kindesalter, Transition erforderlich	Erstmanifestation meist im Erwachsenenalter, keine Transition erforderlich
Hyperoxalurien	75	X	
Hyperphenylalaninämie/-Phenylketonurie	6.000	X	
Isovalerialaninämie	75	X	
MCAD-Mangel	250	X	
Mitochondriopathien	6.500		X
Mukopolysaccharidosen	350	X	
Peroxisomale Krankheiten	1.000		X
Phenylketonurie, Schwangerschaft	50/Jahr	X	
Pompe-Krankheit	150		X
Porphyrien, akute	1.500		X
Porphyrien, chronische	6.000		X
Propionazidämie, Methylmalonazidurie	100	X	
Tetrahydrobiopterinmangelkrankheiten	50	X	
Tyrosinämie, hereditäre, Typ I	25	X	
Wilson-Krankheit	1.000		X
Zerebrotendinöse Xanthomatose	20		X
Zystinose	50	X	
Summe	Ca. 45.000		

Tab. 9.6: Die dreizehn Stoffwechselkrankheiten („Inborn Errors of Metabolism“) des Neugeborenen-Screenings (NGS). Quantitativ sind die endokrinen Störungen der kongenitalen Hypothyreose (Prävalenz bei Neugeborenen 1/3.000) und des adrenogenitalen Syndroms (AGS, 1/10.000) sowie die vorwiegend pulmonal manifestierende zystische Fibrose (CF, Inzidenz ca. 1/3.300) die wichtigsten Krankheiten des NGS. Darüber hinaus sind ausschließlich Stoffwechselkrankheiten im Neugeborenen-Screening enthalten. Allein sechs der dreizehn Stoffwechselkrankheiten gehören zu den Fettsäureoxidationsstörungen. Der geschätzte Zuwachs an erwachsenen Patienten pro Jahr bezieht sich auf ca. 1.000.000 Geburten pro Jahr im deutschen Sprachraum und die Tatsache, dass bei korrekter Therapie eine annähernd normale Lebenserwartung erreicht werden können. Abkürzungen: MCAD: Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase; LCHAD: Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase; VLCAD: Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase; CPT-I: Carnitin-Palmitoyltransferase-I; CPT-II: Carnitin-Palmitoyltransferase-II; CACT: Carnitin-Acylcarnitin-Translokase.

Name	Prävalenz bei Neugeborenen	Zuwachs erwachsener Patienten pro Jahr
Phenylketonurie bzw. Hyperphenylalaninämie	1/7.000–1/10.000	100
Ahornsirupkrankheit	1/150.000	7
Isovalerianazidämie	1/75.000	13
Glutarazidurie Typ I	1/80.000	12
Biotinidase-Mangel	1/60.000	16
Galaktosämie	1/40.000	25
MCAD-Mangel	1/11.500	87
LCHAD-Mangel	1/200.000	5
VLCAD-Mangel	1/100.000	10
CPT-I-Mangel	1/200.000	5
CPT-II-Mangel	1/500.000	2
CACT-Mangel	1/500.000	2
Tyrosinämie Typ I	1/2.000.000	1
Summe	-	285

Internistische Besonderheiten

Eine Übersicht über die ungefähre Anzahl diagnostizierter erwachsener Patienten im deutschen Sprachraum mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten gibt Tab. 9.5. Die Defekte unterscheiden sich u. a. in folgenden Aspekten:

- Manifestationsalter und Notwendigkeit der Transition
- Notfallpotenzial
- Schwangerschaftsmanagement
- Art der Therapie

Hierbei wird zwischen Krankheiten, die fast ausschließlich im Neugeborenen- oder Kindesalter diagnostiziert werden, und solchen, die sich erst im z. T. fortgeschrittenen Erwachsenenalter manifestieren können, unterschieden. Für die Krankheiten, die sich im Kindesalter manifestieren, besteht die Notwendigkeit eines geregelten Übergangs in die Erwachsenenmedizin, sobald die Jugendlichen das 18. Lebensjahr vollendet haben („Transition“). Transfer bezeichnet den konkreten Zeitpunkt des Übergangs aus pädiatrischer in die Betreuung durch die Erwachsenenmedizin.

Einige dieser Krankheiten führen unerkannt bzw. unbehandelt zum Tode, v. a. in katabolen Situationen, und erfordern eine z. T. lebenslange Adaptation an eine besondere Diät. Notfallsituationen betreffen v. a. die metabolischen Entgleisungen bei Ahornsirupkrankheit, und bei Organoazidopathien (Propionazidämie, Methylmalonazidurie, Glutarazidurie, Isovalerianazidämie), die Schwangerschaft von Müttern mit bekannter Phenylketonurie, die hyperammonämischen Entgleisungen bei Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten [3] sowie die akuten Porphyrinen. Patienten mit hepatischen Glykogenosen müssen lebenslang vor Hypoglykämien geschützt werden. Patienten mit diesen Krankheiten benötigen einen Notfallausweis.

Fast regelhaft liegt eine besondere klinische Situation vor, wenn bei einer Patientin mit einer bekannten angeborenen Stoffwechselstörung eine Schwangerschaft vorliegt und das werdende Kind mit der metabolischen Besonderheit der Mutter konfrontiert wird. Während z. B. bei bekannter PKU die Mutter problemlos Phenylalaninkonzentrationen von $> 1000 \mu\text{mol/l}$ toleriert, führt diese Phenylalaninbelastung beim Kind regelhaft zum intrauterinen Fruchttod, Frühabort oder zu einer schwersten Embryopathie mit Herzfehlern und Debilität [4,5]. Ziel der Phenylalaninkonzentration der Mutter ist $< 240 \mu\text{mol/l}$, und zwar präkonzeptionell [6]. Ähnliche Auflagen gelten, in unterschiedlichem Maße, für viele dieser metabolischen Defekte. Während bei bestimmten Störungen strikt von einer Schwangerschaft abgeraten werden muss (so z. B. bei fast allen Harnstoffzyklusdefekten), wird, bei entsprechender intensiver Betreuung, so bei der PKU, eine Schwangerschaft einen völlig komplikationslosen Verlauf für Mutter und Kind nehmen [7].

Die allgemeinen Prinzipien der Therapie von Stoffwechseldefekten umfassen a) die Vermeidung der Akkumulation von schädigenden Metaboliten (Bsp. Phenylalanin bei Phenylketonurie, PKU) durch entsprechende Diäten, b) die Induktion von alternativen Abbauwegen der schädigenden Metabolite (Bsp. Natriumbenzoat bei Harnstoffzyklusdefekten), c) die Supplementation fehlender Intermediärmetabolite (Bsp. Glukose bei den hepatischen Glykogenosen), d) die Augmentation von Enzymaktivitäten durch Chaperone, Vitamine und Koenzyme (Bsp. Vitamin B₆ bei Homocystinurie) sowie e) die Supplementation von fehlenden Enzymen durch Enzyersatzpräparate (Bsp. Imiglucerase/Velaglucerase bei M. Gaucher). Diäten müssen lebenslang durchgeführt werden. Ein Mangel an Aminosäuren durch Reduktion der natürlichen Eiweißzufuhr bei Aminoacidopathien muss durch entsprechende Aminosäuremischungen ausgeglichen werden.

Versorgungsstrukturen und Transition

Für Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten existieren oft keine ausgewiesenen Versorgungsstrukturen im Erwachsenenalter; z. T. richten sich die betreuenden Einheiten nach dem jeweiligen pathophysiologischen Hauptmanifestationsort. So werden z. B. Patienten mit Alpha₁-Antitrypsin-Mangel häufig von spezialisierten Pneumologen betreut, während z. B. Patienten mit Mitochondriopathien oft durch Neurologen und Patienten mit chronischen (kutanen) Porphyrinen in der Regel durch Dermatologen betreut werden.

Für diejenigen Krankheiten, deren Manifestationen sehr heterogen und variabel ausfallen können, existieren derzeit noch keine festen Ansprechpartner in der Erwachsenenmedizin. Zwei große Zentren in dieser Hinsicht, Düsseldorf und Berlin, betreuen derzeit etwa 1.300 dieser Patienten, hier existieren auch strukturierte Transitionssprechstunden. Der tatsächliche Bedarf ist um ein Vielfaches höher. Nicht wenige dieser Zentren für angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen werden von Gastroenterologen geleitet. Für Patienten mit schweren körperlichen oder geistigen Einschränkungen bzw. Behinderungen will der Gesetzgeber mit den MZEB (Medizinische Zentren für Erwachsene mit Behinderungen) neue Möglichkeiten schaffen, ähnlich den Sozialpädiatrischen Zentren der Pädiatrie [8]. Etwa ein Viertel der Patienten mit den in Tab. 9.5 gelisteten Krankheiten weist entsprechende Kriterien auf, sodass eine multidisziplinäre Versorgung in einem entsprechend spezialisierten Team angestrebt wird. Ein erheblicher Teil der Patienten mit IEM kommt allerdings mit halb- bis jährlichen Vorstellungen im Stoffwechsellabor aus bzw. benötigt keine regelhafte Überwachung, so z. B. Patienten mit der hereditären Fruktoseintoleranz.

Transition bezeichnet den geregelten Übergang vom Adoleszentenalter in die Erwachsenenmedizin, mit der Übertragung der Verantwortung vom Eltern-Kind-Team auf den betroffenen, volljährigen Patienten. In streng selektierten Kollektiven kann die Transition wissenschaftlich nachvollziehbar erfolgreich sein [9].

Es ist allerdings davon auszugehen, dass der Transfer aus der Kinderklinik derzeit oft ins Leere geht und die ehemals Heranwachsenden mit Stoffwechselstörungen nach Wohnungs- und/ oder Ortswechsel, z. B. im Rahmen einer Ausbildung, vor Ort oder in erreichbarer Nähe keine geregelten Ansprechpartner haben. Obwohl die Ansprüche einer geregelten Transition im Bereich dieser Krankheiten z. T. vor Jahrzehnten formuliert wurden [10], werden die Auflagen für einen strukturierten Übergang vom Jugendlichen- ins Erwachsenenalter derzeit nur partiell umgesetzt.

Entwicklung der Inzidenz sowie Prävalenz von Stoffwechselkrankheiten

Die stärkere Inanspruchnahme der genetischen Beratung, die Verbesserung der vorgeburtlichen Diagnostik, die abnehmenden Informationsbarrieren, die zunehmende Mobilität von Eltern sowie die Kommerzialisierung der Prä- und Perinatalmedizin sind Fakten, die die Inzidenz von angeborenen Stoffwechselkrankheiten auf Dauer beeinflussen werden. So ist es bei Eltern aus Indexfamilien, z. B. mit M. Gaucher

oder anderen lysosomalen Stoffwechselkrankheiten, inzwischen möglich, aus der im mütterlichen Blut zirkulierenden fetalen, zellfreien DNA zuverlässig vor Ablauf der 20. Schwangerschaftswoche den kindlichen Haplotyp zu bestimmen [11]. Auch muss damit gerechnet werden, dass in nicht allzu weiter Zukunft in Indexfamilien die vorgeburtliche Korrektur von genetischen Defekten, immer im Rahmen der jeweiligen nationalen gesetzlichen Auflagen, angeboten werden wird.

Durch das immer differenziertere Neugeborenen-Screening, die effektiveren Therapien, die immer ausgefeiltere klinische Diagnostik sowie die hoffentlich durchgreifenden Bemühungen um eine adäquate Abbildung der Versorgung dieser Störungen im klinischen Alltag verbessert sich die Lebenserwartung dieser Patienten stetig, sodass die Gesamtzahl der Patienten mit diesen Störungen auf Dauer weiter langsam ansteigen wird. Aus dem Neugeborenen-Screening ist jährlich mit ca. 300 Patienten mit Stoffwechseldefekten zu rechnen, die erwachsen werden (Tab. 9.6).

Da die Defekte lebenslang bestehen, muss auch eine entsprechende Versorgung angeboten werden. Es ist zu hoffen, dass die Bemühungen des Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE, www.namse.org) auch die Perspektiven von Patienten mit Stoffwechselkrankheiten verbessern werden.

Prävention von Stoffwechselkrankheiten

Genetisch bedingten Stoffwechselkrankheiten kann per se nur unzureichend vorgebeugt werden. Sie sind selten und werden i. d. R. rezessiv vererbt. Gezielte Ansätze zur Verhinderung von Stoffwechselkrankheiten sind derzeit auf Indexfamilien mit bereits gesicherten Krankheitsfällen und geschlossene Populationen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für IEM (sog. endogame Populationen) ausgerichtet.

Prävention der Inzidenz

Patienten aus Indexfamilien mit Erkrankten sollten eine genetische Beratung sowie bei weiteren Nachkommen eine aussagefähige vorgeburtliche Diagnostik (s. o.) angeboten werden. Von ärztlicher Seite ist darauf zu achten, dass hierbei die Auflagen des Gendiagnostikgesetzes (Dokumentation, Einwilligung, Qualifikation des Arztes, präventive Beratung nur durch Humangenetiker) umgesetzt werden. Ethische und religiöse Aspekte bezüglich der Pränataldiagnostik sollten sorgfältig in die Entscheidungen einbezogen werden, es ist aber auch zu erwarten, dass im Zuge der steigenden Mobilität betroffene Familien auch Rat außerhalb Deutschlands suchen werden. Wissenschaftlich begründete Beratungsangebote sind daher obligat.

Bezüglich der Inzidenz von Stoffwechselkrankheiten in konsanguinen Familienkonstellationen sind Beratungs- und Aufklärungsangebote, die die Betroffenen intellektuell „mitnehmen“, wichtig. Es wird allerdings skeptisch beurteilt, ob solche Ansätze greifen, wenn z. T. jahrtausendalte kulturelle Gewohnheiten (z. B. Cousinen-Ehe) zur Disposition stehen.

Ein wirksames Beispiel für ein präventives Beratungsprogramm außerhalb der Pränataldiagnostik bei hoher Heterozygotenfrequenz ist das Programm „Dor Yeshorim“ in Israel [12]. Orthodoxe Juden, die oft eine Pränataldiagnostik ablehnen und ein hohes Heterozygotenrisiko für seltene, z. T. sehr schwer verlaufende Stoffwechselkrankheiten aufweisen, können sich vor einer geplanten Heirat freiwillig untersuchen lassen. Derzeit umfassen die hierbei angebotenen genetischen Tests die Untersuchung auf Tay-Sachs-Krankheit, familiäre Dysautonomie, Mukoviszidose, Morbus Canavan, Glykogenose Typ 1, Fanconi-Anämie Typ C, Bloom-Syndrom, Niemann-Pick-Krankheit Typ A/B, Mukopolidose Typ IV sowie – auf Wunsch – M. Gaucher. Die Teilnehmer erhalten eine Identifikationsnummer, aber kein Testergebnis. Durch die Anonymität des Verfahrens soll eine Stigmatisierung der jeweiligen Person und ihrer Familie vermieden werden. Vor einer geplanten Eheschließung werden die Ergebnisse durch eine dritte Person abgeglichen und die potenziellen Eheleute vor der endgültigen Entscheidung beraten. Zeigen beide Partner Heterozygotie für einen der untersuchten Defekte, wird von einer Verbindung abgeraten.

Prävention der Diagnoseverzögerung

Eine konsequente Ausweitung des Neugeborenen-Screenings (NGS) ist wahrscheinlich. Hiervon werden die frühmanifestierenden, behandelbaren Stoffwechseldefekte (s. o.) profitieren. Diese stellen bereits über 70 % aller Krankheiten im NGS. Bei therapierbaren Stoffwechseldefekten ist daher mit einer früheren Diagnosestellung zu rechnen. Bei z. T. abortiv verlaufenden oder spätmanifestierenden Stoffwechselkrankheiten ist das Neugeborenen-Screening keine Option. Bei M. Gaucher, einer lysosomalen Speicherkrankheit, liegt zwischen der Diagnosestellung und den ersten Symptomen oft ein Zeitraum von sieben bis zehn Jahren. Eine Verankerung der seltenen Krankheiten im Lehrplan des Medizinstudiums sowie Fort- und Weiterbildungsangebote auf dem Gebiet der seltenen Stoffwechselkrankheiten werden auf Dauer Erfolge zeigen.

Screening-Programme bei Indexsymptomen (z. B. idiopathische Splenomegalie bei M. Gaucher, Proteinurie bei M. Fabry) sind, wenn systematisch durchgeführt, erfolgreich, sodass die erwähnten Krankheiten früher diagnostiziert werden können. Der in der reformierten Medizinerbildung postulierte induktive „Praxisbezug“ konzentriert sich in der Regel auf die Behandlung häufiger Erkrankungen. Die wissenschaftlich fundierte, auch Raritäten abdeckende, zu Unrecht kritisierte systematische theoriellastige Ausbildung der Vergangenheit ist im Hinblick auf die seltenen Stoffwechselkrankheiten vermutlich ergiebiger.

Prävention der Therapieverzögerung

Ist die Diagnose einmal gestellt, dauert es nicht selten jahrelang bis zur Einleitung einer wirksamen Therapie, selbst wenn klar begründete Therapieansätze zur Verfügung stehen. Die Anzahl von IEM, die spezifisch behandelbar sind, erweitert sich

kontinuierlich. Die Kenntnisse auf diesem Gebiet bezüglich der aktuellen Therapieoptionen müssen bei Ärztinnen und Ärzten kontinuierlich erweitert werden, auch durch die o. g. Maßnahmen bez. des Medizinstudiums sowie Aus-, Fort- und Weiterbildung. Durch die oft eindeutig definierten pathophysiologischen Grundlagen der Stoffwechseldefekte, das hohe Interesse der pharmazeutischen Industrie, neue therapeutische Methoden (z. B. Genom-Editierung) und die Orphan-Drug-Gesetzgebung sind weitere Verbesserungen in therapeutischer Hinsicht sehr wahrscheinlich. Das CRISPR/Cas9-System ermöglicht im Tierversuch die gezielte Korrektur von Gendefekten wie Ornithin-Transcarbamylase-Mangel, Tyrosinämie sowie einigen lysosomalen Speicherkrankheiten [13].

Es ist daher wahrscheinlich, dass ein Großteil der oben erwähnten Patienten (Tab. 9.5) auf Dauer wirksame Therapien erhalten wird. Da die Versorgung der Stoffwechseldefekte Spezialwissen erfordert, ist eine ausreichende wirtschaftliche Abbildung der spezialisierten Betreuung im ambulanten und stationären Vergütungssystem wichtig [14]. Hiervon sind wir derzeit noch weit entfernt. Möglicherweise zeigen die Bemühungen des NAMSE auf Dauer Erfolge. Die seltenen Krankheiten sind ein wichtiger Bestandteil der Forschungs-Agenda in den nächsten Jahren („Horizons 2020“), die Forschungsbemühungen auf dem Gebiet der inborn errors of metabolism (IEM) sind daher bereits seit vielen Jahren intensiviert worden.

Die Rolle der Gastroenterologie

Patienten mit angeborenen Stoffwechseldefekten stellen eine besondere Herausforderung für den klinisch tätigen Arzt dar und sind ideal für die traditionell stark biochemisch-pathophysiologisch ausgerichtete Gastroenterologie, die sich aus der Stoffwechselmedizin heraus entwickelt hat, geeignet. Stoffwechselkrankheiten sind biochemisch klar definierte Systemkrankheiten „par excellence“ und es wäre wünschenswert, wenn sich die Gastroenterologen der Bedürfnisse dieses besonderen und stetig wachsenden Krankengutes annehmen könnten, das Gebiet systematisch weiterentwickeln würden und diese Aufgabe nicht anderen internistischen Disziplinen überlassen würden.

Literatur

- [1] Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017; 181S:S4-S15.e1.
- [2] Horster F, Kolker S, Loeber JG, et al. Newborn screening programmes in Europe, arguments and efforts regarding harmonisation: focus on organic acidurias. *JIMD Rep.* 2017;32:105-15.
- [3] Müller-Marbach AM, Keitel V, Göbel T, et al. Das klinische Spektrum von Harnstoffzyklusdefekten im Erwachsenenalter. *Z Gastroenterol.* 2011;49(12):1535-42.
- [4] Fisch RO, Burke B, Bass J, Ferrara TB, Mastri A. Maternal phenylketonuria-chronology of the detrimental effects on embryogenesis and fetal development: pathological report, survey, clinical application. *Pediatr Pathol.* 1986;5:449-61.

- [5] Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med.* 1980;303:1202-8.
- [6] van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:743-756.
- [7] Murphy E. Pregnancy in women with inherited metabolic disease. *Obstet Med.* 2015;8:61-7.
- [8] Schülle M, Hornberg C. Barrieren der Barrierefreiheit in der medizinischen Versorgung. Fördernde und hemmende Faktoren bei der Etablierung medizinischer Zentren für Erwachsene mit geistiger und Mehrfachbehinderung (MZE). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016;59(9):1117-24.
- [9] Mütze U, Roth A, Weigel JF, et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:701-9.
- [10] MacDonald A, van Rijn M, Feillet F, et al. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:289-95.
- [11] Zeevi DA, Altarescu G, Weinberg-Shukron A, et al. Proof-of-principle rapid noninvasive prenatal diagnosis of autosomal recessive founder mutations. *J Clin Invest.* 2015;125:3757-65.
- [12] Bach G, Zeigler M, Zlotogora J. Prevention of lysosomal storage disorders in Israel. *Mol Genet Metab.* 2007;90:353-7.
- [13] Schneller JL, Lee CM, Bao G, Venditti CP. Genome editing for inborn errors of metabolism: advancing towards the clinic. *BMC Med.* 2017;15:43-8.
- [14] vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U. Vorwort: Zur Prävalenz diagnostizierter Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten in Deutschland, Österreich und der Schweiz 2014. In: vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U, (Hrsg.). *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen.* Heidelberg: Springer; 2014.

9.11 Lebensführung und gastroenterologische Erkrankungen

Hans Scherübl, Helmut K. Seitz

Gastrointestinale Erkrankungen können durch verschiedene Lebensstilfaktoren beeinflusst werden. Hierzu zählen:

- Alkoholkonsum
- Rauchen
- Ernährung
- Bewegungsmangel

Alkohol

Akute Alkoholzufuhr in großen Mengen (binge drinking) kann zu einer schweren Gastritis führen mit Übelkeit, Erbrechen, dem Auftreten eines Boerhaave-Syndroms und oder Aspiration. Chronische Alkoholzufuhr ist ein Risikofaktor für folgende gastrointestinale Erkrankungen:

Gastrointestinale Karzinome: Zu den alkoholassoziierten Malignomen zählen Karzinome der Mundhöhle, des Pharynx, des Larynx, der Brust, des Ösophagus (Plattenepithelkarzinom), des Kolorektums und der Leber [1]. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-

beziehung zwischen konsumierter Alkoholmenge und Krebsgefahr. Je mehr und je länger jemand trinkt, umso größer ist das Krebsrisiko. Nach neueren Daten gibt es keine klare Schwellendosis, da folgende Faktoren das Krebsrisiko modifizieren [2,3]:

- Rauchen (20 Zigaretten/d und 120 g Äthanol pro Tag erhöhen das Risiko eines Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre um den Faktor 100–150).
- Schlechte Mundhygiene (da Bakterien aus Äthanol Azetaldehyd produzieren).
- Genetik: Homozygotie für Alkohol-Dehydrogenase 1 C*1,1; Heterozygotie für Azetaldehyd-Dehydrogenase 2*1,2 und PNPLA3 (für HCC).
- Folsäuremangel bei kolorektalen Karzinomen.
- Zusätzliche Zufuhr von Vitamin A oder β -Carotin.
- Vorbestehende Erkrankungen mit erhöhtem Karzinompotenzial (GERD, CED, genetische Belastung mit kolorektalen Adenomen oder Karzinomen, Lebererkrankungen wie chronische Hepatitis B und C, Hämochromatose und NASH).

Entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Hierzu zählen die Refluxösophagitis, Gastritis und Duodenitis einschl. Ulcera. Alkohol vermindert den Druck des unteren Ösophagus sphinkters und stimuliert Magensäure, beides Faktoren, die zum Reflux führen. Hohe Mengen Alkohol begünstigen die Helicobacter-pylori-Infektion und führen aufgrund der Säurestimulation zu chronischer und akut zur hämorrhagischen Gastritis, die mit Ulcera ventriculi et duodeni einhergehen kann. Alkohol führt ebenfalls zur Schädigung der Zottenarchitektur im Duodenum, insbesondere akute Alkoholzufuhr mit hochkonzentrierten Alkoholika, was zu einer Laktoseintoleranz führt und bei Patienten mit einer Sprue zu einer Verschlechterung der Erkrankung.

Funktionelle Störungen des Gastrointestinaltrakts: Alkohol führt zu einer Motilitätsstörung des Gastrointestinaltrakts mit einer Hypermotilität, die eine Diarrhö verursachen kann.

Lebererkrankungen: Chronische Alkoholzufuhr in einer Dosis von mehr als 60 g/d beim Mann führt bei über 90 % zu einer alkoholischen Fettleber, allerdings nur bei einem geringeren Prozentsatz von ca. 30 % zu einer Steatohepatitis und nur in 10–20 % zu einer Leberzirrhose. Des Weiteren kann das klinische Syndrom einer alkoholischen Hepatitis mit Ikterus und Leberfunktionseinbuße und hoher Mortalität eintreten. (Starkes) Übergewicht und metabolisches Syndrom sind die häufigsten Ursachen für eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). In diesem Zusammenhang wird auf das Kapitel 9.9 verwiesen. Lange Zeit galt, dass kleine Mengen Alkohol (20 g pro Tag) eine Verbesserung der peripheren Insulinresistenz verursachen und damit günstig auf eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung wirken. Bei der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) scheint dies nicht so zu sein. Eine retrospektive Studie zeigt deutlich, dass sogar moderater Alkoholkonsum ein erhöhtes Risiko für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) bei NASH darstellt [4]. Die Empfehlungen gehen deswegen dahin, dass bei NASH Alkohol nicht empfohlen wird [5].

Pankreaserkrankungen: Chronischer Alkoholkonsum kann zu einer akuten Pankreatitis führen, die sich chronifizieren kann mit Verkalkungen, Pankreassteinen, Stenosen und Pseudozysten.

Empfehlungen zum Umgang mit Alkohol und entsprechende Grenzwerte gibt die Deutsche Hauptstelle für Suchterkrankungen (DHS) [6]. Übermäßigen Alkoholkonsum einzustellen wird jedem empfohlen und geht mit signifikanten Gesundheitsvorteilen einher [3,7].

Rauchen

Rauchen begünstigt das Auftreten folgender gastroenterologischer Erkrankungen [8]:

- Karzinome von Mundhöhle (Lippenkarzinome bei Pfeifenrauchern), Pharynx, Larynx, Speiseröhre, Magen, Leber, Pankreas, Dickdarm. Die Kombination aus Rauchen und Alkoholkonsum kann das Krebsrisiko (überadditiv) potenzieren [9].
- Morbus Crohn.
- Magensäurestimulation mit GERD und Verzögerung der Abheilung von Mukosaschäden in Magen und Darm.
- Das Rauchen von 20 Zigaretten pro Tag erhöht das Risiko der alkoholischen Leberzirrhose um den Faktor 3, während Kaffee oder Tee trinken einen dosisabhängigen protektiven Effekt hat.
- Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor sowohl für die akute als auch für die chronische Pankreatitis.

Das Rauchen aufzugeben wird empfohlen und geht mit signifikanten Vorteilen für die Gesundheit einher; die Abstinenz führt zu einer Abnahme der (Gesamt-)Sterblichkeit.

Ernährung

Der regelmäßige Verzehr größerer Mengen an rotem Fleisch erhöht das Darmkrebsrisiko; dies gilt insbesondere für verarbeitetes rotes Fleisch [10]. Das Magenkrebsrisiko steigt mit hoher Salzzufuhr, dem Verzehr traditioneller, salzkonserverter Lebensmittel und verarbeitetem Fleisch sowie der Aufnahme von N-Nitrosoverbindungen in den Magen. N-Nitrosoverbindungen, hohe Salzzufuhr (und wenig Gemüse), Rauchen und Alkohol verursachen zusammen wahrscheinlich ein Drittel bis zur Hälfte aller Magenkarzinome. Hinsichtlich Lebensmittelunverträglichkeiten, Sprue, Fruktose- und Laktoseunverträglichkeit wird auf die jeweiligen spezifischen Kapitel verwiesen.

Adipositas und Krebs: Effektive gewichtsreduzierende Maßnahmen verringern die Krebssterblichkeit von adipösen Patienten um 30–60 %. So reduziert die bariatrische Chirurgie das Risiko, an Darmkrebs oder einem Pankreaskarzinom zu erkranken, um 40–55 %.

Bewegungsmangel

Menschen, die vier relevante Lebensstilfaktoren (nicht Rauchen, Body Mass Index (BMI) < 30 kg/m², körperliche Bewegung von > 3,5 Stunden pro Woche, kluge Ernährung) beachten, haben ein um mindestens ein Drittel geringeres Krebsrisiko [11]. Insbesondere korreliert das Darmkrebsrisiko invers mit dem Ausmaß der körperlichen Bewegung [10]. Interessanterweise senkt ein gesunder Lebensstil selbst bei Patienten mit Darmkrebs im WHO-Stadium III das Sterberisiko um 42 % (in den ersten postoperativen Lebensjahren). Zur Bedeutung der körperlichen Aktivität und der Gewichtsreduktion für NASH und metabolisches Syndrom wird auf die jeweiligen Kapitel verwiesen.

Literatur

- [1] Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *The Lancet Oncology*. 2007;8:192-3.
- [2] Seitz HK. Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addiction*. 2016;112(2):232-3.
- [3] Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):16. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18.
- [4] Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1972-8.
- [5] Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68:251-67.
- [6] John U, Seitz HK. Alkoholumgang: Konsum bedeutet immer Risiko. *Dt. Ärzteblatt*. 2018;115(14):A640-4.
- [7] LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36:83-93.
- [8] Henley SJ, Thomas CC, Sharapova SR, et al. Vital signs: disparities in tobacco-related cancer incidence and mortality – United States, 2004–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(44):1212-8.
- [9] Scherübl H, Cataldegirmen G, Eick J, et al. Field cancerisation of the upper aerodigestive tract: screening for second primary cancers of the oesophagus in cancer survivors. *EMJ Oncol*. 2015;3:21-8.
- [10] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR; 2007.
- [11] Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, et al. Vital Signs: trends in incidence of cancers associated with overweight and obesity – United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:1052.

10 Perspektiven der gastroenterologischen Weiterbildung

Frank Lammert, Petra Lynen Jansen

Hintergrund

Viele gastroenterologische Krankheitsbilder gehören zu den sehr häufigen Erkrankungen im niedergelassenen Bereich (Prävalenz der Dyspepsie 25–40 %, des Reizdarmsyndroms 7–25 %, der Divertikulose 50 %, der Gallensteine 20 %, der peptischen Magenerkrankungen 15 % und der gastrointestinalen Tumorerkrankungen 25 %). Im Gegensatz zu anderen Schwerpunktfächern fallen im Bereich Gastroenterologie nur 20 % der Patienten unter die zehn häufigsten Schwerpunktdiagnosen im stationären Bereich (chronische Leberkrankheiten, Diabetes mellitus, Dickdarmkrebs, Bauchspeicheldrüsenerkrankungen, Gallensteine, Gastritis, Speiseröhrenerkrankungen, Enteritis). Die anderen 80 % verteilen sich über eine Vielzahl von Diagnosen, sodass das Fach eine sehr große Zahl unterschiedlicher Erkrankungen des Verdauungstrakts, der Leber und des Pankreas umfasst.

Diese Erkrankungen werden schwerpunktmäßig von 1.200 niedergelassenen Ärzten mit der Gebietsbezeichnung Gastroenterologie und 1.650 im Krankenhaus tätigen Gastroenterologen betreut. Derzeit gibt es 500 gastroenterologisch orientierte Fachabteilungen an deutschen Krankenhäusern. Nach Angabe der Landesärztekammern bestehen 536 Einrichtungen mit einer Weiterbildungsermächtigung (40 im Bereich der Universitätskliniken), wobei 60 % davon über eine volle Weiterbildungsbefugnis verfügen.

Weiterbildungsordnung

Mit der neuen Weiterbildungsordnung, die 2018 in Kraft getreten ist, wurde die Grundlage geschaffen, die Ausbildung zukünftig konsequent auf die erforderlichen Arztkompetenzen auszurichten. Unrealistische Anforderungen und Richtzahlen wurden abgeschafft. Ein großer Gewinn ist auch die höhere Flexibilisierung der Weiterbildung, die der veränderten Berufs- und Lebensperspektiven junger Ärztinnen und Ärzte Rechnung trägt. Diese Flexibilisierung wird durch die verpflichtende Einführung eines elektronischen Logbuchs unterstützt. Die Weiterbildung im Schwerpunkt Gastroenterologie dauert derzeit mindestens 36 Monate, in denen die Behandlung der gastroenterologischen Krankheiten einschließlich der nicht invasiven und endoskopischen Diagnostik und Therapie (Endoskopie, Ultraschall und Funktionsdiagnostik) erlernt wird. Anders als bisher werden im Rahmen der Facharztweiterbildung zukünftig mindestens 24 Monate in zwei weiteren internistischen Fachabteilungen gefordert. Dazu kommen sechs Monate Intensivmedizin und – ebenfalls neu – sechs Monate in der Notfallmedizin. Diese neuen Anforderungen werden nur durch die Bildung von Weiterbildungsverbänden zu erfüllen sein. Einen Einfluss auf die Weiterbildung in

der Gastroenterologie wird die neue Zusatzweiterbildung klinische Notfallmedizin haben. Um die internistischen Notfallpatienten, die nahezu zwei Drittel der Notfallpatienten ausmachen, bestmöglich zu versorgen und die Weiterbildung auf diesem Gebiet sicherstellen zu können, sollten junge Gastroenterologen motiviert werden, diese Zusatzweiterbildung zu erwerben. Langfristiges Ziel ist es, den bis 2030 steigenden Bedarf an Ärzten mit der Gebietsbezeichnung Gastroenterologie durch eine gesteigerte Zahl an erfolgreich abgeschlossenen Weiterbildungen in Klinik und Praxis zu decken [1]. Dies schließt auch die fachgerechte Versorgung der Patienten mit gastrointestinalen Tumorerkrankungen und deren medikamentöser Tumorthherapie durch Gastroenterologen mit ein.

Weiterbildungsbefugnis

Eine der wesentlichen Aufgaben der Landesärztekammern ist die Entscheidung über die Zulassung von Ärzten zur Weiterbildung in einem Fachgebiet. Die Landesärztekammern konkretisieren die Voraussetzungen für die Erteilung dieser „Weiterbildungsbefugnis“ in ihren jeweiligen Weiterbildungsordnungen, die sich an die nicht verbindliche Muster-Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer (M-WBO) anlehnen. Nach der 2018 abgeschlossenen Novelle der Muster-Weiterbildungsordnung müssen die Kriterien für die Weiterbildungsbefugnis in den Ländern nun neu definiert werden. Um eine Vereinheitlichung der Weiterbildung in Deutschland zu fördern, entwickelt die Bundesärztekammer derzeit den „Fachlich empfohlenen Weiterbildungsplan“. Die Weiterbildungskommission der DGVS ist hieran aktiv beteiligt und wird ihre Beurteilungskriterien für die Erteilung einer Weiterbildungsbefugnis im Fachgebiet Gastroenterologie einfließen lassen [2]. Diese umfassen die strukturellen Voraussetzungen an eine Weiterbildungsstätte, die auf den Qualitätsanforderungen in der Endoskopie [3] aufbauen, und gliedern die Weiterbildung in mehrere Abschnitte, die die gastroenterologische Grundversorgung und Basisdiagnostik, spezielle gastroenterologische Krankheitsbilder und endoskopische Techniken sowie die Intensivmedizin umfassen [2].

In der Weiterbildungsstätte nicht vorgehaltene Techniken und Weiterbildungsinhalte sollten im Rahmen von vertraglich vereinbarten Rotationen oder in Verbundweiterbildungen mit anderen Krankenhäusern, ambulanten Versorgungseinrichtungen und Schwerpunktpraxen vermittelt werden. Ziel eines Weiterbildungsverbundes ist es, die Weiterbildung für eine Ärztin oder einen Arzt koordiniert zu gestalten und zu organisieren. Hervorzuheben ist, dass derzeit 50 % der gastroenterologischen Weiterbildungszeit (bis zu 18 Monate) im ambulanten Bereich durchgeführt werden kann, was den sektorübergreifenden Charakter des Fachgebiets Gastroenterologie widerspiegelt.

Literatur

- [1] Preclik G, Kallinowski B, Labenz J, Lammert F. Empfehlungen der Weiterbildungskommission der DGVS: Einheitliche Kriterien für die Erteilung von Weiterbildungsbefugnissen in der Gastroenterologie. *Z Gastroenterol.* 2016;54:587-90.
- [2] Lynen Jansen P, Kallinowski B, Labenz J, Lammert F. Aktuelles aus der Weiterbildungskommission der DGVS: Stand der Revision der Weiterbildungsordnung. *Z Gastroenterol.* 2014;52:1114-111.
- [3] Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, et al. S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021–022 Erstauflage 2015. *Z Gastroenterol.* 2015;53:E1-E227.

11 Perspektiven der gastroenterologischen Forschung und Lehre

Christian Trautwein, Petra Lynen Jansen, Frank Lammert

Aktueller Stand

Das wichtigste Ziel gastroenterologischer Forschung und Lehre ist, die steigenden Zahlen gastroenterologischer Erkrankungen und die damit einhergehende enorme Belastung für den einzelnen Patienten, aber auch für das Gesundheitssystem insgesamt, zu reduzieren. Die aktuelle gastroenterologische Forschungslandschaft bietet dafür exzellente strukturelle Voraussetzungen. Die Gastroenterologie ist an allen 36 deutschen staatlichen Universitäten mit Medizinischen Fakultäten vertreten. In der Regel ist dies mit einer eigenständigen, bettenführenden Abteilung verbunden. Gemessen am seit 1996 erfassten h-index rangiert die deutsche Gastroenterologie international hinter den USA, Japan und China auf Platz 4 [1].

Die steigende Zahl von Einzelförderungsanträgen bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowohl für Forschungsvorhaben in der Gastroenterologie als auch in der Hämatookologie, die die Anträge zur Erforschung der malignen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber und des Pankreas miterfasst, untermauert die hohe Forschungsaktivität des Fachgebiets [2] (Abb. 11.1). Im Zeitraum zwischen 2005 und 2018 hat sich die Zahl der pro Jahr positiv beschiedenen Anträge aus der Gastroenterologie nahezu verdoppelt (69 versus 131 Anträge, Abb. 11.1). Kritisch muss gesehen werden, dass deutlich mehr DFG-Anträge aus der Hämatookologie bewilligt werden als aus der Gastroenterologie. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass die Krebsforschung im Gegensatz zur Erforschung nicht-maligner Erkrankungen bevorzugt gefördert wird.

Ebenfalls herausragend ist die durch die DFG begutachtete Verbundförderung. Aktuell kann die universitäre Gastroenterologie insgesamt sieben Sonderforschungsbereiche und zwei Exzellenzcluster vorweisen [3] (Tab. 11.1).

Durch die deutschlandweite Verteilung dieser Verbundprojekte sind prinzipiell über 40 Millionen Menschen für die Einbeziehung in klinische Studien beziehungsweise für die Translation neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse in die klinische Praxis erreichbar (Abb. 11.2).

Bei der BMBF-Förderung und der Förderung durch den G-BA ist die Gastroenterologie gleichermaßen erfolgreich. In den beiden Kompetenzzentren Leber (Hep-Net) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) wurden Strukturen für die Umsetzung klinischer Studien etabliert. Es existieren derzeit sieben geförderte Innovationsfondsprojekte (Tab. 11.2), vier weitere sind aktuell beantragt [4]. Gemeinsames Merkmal der gastroenterologischen Innovationsfondsprojekte ist, dass sie stark auf die Prävention ausgerichtet sind. So sollen mit dem Projekt FARKOR Menschen mit einem familiär erhöhten Darmkrebsrisiko bereits früh identifiziert werden. Ziel ist es, dieser besonders jungen Risikogruppe, in der die Darmkrebsinzidenz derzeit jähr-

Tab. 11.1: Verbundprojekte und Exzellenzcluster der Gastroenterologie.

Abkürzung	Titel	Sprecher	Hochschule
SFB 738	Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate	Prof. Dr. Michael Peter Manns Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie Medizinische Hochschule Hannover	Medizinische Hochschule Hannover
SFB 841	Leberentzündungen: Infektion, Immunregulation und Konsequenzen	Prof. Dr. Ansgar W. Lohse Eppendorf I. Medizinische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Hamburg	Universität Hamburg Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
SFB 974	Kommunikation und Systemrelevanz bei Leberschädigung und Regeneration	Prof. Dr. Dieter Häussinger Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, und Infektiologie Universitätsklinikum Düsseldorf	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsklinikum Essen
SFB 1321	Modellierung und Targeting des Pankreaskarzinoms	Prof. Dr. Roland M. Schmid Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II Technische Universität München	Technische Universität München Ludwig-Maximilians-Universität München
SFB 1371	Microbiome Signatures – Funktionelle Relevanz des Mikrobioms im Verdauungstrakt	Professor Dr. Dirk Haller Technische Universität München Zentralinstitut für Ernährungs- und Lebensmittelforschung Lehrstuhl für Ernährung und Immunologie	Ludwig-Maximilians-Universität München Technische Universität Dresden Universitätsklinikum Regensburg Universitätsklinikum Aachen Medizinische Hochschule Hannover
SFB/TRR 57	Organfibrose: Von den Mechanismen der Schädigung zur Beeinflussung der Erkrankung	Prof. Dr. Christian Trautwein Klinik für Gastroenterologie Uniklinik der Rheinisch-Westfälisch Technischen Hochschule Aachen	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn Ludwig-Maximilians-Universität München
SFB/TRR 241	Immunepitheliale Signalwege bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	Prof. Dr. Christoph Becker Medizinische Klinik I Universitätsklinikum der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Charité Berlin

Tab. 11.1: (fortgesetzt) Verbundprojekte und Exzellenzcluster der Gastroenterologie.

Abkürzung	Titel	Sprecher	Hochschule
EXC	Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen	Prof. Dr. Stefan Schreiber Klinik für Innere Medizin I Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
EXC	Individualisierung von Tumorthérapien durch molekulare Bildgebung und funktionelle Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen (iFIT)	Prof. Dr. Lars Zender Universitätsklinik für Innere Medizin VIII Universität Tübingen	Eberhard-Karls-Universität Tübingen

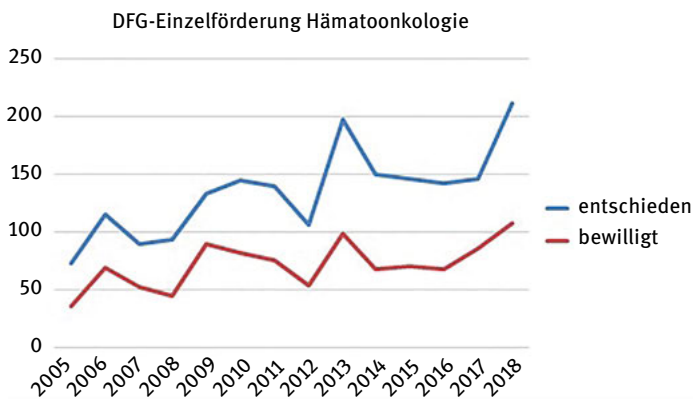
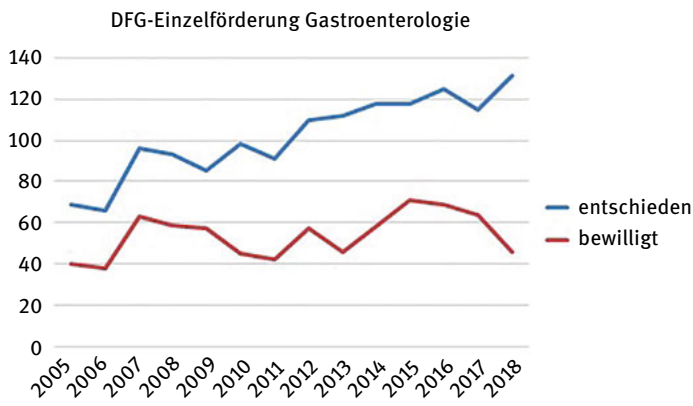


Abb. 11.1: DFG-Einzelförderung 2005–2018 (Quelle: DFG).

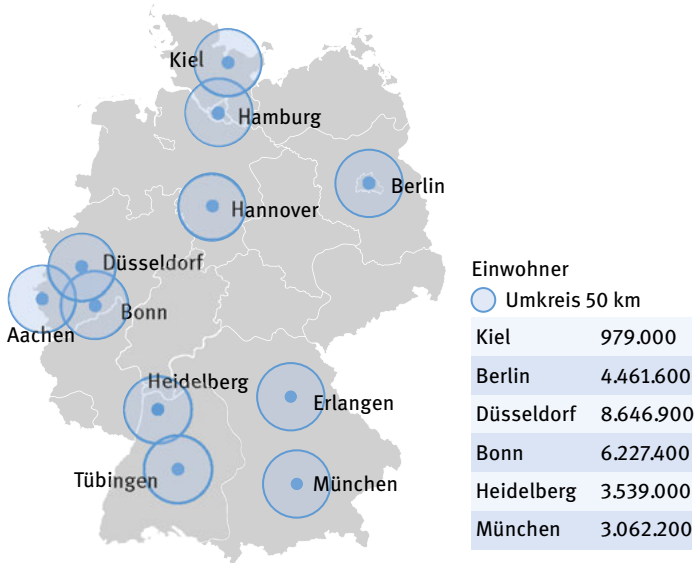


Abb. 11.2: Regionale Verteilung der gastroenterologischen Sonderforschungsbereiche und potenzielle Einzugsgebiete.

lich um 2% steigt, eine risikoangepasste Darmkrebsvorsorge anzubieten. Das Projekt SEAL (Strukturierte Früh-Erkennung einer Asymptomatischen Leberzirrhose) erprobt, inwieweit ein Leberwert-Screening beim Hausarzt dabei hilft, mehr Patienten mit chronischen Leberkrankheiten frühzeitig zu diagnostizieren und wirksam zu behandeln.

Die DGVS hat 26 hochwertige, evidenzbasierte Leitlinien erarbeitet, die kontinuierlich aktualisiert werden und mit denen eine Implementierung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die klinische Praxis unmittelbar gewährleistet ist (Leitlinien der DGVS, Stand: März 2019 (S.281/282)). Der Gastroenterologie ist es ein wichtiges Anliegen, ihre Wissensbasis möglichst umfassend auch jungen Ärzten und Wissenschaftlern zur Verfügung zu stellen. Aus diesem Grunde sind alle Leitlinien der DGVS nicht nur über die DGVS Homepage frei verfügbar, sondern werden auch in andere Wissensdatenbanken integriert. Dieses Ziel wird derzeit in einer Kooperation mit dem insbesondere von Studierenden viel genutzten Portal Amboss umgesetzt.

Die DGVS-Nachwuchskampagne zielt darauf ab, junge Ärztinnen und Ärzte für die Gastroenterologie zu gewinnen. Unter www.gastroenterologe-werden.de können sich Studierende über Inhalte und Möglichkeiten der gastroenterologischen Weiterbildung informieren, PJ-Stellen finden oder Präsentationen zu wichtigen gastroenterologischen Themen herunterladen. Mit der Tauschbörse Lehre ist ein Portal entstanden, das den Austausch von hervorragendem Lehrmaterial unter den Lehrenden in der Gastroenterologie ermöglicht. Hinzu kommen die jährlich vergebenen, zahlreichen Preise und Promotionsstipendien, mit denen die DGVS besonders den wissenschaftlichen Nachwuchs fördert.

Tab. 11.2: Innovationsfondsprojekte in der Gastroenterologie.

Abkürzung	Titel	Partner
CED BIO-AS-SIST	Bessere Versorgung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch die Delegation von ärztlichen Leistungen an eine Biologika-Nurse	PD Dr. B. Bokemeyer Kompetenznetz Darmerkrankungen, Minden
CED-KQN – Big Data – eHealth	Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	PD Dr. Jan de Laffolie Justus-Liebig-Universität, Gießen
EDIUM	Ergebnisqualität bei Darmkrebs: Identifikation von Unterschieden und Maßnahmen zur flächendeckenden Qualitätsentwicklung	Dr. Christoph Kowalski Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin
FARKOR	Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom	Patrizia Ungar Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB), München
KOL-OPT_UH	Fehlversorgung bzgl. Kontroll-Koloskopien in Deutschland: Ausmaß, Determinanten und Konzipierung von Lösungsansätzen	Prof. Dr. Ulrike Haug Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie, Bremen
SEAL	Strukturierte Früh-Erkennung einer asymptomatischen Leberzirrhose in Rheinland-Pfalz und im Saarland	Prof. Dr. Peter Galle und Prof. Dr. Frank Lammert I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz und Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes
SIGMO	Die Sigmoidoskopie als evidenzbasiertes Screeningverfahren für Darmkrebs – eine mögliche Option?	Dr. Maren Dreier Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover

Diese Aktivitäten haben dazu beigetragen, die Mitgliederzahlen der DGVS, und dabei insbesondere die Anzahl junger Mitglieder unter 35 Jahren, deutlich zu steigern. Die DGVS hat aktuell über 6.000 aktive Mitglieder (Abb. 11.3).

Im Jahre 2019 wurde außerdem die Kampagne Gesundheit durch Gastroenterologie (www.gesundheit-durch-gastroenterologie.de) gestartet. Ziel des Projekts ist es, der Öffentlichkeit die Bedeutung gastroenterologischer Erkrankungen und ihren Status als relevante Volkskrankheiten näherzubringen. Dadurch soll Bedeutung und Relevanz gastroenterologischer Wissenschaft deutlich gemacht und geschärft werden

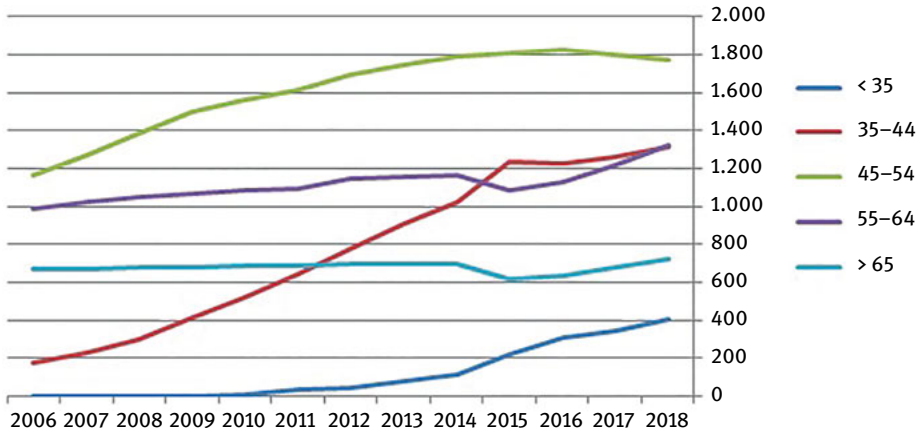


Abb. 11.3: Entwicklung der Mitgliederzahlen der DGVS.

und so auch Eingang in Überlegungen der zukünftigen Gesundheits- und Forschungspolitik finden.

Zukunftsperspektiven

Ein besonderes Merkmal gastroenterologischer Erkrankungen ist die Kaskade chronische Entzündung, Fibrose (Vernarbung) mit entsprechendem Funktionsausfall des betroffenen Organs bis hin zur malignen Entartung (Krebsentstehung). Beispiele hierfür sind die Fettleberhepatitis, die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder die Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis). All diese Erkrankungen können unbehandelt zu Krebserkrankungen in den entsprechenden Organen führen (Leberkrebs, Darmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs). Der Verlauf dieser Kaskade wird durch genetische Faktoren und/oder Umweltfaktoren sowie den Lifestyle (Ernährung, Alkohol, Bewegung) unmittelbar beeinflusst.

Über die Leber-Darm-Achse steuert der Magen-Darm-Trakt direkt den Energiehaushalt des Körpers. Daher haben Veränderungen in der Homöostase des Gastrointestinaltrakts (z. B. Fehlernährung, chronische Entzündungsvorgänge, Veränderungen der Darmflora) einen unmittelbaren Einfluss auf andere Krankheitsbilder. Dies gilt unter anderem für Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder neurologische Erkrankungen. Zusammenfassend kommt damit dem Magen-Darm-Trakt die entscheidende „Gate-keeper-Funktion“ für die menschliche Gesundheit in einer sich rasant verändernden Industriegesellschaft zu.

Daher trägt gastroenterologische Forschung unmittelbar zum Verständnis organ-spezifischer und organübergreifender Mechanismen, sowie zum Verständnis der Kommunikation zwischen den verschiedenen Organen des Körpers, bei. Dies hat unmittelbar Einfluss auf die Implementierung neuer, gezielter, aber auch übergrei-

fender Therapieprinzipien. Darüber hinaus können durch neue molekulare Erkenntnisse Rückschlüsse auf neue Präventionsstrategien gezogen werden. Aufgrund der Relevanz gastroenterologischer Wissenschaft für die Erforschung neuer organübergreifender pathophysiologischer Konzepte, stellt die Gastroenterologie ein zentrales Fach dar, um integraler Bestandteil übergreifender wissenschaftlicher Netzwerkstrukturen zu sein.

Ein besonderes Anliegen der DGVS ist der Aufbau einer Präventionsstruktur für Deutschland. Die Medizin der letzten Jahrzehnte ist vor allem durch eine Kultur des Reparierens auf der Endstrecke des Lebens gekennzeichnet. Die meisten Kosten im Gesundheitssystem fallen in den letzten zwölf Monaten des Lebens an. Innovative Ansätze in einer alternden Gesellschaft müssen früher ansetzen und darauf abzielen, rechtzeitig mögliche Krankheitsrisiken zu erkennen und diese gezielt über Maßnahmen der Primär- und Sekundärprävention zu verhindern. Die Gastroenterologie hat über die Einführung der Koloskopie oder der Hepatitis-B-Impfung schon wichtige Präventionsmaßnahmen klinisch implementiert.

Um diese erfolgreichen Ansätze weiter auszubauen, fordert die DGVS die Etablierung eines übergreifenden Nationalen Präventionszentrums (NPZ) unter Einbindung möglichst vieler Partner. Das NPZ soll modular aufgebaut sein, um – beginnend mit einer Kernstruktur – kontinuierlich eine wissenschaftliche Netzstruktur zu entwickeln, die dann zu neuen Präventionsansätzen im Sinne des Patienten und der gesamten Gesellschaft (medizinisch und ökonomisch) führt. Initial könnte dabei eine Vernetzungsstruktur gemeinsam mit den bestehenden deutschen Gesundheitszentren gebildet werden, wobei im Verlauf weitere Partner, wie Krankenkassen, Patienten- und Sozialverbände, Schulen, Apotheken, Psychologen und andere, eingebunden werden sollten, um darüber eine direkte Interaktion von der Forschung bis zum Patienten zu erreichen. Daher fordert die DGVS hier die nachhaltige Unterstützung der Politik, um das Konzept des Nationalen Präventionszentrums zum Wohle der Patienten implementieren zu können.

Literatur

- [1] Scimago journal und country rank. www.scimagojr.com/countryrank. Zugriff: 29.03.2019.
- [2] Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Informationsmanagement Statistik und Reporting. Förderquotenstatistik. Stand 22.09.2016.
- [3] Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Gepris Datenbank. <http://gepris.dfg.de/gepris>. Zugriff: 29.03.2019.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Innovationsfondprojekte. <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/>. Zugriff: 29.03.2019.

12 Gastroenterologie in der Niederlassung

Bernd Bokemeyer

Rahmenbedingungen der ambulanten Gastroenterologie

Die Gastroenterologie als Teilgebiet der Inneren Medizin ist ein Fach, welches in weiten Teilen im Hinblick auf die Diagnostik und auch auf die Therapie ambulant zu erbringen ist. Dies spiegelt sich auch in der Ärztestatistik der Bundesärztekammer für das Jahr 2017 wider [1]. Von den 2.960 dort verzeichneten Gastroenterologen sind 2.232 Gastroenterologen (75 %) aktuell ambulant oder stationär tätig, d. h. von den gastroenterologisch tätigen Kollegen sind 951 (43 %) im ambulanten und 1.281 (57 %) im stationären Bereich beschäftigt.

Die allermeisten der gastroenterologischen Basis-Endoskopie-Untersuchungen, wie Gastroskopie und hohe Koloskopie, werden im ambulanten Bereich in der Niederlassung erbracht. Dies spiegelt sich auch in den erbrachten Leistungen der hohen Koloskopie in einem Zeitraum von 12/2012–03/2018 wider. Bei 1.431.020 Versicherten wurden Koloskopien durchgeführt, davon 1.257.694 Koloskopien (82 %) bei einem niedergelassenen Gastroenterologen und die übrigen 277.074 Koloskopien (18 %) während eines stationären Krankenhausaufenthalts [2]. Damit haben die niedergelassenen Gastroenterologen in der breiten gastroenterologischen Versorgung der Bevölkerung in Deutschland eine zentrale und sehr wichtige Rolle, um in breiter Basis neben den diagnostischen Maßnahmen auch Vorsorgeuntersuchungen und Nachkontrollen, z. B. bei Dickdarmkarzinomen oder Polypen abdecken zu können.

Betreuung der chronischen Erkrankungen in der Hepatologie und bei CED

Weiter wichtige Betätigungsfelder der ambulanten Gastroenterologie sind die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und die Hepatologie. In beiden Bereichen können die Leistungen weitgehend ambulant betreuend erbracht werden. Dies spiegelt sich insbesondere bei den Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung insofern wider, dass ca. über 85 % der Patienten bei niedergelassenen Ärzten und nur etwa 15 % in Krankenhausambulanzen betreut werden [3].

Diese zentrale Stellung in der Betreuung von chronischen Erkrankungen in der Gastroenterologie ist für die Versorgung der Bevölkerung ganz wichtig und nur so kann diese Betreuung einigermaßen flächendeckend angeboten und durchgeführt werden. Im ambulanten Bereich der niedergelassenen Gastroenterologen gibt es genauso wie im stationären Bereich eine breite Fächerung von eher allgemein gastroenterologisch aufgestellten Praxen bis hin zu hoch spezialisierten Praxen, die in der Hepatologie oder im CED-Bereich als tertiäre Ansprechpartner für komplexe Erkrankungen tätig sind. Die Vertretung aller dieser niedergelassenen Gastroenterologen erfolgt durch den „Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng)“, in dem nahezu 1.200 Gastroenterologen organisiert sind und damit den überwiegenden Anteil aller niedergelassenen Gastroenterologen repräsentieren.

Ein weiteres wichtiges Feld ist die Teilnahme an Projekten und Untersuchungen im Rahmen der Versorgungsforschung, die bezüglich der erforderlichen großen Fallzahlen durch die Beteiligung der niedergelassenen Gastroenterologen so auch flächendeckend durchgeführt werden kann. Zusätzlich nehmen aber auch viele der spezialisierten Praxen im Bereich Hepatologie und CED an Zulassungsstudien nach dem AMG der Phase II bis III teil.

Refinanzierung der „sprechenden Medizin“

Ein Problem in der niedergelassenen Gastroenterologie ist die fehlende Refinanzierung der sprechenden Medizin in der Betreuung von Patienten mit chronischen Erkrankungen bei CED und Hepatologie, da im EBM vordergründig nur die Erbringung von endoskopischen Leistungen einigermaßen kostendeckend widergespiegelt ist. Daraus ergeben sich teilweise Schwierigkeiten, die breite Versorgung dieser Patienten mit chronischen Erkrankungen gastroenterologisch ambulant gewährleisten zu können. Hier sind wichtige Anstrengungen notwendig, um die sprechende Medizin auch kostendeckend bei den niedergelassenen Gastroenterologen im EBM verankert zu bekommen. Nur durch eine entsprechende Refinanzierung der sprechenden Medizin im EBM wird es auch in Zukunft möglich sein, diese wichtige und hochqualifizierte Versorgungsqualität bei CED und Hepatologie in den gastroenterologischen Fachpraxen weiter umsetzen zu können.

Überbrückend wird versucht, die finanzielle Struktur der in der Versorgung von Patienten mit chronischen Erkrankungen in CED und Hepatologie besonders exponierten gastroenterologischen Praxen über Selektivverträge mit den Krankenkassen zu Therapieoptimierungen und besonderen Versorgungslandschaften durch extrabudgetäre Mittel der Kostenträger zu verbessern. In der Zukunft muss aber auch die sprechende Medizin, einschließlich einer möglichen Etablierung einer Delegation von ärztlichen Leistungen durch speziell geschulte Fachassistenzen entsprechend im EBM verankert werden, um die Versorgung der chronisch erkrankten Patienten in der Gastroenterologie langfristig sichern zu können.

Ausblick

Jedenfalls ist es aber für den Erhalt der gastroenterologischen Praxen in der Niederlassung wichtig, dass auch die Behandlung von chronischen Erkrankungen bei CED und Hepatologie durch eine entsprechende Spezialisierung weiter als wichtige Elemente der gastroenterologischen Fachpraxis neben der Endoskopie erhalten bleiben, da sich sonst durch Verschiebungen, weg von der einigermaßen kostendeckenden Honorierung der Endoskopie, Gefährdungen des Bestandspotenzials der gastroenterologischen Praxen ergeben könnten.

Literatur

- [1] <https://www.bundesaerztekammer.de/ueber-uns/aerztestatistik/aerztestatistik-2017/>. Zugriff: 20.02.2019.
- [2] Horenkamp-Sonntag D, Liebentraut J, Engel S, Koop H. Koloskopie in der Versorgungsrealität: Wie häufig wird in welchem Versorgungssetting bei welchen Anwendungsindikationen endoskopiert? *Z Gastroenterol.* 2018;56:e331.
- [3] Bokemeyer B. CED-Behandlung in Deutschland. *Der Gastroenterologe* 2007;2:447-55.

REFUGEE SCHUL UND UNISTREIK BERLIN
KOMITEE



 DGVS

Weil ein großer Bauch nicht nur von Schweinebraten kommt.
Die Welt braucht Ärzte für den Bauch!

→ gastroenterologe-werden.de

Nachwuchs für den Bauch

Die DGVS begeistert angehende Mediziner für die Gastroenterologie: Plakate und Postkarten in den medizinischen Fakultäten wecken Neugier auf unser Fach. Eine eigene Website informiert den Nachwuchs über die Besonderheiten und Möglichkeiten in der Gastroenterologie.

→ gastroenterologe-werden.de

TIPPS
für die
Karriere-
planung

Infos über
Fach &
Beruf

Kliniken
für das
PJ



13 Qualitätssicherung in der Gastroenterologie

Thomas Frieling, Ludger Leifeld

Hintergrund

Die Messung der Qualität in der Medizin soll zunehmenden Einfluss auf die Krankenversorgung nehmen. Hintergrund ist dabei eine angenommene Überversorgung mit Krankenhausbetten [1], verschlechterte wirtschaftliche Rahmenbedingungen vieler Krankenhäuser, Mehrbedarf an Ärzten und Mangel an Pflege [2], sowie Fehlsteuerungen im DRG-System.

Politisch beschlossen ist daher neben der Steuerung durch das DRG-System das Instrument der Qualitätsmessung mit der Perspektive der Etablierung eines qualitäts-gesteuerten Systems einzuführen. Grundlage hierfür sind die im Sozialgesetzbuch (SGB) V § 137 verankerten Verpflichtungen für die zugelassenen Krankenhäuser (nach § 108) mit Versorgungsvertrag (nach § 111) Qualitätssicherung zu betreiben, der § 7 der Berufsordnung mit Verpflichtung des Arztes zur Teilnahme an qualitätssichernden Maßnahmen und der Auftrag des Krankenhausstrukturgesetzes die Krankenhausplanung um Qualitätskriterien zu erweitern, um Krankenhäusern aus dem Krankenhausplan herauszunehmen [3–5].

Eine gute Qualität in der Medizin und in der Gastroenterologie wird von allen Beteiligten naturgemäß angestrebt und gefordert und ist wichtigste Einflussgröße für Patientenzufriedenheit [6–8]. Die Beurteilung der Qualität einer medizinischen Versorgung ist allerdings für Patienten und Ärzte schwierig, da ihnen eine verbindliche Definition des Begriffs fehlt. Eine gute Qualität ist nur in enger Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient zu erzielen [9,16]. Dabei ist die Erreichung einer hohen Qualität nur durch einen langdauernden mühsamen Prozess zu erreichen, der kaum durch einzelne Indikatoren adäquat abzubilden ist.

Die Ausgestaltung der Qualitätssicherung in Deutschland wurde dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übertragen, welcher zunächst das AQUA-Institut und seit 2016 das IQTiG mit der Umsetzung und Vorbereitung der Detailausgestaltung beauftragte. Basis dafür sind die gesetzlichen Vorgaben in § 136 und § 137a SGB V [10].

Planungsrelevante Qualitätsindikatoren

Bis auf Lebertransplantation und Cholezystektomie, für die laut IQTiG auch aufgrund der gerade neu erschienenen S3-Leitlinie im nächsten Jahr ein Qualitätssicherungsverfahren aufgelegt werden wird, sind direkt die Gastroenterologie betreffende Verfahren zurzeit noch nicht zu erwarten. Darüber hinaus geht die Etablierung planungsrelevanter Qualitätsindikatoren, die bei Abweichungen zu Ahndungen führen können bez. Vergütung, strukturiertem Dialog, allgemein zugänglicher öffentlicher Publikation der Qualitätsabweichungen (wie bereits geschehen) bis hin zur möglichen Schließung von Abteilungen [11]. Mithilfe neu gegründeter Fachkommissionen auf Bundesebene bewertet das IQTiG statistische Auffälligkeiten, aber auch die Stel-

lungnahmen der Abteilungen, fasst die Auswertungsergebnisse zusammen und übermittelt sie an den G-BA, der sie wiederum den Ländern zur Verfügung stellt. Die Veröffentlichung dieser Daten macht es für die mit „schlechter Qualität“ auffallenden Krankenhäuser besonders schwer ihre Patienten zu halten und den ökonomischen Anforderungen gerecht zu werden. Gelingt die Verbesserung nicht innerhalb von drei Jahren, wird die Zulassung bei nicht nur vorübergehender Nichteinhaltung von Qualitätsvorgaben entzogen.

Neben den Vorteilen dieser Regelungen mit Herausnahme objektiv schlechter Kliniken aus der Versorgung, Belohnung überdurchschnittlicher Qualität und besserer Grundlagen für QM und Qualitätsarbeit in den Kliniken, sehen viele Fachleute die große Gefahr, dass die Qualitätsmessung lediglich zur Zweckentfremdung einer Marktberreinigung mit Diskreditierung einzelner Krankenhäuser genutzt wird. Die Bestrafungslogik und Schaffung negativer Anreize widerspricht der Philosophie des QM. Auch besteht die Gefahr von viel neuer Bürokratie mit wenig Wirkung, wobei falsche Entscheidungen aufgrund mangelnder Indikatoren möglich sind. Auch die DGVS hat diese Entwicklung in zwei Stellungnahmen zum IQTIG-Projekt „Planungsrelevante Qualitätsindikatoren – Konzept zur Neu- und Weiterentwicklung“ und zum IQTIG-Verfahren nach § 137a Abs. 7 SGB V „Vorbericht Qualitätszu- und -abschläge Schritt 3“ ausführlich und kritisch kommentiert [12,13]. So unterstützt die DGVS die Bemühungen, Leistungen im Gesundheitswesen an Qualität zu koppeln und diese messbar und vergleichbar zu gestalten, mit medizinischen Leitlinien als Basis für entsprechende Konzepte, sieht aber deutliche Risiken der Konzepte vergleichender Qualitätsmessung wie die prinzipiell eingeschränkte Eignung von Qualitätsindizes [14], die Negativselektion schwerkranken Risikopatienten, die unzureichende Fokussierung auf Hochrisikoprozeduren sowie den unverhältnismäßig hohen administrativen Aufwand. Die DGVS unterstützt – wie in einer Stellungnahme ausführlich dargelegt [13] – ebenfalls nicht das vorliegende Konzept einer vergleichenden Qualitätsmessung mit der Konsequenz vergütungsrelevanter Qualitätszu- und -abschläge („Pay-for-Performance“).

Konsequenzen für die Gastroenterologie

Zunächst ist offensichtlich, dass die Qualität ein zentrales zukünftiges Thema in der Gastroenterologie ist. Hierauf ist die DGVS gut vorbereitet. Hierbei sollten die inhaltlichen Impulse von unserer wissenschaftlichen Fachgesellschaft DGVS erfolgen und nicht nur von der Politik vorbestimmt werden. Kernthemen sind die Pflege und Weiterentwicklung unserer wissenschaftlichen Leitlinien, die Auseinandersetzung mit Mindestmengen für bestimmte Kernleistungen, die Optimierung der Struktur- und Prozessqualität durch die Etablierung von Zertifizierungen bzw. die Benennung gastroenterologischer Indikationsqualitäten. Sie folgt dabei einem wissenschaftlichen Ansatz, der auf den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin beruht.

Die DGVS hat unter unserem Präsidenten Prof. Lammert ein klares Signal für die Fokussierung der DGVS auch auf die komplexen Aspekte der Qualitätssicherung gesetzt und sie sowohl in unserer letzten Beiratsklausur behandelt [15] als auch auf ihrer Jahrestagung 2017 eine Kommission Qualität gegründet zur kontinuierlichen Arbeit an dem Thema.

Erste Aufgabe der Kommission Qualität der DGVS ist es, die Position der Gastroenterologie zur Qualitätssicherung im Spannungsfeld von Ärzteverbänden und den Institutionen der Selbstverwaltung, insbesondere dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und dem Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG) zu definieren. Des Weiteren nimmt sich die Kommission der Herausforderung an, eigenständig Indikatoren guter gastroenterologischer Qualität zu erarbeiten. Hierbei ist es naheliegend, das vorliegende ausgezeichnete wissenschaftliche Leitlinienprogramm als Grundlage zu nutzen.

Dafür hat sie als ersten Schritt eine Methodik entwickelt und damit die Voraussetzungen zur Definition von QI geschaffen [10]. Die hier vorgestellte Vorgehensweise hat sich aus intensiven Vorgesprächen mit den Vertretern des IQTiG herauskristallisiert. Dabei sollen nicht Konkurrenzprodukte zu bestehenden Qualitätssicherungsmaßnahmen entstehen. Vielmehr soll durch die Entwicklung weniger, möglichst sektorenübergreifender und ergebnisorientierter QI aus Leitlinien eine Basis geschaffen werden, die externe Qualitätssicherung mitzugestalten und einen Diskurs innerhalb der DGVS mit allen beteiligten Schwerpunkten und Versorgungsbereichen anzustoßen [10].

Die Bewältigung dieser Herausforderung Qualität in der Gastroenterologie setzt ebenfalls einen engen Schulterschuss zu unserem berufspolitischen Dachverband BVGD und mit der ALGK, BNG und AUG voraus. Auch in den gastroenterologischen Kliniken müssen Werkzeuge zur Qualitätsverbesserung etabliert und genutzt werden. Hierzu gehören u. a. die Etablierung von Todesfall- bzw. M-&M-Konferenzen, von unangekündigten Vor-Ort-Begehungen (z. B. Sauberkeit, Ordnung, Sicherheit), externe Qualitätssicherungen (EQS), angstfreie Berichte über kritische Vorkommnisse (CIRS, Critical Incident Reporting System/Berichtssystem) bzw. regelmäßige Hygieneberichte.

Literatur

- [1] Bundesministerium der Finanzen. Über- und Fehlversorgung in deutschen Krankenhäusern: Gründe und Reformoptionen. Gutachten des Wissenschaftlichen Beirats beim Bundesministerium der Finanzen. Berlin: Bundesministerium der Finanzen; 2018. https://www.bundesfinanzministerium.de/Content/DE/Standardartikel/Ministerium/Geschaeftsbereich/Wissenschaftlicher_Berat/Gutachten_und_Stellungnahmen/Ausgewaehlte_Texte/2018-06-19-Ueber-und-Fehlversorgung-Krankenh.html (Zugriff: 26.06.19)
- [2] Gnirke K, Hülsen I, Müller MU. Gesundheit: Ein krankes Haus. Der Spiegel. 2016;51:14-22.
- [3] Deutsches Ärzteblatt. 2016;113:B1286-7.

- [4] Krahwinkel W, Rink O, Liebetau M, et al. 10 years of peer reviewing: improving treatment by quality indicators from administrative data. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136(41):2083-8.
- [5] Frieling T. Die ALGK informiert. Qualität in der Medizin – Ein Instrument zur Schließung von Krankenhäusern. *Z Gastroenterol.* 2017;55:1-3.
- [6] https://www.bertelsmannstiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/VV_SpotGes_KhQualitaet_Pat-Sicht_dt_final.pdf. Zugriff: 2018
- [7] http://www.bertelsmannstiftung.de/fileadmin/files/BSt/Presse/imported/downloads/xcms_bst_dms_37_173_37_191_2.pdf. Zugriff: 2018
- [8] Frieling T. Daten, Analysen, Perspektiven | Nr. 1, 2018. Krankenhausqualität aus Patientensicht. *Z Gastroenterol.* 2018;56:860-2.
- [9] Klemperer D. Qualität in der Medizin. Der patientenzentrierte Qualitätsbegriff und seine Implikationen. In: Dr. med. Mabuse. Heft Januar/Februar 1996;22-7.
- [10] Lynen P, Denzer U, Frieling T, et al. Qualität in der Gastroenterologie. Bericht aus der Kommission für Qualität der DGVS. *Z Gastroenterol.* 2018;56:977-79.
- [11] *Deutsches Ärzteblatt.* 2016;113:B1286-7.
- [12] Frieling T, Leifeld L. Stellungnahme der DGVS zum IQTIG-Projekt „Planungsrelevante Qualitätsindikatoren – Konzept zur Neu- und Weiterentwicklung“ (Auftragsgegenstand 2), Vorbericht Stand: 28. September 2018. *Z Gastroenterol.* 2018;56:1521-36.
- [13] Frieling T, Leifeld L. Stellungnahme der DGVS zum IQTIG-Verfahren nach § 137a Abs. 7 SGB V zum „Vorbericht Qualitätszu- und -abschläge Schritt 3“. *Z Gastroenterol.* 2019;57:87-97.
- [14] MacLean CH, Kerr EA, Qaseem A. Time out – charting a path for improving performance measurement. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1757-61.
- [15] Mitteilungen der DGVS. Klausurtagung des DGVS-Beirates. *Z Gastroenterol.* 2017;54:217.
- [16] Damkowsky W, Görres S, Luckey K, Hrsg. Patienten im Gesundheitssystem – Patientenunterstützung und -beratung. Augsburg: Maro-Verlag; 1995. 189-216.

Leitlinien der DGVS

Leitlinie	Erscheinungsjahr	Status
Oberer Gastrointestinaltrakt		
Zöliakie	2014	wird aktualisiert
Refluxkrankheit	2005, 2014	wird aktualisiert
Helicobacter pylori	2009, 2016	gültig bis 07/2020
Unterer Gastrointestinaltrakt		
Chronische Obstipation	2013	wird aktualisiert
Divertikelkrankheit	2014	wird aktualisiert
Morbus Crohn	2008, 2011, 2014	wird aktualisiert
Reizdarmsyndrom	2011	Publikation 2019
Intestinale Motilitätsstörungen	2011	Publikation 2019
Colitis ulcerosa	2011, 2018, 2019	gültig bis 05/2023
Leber, Galle, Pankreas		
Hepatitis B	2007, 2011	Publikation 2019
Lebertransplantation		Publikation 2021
Akute und chronische Pankreatitis	2012	Publikation 2020
Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen	2015	gültig bis 02/2020
Hepatitis C	2009, Addenda 3/2014, 6/2014, 9/2014, 2/2015, 12/2016	gültig bis 12/2022
Behandlung von Gallensteinen	2007, 2018	gültig bis 11/2022
Autoimmune Lebererkrankungen	2017	gültig bis 02/2022
Komplikationen der Leberzirrhose	2011, 2019	gültig bis 05/2023
Maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Hepatozelluläres Karzinom	1999, 2013	wird aktualisiert
Exokrines Pankreaskarzinom	1999, 2001, 2006, 2013	wird aktualisiert
Magenkarzinom	2002, 2004, 2012	Publikation 2019
Neuroendokrine Tumoren	2018	gültig bis 03/2023
Ösophaguskarzinom	2015, 2018	Gültig bis 12/2023
Kolorektales Karzinom	2004, 2008, 2012, 2017, 2019	gültig bis 01/2024

Leitlinie	Erscheinungsjahr	Status
Infektionen		
Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple	2015	gültig bis 01/2020
Notfälle		
Gastrointestinale Blutungen	2017	gültig bis 05/2022
Gastrointestinale Endoskopie		
Qualitätsanforderungen in der gastro-intestinalen Endoskopie	2015	gültig bis 07/2020
Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie	2008, 2015	gültig bis 05/2020

Alle Leitlinien der DGVS stehen unter www.dgvs.de kostenfrei zum Download zur Verfügung.



Anhang

Glossar

adjuvante Therapie	Chemo- oder Strahlentherapie, die nach einem operativen Eingriff zur Entfernung des Tumors durchgeführt wird
Aszites	pathologische Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle
Child-Pugh-Score (Child-Pugh-Kriterien)	Stadieneinteilung der Leberzirrhose
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EASL	European Association For The Study Of The Liver
ECOG	Klassifizierung des Performance-Status eines Krebspatienten nach der Eastern Cooperative Oncology Group
EIA	Enzym Immunosorbent Assay
Enterozyten	Darmschleimhautzellen
Eradikation	Keimelimination
FIT	fäkaler immunhistochemischer Test
FOBT	fäkaler okkultter Bluttest
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gFOBT	guajakbasierter fäkaler okkultter Bluttest
Hämolyse	Auflösung von roten Blutkörperchen
HCC	hepatozelluläres Karzinom
hepatische Enzephalopathie	potenziell reversible Funktionsstörung des Gehirns, die durch eine unzureichende Entgiftungsfunktion der Leber entsteht
Hepatozyten	Leberzellen
humanpathogen	krankheitsverursachend bei Menschen
iFOBT	immunhistochemischer fäkaler okkultter Bluttest
Inflammation	Entzündung
Karnofsky-Index	Klassifikationssystem zur Beschreibung des Performance-Status eines Patienten
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
Komorbidität	Begleiterkrankungen
KV	Kassenärztliche Vereinigung (der Länder)
MELD	Model End Stage Liver Disease
metabolisches Syndrom	beschreibt das Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren (abdominelle Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Insulinresistenz bzw. gestörte Glukosetoleranz)
M-Klassifikation	beschreibt die Metastasierung eines Tumors in andere Organe
MRT	Kernspintomographie
mukosal	auf die Schleimhaut begrenzt
multimodale Therapie	Therapieansatz, der sich aus einer Kombination unterschiedlicher Behandlungsansätze, wie Medikamente, Operation, Bestrahlung etc., zusammensetzt
NAFL	nicht-alkoholische Fettleber
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis (Fettleberentzündung)
Nekrose	pathologischer Untergang einer oder mehrerer Zellen
neoadjuvante Therapie	Chemo- oder Strahlentherapie, die zur Reduktion der Tumormasse vor einem geplanten operativen Eingriff durchgeführt wird.

N-Klassifikation	beschreibt die Metastasierung des Tumors in umgebende Lymphknoten
nosokomial	im Krankenhaus erworben
NVI	Norovirus-Infektion
Parenchym	Gewebe
parenteral	„am Darm vorbei“, auf dem Blutweg
PCR	Polymerasekettenreaktion
Peritonealkarzinose	Tumorbefall des Bauchfells
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
portale Hypertension	Pfortaderhochdruck
Präkanzerose	Gewebsveränderung, die mit einem erhöhten Risiko für eine bösartige Entartung einhergeht
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
R-Klassifikation	beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach Therapie
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	reverse Transkription PCR
Sepsis	systemische Infektion des ganzen Körpers
serratiert	gezahnt
Staging	Einstufungssysteme
Steatohepatitis	Fettleberentzündung
systemisch	den ganzen Körper betreffend
Systemisches Inflammatorisches Response-Syndroms (SIRS)	systemische Entzündungsreaktion des ganzen Körpers
(C)T-Klassifikation	beschreibt die lokale Ausdehnung eines Tumors in das umgebende Gewebe
UICC-Stadien	Union Internationale Contre le Cancer, Einteilung von Krebserkrankungen nach der TNM-Klassifikation zu fünf Stadiengruppierungen
Zweitlinientherapie, -schema	Chemotherapie, die nach dem Versagen der initialen (Erstlinien-) Therapie eingesetzt wird

Stichwortverzeichnis

A

Abdominalschmerz 51
Achalasie 16, 175, 194
adenocarcinoma of esophagogastric junction 154, 175
Adenokarzinom 17, 19, 47, 146, 154, 155, 156, 168, 174, 175, 176, 177, 178, 205, 226, 228
Adipositas 79, 80, 82, 118, 226, 227, 232, 237, 243, 244, 245, 246, 258
AFP 162, 163, 236, 237
Ahornsirupkrankheit 248, 250, 251
Aktivität
– körperliche 78, 205, 206, 207, 208, 212, 245, 259
Alkohol 96, 100, 118, 162, 175, 232, 233, 256, 257, 258, 270
Alkoholkonsum 76, 79, 118, 154, 205, 206, 207, 212, 232, 233, 235, 246, 256, 257, 258
ambulante Gastroenterologie 273
Aszites 87, 95, 97, 98, 168, 230, 237, 285
Autoimmunerkrankung 45

B

Ballaststoffe 60, 62, 208
Barrett-Ösophagus 15, 17, 18, 19, 20, 175, 178, 205, 226, 227, 228, 229
Bauchschmerz 119
Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng) 273
Beschwerden
– chronische abdominale 59
Bewegungsmangel 77, 256, 259
Blähungen 59
Blut im Stuhl
– okkultes 146, 209
Blutzucker 79, 119, 244
BMI 118, 207, 243, 244, 259

C

Caliciviridae 140
Chromogranin A 182, 183, 185
Colitis
– kollagene 52, 53
– lymphozytäre 52, 53
Colitis ulcerosa 1, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 219, 220, 281

D

Defekt
– monogenetischer 247
Diabetes mellitus
– Typ-2 77, 243
Diarrhö 47, 59, 60, 63, 127, 128, 131, 182, 183, 257
– chronische 51
Diät 208
– glutenfreie 16, 47, 220
diffuser Ösophagusspasmus 16
Distress-Syndrom
– postprandial 37
DRG-System 107, 129, 134, 277
Durchfall 51, 60, 141. Siehe Diarrhö
Dysbiose 128, 220
Dyspepsie 27, 38, 41, 43, 46, 221, 261
– funktionelle 1, 16, 37, 42, 43, 223
– HP-assoziierte 37

E

EBM 195, 274
EBV-Infektion 154
endoskopie 17
Endoskopie 5, 17, 27, 38, 46, 119, 154, 185, 193, 194, 195, 196, 197, 210, 211, 228, 261, 262, 274
Enterotoxin A (TcdA) 128
Enzephalopathie
– hepatische 87, 95, 98, 230, 237, 285
Enzymimmunoassay (EIA) 141
Eradikationsbehandlung 222, 223. Siehe Eradikationstherapie
Eradikationstherapie 28, 33, 37, 38, 39
Ernährung IX, 38, 46, 60, 68, 78, 112, 114, 204, 205, 206, 207, 208, 245, 256, 258, 259, 270

F

Fettleberhepatitis 75, 77, 83, 85, 99, 270
– nicht-alkoholische 82, 83, 84, 162, 235
Fettsäuren
– ungesättigte 246
Flexibilisierung 261
Früherkennung
– Darmkrebs IX, 4, 195, 209

Früherkennungsuntersuchung 236
Funduplicatio 19

G

Gastritis 37, 43, 221, 257, 261
– chronische 27, 205
Gastroenteritis 127, 128, 136, 137, 140, 141, 142
gastrointestinalen Blutungen 15
Gelbsucht 95, 119
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 277, 285
Gesundheitsförderung 203
Gewebenekrose 95
Gewebsstransglutaminase 45, 48
Gewichtsabnahme 38, 245
Gliadin 45
GLP-1R-Agonist 246
Glutamat-Dehydrogenase-Nachweis 129
Gluten 16, 45, 47

H

Haplotyp 253
Harnstoffzyklusdefekt 248, 251
HBsAg-Prävalenz 231
HBV 88, 89, 231, 235
HCV 87, 88, 231, 235, 237
Helicobacter pylori 10, 15, 27, 221, 223, 281
Heliobacter-pylori-Infektion 154
Hepatitis-B-Virusinfektion 162, 231
Hepatitis-C-Virusinfektion 87, 162
hepatoprotektive Effekte 246
Hernierung 67
HLA-Antigen
– DQ2 45
– DQ8 45
Hypertension
– portale 87, 230, 286
Hypertonie 68, 79, 243

I

Immunseneszenz 128
Immunsystem 208
– enterisches 59
Impedanz-pH-Metrie 18, 20
Impfstoff 88, 128
Infektion
– nosokomiale gastrointestinale 128

Infektionskrankheit IX, XI, 1, 96, 204, 221
Insulinresistenz 76, 77, 78, 243, 257, 285
IPMN 168, 240, 241
IQTiG 277, 279
IQTIG 278

K

Karzinom
– hepatozelluläres 76, 81, 82, 87, 96, 103, 104, 106, 162, 164, 165, 167, 235, 257, 281, 285
– kolorektales 51, 53, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 206, 207, 212, 215, 216, 257, 269
Kohlenhydrate
– komplexe 245
Koloskopie 52, 68, 146, 195, 196, 197, 198, 205, 209, 210, 211, 212, 213, 216, 217, 218, 271, 273
Krankenversorgung XI, XIII, XIV, 277
K-ras-Mutation 168

L

Lebensstilintervention
– multidisziplinäre 245
Leberfibrose 77, 79, 101, 230, 232, 233, 235, 236
Leberhautzeichen 95, 97
Leberzirrhose 1, 75, 77, 81, 84, 87, 89, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 162, 205, 230, 231, 232, 233, 235, 236, 237, 257, 258, 268, 269, 281, 285

M

Magenkarzinom 27, 145, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 161, 169, 178, 203, 221, 223, 224, 258, 281
Magen- und Duodenalulzera 27, 120, 221
– rezidivierend 27
MALT-Lymphom 223, 224
– gastrales 27, 221
Mesorektum 146, 147
Metaplasie
– intestinale 154, 224, 227
– Intestinale 227
Mikrobiom IX, 52, 59, 61, 80, 113, 130, 204
Mikrobiomtransfer 129
Mikrobiota 46, 128, 220, 221

model for end stage liver disease (MELD) 105

Modifikation

– epigenetische 246

Morbus Crohn 1, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 219, 220, 258, 281

Myotomie

– perorale endoskopische 194

N

Nachsorge

– lebenslange 104, 105, 107

NAFL 77, 80, 285

NAFLD 75, 76, 77, 78, 79, 80, 162, 232, 235, 243, 245, 257, 285

NASH 77, 79, 80, 96, 205, 232, 235, 236, 237, 257, 259, 285

Neoplasie 52, 53, 168, 176, 182, 184, 186, 190, 226, 228, 229, 240

Nervensystem

– enterisches 59

Neugeborenen-Screening 247, 250, 253, 254

neuroendokrine Neoplasie des gastroenteropan-
kreatischen Systems (GEP-NEN) 182

Nikotinkarenz 246

Nüchtern glukose 243, 244

Nussknacker-Ösophagus 16

O

Obstipation 10, 46, 51, 59, 60, 61, 62, 63, 281

Ödem 95

Organoazidopathie 251

Organversagen 1, 118, 119

Ösophagektomie 176

P

PanIns 168

pankreato-/hepatobiliäre Erkrankungen 75

Pfortaderhochdruck 96, 286

Phenylketonurie 249, 250, 251

Plattenepithelkarzinom 174, 175, 176, 177, 178, 226, 256, 257

PNPLA3-Gen 77

Polymerasekettenreaktion (PCR) 87, 141

Porphyrie 249, 251, 252

Positronenemissionstomographie (PET) 186

PPAR-Agonist 246

Protonenpumpeninhibitoren 15, 18, 19, 28, 223, 226

Q

QI 279

Qualitätsmessung 277, 278

R

rauchen 121

Rauchen 52, 79, 175, 205, 206, 207, 220, 226, 227, 228, 244, 246, 256, 257, 258

Refinanzierung 274

Refluxösophagitis 15, 17, 18, 22, 257

Reizdarmsyndrom 1, 51, 59, 63, 64, 65, 261, 281

Reizmagensyndrom (RMS) 16, 37, 39, 40

S

Salmonella

– bongori 136

– enterica 136

Schmerzsyndrom

– epigastrisches 37

Sekundärprävention 209, 211, 212, 222, 224, 228, 235, 271

Serum-HDL-Cholesterin 243

Serum-Triglyzeride-Konzentration 243

SGLT-2 246

Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
(SSRS) 186

Sonographie

– konventionelle 236

Stäbchenbakterium 128

standard exception (SE) 105

Steatose 76

Stuhltest IX, 205, 209, 210, 212

Stuhlnregelmäßigkeit 59

Surveillance 236, 238

Synaptophysin 185

System

– qualitätsgesteuertes 277

Systemerkrankung 219

T

Taillenumfang 243, 244, 245

Test

– fäkal-immunochemischer 146

TM6SF2-Gen 77

Toxin 128

Transplantationsgesetz 104

U

Ulkuskrankheit 10, 15, 27, 28, 31, 34, 223

W

Weiterbildungsbefugnis 261, 262

Weiterbildungskommission 262

Weiterbildungsordnung 261, 262

Weiterbildungsverbund 262

Weiterbildungszeit 262

Z

Zirrhose 76, 79, 82, 95, 96, 97, 98, 99, 100,
101, 102, 104, 108, 235, 236

Zottenatrophie 46

Zytotoxin B (TcdB) 128