

Deutsche Gesellschaft für
Gastroenterologie,
Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten

Weissbuch Gastroenterologische Erkrankungen 2018/19

Gegenwart und Zukunft der Versorgung von Erkrankungen des
Magen-Darm-Traktes, der Leber und der Bauchspeicheldrüse in Deutschland

Herausgegeben von Frank Lammert und Markus M. Lerch

Viola Andresen, Ines Aumann, Axel Dignaß, Matthias Ebert, Wolfgang Fischbach, Alexander L. Gerbes
Thomas M. Gress, Dieter Häussinger, Ralf Jakobs, Herbert Koop, Joachim Labenz, Frank Lammert
Ansgar Lange, Peter Layer, Markus M. Lerch, Ansgar W. Lohse, Petra Lynen Jansen, Nisar P. Malek
Julia Mayerle, Alexander Meining, Markus Möhler, Marc Nguyen-Tat, Frédéric Pauer, Ruben Plentz
Rainer Porschen, Christian P. Pox, Elke Roeb, Hans Scherübl, Helmut K. Seitz, Thomas Seufferlein
Andreas Stallmach, Caroline S. Stokes, Christian P. Strassburg, Christian Trautwein, Stephan vom Dahl
J.-Matthias von der Schulenburg, Marcus A. Wörns, Stefan Zeuzem



1913 **DGVS**

Deutsche Gesellschaft für
Gastroenterologie,
Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten

**FRISCH
TEXTE
VERLAG**

Weissbuch

Gastroenterologische Erkrankungen 2018/19

Gegenwart und Zukunft der Versorgung von Erkrankungen des
Magen-Darm-Traktes, der Leber und der Bauchspeicheldrüse in Deutschland

Herausgegeben von Frank Lammert und Markus M. Lerch

80 Abbildungen und 46 Tabellen

Viola Andresen, Ines Aumann, Axel Dignaß, Matthias Ebert, Wolfgang Fischbach, Alexander L. Gerbes
Thomas M. Gress, Dieter Häussinger, Ralf Jakobs, Herbert Koop, Joachim Labenz, Frank Lammert
Ansgar Lange, Peter Layer, Markus M. Lerch, Ansgar W. Lohse, Petra Lynen Jansen, Nisar P. Malek
Julia Mayerle, Alexander Meining, Markus Möhler, Marc Nguyen-Tat, Frédéric Pauer, Ruben Plentz
Rainer Porschen, Christian P. Pox, Elke Roeb, Hans Scherübl, Helmut K. Seitz, Thomas Seufferlein
Andreas Stallmach, Caroline S. Stokes, Christian P. Strassburg, Christian Trautwein, Stephan vom Dahl
J.-Matthias von der Schulenburg, Marcus A. Wörns, Stefan Zeuzem

FRISCH
TEXTE
VERLAG



Impressum

Die Deutsche Bibliothek-CIP-Einheitsaufnahme

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

Für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie,
Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen e.V.:
Prof. Dr. Markus M. Lerch und Prof. Dr. Frank Lammert (Hrsg.)
Olivaer Platz 7, 10707 Berlin

Weissbuch Gastroenterologische Erkrankungen 2018/19 (überarbeitete und ergänzte Fassung)
Gegenwart und Zukunft der Versorgung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes,
der Leber und der Bauchspeicheldrüse in Deutschland

© FRISCHTEXTE Verlag, Herne, 1. Auflage, 2017
ISBN: 978-3-933059-59-8 (Gedruckte Version)

© FRISCHTEXTE Verlag, Herne, 1. Auflage, 2018/19
ISBN: 978-3-933059-60-4 (epub-Version)

Alle Rechte der Verbreitung, auch durch Film, Funk und Fernsehen, fotomechanische Wiedergabe, Tonträger jeder Art, auszugsweiser Nachdruck oder Einspeisung, Rückgewinnung und Wiedergabe in Datenverarbeitungsanlagen aller Art sind vorbehalten.

Layout und Satz, Gestaltung von Abbildungen, Tabellen und Diagrammen:
agentur steinböck, Herne, gesetzt aus der DIN und der DIN Pro
Umschlag Titelseite: Agentur yousign GmbH, Berlin und agentur steinböck, Herne

Gesamtherstellung: druckfrisch medienzentrum ruhr gmbh, Herne
Lektorat: Ria de Vogt

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 ist hingegen das Zitieren und Nennung der Quelle (dieses e-0123456789Buches).

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.

Inhalt

Autorenverzeichnis	7
1. Vorwort 2018/19	9
Vorwort 2017	11
2. Erkrankungen der Verdauungsorgane in Deutschland	15
3. Methodik	21
4. Oberer Gastrointestinaltrakt	25
4.1. Gastroösophageale Refluxkrankheit	27
4.1.1. Medizinische Übersicht	27
4.1.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	30
4.2. Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit	39
4.2.1. Medizinische Übersicht	39
4.2.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	43
4.3. Reizmagen (funktionelle Dyspepsie)	55
4.3.1. Medizinische Übersicht	55
4.3.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	59
4.4. Zöliakie	63
4.4.1. Medizinische Übersicht	63
4.4.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	66
5. Unterer Gastrointestinaltrakt	71
5.1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	73
5.1.1. Medizinische Übersicht	73
5.1.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	75
5.2. Reizdarmsyndrom und chronische Obstipation	85
5.2.1. Medizinische Übersicht	85
5.2.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	87
6. Leber, Galle, Pankreas	93
6.1. Fettleber	95
6.1.1. Medizinische Übersicht	95
6.1.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	98
6.2. Virushepatitis.....	105
6.2.1. Medizinische Übersicht.....	105
6.2.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	107
6.3. Leberzirrhose.....	117
6.3.1. Medizinische Übersicht.....	117
6.3.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	120
6.4. Lebertransplantation	125
6.4.1. Medizinische Übersicht	125

6.4.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	128
6.5. Steinerkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege	133
6.5.1. Medizinische Übersicht	133
6.5.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	134
6.6. Akute und chronische Pankreatitis	141
6.6.1. Medizinische Übersicht	141
6.6.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	144
7. Gastrointestinale Infektionen	151
7.1. Clostridium difficile Infektionen	153
7.1.1. Medizinische Übersicht	153
7.1.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	154
7.2. Salmonellosen	161
7.2.1. Medizinische Übersicht	161
7.2.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	162
7.3. Norovirus Infektionen	167
7.3.1. Medizinische Übersicht	167
7.3.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	169
8. Maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	171
8.1. Kolorektales Karzinom	173
8.1.1. Medizinische Übersicht	173
8.1.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	175
8.2. Magenkarzinom	183
8.2.1. Medizinische Übersicht	183
8.2.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	185
8.3. Hepatozelluläres Karzinom	191
8.3.1. Medizinische Übersicht	191
8.3.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	192
8.4. Pankreaskarzinom	197
8.4.1. Medizinische Übersicht	197
8.4.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	199
8.5. Ösophaguskarzinom	205
8.5.1. Medizinische Übersicht	205
8.5.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	208
8.6. Neuroendokrine Tumoren	213
8.6.1. Medizinische Übersicht	213
8.6.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	218
9. Endoskopie in Deutschland	221
9.1. Medizinische Übersicht	221
9.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	223

10. Prävention in der Gastroenterologie	229
10.1. Medizinische Übersicht	229
10.2. Darmkrebsvorsorge	233
10.3. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen einschließlich der Zöliakie	241
10.4. Helicobacter-assoziierte Magenerkrankungen	243
10.5. Barrett-Ösophagus	247
10.6. Früherkennung von viralen und nicht viralen Leberkrankheiten	251
10.7. Leberkrebsvorsorge	255
10.8. Früherkennung von benignen und malignen Pankreaserkrankungen.....	257
10.9. Adipositas und metabolisches Syndrom.....	261
10.10. Angeborene Stoffwechselkrankheiten	265
10.11. Lebensführung und gastroenterologische Erkrankungen	273
11. Perspektiven der gastroenterologischen Weiterbildung	277
12. Perspektiven der gastroenterologischen Forschung und Lehre	279
13. Anhang	289
13.1. Glossar	289
13.2. Leitlinienprogramm der DGVS	292

Autorenverzeichnis

Andresen, Dr. med. Viola, Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus, Orchideenstieg 14, 22297 Hamburg

Aumann, M. Sc. Ines, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover, Otto-Brenner-Straße 1, 30159 Hannover

Dignaß, Prof. Dr. med. Axel, Medizinische Klinik I, Agaplesion Markus Krankenhaus, Wilhelm-Epstein-Str. 4, 60431 Frankfurt

Ebert, Prof. Dr. med. Matthias, II. Medizinische Klinik, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3, 68167 Mannheim

Fischbach, Prof. Dr. med. Wolfgang, Schubertstr. 54, 63768 Hösbach (ehem. Medizinische Klinik II, Gastroenterologie, Hämatologie, Intern. Onkologie, Klinikum Aschaffenburg)

Gerbes, Prof. Dr. med. Alexander L., Medizinische Klinik und Poliklinik II, Campus Großhadern, Universitätsklinikum München, Marchioninstr. 15, 81377 München

Graf von der Schulenburg, Prof. Dr. Johann-Matthias, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover, Otto-Brenner-Straße 1, 30159 Hannover

Gress, Prof. Dr. med. Thomas, Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Baldingerstr., 35043 Marburg

Häussinger, Prof. Dr. med. Dieter, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Jakobs, Prof. Dr. med. Ralf, Medizinische Klinik C mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Klinikum Ludwigshafen, Bremserstr. 79, 67063 Ludwigshafen

Koop, Prof. Dr. med. Herbert, Tölzer Str. 20, 14199 Berlin (ehem. Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Helios Klinikum Berlin Buch)

Labenz, Prof. Dr. med. Joachim, Innere Medizin, mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Diakonie Klinikum Jung-Stilling, Wichernstr. 40, 57074 Siegen

Lammert, Prof. Dr. med. Frank, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Str. 100, 66421 Homburg

Lange, Dr. Ansgar, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover, Otto-Brenner-Straße 1, 30159 Hannover

Layer, Prof. Dr. med. Peter, Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus, Orchideenstieg 14, 22297 Hamburg

Lerch, Prof. Dr. med. Markus M., Klinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Str., 17475 Greifswald

Lohse, Prof. Dr. med. Ansgar W., I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Lynen Jansen, PD Dr. med. Petra, DGVS, Olivaer Platz 7, 10707 Berlin

Malek, Prof. Dr. med. Nisar P., Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen

Mayerle, Prof. Dr. med. Julia, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Campus Großhadern, Universitätsklinikum München, Marchioninstr. 15, 81377 München

Meining, Prof. Dr. med. Alexander, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm

Möhler, Prof. Dr. med. Markus, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

Nguyen-Tat, Dr. med. Marc, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

Pauer, M. Sc. Frédéric, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover, Otto-Brenner-Straße 1, 30159 Hannover

Plentz, Prof. Dr. med. Ruben, Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Klinikum Bremen-Nord, Hammersbecker Str. 228, 28755 Bremen

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

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

Roeb, Univ. Prof. Dr. med. MA Elke, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinikstr. 33, 35392 Gießen

Scherübl, Prof. Dr. med. Hans, Klinik für Innere Medizin, Vivantes Klinikum am Urban, Dieffenbachstr. 1, 10967 Berlin

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

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

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

Stokes, PD Dr. Caroline S., Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Str. 100, 66421 Homburg

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

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

vom Dahl, Prof. Dr. med. Stephan, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Wörns, PD Dr. med. Marcus-Alexander, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

Zeuzem, Prof. Dr. med. Stefan, Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Endokrinologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

1. Vorwort 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 Ursache für die Entstehung des Diabetes mellitus, der koronaren Herzerkrankung, neuropsychiatrischer Erkrankungen und komplizierter Infek-

tionskrankheiten 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 aufmerksam machen.

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

Vorwort Weissbuch 2017

Markus M. Lerch, Frank Lammert

Erkrankungen der Verdauungsorgane in der Krankenversicherung

„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-bund). Zusammengekommen sind die Krankheiten der Verdauungsor-

gane (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.

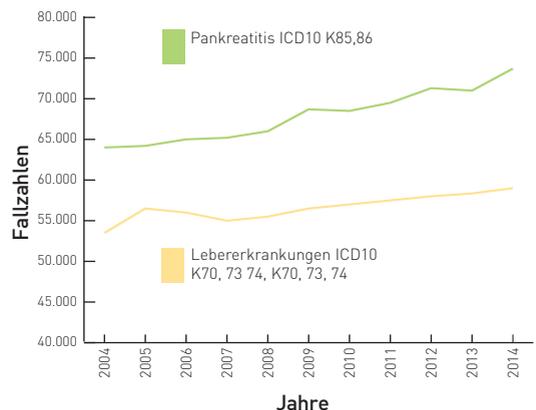


Abbildung 1: Entwicklung der chronischen Lebererkrankungen und der Bauchspeicheldrüsenerkrankungen (Pankreatitis) 2004-2014

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 Be-

handlungsmethoden, 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 Drittmittelinwerbung 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/Anngiologie [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
6. Die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung. Gebündelte Forschung von Volkskrankheiten. <http://www.bmbf.de>, letzter Zugriff 18.10.2016
7. 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

2. Erkrankungen der Verdauungsorgane in Deutschland

Markus M. Lerch, Petra Lynen Jansen, Ansgar Lange

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

Die Komplexität des Fachgebietes, das sich anders als 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 zum Ziel, die Bedeutung der gastroenterologischen Erkrankungen für das deutsche Gesundheitssystem, aber auch für die Volkswirtschaft des ganzen Landes darzustellen.

Allein die nicht-malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane (ICD: K00-K93) gehören mit rund 2 Millionen stationären Fällen pro Jahr nach den Herz-Kreislaufstörungen zu den zweithäufigsten Erkrankungen der Deutschen und liegen damit vor den bösartigen Neubildungen, psychischen Störungen, Atemwegserkrankungen oder

Infektionskrankheiten (Abbildung 1) [1]. Mehr als 37.000 Menschen sterben jährlich daran. Damit sind die Krankheiten des Verdauungssystems (ICD: K00 - K93) ursächlich für rund 4,4% der dokumentierten Sterbefälle in Deutschland und stellen hinter den Krankheiten des Kreislaufsystems, den Neubildungen und den Krankheiten des Atmungssystems die vierthäufigste Todesursache dar (Abbildung 2) [2].

Die Tatsache, dass die Zahl der Patienten, die mit Erkrankungen der Verdauungsorgane im Krankenhaus behandelt werden, im Zeitraum 2012 bis 2015 allein im stationären Bereich erneut um ca. 5% zugenommen hat, untermauert deren gesundheitsökonomische Bedeutung [1].

Die vom AOK Bundesverband veröffentlichte Übersicht über die Arbeitsunfähigkeit der erwerbstätigen Pflichtmitglieder zeigt, dass jede 10. Arbeitsunfähigkeit durch eine Erkrankung des Verdauungssystems verursacht wird (Abbildung 3) [3]. 2008 wurden die direkten Kosten für deren Behandlungen auf 34,8 Milliarden Euro geschätzt und die Entwicklung der Fallzahlen legt nahe, dass diese Kosten weiter gestiegen sind. Analysiert man die durchschnittlichen Krankheitskosten je Einwohner, so zeigt sich, dass die Kosten für Erkrankungen des Verdauungssystems mit 420 EURO pro Einwohner rund 14% ausmachen (Abbildung 4) [4]. Lediglich die Kosten für die Erkrankungen des Kreislaufsystems sind höher.

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, 300.00 Fälle 2015), die infektiösen Darmkrankheiten (ICD: A00- A09, 265.00 Fälle 2015), zu denen zum Beispiel Infektionen durch E. coli, Clostridien, Noroviren oder Salmonellen gehören, so-

wie der Bereich der Virushepatitiden, insbesondere der Hepatitis B und C (ICD: B15-B19, 3600 Fälle 2015) in das Gebiet der Gastroenterologie fallen. Allein die Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Trakts sind nicht nur die häufigsten bösartigen Erkrankungen in Deutschland, sie machen auch den größten Anteil der Sterbefälle aus (Abbildung 5,6). Während jedoch für die benignen gastroenterologischen Erkrankungen in der letzten Dekade eine ca. 5%ige Zunahme zu verzeichnen ist, ist die Zahl der malignen Erkrankungsfälle seit 2000 erstmals rückläufig und von über 410.000 auf heute ca. 310.000 gesunken [1]. Verantwortlich für diesen Trend ist wahrscheinlich auch die Einführung der gesetzlichen Früherkennung von Darmkrebs, die ebenso wie die Innovationen in der Hepatitis-Therapie ein herausragendes Beispiel für gastroenterologische Innovationen bei patientenrelevanten, aber auch gesundheitsökonomischen Aspekten darstellt [5].

In den folgenden Kapiteln werden die medizinischen Aspekte, epidemiologischen Parameter und Kosten gastroenterologischer Erkrankungen dargestellt. Jedes einzelne Kapitel enthält eine Liste „offener Fragen“, die den aktuellen Bedarf an wissenschaftlichen Studien, medizinischen Innovationen und gesundheitsökonomischen 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 Gastrointestinaltraktes, der Leber, der Galle und des Pankreas. Organübergreifend folgen die Kapitel gastrointestinale Infektionen, maligne gastrointestinale Erkrankungen und Endoskopie. Auf dieser Wissensgrundlage wird abschließend auf die Perspektiven der gastroenterologischen Weiterbildung und den gastroenterologischen Forschungsbedarf eingegangen.

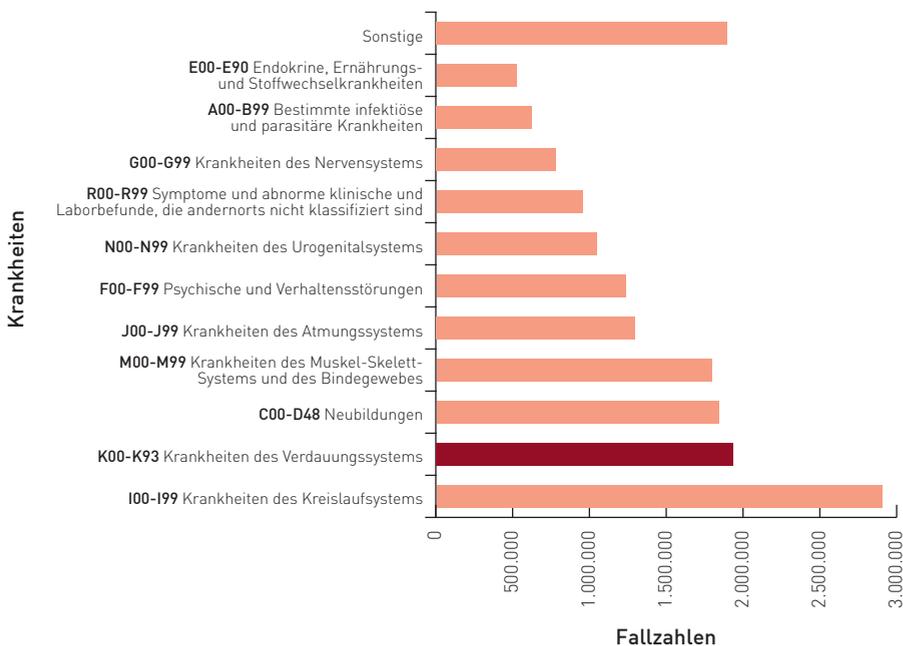


Abbildung 1: Absolute Fallzahlen stationärer Behandlungsfälle 2015 (Eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [1])

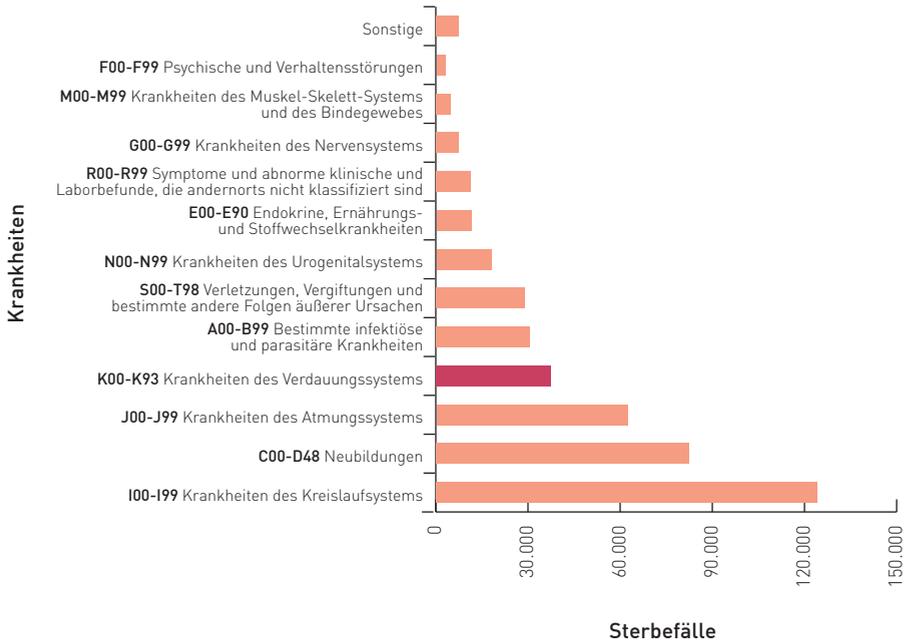


Abbildung 2: Sterbefälle in 2015 (Eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [2])

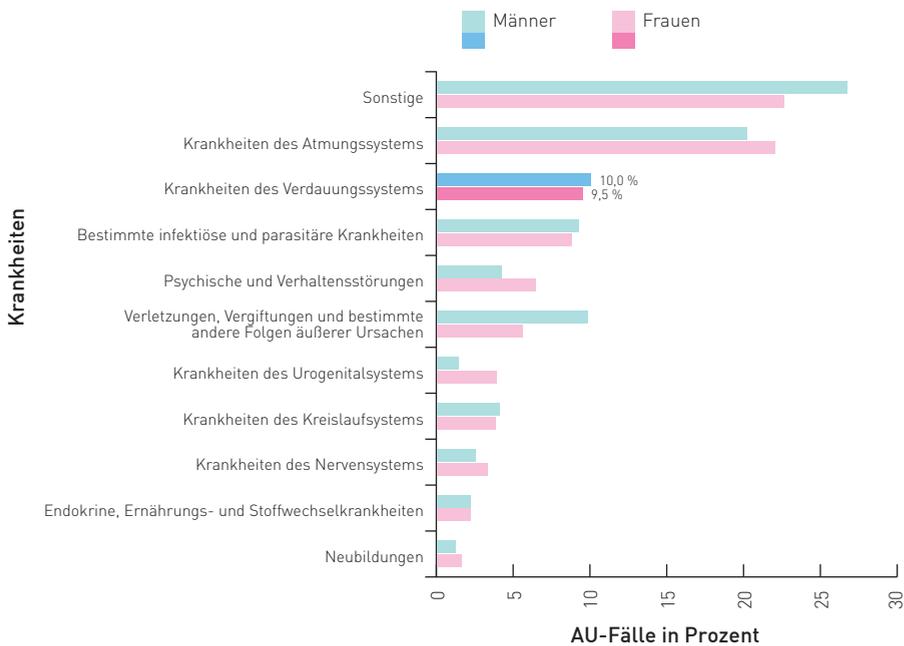
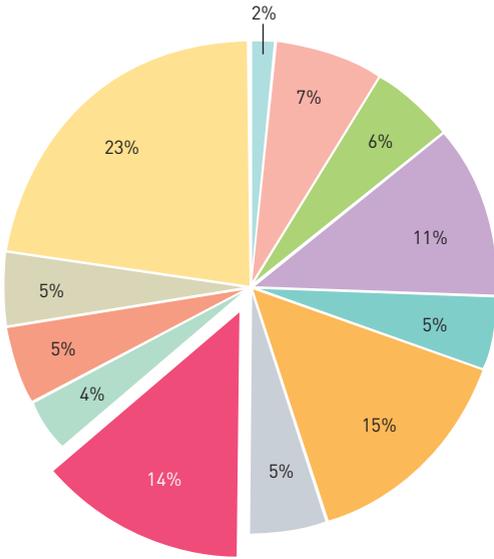


Abbildung 3: Arbeitsunfähigkeitsfälle in Prozent nach Geschlecht in 2014 (Eigene Darstellung in Anlehnung an das Bundesministerium für Gesundheit [3])



- Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten
- Neubildungen
- Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten
- Psychische und Verhaltensstörungen
- Krankheiten des Nervensystems
- Krankheiten des Kreislaufsystems
- Krankheiten des Atmungssystems
- **Krankheiten des Verdauungssystems**
- Krankheiten des Urogenitalsystems
- Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die andernorts nicht klassifiziert sind
- Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen
- Sonstige

Abbildung 4: Krankheitskosten nach Krankheitsgruppen in 2008 [Eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [4]]

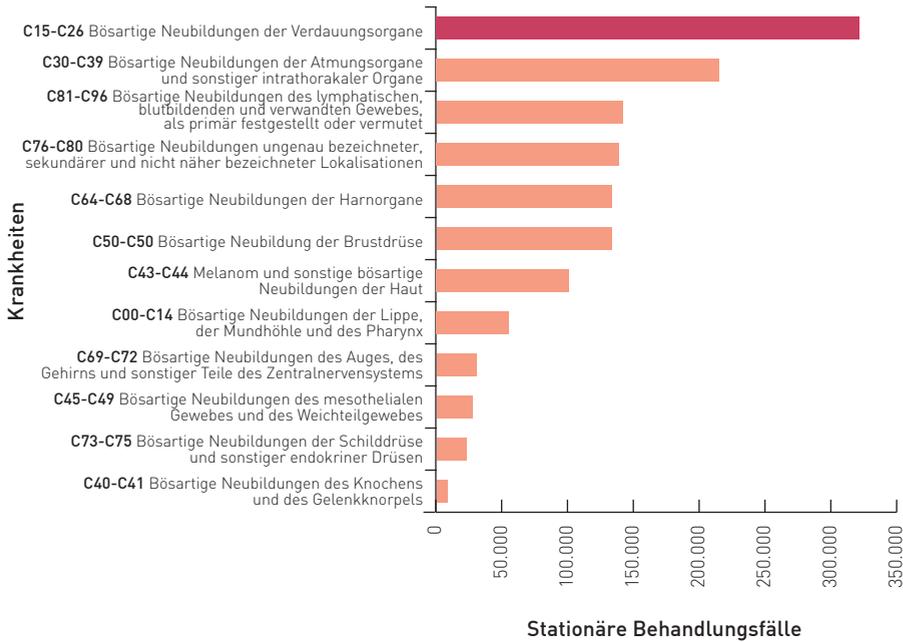


Abbildung 5: Absolute Fallzahlen stationärer Behandlungsfälle bei malignen Erkrankungen 2015 (Eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [1])



Abbildung 6: Sterbefälle bei malignen Erkrankungen in Deutschland 2015 (Eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [2])

Literatur

1. Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. Zugegriffen: 03. August 2016
2. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. Zugegriffen: 03. August 2016
3. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. Zugegriffen: 03. August 2016
4. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland: Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. Zugegriffen: 03. August 2016
5. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet* 2014;383:1490-1502

3. Methodik

Die Kapitel zu den einzelnen Erkrankungen, die im Rahmen des Weissbuchs „Gastroenterologie“ verfasst wurden, sind in zwei Unterkapitel aufgegliedert. 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 wird in einem zweiten Unterkapitel eine Übersicht zur Epidemiologie und Gesundheitsökonomie gegeben. Diese Übersicht wurde anhand von zwei systematischen Literaturrecherchen und unter Einbeziehung öffentlich zugänglicher Statistiken, z.B. des Statistischen Bundesamtes, erstellt. Jede systematische Literaturrecherche wurde in der Datenbank PubMed, nach dem PRISMA Flow Chart, durchgeführt (siehe Abbildung 1). Dabei werden alle Titel und Abstracts hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien durchsucht. Anschließend werden die Volltexte auf ihre Eignung überprüft.

Die erste systematische Literaturrecherche wurde zur Identifikation der Krankheitshäufigkeit durchgeführt. Dabei wurden insbesondere Publikationen zu den Parametern Inzidenz und Prävalenz identifiziert.

Die Prävalenz einer Erkrankung ist definiert als die Zahl der Krankheitsfälle mit einer Diagnose in einer bestimmten Bevölkerung im Verhältnis zu der Gesamtzahl dieser Bevölkerung. Abhängig davon, ob sich die Berechnung auf einen Zeitraum oder Zeitpunkt bezieht, werden verschiedene Maße für die Berechnung der Prävalenz (z.B. Punkt-, 12-Monats- und Lebenszeitprävalenz) unterschieden. Unter einer Punktprävalenz wird die Anzahl der in einer definierten Bevölkerungsgruppe vorliegenden

Krankheitsfälle zu einem bestimmten Zeitpunkt verstanden. Im Gegensatz dazu bezieht sich die 12-Monats-Prävalenz auf einen Zeitraum von einem Jahr. Bei der Lebenszeitprävalenz werden die Personen berücksichtigt, die bereits mindestens einmal in ihrem Leben an der Krankheit erkrankt sind. Im Ergebnis wird die Prävalenz i.d.R. in Prozentangaben oder als Angabe pro 10.000 oder 100.000 Personen angegeben (z.B. 5/10.000 Personen). Die Inzidenz bezieht sich nur auf die Neuerkrankungsfälle in einer definierten Population innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums (meist ein Jahr). Diese Erkrankungsanzahl wird ins Verhältnis zu der Population gesetzt, die theoretisch neu hätte erkranken können. Auch die Inzidenz wird häufig als Angabe pro 10.000 oder 100.000 Personen angegeben. Eine Angabe pro 1.000 Personenjahre ist ebenfalls 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 werden alle Studien, die eine Primärstudie in deutscher oder

englischer Sprache darstellen. Zunächst werden alle Treffer aus der Datenbank ohne zeitliche Einschränkung 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 Reizmagen, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Reizdarm und chronische Obstipation 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 Institutes, die bereits validiert und im Rahmen von anderen deutschsprachigen Publikationen genutzt wurden [1,2].

Die Darstellungen zu Inzidenz, Prävalenz, Mortalität und Überleben der verschiedenen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane (Kapitel 8.) basieren auf Informationen des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut [3].

Neben den Informationen zur Inzidenz und Prävalenz werden bei Erkrankungen, die insbesondere im stationären Bereich behandelt werden, zusätzlich 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 deutsche Studien aus Deutschland eingegrenzt.

```
(Name der Erkrankung) AND  
(cost OR costs OR cost* OR cost of illness) AND  
(germany OR german)
```

Da sowohl indirekte als auch direkte Krankheitskosten in die Auswertung mit einfließen, wurde allgemein nach den Parametern Kosten gesucht. Bei direkten Kosten wird 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. Fahrkosten, Hilfsmittel). Als indirekte Kosten werden der bewertete volkswirtschaftliche Produktivitätsverlust aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz (Arbeitsunfähigkeit), Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigem Tod eines Erwerbstätigen bezeichnet. Auch bei dieser systematischen Literaturrecherche werden alle Studien in englischer und deutscher Sprache, die die Gesamtkosten für die Erkrankung erfassen, integriert. Für Erkrankungen, bei denen keine geeigneten Krankheitskostenstudien bei der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden konnten, werden die Ergebnisse der Krankheitskostenanalyse (auf ICD Basis) des Statistischen Bundesamtes präsentiert [4].

Neben den beiden systematischen Literaturrecherchen wurden weitere Informationen von öffentlichen Statistiken eingeholt. Dazu wurden, wenn vorhanden, die Informationen zu den Ar-

beitsunfähigkeitstagen 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 vom Statistischen Bundesamt [6] sowie eine Analyse der Erwerbsunfähigkeitsstatistiken [7].

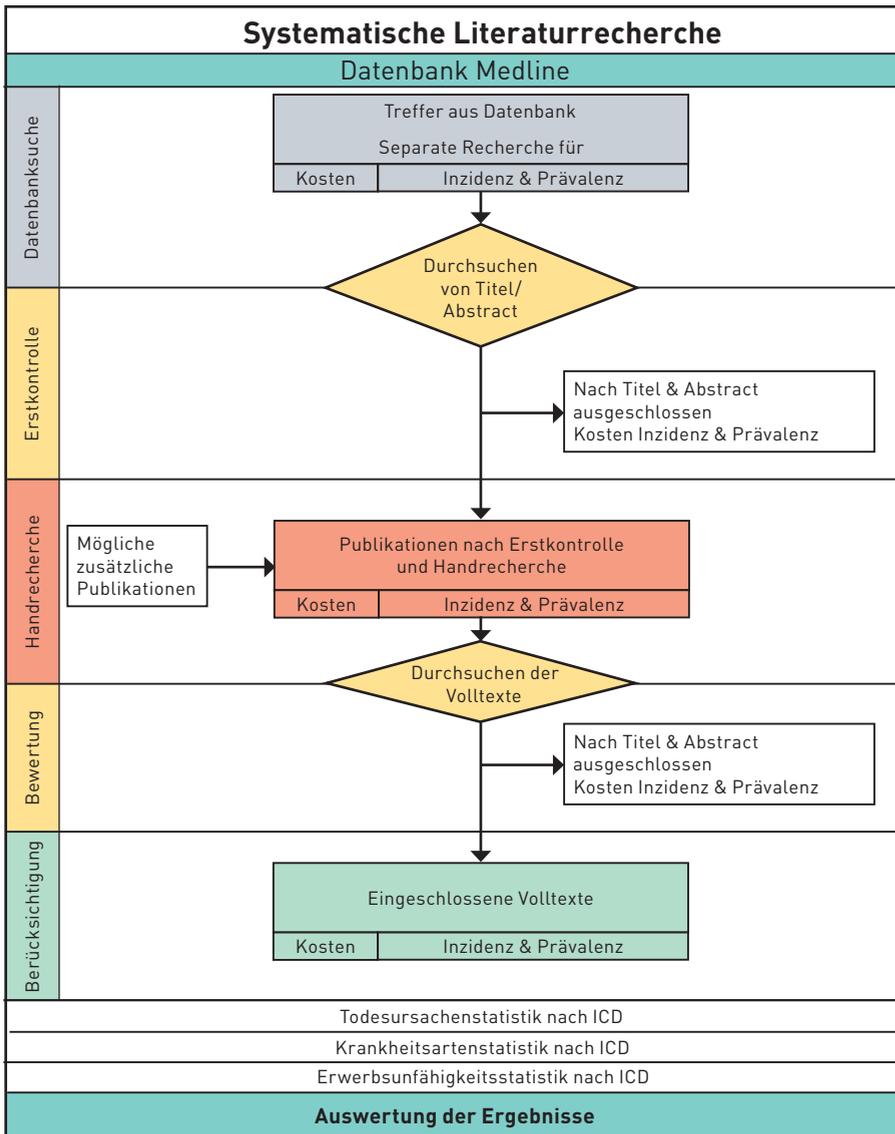


Abbildung 1: Ablaufschema systematische Literaturrecherche

Literatur

1. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25:106-109
2. 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. Zugegriffen: 11. August 2016
3. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister - Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugegriffen: 22. Juli 2016
4. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. www.gbe-bund.de. Zugegriffen: 28. Juli 2016
5. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugegriffen: 20. Juli 2016
6. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. <http://www.destatis.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016
7. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. <http://www.deutscherentenversicherung-bund.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016

4. Oberer Gastrointestinaltrakt

Herbert Koop

Symptome, die von der Speiseröhre und Organen des oberen Verdauungstraktes 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 geben in einer Populations-basierten Untersuchung rund ein Viertel der Menschen an, mindestens einmal wöchentlich unter Refluxsymptomen zu leiden, und schließlich finden sich bei jedem 6. 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 belastigende 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 bleiben aber eine Reihe von unge lösten Problemen.

Noch vor 2 bis 3 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.) als einem essentiellen Faktor für die Entstehung und die Chronizität des Ulkus hat zu einer effektiven Therapie geführt, die nachhaltig das Wiederaufblühen 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 Azetylsalicylsäure) führte – trotz der Erfolge durch die *Helicobacter*-Eradikation – zu einer nur geringen Abnahme der Ulkuserkrankung, allerdings mit der Konsequenz, dass Ulkuspacienten heute 10 bis 20 Jahre (also 60+ Jahre) älter sind, 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.p.-Therapie bei Ulkuspacienten ist neuerdings – und bisher wenig erforscht – das zunehmende Auftreten von nicht H.p.-, 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 Komplikationen führen und wie schnell sich neue Ulkusschübe entwickeln.

Nach wie vor stellt die große Zahl von Patienten mit einem Reizmagen (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, so dass daraus eine relevante Beanspruchung des Gesundheitssystems vor allem im ambulanten Bereich resultiert. H.p. spielt in diesem Patientenkollektiv eine untergeordnete Rolle, so dass von der H.p.-Therapie auch keine wirkliche 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 Behand-

lungsmethode (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 1-2% der Bevölkerung mit zunehmender Tendenz, und das klinische Erscheinungsbild ist 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 eine Weizenunverträglichkeit („non-celiac gluten sensitivity“) auch als eine Ursache im Spektrum von Reizdarmsymptomen diskutiert wird.

4.1. Gastroösophageale Refluxkrankheit

4.1.1. 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 (Abbildung 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 (Abbildung 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 hervorzuheben. Schließlich kann ein Barrett-Ösophagus nur endoskopisch (und biopsisch) diagnostiziert werden. In der Erkennung von neoplastischen Veränderungen in der Barrett-Schleimhaut erhöhen zusätzlich angewandte Färbeverfahren (Chromoendoskopie) 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 vor allem in der Abklärung von therapieresistenten Symptomen eingesetzt [5] und ist in der präoperativen Diagnostik vor Antirefluxeingriffen essentiell [3].

Therapie

Entsprechend der Leitlinie [3] stellt eine Behandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) die Therapie der Wahl dar. Sie führen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Refluxösophagitis bei 80-95% der Betroffenen innerhalb von 6-8 Wochen zur Heilung der entzündlichen Veränderungen (Abbildung 2) und sind anderen Formen der Säurehemmung wie H₂-Rezeptorantagonisten 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 (Abbildung 3). Welche Therapiemaßnahmen sich für solche Patienten eignen, ist derzeit nicht gesichert [8]. Neuerdings wird wieder der Einsatz von Alginate vor dem Hintergrund der Ansammlung von postprandial neu gebildeter Säure in der Nähe des gastroösophagealen Übergangs („acid pocket“) diskutiert [9].

In der Behandlung extraösophagealer Manifestationen (Husten, Räsperzwang, Kratzen im Hals, Laryngitis) werden zwar PPI empfohlen, aber sie sind bei Fehlen von typischen Refluxsymptomen wie Sodbrennen und saurer Regurgitation nicht besser als Placebos [10].

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.

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.
- Die Pathomechanismen und daraus abgeleitete Behandlungsstrategien bei extraösophagealen Manifestationen (insbesondere wenn typische ösophageale Symptome fehlen).
- Die Bedeutung und therapeutische Beeinflussung der „acid pocket“.
- Optimale Patientenselektion und Überwachungsstrategien bei einem Barrett-Ösophagus wegen des erhöhten Karzinomrisikos.
- Neue Verfahren wie die Elektrostimulation des unteren Ösophagussphinkters oder operative Verfahren zur Stärkung der Refluxbarriere (Lynxx), vor allem im Hinblick auf eine langfristige Wirksamkeit und Methoden-bezogene Risiken.

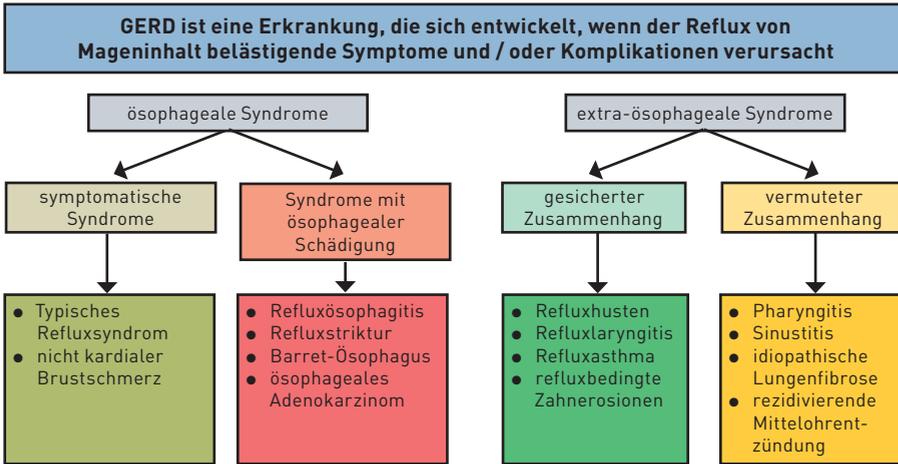


Abbildung 1: Montréal-Klassifikation der Refluxkrankheit, nach Vakil et al [1]

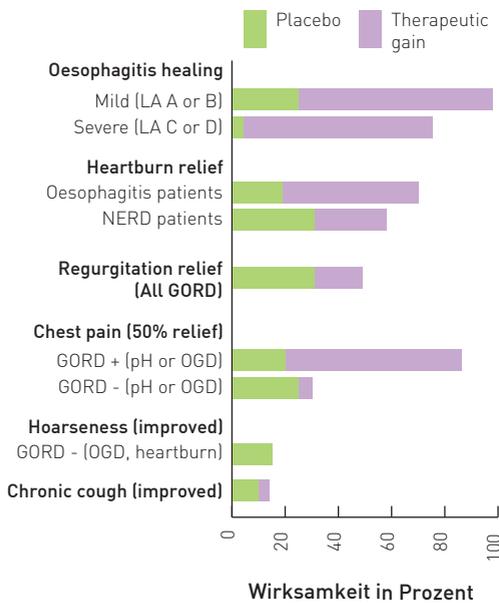


Abbildung 2: Darstellung der Wirksamkeit von Protonenpumpeninhibitoren bei verschiedenen Manifestationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit, entnommen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien, nach Kahrilas et al [11]

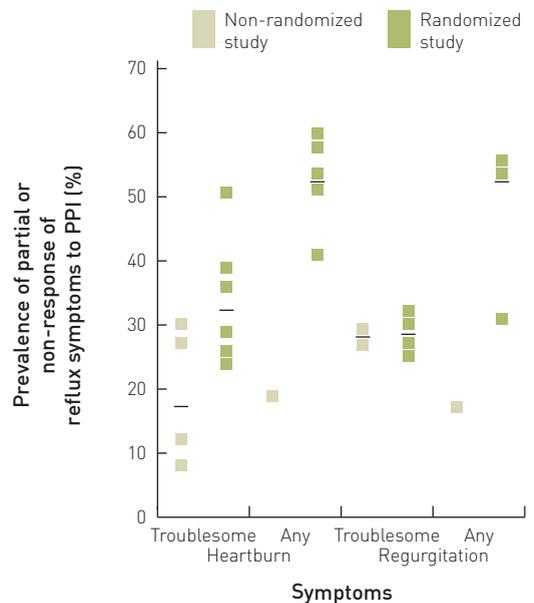


Abbildung 3: Partielles Ansprechen oder Therapieversagen einer PPI-Therapie auf die Symptome Sodbrennen und Regurgitation in 11 Studien aus der Basisversorgung, nach El-Serag et al [6]

Mit freundlicher Genehmigung der John Wiley and Sons

4.1.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Frédéric Pauer, Ansgar Lange, Ines Aumann, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten 5 Studien identifiziert werden, anhand derer die Prävalenz der Refluxkrankheit (gastroösophagealen Refluxkrankheit (engl. gastroesophageal reflux disease – GERD) in Deutschland abgeschätzt wurde. Alle Studien beziehen sich dabei auf die Prävalenz (bzw. Inzidenz) der Refluxkrankheit bei Erwachsenen. Prävalenzraten für Kinder konnten nicht identifiziert werden. Alle Studien sind in Tabelle 1 gelistet.

Die Spannweite der Prävalenz in den Studien liegt zwischen 9 % und 51 % [12–16]. Zusätzlich zu den identifizierten Studien für Deutschland können die Ergebnisse einer Populations-basierten Studie aus Norwegen für eine Projektion auf die deutsche Bevölkerung herangezogen werden [18]. Demnach würden bei einer Prävalenz von ca. 40% etwa 17,3 Millionen Männer und 16,1 Millionen Frauen in Deutschland an gastroösophagealen Refluxsymptomen leiden (Tabelle 2). Die Anzahl derer, die hiervon an schweren Symptomen leiden, läge bei insgesamt bei 5,4 Millionen Personen (2,7 Millionen Männer sowie 2,7 Millionen Frauen). Durch diese Studie zeigt sich zudem, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigend ist. Als jährliche Inzidenzrate konnte ein Wert von 3,07 % berechnet werden.

Die große Spannweite der deutschen Daten ist neben der unterschiedlichen Zusammensetzung der Stichprobe auch durch die unterschiedliche Diagnosesicherung beeinflusst: Es gibt keinen Goldstandard für die Diagnose einer Refluxkrankheit, lediglich die Refluxösophagitis (als Subgruppe der Refluxkrankheit) lässt eine eindeutige Aussage zu. So wurde eine Diagnose in einigen Studien aufgrund von dokumentierten Symptomen während

einer Fragebogenerhebung gestellt, in anderen Studien wurde eine Refluxkrankheit nach einer ärztlichen Untersuchung mit ggf. einer Endoskopie diagnostiziert. Da nach der Definition der Refluxkrankheit eine Beeinträchtigung der Lebensqualität essentieller Bestandteil der Diagnose ist und eine solche dann angenommen wird, wenn Sodbrennen mindestens zweimal pro Woche auftritt, wurde dieses Kriterium angewandt, sofern die Studien ein Urteil zu dieser Frage zuließen. Studien mit Nachweis von radiologisch nachgewiesenem Reflux [17] sind ohne klinische Relevanz.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse vorbehaltlich der limitierten Anzahl der Studien, dass 1. eine Symptomatik vorliegt, die das Vorliegen einer Refluxkrankheit nahelegt, bei ca. 20-25 % besteht; 2. offenbar eine Zunahme der Häufigkeit mit dem Lebensalter zu beobachten ist; 3. keine gravierenden Geschlechtsunterschiede bestehen; 4. eine Refluxösophagitis in wenigen Fällen bestehen kann, ohne dass die betroffenen Patienten typische Refluxsymptome haben. Noccon et al. beschreiben dabei zusätzlich die Prävalenz der Refluxkrankheit je Altersgruppe und Symptomstärke (Abbildung 4). Alle Studien sind, mit Ausnahme von Nocon et al. [16] regional begrenzt, zudem liegen die Erhebungszeitpunkte der einzelnen Studien und insbesondere der Studien mit einem großen Studienkollektiv bis in die Ende der 1990er bzw. Anfang der 2000er Jahre zurück. Folglich fehlen aktuelle Studien zur Prävalenz und Inzidenz der Refluxkrankheit. Da viele Patienten keinen Arzt aufsuchen und ggf. zu einer Selbstmedikation greifen, bietet sich an dieser Stelle auch die Anwendung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen zur Ermittlung der Prävalenz nicht an. Repräsentative Aussagen zur Häufigkeit von extraösophagealen Symptomen sind nur sehr beschränkt verfügbar. Aufgrund der hohen Prävalenz der Refluxkrankheit scheint eine Berücksichtigung der Erkrankung in den Fragebögen des Gesundheitssurveys vom Robert Koch Institut oder vom Sozioökonomischen Panel sinnvoll.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Auf Basis der Daten des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2014 278 Todesfälle (116 männliche und 162 weibliche Personen) mit Gastroösophagealer Refluxkrankheit (ICD: K21) dokumentiert (Tabelle 2) [19]. Dabei entfielen 95,68 % aller Todesfälle auf Personen ab dem 60. Lebensjahr. Die Entwicklung der Anzahl von Sterbefällen seit dem Jahr 1998 ist in Abbildung 5 dargestellt. Im Vergleich zum Jahr 2009 sind die Sterbefälle um 36,61 % angestiegen (2009: 205 Todesfälle). Die ursächliche Todesursache ist bei diesen dokumentierten Fällen jedoch unklar, da eine reine Refluxkrankheit als Todesursache auszuschließen ist.

In Bezug auf die Arbeitsunfähigkeit sind für die Refluxkrankheit Daten des Bundesministeriums für Gesundheit verfügbar [20]. Für das Jahr 2014 waren insgesamt 81.986 Fälle von Arbeitsunfähigkeit aufgrund der Refluxkrankheit zu verzeichnen. Männer waren mit 54,8 % aller Fälle häufiger arbeitsunfähig gemeldet. Im Durchschnitt waren pro Fall Männer und Frauen 5,89 Tage arbeitsunfähig. Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund der Refluxkrankheit ist in den letzten Jahren annähernd konstant, wobei sich jedoch die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit leicht verringert hat.

Für das Jahr 2014 wurden 42.253 stationäre Fälle aufgrund der gastroösophagealen Refluxkrankheit in der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes dokumentiert, wobei etwa 56 % aller Fälle auf Personen unter 65 Jahren zurückzuführen sind [21]. Aufgrund von Sodbrennen wurden 295 Personen im Krankenhaus behandelt, von denen etwa 79 % unter 65 Jahre alt waren.

Die Anzahl der Rentenzugänge aufgrund der Refluxkrankheit ist sehr gering. In der Statistik des Rentenzugangs der Deutschen Rentenversicherung Bund werden für das Jahr 2014 vier Rentenzugänge aufgrund der Gastroösophagealen Refluxkrankheit angegeben [22]. Seit 2012 ist die

Anzahl abnehmend. Für die Diagnose Sodbrennen sind keine Daten in Bezug auf die Rentenzugänge verfügbar.

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. Aufgrund der mangelnden Aktualität dieser beiden Studien werden die Ergebnisse nur in der Tabelle 3 dargestellt, aber 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 [23]. 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 Refluxkrankheit 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 [24]. Bei unbehandelter Refluxkrankheit entstehen indirekte Kosten in Deutschland von 891 Mio. € bei einer Prävalenz von 10 % und 1.73 Mrd. € bei einer der Berechnung zugrunde gelegten Prävalenzrate von 20 %. Dem gegenüber stehen 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 [25]. 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 Basis des Humankapitalansatzes auf durchschnittlich 40 € pro Jahr pro Patient geschätzt. 64 % der Gesamtkosten fallen 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 Abbildung 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 zugrunde gelegten Prävalenz von 18 % [26]. Zusätzlich werden 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 Populations-bezogene Studien. Letztendlich bedarf die veränderte Situation bei den Medikamentenkosten einer aktualisierten Betrachtung.

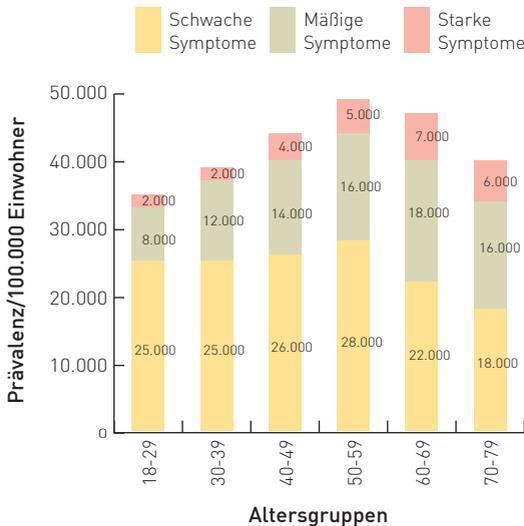


Abbildung 4: Prävalenz/100.000 Einwohner der Refluxkrankheit je Altersgruppe und Symptomstärke [Eigene Darstellung in Anlehnung an Nocon et al. (2006) [16]]

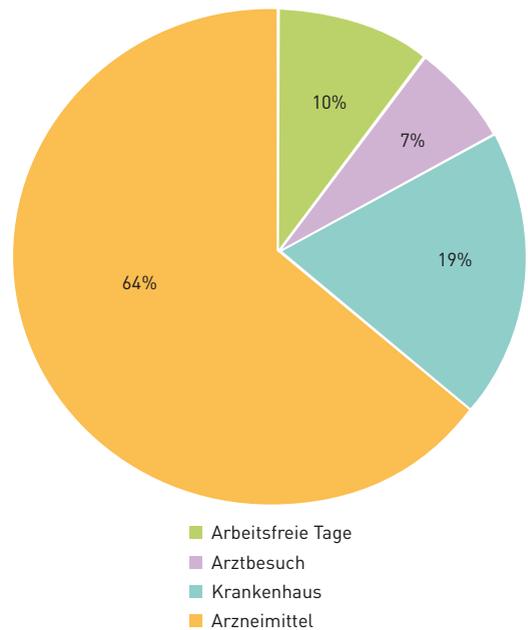


Abbildung 6: Verteilung der krankheitsbezogenen Kosten in % [Eigene Darstellung in Anlehnung an Willich et al. (2006) [25]]

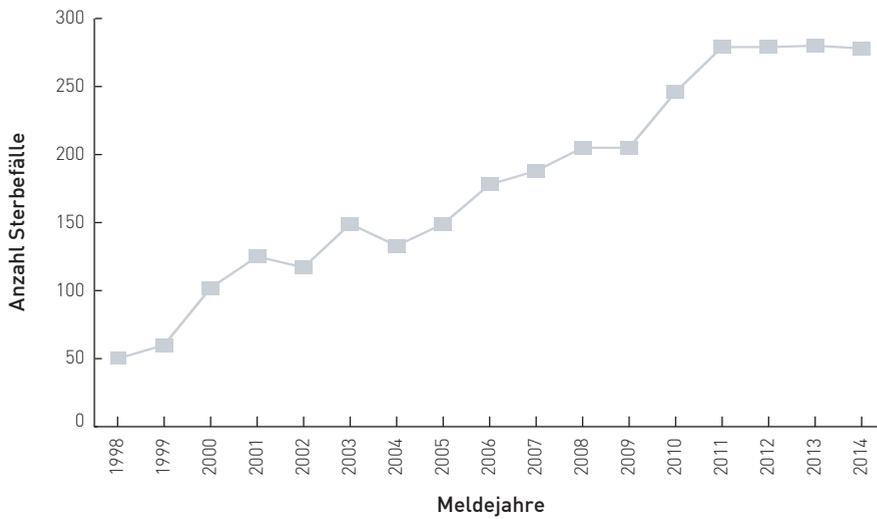


Abbildung 5: Entwicklung der Sterbefälle mit Gastroösophagealer Refluxkrankheit (ICD: K21).
(Eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt (2015) [19])

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studien- enzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis
Malfertheiner et al. (2012) [15]	n= 305 Frauen einer Kontrollgruppe; 17 – 47 Jahre	Magdeburg	Fragebogenerhebung	Symptombasierte Diagnose; Sodbrennen ≥ 2 x pro Woche	Prävalenz: 9,3 %
Gao et al. (2010) [13]	n= 8.936 Personen; 50 – 74 Jahre	Saarland	Juli 2000 – Dezember 2002	Sodbrennen als Symptom für Reflux-krankheit (Häufigkeit von „manchmal“ bis „immer“)	Prävalenz: 2,9 %
Bollschweiler et al. (2008) [12]	n=268 Personen; 20 – 90 Jahre	Köln	Fragebogenerhebung	Diagnose anhand von Fragebogenergebnissen; Sodbrennen ≥ 2 x pro Woche	Prävalenz: 2,5 %
Nocon et al. (2006) [16]	n= 7.124 Personen, 18 – 79 Jahre	Deutschland	Bundesgesundheitsurvey 1997 – 1999	Symptombasierte Diagnose; Sodbrennen: moderat bis schwer	Prävalenz: 1,8 %
Hollenz et al. (2002) [14]	n=162 Personen, 20 – 78 Jahre	Rödental	Fragebogenerhebung, Anamnese einschließlich Graduierung der Beschwerden und ggf. Endoskopie	Diagnose bei ösophagealen Läsionen und/oder Refluxsymptomen mit Beeinträchtigung der Lebensqualität	Prävalenz: 5,1 %

Tabelle 1: Übersicht zu den Studien zur Inzidenz und Prävalenz der Refluxkrankheit

Behandlungsfälle Krankenhaus	42.253
Krankenhausverweildauer	4,5 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	189.401
Sterbefälle	278
*Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	3070
*Zahl der Betroffenen in Deutschland	33,4 Millionen
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	81.986
Arbeitsunfähigkeitstage	482.490
Fälle stationäre Rehabilitation	202
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	4
Durchschnittliches Berentungsalter	52 Jahre (m)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014) , restliche Daten von Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014). *nach Ness-Jensen et al. (2012)	

Tabelle 2: Gastroösophageale Refluxkrankheit (ICD K21)

Autor	Studienpopulation	Datenherkunft	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Studienperspektive	Ergebnis	Subanalysen
Darba et al. (2011) [26]	Gesamte kalkulierte Reflux-Erkrankten in Deutschland	Prävalenz auf Basis von Nocon et al. [16]; Direkte Kosten auf Basis von Willich et al. [25]; Weitere Daten auf Basis des Statistischen Bundesamtes	Deutschland, Italien und Spanien	Einmalige Kostenkalkulation	Gesellschaftliche Perspektive	Behandlungskosten/Jahr/Patient= 342 €; Gesamtkosten für Behandlung aller Refluxerkrankten= 4.811 Mio. €; Kosten durch AU-Tage= 1.025 Mio. €/Jahr; Kosten für Leistungsverminderung bei Anwesenheit der Arbeitnehmer= 3.468 Mio. € pro Jahr	Vergleich zu Barrett's esophagitis
Toghiani et al. (2010) [23]	n= 10.357 Personen aus allen Orten	National Health and Wellness Survey (NHWS); UK Office of National Statistics	Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien	Einmalige Erhebung	Gesellschaftliche Perspektive	Monatliche Kosten/Patient je nach Diagnoseart und Symptomatik; Direkte Kosten zwischen 84 € und 152 €; Indirekte Kosten zwischen 867 € und 1.414 €.	Unterschied Selbstdiagnose vs. ärztliche Diagnose
Willich et al. (2006) [25]	n= 5.273 Personen aus 3 Ländern	ProGERD-Studie, Gelbe Liste	Deutschland, Österreich und Schweiz	12-Monats-Zeitraum	Gesellschaftliche Perspektive	Direkte Kosten pro Patient pro Jahr: 342 € (±864 €) Indirekte Kosten pro Patient pro Jahr (Humankapitalansatz): 40 € (±473 €)	Vergleich zu NERD, ERD, BO endoskopisch, BO bestätigt
Leodolter et al. (2005) [24]	n= 2.078 Personen aus 3 Ländern	ProGERD-Studie, Statistisches Bundesamt	Deutschland, Österreich und Schweiz	24-Monats-Zeitraum	Gesellschaftliche Perspektive	Indirekte Kosten der Gesellschaft (Humankapitalansatz) [von 10 % bis 20 % Prävalenz]: Ohne Behandlung= 891 Mio. € und 1.780 Mio. €; Mit Behandlung= 446 Mio. € und 891 Mio. €.	Indirekte Kosten ohne Behandlung und mit Behandlung; Geschlecht, Alter, BMI, Alkoholkonsum, Rauchverhalten, Schweregrad
Stalhammar et al. (1999) [27]	n= 677 Personen aus 6 Ländern	Dokumentierte Patientendaten; Indirekten Kosten= Daten des Statistischen Bundesamtes; Kosten Medikation= Daten der Rote Liste Service GmbH	Deutschland, Großbritannien, Irland, Frankreich, Italien und Spanien	12-Monats-Zeitraum zwischen März 1994 – März 1996	Gesellschaftliche Perspektive je Land	Direkte Kosten= 1.042 DM und 1.119 DM / Patient; Indirekte Kosten (nur Abwesenheit von Arbeit)= 67 DM und 291 DM / Patient; Gesamtkosten = 1.111 DM und 1.388 DM / Patient	
Fuchs et al. (1997) [28]	n= 70 Personen mit dokumentierter gastroösophagealer Refluxkrankheit	Verbindung von Patientendaten mit Therapiekosten	Würzburg	letzten 5 Jahre vor Operation	Leistungserbringer	Gesamtaufwand für 5 präoperative Jahre an konservativer Therapie 713.136 DM (pro Patient 10.188 DM [Steigerung von jährlichen Kosten für alle Patienten innerhalb der fünf Jahre von 82.629 DM bis 186.023 DM]). Gesamtkosten/Patient bei komplikationsfreier laparoskopischer Fundoplicatio bei stationärer Verweildauer von 8 Tagen (prä- und postoperative Hospitalisation) 5.425 DM.	

Tabelle 3: Kostenstudien zur Refluxkrankheit

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;101:1900–1920
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;36:1034–1039
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;52:1299–1346
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. Kline MM, Ewing M, Simpson N, Laine L. The utility of intraluminal impedance in patients with gastroesophageal reflux disease-like symptoms but normal endoscopy and 24-hour pH testing. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2008;6:880–885
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;32:720–737
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 Suppl 4:7–11
8. Labenz J, Koop H. Gastroösophageale Refluxkrankheit: was tun, wenn PPI nicht ausreichend wirken, nicht vertragen werden oder nicht gewünscht werden? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 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;50:111–119
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;101:2646–2654
11. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut* 2012;61:1501–1509
12. Bollschweiler E, Knoppe K, Wolfgang E, Holscher AH. Prevalence of dysphagia in patients with gastroesophageal reflux in Germany. *Dysphagia* 2008;23:172–176
13. 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
14. Hollenz M, Stolte M, Labenz J. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2002;127:1007–1012
15. 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
16. Nocon M, Keil T, Willich SN. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany-results from a national survey. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;23:1601–1605
17. Brackins-Romero J, Bruning B, Beyer HK. Incidence of gastroesophageal reflux in geriatric patients--a clinico-radiological study.

- Röntgenpraxis; Zeitschrift für radiologische Technik 1984;37:167-170
18. 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;61:1390-1397
 19. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik
 20. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung.
 21. Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern
 22. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs
 23. 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;30:167-178
 24. Leodolter A, Nocon M, Kulig M, Willich SN, Malfertheiner P, Labenz J. Gastro esophageal reflux disease is associated with absence from work: results from a prospective cohort study. *World journal of gastroenterology* 2005;11:7148-7151
 25. 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;23:371-376
 26. 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;11:225-232
 27. 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;16:483-497
 28. Fuchs KH, Tigges H, Heimbucher J, Freys SM, Thiede A. How expensive is treatment of reflux disease? *Langenbecks Archiv für Chirurgie. Supplement. Kongressband. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Kongress* 1997;114:1170-1172

4.2. Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit

4.2.1. Medizinische Übersicht

Wolfgang Fischbach

Definition

Die wichtigste Ursache für Geschwüre (Ulcer) des Magens und des Zwölffingerdarms ist eine bakterielle Besiedlung der Magenschleimhaut mit Helicobacter (*H. pylori*). 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 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 (Reizmag) als häufigste mit der *H. pylori* Infektion assoziierte Erkrankungen entwickeln. Auch seltenere Erkrankungen wie die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), der Morbus

Menetrier, die lymphozytäre Gastritis und manche ungeklärte 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 (Tabelle 1). 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 2 Biopsien aus diesen Bereichen von der großen und kleinen Krümmung entnommen.

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 (Abbildung 1).

Therapie

Die Abheilung von Ulzera in Magen und Zwölffingerdarm kann effizient durch die sogenannten Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erreicht werden. Allerdings verhindert nur die erfolgreiche *H. pylori* Eradikation Ulkusrezidive, sie allein bewirkt die Heilung der Ulkuskrankheit. 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 Abbildung 2. Geeignete Therapieprotokolle sind in Abbildung 3 dargestellt [1].

Offene Fragen

Auf dem Boden einer *H. pylori*-Infektion können sich die gastroduodenale Ulkuskrankheit und andere Folgekrankheiten entwickeln. Viele mit *H. pylori* infizierte Individuen bleiben indessen zeit lebens asymptomatisch. Damit es zur Ausbildung einer *H. pylori* assoziierten Erkrankung kommt, müssen demnach weitere Faktoren hinzukom-

men, 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.

	Starke Empfehlung soll	Empfehlung sollte	Empfehlung offen kann	Keine Empfehlung Nein
Peptisches Ulkus	●			
MALT-Lymphom des Magens	●			
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom des Magens			●	
Funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)			●	
Test-and-treat				●
Idiopathische trombozytopenische Purpura (ITP)	●			
Morbus Menetrier		●		
Lymphozytäre Gastritis		●		
Ungeklärte (nach adäquater Aufklärung) Eisenmangelanämie			●	
Vor ASS-Dauermedikation (bei Ulkusanamnese)	●			
Obere gastrointestinale Blutung unter ASS	●			
Vor NSAR-Dauermedikation (bei Ulkusanamnese)	●			
Obere gastrointestinale Blutung unter NSAR	● (plus PPI bei NSAR)			
Magenkarzinomprophylaxe (bei Risikopersonen)		●		
Asymptomatische Gastritis		●		

Abbildung 1: Indikationen zur *H. pylori* Eradikation

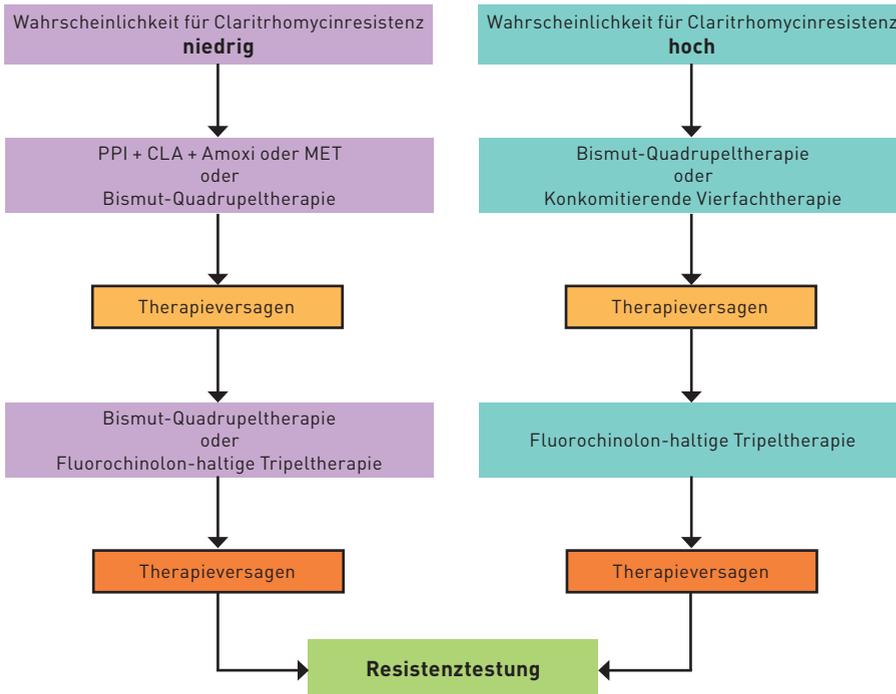


Abbildung 2: Therapiealgorithmen zur *H. pylori* Eradikation

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
Bismut-haltige 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	10 Tage
Konkmitierende 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
Fluorochinolon-Tripeltherapie	2°-Linie	PPI* Levofloxacin 500 mg / Moxifloxacin 400 mg Amoxicillin 1000 mg***	1-0-1 1 x 1 1-0-1	10 Tage

Abbildung 3: Therapieprotokolle

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 Eradikationserfolges zugelassen
	Stuhl-Antigentest mittels monoklonaler Antikörper	85-95 / 85-95	Bei Erwachsenen nur zur Kontrolle des Eradikationserfolges zugelassen
	IgG-Antikörpernachweis in Serum, Speichel, Urin	70-90 / 70-90	Für die klinische Diagnostik ungeeignet

Tabelle 1: Testverfahren zum Nachweis von *H. pylori*

4.2.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Frédéric Pauer, Ansgar Lange, Ines Aumann, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten einige Studien identifiziert werden, in denen die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion in Deutschland erhoben wurde. Aufgrund der großen Anzahl der Studien wurden in der Analyse nur die berücksichtigt, die seit dem Jahr 2000 publiziert worden sind. Die identifizierten Studien lassen eine separate Betrachtung der Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion für Kinder und Erwachsene zu. Die Diagnosestellung einer Infektion beruht in der Mehrheit der Studien auf klinischen Ergebnissen gemessen anhand des 13C-Harnstoff-Atemtests und ggf. durch Analyse einer Stuhlprobe. Studien zur Prävalenz der Ulkuskrankheit konnten nicht identifiziert werden.

Kinder

Es konnten 21 Studien identifiziert werden, in denen die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion bei Kindern in Deutschland erhoben wurde. Alle 21 Studien, die die Prävalenz abbilden, sind in Tabelle 2 gelistet. In den meisten dieser Studien werden Kinder zum Zeitpunkt vor der Einschulung untersucht und weisen folglich ein Alter zwischen 5 und 7 Jahren auf [2–10]. Die Punktprävalenz liegt nahezu konstant in allen Studien unter 10 % [8]. Nur in wenigen Studien wird eine höhere *H. pylori*-Prävalenz bei Kindern im Einschulalter von über 10 % beschrieben [2, 4, 10].

Neben der Ermittlung der Gesamtprävalenz wurde der Einfluss des Wohnortes (Stadt- versus Landbevölkerung) und des Geschlechts ermittelt; für beide Parameter zeigen sich keine relevanten Unterschiede [7]. Weiterhin wird in den Studien deutlich, dass die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion bei Kindern signifikant durch den Infekti-

onsstatus der Mutter, die Wohnungsbedingungen sowie die Nationalität beeinflusst wird. Bode et al. geben an, dass die Prävalenz von Kindern deutscher Nationalität bei der Einschulung 3,2 % beträgt und bei Kindern anderer Nationalitäten 29,6 % [5]. Die Prävalenz von türkisch-stämmigen Kleinkindern wurde in den Studien von Rothenbacher et al. in den Jahren 2000 [8] und 2004 [11] untersucht. Demnach wird die Prävalenz für türkisch-stämmige Kleinkinder bis zum Alter von 25 Monaten mit 4 % angegeben [11]. Bei einjährigen türkisch-stämmigen Kleinkindern beträgt die Prävalenz 8,9 %, bei zwei-jährigen 36,4 % und bei vier-jährigen 31,9 % [12]. In der Studie von Bode et al. wird darüber hinaus eine deutliche höhere Prävalenz von türkisch-stämmigen Kindern in der vierten Klasse (37,9 %) im Vergleich zu deutschen Schülern (13,9 %) beschrieben [13].

Als einzige Studie dokumentieren Rothenbacher et al. im Jahr 2002 die Inzidenzrate einer *H. pylori*-Infektion bei türkisch-stämmigen Kindern in Deutschland. Die Ein-Jahres-Inzidenz aufgrund der Ergebnisse einer Follow-up-Untersuchung wird mit 7 % angegeben, wobei ein Loss-of-Infection von 35 % berichtet wird [4].

Zusammengefasst liegt die *H. pylori*-Prävalenz bei Kindern durchweg unter 10 %, lediglich bei einem höheren Anteil von Kindern mit einem Migrationshintergrund kann mit etwas höheren Zahlen gerechnet werden. Der regional unterschiedliche Anteil an Migranten in der Bundesrepublik erklärt, warum Studien aus den neuen Bundesländern tendenziell geringere Infektionsraten aufweisen als Studien aus dem Westen Deutschlands (siehe Tabelle 2). In Bezug auf die Prävalenz der Ulkuskrankheit bei Kindern konnten keine Studien identifiziert werden, so dass hier noch Forschungsbedarf besteht.

Erwachsene

Es konnten 22 Studien identifiziert werden, in denen die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion bei Erwachsenen in Deutschland untersucht wurde (Tabelle 3). Die Studien zeigen eine große

Spannweite der *H. pylori*-Prävalenz von 19 % bis zu 51,9 %. Um die Ergebnisse der Studien zu strukturieren, werden die Studien nachfolgend in Ergebnis-Intervalle eingeteilt.

Von den identifizierten 22 Studien liegt die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion bei Erwachsenen in Deutschland bei 9 Studien unter 29,9 % [14–22]. Porsch-Ozcurumez et al. [22] geben die Prävalenz getrennt für in Deutschland lebende Deutsche und in Deutschland lebende Türken an. Die Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion liegt für Deutsche bei 13,1 % und für in Deutschland lebende Türken bei 30,4 %, sodass für die gesamte Studienpopulation eine Prävalenz von unter 30 % ermittelt wurde.

In 4 Studien wird eine Prävalenzrate von einer *H. pylori*-Infektion bei Erwachsenen in Deutschland zwischen 30 % und 39,9 % angegeben [23–26]. Darüber hinaus konnten weitere 9 Studien identifiziert werden, in denen eine Prävalenzrate von einer *H. pylori*-Infektion von mindestens 40 % angegeben wurde [27–35]. Eine Prävalenz von knapp über 40 % wurde zusätzlich in 6 Studien eruiert [27–32]. Die höchsten *H. pylori*-Infektionsraten werden mit 48,0 % bei Michel et al. [33] und mit 48,9 % bei Pfefferle et al. [34] dokumentiert. Schottker et al. [35] 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 sogenannten Kohortenphänomen geschuldet, d.h. das Geburtsjahr bestimmt das Risiko, mit *H. pylori* infiziert worden zu sein, da die Infektion im Kindesalter erworben wird. Dieses Risiko war in den Nachkriegsjahren ungleich höher als heute. Abbildung 4 verdeutlicht diese altersabhängige Prävalenz. Zudem weisen Personen, die in osteuropäischen, kleinasiatischen und arabischen Ländern geboren wurden, eine höhere Infektionsrate auf als Personen, die in Deutschland geboren wurden. 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.

Zusätzlich zu den identifizierten Studien für Deutschland können die Ergebnisse einer Studie aus Dänemark für eine Projektion auf die deutsche Bevölkerung herangezogen werden [36]. Demnach würden etwa 8,3 Millionen Männer und 8,1 Millionen Frauen in Deutschland an einer *H. pylori*-Infektion leiden. Wie bereits beschrieben, sind Männer und Frauen über 45 Jahren signifikant häufiger infiziert.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Eine *H. pylori*-Infektion alleine scheint keinen relevanten Einfluss auf Sterberate oder Rate der Arbeitsunfähigkeit zu haben. Allerdings trifft diese Aussage für *H. pylori*-Folgeerkrankungen nicht zu: Sowohl in der Entwicklung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren als auch bei Karzinomen und Lymphomen des Magens kann *H. pylori* eine zentrale Rolle spielen. Allerdings scheint in den entsprechenden Statistiken die Kodierung zwischen *H. pylori*-induzierten Erkrankungen und solchen ohne Beteiligung von *H. pylori* nicht verlässlich unterschieden zu werden, sodass die entsprechenden epidemiologischen Daten nur für die Gesamtheit der entsprechenden Erkrankungen ausgewiesen werden kann.

Mit einem Ulkus (hierzu zählen Magengeschwür (ICD K25: *Ulcus ventriculi*), Zwölffingerdarmgeschwür (*Ulcus duodeni*; ICD K26), Geschwür im operierten Magen (ICD K27: *Ulcus pepticum*) und Geschwür im Leerdarm (ICD K28: *Ulcus jejuni*) sind in Deutschland im Jahr 2014 2.581 Personen gestorben. (Tabelle 4) Die Anzahl an dokumentierten Sterbefällen aufgrund der beschriebenen Indikationen ist insgesamt rückläufig [37].

Für das Jahr 2014 wurden darüber hinaus 781.761 Fälle von Arbeitsunfähigkeit aufgrund eines Ulkus verzeichnet. Auch diese Anzahl ist rückläufig. Die mittlere Dauer der Arbeitsunfähigkeit beträgt ca. 10 Tage [38]. Die Anzahl an Rentenzugängen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund eines Ulkus ist sehr gering, sodass hierauf nicht gesondert verwiesen wird [39].

Gastritis und Duodenitis (ICD K29) wurde im Jahr 2014 als Todesursache bei 334 Personen dokumentiert, wobei die Anzahl der Todesfälle im Zeitverlauf schwankend ist (Tabelle 4)[37]. Die Anzahl an Fällen von Arbeitsunfähigkeit aufgrund von Gastritis lag im Jahr 2014 bei 550.924 Fällen und die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit bei 5,35 Tagen pro Fall. Die Anzahl und die Dauer der Arbeitsunfähigkeit waren in den letzten Jahren konstant [38]. Es muss davon ausgegangen werden, dass diese dokumentierten Populationen sehr heterogen sind (weil man an einer Gastritis extrem selten verstirbt); vielmehr dürften sich hinter verstorbenen Fällen wohl nahezu ausschließlich Patienten mit einem Ulkus verbergen, während im Hinblick auf die Arbeitsunfähigkeit auch Patienten mit einem Reizmagen (funktionelle Dyspepsie) und einer *H. pylori*-Infektion eingeschlossen sein dürften. Die Anzahl an Rentenzugängen wegen

verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund einer Gastritis ist sehr gering, sodass hierauf nicht gesondert verwiesen wird [39].

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.

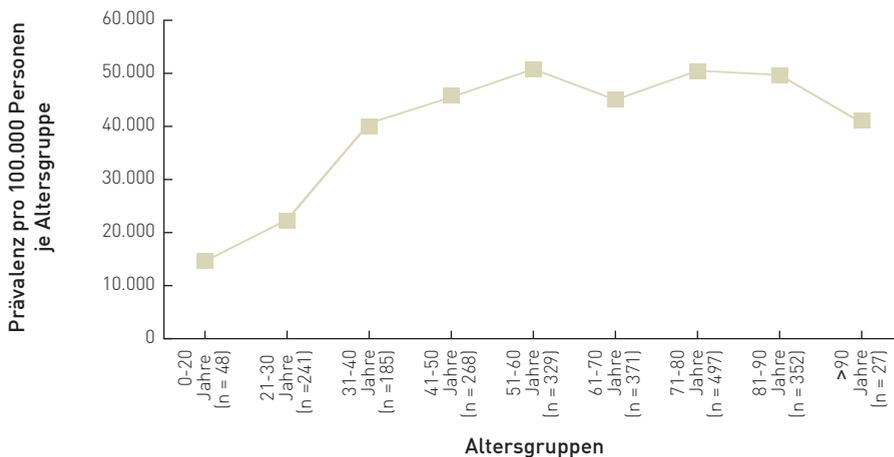


Abbildung 4: Prävalenz/100.000 Personen je Arbeitsgruppe von *H. pylori*-Infektionen je Altersgruppe (Eigene Darstellung in Anlehnung an Wex et al. (2011) [32])

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Hoffmann et al. [2014] [40]	n= 1.598 Kinder, Klasse 8	Leipzig	Frühling – Sommer 2006	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 6,2 %	Antibiotika, Nationalität, Anzahl der Geschwister
Bontems et al. [2013] [41]	n= 390 Kinder einer Kontrollgruppe, 0 – 17 Jahre	Europäische Multicenter-Studie	Januar 2008 – Dezember 2009	Stuhlprobe und 13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 19,0 %	
Bauer et al. [2011] [42]	n= 1.905 Kinder, Klasse 8	Leipzig	Februar – Juni 2006	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 6,5 %	Vergleich zu Studien in Jahren zuvor (1998, 2000); Nationalität, Anzahl der Geschwister
Strebel et al. [2010] [43]	n= 3.674 Kinder, Klasse 2	Leipzig	1999	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 5,9 %	Leipzig, Leipziger Land und Muldentalkreis
Weyermann et al. [2009] [44]	n= 735 Kinder, 4 Jahre	Ulm	4-Jahres-Follow up einer Geburtenstudie aus dem Zeitraum November 2000 – November 2001	Stuhlprobe und 13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 3,0 %	Nationalität, H.-Pylori Status der Geschwister und Eltern
Herbarth et al. [2007] [2]	n= 2.487 eingeschulte Kinder	Leipzig	unbekannt	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 6,1 %	Allergien der Eltern
Weyermann et al. [2006] [45]	n= 834 Kleinkinder	Ulm	November 2000 – November 2001	Stuhlprobe und 13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 2,4 %	Infektion der Mutter/des Vaters; Nationalität; Ausbildung, Geschlecht
Rothenbacher et al. [2004] [11]	n= 216 türkisch-stämmige Kleinkinder; 1 – 25 Monate	Ulm & Frankfurt am Main	Gesundheitscheck November 2001 – März 2002	Stuhlprobe	Prävalenz: 4 %	
Krumbiegel et al. [2004] [46]	n= 1.884 Kinder der Klasse 2	Leipzig	2000	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 6,1 %	Benutzung von Leitungswasser
Grimm et al. [2003] [47]	n= 540 Kinder der Jahrgangsstufen 2, 7 und 12	Aschaffenburg	Schuljahr 1997/1998	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 9,4 %	Jahrgangsklassen, Nationalität, Lebensbedingungen, Körpergröße, Gewicht
Rothenbacher, Blaser et al. [2000] [8]	n= 2.477 Kinder vor der Einschulung	Ulm	1996 – 1998	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 12,3 %	Durchfall
Rothenbacher, Winkler et al. [2002] [3]	n= 305 Kinder vor der Einschulung und deren Eltern	Ulm	Januar – Juli 1998	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 10,2 %	Infektionsstatus der Mutter/ des Vaters
Rothenbacher, Bode, Brenner [2002a] [4]	n= 137 türkisch-stämmige Kleinkinder	Ulm	September 1997 – Oktober 1998; Follow up nach einem Jahr	Stuhlprobe und 13C-Harnstoff-Atemtest (bei 4-Jährigen)	Inzidenz: 7 %	

Tabelle 2: Übersicht zu den Studien zur Inzidenz und Prävalenz der *H. pylori*-Infektionen bei Kindern (Teil 1/2)

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Rothenbacher, Bode, Brenner (2002b) [48]	n= 946 Kinder vor der Einschulung und deren Mütter	Ulm	Januar – Juli 1997	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: Kinder 9,8 % Mütter 34,7 %	Infektionsstatus der Mutter; Gabe von Muttermilch
Bode, Piechotowski et al. (2002) [13]	n= 824 Kinder, Klasse 4	Baden-Württemberg	Oktober 1999 – April 2000	Blut-Serum-Probe	Prävalenz: 13,9 %	Nationalität
Bode, Marchildon et al. (2002) [5]	n= 447 Kinder vor der Einschulung	Ulm	1998	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 10,7 %	Nationalität
Richter et al. (2001) [6]	n= 3.315 Kinder vor der Einschulung	Leipzig	1998	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: Jungen 7,2 % Mädchen 6,1 %	Größe, Gewicht
Herbarth et al. (2001) [7]	n= 3.447 Kinder vor der Einschulung	Leipzig und Umgebung	Herbst/Winter 1997/1998	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: Stadt 6,5 % Land 5,7 %	Lebensbedingungen
Rothenbacher, Inceoglu et al. (2000) [12]	n= 180 türkisch-stämmige Kleinkinder	Ulm	September 1997 – Oktober 1998	Stuhlprobe und 13C-Harnstoff-Atemtest (bei 4-Jährigen)	Prävalenz nach Alter: 1 Jahr 8,9 % 2 Jahre 36,4 % 4 Jahre 31,9 %	
Krumbiegel et al. (2000) [9]	n= 2.228 Kinder vor der Einschulung	Leipzig	Oktober 1997 – Februar 1998	13C-Harnstoff-Atemtest und 15N-Urin-Test	Prävalenz: 7,2 %	Sanitäre Bedingungen im Elternhaus, Anzahl der Personen im Haushalt
Brenner et al. (2000) [10]	n= 947 Kinder vor der Einschulung und deren Mütter	Ulm	Gesundheitscheck vor Schulbeginn 1997	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: Kinder 9,8 % Mütter 34,7 %	Prävalenz der Mutter, Rausen, Fütterung der Babys durch Brust

Tabelle 2: Übersicht zu den Studien zur Inzidenz und Prävalenz der *H. pylori* – Infektionen bei Kindern (Teil 2/2)

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Michel et al. [2014] [33]	n = 1.797 Personen, 1 – 82 Jahre	Deutschland	1985 – 1989, 1991 – 1992 und 2002	Helicobacter pylori Multiplex Sereologie	Prävalenz: 48 %	Alter, Geschlecht
Zhang et al. [2012] [29]	n = 1.669 Personen einer Kontrollgruppe	Rhein-Neckar-Region	Januar 2003 – Dezember 2007	ELISA-Test	Prävalenz: 40,1 %	Alter, Geschlecht
Schottker et al. [2012] [35]	n = 9.953 Personen, 50 – 74 Jahre	Saarland	2000 – 2002	ELISA-Test	Prävalenz: 51,9 %	
Wex et al. [2011] [32]	n = 2.318 Personen, 0 – 90 Jahre	Magdeburg	September 2009 – August 2010	ELISA-Test	Prävalenz: 44,4 %	Geschlecht, Altersgruppen
Pfefferte et al. [2008] [34]	n = 500 Personen	Ostwestfalen	2001	Stuhlprobe	Prävalenz: 48,9 %	Geschlecht, Nikotinkonsum, Hygienischer-Standard, Ausbildung, Allergien
Konturek et al. [2008] [28]	n = 20 Personen einer Kontrollgruppe, 18 – 65 Jahre	unbekannt	unbekannt	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 40 %	
Zumkeller et al. [2007] [31]	n = 467 Personen einer Kontrollgruppe, 34 – 75 Jahre	Rhein-Neckar-Odenwald-Region	Januar 2003 – Juni 2004	ELISA-Test	Prävalenz: 43,7 %	Altersgruppen, Geschlecht
Stettin et al. [2007] [17]	n = 563 Personen	Hannover	unbekannt	ELISA-Test	Prävalenz: 21,3 %	Geschlecht, Koffein-, Nikotin- und Alkoholkonsum
Brenner et al. [2006] [18]	n = 670 Mütter und ihre Partner	Ulm	November 2000 – November 2001	13C-Harnstoff-Atemtest & Stuhlprobe	Prävalenz: Mütter 19,0 % Partner 21,9 %	Alter, Schulausbildung, Nationalität
Weyermann et al. [2005] [16] und Weyermann, et al. [2003] [14]	n = 898 Mütter nach Geburt; 16 – 45 Jahre	Ulm	November 2000 – November 2001	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 22,9 %	Alter, Schulausbildung, Nationalität, Body-Mass-Index
Kuepper-Nybelen et al. [2005] [30]	n = 6.545 Personen, 18 – 79 Jahre	Deutschland	Oktober 1997 – März 1997	ELISA-Test	Prävalenz: 40,7 %	Altersgruppen, Alkoholkonsum
Rothenbacher et al. [2004] [15]	n = 712 Frauen, 16 – 45 Jahren, siehe [14]	Ulm	November 2000 – November 2001	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 22,2 %	
Porsch-Ozcurumez et al. [2003] [22]	n = 675 Deutsche und n = 260 türkische Personen, die in Deutschland aufgewachsen sind bzw. leben; 0 – 30 Jahre	Gießen	unbekannt	ELISA-Test	Prävalenz: Deutsche 13,1 % Türken in Deutschland 30,4 %	Anzahl Geschwister, Alter der Mutter & Vater bei Geburt

Tabelle 3: Übersicht zu den Studien zur Inzidenz und Prävalenz der *H. pylori*-Infektionen bei Erwachsenen (Teil 1/2)

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Bartels, et al. (2003) [24]	n = 8.859 Personen	Münster und Münsterland	August 1999 – Juli 2000	HUT-Test	Prävalenz: 30,7 %	
Schilling et al. (2002) [25]	n = 6.143 Personen eines großen Industrieunternehmens	Ludwigshafen	Dezember 1995 – Juni 1996	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 38,2 %	Dyspepsiebeschwerden
Lichterfeld et al. (2002) [21]	n = 30 Personen einer Kontrollgruppe	unbekannt	unbekannt	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 27 %	
Brenner et al. (2001) [19]	n = 1.410 Personen, 15 – 69 Jahre	Ulm	1996 – 1998	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 25,1 %	Altersgruppen, Alkoholkonsum
Bode, Rothenbacher et al. (2001) [20]	n = 784 Personen, 18 – 85 Jahre	Ulm	1996	13C-Harnstoff-Atemtest	Prävalenz: 25,5 %	Altersgruppen
Bode, Hoffmeister et al. (2001) [23]	n = 474 Personen, 40 – 68 Jahre	Ulm	Oktober 1996 – November 1997	13C-Harnstoff-Atemtest & ELISA-Test	Prävalenz: 13C-Harnstoff-Atemtest 33,1 % ELISA-Test 30,8 %	Altersgruppen, Geschlecht, Alkohol- und Kaffeekonsum, Medikamenteneinnahme
Berg et al. (2001) [26]	n = 1.806 Personen, 18 – 89 Jahre	Deutschland	Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren Analytik 1987/1988	ELISA-Test	Prävalenz: 39,2 %	Altersgruppen, Geschlecht
Seher et al. (2000) [27]	n = 6.748 Personen, 18 – 79 Jahre	Deutschland	Bundesgesundheits-survey 1997/1998	ELISA-Test	Prävalenz: 40,0 %	Altersgruppen, Ost-/Westdeutschland, Geschlecht, soziale Schicht

Tabelle 3: Übersicht zu den Studien zur Inzidenz und Prävalenz der *H. pylori*-Infektionen bei Erwachsenen (Teil 2/2)

ICD Code	K25	K26	K27	K28	K29
Behandlungsfälle Krankenhaus	40.125	25.195	360	1.255	138.196
Krankenhausverweildauer	8,0 Tage	8,6 Tage	8,3 Tage	9,5 Tage	4,3
Behandlungstage Krankenhaus	320.637	217.685	2.973	11.890	590.513
Sterbefälle	1.278	854	87	34	334
Zahl der Betroffenen in Deutschland*	8,3 Millionen Männer 8,1 Millionen Frauen				
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	19.343	11.435	2.625	763	550.924
Arbeitsunfähigkeitstage	216.014	111.914	18.384	7.819	2.946.198
Fälle stationäre Rehabilitation	332	204	19	20	184
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	13	5	1	0	8
Durchschnittliches Berentungsalter	58,71 Jahre (m) 52,50 Jahre (w)	55,67Jahre (m) 49 Jahre (w)	50 Jahre (m)	-	59,50Jahre (m) 53,75 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014), restliche Daten von Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014). * Dahlerup S. et al. (2011)					

Tabelle 4: *Ulcus ventriculi (ICD K25), Ulcus duodeni (ICD K26), Ulcus pepticum (ICD K27), Ulcus pepticum jejuni (ICD K28)*

Literatur

1. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, et al. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastro-duodenale Ulkuserkrankheit. *Z Gastroenterol* 2016;54:327–363
2. Herbarth O, Bauer M, Fritz GJ et al. *Helicobacter pylori* colonisation and eczema. *Journal of epidemiology and community health* 2007;61:638–640
3. Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, Brenner H. Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. *The Pediatric infectious disease journal* 2002;21:674–679
4. 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;31:632–637
5. 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 (13)Curea breath test. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2002;9:493–495
6. Richter T, List S, Muller DM et al. Five- to 7-year-old children with *Helicobacter pylori* infection are smaller than *Helicobacter*-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2001;33:472–475
7. Herbarth O, Krumbiegel P, Fritz GJ et al. *Helicobacter pylori* prevalences and risk factors among school beginners in a German urban center and its rural county. *Environmental health perspectives* 2001;109:573–577
8. 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;182:1446–1449
9. Krumbiegel P, Herbarth O, Fritz G et al. *Helicobacter pylori* prevalence in Leipzig's 1998 school entries: methodology and first results. *International journal of hygiene and environmental health* 2000;203:11–16
10. Brenner H, Bode G, Adler G, Rothenbacher D. Does maternal smoking hinder mother-child transmission of *Helicobacter pylori* infection? *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2000;11:71–75
11. 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;163:339–340
12. 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;136:744–748
13. 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;9:1126–1128
14. 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;189:526–531
15. Rothenbacher D, Weyermann M, Bode G, Kulaksiz M, Stahl B, Brenner H. Role of Lewis A and Lewis B blood group antigens in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004;9:324–329
16. 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;192:548–553
17. Stettin D, Waldmann A, Wolters M, Trunz B, Schauder P, Hahn A. Infection with *Helicobacter pylori*--outcome of a cross-sectional

- investigation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946) 2007;132:2677–2682
18. 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;16:516–520
 19. Brenner H, Bode G, Adler G, Hoffmeister A, Koenig W, Rothenbacher D. Alcohol as a gastric disinfectant? The complex relationship between alcohol consumption and current *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2001;12:209–214
 20. 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;17:823–827
 21. Lichterfeld M, Lorenz C, Nischalke HD, Scheurlen C, Sauerbruch T, Rockstroh JK. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in HIV patients with AIDS defining diseases. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2002;40:11–14
 22. 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;45:203–208
 23. 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;61:603–608
 24. 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 für Gastroenterologie* 2003;41:311–318
 25. Schilling D, Messerer P, Ott MG, Schauwecker P, Zober A, Riemann JF. Dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in employees of a large industry. Results of a prospective BASF *Helicobacter pylori* prevention campaign. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* 1983) 2002;97:6–11
 26. 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;96:1014–1018
 27. Seher C, Thierfelder W, Dortschy R. *Helicobacter pylori*-prevalence in the German population. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 2000;62:598–603
 28. Konturek PC, Rienecker H, Hahn EG, Raithel 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
 29. 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;175:441–450
 30. 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
 31. Zumkeller N, Brenner H, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Nieters A, Rothenbacher D. *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 (Oxford, England : 1990)* 2007;43:1283–1289
 32. Wex T, Venerito M, Kreutzer J, Gotze T, Kandulski A, Malfertheiner P. Serological prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. *Clinical and vaccine immunology : CVI* 2011;18:2109–2112
 33. 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
 34. Pfefferle PI, Kramer A. *Helicobacter pylori*-infection status and childhood living conditions are associated with signs of allergic diseases in an occupational popu-

- lation. *European journal of epidemiology* 2008;23:635–640
35. Schottker B, Adamu MA, Weck MN, Muller H, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and major cardio
 36. 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;16:468–474
 37. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik
 38. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung.
 39. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs
 40. Hoffmann A, Krumbiegel P, Richter T et al. Helicobacter pylori prevalence in children influenced by non-specific antibiotic treatments. *Central European journal of public health* 2014;22:48–53
 41. Bontems P, Kalach N, Vanderpas J et al. Helicobacter pylori Infection in European children with gastro-duodenal ulcers and erosions. *The Pediatric infectious disease journal* 2013;32:1324–1329
 42. Bauer S, Krumbiegel P, Richter M et al. Influence of socio-demographic factors on Helicobacter pylori prevalence variability among schoolchildren in Leipzig, Germany. A long-term follow-up study. *Central European journal of public health* 2011;19:42–45
 43. Strebek K, Rolle-Kampczyk U, Richter M, Kindler A, Richter T, Schlink U. A rigorous small area modelling-study for the Helicobacter pylori epidemiology. *The Science of the total environment* 2010;408:3931–3942
 44. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of Helicobacter pylori infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:182–189
 45. Weyermann M, Adler G, Brenner H, Rothenbacher D. The mother as source of Helicobacter pylori infection. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2006;17:332–334
 46. Krumbiegel P, Lehmann I, Alfreider A et al. Helicobacter pylori determination in non-municipal drinking water and epidemiological findings. *Isotopes in environmental and health studies* 2004;40:75–80
 47. Grimm W, Fischbach W. Helicobacter pylori infection in children and juveniles: an epidemiological study on prevalence, socio-economic factors and symptoms. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)* 2003;128:1878–1883
 48. Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. Dynamics of Helicobacter pylori infection in early childhood in a high-risk group living in Germany: loss of infection higher than acquisition. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2002;16:1663–1668

4.3. Reizmagen (funktionelle Dyspepsie)

4.3.1. 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 ein Krankheitsbild mit mehreren Symptomen handelt. Der oftmals von Patienten und auch Ärzten verwandte Begriff „Gastritis“ sollte dagegen allein der Magenschleimhautentzündung mit entsprechender 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 über mindestens 3 Monate vorliegen mit einem Symptombeginn, der 6 Monate oder länger zurückliegt. Es werden die beiden Untergruppen „postprandiales Distress-Syndrom“ (PDS: postprandial distress syndrome) mit ausschließlich mahlzeiteninduzierter Symptomatik, die mindestens an 3 Tagen pro Woche auftreten kann, und „epigastrisches Schmerzsyndrom“ (EPS: epigastric pain syndrome), das jederzeit auftreten kann und zumindest an 1 Tag pro Woche vorhanden sein sollte, unterschieden. 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* (*H. 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), gastroösophagealer Reflux, geringgradige Immunaktivierung und Störungen der Permeabilität im Duodenum sowie Nahrungsmittelallergene sind mögliche pathogenetisch relevante Faktoren [1, 3]. Eine eindeutige Beziehung zu den Symptomen lässt sich aber häufig nicht etablieren. 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 6 Monate anhalten kann [4]. Die Magenentleerung ist bei 25 % bis 35 % der Betroffenen verzögert. Abzugrenzen ist hier das Krankheitsbild der idiopathischen Gastroparese, bei der Erbrechen und Appetitstörungen als Symptome zumeist hinzukommen [1, 5].

Diagnostik

Ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung stehen am Anfang jeder Diagnostik (Abbildung 1). Dabei ist insbesondere auch auf Begleitsymptome, Alarmsymptome (z.B. ungewollte Gewichtabnahme, Blutungshinweise) und mögliche Trigger der Symptome zu achten. Darüber hinaus werden eine Basislabordiagnostik (z.B. Blutsenkung (BSG) oder C-reaktives Protein (CRP), Blutbild, Kreatinin, GPT, Gamma-GT, Lipase, TSH basal) und eine Sonographie des Abdomens empfohlen. Bei Alarmsymptomen, Einnahme potentiell schleimhautschädigender Medikamente (z.B. ASS, NSAR) und einem Alter über 45 Jahre bei der Erstmanifestation ist eine Endoskopie des oberen Verdauungstraktes 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 definitionem 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 positiv getesteten, wird in Deutschland nicht empfohlen, da erstens der zuverlässige Nachweis einer aktiven Infektion Voraussetzung für eine Eradikationstherapie ist und zweitens 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 Antibiotika-Therapie [6].

Therapie

Am Anfang werden Allgemeinmaßnahmen empfohlen (Abbildung 2). Hierzu zählen Aufklärung über den gutartigen Verlauf der Erkrankung, Anpassung des Lifestyle (z.B. Stressreduktion, Entwöhnung vom Rauchen 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 kann eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. Bei einem von 14 behandelten Patienten ist mit einer anhaltenden Beseitigung der Dyspepsie-Symptome zu rechnen [1, 2, 6]. Gemäß der aktuellen Deutschen Leitlinie soll der Erfolg der Eradikationstherapie mittels ¹³C-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 Säuresekretionshemmern (PPI, H₂-Rezeptorantagonisten), wobei sich dieser Effekt im Wesentlichen auf das ‚epigastric pain syndrome‘ beschränkt [1, 7]. Beim ‚postprandial distress syndrome‘ 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 das Phytopharmakon STW-5, das prokinetische Wirkung besitzt, und Sulpirid, das sowohl zentralnervös als auch prokinetisch wirkt [1, 8]. Acotiamid und Itoprid sind weitere prokinetisch wirksame Pharmaka, die in kontrollierten Studien Wirksamkeit gezeigt haben.

Antidepressiva werden bei Therapieversagern eingesetzt. Trizyklische Antidepressiva haben eine gesicherte Wirksamkeit, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer dagegen nicht [8, 9]. 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 Therapieresistenz in Betracht gezogen werden sollte [1, 8].

Offene Fragen

- Kriterien für die Prädiktion des Erfolgs einer H. pylori-Eradikation beim Reizmag
- Die Rolle funktionsdiagnostischer Untersuchungen (Magenentleerung, Barostat) für die Therapiestrategie
- Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten, die auf eine empirische Standardtherapie nicht ansprechen
- Die Pathomechanismen und daraus abgeleitete Behandlungsstrategien beim Reizmagensyndrom mit seinen Subtypen
- Das medikamentöse Langzeitmanagement

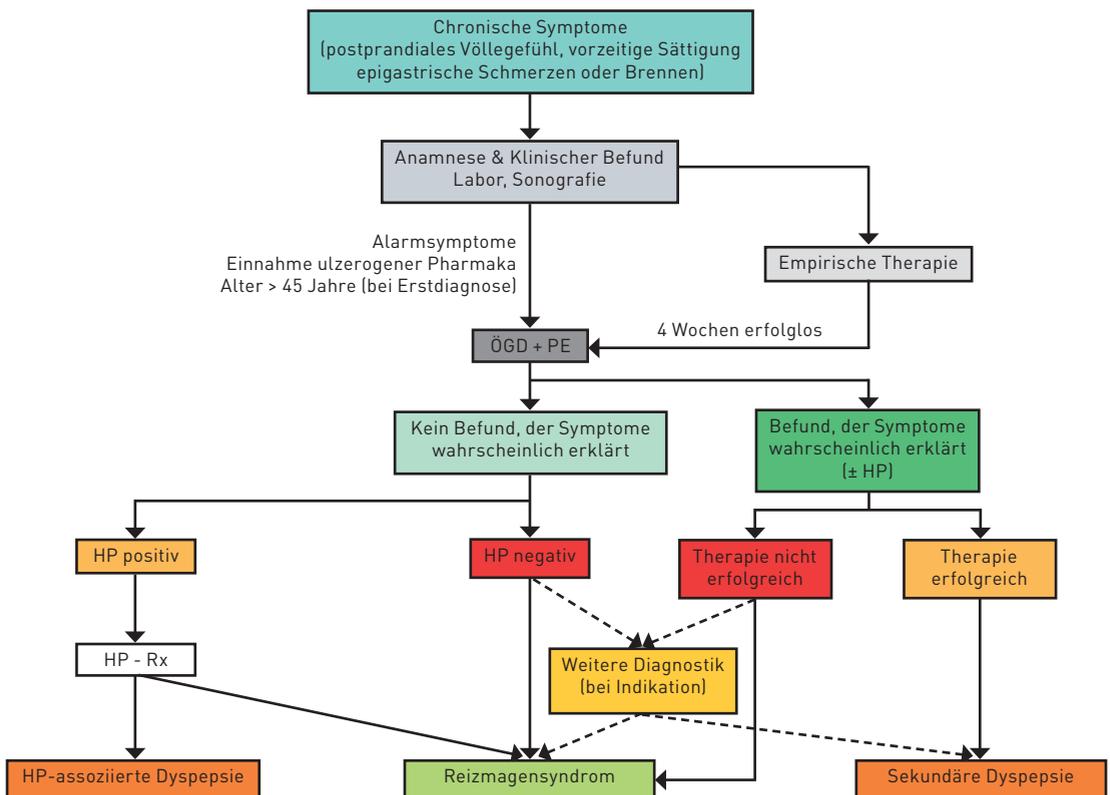


Abbildung 1: Vom Symptom zur Diagnose: Algorithmus zur Diagnose des Reizmagensyndroms [nach [1, 2]]

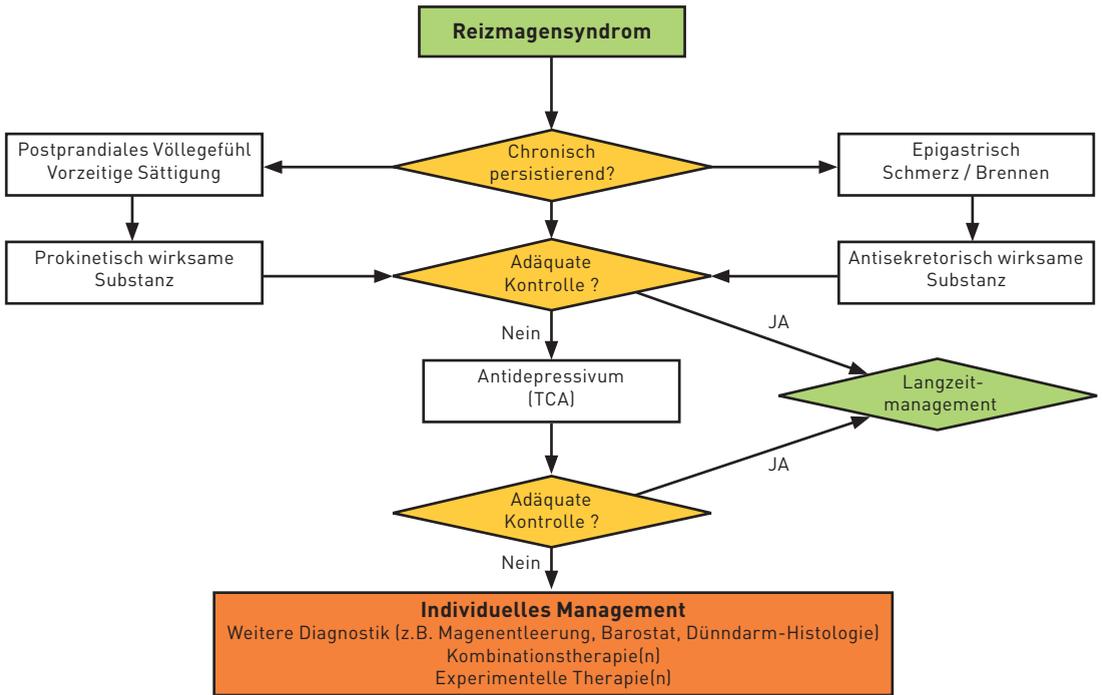


Abbildung 2: Therapeutischer Algorithmus Reizmagensyndrom [nach [1]]

4.3.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Frédéric Pauer, Ansgar Lange, Ines Aumann, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die Schwierigkeit in der Abschätzung von Inzidenz und Prävalenz des Reizmagens liegt zunächst im Fehlen von geeigneten Instrumenten wie standardisierten Fragebögen, die zuverlässig die Diagnose Reizmagens erfassen. Zwar liegen aus Deutschland 4 Studien vor, in denen die Prävalenz von dyspeptischen Symptomen in verschiedenen Kollektiven erhoben wurde [10–14] (siehe Tabelle 1), 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 unterschiedliche Kriterien für das Vorliegen einer Dyspepsie. Da eine Gastroskopie bzw. eine weitere 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 [1].

Ein Anhalt zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz ergibt sich aus den Ergebnissen einer GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes, die im Auftrag des 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 [15]. Die Zahl der prävalenten Fälle lag im Jahr 2015 bei 304 pro 100.000 Versicherte und somit im Bereich der berichteten prävalenten Fälle der letzten Jahre (Tabelle 1, Abbildung 3). Die Zahl der stationären Fälle stieg von 1.488 im Jahr 2000 auf 2039 im Jahr 2014 (Tabelle 2).

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen

verminderter Erwerbsfähigkeit

Die funktionelle Dyspepsie (ICD: K30) ist keine zum Tode führende Erkrankung. Insofern sind Angaben zur Letalität [16] 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 [17], jedoch dürften betroffene Patienten auch unter anderen ICD 10-Codes (z. B. Gastritis) verschlüsselt worden sein. Nach der genannten Statistik waren für das Jahr 2014 insgesamt 21.534 Fälle von Arbeitsunfähigkeit aufgrund einer funktionellen Dyspepsie zu verzeichnen, wobei der Anteil von Arbeitsunfähigkeitsfällen von Frauen ca. 55,5 % betrug. Alle Fälle zusammen ergaben 99.329 Tage Arbeitsunfähigkeit mit einer durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeit pro Fall von 4,61 Tagen. Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund funktioneller Dyspepsie dürfte aber erheblich unterschätzt worden sein, ohne dass dies durch Zahlen zu belegen ist.

Für das Jahr 2014 wurden 2.039 stationäre Fälle aufgrund einer funktionellen Dyspepsie in der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes dokumentiert, wobei etwa die Hälfte dieser Fälle auf Personen über 50 Jahren zurückzuführen ist [18]. Abbildung 4 verdeutlicht die Verteilung der stationären Fälle für das Jahr 2014 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 Rentenzugängen, 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.

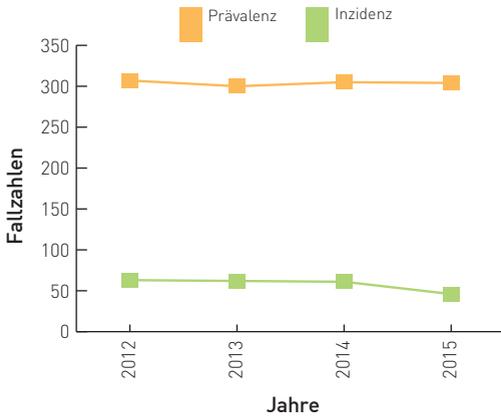


Abbildung 3: Prävalenz und Inzidenz/100.000 Einwohner des Reizmagens 2012 bis 2015 (Eigene Darstellung, Rohdaten entnommen aus [15]).

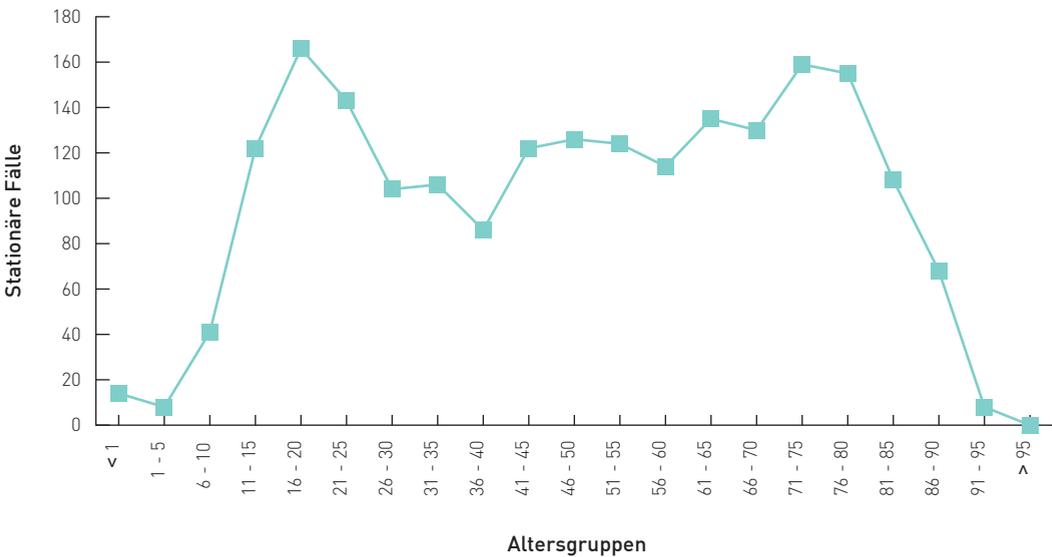


Abbildung 4: Stationäre Fälle der funktionellen Dyspepsie (ICD: K30) je Altersklasse im Jahr 2014 (Eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt (2015) [18]).

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Haag et al. [2011] [14]	n = 3.000 Personen, 18 – 68 Jahre	Deutschlandweit	unbekannt	Symptombasierende Diagnose	Prävalenz: 8 %	Europäische Vergleichsländer
Kurth et al. [2006] [10]	n = 488 Personen einer Kontrollgruppe	Essen	6 Wochen im Jahr 1998	Symptombasierende Diagnose	12-Monats-Prävalenz: 37,5 %	Vergleich zu Patienten mit Migräne
Schilling et al. [2002] [11] sowie Zober et al. [1998] [12]	n = 6.143 Beschäftigte eines großen Industrieunternehmens	Ludwigshafen	Dezember 1995 – Juni 1996	Symptombasierende Diagnose	Prävalenz: 20,4 %	
Holtmann et al. [1994] [13]	n = 423 Personen, 18 – 65 Jahre	Essen	unbekannt	Symptombasierende Diagnose	Prävalenz: Ulcus-artige Dyspepsie 20,6 % Dysmotilitäts-bedingte Dyspepsie 24,6 % unspezifische Dyspepsie 21,0 %	Vergleich Patienten mit Behandlung zu Patienten ohne Behandlung

Table 1: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz des Reizmagens

ICD Code	K30
Behandlungsfälle Krankenhaus	2.039
Krankenhausverweildauer	3,4
Behandlungstage Krankenhaus	6.999
Sterbefälle	1
Prävalenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	304*
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	21.534
Arbeitsunfähigkeitstage	99.329
Fälle stationäre Rehabilitation	19
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit [2014], restliche Daten von Gesundheitsberichterstattung des Bundes [www.gbe-bund.de, 2014].	
* Daten der GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes 2015	

Table 2: Reizmagen (ICD K30)

Literatur

1. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL et al. (2016) Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 150(6): 1380-1392
2. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. (2015) Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 64(9): 1353-1367
3. Vanheel H, Farre R (2013) Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 10(3): 142-149
4. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C (2015) Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 41(2): 177-188
5. Stanghellini V, Tack J (2014) Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut* 63(12): 1972-1978
6. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P et al. (2016) S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit (S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 54(4): 1
7. Camilleri M, Stanghellini V (2013) Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 10(3): 187-194
8. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR3 et al. (2012) Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 36(1): 3-5
9. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ (2015) Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis
10. Kurth T, Holtmann G, Neufang-Huber J, Gerken G, Diener H (2006) Prevalence of unexplained upper abdominal symptoms in patients with migraine. *Cephalgia: an international journal of headache* 26(5): 506-510
11. Schilling D, Messerer P, Ott MG, Schauwecker P, Zober A, Riemann JF (2002) Dyspepsia and Helicobacter pylori infection in employees of a large industry. Results of a prospective BASF Helicobacter pylori prevention campaign (Dyspepsie und Helicobacter-pylori-Infektion bei Beschäftigten eines großen Industrieunternehmens. Ergebnisse der prospektiven BASF-Helicobacter-pylori-Vorsorgeaktion). *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* 97(1): 6-11
12. Zober A, Schilling D, Ott MG, Schauwecker P, Riemann JF, Messerer P (1998) Helicobacter pylori infection: prevalence and clinical relevance in a large company. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 40(7): 586-594
13. Holtmann G, Goebell H, Talley NJ Dyspepsia in consultants and non-consultants: prevalence, health-care seeking behaviour and risk factors. *European journal of gastroenterology & hepatology* 1994(6): 917-924
14. Haag S, Andrews JM, Gapasin J, Gerken G, Keller A, Holtmann GJ (2011) A 13-nation population survey of upper gastrointestinal symptoms: prevalence of symptoms and socioeconomic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 33(6): 722-729
15. GKV-Routinedatenanalyse - Health Risk Institute (HRI)
16. Statistisches Bundesamt (2015) Todesursachenstatistik
17. Bundesministerium für Gesundheit Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung.
18. Statistisches Bundesamt (2015) Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern

4.4. Zöliakie

4.4.1. 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, einer Malabsorption, zu systemischen Komplikationen und anderen Autoimmunerkrankungen.

Pathogenese

Die Zöliakie ist eine Autoimmunerkrankung, die bei genetisch suszeptiblen 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) und
- das Auftreten spezifischer Autoantikörper gegen das körpereigene Enzym Gewebstransglutaminase ("Tissue transglutaminase", (TG)).

Mit der Nahrung werden normalerweise ca. 10–20 g Gluten pro Tag zugeführt, die unvollständig verdaut werden. Glutenfragmente werden in den Dünndarm transportiert, dort binden sie an HLA-DQ2/DQ8-Epitope auf antigenpräsentierenden Zellen. Die Gewebstransglutaminase 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 Entzündung mit Zottenatrophie führt. Weiterhin

werden auch B-Zellen stimuliert, die unter anderem IgA-TG-Antikörper produzieren (siehe auch Abbildung 1). Da selbst eineiige Zwillinge in nur ca. 50 % konkordant für die Zöliakie sind, müssen noch andere, mutmaßliche 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 bleibt die Erkrankung unerkannt. Insgesamt sind differentialdiagnostische Überlegungen breit und eine Zöliakie ist häufig auszuschließen. Die klassische Zöliakie als Gluten-induzierte Enteropathie manifestiert sich als Malabsorption mit Gewichtsverlust, Steatorrhoe und Eiweißmangelödemen beim Kleinkind. Heute hat sich das Erscheinungsbild der Zöliakie jedoch verändert; die meisten Betroffenen mit Zöliakie leiden unter abdominalen Beschwerden wie Dyspepsie, Flatulenz oder Wechsel der Stuhlgewohnheiten mit Obstipation oder extraintestinalen Symptomen wie Schlaflosigkeit, Müdigkeit oder Depressionen. Gelegentlich sind aber auch nur laborchemische Veränderungen, z. B. Transaminasenerhöhungen oder 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 Screening-

Programmen, bei der Testung Verwandter ersten Grades oder bei gezielter Suche nach möglichen Ursachen von Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus Typ I, Thyreoiditis, Autoimmunhepatitis, Dermatitis herpetiformis Duhring) identifiziert.

Wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Bestimmung von IgA-Transglutaminase-Antikörpern bei Verdacht auf eine Zöliakie und bei Personen mit potentieller Zöliakie (z. B. Verwandte 1. Grades). Parallel erfolgt die Bestimmung des Gesamt-IgAs, da bis zu 5 % der Zöliakie-Patienten einen IgA-Mangel haben. Bei positiven Antikörpern ist eine Endoskopie mit Quadrantenbiopsien aus der Pars descendes duodeni und 1-2 weiteren Proben aus dem Bulbus (insgesamt mind. 4-6 Biopsien) durchzuführen. Es finden sich meist charakteristische Marsh-III-Läsionen bzw. seltener Marsh-II-Läsion 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 %, siehe auch Abbildung 2). Wichtig ist, dass keine glutenfreie Ernährung bereits vor serologischer Untersuchung und Entnahme der Biopsien begonnen wurde, weil sich darunter die charakteristischen histologischen Veränderungen zurückbilden.

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

Therapie

Zentral in der Therapie der Zöliakie ist die komplette lebenslange glutenfreie Diät (GFD); diese ist schwierig einzuhalten, aufwendig, teuer und nicht immer wirksam. Alternative, unterstützende pharmakologische Therapien werden dringend benötigt und sind derzeit in der Entwicklung [5]. Therapieziele sind die Besserung der gastrointestinalen und extraintestinalen Beschwerden, die Risikoreduktion für Nährstoffmängel (z.B. Anämie, Osteopenie, bei Kindern vermindertes Wachstum

und verzögerte Pubertät) und der Schutz vor Langzeit-Komplikationen (insbesondere Malignomen). Ob asymptomatische Erwachsene mit Zöliakie von einer GFD profitieren, wird kontrovers diskutiert. Auf jeden Fall müssen diese über potentielle 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 der Zöliakie (refraktäre Zöliakie, Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL), ulzerative Jejunitis, Adenokarzinom des Dünndarms) gedacht werden [6].

Offene Fragen

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

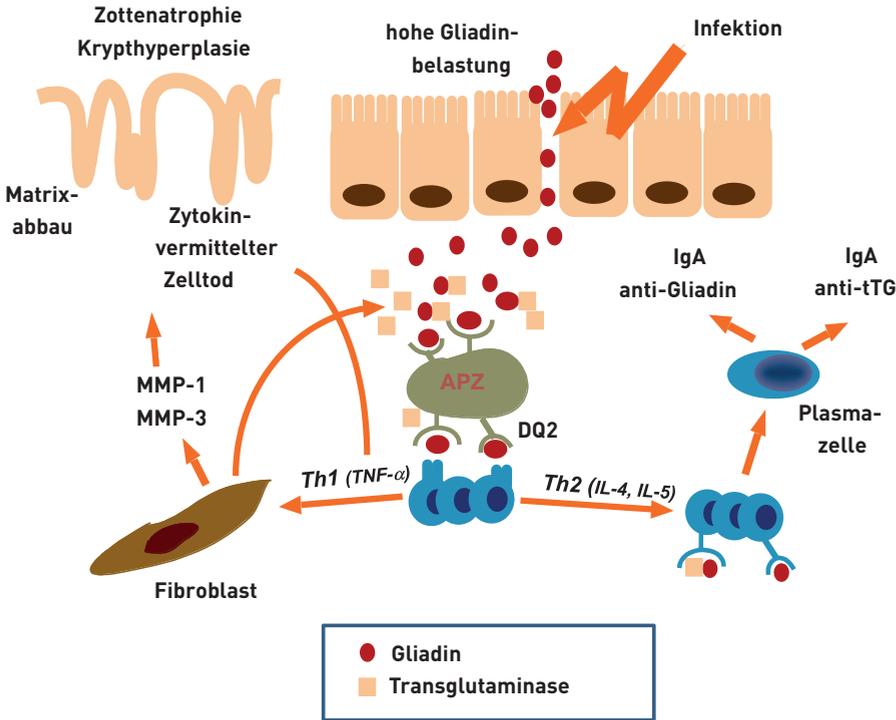


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathogenese der Zöliakie

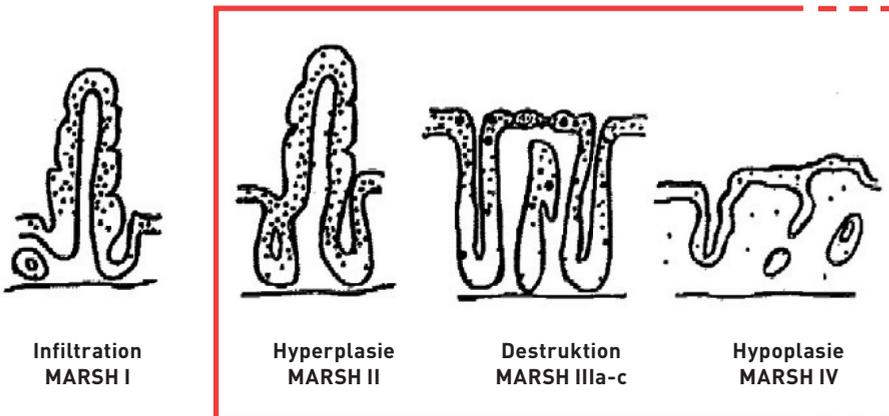


Abbildung 2: Schematische Darstellung der histologischen Veränderungen nach Marsh/Oberhuber

4.4.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Frédéric Pauer, Ansgar Lange, Ines Aumann, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten zwei Studien identifiziert werden, in denen die Inzidenz der Zöliakie ermittelt wird. In beide Studien werden Inzidenzwerte getrennt für Kinder und Erwachsene angegeben. Zusätzlich wurden 4 Studien identifiziert, in denen die Prävalenz der Zöliakie untersucht wurde. In einer dieser Studien wird gesondert auf die Prävalenz von Kindern eingegangen, zudem wurde eine Studie ausschließlich an Kindern durchgeführt. Alle Studien sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Die beiden Studien, die die Inzidenz der Zöliakie auf der Basis histologischer Veränderungen in Deutschland untersucht haben, wurden vor 1990 in West-Berlin durchgeführt. In der Studie von Gutschmidt et al. aus dem Jahr 1987 wird zwischen der Inzidenz für

- Gruppe a) Vorliegen einer spruetyptisch umgebauten Schleimhaut und
- Gruppe b) Vorliegen eines mit spruetyptischer Schleimhaut vereinbaren Umbaus unterschieden [7].

Für die Durchschnittsbevölkerung ergibt sich eine jährliche Inzidenzrate von 1,03:100.000 für Gruppe a) und eine Inzidenzrate von 0,74:100.000 für Gruppe b). Die jährliche Inzidenzrate für Kinder beträgt für Gruppe a) 8,04:100.000 und für Gruppe b) 10:100.000. In der Studie von Sandforth et al. aus dem Jahr 1991 wurde eine Inzidenzrate für die Durchschnittsbevölkerung von 0,69:100.000 eruiert. Für Kinder wurde eine jährliche Inzidenz von 1:2.113 angegeben [8].

In aktuelleren Studien wird die Prävalenz der Zöliakie in Deutschland auf Basis eines Antikörper-Tests und ggf. nachfolgender Dünndarmbiopsie

ermittelt. In einer Studie von Henker et al. aus dem Jahr 2002 wurden 3.004 Kinder und 4.313 Erwachsene in der Region Dresden auf das Vorliegen einer Zöliakie untersucht. Die Prävalenz für die asymptomatische Zöliakie wurde für Kinder auf 1:500 und für Erwachsene auf 1:540 berechnet [9]. Mustalahti et al. verglichen in ihrer 2010 publizierten Studie Daten von 4.633 Erwachsenen aus dem Erhebungsjahr 1989 – 1990 mit Daten von 4.173 Erwachsenen aus dem Erhebungsjahr 1999 – 2001 [10]. Aus dem Datensatz von 1990 konnten für Patienten mit einem IgA-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase (TTG) eine Prävalenz von 1,4 % ermittelt werden, für Patienten mit zusätzlichem Endomysium –Antikörper (EMA) eine Prävalenz von 0,2 %. Mit einem aktuelleren Datensatz aus dem Jahr 2001 wurde für die erste Gruppe eine Prävalenz von 0,5 % und für die zweite Gruppe eine Prävalenz von 0,3 % ermittelt. Darüber hinaus wurde in einer bundesweiten Studie mit über 17.000 Kindern mittels Antikörperstest eine Prävalenz der Zöliakie von 0,9 % erhoben. Hiervon waren 0,8 % der Kinder bis dato nicht diagnostiziert, wiesen aber geringere Körpergröße und geringeres -gewicht auf [11].

Die aktuellste Studie zur Prävalenz der Zöliakie in Deutschland stammt aus dem Jahr 2013. Mittels einer populationsbezogenen Erhebung im Raum Leutkirch (Allgäu) an 2.157 erwachsenen Teilnehmern wurde mittels eines Antikörper-Tests und ggf. nachfolgender Dünndarmbiopsie eine Prävalenz von 1:270 eruiert. Die Prävalenz für Männer war mit 1:518 niedriger als bei Frauen (1:224) [12].

Die ermittelte Prävalenz in den vorliegenden Studien variiert. Da es sich bei den vorliegenden Stichproben meist um alte Studien mit wenigen tausend Teilnehmern handelt, kann eine unterschiedliche Zusammensetzung der Stichproben die ermittelte Prävalenz beeinflussen. Durch aktuellere sowie populationsbasierte Inzidenz- und Prävalenzstudien könnten 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 Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Die Zöliakie ist nur in Ausnahmefällen eine zum Tode führende Erkrankung. Aus den Daten des Statistischen Bundesamtes ist zu erkennen, dass 2014 sechs Betroffene, im Jahr 2013 fünf, in 2012 elf und in 2011 zehn Patienten mit Zöliakie verstorben sind [13]. 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 Jahr 2014 4.211 Fälle dokumentiert, wobei pro Fall eine durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit von 6,21 Tagen vorlag. Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitsfälle für Intestinale Malabsorptionen nahm in den letzten Jahren zu, wobei die durchschnittliche Arbeitsunfähigkeitsdauer sich verkürzt hat [14].

Auch für die Rentenzugänge lassen sich lediglich Daten für die Gesamtgruppe Intestinale Malabsorptionen aus der Statistik des Rentenzugangs von der Deutschen Rentenversicherung Bund auswerten [15]. Hierbei wurden aufgrund von Intestinalen Malabsorptionen im Jahr 2014

zehn Rentenzugänge dokumentiert. Dabei hat sich die Anzahl der Rentenzugänge pro Jahr in den letzten Jahren kaum verändert. Für alle Intestinale Malabsorptionen werden nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 4.298 stationäre Fälle für das Jahr 2014 dokumentiert, wobei 46 % dieser Fälle durch unter 20-jährige Personen verursacht wurde [16]

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.

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Kratzer et al. (2013) [12]	n= 2.157 Personen, 30 – 64 Jahre	Leutkirch	2002	Antikörper-Test, ggf. Dünndarm-Biopsie	Prävalenz: 1:270	Geschlecht
Mustalhti et al. (2010) [10]	n= 4.633 Personen (1989-1990), 25 – 74 Jahre und n= 4.173 Personen (1999-2001) 25 – 74 Jahre	Augsburg und Umgebung	1989 – 1990 sowie 1999 – 2001	Antikörper-Test, ggf. Dünndarm-Biopsie	Prävalenz: 1989-1990: 0,2-1,4 % 1999-2001: 0,3-0,5 %	Ländervergleich mit Finnland, Italien und Großbritannien
Henker et al. (2002) [9]	n= 3.004 Kinder, 5 – 12 Jahre sowie n= 4.313 Erwachsene, 17 – 65 Jahre	Region Dresden	1995 – 1996	Antikörper-Test, ggf. Dünndarm-Biopsie	Prävalenz asymptomatische Zöliakie: Kinder 1:500 Erwachsene 1:540	Keine
Sandforth et al. (1991) [8]	n= 28 Personen mit neu aufgetretener Zöliakie-typische oder Zöliakie-verdächtige Symptomen aus der Studie von Gutschmidt et al. (1987) [7]	Berlin (West)	Juni 1986 – Mai 1988	Sicherung der Diagnose an Ablehnung an die diagnostischen Kriterien der ESPGAN	Inzidenz: Durchschnittsbevölkerung: 0,69:100.000 pro Jahr Kinder: 1:2.113 der Neugeborenen pro Jahr	Geschlecht, Symptome
Gutschmidt et al. (1987) [7]	Daten von 341.297 Befunden der teilnehmenden Institutionen	Berlin (West)	1979 – 1984	Vorliegen einer Zöliakie-typisch umgebauten Schleimhaut (Gruppe 1) oder eines mit Zöliakie-typischen Schleimhaut vereinbaren Umbaus (Gruppe 2)	Inzidenz: Durchschnittsbevölkerung: 1,03:100.000 pro Jahr (Gruppe 1) bzw. 0,74:100.000 pro Jahr (Gruppe 2) Kinder: 8,04:100.000 pro Jahr (Gruppe 1) bzw. 10:100.000 pro Jahr (Gruppe 2)	Geschlecht, Altersklassen
Laass et al. [11]	n= Daten von 17.641 Kindern (0 – 17 Jahre) aus der KIGGS-Studie	Deutschland	2003-2006	Antikörpertest	Prävalenz Zöliakie: asymptomatische Kinder 0,8 % bekannte Zöliakie 0,07 %	Größe, Gewicht, Labor

Tabelle 1: Übersicht zu den Studien zur Inzidenz und Prävalenz der Zöliakie

Literatur

1. Schuppan D, Zimmer K. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Deutsches Ärzteblatt international* 2013;110:835–846
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;151:670–683
3. Felber J, Aust D, Baas S et al. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2014;52:711–743
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;11:1185–1194
5. Schuppan D. Zöliakie. Pathogenese, Klinik, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2016;59:827–835
6. Schumann M, Daum S, Preiss J et al. Seltenen Erkrankungen auf der Spur – das Register für Refraktäre Sprue. *Z Gastroenterol* 2015;53:136
7. Gutschmidt S, Sandforth F, Janicke I et al. Incidence of endemic sprue in Berlin (West). A retrospective study based on biopsy findings. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1987;25:662–667
8. Sandforth F, Janicke I, Luders CJ et al. The incidence of endemic sprue/ceeliac disease in Berlin (West). A prospective study with short discussion of a case. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1991;29:327–332
9. Henker J, Losel A, Conrad K, Hirsch T, Leopold W. Prevalence of asymptomatic coeliac disease in children and adults in the Dresden region of Germany. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)* 2002;127:1511–1515
10. 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;42:587–595
11. Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer K, Thamm M, Koletzko S. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Deutsches Ärzteblatt international* 2015;112:553–560
12. Kratzer W, Kibele M, Akinli A et al. Prevalence of celiac disease in Germany: a prospective follow-up study. *World journal of gastroenterology* 2013;19:2612–2620
13. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik
14. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung.
15. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs
16. Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern

5. Unterer Gastrointestinaltrakt

Axel Dignaß

Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes umfassen Krankheiten des Dickdarmes und des Ileums. Die wichtigsten Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes sind die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die mikroskopischen Colitiden, die Divertikelkrankheit einschließlich der Divertikulitis, das Reizdarm-Syndrom sowie die chronische Obstipation und die chronische Diarrhö. Eine weitere wichtige Erkrankung des Dickdarmes stellt das kolorektale Karzinom dar, das bei den malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes abgehandelt wird. Auch die Infektionen des unteren Gastrointestinaltraktes haben sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich eine ganz wesentliche Bedeutung. Insbesondere die Antibiotika-assoziierten Darm-entzündungen, wie die Infektion mit *Clostridium difficile*, aber auch andere bakterielle und virale Darminfektionen sind von erheblicher medizinischer und volkswirtschaftlicher Relevanz. Diese Erkrankungen werden im Kapitel der gastrointestinalen Infektionen abgehandelt.

Die Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes stellen häufige und wichtige klinische Probleme dar. Die Patienten leiden u. a. unter prolongierten Durchfällen mit oder ohne Blutung, unter Obstipation, diffusen Abdominalschmerzen, Tenesmen und/oder anorektalen Schmerzen. Die Genese dieser Erkrankungen ist multifaktoriell und im Einzelnen oft 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. Neben kausalen, symptomatischen und auch supportiven Therapien spielen in bestimmten Situationen auch chirurgische Interventionen eine wichtige Rolle. Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und das Reizdarmsyndrom werden in den nachfolgenden Abschnitten ausführlicher charakterisiert.

5.1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

5.1.1. Medizinische Übersicht

Axel Dignaß

Definition

Der Begriff chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) umfasst verschiedene chronische Syndrome des unteren Gastrointestinaltraktes. Die zwei häufigsten Formen der CED sind die Colitis ulcerosa [1] und der Morbus Crohn [2]. Auch die Colitis indeterminata wird unter dem Begriff chronisch-entzündliche Darmerkrankungen subsummiert. Die mikroskopischen Darmentzündungen lymphozytäre und kollagene Colitis sowie deren Überlappungsformen zählen im weiteren Sinne auch zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Pathogenese

Obwohl die CED häufig als Autoimmunerkrankungen aufgefasst werden, ist ihre Ursache bis heute nicht eindeutig geklärt. Es wird vermutet, dass neben einer genetischen Prädisposition noch nicht näher identifizierte Umweltfaktoren an der Auslösung beteiligt sind. Es handelt sich nicht um klassische Erberkrankungen, auch konnten bisher keine definitiven Umweltfaktoren identifiziert werden. 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. Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind mit einer signifikant erhöhten Rate von kolorektalen Neoplasien vergesellschaftet, ebenso kommt es zu einem gehäuften Auftreten einer primär-sklerosierenden Cholangitis (PSC).

Verlauf

Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind typischerweise durch einen schubweisen Verlauf gekennzeichnet, wobei sich Phasen mit einer akuten Entzündungsphase und Phasen mit einer Ruhephase (Remission) abwechseln. Sowohl die Dauer der Phasen mit akuter Entzündung und die 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 stehen nur eingeschränkt für eine berufliche Tätigkeit oder Ausbildung zur Verfügung.

Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sowie 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 6. Lebensdekade auf, werden aber auch in jüngeren und älteren Altersklassen beobachtet. 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. Als Colitis indeterminata wird eine chronisch entzündliche Darmerkrankung beschrieben, die

unter Berücksichtigung der typischen Diagnosekriterien in 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 Colitiden umfassen die kollagene Colitis und die lymphozytäre Colitis sowie Überlappungen beider Entitäten und sind typischerweise durch einen unauffälligen 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 jüngerem 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, so dass die Lebenserwartung von Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sich im Wesentlichen nicht von Gesunden unterscheidet. Schwerwiegende Komplikationen wie das toxische Megacolon, Kolonperforationen oder schwerwiegende

chirurgische Komplikationen sind insgesamt sehr selten. Auch das Risiko an kolorektalen Malignomen zu erkranken, hat sich durch die Verbesserung der antientzündlichen Therapie und durch die Einführung von Überwachungsprogrammen zur Früherkennung von intraepithelialen Neoplasien und kolorektalen Karzinomen verringert.

Auch die Rate von Kolektomien bei schwerwiegenden oder therapierefraktären Verlaufsformen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ist in den letzten Jahren rückläufig. Kolektomien können entweder elektiv oder auch als Notfallkolektomie im Rahmen therapierefraktärer oder fulminant verlaufender Colitiden durchgeführt werden. 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-Blockern bei fulminanten oder schwerstgradigen Verlaufsformen einer Colitis ulcerosa und Morbus Crohn erzielt worden.

Offene Fragen

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen stellen Präkanzerosen und Risikofaktoren für ein Dickdarmkarzinom 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 Barrierestörung der Schleimhaut. Therapieansätze, die auf dieser Erkenntnis basieren, wurden bisher noch nicht erfolgreich etabliert.

5.1.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Ines Aumann, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Inzidenz / Prävalenz

Obwohl das Erkrankungsbild der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) in den letzten Jahren weiter in den Fokus der Öffentlichkeit und Forschung gerückt ist, konnten jeweils nur eine aktuelle sowie relevante Studie für die Inzidenz bzw. Perioden-Prävalenz von CED in Deutschland identifiziert werden. Sehr alte Daten für Deutschland [3] von Anfang der 1990er Jahre werden hier nicht weiter behandelt.

Hein et al. [4] schätzen in ihrer 2014 veröffentlichten Studie die 1-Jahres Perioden-Prävalenz von CED in 2010. Darüber hinaus präsentieren sie den Trend der Prävalenz über einen Zeitraum von 10 Jahren auf Grundlage ihrer Daten. Die Datengrundlage der Studie stellt eine zufällig gezogene Stichprobe aus den GKV-Routinedaten der AOK Hessen dar. Die Versicherten wurden aufgrund von ICD Diagnosen und weiteren Kriterien, wie relevante Abrechnungen im ambulanten und stationären Sektor, als Morbus Crohn und/oder Colitis ulcerosa Patienten klassifiziert. Die alters- und geschlechtsstandardisierte Perioden-Prävalenz von CED in 2010 war 744 (95 % CI: 707–775) Fälle pro 100.000 Versicherter. Die Colitis ulcerosa Prävalenz (412 pro 100.000) wurde höher als die Morbus Crohn Prävalenz (322 pro 100.000) geschätzt. Darüber hinaus konnte eine höhere Morbus Crohn Prävalenz bei Frauen festgestellt werden (Frauen/Männer Ratio: 1,27), wohingegen bei Colitis ulcerosa keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern identifiziert wurden. Auf Grundlage ihrer Schätzungen gehen die Autoren davon aus, dass in 2010 608.090 Personen an CED in Deutschland litten (Morbus Crohn: 263.511; Colitis ulcerosa: 336.770). Dies ist jedoch deutlich höher als andere derzeitige Schätzungen, die von 350.000 Patienten ausgehen. Sie konnten darüber hinaus eine 42%ige Steigerung der CED Prävalenz

der aktiv behandelten Patienten zwischen 2001 und 2010 feststellen (von 344 pro 100.000 in 2001 auf 493 pro 100.000 in 2010).

Die Studie aus 2008 von Ott et al. [5] umfasst die Ergebnisse zur Inzidenz von CED in Deutschland in dem Zeitraum zwischen Januar 2004 und Dezember 2006. Die Autoren verwendeten dafür Daten von alle relevanten Patienten aus der Region Oberpfalz mit einer neuen CED Diagnose, die mithilfe der teilnehmenden Ärzte und standardisierter Fragebögen erhoben wurden. Insgesamt konnten 286 neudiagnostizierte Patienten mit CED identifiziert werden, wovon 168 Patienten an Morbus Crohn und 105 Patienten an Colitis ulcerosa litten. Damit schätzen die Autoren die altersstandardisierte Inzidenz von CED auf 11,0 Fälle pro 100.000 Einwohner (Colitis ulcerosa: 6,6 Fälle pro 100.000; Morbus Crohn: 3,9 pro 100.000). Die höchste Inzidenz konnte in beiden Krankheitsbildern jeweils in der Altersgruppe von 16–24 Jahren gefunden werden, obgleich das Alter bei Erstdiagnose bei Patienten mit Colitis ulcerosa niedriger war. Erneut konnte eine signifikant höhere Inzidenz von Morbus Crohn bei Frauen als bei Männern festgestellt werden. Zudem stellten die Autoren fest, dass extraintestinal Manifestationen und eine familiäre Prädisposition häufiger bei Morbus Crohn Patienten als bei Colitis ulcerosa Patienten gefunden werden konnten.

Darüber hinaus werden im Folgenden die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes präsentiert [6], die im Auftrag des DGVS durchgeführt wurde. Demnach lag die Inzidenz von CED pro 100.000 Versicherte im Jahr 2015 bei 64 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.

Aufgrund der schlechten Evidenzlage werden die Daten des Statistischen Bundesamtes zu den Zahlen der stationären Fälle mit CED Diagnose zusätzlich dargestellt. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 116.649 Fälle mit „Nichtinfektöser Enteritis und Kolitis (ICD: K50–K52)“ verzeichnet,

worauf 26.368 Fälle auf Morbus Crohn (ICD: K50) und 19.922 Fälle mit Colitis ulcerosa (ICD: K51) entfallen [7]. Die Zahlen sind in den vergangenen zehn Jahren kontinuierlich angestiegen von 20.730 Morbus Crohn und 15.481 Colitis ulcerosa Fällen in 2006. Die altersspezifische Darstellung der Fallzahlen offenbart Peaks in den Altersgruppen 15 – 30 Jahre und 45 – 55 Jahre. Darüber hinaus kann bei Colitis ulcerosa ein Peak in der Altersgruppe der 70 – 80-Jährigen identifiziert werden (siehe Abbildung 1).

Auch wenn die verfügbare Evidenz nicht ausreicht, ist dennoch eine steigende Häufigkeit der Erkrankung zu erkennen. Insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Relevanz für das Gesundheitssystem, aber auch des hohen Leidensdrucks, der mit der Erkrankung einhergeht, sind validere Erkenntnisse erforderlich um überhaupt gesundheitspolitische Maßnahmen und Programme zu ermöglichen.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Die Sterbefälle (Tabelle 1) bedingt durch Morbus Crohn (249 in 2014) und Colitis ulcerosa (191 in 2014) liegen insgesamt auf einem niedrigen Niveau. Bei Morbus Crohn assoziierten Todesfällen ist allerdings ein leicht steigender Trend in den letzten Jahren erkennbar. Bedingt durch die höhere Morbus Crohn Prävalenz bei Frauen ist auch deren Zahl der Sterbefälle höher als bei Männern (Frauen: 160; Männer: 89) [8].

Ein ähnliches Bild ist auch bei der Anzahl von Arbeitsunfähigkeitstagen (AU-Tagen) zu beobachten. In 2014 waren 41.413 AU-Fälle auf Morbus Crohn zurückzuführen (55 % bei Frauen), die insgesamt 581.268 AU-Tage verursachten [9]. Die Zahl der durch Colitis ulcerosa bedingten AU-Fälle und -Tage lag etwas niedriger bei 35.133 Fällen und 441.089 Tagen in 2014. Für die Colitis ulcerosa ist zudem nur ein leichter Geschlechterunterschied zu erkennen, mit höheren Zahlen bei Männern.

Das zuvor beobachtete Bild setzt sich bei den Zahlen zu den Rentenzugängen wegen verminderter Erwerbstätigkeit fort. Die Zahl der Zugänge bedingt durch Morbus Crohn in 2014 beläuft sich auf 411, wovon lediglich 134 Fälle auf Männer entfallen und der Rest auf Frauen [10]. Die Zahl der Rentenzugänge, die mit Colitis ulcerosa assoziiert werden können, belief sich in 2014 auf 201 Fälle.

Kosten

Im Gegensatz zur geringen Zahl der Studien im Bereich Inzidenz / Prävalenz existiert eine Reihe von Studien zu den Kosten von CED in Deutschland (siehe Tabelle 2). Da diese Studien noch nicht neuere Zulassungen wie Vedolizumab, Ustekinumab und Adalimumab berücksichtigen, ist davon auszugehen, dass die Kosten deutlich unterschätzt werden. Aufgrund des oft jahrelangen rezidivierenden Verlaufs von CED Erkrankungen mit einer teilweise aufwendigen und kostenintensiven medizinischen Versorgung sind diese von besonderer Relevanz aus Sicht des Gesundheitssystems.

Beiche et al. [11] analysieren in ihrer Studie aus 2003 die Kosten der allgemeinmedizinischen Versorgung von Patienten mit CED. Dazu protokollierten sie mithilfe einer elektronischen Projektdatenbank die Kosten von 191 Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Studienzeitraum erstreckte sich von Oktober 2000 bis Oktober 2001, in dem 705 Arztbesuche erfasst wurden. Die durchschnittlichen jährlichen Kosten für die allgemeinmedizinische ambulante Versorgung pro Patient beliefen sich auf 784,98 €. Davon wurden 78 % durch die Kosten für Medikamente verursacht, wovon wiederum rund 64 % auf die Kosten für Salizylate entfielen und lediglich 16 % auf Immunsuppressiva. Die Gesamtmedikamentenkosten waren höher bei Colitis ulcerosa Patienten (671,34 €) als bei Morbus Crohn Patienten (544,15 €), insbesondere bedingt durch den deutlich höheren Anteil von Colitis ulcerosa Patienten mit einer Salizylate Medikation (74 % vs. 50 %). Morbus Crohn Patienten erhielten hingegen häufiger Immunsuppressiva (13 %

vs. 7 %). 11 % der Kosten wurden jeweils durch Hausarztbesuche und andere Arztbesuche / Leistungen verursacht (Diagnostik, Psychotherapie). Daten zur fachärztlichen Versorgung und der in diesem Bereich heute sehr viel öfter eingesetzten und teureren Antikörper Therapie enthält die Studie nicht.

In ihrer Studie aus 2008 vergleichen Blumenstein et al. [12] die Arzneimittelkosten bei der ambulanten Behandlung von Patienten mit CED zwischen Arztpraxen und Krankenhäusern. Dazu erhoben sie Daten von 523 CED Patienten aus fünf gastroenterologischen Praxen und drei Krankenhäusern zwischen November 2005 und Januar 2007. Die Daten wurden mithilfe eines online-basierten Registers in der Rhein-Main Region erfasst, das sowohl Informationen zu der Behandlungshistorie als auch zu den Ergebnissen von Labortests umfasste. Die durchschnittlichen jährlichen Kosten für die ambulante Arzneimittelversorgung wurden auf 1.826 € in Arztpraxen und 2.897 € in Krankenhäusern geschätzt. Die Medianwerte lagen jeweils deutlich niedriger und deuten darauf hin, dass einige wenige Fälle mit sehr hohen Kosten die Ergebnisse nach oben hin verzerren. Ohne Infliximab reduzierten sich die durchschnittlichen jährlichen Kosten auf 827 € bzw. 1.091 € (Arztpraxen / Krankenhaus). Die Arzneimittel der Gruppe 5-Aminosalicylate versuchten in beiden Gruppen nur rund 37 % der Kosten. Diese Daten können verzerrt sein, da 5-Aminosalicylate häufig nicht indiziert sind, Immunsuppressiva oft nicht ausreichend verordnet werden und neue Biologika zum Studienzeitpunkt noch nicht zugelassen waren.

Eine weitere Studie von Blumenstein et al. [13] umfasst die Kostenanalyse eines Integrierten Versorgungsprojektes (IV) im Rhein-Main-Gebiet. Vorrangig geht es bei der Analyse um die positiven Effekte der IV auf die Kosten der Versorgung von Patienten mit CED. Dazu wurden die Daten von 220 CED-Patienten (Morbus Crohn= 96, Colitis ulcerosa= 124) im Rahmen des IV-Vertrags mit der BKK Taunus (Gesundheit) analysiert, die zwischen Januar bis September 2009 behandelt wurden. Im Ergebnis stiegen die Medika-

mentenkosten im Vergleich zu einem Zeitraum 9 Monate vor Beginn der IV während der darauffolgenden 9 Monate geringfügig von 302.486 € auf 316.420 € für alle Teilnehmer an (+ 5 %) an. Hingegen konnten die Kosten für die stationäre Behandlung der Patienten erheblich (- 41 %) gesenkt werden. Insgesamt führte der Kostenkomplex für Medikamente und Krankenhausaufenthalte während des IV-Projekts zu einer Kostenersparnis von insgesamt 67.305 €.

Ebinger et al. [14] analysieren im Rahmen ihrer Veröffentlichung die Kosten der ambulanten Versorgung von CED Patienten im Universitätsklinikum Ulm. Dazu untersuchten sie die Ressourcenverbräuche von 599 CED Patienten (65 % Morbus Crohn; 26 % Colitis ulcerosa). Kosten der Ressourcenverbräuche (ambulante Leistungen des Krankenhauses und Arzneimittel) wurden aus der Perspektive der GKV analysiert. Im Ergebnis belaufen sich die Kosten eines Arztbesuches auf durchschnittlich 162,35 €. Die geringsten Kosten wurden bei Patienten während einer Remission erhoben, wohingegen die höchsten Kosten bei Patienten während eines Schubes gefunden wurden. Morbus Crohn Patienten hatten im Beobachtungszeitraum mehr Arztbesuche als Colitis ulcerosa Patienten (4,3 vs. 3,6 Besuche) und die Kosten pro Arztbesuch wiesen einen inversen Zusammenhang mit der Krankheitsdauer auf. Die Autoren ermittelten für eine Subgruppe von 272 Patienten (für die ausreichend Daten vorlagen) durchschnittlich jährliche Kosten in Höhe von 3.171 €. 85 % der Kosten waren auf Arzneimittel zurückzuführen.

Die Gruppe um Prenzler beschäftigt sich in ihrer Studie aus 2009 [15] und 2010 [16] jeweils mit den direkten Kosten der Versorgung von Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa. Dazu wurden jeweils die Ressourcenverbräuche von Patienten in 24 spezialisierten gastroenterologischen Arztpraxen und zwei Krankenhausambulanzen zwischen März 2006 und Juli 2007 analysiert. Die Datenerfassung erfolgte mittels eines Online-Registers. Für die Bewertung der Verbräuche aus Sicht der GKV wurden die Preise des Jahres 2007 zugrunde gelegt. Die Krankheits-

aktivität wurde mithilfe des Colitis Activity Index (CAI) bestimmt. Die Krankheitskostenermittlung wurde so gestaltet, dass lediglich die CED-spezifischen Kosten herangezogen wurden.

Für die Analyse des Morbus Crohn wurden die Daten von 511 Patienten erfasst und analysiert [15]. Fast zwei Drittel des Kollektivs waren weiblich (63 %) mit einem durchschnittlichen Alter von 41 Jahren. Insgesamt ergab die Analyse jährliche Kosten in Höhe von 3.767,26 € aus Sicht der GKV. Rund 69 % davon sind Arzneimittelkosten und 21 % stationäre Behandlungskosten (Abbildung 2). Fast die Hälfte (48 %) aller Patienten erhielten mindestens ein Immunsuppressivum und rund 8 % einen TNF-alpha-Inhibitor. Erwartungsgemäß stiegen die Ressourcenverbräuche und Kosten mit zunehmendem Schweregrad deutlich an. Die Studie zu den Kosten der Colitis ulcerosa Patienten umfasst Daten von 519 Patienten, mit 49 % Männern und einem Alter von durchschnittlich 46 Jahren [16]. Die durchschnittlichen jährlichen Kosten in Höhe von 2.477,72 € liegen deutlich unter denen der Morbus Crohn Patienten, wobei ein noch höherer Anteil der Kosten durch Arzneimittel verursacht wurde (74 %) (siehe Abbildung 2). 10 % der Kosten entfallen jeweils auf stationäre Behandlungen und ambulante Untersuchungen. Die durchschnittliche Anzahl der gastroenterologischen Facharztbesuche pro Quartal liegt bei 1,86 und damit niedriger als bei Morbus Crohn Patienten (2,15 Mal). Insgesamt entfallen fast 30 % der gesamten Arzneimittelkosten auf die Kosten von TNF-alpha-Inhibitoren. Im Ergebnis unterstreichen die Autoren mit beiden Studien die hohe Kostenrelevanz von CED in Deutschland.

Stark et al. [17] befassen sich in ihrer Studie mit den Kosten von CED aus einer sozialen Perspektive. Sie baten dazu 1.447 zufällig ausgewählte Mitglieder der deutschen Selbsthilfevereinigung von und für Menschen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (DCCV e.V.) ein Kostentagebuch zu führen. Die Daten wurden über einen Zeitraum von vier Wochen für das Jahr 2004 erfasst. Insgesamt konnten die Daten von 483 Personen (Morbus Crohn: n= 241; Colitis ulcerosa: n=242) mit einem durchschnittlichen Alter von 42

Jahren eingeschlossen werden. Die Krankheitsdauer aller Personen betrug im Schnitt 13 Jahre. Die durchschnittlichen Kosten des 4-Wochen Studienzeitraums beliefen sich auf 1.425 € für Morbus Crohn Patienten und 1.015 € für Colitis ulcerosa Patienten. Indirekte Kosten (kurz- und langfristige Produktivitätsverluste) waren verantwortlich für 64 % der Gesamtkosten bei Morbus Crohn Patienten und 54 % bei Colitis ulcerosa Patienten. Im Umkehrschluss waren die direkten medizinischen Kosten bei Colitis ulcerosa Patienten höher (41 % vs. 32 %). Als Kostentreiber identifizierten die Autoren hier die Arzneimittelkosten mit 19 % bzw. 30 % Anteil an den Gesamtkosten für Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa. Insgesamt konnten die Autoren nur wenige signifikante Kostenunterschiede zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Patienten beobachten. Lediglich die indirekten Kosten und die Hospitalisierungskosten waren signifikant verschieden. Morbus Crohn Patienten verursachten rund das 2,5-Fache der Kosten für Hospitalisierung der Colitis ulcerosa Patienten. Bei der Kostendiskussion muss auch berücksichtigt werden, dass ein Großteil der Medikamente im ambulanten Sektor aufgrund der hohen Kosten und der mangelnden Abbildung im DRG System verordnet werden. Studien, die die neuen Medikamentenzulassungen Vedolizumab, Ustekinumab und Adalimumab umfassen, werden benötigt, um eine realistische Kostenschätzung der CED-Therapie durchzuführen.

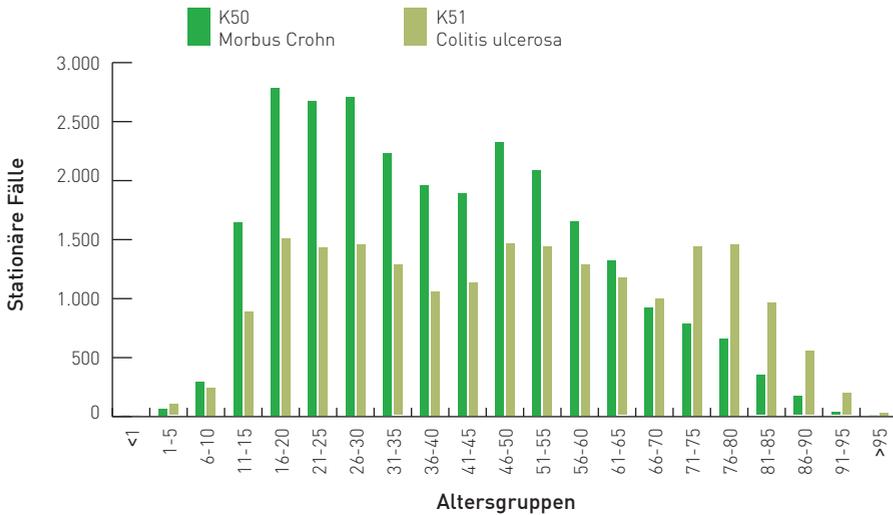


Abbildung 1: Anzahl der stationären CED Fälle 2014 nach Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [7])

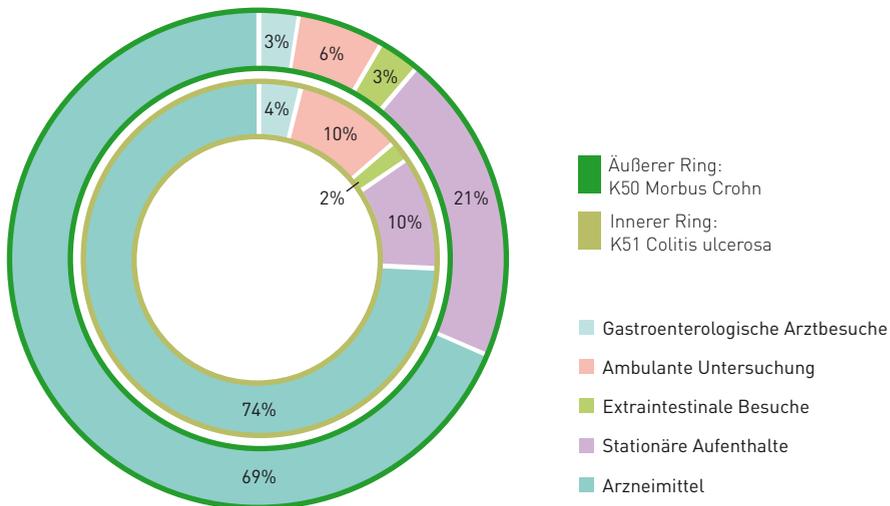


Abbildung 2: Anteile der Leistungsbereiche an den Gesamtkosten aus Sicht der GKV (eigene Darstellung in Anlehnung an Prenzler et al. [16, 15])

ICD Code	K50	K51
Behandlungsfälle Krankenhaus	26.242	19.820
Krankenhausverweildauer	7,7 Tage	8,2 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	202.840	161.791
Sterbefälle	249	191
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	64*	
Zahl der Betroffenen in Deutschland	584.300*	
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	41.413	35.133
Arbeitsunfähigkeitstage	581.268	441.089
Fälle stationäre Rehabilitation	2.720	2.035
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	411	201
Durchschnittliches Berentungsalter	47,05 Jahre (m) 44,54 Jahre (w)	48,64 Jahre (m) 46,46 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014), restliche Daten von Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014); * Daten der GKV-Routine-datensanalyse des Health Risk Institutes 2015		

Tabella 1: Morbus Crohn (ICD K50), Colitis ulcerosa (ICD K51)

Autor	Studienpopulation	Datenherkunft	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Studienperspektive	Ergebnis
Blumenstein et al. (2013) [13]	220 CED Patienten (Morbus Crohn: n= 96, Colitis ulcerosa: n= 124) des IV-Vertrags mit der BKK Taunus	Daten des IV Vertrags	Rhein-Main-Gebiet	01.2009 - 09.2009	Unklar (stationär, Medikamente, Krankengeld)	Medikamentenkosten steigen von 302.486 € auf 316.420 € für alle Teilnehmer während IV Laufzeit (+ 5 %) Kosten für stationäre Behandlung der Patienten reduziert um 41 % Kostenersparnis von 67.305 € durch IV-Projekt
Prenzler et al. (2010) [16]	519 Colitis ulcerosa Patienten	Daten von 24 gastroenterologischen Praxen und zwei Krankenhausambulanzen / Online Register	Bundesweit	03.2006 - 07.2007	GKV / nur CED spezifische Kosten	49 % Männer / durchschnittliches Alter 46 Jahre Jährliche Kosten: 2.477,72 €; davon 74 % Arzneimittelkosten, 10 % stationäre Behandlungskosten, 10 % ambulante Untersuchung 30 % der Arzneimittelkosten entfallen auf TNF-alpha-Inhibitoren Anzahl der gastroenterologischen Facharztbesuche pro Quartal: 1,86
Prenzler et al. (2009) [15]	511 Morbus Crohn Patienten	Daten von 24 gastroenterologischen Praxen und zwei Krankenhausambulanzen / Online Register	bundesweit	03.2006 - 07.2007	GKV / nur CED spezifische Kosten	63 % weiblich / durchschnittliches Alter 41 Jahre Jährliche Kosten: 3.767,26 €; davon 69 % Arzneimittelkosten, 21 % stationäre Behandlungskosten. 48 % erhalten mindestens ein Immunsuppressivum / 8 % einen TNF-alpha-Inhibitor Anzahl der gastroenterologischen Facharztbesuche pro Quartal: 2,15
Blumenstein et al. (2008) [12]	523 CED Patienten aus fünf gastroenterologischen Praxen und einem Krankenhaus	Online-basiertes Register	Rhein-Main Region	11.2005 - 01.2007	Nur Medikamentenkosten	Jährliche Kosten für die ambulante Arzneimittelversorgung: 1.826 € in Arztpraxen / 1.849 € im Krankenhaus (Medianwerte jeweils niedriger) Kosten ohne Infliximab: 827 € in Arztpraxen / 1.091 € im Krankenhaus 5-ASA verantwortlich für ca. 37 % der Kosten
Beiche et al. (2003) [11]	191 Patienten mit Colitis ulcerosa / Morbus Crohn Diagnose	Projektdatenbank bei Allgemeinmediziner	bundesweit	10.2000 - 10.2001	GKV	Jährliche Kosten für die allgemeinmedizinische ambulante Versorgung pro Patient: 784,98 € 78 % davon für Medikamente (64 % auf Salizylate / 16 % auf Immunsuppressiva) Medikamentenkosten bei Colitis ulcerosa Patienten: 671,34 €; bei Morbus Crohn Patienten: 544,15 € Morbus Crohn Patienten erhielten häufiger Immunsuppressiva (Morbus Crohn: 13 % vs. Colitis ulcerosa: 7 %).

Tabelle 2: Kosten der Versorgung von CED in Deutschland (Teil 1/2)

Autor	Studienpopulation	Datenherkunft	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Studienperspektive	Ergebnis
Stark et al. (2006) [17]	483 Mitglieder (Morbus Crohn: n = 241; Colitis ulcerosa: n=242) der DCCV e.V.	Kosten-Tagebuch	bundesweit	2004 für 4 Wochen	Soziale Perspektive	Durchschnittliches Alter 42 Jahre / Krankheitsdauer 13 Jahre Kosten des 4-Wochen Studienzeitraums für Morbus Crohn: 1.425 €/ für Colitis ulcerosa: 1.015 € Anteil indirekte Kosten (kurz- und langfristige Produktivitätsverluste) Morbus Crohn: 64 % / Colitis ulcerosa: 54 % Anteil direkte medizinische Kosten: Morbus Crohn: 32 % / Colitis ulcerosa: 41 % Kostentreiber Arzneimittelkosten: Morbus Crohn: 19 % / Colitis ulcerosa: 30 % an Gesamtkosten Kosten für Hospitalisierung: Verhältnis Morbus Crohn / Colitis ulcerosa: 2,5:1
Ebinger et al. (2004) [14]	599 CED Patienten (65 % Morbus Crohn; 26 % Colitis ulcerosa), die ambulant versorgt wurden	Krankenhaus Ulm Datenbank	Ulm	01.1997 - 06.2000	GKV	Kosten pro Arztbesuch: 162,35 €. geringste Kosten während Remission / höchste Kosten während eines Schubes Kosten pro Arztbesuch waren geringer für Patienten mit längerer Krankheitsdauer Arztbesuche: Morbus Crohn Patienten: 4,3 / Colitis ulcerosa Patienten: 3,6 Jährliche Kosten in Höhe von 3.171 € (davon 85 % für Arzneimittel)
Beiche et al. (2003) [11]	191 Patienten mit Colitis ulcerosa / Morbus Crohn Diagnose	Projektdatenbank bei Allgemeinmedizinern	bundesweit	10.2000 - 10.2001	GKV	Jährliche Kosten für die allgemeinmedizinische ambulante Versorgung pro Patient: 784,98 € 78 % davon für Medikamente (64 % auf Salizylate / 16 % auf Immunsuppressiva) Medikamentenkosten bei Colitis ulcerosa Patienten: 671,34 €; bei Morbus Crohn Patienten: 544,15 € Morbus Crohn Patienten erhielten häufiger Immunsuppressiva (Morbus Crohn: 13 % vs. Colitis ulcerosa: 7 %).

Tabelle 2: Kosten der Versorgung von CED in Deutschland (Teil 2/2)

Literatur

1. Dignaß A, Preiß JC, Aust DE et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. Zeitschrift für Gastroenterologie 2011;49:1276-1341
2. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ et al. Aktualisierte S3-Leitlinie- „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. Zeitschrift für Gastroenterologie 2014;52:1431-1484
3. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut 1996;39:690-697
4. 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;49:1325-1335
5. Ott C, Obermeier F, Thieler S et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. European journal of gastroenterology & hepatology 2008;20:917-923
6. GKV-Routinedatenanalyse - Health Risk Institute (HRI) (unveröffentlicht)
7. Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. Zugriffen: 03. August 2016
8. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. Zugriffen: 03. August 2016
9. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. Zugriffen: 03. August 2016
10. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. Zugriffen: 03. August 2016
11. Beiche A, König H-H, Ebinger M, Matysiak-Klose D, Braun V, Leidl R. Costs of ambulant care for patients with inflammatory bowel disease in general practice. Zeitschrift für Gastroenterologie 2003;41:527-536
12. 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
13. 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. Zeitschrift für Gastroenterologie 2013;51:613-618
14. 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;19:192-199
15. Prenzler A, Mittendorf T, Conrad S, Schulenburg J-M, Bokemeyer B. Costs of Crohn's disease in Germany from the perspective of the Statutory Health Insurance. Zeitschrift für Gastroenterologie 2009;47:659-666
16. Prenzler A, Bokemeyer B, Mittendorf T, von der Schulenburg, J-M Graf. Costs of ulcerative colitis within the German Statutory Health Insurance. Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946) 2010;135:281-286
17. Stark R, König H-H, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. PharmacoEconomics 2006;24:797-814

5.2. Reizdarmsyndrom und chronische Obstipation

5.2.1. Medizinische Übersicht

Peter Layer, Viola Andresen

Reizdarmsyndrom (RDS) und Obstipation zählen zu den häufigsten Gesundheitsstörungen in der Bevölkerung.

Reizdarmsyndrom (RDS) Definition und klinische Bedeutung

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 Stuhlgangsverhalten 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 und klinische Bedeutung), die in der Regel seit mehr als sechs, mindestens aber seit drei Monaten bestehen und deren Schwere die Lebensqualität relevant beeinträchtigt. Zur Diagnosestellung müssen dann Alarmzeichen und eine Reihe wesentlicher spezifischer, für die Symptomatik potentiell verantwortlichen Differentialdiagnosen 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 Differentialdiagnosen (z.B. Lactoseintoleranz, bakterielle Fehlbesiedlung etc.). 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“. Essentiell 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 „Lifestyle“ sowie psychologischen Aspekten. Dabei existieren zwar keine allgemeingültigen Vorgaben; zur Beseitigung möglicher Symptomtrigger (u.a. Bewegungs- oder Schlafmangel, andere Stressoren, definierte Nahrungsbestandteile usw.) 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 Sekretoga zum Einsatz kommen. Allerdings wurde nur bei wenigen Therapieansätzen in adäquaten randomisierten Studien eine Wirksamkeit überzeugend nachgewiesen. Weil das individuelle Therapieansprechen 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 verhindert 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 Modi-

fikationen veränderten dabei die gefundenen Prävalenzraten teilweise um das 3- bis 4-Fache.

- Pathogenese: Zu den weiterhin ungelösten Fragen zählen u.a.: Handelt es sich beim RDS um eine oder 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-)Differentialdiagnostik, deren sinnvoller Umfang kontrovers bewertet wird.
- Therapie: Nahezu alle „typischen“ Therapien sind in ihrer Wirkung unverlässlich und dabei kaum oder nicht evidenzbasiert. Dabei ist der Stellenwert vieler komplementärer, potentiell effektiver Ansätze (Phytotherapeutika, Hypnotherapie etc.) weitgehend unklar. Umgekehrt ist die große Mehrzahl insbesondere der gesichert wirksamen medikamentösen Neuentwicklungen (speziell in Deutschland) entweder nicht fürs RDS zugelassen, nicht erstattungsfähig oder nicht verfügbar.

Chronische Obstipation

Definition und klinische Bedeutung: 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 (Johanson and Kralstein 2007). 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 und Diagnostik: 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 Anatomie (z.B. Rektozele).

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

Therapie: Typischerweise wird nach einem Stufenschema behandelt: angefangen von Ballaststoffen über klassische Laxantien bis hin zu modernen prokinetischen und sekretagogischen Medikamenten. 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 unverstanden
- 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

5.2.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Ines Aumann, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Reizdarmsyndroms (RDS) sowie der chronischen Obstipation existieren für Deutschland derzeit nur sehr wenige Informationen. Es konnten lediglich zwei Studien zur Prävalenz des RDS identifiziert werden. Hinzu kommt die Schwierigkeit, dass durch die im Rahmen des internationalen Rom-Prozesses in Abständen erarbeiteten Klassifikationen, die sich in ihren Modifikationen verändern, einen Vergleich der Prävalenzraten sehr schwierig machen.

Althaus et al. [12] untersuchen in ihrer 2016 erschienenen Studie die Prävalenz des RDS in einer nicht-klinischen Stichprobe in Deutschland. Die Studie ist Teil einer prospektiven Kohortenstudie zur Entwicklung von RDS. Dazu wurden Patienten im Warteraum des Hamburger Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin rekrutiert. Die Rom-III Kriterien 2006 wurden für eine RDS Diagnose herangezogen. Im Zeitraum von Januar 2011 bis September 2012 nahmen 2.419 Personen an der Studie teil. Das Durchschnittsalter betrug 37,4 Jahre mit 54 % Frauen. Anhand der Kriterien konnte bei 401 (16,6 %) Teilnehmern ein RDS nachgewiesen werden. Insgesamt vermuten die Autoren, dass die vergleichsweise hohe Prävalenz in ihrer Studie mit den weniger restriktiven Rom-III Kriterien im Zusammenhang stehen könnte.

Gulewitsch et al. [13] analysieren in einer Studie aus dem Jahr 2011 unter anderem die Prävalenz von RDS unter deutschen Studenten. Mithilfe eines Online-Fragebogens wurden die Rom-III Kriterien zur Identifizierung von RDS herangezogen. Der Link wurde an alle Studenten der Uni Tübingen versendet (ca. 23.000 Studenten in 2009) mit der Bitte, diesen mit weiteren Studen-

ten von anderen Universitäten zu teilen. Insgesamt füllten 2.399 Studenten (70 % Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren den Fragebogen aus. Die RDS Prävalenz unter den 2.196 eingeschlossenen Studenten betrug 19,4 %, wobei signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen der Prävalenz von Männern (15,2 %) und Frauen (21,0 %) festgestellt werden konnte. Die Autoren fanden weiterhin heraus, dass ca. 60 % der Studenten mit RDS niemals einen Arzt diesbezüglich aufgesucht hatten. Zusätzlich konnte eine signifikant geringere Lebensqualität bei Studenten mit RDS beobachtet werden.

Eine durch die DGVS beauftragten GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes zeigte, dass [14] 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 (Tabelle 1).

Aufgrund der geringen Datenlage werden auch hier die Zahlen der relevanten stationären Fälle dargestellt (Tabelle 1). Im Jahr 2014 wurden 6.816 Fälle mit einem „Reizdarmsyndrom“ (ICD: K58) durch das Statistische Bundesamt registriert. Die Fallzahlen folgen in den Jahren 2005 – 2014 einem uneinheitlichen Trend. Im Jahr 2005 wurden 8.202 Patienten vollstationär behandelt und in 2010 5.774. Insgesamt 82.346 Fälle mit „Sonstigen funktionellen Darmstörungen“ (ICD: K59) sind für 2014 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 (siehe Abbildung 1) [15]. Insgesamt konnte damit eine deutliche Forschungslücke in diesem Bereich festgestellt werden. Sowohl zur Inzidenz als auch zur Prävalenz konnten neben den genannten Zahlen der GKV-Routinedatenanalyse keine ausreichend validen Schätzungen für die deutsche Gesamtbevölkerung identifiziert werden.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Insgesamt wurden in Deutschland im Jahr 2014 lediglich 2 Todesfälle bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (ICD: K58) und 183 Todesfälle bei Patienten mit „Sonstigen funktionellen Darmstörungen“ (ICD: K59) [16] registriert. Die Zahl der Sterbefälle zeigt zudem kaum Schwankungen über die letzten fünf Jahre.

Die Zahl der durch das RDS verursachten Arbeitsunfähigkeitsfälle (AU) zeigt ein stetiges Wachstum seit 2011, insbesondere bei Frauen [17]. Gab es in 2011 lediglich rund 16.000 Fälle, so stieg die Zahl bis 2014 auf über 19.500 an (Frauen; ICD: K58). Einen vergleichbaren Trend lässt sich bei Männern nicht beobachten (siehe Abbildung 2). 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 Zahl der AU-Tage für Patienten mit einer „Sonstigen funktionellen Darmstörung“ (ICD: K59) liegen ähnlich hoch (172.300 Tage in 2014) mit einer leicht höheren Zahl an AU-Fällen (36.076 in 2014) bei kürzerer Krankheitsdauer (4,78 in 2014).

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) [18].

Kosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte nur eine deutsche Krankheitskostenstudie zum Thema identifiziert werden, die zudem relativ alt ist. Weiterhin liegen keine Informationen aus der Krankheitskostenrechnung

des Statistischen Bundesamtes mit ausreichender Genauigkeit vor.

Muller-Lissner et al. [19] analysieren in ihrer Studie aus dem Jahr 2002 die Kosten des RDS aus der Perspektive der GKV. Zusätzlich wurden indirekte Kosten geschätzt. Dazu baten sie 50 zufällig ausgewählte Ärzte strukturierte Interviews mit jeweils vier ihrer RDS Patienten durchzuführen. Von den 200 befragten Patienten waren 62,5 % Frauen, die im Durchschnitt 53,2 Jahre alt waren. Als Ergebnis konnten die Autoren feststellen, dass die direkten Kosten für RDS pro Jahr 791,48 € betragen. Davon wurden ca. 25 % durch ambulante Arztbesuche, 50 % durch Medikamente und 25 % durch stationäre Aufenthalte verursacht. Muller-Lissner et al. [19] schätzen

die Gesamtkosten inklusive indirekter Kosten für RDS pro Jahr auf 994,97 €. Fast 30 % der Kosten für Medikamente wurden durch Verordnungen für Antispasmodika verursacht und im Durchschnitt hatte jeder Patient neun ambulante Arztbesuche im Jahr.

Auch die Evidenz zu den Kosten der RDS ist damit als schlecht zu bewerten. Die einzige identifizierte Studie stammt aus 2002 und kann damit nicht die aktuelle Situation abbilden.

In diesem Bereich herrscht aufgrund der hohen Relevanz des Erkrankungsbildes für die Lebensqualität der Betroffenen, der hohen Fallzahl und der steigenden Arbeitsunfähigkeit ein großer Forschungsbedarf.

ICD	K58	K59
Behandlungsfälle Krankenhaus	6.816	82.346
Krankenhausverweildauer	4,5	3,6
Behandlungstage Krankenhaus	30.512	296.042
Sterbefälle	2	183
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner*	816*	
Zahl der Betroffenen in Deutschland*	1.855.872*	
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	32.108	36.076
Arbeitsunfähigkeitstage	187.216	172.300
Fälle stationäre Rehabilitation	270	371
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	15	19
Durchschnittliches Berentungsalter	50,00 (m) 51,50 (w)	56,67 (m) 50,08 (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014) , restliche Daten von Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014);* Daten der GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes 2015 für ICD K58, K59.0, K59.1.		

Table 1: Reizdarmsyndrom (ICD K58) und Sonstige funktionelle Darmstörungen (ICD K59)

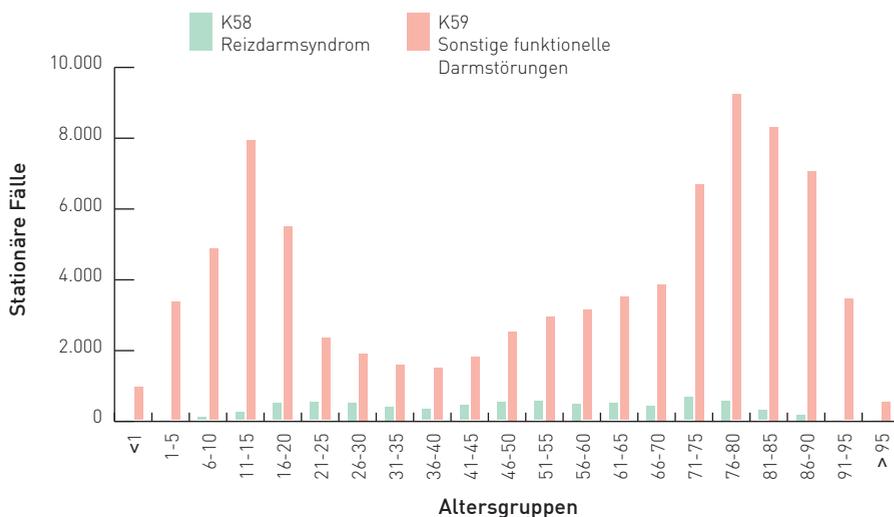


Abbildung 1: Anzahl der stationären Fälle 2014 nach Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [15])



Abbildung 2: Anzahl der AU-Tage aufgrund des RDZ nach Geschlecht 2011 – 2014 (eigene Darstellung in Anlehnung an das Bundesministerium für Gesundheit [17])

Literatur

1. Mearin F, Lacy BE, Chang L et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016
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. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011;49:237-293
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>
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;4:121-131
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;137:1425-1434
6. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014;146:1500-1512
7. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:1979-1988
8. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;147:1149-72.e2
9. Andresen V, Enck P, Frieling T et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2013;51:651-672
10. Suares 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; quiz 1581, 1592
11. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;25:599-608
12. Althaus A, Broicher W, Wittkamp P, Andresen V, Lohse AW, Lowe B. Determinants and frequency of irritable bowel syndrome in a German sample. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2016;54:217-225
13. 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;23:311-316
14. GKV-Routinedatenanalyse - Health Risk Institute (HRI) (unveröffentlicht)
15. Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. Zugriffen: 03. August 2016
16. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. Zugriffen: 03. August 2016
17. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. Zugriffen: 03. August 2016
18. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. Zugriffen: 03. August 2016
19. Muller-Lissner SA, Pirk O. Irritable bowel syndrome in Germany. A cost of illness study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002;14:1325-1329

6. 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, so dass 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.

Auf 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 Cortison-Therapie 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 nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), genetische Lebererkrankungen (exemplarisch: Hämochromatose, M. Wilson und Alpha-1-Antitrypsinmangel), die Autoimmunhepatitis inklusive Overlapsyndromen, 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 bestehen mittlerweile 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 Alkoholenuss ausgelöst.

Die schwere Form führt vielfach zum Tod. Demgegenüber wird die chronische Pankreatitis häufig durch kontinuierlichen Alkoholkonsum ausgelöst. Seltener Ursachen sind Ganganomalien (z.B. Pankreas divisum), chronisches Rauchen, 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 wird der aktuelle Stand der wissenschaftlichen Forschung und der medizinischen Versorgung skizziert sowie die aktuellen epidemiologischen Zahlen mit ihren ökonomischen Implikationen zusammengefasst.

6.1. Fettleber

6.1.1. Medizinische Übersicht

Elke Roeb

Definition

Die nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) sind durch übermäßige hepatische Fettansammlungen gekennzeichnet, verbunden mit einer 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 Magnetresonanz-Spektroskopie (1H-MRS) bzw. in der quantitativen Magnetresonanztomographie (MRI) [2,3]. NAFLD decken ein breites Spektrum von Fettlebererkrankungen ab. Sie umfassen die einfache Steatose, Fibrose Grade 1 bis 4, die Zirrhose und das hepatozelluläre Karzinom (HCC) [4,3,1]. 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.

Pathogenese

Ein höheres Lebensalter, ein erhöhter Body Mass Index (insbesondere bei viszeraler Fettleibigkeit), eine erhöhte Kalorienzufuhr und das Vorliegen eines Typ-2-Diabetes (bzw. einer Insulinresistenz) ist mit dem Auftreten von NAFLD assoziiert. Einen von nutritiven Faktoren unabhängigen Risikofaktor stellt der Bewegungsmangel dar [1,3]. 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 (Tabelle 1).

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 [5]. Vor kurzem wurde das TM6SF2-Gen als ein weiterer potentieller genetischer Risikofaktor von NAFLD bestätigt [6].

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 allerdings durchgeführt werden [1] (siehe auch Abbildung 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 nichtalkoholischer Fettleber (NAFL) und der nichtalkoholischen Fettleberhepatitis (NASH). Die ultraschallbasierte Scherwellen-Elastografie kann zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose und Leberzirrhose bei NASH herangezogen werden [1]. Eine Unterscheidung zwischen Steatohepatitis und Fibrose ist mittels Elastografie ebenfalls nicht möglich. Die Elastografie kann deshalb für den Nachweis einer fortgeschrittenen Fibrose nur mit Einschränkung verwandt werden. Hierfür ist weiterhin eine Leberbiopsie als Goldstandard erforderlich [1,2].

Therapie

Die therapeutischen Optionen zur Behandlung von NAFLD sind derzeit vor allem auf Interventionen in Bezug auf Ernährung und Lebensweise beschränkt [3,4,7,1]. 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 Leber-Histologie [8]. 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 [8]. Eine indizierte Statintherapie kann zulassungskonform bei Leberwerterhöhungen bis zum 3-Fachen des oberen Normwertes 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 1. Wahl auch bei erhöhten Transaminasen eingesetzt werden. Bei Einnahme von Gerinnungshemmern (Antikoagulation) mit Phenprocoumon oder direkten oralen Antikoagulantien sollten Anwendungsbeschränkungen bei erhöhten Leberwerten bzw. Gegenanzeigen bei Leberinsuffizienz mit Koagulopathie beachtet werden [1,3,2].

Bisher gibt es noch keine für die Indikation NAFLD zugelassenen Medikamente [7,1]. 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 [7]. Beide zeigen in Bezug auf die Verbesserung der Leberhistologie ermutigende Daten. Obeticholsäure verbessert eine Leberfibrose der betroffenen Patienten und Elafibranor das Blutzucker- und Lipidprofil [7].

Versagen bei schwerer Adipositas gewichtsreduzierende Diäten und eine Veränderung des Lebensstils, sollte eine bariatrische Operation in Erwägung gezogen werden [1]. Weitere Maßnahmen sind ebenfalls hilfreich: Patienten mit NAFLD sollen 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 [9]. Bei allen Patienten mit NAFLD sollen klinische, laborchemische sowie bildgebende Verlaufskontrollen alle 3 – 12 Monate durchgeführt werden, wobei Umfang und Intervalle sich nach Anzahl und Ausprägung von Komorbiditäten sowie Ausprägung der Lebererkrankung richten sollten [1,3].

Offene Fragen

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 CK-18-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 [10]. Gleichzeitig ist bekannt, dass durch den Transfer des Darmmikrobioms der Empfänger einige metabolische Merkmale des Spenders übernimmt. Es fehlen allerdings humane Studien, die systematisch den Effekt einer fäkalen Mikrobiotransplantation (FMT) als therapeutische Option für die NAFL/NASH untersucht haben. Aus diesem Grund kann die FMT zum

jetzigen Zeitpunkt nicht als Therapie für die 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 potentielle neue therapeutische NASH-Targets sind derzeit in der klinischen Entwicklung [7].

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 Elastografie) sowie validierten Risiko-Scores identifiziert werden. Für diese Patienten ist eine enge Überwachung des klinischen Verlaufs und der Leberfunktion essentiell.

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

Tabelle 1: Mortalität bei NAFLD in Assoziation mit kardiogenen Erkrankungen

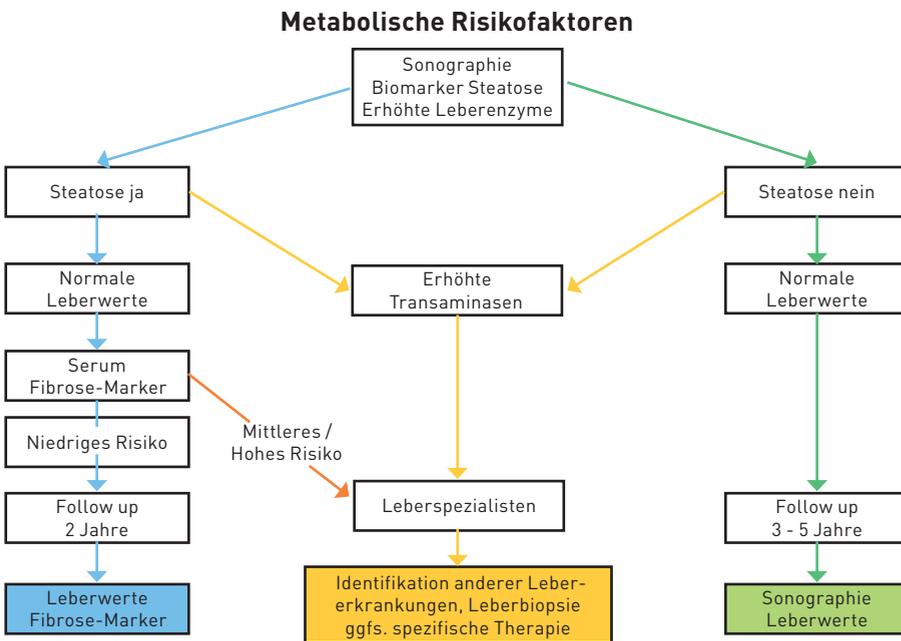


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus zur Differenzierung einer NAFLD nach [2]

6.1.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Ätiologisch müssen die alkoholische und die nichtalkoholische Fettleber (NAFLD) von der Fettleberhepatitis (NASH) unterschieden werden. Beide Erkrankungen sind Risikofaktoren für 10–20 % der Zirrhosen und für das hepatozelluläre Karzinom in unseren Breiten, deren epidemiologische Bedeutung an anderer Stelle dargestellt ist (siehe Kapitel 6.3.2 und Kapitel 8.3.2).

Die Abbildung 2 zeigt, dass der Anteil der stationären Behandlungsfälle aufgrund einer alkoholischen Fettlebererkrankung seit 2003 kontinuierlich gesunken ist und sich seit 2010 bei über 2.300 Fällen jährlich einpendelt hat. Dennoch wird aus Tabelle 3 deutlich, dass die alkoholische Leberkrankheit (ICD K70) zahlenmäßig einen sehr hohen Stellenwert einnimmt. Basierend auf den Daten der SHIP Studie kann hochgerechnet werden, dass bis zu 13,27 Millionen Deutsche an einer mehr oder minder stark ausgeprägten, Alkohol bedingten Lebererkrankung leiden. Der Anteil der Männer ist dabei mit knapp 72% deutlich höher als bei den Frauen. Ein anderes Bild zeigt sich bei der nichtalkoholischen Fettleber/Fettleberhepatitis (Abbildung 3). Insgesamt wurden im Jahr 2015 15.614 Patienten stationär aufgrund einer nichtalkoholischen Fettleber/Fettleberhepatitis behandelt, wobei der Anteil seit 2009 kontinuierlich zunimmt. Die große Bedeutung der NAFLD zeigt sich auch durch die systematische Literaturrecherche. Insgesamt konnten sieben Studien zur Prävalenz der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung in Deutschland identifiziert werden (Tabelle 2), aber keine zur epidemiologischen Bedeutung der alkoholischen Fettlebererkrankung. Vier Studien betrachteten dabei Kinder, in den meisten Fällen ein Kollektiv von übergewichtigen Kindern.

Dieses Kollektiv ist besonders interessant, da Adipositas ein Risikofaktor für die Entwicklung einer NAFLD darstellt. In den vergangenen Jahrzehnten ist ein deutlicher Anstieg der Adipositas-Prävalenz von 18,9 % bei den Männern und 22,5 % bei den Frauen im Jahr 1998 auf 23,3 % (m) und 23,9 % (w) im Jahr 2010 zu sehen [11,12]. Neben der erwachsenen Bevölkerung hat sich der Anteil an übergewichtigen Kindern und Jugendlichen gegenüber den 80er Jahren um 50% erhöht [13].

Die größte und aktuellste Studie zur Prävalenz der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung bei Kindern ist die von Wiegand et al. [14] aus dem Jahr 2010. Im Rahmen der Studie konnte an 16.390 übergewichtigen Kindern, die klinisch in Österreich, der Schweiz und in Deutschland untersucht wurden, eine Prävalenz der NAFLD von 11% ermittelt werden. Eine Differenzierung nach dem Geschlecht zeigte, dass der Anteil der Jungen mit einer NAFLD mit 14,4% deutlich über der Prävalenz bei den Mädchen mit nur 7,4% lag. Nur eine Studie analysiert die Prävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung [15]. Allerdings lassen die Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Kindern und Erwachsenen (378 zwischen 12-20 Jahren) keine validen Schlussfolgerungen zu.

Für die erwachsene Bevölkerung konnten zusätzlich drei Studien identifiziert werden, wobei die Analysen der Study of Health in Pommern (SHIP) das größte Studienkollektiv einschließt [18,16,17]. Markus et al. [16] berechneten eine Prävalenz der Steatohepatitis in der Bevölkerung zwischen 45 und 81 Jahren von 39,7%. In der Altersgruppe zwischen 20 und 79 Jahren liegt die Prävalenz der Steatohepatitis bei 29,9%. Insgesamt konnte in den Analysen gezeigt werden, dass Teilnehmer mit einer Steatohepatitis eher männlich, inaktiv und Raucher sind. Eine ausführliche Aufgliederung der Prävalenz nach Alter fehlt hingegen in den Analysen.

Insgesamt veranschaulicht diese Literaturrecherche, dass ein hoher Forschungsbedarf an Studien zur Inzidenz und Prävalenz bei Kindern zu sehen ist. Daten zur Prävalenz im Erwachsenen-

alter liegen durch SHIP Studie ausreichend vor. Dennoch gibt es zurzeit keine Daten zur Prävalenz der NASH-Zirrhose, wobei die NASH-induzierte Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom auf dem Boden einer NASH zunehmend als Indikation für eine Lebertransplantation angegeben werden. Die Daten aus anderen Ländern sind nicht automatisch auf Deutschland übertragbar.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit

Neben den Studien zur Prävalenz der Fettleberkrankheit geben die Informationen zu den Sterbefällen, Arbeitsunfähigkeitstagen und den Rentenzugängen wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit einen Überblick über die epidemiologische Bedeutung der Erkrankung (Tabelle 3). Insgesamt starben im Jahr 2014 166 Personen mit einer alkoholischen oder nichtalkoholischen Fettleber und Fettleberhepatitis (ICD: K70.0 Alkoholische Fettleber, K70.1 Alkoholische Hepatitis, K76.0 Fettleber [fettige Degeneration], anderenorts nicht klassifiziert, K75.8 Sonstige näher bezeichnete entzündliche Leberkrankheiten) [22]. Die Entwicklung der letzten zehn Jahre zeigt, dass sich die Anzahl kaum verändert hat. Diese relativ geringe Anzahl an Sterbefällen hängt mit der Weiterentwicklung der Erkrankung zusammen. Zwischen 40% und 50% der Personen mit einer NASH entwickelt bei weiterem Alkoholkonsum eine Alkoholhepatitis, welche bei einem Drittel zu einer Leberzirrhose führt [23]. Folglich werden diese Fälle in der Sterbestatistik der Leberzirrhose (Kapitel 6.3.1. – Leberzirrhose) zugeordnet.

Da die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage nicht ausreichend differenziert für die Fettlebererkrankung aufgeschlüsselt sind, können diese nicht berichtet werden.

Im Jahr 2014 erhielten insgesamt 219 Personen wegen einer alkoholischen Leberkrankheit (ICD: K70 ohne K70.3 Alkoholische Leberzirrhose) und 23 Personen aufgrund sonstiger Krankheiten der Leber (ICD: K76) eine Rente auf Basis verminderter Erwerbsfähigkeit [25].

Die alkoholische und nichtalkoholische Fettleber verursachte im Jahr 2014 insgesamt 6.036 stationäre Behandlungsfälle (ICD: K70.0 Alkoholische Fettleber, 70.1 Alkoholische Hepatitis, 76.0 Fettleber [fettige Degeneration], anderenorts nicht klassifiziert, 75.8 Sonstige näher bezeichnete entzündliche Leberkrankheiten) [19]. Dies entspricht einem Anteil von 6,9 % aller durch Krankheiten der Leber (ICD: K70-K77) verursachten stationären Fälle.

Krankheitskosten

Zu den gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Fettleberkrankheit in Deutschland konnte lediglich eine Studie aus dem Jahr 2008 identifiziert werden [26]. Die Autoren berechneten die gesundheitlichen Kosten einer Fettlebererkrankung auf Basis des SHIP Datensatzes. 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 lag vor, wenn sonographisch eine hyperechogene Leber sowie ein erhöhter Serum-Alaninaminotransferase-Spiegel nachgewiesen wurden. Die Kalkulation des Ressourcenverbrauchs basierte auf selbstberichteten Angaben der Patienten und umfasste den ambulanten und stationären Bereich. Personen mit positiven Ultraschall und erhöhtem Serum-Alaninaminotransferase-Spiegel verursachten Kosten von 1.298 € pro Jahr (siehe Abbildung 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 €.

Diese Zahl deutet darauf hin, dass Morbidität und Mortalität der NAFLD von Folge- und Begleiterkrankungen insbesondere aus dem kardiovaskulären Bereich bestimmt 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.

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Hillenbrand et al. (2015) [18]	n=136 Patienten (Erwachsene) während einer Operation	Uniklinikum Ulm	Entnommene Leberproben; 2003-2007	Leberproben wurden entnommen und auf nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) getestet	Prävalenz: Leber: Steatose Grad 1= 23 %, Grad 2= 10 %, Grad 3= 6 %	verschiedene klinische Parameter
Markus et al. (2013) [16]	n=2.212 Erwachsene, 45 - 81 Jahre	West Pommern (Study of Health in Pomerania: SHIP)	Basierhebung der SHIP Studie zwischen 1997 und 2001	Klinische Diagnose auf Basis von Ultraschall (i) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) Werte (ii)	Prävalenz der Fettleber (Steatosis Hepatitis)= 39,7%	Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung, Raucherstatus, Alkoholstatus etc.
Wiegand et al. (2010) [14]	n=16.370 übergewichtige Kinder und Jugendliche	spezialisierte Zentren für übergewichtige Kinder in Deutschland, Österreich, Schweiz, Österreich	Leberenzymwerte wurden zwischen 2001-2009 aus den elektronischen Patientenakten ausgewertet	klinische Untersuchung; nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) wurde über Aspartat-Aminotransferase und ALT definiert	Prävalenz NAFLD=11 % (Jungen= 14,4 %, Mädchen= 7,4 %)	n.a.
Denzer et al. (2009) [20]	n=532 übergewichtige Kinder, 8 - 19 Jahre	Krankenhaus Murnau	Querschnittserhebung; Zeitraum nicht angegeben	Klinische Diagnose auf Basis von Ultraschalluntersuchung und Labortests (Blut und Glukose)	Prävalenz NAFLD= 28 % der Teilnehmer	Geschlecht, Schwere, Pubertätsphase; Unterschiede in den Gruppen mit und ohne Fettleberanzeichen
Reinehr, Toschke [2009] [21]	n=287 unbehandelte, übergewichtige Kinder, 4 - 16 Jahre	n.a.	Beobachtung von übergewichtigen Kindern zum Basisjahr und ein Jahr später (1999-2007)	NAFLD: klinisch diagnostiziert nach der American Gastroenterological Association Medical Position Statement	Prävalenz NAFLD in der Patientengruppe =29,3 %; keine Unterschiede in der Prävalenz nach einem Jahr	Prävalenz nach unterschiedlichen Pubertätsstatus
Imhof et al. (2007) [15]	n=378 Kinder und Erwachsene, 12 - 20 Jahre	Leutkirch	Teilstichprobe aus einer Querschnittserhebung (EMIL Studie) November - Dezember 2002	Fettleberkrankheit basiert auf Fragebogen, Ultraschalluntersuchung, Blutprobe	Frauen; nur eine nicht übergewichtige Frau zeigte Anzeichen einer Fettleber, aber mehr als 1/3 der übergewichtigen Männer	klinische Parameter
Völzke et al. (2005) [17]	n=4.222 Erwachsene, 20 - 79 Jahre	West Pommern (Study of Health in Pomerania: SHIP)	Basierhebung der SHIP Studie zwischen 1997 und 2001	Klinische Diagnose auf Basis von Ultraschall und Intima-Media-Dicke	Prävalenz der Fettleber (Steatosis Hepatitis)= 29,9%	Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung, Alkoholstatus etc.

Tabelle 2: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz der Fettlebererkrankung

ICD	K70
Behandlungsfälle Krankenhaus	38.099
Krankenhausverweildauer	10,7 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	408.648
Sterbefälle	7.864
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	-
Zahl der Betroffenen in Deutschland	*13,27 Mio.
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	462
Arbeitsunfähigkeitstage	11.809
Fälle stationäre Rehabilitation	1.194
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	803
Durchschnittliches Berentungsalter	53,17 Jahre (m) 52,80 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014) , restliche Daten von Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014). *basiert auf Daten der SHIP Studie, Markus et al. [16]	

Tabelle 3: Alkoholische Leberkrankheit (ICD K70) inklusive alkoholische Fettleber, Hepatitis, Fibrose und Sklerose



Abbildung 2: Anzahl der Krankenhausfälle für die alkoholische Fettleber (ICD: K70.0 Alkoholische Fettleber; ICD: K70.1 Alkoholische Hepatitis) zwischen 2000 und 2015 nach Geschlecht differenziert (eigene Darstellung in Anlehnung an [16])

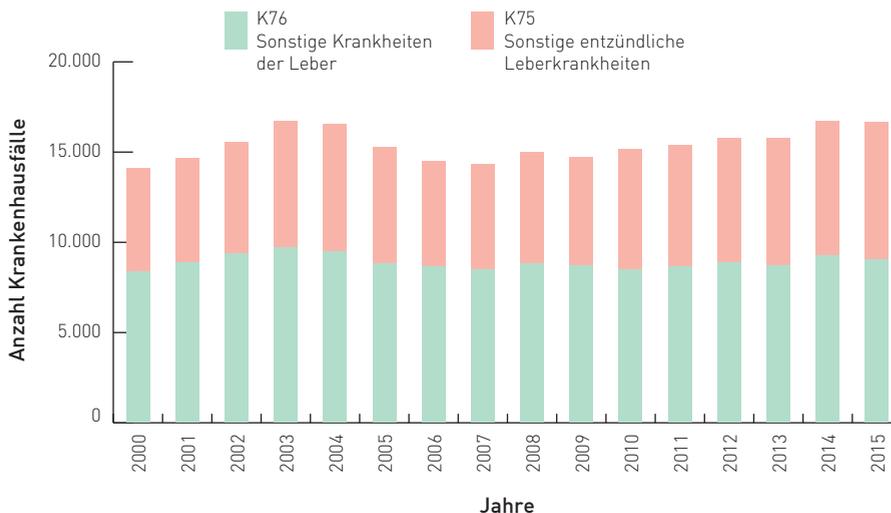


Abbildung 3: Anzahl der Krankenhausfälle für die nichtalkoholische Fettleber/Fettleberhepatitis (ICD: K76 sonstige Erkrankungen der Leber; ICD: K75 sonstige entzündliche Leberkrankheiten) zwischen 2000 und 2015 (eigene Darstellung in Anlehnung an [19])

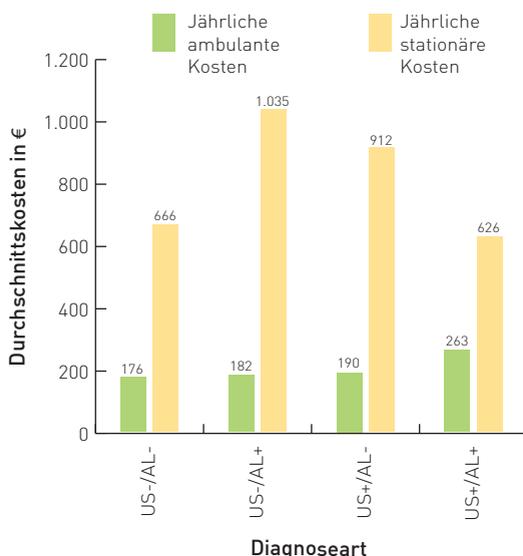


Abbildung 4: Jährliche durchschnittliche Kosten von verschiedenen Diagnosetellungen (eigene Darstellung in Anlehnung an Baumeister et al. [26])

Abkürzungen: US=Ultraschall; AL= Serum-Alaninamino-transferase-Spiegel

Literatur

1. Roeb E, Steffen HM, Bantel H et al. S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2015;53:668-723
2. Tannapfel A, Denk H, Dienes HP et al. Histopathologische Diagnose der nichtalkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung. Konsensusbasierte Leitlinie der Stufe 2. *Pathologe* 2010;31:225-237
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;9:1388-1402
4. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology* 2016;63:2032-2043
5. 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;51:1209-1217
6. 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
7. Ratziu V. Novel Pharmacotherapy Options for NASH. *Dig Dis Sci* 2016;5:1398-1405
8. 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;55:2005-2023
9. Saab S, Mallam D, Cox GA2, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014;4:495-504
10. 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;2:601-609
11. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;11:686-690
12. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:786-794
13. Kurth B-M, 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;50:736-743
14. Wiegand S, Keller K-M, 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 (Lond)* 2010;34:1468-1474
15. 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;22:889-897
16. 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;33:1690-1695
17. Völzke H, Robinson DM, Kleine V et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2004;11:1848-1853
18. 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
19. Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. <https://www.destatis.de>. Zugriffen: 20. Juli 2016

20. Denzer C, Thiere D, Muche R et al. Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3872-3881
21. Reinehr T, Toschke AM. Onset of puberty and cardiovascular risk factors in untreated obese children and adolescents: a 1-year follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:709-715
22. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. <http://www.destatis.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016
23. Gesundheitsbericht für Deutschland: Health report for Germany. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 1998
24. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugegriffen: 20. Juli 2016
25. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. <http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016
26. 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

6.2. Virushepatitis

6.2.1. Medizinische Übersicht

Stefan Zeuzem

Definition

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

Pathogenese

Die Virushepatitis A und E wird fäkal-oral übertragen und chronifiziert 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 nichtalkoholische 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 chronischen Hepatitis B hepatozelluläre Karzinome auch in der nicht zirrhotischen 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 in der Regel auf eine hoch-replikative Verlaufsform hin. Die Viruslast (HBV-DNA), als ein für die Therapieindikation wichtiger Parameter, wird mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) quantifiziert. Die Bestimmung des HBV-Genotyps kann differentialtherapeutisch 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 nur durch den Nachweis von HCV-RNA mittels RT-PCR erfasst werden. Der klassische Suchtest für das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C ist der Antikörpernachweis (anti-HCV). Die quantitative HCV-RNA Messung und die Bestimmung des HCV-Genotyps ist für differentialtherapeutische Überlegungen erforderlich [7,5].

Die Diagnostik der Hepatitis E erfolgt serologisch (anti-HEV) und molekular-biologisch (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 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-zirrhotischen Stadium bei hoch-replikativen Verläufen (HBV-DNA > 2000 IU/mL) und im zirrhotischen 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 Interferon-basierten zur Interferon-freien 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 2 bis 3 antivirale Medikamente aus unterschiedlichen Substanzklassen kombiniert. Bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 12 Wochen kann heute bei über 95% der Patienten HCV dauerhaft eradiziert werden.

Die Auswahl unter den verfügbaren Therapieregimen erfolgt nach HCV-Genotyp, der Viruslast, eventueller Vortherapien und dem Nachweis Resistenz-assoziiierter Virusvarianten, dem Fibrosestadium der Erkrankung, den Komorbiditäten und der Komedikation der Patienten und nicht zuletzt unter pharmakoökonomischen Aspekten [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 Impfempfehlung 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 von Medikamenten zur Behandlung der HDV-Infektion
- Reduktion der HEV-Transmission durch Nahrungsmittel

6.2.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, 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 die validesten Ergebnisse zur Inzidenz [9]. Die Anzahl der gemeldeten Infektionsfälle lassen sich auf der Homepage des RKI abrufen [10].

Insbesondere die Hepatitis C weist die höchste Inzidenz (Tabelle 1) auf, wobei eine abnehmende Tendenz seit 2004 zu identifizieren ist (Abbildung 1). So fiel die Inzidenzrate von 10,96 Fällen / 100.000 Einwohner im Jahr 2005 auf 6,06 Fälle / 100.000 Einwohner im Jahr 2015. Die Hepatitis C Infektion tauchte mehr als doppelt so häufig bei Männern (8,21 Fälle / 100.000 Einwohner) als bei den Frauen (3,92 Fälle / 100.000 Einwohner) auf und erreichte ihr Maximum im Lebensalter zwischen 35 und 39 Jahren (755 Neuinfektionen in 2015). Zwar sind bei lediglich 26,7 % der gemeldeten Fälle die Übertragungswege der Hepatitis C bekannt, dabei zeigt sich jedoch, dass sich 81,5 % der Fälle auf intravenösen Drogenkonsum und 5,6 % auf homosexuellen Kontakt zurückführen lassen [9]. Insbesondere bei dem Übertragungsweg durch intravenösen Drogenmissbrauch ist die Anzahl an männlichen Betroffenen sehr hoch.

Der Verlauf der Inzidenzen von Hepatitis A, B und E sind in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Die Inzidenz der Hepatitis A ist mit 1,06 Fällen / 100.000 Einwohner gering. Insgesamt konnte ein Rückgang der Inzidenz um 62 % zwischen 2001 und 2015 identifiziert werden. Ein Großteil der Infektionen (36 %) lässt sich

durch Reisen in Ländern mit schlechteren hygienischen Bedingungen erklären [11]. 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 hat sich die Anzahl der gemeldeten Fälle von 2014 auf 2015 verdoppelt. Ursächlich für diese Entwicklung ist eine Veränderung bei 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. Vergleichsweise selten ist die Hepatitis D (Inzidenz von 0,02 im Jahr 2015), 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 2015 konnte ein Anstieg der Inzidenz von 0,04 auf 1,57 Fälle / 100.000 Einwohner identifiziert werden. Als Gründe für diesen Anstieg wird eine höhere Aufmerksamkeit bei den Ärzten genannt [11].

Neben den Angaben zur Inzidenz gibt es verschiedene Studien, die eine Prävalenz der Hepatitis C Erkrankung analysieren (siehe Tabellen 1 und 2). Diese Studien ermitteln eine Prävalenz der Hepatitis C zwischen 0,17 % [12] und 0,44 % [13]. Tomeczkowski et al. [12] 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. Im Gegensatz zu den Dokumentationen in den Routinedaten verglichen daCosta DiBonaventura et al. [13] die Prävalenzen von vier verschiedenen europäischen Ländern auf Basis von Selbstauskünften. Die für Deutschland ermittelte Prävalenz von 0,44 % liegt unter der Prävalenz in Italien (1,42 %), Frankreich (0,59 %) und Spanien (0,82 %).

Insgesamt kommen beide Studien zur Prävalenz zu vergleichbaren Ergebnissen, wobei eine leichte Überschätzung der Prävalenz durch selbstberichtete Auskünfte zu vermuten ist.

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. Zudem verdeutlichen die Ergebnisse zur Inzidenz,

dass aufgrund einer guten Impfpolitik in Deutschland die übrigen Formen der Hepatitis weniger häufig auftreten. Allerdings zeigen die Ergebnisse auch, dass die Zuwanderung aus Ländern mit höheren Prävalenzen diese Werte zukünftig verändern könnten und insbesondere die Impfpolitik auf diese Entwicklung eingestellt sein muss. Chronische Lebererkrankungen betreffen immer noch eine große Zahl von in Deutschland lebenden Personen und sind bei Präventionsmaßnahmen bisher noch nicht berücksichtigt.

	Hepatitis A (Antikörper)	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Inzidenz / 100.000 Einwohner*	1,06	2,45	6,06	0,02	1,57
Neuerkrankungen*	1.143	3.783	4.887	40	1.721
Prävalenz**	31,16 Mio. (Seroprävalenz von Antikörper)	3,27 Mio. (Marker für Hep B Virus Infektion)	192.362 (Anti- körper)	-	-
* Robert Koch Institut 2015 [10] **Daten basieren auf Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [14] Jahr 2008-2011					

Tabelle 1: Übersicht zur Inzidenz/100.000 Einwohner und Prävalenz der verschiedenen Hepatitiden

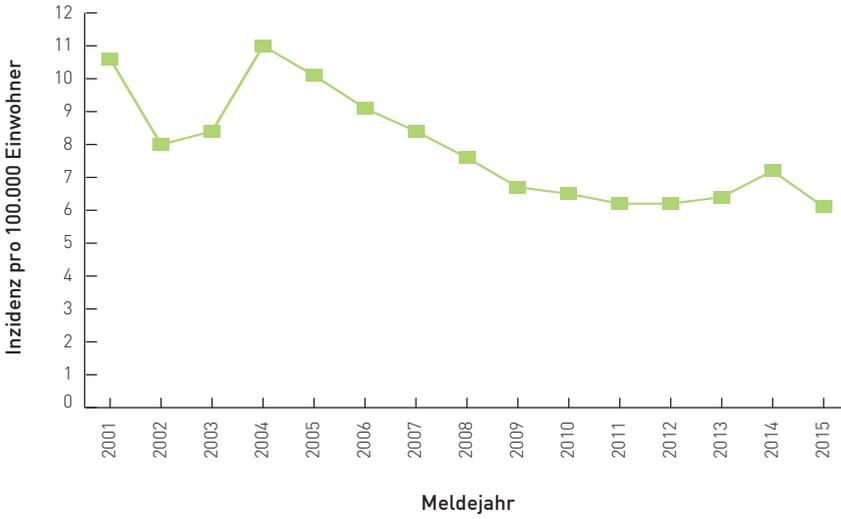


Abbildung 1: Inzidenz / 100.000 Einwohner der Hepatitis C (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [2])

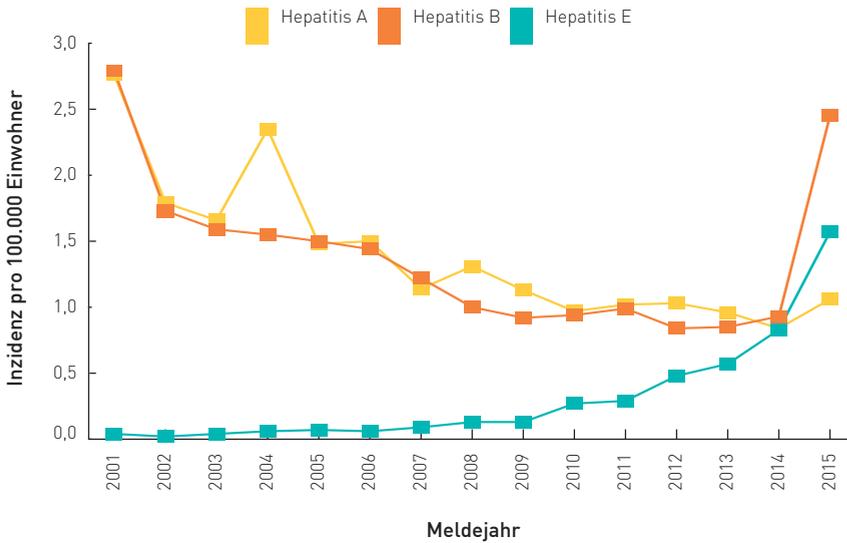


Abbildung 2: Inzidenz / 100.000 Einwohner der Hepatitis A, B, und E (ohne Hepatitis C) (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [10])

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit

Insgesamt sind im Jahr 2014 854 Personen an einer Virushepatitis (ICD: B15-B19) gestorben [21] (siehe Tabelle 3). Den größten Anteil mit 73,5 % macht dabei die chronische Virushepatitis C (ICD: B18.2), gefolgt von der chronischen und akuten Virushepatitis B (ICD: B18.1 und B16) mit 20,8 % aus. Dabei lassen sich keine Unterschiede bei der Differenzierung nach Geschlecht aller durch virale Hepatitis erfolgten Sterbefälle feststellen.

Neben den Sterbefällen nehmen die verschiedenen Formen der viralen Hepatitis einen hohen Anteil an Arbeitsunfähigkeitsfällen ein. Insgesamt wurden 5.539 Fälle aufgrund einer Virushepatitis (ICD: B15-B19) arbeitsunfähig geschrieben. Davon entfallen 65,4 % auf die chronische Virushepatitis (ICD: B18), 13,9 % auf die sonstige akute Virushepatitis (ICD: B17) und 12,7 % auf die akute Virushepatitis B (ICD: B16). Die Männer weisen auch hier, ähnlich wie bei den Inzidenzen, doppelt so viele Arbeitsunfähigkeitsfälle auf. Zudem umfassten die Fälle im Durchschnitt zwischen 15,96 und 38,52 Tagen. Insgesamt gab es einen Rückgang der Arbeitsunfähigkeitstage von 21,8 % zwischen 2011 und 2014.

Ein Rückgang zeigt sich ebenfalls bei den Rentenzugängen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit. In 2014 erhielten 149 (ICD: B15-B19 Virushepatitis) Personen / 100.000 Einwohner eine Rente aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit. Davon entfielen 88,6 % auf die chronische Virushepatitis (ICD: B18) [22].

Krankheitskosten

Aufgrund der hohen Erkrankungszahlen und des chronischen Verlaufes vieler viraler Hepatitis Infektionen hat diese Erkrankung auch eine hohe gesundheitsökonomische Bedeutung. Anhand der systematischen Literaturrecherche konnten vier Krankheitskostenstudien identifiziert werden (siehe Tabelle 4). Alle Studien analy-

sieren die Krankheitskosten im Zusammenhang mit der chronischen Hepatitis C Infektion. Zwar betrachteten alle Studien das gleiche Erkrankungsbild, allerdings lassen sie sich aufgrund der verschiedenen verwendeten Perspektiven kaum vergleichen. Insgesamt wurden die Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung [23], der Gesellschaft [24] sowie der Patienten [25] berücksichtigt. Stahmeyer et al. [24] analysieren zwischen 2008 und 2011 retrospektiv anhand von 315 Patientenakten mit Hepatitis C Virus den Ressourcenverbrauch und ermitteln dabei die Kosten aus der Perspektive der Gesellschaft. Diese Perspektive stellt die umfassendste in gesundheitsökonomischen Evaluationen dar [26]. So konnten durchschnittliche Kosten in Höhe von 19.147 € pro Jahr berechnet werden. Diese setzen sich aus den Kosten für ambulante und stationäre Behandlungen, Arzneimittel und Kosten für Arbeitsunfähigkeit zusammen. Die Kosten variieren mit den Schweregraden der Erkrankung zwischen 15.749 € bis 20.182 € (siehe Abbildung 3). Die stationären Kosten nehmen mit einem Anteil zwischen 80 % und 84 % bei den Patienten mit einem stabilen Gesundheitszustand (schwache, mäßige HCV, kompensierte Zirrhose) den größten Anteil an den Gesamtkosten ein. Insbesondere die antivirale Therapie umfasst dabei fast 99 % der Kosten.

Neben der Erhebung der Kosten mittels Primärdaten führen ebenfalls Stahmeyer et al. [23] eine Analyse durch, wie hoch die Kosten für eine leitliniengerechte Behandlung bei Patienten mit Hepatitis C Infektion aus Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherungen ausfallen würden. Für diese Analyse wurden die Patienten in verschiedene Gruppen nach dem HCV-Genotyp und dem Therapieansprechen differenziert. Die Kosten wurden anschließend für die Bereiche Basisdiagnostik, Verlaufs- und Kontrolluntersuchung sowie Medikamente berechnet. Insgesamt beliefen sich die Kosten einer leitliniengerechten Behandlung in Abhängigkeit der Therapiedauer auf 8.608 € bis 36.167 €. Insgesamt nehmen auch bei dieser Kalkulation die Medikamentenkosten einen Anteil von bis zu 95 % der Gesamtkosten ein.

Im Gegensatz zu Stahmeyer et al. [24] analysieren Vietry et al. [25] 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 Erkrankung 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 stationäre Aufenthalte betragen 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. Allerdings ist fraglich, wie aktuell die Studien im Hinblick auf die Einführung neuer teurer Wirkstoffe, die auf eine Heilung der Hepatitis C Infektion abzielen, sind. Der erste im Jahr 2014 eingeführte Wirkstoff war Sofosbuvir. Nach Verhandlungen zwischen dem GKV Spitzenverband und dem Pharmaunternehmen konnte ein neuer Apothekenverkaufspreis für eine Anwendung von 12 Wochen von 53.567 € erreicht werden [27]. Beim Vergleich dieser Kosten mit den bisherigen jährlichen Arzneimittelkosten, die bei Stahmeyer et al. [24] ermittelt wurden, zeigt sich, dass bereits eine 12-Wochen-Therapie mehr als drei Mal so hohe Kosten verursacht wie die bisherigen Therapien. Allerdings müssen dann auch zwingend die Einsparpotentiale, die durch eine Heilung der Erkrankung generiert werden können, gegenübergestellt werden.

Neben den Auswirkungen der neuen Wirkstoffe auf die Krankheitskosten fehlen weitere Krankheitskostenanalysen für die anderen Formen der viralen Hepatitis. Zwar treten diese Infektionen weniger häufig auf als die der Hepatitis C, allerdings zeigen auch die Ergebnisse zu den

Sterbefällen, dass zum Beispiel die Hepatitis B Infektion tödlich verlaufen und folglich auch hohe Kosten im Gesundheitswesen verursachen kann.

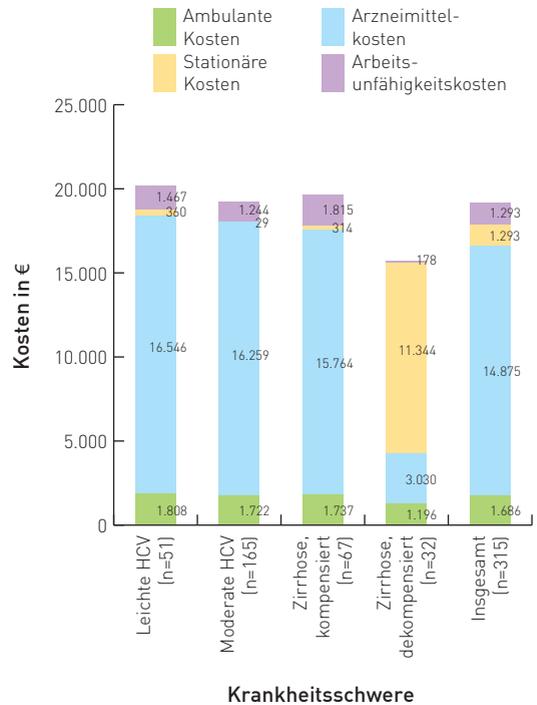


Abbildung 3: Kosten nach Schweregrad der Hepatitis C Erkrankung in € (eigene Darstellung in Anlehnung an Stahmeyer et al. [15])

Erläuterung: Leichte HCV= Patienten mit normalen Transaminase-Werten; Moderate HCV= Patienten mit erhöhten Transaminase-Werten

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Tomeczkowski, Cornberg (2015) [12]	alle Patienten mit HCV Infektion in den Krankenkassendaten	bundesweit	Analyse der Datenbanken (Data-to-Decision; Team Gesundheit GmbH) von gesetzlichen Krankenkassen zwischen 2007 und 2011	Mindestens eine ambulante oder stationär gesicherte HCV Infektion (ICD: B17.1 Akute Virushepatitis C; B18.2 Chronische Virushepatitis C)	Prävalenz HCV innerhalb eines Jahres= 0,17 %; innerhalb von drei Jahren= 0,19 %	Alter, Diagnose, nach Arztgruppen, Anteil RNA Bestimmung
Robert Koch Institut (2015) [10]	Alle gemeldeten Fälle mit erstdiagnostizierter Hepatitis A,B,C Virusinfektionen	bundesweit	alle gemeldeten Fälle mit Hepatitis C Virusinfektion im Jahr 2014	Meldung durch den Arzt, direkter Erregernachweis	Inzidenz 2015: Hepatitis A= 1,06 Hepatitis B= 2,45 Hepatitis C= 6,06 Hepatitis D= 0,02 Hepatitis E= 1,57/100.000 Einwohner	Jahre 2001-2014; Bundesländer, Alter und Geschlecht, anerkannte berufsbedingte Hepatitis C Infektion
daCosta DiBonaventura (2012) [13]	n=57.805 (alle Länder) >18 Jahre	France, Germany, Italy, Spain, UK	2010 European Union (EU) National Health and Wellness Survey (NHWS), jährliche Querschnittserhebung, internetbasierte Selbstauskunft	Selbstauskunft: ärztlich diagnostizierter Hepatitis C	Prävalenz Deutschland= 0,44 %	Soziodemographische Unterschiede zwischen den mit Hepatitis C und ohne *Komorbiditäten
Willand et al. (2008) [15]	n=512.023 Neuspender; n=5.970.389 Spenden von Mehrfachspendern	deutschlandweit	Meldungen von allen bekannten Blut- und Plasmaspendeneinrichtungen im Jahr 2006	Infektion wurde als bestätigt angesehen, wenn ein auffälliger Screeningtest durch einen ergänzenden Test mit einem anderen Testsystem bestätigt wurde	Prävalenz innerhalb der Blutspendepopulation= 76,2 (HCV), 150,2 (HBV)/ 100.000 Neuspender (Jahr 2006)	Differenzierung nach Erstspender, Mehrfachspender, Erstspenderwillige, Alter, Anzahl Spenden, Geschlecht
Gerner et al. (2006) [16]	2.000 Kinder und Erwachsene, die ambulant oder stationär behandelt wurden	Witten-Herdicke Krankenhaus	Querschnittsanalyse; 2002-2004	Auf Basis einer Blutprobe	Prävalenz= 0,8 % HCV bei Kindern (n=16)	Alter, Geschlecht und Herkunft
Wiegand et al. (2006) [17]	n=2.026 stationär aufgenommene Patienten	orthopädische Klinik in Thüringen	Fall-Kontroll- Analyse von Patienten zwischen Juni und Oktober 2003 (Fall= Thüringen; Kontrolle= Sachsen)	Test auf Hepatitis C Antikörper	Thüringen: Prävalenz HCV Status= 0,6 % Prävalenz HCV-RNA= 0,25 % (Frauen) Sachsen- keiner positiv getestet	Geschlecht

Tabelle 2: Übersicht über die Studien zur Inzidenz und Prävalenz der Virushepatitis (Teil 1/2)

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Vogt et al. (2006) [18]	n=414 Kinder mit Herzoperation	München	Alle Patienten, die vor 1991 eine Herzoperation erhalten haben; Fall-Kontroll-Studie	Serum Probe nach der Operation	Prävalenz: GBV-C Infektion=22,3 % (Fall), 6,2 % Kontrollgruppe; HCV Infektion= 11,3 (Fall); 0,7 % Kontrollgruppe	verschiedene klinische Outcomes
Diel, Schneider (2001) [19]	2,8 Mio. Einwohner in Hamburg	Hamburg	1998-1999	Auskunft von privaten Ärzten, Krankenhäusern und diagnostischen Laboren, von 7 Gesundheitsämtern	Inzidenz Hepatitis A: 15,1 Fälle /100.000 (1998)	Inzidenz differenziert nach Alter, Geschlecht, soziodemographischen Angaben
Thierfelder et al. (2001) [20]	n=6.748 Teilnehmer	deutschlandweit	Querschnittsbefragung und -analyse von Personen aus dem nationalen Gesundheitssurvey 1998	Serum wird auf Antikörper von Hepatitis A, B und C getestet	Prävalenz von damaligen Infektionen mit Hepatitis B= 7 %; HBsAg= 0,6 %, HCV Antikörper= 0,4 %	Alter (anti HBC), Ost und Westdeutschland, Geschlecht

Tabelle 2: Übersicht über die Studien zur Inzidenz und Prävalenz der Virushepatitis (Teil 2/2)

ICD Code	B15	B16	B17	B18	B19
Behandlungsfälle Krankenhaus	432	484	811	1.467	53
Krankenhausverweildauer	5,6 Tage	8,3 Tage	7,4 Tage	4,3 Tage	6,4 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	2.413	4.023	6.034	6.324	340
Sterbefälle	9	48	17	5	7
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	264	706	770	3.623	176
Arbeitsunfähigkeitstage	264	706	770	3.623	176
Fälle stationäre Rehabilitation	7.075	13.355	28.782	106.933	4.085
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	4	11	23	216	4
Durchschnittliches Berentungsalter	149 (für B15-B19)	Siehe B15	Siehe B15	Siehe B15	Siehe B15
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014), restliche Daten von Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014).					

Tabelle 3: 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)

Autor	Studienpopulation	Datenherkunft	Studienort	Befragungs- rhythmus & Stu- dienzeitraum	Studienper- spektive	Ergebnis	Subanalysen
Stahmeyer et al. (2014) [23]	Modellierung von durchschnittlichen Patienten mit Hepatitis C Infektion	Modell: Berechnung der durchschnittlichen Kosten einer leitliniengerechten Therapie bei Patienten mit Hepatitis C Infektion	nicht relevant	2010	GKV	Kosten einer leitliniengerechten Versorgung= 8.608 € (18 Wochen) 12.635 € (24 Wochen) 36.167 € (72 Wochen)	Kosten Leberpunktion, antivirale Therapie, Basisdiagnostik, Kontrolluntersuchungen, Medikationskosten, Behandlungskosten nach verschiedenen Patientengruppen
Stahmeyer et al. (2014) [24]	n=315 Patienten mit chronischem Hepatitis C Virus	retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie	Kliniken in Herne, Frankfurt, Kiel Hannover, Mannheim, Köln	2008-2011	Gesellschaft	Gesamtkosten/Patient=19.147 € direkte Kosten/Patient=17.835 € indirekte Kosten/Patient=1.293 €	Schwere der Hepatitis Infektion, Leistungsbereiche, Therapielänge
Vietri et al. (2013) [25]	n=286 Patienten mit Hepatitis C Virus Infektionen	The National Health and Wellness Survey	Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK	2010	Patient	Gesamtkosten= 4.587,54 € direkte durchschnittliche Kosten /Jahr / Patient mit HCV: 1.147,06 € Indirekte Kosten 7.532,54 €	Leistungsbereiche, Kosten von unbehandelten Patienten
Reiser et al. (2007) [28]	n=192 Hepatitis C Infektionen anerkannter Berufskrankheiten	standardisierter Fragebogen bei den Patienten der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege	Bochum, Köln	1993-2004; Kosten auf Preisjahr 2003/2004	nicht genannt	medizinische Versorgungskosten: 10-jähriger Beobachtungszeitraum: nicht behandelte Patienten= 1.773 €; antivirale Therapie 16.328 € Rentenzahlung pro Patient (2003)= 3.798 €	Gesamtkosten nach Therapie und Leistungsbereichen differenziert; Entwicklung der Rentenzahlungen

Tabelle 4: Übersicht über Krankheitskostenstudien zur Hepatitis

Literatur

1. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *J Hepatol* 2016;65:200-212
2. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *The Lancet* 2011;378:73-85
3. Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician* 2012; 86 (11): 1027-34; quiz 1010-2
4. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet* 2014;384:2053-2063
5. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *The Lancet* 2015;385:1124-1135
6. 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
7. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Therapie der chronischen Hepatitis C. <http://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>
8. American Association for the Study of liver diseases. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/>
9. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin: Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und public health. Hepatitis C Situationsbericht Deutschland 2014. www.rki.de
10. Robert Koch Institut. SurvStat@RKI 2.0. Web-basierte Abfrage der Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG). <https://survstat.rki.de/Default.aspx>. Zugegriffen: 21. Juli 2016
11. Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015
12. Tomczkowski J, Cornberg M. Hepatitis C in Germany: an analysis of statutory sickness funds claims data. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140:e67-73
13. daCosta DiBonaventura M, Yuan Y, Wagner J-S, L'Italien GJ, Lescrauwaet B, Langley P. The burden of viral hepatitis C in Europe: a propensity analysis of patient outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:869-877
14. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 2013;56:707-715
15. Willand L, Ritter S, Reinhard B, Offergeld R, Hamouda O. HIV, HCV, HBV and syphilis infections among blood donors in Germany 2006. Report from the Robert Koch Institute in accordance with Article 22 of the Transfusion Act. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008;51:902-914
16. Gerner P, Wirth S, Wintermeyer P, Walz A, Jenke A. Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. *J Infect* 2006;52:305-308
17. Wiegand J, Kaiser T, Lobstein S et al. Low prevalence of chronic hepatitis C, but high prevalence of elevated aminotransferases in a cohort of 2026 patients referred for orthopaedic surgery in the eastern part of Germany. *Z Gastroenterol* 2006;44:11-14
18. Vogt M, Klostermann B, Braun S et al. Prevalence and clinical role of GBV-C infection after cardiac surgery in childhood: a study on 414 patients. *J Infect* 2006;53:43-48
19. Diel R, Schneider S. Transmission of hepatitis A in Hamburg, Germany, 1998-1999--A prospective population based study. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:175-182
20. Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:429-435
21. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. <http://www.destatis.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016
22. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. <http://www.deutscherentenversicherung-bund.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016

23. 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;52:1041-1049
24. Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F et al. Cost of treating hepatitis C in Germany: a retrospective multicenter analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;11:1278-1285
25. 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
26. Schöffski O, Graf von der Schulenburg, J.-Matthias. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. SpringerLink: Bücher. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012
27. GKV Spitzenverband. Verhandlungserfolg: Erstattungsbetrag für den Wirkstoff Sofosbuvir zur Behandlung von Hepatitos-C steht. Pressemitteilung. https://www.gkv-spitzenverband.de/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_223872.jsp. Zugegriffen: 22. Juli 2016
28. Reiser M, Haverkamp A, Dintsios M et al. Quality of care and health economics in occupationally acquired hepatitis C in German health care workers between 1993 and 2004. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:1743-1747

6.3. Leberzirrhose

6.3.1. 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 hepatorenenalen Syndrom sowie hepatische Enzephalopathie. Die Prognose von Patienten mit Zirrhose wird durch Funktionsausfall und klinische Komplikationen bestimmt [1,2,3]. Patienten im einem fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose (Child-Pugh C) haben eine etwa 50% Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres zu versterben. Die Leberzirrhose ist eine Präkanzerose und prädestiniert zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (siehe Kapitel 8.3.1.). Wesentliches Charakteristikum der Leberzirrhose ist der Pfortaderhochdruck (portale Hyertension) [4]. Ätiopathogenetisch kann die Zirrhose daher in prä-, intra- und posthepatische Formen unterteilt werden.

Pathogenese

Unterschiedliche Ursachen chronischer Lebererkrankungen (Tabelle 1) können zu einer Entzündung, Fibrose und schließlich Zirrhose führen. Ursächlich wesentlich in Deutschland sind chronischer Alkoholabusus und Virushe-

patitis (siehe Kapitel 6.2.1.). Die zunehmende Bedeutung einer alkoholischen wie nicht - alkoholischen Fettleber und dadurch induzierten Hepatitis wird anderweitig dargestellt (Kapitel 6.1.1.). Weniger häufig sind cholestatische und autoimmune Lebererkrankungen, aber auch vaskuläre Ursachen, wie zum Beispiel eine Rechtsherzinsuffizienz.

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. Bei den bildgebenden Verfahren sind eine unregelmäßige Leberstruktur, Vergrößerung der Milz und gegebenenfalls Aszites wesentlich. Die Untersuchung der Verhärtung der Leber mittels Elastographie hat in den letzten Jahren große Bedeutung erlangt [5].

Therapie

Eine spezifische Therapie der Zirrhose, zum Beispiel 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 (Abbildung 1). Bei ausgeprägtem Aszites ist die therapeutische Punktion ein etabliertes und sicheres Verfahren. Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem Aszites profitieren auch häufig von der Anlage eines transjugulären intrahepatischen Shunt (TIPS).

Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)

Im Gegensatz zur klassischen Peritonitis manifestiert sich die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) oft unspezifisch. Die frühzeitige Erkennung durch diagnostische Aszites Punktion und antibiotische Therapie sind wesentlich zur Vermeidung von Komplikationen und Mortalität.

Hepatorenales Syndrom (HRS)

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist ein funktionelles Nierenversagen, das durch eine 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 [7].

Hepatische Enzephalopathie

Die multifaktorielle Funktionseinschränkung des Gehirns mit 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 [8].

Varizenblutung

Die Erhöhung des portalvenösen Druckes bei Zirrhose führt zur Entstehung eines Umgehungs-kreislaufes 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.

Offene Fragen

- Beim Fehlen einer antifibrotischen bzw. antizirrhischen 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.
- Neben der Prävention und Behandlung von Virushepatitiden kommt dabei auch der Früherkennung und Behandlung von Fettleber und Fettleberhepatitis wesentliches Gewicht zu. Effiziente Screening 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 [3] und der akuten Niereninsuffizienz bei Zirrhose [9] sind prospektive Therapiestudien dringend erforderlich.

Formenkreis	Entität
Infektionskrankheiten	Hepatitis B (+ D)
	Hepatitis C
	Bilharziose
Toxisch	Alkohol
	Medikamente
	Chemikalien
Stoffwechselerkrankungen	Hämochromatose
	M.Wilson
	Alpha1-Antitrypsinmangel
	Galaktosämie, Tyrosinämie
	Mukoviszidose
Vaskulär	NASH
	Budd-Chiari
	Rechtsherzinsuffizienz
	Perikarditis constrictiva
Autoimmun	M.Osler
	Autoimmunhepatitis
	PBC
	PSC
	Sprue
Kryptogen	

Table 1: Einteilung und Ursachen der Leberzirrhose

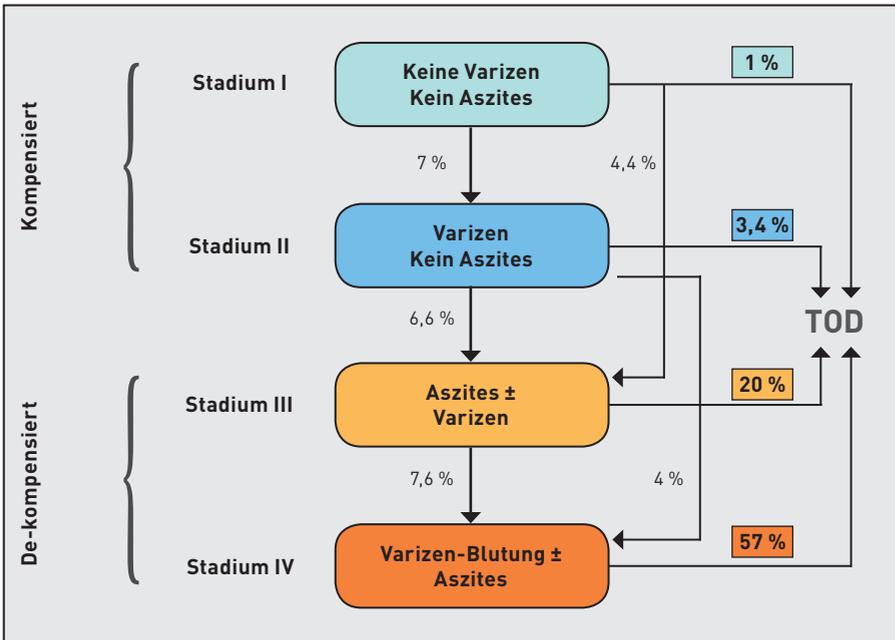


Abbildung 1: Klinische Stadien der Leberzirrhose und Prognose

6.3.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Durch die systematische Literaturrecherche konnten nur zwei Studien identifiziert werden, die Informationen zur Epidemiologie der Leberzirrhose darstellen.

Göbel et al. [10] analysieren retrospektiv die Prävalenz von Leberfibrose und -zirrhose bei 253 Patienten mit chronischer Hepatitis B, die sich zwischen 1990 und 2009 einer Leberbiopsie im Klinikum Düsseldorf unterzogen haben. Insgesamt konnte bei 5 % der eingeschlossenen Patienten unter 40 Jahren und bei 37 % über 40 Jahren eine Leberzirrhose diagnostiziert werden. Bei Patienten über 40 Jahre korreliert eine erhöhte Gamma-Glutamyltransferase mit einer höheren Prävalenz der Leberfibrose oder -zirrhose als bei Patienten unter 40 Jahre. 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. [11] einen Überblick über Ätiologie, klinischen Verlauf und Therapie von Patienten mit Leberzirrhose. Zwischen Juni 2012 und Februar 2014 wurden alle Patienten eingeschlossen (n=236), die aufgrund einer Leberzirrhose in der Hochschulambulanz der Universitätsklinik in Mainz behandelt wurden. Im Durchschnitt waren mehrere Auslöser für das Auftreten einer Leberzirrhose verantwortlich. In 52,5 % der Fälle wurde Alkohol als Ursache festgestellt, gefolgt von den Folgen einer Hepatitis C (28,8 %) oder Hepatitis B Virusinfektion (16,5 %). Die Fettleber und die autoimmune Hepatitis sind lediglich in jeweils 5,5 % der Fälle für eine Zirrhose verantwortlich. Zwar berechnen die Autoren der Studie keine Inzidenz oder Prävalenz der Leberzirrhose, allerdings gibt die Studie einen guten Überblick über die Ätiologie der Erkrankungen.

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. An der nichtalkoholischen Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD: K74) wurden im Jahre 2015 insgesamt 22.917 Fälle stationär behandelt [12]. Dies entspricht 27 Fälle / 100.000 Einwohner. Seit dem Jahr 2000 schwankt die Zahl der stationären Fälle regelmäßig zwischen 25.296 Fällen (in 2002) und 19.210 Fällen (Jahr 2009), sodass kein klarer Entwicklungstrend zu sehen ist. Zusätzlich sind weitere 33.200 stationäre Fälle aufgrund einer alkoholischen Fibrose und Sklerose der Leber und alkoholischen Leberzirrhose (ICD: K70.2 und K70.3) im Jahr 2014 angefallen. Mehr als 71 % der stationären Fälle aufgrund einer alkoholischen Leberzirrhose betrafen Männer. Bei der nichtalkoholischen Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD: K74) war die Geschlechterverteilung ungefähr gleich. Insgesamt nahmen die Fälle mit Leberzirrhose (ICD: K74 Fibrose und Zirrhose der Leber und K70.3 Alkoholische Leberzirrhose) einen Anteil von 91 % an allen stationären Fällen, die durch chronische Leberkrankheiten (ICD: K70 Alkoholische Leberkrankheit, K73-K74 Chronische Hepatitis, anderenorts nicht klassifiziert und Fibrose und Zirrhose der Leber) verursacht werden, ein.

Zusammenfassend zeigt die systematische Literaturrecherche einen hohen Bedarf an Studien zur Inzidenz der Leberzirrhose. Aufgrund des Krankheitsverlaufes kann davon ausgegangen werden, dass die meisten Fälle mindestens einmal stationär aufgenommen werden, sodass die Daten des Statistischen Bundesamtes einen guten Überblick über die große Bedeutung dieser Erkrankung für den stationären Bereich geben. Allerdings werden in dieser Statistik Patienten auch mehrmals gelistet, wenn sie mehrere Krankenhausaufenthalte hatten. Folglich kann diese Statistik nicht mit einer Inzidenz gleichgesetzt werden.

Zwar lässt sich auf Basis der eingeschlossenen epidemiologischen Studien keine Entwick-

lung der Leberzirrhose abschätzen, allerdings kann zukünftig mit einem Anstieg gerechnet werden, da die Risikofaktoren einer Leberzirrhose zunehmen. Aufgrund einer stärkeren Verbreitung des metabolischen Syndroms entstehen mehr Fälle einer Fettlebererkrankung (NAFLD, NASH), die wiederum ursächlich für die Entstehung einer Leberzirrhose sein können. So zeigte eine US Studie, dass 39% der neu identifizierten chronischen Lebererkrankungen eine NASH oder NAFLD aufweisen [13].

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit

Insgesamt starben im Jahr 2014 12.974 Personen an einer Fibrose und Zirrhose der Leber (inkl. alkoholische Leberzirrhose, ICD: K74, K70.3), wobei die Werte für die alkoholische Fibrose und Sklerose der Leber (ICD: K70.2) fehlen [14] (siehe Tabelle 2). Dies entspricht einem Anteil von 95,91 % an allen Sterbefällen der chronischen Leberkrankheiten (ICD: K70 Alkoholische Leberkrankheit, K73-K74 Chronische Hepatitis, anderenorts nicht klassifiziert und Fibrose und Zirrhose der Leber). Die Entwicklung über die vergangenen Jahre zeigt einen deutlichen Rückgang der Sterbefälle zwischen 1998 und 2014 um 22 %. Die Anzahl der Sterbefälle nimmt mit dem Alter zu. Die meisten Sterbefälle sind zwischen 75 und 80 Jahren dokumentiert.

Im Gegensatz zu der hohen Anzahl an Sterbefällen ist die Anzahl an Arbeitsunfähigkeitsfällen verhältnismäßig gering (Einschränkend muss gesagt werden, dass die ICD 70 auch die alkoholische Fettleber enthält) [15]. Im Jahr 2014 wurden 2.952 (ICD: K74 Fibrose und Zirrhose der Leber) und 1.995 (ICD: K70 Alkoholische Leberkrankheit) Arbeitsunfähigkeitsfälle gemeldet. Ungefähr die Hälfte alle 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 42,95 (ICD: K74 Fibrose und Zirrhose der Leber) und 36,99 (ICD: K70 Alkoholische Leberkrankheit) Tagen im Durchschnitt einen sehr langen Zeitraum von Arbeitsunfähigkeit nach sich ziehen. In den vergangenen drei Jahren lässt sich zudem ein leichter abnehmender Trend der Anzahl an Arbeitsunfähigkeitsfällen von insgesamt 6.382 Fällen (ICD: K74 Fibrose und Zirrhose der Leber und K70 Alkoholische Leberkrankheit) in 2012 auf 4.947 Fällen im Jahr 2014 erkennen. Allerdings zeigt die Entwicklung auch, dass die durchschnittliche Anzahl an Tagen je Fall zugenommen hat.

Neben den Arbeitsunfähigkeitstagen haben aus gesellschaftlicher Perspektive auch die Anzahl der Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit eine große Bedeutung. Im Jahr 2014 sind insgesamt 803 Personen aufgrund einer alkoholischen Leberkrankheit (ICD: K70) und 386 aufgrund einer nichtalkoholischen Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD: K74) vorzeitig in Rente gegangen [16]. Das durchschnittliche Zugangsalter bei Renteneintritt betrug 53,17 (m) und 52,80 (w) Jahre bei der alkoholischen Leberkrankheit (K70) und 52,55 (m) und 52,63 (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

Aufgrund der hohen Anzahl an stationären Fällen ist eine Betrachtung der Krankheitskosten im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose wichtig. Eine Studie konnte anhand der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden. Hahn et al. [17] ermitteln die Kosten der stationären Behandlung der dekompensierten Leberzirrhose und vergleichen diese Kosten mit den Erlösen aus der zugehörigen DRG. Die Studie gliedert sich in eine retrospektive Erhebung aus dem Jahr 2006 und eine prospektive Erhebung aus dem Jahr 2008. Eingeschlossen wurden alle Probanden mit einer dekompensierten Leberzirrhose, die in der Universitätsklinik in Greifswald behandelt wur-

den. Der Ressourcenverbrauch in der Klinik wurde anhand eines Studienheftes dokumentiert und ausgewertet. Anschließend wurden Arzneimittelkosten anhand eines idealen Behandlungspfades ermittelt. Insgesamt wurden retrospektiv 64 Patientendaten und prospektiv 102 Patienten in der Analyse eingeschlossen. Alle Patienten wurden hinsichtlich des Schweregrades in verschiedenen Child Scores eingeteilt. Die Ergebnisse zeigen einen Anstieg der Arzneimittelkosten mit zunehmendem Schweregrad. Im leichtesten Child Status A betragen 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 steigt der Anteil von Child A mit 12,9 % auf 41,37 % in Child C an.

Hahn et al. [17] ermitteln im Rahmen ihrer Studie hauptsächlich die Kosten der Arzneimittelversorgung und vernachlässigten die Berücksichtigung der Personal- und Sachkosten, sodass diese Studie keinen vollständigen Überblick über die Kosten aus Perspektive des Krankenhauses gibt. Auch die Daten der Krankheitskostenberechnung [18] vom Statistischen Bundesamt können nicht genutzt werden, da diese nur aggregierte Kosten für die ICD K70 bis K77 (Krankheiten der Leber) darstellt. Eine Differenzierung der Kosten nach z.B. ICD: K70 (Alkoholische Leberkrankheit) Leberzirrhose ist folglich nicht möglich.

ICD	K74
Behandlungsfälle Krankenhaus	22.176
Krankenhausverweildauer	9,6 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	213.823
Sterbefälle	5.934
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	211*
Zahl der Betroffenen in Deutschland	-
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	2.952
Arbeitsunfähigkeitstage	126.797
Fälle stationäre Rehabilitation	421
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	386
Durchschnittliches Berentungsalter	52,55 Jahre (m) 53,63 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014), restliche Daten von Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014).	
*Daten basieren auf der Analyse von Sand et al. (2009) aus Finnland [19]	

Tabelle 2: Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD K74)

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;44:217-231
2. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96
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;144:1426-37
4. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008;28:3-25
5. Gerbes AL, Gulberg V, Sauerbruch T et al. S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011;49:749-779
6. Wiest R, Gerbes AL. Leberzirrhose und Komplikationen. In: Andus T, Messmann H, Hrsg. *Klinische Gastroenterologie. Das Buch für Fort- und Weiterbildung; plus DVD mit über 1400 Befunden; 312 Tabellen.* Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2012:610-630
7. Salerno F, Gerbes AL, Gines P, Wong F, Arroyo V. Definition, diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the International Club of Ascites. *Gut* 2007;56:1310-8.
8. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-547
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;64:531-537
10. Gobel 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. *Journal of medical virology* 2011;83:968-973
11. Sivanathan V, Kittner J. M., Sprinzl M. F. et al. Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2014;139:1758-1762
12. Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. <https://www.destatis.de>
13. 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;41:372-379
14. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. <http://www.destatis.de>
15. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen: Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de
16. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. <http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de>
17. 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;51:278-286
18. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland: Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. www.gbe-bund.de
19. 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 Alcohol* 2009;44:321-325

6.4. Lebertransplantation

6.4.1. 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 potentiellen 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 6.3.1.). Aber auch Zirrhose-unabhängige Erwägungen spielen eine Rolle für die Indikationsstellung. Im Falle des hepatozellulären Karzinoms ist die Lebertransplantation das mit Abstand 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 8.3.1.). Beim akuten Leberversagen, das 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 Defektes, 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 Rezidivrate 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 Leistung 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 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 Gesundheitszustandes 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 zu Rezidivrate 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 konsekutiver 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 differentialtherapeutischen Strategien, die sich aus den Grunderkrankungen und den transplantationspezifischen Komplikationen ergeben können und ein weites Spektrum gastroenterologisch-hepatologischer Kernkompetenz umfassen (Abbildung 1). 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 Dringlichkeit-basierter Allokation hat die Schwere der Lebererkrankungen vor Lebertransplantation zugenommen [9]. Dies zeigt sich in einer deutlichen Zunahme des stationären Behandlungsaufwandes und der Krankheitskosten mit steigendem MELD-Wert [10], 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 der Mangel an Spenderorganen. Die Option der Lebertransplantation ist damit eine „rationierte“ Therapieform. Von 2010 bis 2016 hat

die Zahl gespendeter Organe um rund ein Drittel abgenommen, im ersten Halbjahr 2016 wurden 364 Lebern gespendet, was in keinem Verhältnis zum Bedarf an Transplantationen vor dem Hintergrund der Prävalenz fortgeschrittener Lebererkrankungen steht (www.dso.de). 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.

- 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 [10]. Dies gilt auch für die verpflichtende lebenslange Nachsorge dieser Patienten in den Spezialambulanzen der Zentren.

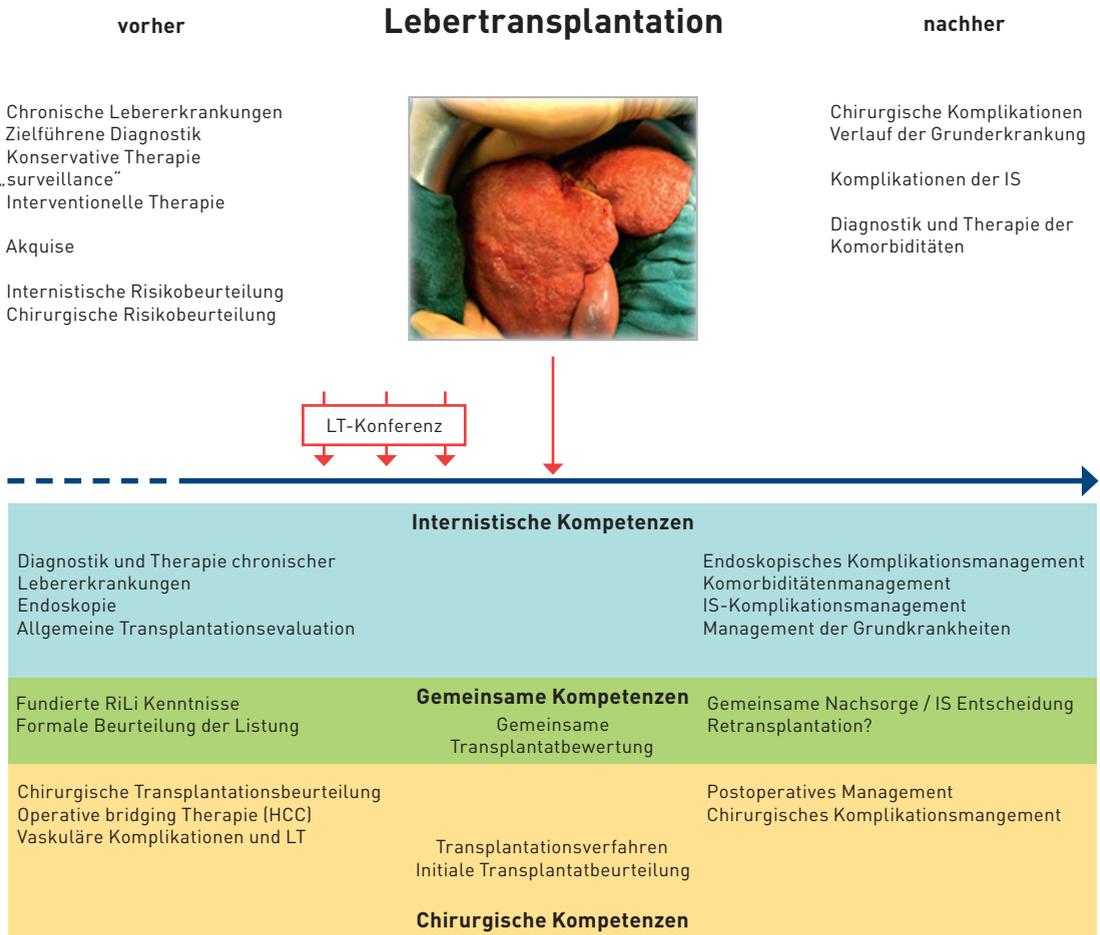


Abbildung 1: Kernkompetenzen bei der Lebertransplantation

6.4.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, 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 Spender-Meldesystem 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 23 % nach der Niere (46 %) das zweithäufigste Organ, das transplantiert wird [11]. Im Jahr 2015 konnten insgesamt 717 Lebertransplantationen durchgeführt werden (siehe Abbildung 2). Zusätzlich erfolgten im Jahr 2015 48 Leberlebenspenden. Organkombinationen wurden kaum transplantiert. Nur in jeweils vier Fällen erfolgte eine Lebertransplantation in Kombination mit einer Lungen- oder Pankreastransplantation. In sechs Fällen wurde die Leber gemeinsam mit einer Niere transplantiert.

Wie der Abbildung 2 entnommen werden kann, zeigt sich ein abnehmender Trend der Anzahl an Lebertransplantationen zwischen 2011 und 2015 um 29,29 %. Dieser Rückgang wird auf den Transplantationskandal im Jahr 2012 zurückgeführt [12], der zu einer deutlich reduzierten Spenderbereitschaft geführt hat. Die geringe Spenderbereitschaft wird auch durch den Vergleich der Transplantationszahlen zwischen den verschiedenen Eurotransplant Mitgliedsstaaten deutlich. Deutschland hat im Verhältnis zur Einwohnerzahl die drittniedrigste Transplantationsrate (10,4 pro 1 Mio. Einwohner). Kroatien ist mit einem Anteil von 32,9 pro 1 Mio. Einwohner der Mitgliedsstaat mit den meisten Transplantationen [13].

Knapp die Hälfte aller Transplantationen in Deutschland findet im Erwachsenenalter zwischen 16 und 55 Jahren (48 %) statt [14].

Die Hauptindikationen für eine Lebertransplantation waren im Jahr 2015 die Fibrose und Zirrhose der Leber (n=349) sowie die alkoholische Leberkrankheit insgesamt (n=302) und die bösartigen Neubildung der Leber und intrahepatischen Gallengänge (siehe Abbildung 3) [15]. Das durchschnittliche Überleben der Patienten nach Lebertransplantation nach einem Jahr liegt bei 80,20 % (drei Jahre = 71,03 %) [16]. Dabei kann im Vergleich zu den letzten Jahren keine große Veränderung identifiziert werden. Deutschlandweit führten 24 Zentren insgesamt 717 Lebertransplantationen durch. Mit 106 Transplantationen im Jahr 2015 hat Essen die meisten Transplantationen durchgeführt, gefolgt von Heidelberg (87), Hannover (74), Hamburg (74) und der Charité in Berlin (73) (Abbildung 4) [17].

Der Anzahl der durchgeführten Transplantationen stehen mehr Patienten gegenüber, die auf eine neue Spenderleber warten (siehe Abbildung 5) [18]. Zwar sinkt die Zahl der Patienten, die auf der Warteliste für eine Leber stehen, aber immer noch 71 % der Patienten, die eine Spenderleber benötigen, erhalten keine Spenderleber im gleichen Jahr.

Kosten

Für Deutschland liegen zwei Studien vor, die die Kosten von Patienten mit Lebertransplantationen berechnen.

Kraus et al. ermitteln die stationären Behandlungskosten für Patienten mit einer Lebertransplantation [19]. Die Analyse basiert auf 38 Patienten mit einer Lebertransplantation in Heidelberg im Jahr 2005. Dabei wurden die Kosten für den Zeitraum zwischen Einweisung und Entlassung berechnet. Die Kosten wurden für die Bereiche der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, Personal, Arzneimittel und sonstige Materialien analysiert. Zudem wurde ein Betrag für infrastrukturelle Kosten einkalkuliert. Insgesamt konnten durchschnittliche Kosten für die Lebertransplantation in Höhe von 49.000 € berechnet werden. Allerdings war die Spann-

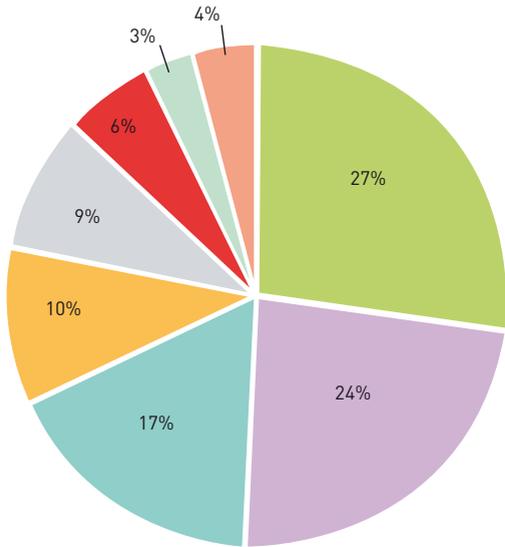
weite der Kosten mit 18.000 € bis 189.000 € pro Fall sehr groß. Die Kosten für Personal nehmen mit 42 % den größten Anteil, gefolgt von Kosten für Arzneimittel (24,9 %) und Kosten für Material (15,8 %), ein.

Neben Kraus 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 des MELD Scores führte zu einer Verkürzung der Wartezeit, aber aufgrund des Dringlichkeitskriteriums zu einer erhöhten Komplikationsrate nach der Operation. Alle anfallenden Kosten wie die für Arzneimittel, Infrastruktur (z.B. Operationssaal), aber auch weitere medizinische Kosten wurden ermittelt. Die Autoren berechneten Kosten für die Gruppe vor der Einführung des MELD Scores von durchschnittlich 48.646 €. Im Vergleich dazu stiegen die Kosten nach der Einführung des MELD Scores auf 60.299 € 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 aus anderen Versorgungsbereichen, wie der ambulanten Versorgung und Kosten durch den Produktivitätsverlust, Berücksichtigung finden. Auch Folgekosten, die z.B. durch Komplikationen oder bei Abstoßung des Organs entstehen, wurden nicht berücksichtigt.



Abbildung 2: Erhaltene Lebertransplantation in Deutschland nach Geschlecht (eigene Darstellung in Anlehnung an Eurotransplant [1])



- K74 - Fibrose und Zirrhose der Leber
- K70 - Alkoholische Leberkrankheit
- C22 - Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
- K72 - Leberversagen, andernorts nicht klassifiziert
- K83 - Sonstige Krankheiten der Gallenwegen
- Q44 - Angeborene Fehlbildungen der Gallenblase, der Gallengänge und der Leber
- K76 - Sonstige Krankheiten der Leber
- Sonstige Erkrankungen (E88, E83 I82)

Abbildung 3: Indikationen für eine Lebertransplantation (eigene Darstellung in Anlehnung an Deutsche Stiftung Organtransplantation [5])

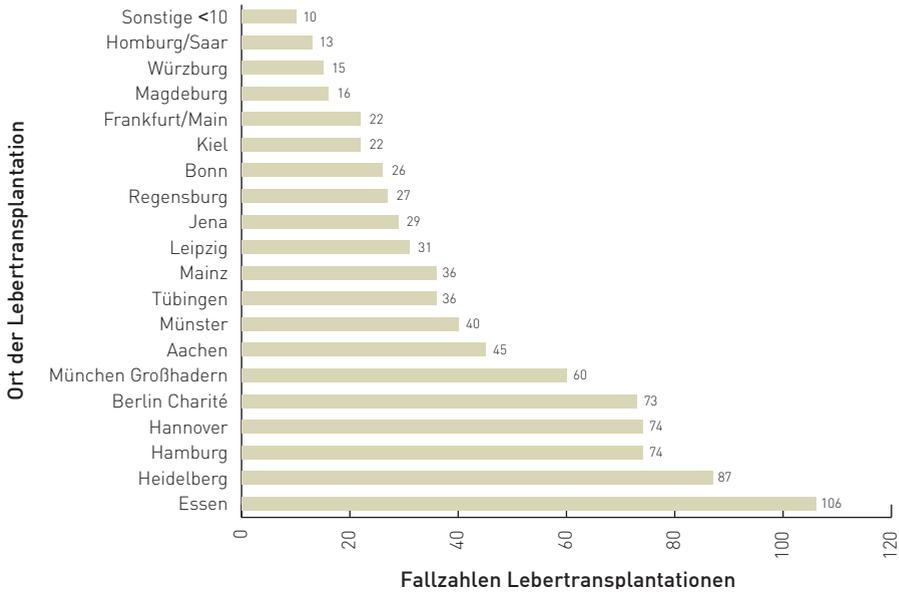


Abbildung 4: Ort der Lebertransplantation (eigene Darstellung in Anlehnung an Eurotransplant [6])

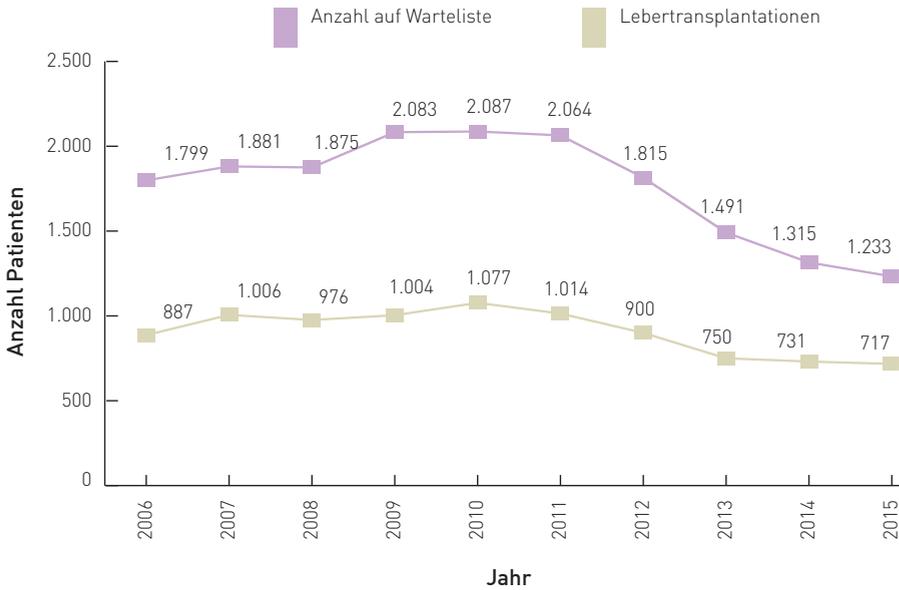


Abbildung 5: Vergleich zwischen Anzahl Patienten auf Warteliste und Lebertransplantationen in Deutschland (eigene Darstellung in Anlehnung an Eurotransplant 2016 [7])

Literatur

1. Strassburg CP. Indikationsstellung und Indikationen für eine Lebertransplantation. *Chirurg* 2013;84:363-371
2. Strassburg CP. HCC-Associated Liver Transplantation - Where Are the Limits and What Are the New Regulations? *Visc Med* 2016;32:263-271
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;54:665-684
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;47:254-6
6. Herzer K, Strassburg CP, Braun F et al. Selection and use of immunosuppressive therapies after liver transplantation: current German practice. *Clin Transplant* 2016;30:487-501
7. Gottlieb J, Gwinner W, Strassburg CP. Allokationssysteme in der Transplantationsmedizin: Vor- und Nachteile. *Internist (Berl)* 2016;57:15-24
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;22:42-52
9. Weismuller 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;24:91-99
10. Bruns H, Hillebrand N, Schneider T et al. Lab-MELD-based organ allocation increases total costs of liver transplantation: a single-center experience. *Clin Transplant* 2011;25:E558-65
11. Eurotransplant. Organs transplanted in Germany, by year, by donor type, by organ. statistics.eurotransplant.org. Zugegriffen: 25. Juli 2016
12. Böcken J, Braun B, Repschläger U. Gesundheitsmonitor 2013. Bürgerorientierung im Gesundheitswesen. Gütersloh: Verlag Bertelsmann Stiftung; 2013
13. Eurotransplant. Liver transplants per million population, by year, by country, by donor type. statistics.eurotransplant.org. Zugegriffen: 25. Juli 2016
14. Eurotransplant. Deceased liver donors used in Germany, by year, by characteristic. Zugegriffen: 25. Juli 2016
15. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Lebertransplantation. <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/lebertransplantation.html>. Zugegriffen: 25. Juli 2016
16. AQUA- Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Qualitätsreport 2014. www.sgq.de
17. Eurotransplant. Annual Report 2015. www.eurotransplant.org
18. Eurotransplant. Active liver waiting list (at year-end) in Germany, by year, by organ combination. statistics.eurotransplant.org. Zugegriffen: 25. Juli 2016
19. Kraus TW, Mieth M, Schneider T et al. Cost distribution of orthotopic liver transplantation: single-center analysis under DRG-based reimbursement. *Transplantation* 2005; 80 (1 Suppl): S97-S100

6.5. Steinerkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege

6.5.1. 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 endoskopischem Ultraschall (oder alternativ einer Kernspintomographie) nachgewiesen werden [5].

Bei hochgradigem Verdacht auf Gallengangsteine ist regelhaft 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 h 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 Gallengang-Sanierung sollte eine steinhaltige Gallenblase möglichst innerhalb desselben Krankenhausaufenthaltes 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 Gallengangentzündungen.

6.5.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten sieben Studien zu den epidemiologischen Parametern der Gallensteinerkrankung identifiziert werden (siehe Tabelle 1: Studien zur Inzidenz und Prävalenz der Gallensteinerkrankungen). Alle Studien stellen Ergebnisse zur Prävalenz dar. Der Großteil der Studien ermittelte die Prävalenz von Erwachsenen [7–9]. Zwei weitere Studien ermittelten die Prävalenz von Kindern und Erwachsenen [10,11] und zwei andere ausschließlich die Prävalenz von Kindern bzw. Neugeborenen [12,13]. Die Prävalenz in den Studien für die erwachsene Bevölkerung auf Basis sonographischer Diagnostik liegt zwischen 3,9 % [7] und 10,1 % [8].

Die Ermittlungen von Völzke et al. basieren auf dem größten Kollektiv von insgesamt 4.202 Personen in Vorpommern [8]. Die Gesamtprävalenz liegt bei den Erwachsenen bei 21,2 %. Die höchste Gallensteinprävalenz wird in dieser Studie in der Gruppe der Frauen zwischen 70 und 79 Jahren ermittelt, von denen sich 57,1 % in der Vergangenheit eine Cholezystektomie unterzogen hatten oder aktuell unter Gallensteinen litten. Dabei wird anhand von Regressionsanalysen aufgezeigt, dass Personen mit einer Cholezystektomie älter, häufiger Frauen und Raucher sind als Personen ohne Cholezystektomie. Der höhere Anteil der Cholezystektomien bei Frauen wird auch durch die Ergebnisse von Timmer et al. [11] bestätigt. Diese Studie zeigte, dass sich die Prävalenz der Cholezystektomie zwischen 1985 und 1994 bei Frauen verdreifacht hat. Walcher et al. [9] ermitteln eine Gallensteinprävalenz von 8 %. Im Rahmen von Regressionsanalysen zeigen die Autoren, dass die Prävalenz mit dem Alter, weiblichen Geschlecht, Übergewicht und einer positiven familiären Vorgeschichte steigt.

Neben den Analysen zu den Risikofaktoren im Bereich der Ernährung, Geschlecht und Alter analysieren Völzke et al. den Einfluss verschiedener Komorbiditäten [8]. Personen mit Gallensteinen leiden häufiger unter Diabetes, Fettleber und haben höhere Cholesterinwerte als Personen ohne Gallensteine.

Bei Kindern und Jugendlichen konnte lediglich eine geringe Gallenblasensteinprävalenz von 1 % ermittelt werden [12]. Hier basiert die Diagnose auf sonographischen Untersuchungen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studien hinsichtlich der Diagnosestellung vergleichbar sind. Allerdings sind die Ergebnisse der Studien aufgrund des Studiensettings meist regional begrenzt. 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 hinterfragt werden muss. Eine Prävalenzauswertung auf Basis von Routinedaten 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 Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Im Jahr 2014 starben an Gallensteinen (ICD: K80 Cholelithiasis) insgesamt 763 Personen [14] (siehe Tabelle 2). Zusätzlich starben 897 Patienten an einer Gallenblasenentzündung (ICD: K81 Cholezystitis). Gemessen an der Bevölkerung entsprach dies einem Anteil von 0,9 (ICD: K80 Cholelithiasis) bzw. 1,1 Fällen / 100.000 Einwohner (ICD: K81 Cholezystitis). Insgesamt nehmen die Sterbefälle an Cholezystitis und Cholelithiasis einen Anteil von 39,89 % aller Sterbefälle im Bereich der Krankheiten der Gallenblase, der Gallenwege und des Pankreas (ICD: K80-K87) ein. Während mit 484 Todesfällen mit Cholelithiasis

mehr Frauen als Männer (279 Fälle) verstarben, ist die Geschlechterverteilung bei der Cholezystitis gleichverteilt. Im Vergleich zum Jahr 1999 ist die Anzahl der Todesfälle im Jahr 2014 kontinuierlich um insgesamt 24 % bei der Cholelithiasis (ICD: K80) angestiegen. Bei der Cholezystitis (ICD: K81) ist der Anstieg mit ca. 50 % anteilig noch höher.

Bei den Arbeitsunfähigkeitsfällen wird die hohe ökonomische Bedeutung der Cholelithiasis deutlich [15]. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 61.355 Arbeitsunfähigkeitsfälle mit durchschnittlich 15,67 Tagen je Fall gemeldet. Im Vergleich dazu sind 8.960 Fälle mit Cholezystitis (ICD:K81) dokumentiert worden. Dabei stieg die Anzahl an Arbeitsunfähigkeitsfällen zwischen 2011 und 2014 von 55.701 (ICD: K80 Cholelithiasis) auf 61.355 Fälle an, wobei sich auch hier die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit von 17,79 Tagen je Fall auf 15,67 Tagen je Fall reduziert hat. Die meisten Fälle wurden mit 68 % von den Frauen im Jahr 2014 verursacht.

Neben der hohen Bedeutung an Arbeitsunfähigkeit durch Steinerkrankungen der Gallenblase und Gallenwege ist die Bedeutung der Renten aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit gering. Lediglich vier (ICD: K80 Cholelithiasis) und fünf (ICD: K81 Cholezystitis) Fälle wegen verminderter Erwerbsfähigkeit wurden für das Jahr 2014 registriert [16].

Krankheitskosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte keine klassische Krankheitskostenanalyse für die Steinerkrankungen der Gallenblase und Gallenwege identifiziert werden.

Die ACDC Studie [6] von 2013 analysiert die Therapie der akuten Cholezystitis und vergleicht ein konservatives Vorgehen 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 operierten Patienten, bei denen der Aufenthalt im Durchschnitt 10 Tage beträgt. Dies führt zu deutlich niedrigeren Krankenhauskosten (2.919 € versus 4.262 €).

Neben dieser Studie gibt das statistische Bundesamt nur einen Überblick über die Krankheitskosten für die ICD: K80-K87 (Krankheiten der Gallenblase, der Gallenwege und des Pankreas). Insgesamt entstanden im Jahr 2008 für die Erkrankungen der Gallenblase, der Gallenwege und des Pankreas Kosten in Höhe von 1.8 Mrd. €. Bei der Differenzierung der Kosten nach den Leistungsbereichen (Abbildung 1) 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.

Insgesamt zeigt die systematische Literaturrecherche, dass hoher Forschungsbedarf an gesundheitsökonomischen Studien vorliegt, da derzeit keine Krankheitskostenanalyse in Deutschland existiert. Die Daten des Statistischen Bundesamtes lassen Hinweise auf die hohe gesundheitsökonomische Bedeutung der Steinerkrankungen der Gallenwege und Gallenblase zu. Allerdings weisen diese Ergebnisse aufgrund des Erhebungsjahres 2008 eine geringe Aktualität auf und beinhalten auch weitere Erkrankungsbereiche z.B. des Pankreas.

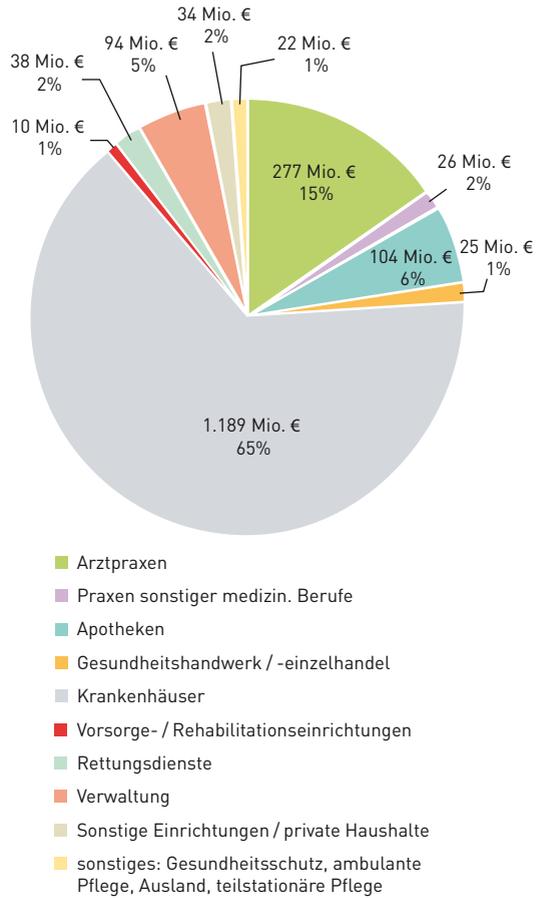


Abbildung 1: Krankheitskosten in Mio. € und % für ICD: K80-K87 im Jahr 2008 (eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt [12])

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Walcher et al. (2010) [9]	N=2.445, 18-65 Jahre	Leutkirchen	EMIL Studie (seroprevalence study for Echinococcus multilocularis); kein Zeitraum angegeben	Befragung und Ultraschalluntersuchung	Gesamte Prävalenz= 8%; Prävalenz Gallensteine (Ultraschall)= 4,1%; Gallenblasentfernung= 0,1%; Gallensteinentfernung= 3,9%	Anzahl Zigaretten, Alkoholkonsum, weitere Ernährungssaspekte
Kratzer et al. (2010) [12]	n=307 Kinder und Jugendliche, 12-18 Jahre	bundesweit	prospektiv, Jahr nicht angegeben	Fragebogen, sonographisch, Blutuntersuchung	Prävalenz Gallenblasensteine=1%	Eigenschaften der identifizierten Personen
Völzke et al. (2005) [8]	n=4.202, 20-79 Jahre	Vorpommern	Querschnittsanalyse SHIP; Zeitraum nicht angegeben	Selbstauskunft und/oder sonographische Untersuchung	Prävalenz vergangener Cholezystektomie=11,1%; Prävalenz sonographischer Gallensteine= 10,1%	Alter, Geschlecht, weitere soziodemographische Eigenschaften, klinische Eigenschaften, Analyse verschiedener Risikofaktoren
Timmer et al. (2000) [11]	n=1.074, 15-69 Jahre	Hamburg, Bremen, Essen und Saarland	Bevölkerungsbasierte Querschnittsbefragung; Vergleich von Multizentrischer Fallgruppe und Kontrollgruppe; 1995-1997	Selbstauskunft der Befragten	alterstandardisierte Gallensteinprävalenz (35- 69 Jahre)= 4,2% (m); 14,5% (w) Cholezystektomien: Verdreifachung bei Frauen 1985-1994 im Vergleich zu 1975-1984 (Tendenz bei den Gallensteinindiosen abnehmend)	Risikofaktoren für Cholelithiasis
Kratzer et al. (1998) [7]	n=1.116 Blutspender; 18-65 Jahre	Ulm	prospektive Studie zwischen April 1994 und Februar 1995	Fragebogen, Untersuchung, inkl. Ultraschall	Prävalenz Gallensteine aktuell=3,9%; Prävalenz Cholezystektomie:=1,9%; ehemalige oder aktuelle Gallensteine=6%	Geschlecht, Alter, Familienhistorie, BMI
Wendtland-Born et al. (1997) [13]	n=3.500 Neugeborene	n.a.	Querschnittsuntersuchung im Zeitraum zwischen der Geburt und 4 Tage nach der Geburt; 1993-1995	Untersuchung der Gallenblase Curved-Array-Schallkopf	Prävalenz Gallenblase bzw. Gallenblasensludge= 0,5%	keine
Nurnberg et al. (1989) [10]	n=1.616, 12-63 Jahre	Neuruppin	Querschnittserhebung; 1986-1988	Sonographie der Gallenwege; Selbstauskunft zu Cholezystektomie	Prävalenz der Gallensteine (Selbstauskunft und Test)= 19,6%; 11,7% Männer; 24,6% Frauen	Alter, Geschlecht, Familienanamnese

Tabelle 1: Studien zur Inzidenz und Prävalenz der Gallensteinerkrankungen

ICD Code	K80	K81
Behandlungsfälle Krankenhaus	227.575	17.059
Krankenhausverweildauer	6,1 Tage	8,0 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	1.391.723	137.178
Sterbefälle	763	897
Prävalenz*	21,2% Erwachsene 1% Kinder	-
Zahl der Betroffenen (Prävalenz), hochgerechnet auf Deutschland*	13.223.583 (Erwachsene)	-
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	61.335	8.960
Arbeitsunfähigkeitstage	960.889	160.147
Fälle stationäre Rehabilitation	308	192
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	3	5
Durchschnittliches Berentungsalter	45,5 Jahre (m) 35,0 Jahre (w)	56 Jahre (m) 53,00 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014) , restliche Daten von Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014) * Daten basieren auf Völzke et al. (2005) – SHIP Studie		

Tabelle 2: Cholelithiasis (ICD K80), Cholezystitis (ICD K81)

Literatur

1. Lammert F, Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:423-433
2. Buch S, Schafmayer C, Völzke 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;39:995-999
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;45:971-1001
5. Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, van Erpecum K, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ, Portincasa P, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016;65:146-181
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;258:385-393
7. Walcher T, Haenle MM, Mason RA, Koenig W, Imhof A, Kratzer W. The effect of alcohol, tobacco and caffeine consumption and vegetarian diet on gallstone prevalence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1345-1351
8. Völzke 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
9. Kratzer W, Kachele V, Mason RA et al. Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (6):1285-1291
10. Timmer A, Ahrens W, Stegmaier C et al. Risk factors and surgery rates in gallstones. Results of a population-based study. *Med Klin (Munich)* 2000; 95 (12):672-677
11. Nürnberg D, Pannwitz H, Berndt H. Current knowledge of the epidemiology of gallstone disorders via ultrasonography. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1991; 85 (16):747-754
12. 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;48:683-687
13. Wendtland-Born A, Wiewrodt B, Bender SW, Weitzel D. Prevalence of gallstones in the neonatal period. *Ultraschall Med* 1997;18:80-83
14. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. <http://www.destatis.de>. Zugriffen: 20. Juli 2016
15. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugriffen: 20. Juli 2016
16. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. <http://www.deutscherentenversicherung-bund.de>. Zugriffen: 20. Juli 2016

6.6. Akute und chronische Pankreatitis

6.6.1. 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 Sepsis-ähnlichen Krankheitsbild, das auf einer Intensivstation behandelt werden muss und in deutschen Krankenhäusern jährlich etwa 1.400 Todesopfer fordert. Die akute Pankreatitis führt somit bei mehr als viermal so vielen Patienten zum Tode wie AIDS und fast zehnmals so häufig wie die Tuberkulose. 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].

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. Bei einer großen Zahl von Patienten (über 30%) wird trotz detaillierter Suche keine Ursache der Pankreatitis gefunden.

Klinisches Bild und 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 270.000 Krankenhausbehandlungen auf über 2.5 Mrd. US\$ geschätzt [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 ein 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 Computertomografie, Kernspintomografie, 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, HbA1c) 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 Verlustes 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 Endos-

kopie (Abbildung 1) oder eine offene Operation erfordern 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 weitaus größere Konsortien und Kohorten sowie Zugang zu modernen OMICS Techniken und ihre Finanzierung.
- Zwar hat es in den letzten 10 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.

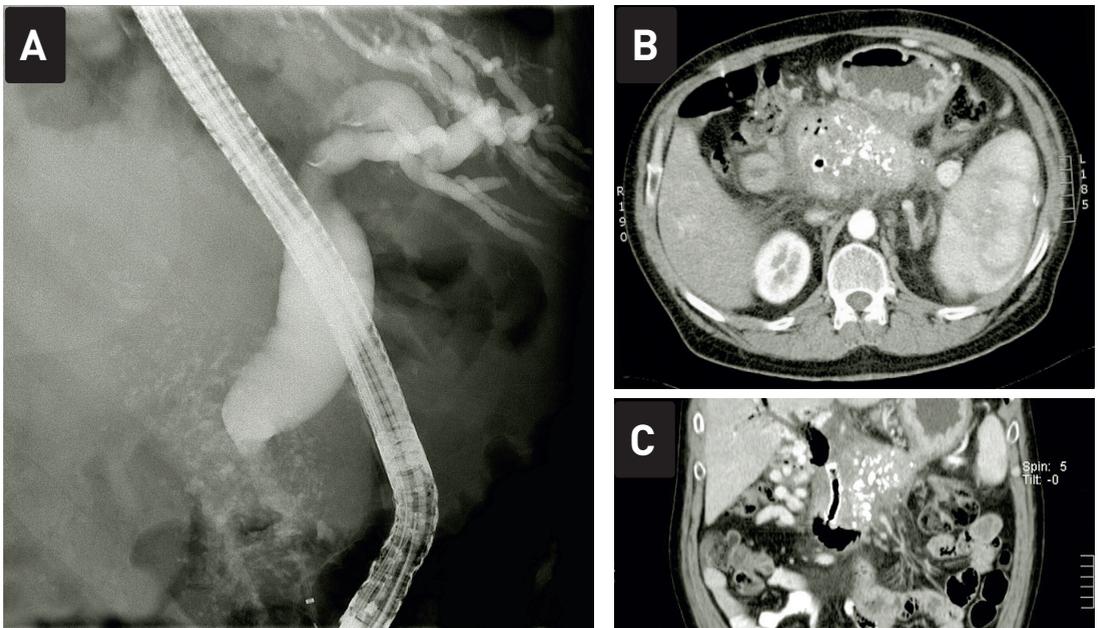


Abbildung 1: Patient mit chronischer Pankreatitis und Verkalkungen im Pankreaskopf, die zu einem Aufstau des Hauptgallenganges geführt haben (ERCP mit Kontrastmittel im Gallengang in Teil A). In Teil B und C ist die Computertomographie desselben Patienten dargestellt und zeigt deutlich die Metallgitterprothese, die zur Wiedereröffnung in den Gallengang eingelegt wurde

6.6.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Für die akute und chronische Pankreatitis konnten anhand der systematischen Literaturrecherche fünf Studien identifiziert werden, die Informationen zur Epidemiologie erheben. Die Studien wurden zwischen 2002 und 2011 veröffentlicht. Vier dieser Studien sind regional auf Lüneburg, Hamburg und Vorpommern begrenzt [13,12,11,6]. Lediglich eine Studie wurde bundesweit durchgeführt, wobei diese die Inzidenzerhebung auf Patienten mit Dialyse beschränkt hat [14].

Vier Studien [13,14,12,11] erheben die Inzidenz der akuten Pankreatitis, wovon eine zusätzlich die Inzidenz der chronischen Pankreatitis ermittelt [13]. Zudem berechnet eine Studie die selbstberichtete Prävalenz der chronischen Pankreatitis [6]. Die Informationen zur Methodik und den Ergebnissen der verschiedenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Völzke et al. [6] ermittelten als Einzige die Prävalenz der chronischen Pankreatitis auf Basis des SHIP (Study of Health in Pomerania) Datensatzes. Dabei basiert die Prävalenzermittlung auf Angaben der 6.267 befragten Personen. Nach Angaben der Probanden konnte eine selbstberichtete Prävalenz der chronischen Pankreatitis von 0,7 % ermittelt werden, was auf die Bundesrepublik hochgerechnet eine Zahl von 574.000 von einer Pankreatitis Betroffener ergibt. Zusätzlich wurde anhand der Untersuchung des Blutes eine Prävalenz der erhöhten Serum Lipase von 3,4 % ermittelt. Die Konzentration der Pankreaslipase im Blut kann ein Marker für das Vorliegen einer Pancreaserkrankung sein. Bei differenzierter Betrachtung der Prävalenz zeigte sich, dass die Lipaseprävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt und ihren Höhepunkt zwischen 60 und 69 Jahren hat. Beim Geschlecht zeigen sich keine

signifikanten Unterschiede. 2,8 Mio. Bundesbürger haben somit eine erhöhte Serum Lipase, ohne dass die klinische Bedeutung dieser Beobachtung klar wäre.

Neben der Studie zur Prävalenz ermitteln Lankisch et al. [12] 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 / 100.000 Jahren bei den Männern und 10,2 / 100.000 Jahren bei den Frauen. Insgesamt konnten die Autoren kaum eine Veränderung der Inzidenz in den vergangenen 20 Jahren feststellen.

Lankisch et al. [14] analysieren zudem die Inzidenz der akuten Pankreatitis bei Patienten, die eine Dialyse erhalten hatten. Insgesamt wurden Informationen von 72.101 Patienten, die mindestens 6 Wochen dialysiert worden waren, eingeholt. Es zeigt sich eine Inzidenz von 75 Fällen / 100.000 Jahre.

Aufgrund der regional begrenzten Studienlage wird zusätzlich die Krankenhausfallzahl aufgrund einer chronischen und akuten Pankreatitis dargestellt (Tabelle 2). Bei der chronischen Pankreatitis ist seit dem Jahr 2005 ein leichter, aber kontinuierlicher Anstieg zu beobachten (Abbildung 2). So wurden im Jahr 2015 22 Fälle / 100.000 Einwohner mit einer chronischen Pankreatitis stationär aufgenommen. Ein ähnlicher Trend zeigt sich bei der akuten Pankreatitis, bei der 65 stationäre Fälle / 100.000 Einwohner im Jahr 2016 behandelt wurden (Abbildung 3).

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit

Im Jahr 2014 starben insgesamt 1.417 Personen an einer akuten Pankreatitis (ICD: K85) [15] (siehe Tabelle 2). 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 590 Todesfällen. Zudem zeigt sich, dass die Sterbera-

te bei den Männern zwischen 40 und 55 Jahren bis zu fünf Mal höher ist als bei den Frauen in der gleichen Altersklasse.

Im Gegensatz zur akuten Pankreatitis starben im Jahr 2014 238 Personen an einer chronischen Pankreatitis (ICD: K86.0 und K86.1) [15]. Damit sank die Anzahl der Sterbefälle von 450 im Jahr 2000 auf 238 Fälle im Jahr 2014. In Bezug auf die chronische Pankreatitis lässt sich keine altersabhängige Ausprägung der Sterberate feststellen.

Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund der akuten Pankreatitis ist von 2011 (347.661 Tage) bis 2014 (324.531 Tage) gering und stetig gesunken. Die Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund chronischer Pankreatitis weisen keine Veränderungen auf [16].

Die Anzahl der Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit bei der akuten Pankreatitis ist eher gering. Im Jahr 2014 konnten 69 Rentenfälle aufgrund einer akuten Pankreatitis (ICD: K85) identifiziert werden. Dahingegen verursachte die alkoholinduzierte chronische Pankreatitis (ICD: K86.0) und die sonstige chronische Pankreatitis (ICD: K86.1) insgesamt 220 Rentenfälle. Dabei lässt sich zwischen 2010 und 2014 ein leichter Rückgang beobachten. Diese Rentenfälle werden insbesondere von den Männern verursacht (81 % bei ICD: K86 chronische Pankreatitis; 76 % bei ICD: K85 akute Pankreatitis).

Krankheitskosten

Anhand der systematischen Literaturrecherche konnte nur eine Studie identifiziert werden, die Krankheitskosten im Zusammenhang mit der Pankreatitis ermittelt. Die Studie von Tittelbach-Helmrich et al. [17] analysierte allerdings ausschließlich Kosten in der Pankreaschirurgie und berücksichtigte neben Patienten mit chronischer Pankreatitis auch Patienten mit einem Pankreaskarzinom. 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 von den Verläufen zwischen 10.441 € und 33.217 €. Die Studie wird ausführlich im Kapitel der malignen Erkrankungen im Abschnitt für das Pankreaskarzinom erläutert (8.4.2).

Anhand der systematischen Literaturrecherche wird deutlich, dass die gesundheitsökonomische Evidenz zur akuten und chronischen Pankreatitis sehr gering ausfällt. Auch die Studie von Tittelbach-Helmrich et al. [17] sowie die Krankheitskostenberechnung vom Statistischen Bundesamt [18] stellen keine umfassende Analyse zu den Kosten der akuten und chronischen Pankreatitis dar.



Abbildung 2: Krankenhausfallzahl / 100.000 Einwohner der chronischen Pankreatitis (ICD: K86) im Krankenhaus zwischen 2000 und 2015

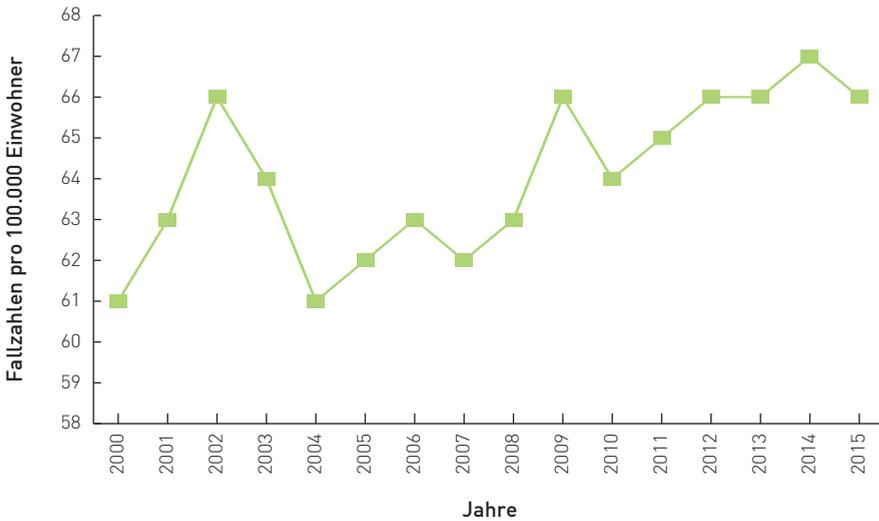


Abbildung 3: Krankenhausfallzahl / 100.000 Einwohner der akuten Pankreatitis (ICD: K85) im Krankenhaus zwischen 2000 und 2015

Autor	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Phillip et al. (2011) [11]	n=188 Patienten mit akuter Pankreatitis	27 Krankenhäuser rund um München	Multizentrische, prospektive Studie während des Oktoberfestes 2008; Kontrollgruppe vor und nach dem Oktoberfest	Klinische Diagnose (Arzt)	Inzidenz der akuten Pankreatitis (während Oktoberfest)= 42,8/100.000 Personenjahre	Eigenschaften der Patienten, Ursache, Schwere
Lankisch et al. (2009) [12]	n=608 Patienten mit einer ersten Attacke an akuter Pankreatitis; im Krankenhaus	Lüneburg	Prospektive Analyse aller Krankenhaufälle mit akuter Pankreatitis zwischen 1987 und 2006	Basiert auf klinischen Anzeichen, Symptomen, Enzymtests, Ultraschall, Kontrast CT	Altersstandardisierte Inzidenz akute Pankreatitis 16,0/100.000 Jahre (m); 10,2/100.000 Jahre (w)	Verschiedene Perioden, Schwere, Ursachen, Vergleich zu anderen EU Studien
Lankisch et al. (2008) [14]	n= 72.101 Patienten >6 Wochen Dialyse	Fast alle Dialysecenter in Deutschland QuaSi-Niere gGmbH	Querschnittserhebung im Jahr 2003	Befragung von Dialysezentren zur Angabe von Fällen mit Pankreatitis	Inzidenz akute Pankreatitis= 75/100.000 Jahre für Dialysepatienten	Geschlecht, Schweregrade, Form der Dialyse, Schweregrade der akuten Pankreatitis
Völzke et al. (2008) [6]	n=6.267, 20-79 Jahre	West Pommern	Querschnittsanalyse auf Basis des SHIP Datensatzes; hieraus wurde die MONICA Stichprobe gezogen; 1997-2001	Untersuchung des Blutes; Selbstauskunft der Patienten	Prävalenz steigender Serum Lipase= 3,4%; Prävalenz selbstberichtete chronische Pankreatitis=0,7 %	Vergleich zwischen Personen mit steigender Serum Lipase und keiner Steigerung
Lankisch et al. (2002) [13]	n=288 Patienten mit akuter Pankreatitis, n=74 chronische Pankreatitis, 90 Pankreas Krebs	Klinik in Lüneburg	Querschnittsanalyse aller Patienten, die in Klinik oder von Ärzten in der Region mit akuter oder chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom zwischen 1988-1995 behandelt wurden	Zeichen und Symptome, Enzymtest, Ultraschall, Teil auch in Kontrast CT	Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner/ pro Jahr: 19,7 akute Pankreatitis, 63,4 chronische Pankreatitis, 7,8 für Pankreas Karzinom	Alter, Ätiologie

Tabelle 1: Übersicht zu den Studien zur Inzidenz und Prävalenz der akuten und chronischen Pankreatitis

ICD	K85	K86
Behandlungsfälle Krankenhaus	55.279	18.313
Krankenhausverweildauer	10,1 Tage	7,6 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	559.138	138.307
Sterbefälle	1.417	335
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner	66	23
Zahl der Betroffenen (Prävalenz), hochgerechnet auf Deutschland*	574.000	-
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	7.585	2.699
Arbeitsunfähigkeitstage	160.321	45.691
Fälle stationäre Rehabilitation	747	974
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	69	220
Durchschnittliches Berentungsalter	52,30 (m) 48,50 (w)	50,95 (m) 50,48 (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014), restliche Daten von Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014) *Daten für akute und chronische Pankreatitis, Quelle SHIP-Studie		

Tabelle 2: Akute Pankreatitis (ICD K85); Chronische Pankreatitis (ICD K86)

Literatur

1. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol*; 50:1-49
2. Hernandez CA, Lerch MM. Sphincter stenosis and gallstone migration through the biliary tract. *Lancet* 1993; 341 (8857):1371-1373
3. Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P, Lerch MM, Mossner J. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001; 111 (8):622-626
4. Peery AF, Dellon ES, Lund J et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012;143:1179-87.e1-3
5. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; e1-15
6. Völzke H, Ludemann J, Mayerle J, Kraft M, John U, Lerch MM. Prevalence and determinants of increased serum lipase levels in a general population. *Pancreas*. 2008 Nov;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):416-428
8. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen J-E. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology* 2014;146:989-994
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):169-170
10. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001; 1 (5):405-415
11. Phillip V, Huber W, Hagemes F et al. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:995-1000.e3
12. 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;9:420-426
13. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined german population. *Pancreas* 2002;2:469-477
14. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1401-1405
15. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. <http://www.destatis.de>. Zugriffen: 20. Juli 2016
16. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugriffen: 20. Juli 2016
17. Tittelbach-Helmrich D, Abegg L, Wellner U, Makowiec F, Hopt UT, Keck T. Insurance costs in pancreatic surgery. Does the pecuniary aspect indicate formation of centers? *Chirurg* 2011;82:154-159
18. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. www.gbe-bund.de. Zugriffen: 28. Juli 2016

7. 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. Viele dieser Fälle nehmen einen sehr leichten Verlauf und werden im häuslichen Umfeld therapiert. Allerdings tritt 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 bedingte 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. Insbesondere die Zahl der durch *Clostridium difficile* bedingten Darm-Entzündungen, die typischerweise im Rahmen von oder nach einer Antibiotikatherapie auftreten, ist 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 gefürchtet. Anlass zur Sorge ist aber auch, dass insbesondere aus Indien vermehrt Antibiotikaresistente Salmonellen-Stämme nach Deutschland importiert werden. Während bei unkompliziertem Verlauf Diagnostik und spezifische Therapie nicht notwendig sind, muss deshalb bei schweren Infektionen auch eine Resistenztestung 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.

7.1. Clostridium difficile Infektionen

7.1.1. Medizinische Übersicht

Andreas Stallmach

Definition

Clostridium 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 physiologische Darmflora (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) von C. diff.. Diese Toxine induzieren durch Aktivierung zahlreicher Signalkaskaden eine starke destruktive Inflammation und Apoptose der Enterozyten im Darm. Risikofaktoren für die C. diff.-Infektion (CDI) sind somit eine gestörte intestinale Flora („Dysbiose“), insbesondere nach vorausgegangener 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 027, haben in der

Häufigkeit auch in Deutschland deutlich zugenommen. Die durch C. diff. verursachten Krankheitsbilder reichen von der unkomplizierten Diarrhö bis hin zum toxischen Megakolon mit letalen Verläufen [2].

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 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 Metronidazol indiziert. Schwere Verläufe werden mit Vancomycin oder – bei Risikofaktoren für ein Rezidiv – mit Fidaxomicin behandelt. 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, ist allerdings bisher noch kein standardisiertes etabliertes Verfahren [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. Ob diese Probleme mit der Einführung neuer Antibiotika wie Cadazolid, Ridinilazol und Surotomycin, Toxinbindern oder Toxin-Antikörpern gelöst werden können, 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 ist 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 *Clostridium difficile* Infektionen verbundenen Probleme lösen.

7.1.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Ines Aumann, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Inzidenz / Prävalenz

Die Inzidenz, die Rezidivhäufigkeit, aber auch die Mortalität der CDI haben in den letzten Dekaden deutlich zugenommen; so versterben in Deutschland pro Jahr nahezu genauso viele Menschen an einer CDI wie im Straßenverkehr [3] (siehe auch Abbildung 1).

Aufgrund der wechselnden Meldepflichtverordnungen und der länderspezifischen Meldeverfahren liegen derzeit allerdings keine verlässlichen bundesweiten Daten zur Inzidenz im Rahmen der IfSG Meldepflicht vor. Lediglich Informationen zu gehäuftem Auftreten („Ausbruch“) nosokomialer Infektionen mit *C. diff.* existieren. Erst im Mai 2016 ist die Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemiologische Lage (IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung – IfSGMeldAnpV) in Kraft getreten. Diese sieht unter anderem die Einführung der Meldepflicht für *C. diff.*-Infektionen (CDI) mit klinisch schwerem Verlauf vor. In 2015 wurden für Deutschland 47 Ausbrüche mit 299 Fällen verursacht durch *C. diff.* übermittelt – in 33 Fällen mit Todesfolge [7]. Darüber hinaus können die Zahlen der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes einen Anhaltspunkt über Häufigkeit und die Entwicklung der Inzidenz geben [8]. Demnach hat sich die Zahl der stationären Fälle mit einer *C. diff.* Haupt- oder Nebendiagnose zwischen 2005 und 2015 von ca. 46.000 auf 111.000 Fälle mehr als verdoppelt (siehe Tabelle 1, Abbildung 2).

Aufgrund der schlechten Datenlage wurden weitere relevante Publikationen für Deutschland identifiziert. Der Großteil der Studien umfasst die Ergebnisse regionaler Analysen, z.B. in Hessen [9, 10], Sachsen [11] oder einzelner Kliniken [12]. Zwei Studien stützen sich hingegen auf überregionale Daten [13, 14].

Gastmeier et al. [13] untersuchte die Inzidenz von Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) mithilfe der Daten von 34 Krankenhäusern, die im Rahmen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) gesammelt wurden. 2.856 CDAD Patienten unter insgesamt 652.971 Patienten wurden identifiziert. Die resultierende Inzidenz betrug 46,5 Fälle pro 10.000 Einweisungen, wovon lediglich 8,4 % als schwerwiegend eingestuft wurden. Darüber hinaus konnten fast drei Viertel aller Fälle als nosokomial klassifiziert werden.

Auch Bauer et al. [14] kamen zu ähnlichen Ergebnissen für Deutschland im Rahmen einer europäischen Erhebung zur Inzidenz von C. diff. in Krankenhäusern. Dazu nutzten sie Daten einer großangelegten Befragung unter Kliniken und Laboren von 34 europäischen Staaten. Für Deutschland wurden Daten von 602 Patienten aus fünf verschiedenen Kliniken ausgewertet. Im Ergebnis betrug die Inzidenz 60 Fälle pro 10.000 Einweisungen, von denen 91 % als im Krankenhaus erworben eingestuft wurden.

Insgesamt ist die vorhandene Evidenz als relativ schlecht zu bewerten, da die vorhandenen Studien teilweise nur sehr wenige Patienten umfassen oder regional durchgeführt wurden. Darüber hinaus werden fast ausschließlich Ergebnisse zu CDAD publiziert, die nur teilweise einen Rückschluss auf die tatsächliche Inzidenz und Prävalenz von C. diff. erlauben. Es ist zu hoffen, dass in den nächsten Jahren aufgrund der Anpassung der Meldepflicht im Rahmen des IfSG eine deutlich bessere Datenlage geschaffen wird.

Kosten

Zu den Kosten einer Infektion mit C. diff. existieren zwei neuere Studien für Deutschland. Diese beschränkte Datenlage scheint insbesondere vor dem Hintergrund unbefriedigend, dass die CDI ca. 15–20 % der Antibiotika-assoziierten Durchfallerkrankungen verursacht und in der letzten Dekade auch in Deutschland eine deut-

liche Zunahme der Häufigkeit zu beobachten ist (siehe auch Abbildung 2) [15].

Grube et al. [6] analysieren in ihrer Studie aus 2015 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. Mithilfe eines Matchingverfahrens wurden die Ergebnisse mit denen einer Kontrollgruppe ohne CDAD verglichen. 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 Kontrollgruppe (4.132 € vs. 3.597 €), wohingegen die Kosten in der Gruppe mit CDAD als Nebendiagnose um 6.300 € höher waren (19.381 vs. 13.082 €). Für beide Gruppen konnte eine deutliche Unterdeckung ihrer durch das DRG-System erreichten Erlöse gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Abbildung 3).

Die Autoren Vonberg et al. [16] befassen sich in ihrer Studie aus 2008 mit den Kosten von CDAD, die nosokomial erworben wurden. Die Untersuchungsgruppe umfasste 115 Patienten mit CDAD, deren Daten mit denen einer per Matchingverfahren ermittelten Kontrollgruppe im Verhältnis 1:3 verglichen wurden. Der Einschluss erfolgte auf Grundlage von Laborparametern. Die Daten für die Analyse stammen aus der Abrechnungsstelle der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) für das Jahr 2006. Die so ermittelten Kosten für 45 ausgewählte Patienten mit CDAD aus Sicht des Krankenhauses beliefen sich auf durchschnittlich 53.995 € pro Patient (Median: 33.840 €). Die Kosten für die Kontrollgruppe waren signifikant niedriger bei durchschnittlich 47.138 € (Median: 18.981 €). Dieser deutliche Kostenunterschied, insbesondere in den Median-Werten, ist in Teilen auf die durchschnittlich längere Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten mit CDAD im

Vergleich zur Kontrollgruppe zurückzuführen (36 vs. 27 Tage). Beim Vergleich von Einnahmen (DRG Erstattungssystem) und Ausgaben aus Sicht des Krankenhauses stellten die Autoren weiterhin heraus, dass die Behandlung eines Patienten mit CDAD mit rund 6.000 € Unterdeckung einhergeht. Abschließend stellen die Autoren fest, dass eine CDAD die Kosten für das Gesundheitssystem signifikant erhöht.

Insgesamt zeigen beiden Studien die hohe Relevanz der CDAD für die Kostensteigerung im Krankenhaus.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Sowohl Arbeitsunfähigkeitsdaten als auch Informationen zu den Rentenzugängen aufgrund von verminderter Erwerbsfähigkeit liegen nicht in einem ausreichenden Detailgrad vor, um zwischen unterschiedlichen gastrointestinalen Infektionen zu differenzieren. Daher werden die Zahlen dazu aggregiert dargestellt.

Für die ICD A02.- „Sonstige Salmonelleninfektionen“ konnten im Jahr 2014 3.245 AU-Fälle mit 36.679 AU-Tagen registriert werden [17]. Deutlich höher fielen die Zahlen für den ICD Bereich A04.- „Sonstige bakterielle Darminfektionen“ aus, unter dem auch die Zahlen zu C. diff. zusammengefasst sind. Insgesamt 27.463 Fälle mit 172.296 AU-Tagen sind für das Jahr 2014 identifiziert worden. Es wird allerdings einschränkend darauf hingewiesen, dass aufgrund des fehlenden Detaillierungsgrades 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 näher bezeichnete Darminfektionen“ entfallen insgesamt 312.307 Fälle mit 1.329.433 AU-Tagen in 2014 [17]. 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 13 Fälle wurden im Jahr 2014 registriert [18].

Im Gegensatz zu den AU- und Rentenzugangszahlen liegen die Informationen zu Sterbefällen auf vierstelliger ICD Ebene vor und können daher detailliert analysiert werden. Insgesamt wurden im Jahr 2014 5.181 Sterbefälle aufgrund von infektiösen Darmkrankheiten (ICD: A00-A09) registriert [19]. Zwischen 2013 und 2014 sank die Zahl der Sterbefälle wieder leicht um ca. 10%, wohingegen sie vorher von lediglich 414 Fällen in 2002 sehr stark angestiegen war. Auf die Salmonelleninfektionen (ICD: A02) entfallen davon lediglich 41 Fälle in 2014, was die sehr geringe Letalität dieser Infektion in Deutschland demonstriert. Auch die Letalität des Norovirus (ICD: A08.1) kann insgesamt als sehr gering eingestuft werden, mit 132 Sterbefällen in 2014. Die Zahlen der letzten Jahre zeigen zudem einen Rückgang der Sterbefälle auf. Deutlich stärkere Relevanz hat hingegen die Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (ICD: A04.7) im Hinblick auf die Sterbefälle. Mit 2.499 Fällen in 2014 waren sie für fast 50 % aller Sterbefälle im Bereich infektiöser Darmkrankheiten verantwortlich und weisen 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 (siehe Abbildung 4). Erwartungsgemäß liegt die Mehrheit der Sterbefälle in den höheren Altersgruppen vor (73,8 je 100.000 Einwohner in der Altersgruppe ≥ 90 Jahre), wohingegen in den Altersgruppen unter 50 Jahren die Zahl der Sterbefälle pro 100.000 Einwohner faktisch bei 0 liegt.

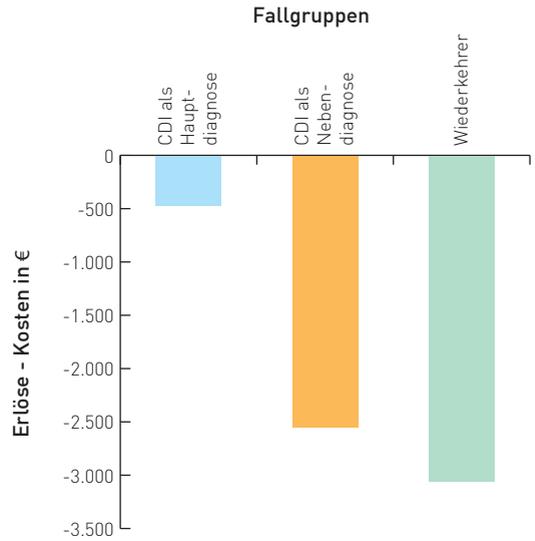
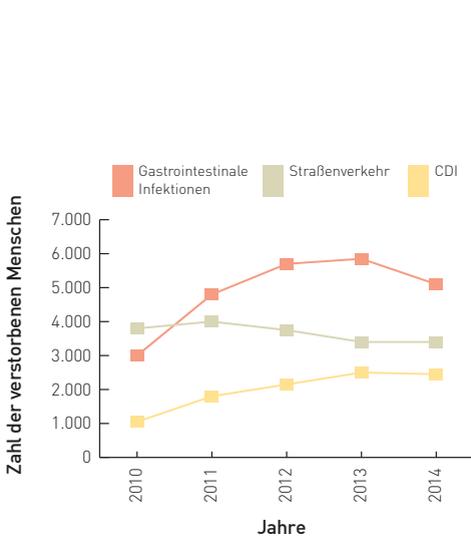


Abbildung 1: Zahl der an einer gastrointestinalen Infektion bzw. an einer CDI Verstorbenen im Vergleich zur Zahl der Verkehrstoten

Abbildung 3: Finanzielle Unterdeckung bei stationär behandelten Patienten mit CDI (nach [6])

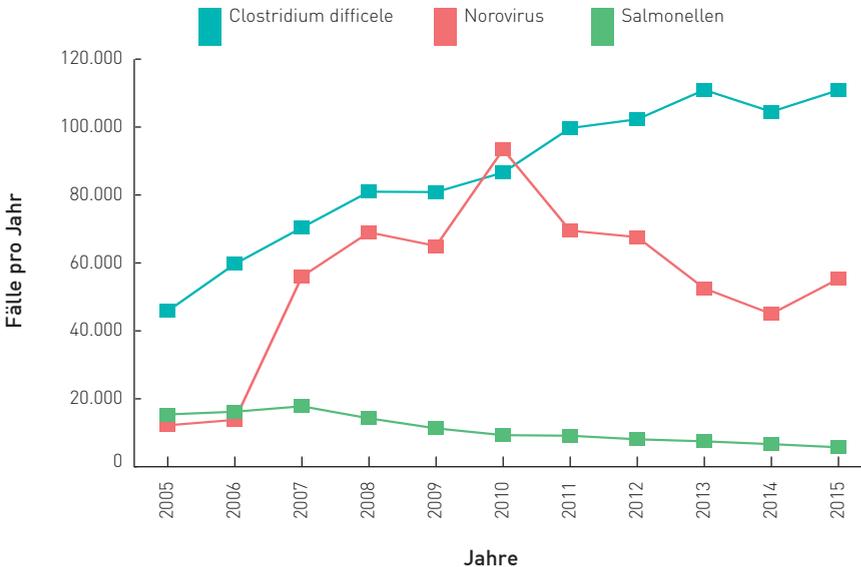


Abbildung 2: Stationäre Fälle mit ausgewählten gastrointestinalen Infektionen (Haupt- und Nebendiagnosen) pro Jahr (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [8])

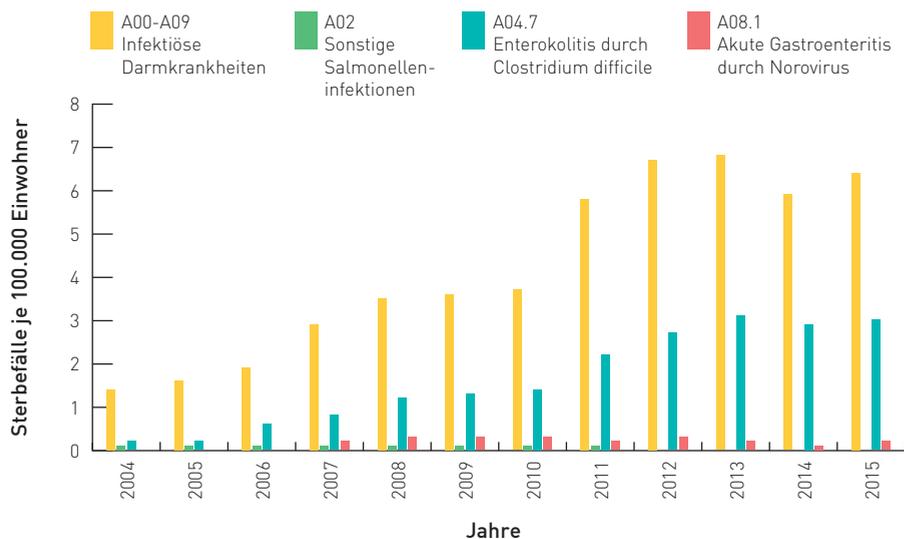


Abbildung 4: Sterbefälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert) (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [19])

Behandlungsfälle Krankenhaus (Haupt- und Nebendiagnosen) (2015)	437.188
Sterbefälle	4.488
Krankenhausverweildauer	4,7 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	1.250.467
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	2.250.731
Arbeitsunfähigkeitstage	9.540.594
Fälle stationäre Rehabilitation	370
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	11
Durchschnittliches Berentungsalter	48,33 Jahre (m) 48,80 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014), restliche Daten von Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2015), Inzidenz und Prävalenz siehe jeweils Kapitel 7.1-7.3	

Tablle 1: A00-A09 (Gesamt) – Infektiöse Darmkrankheiten

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;372:825-834
2. Lubbert C, John E, Muller L von. *Clostridium difficile* infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014;111:723-731
3. Stallmach A, Hagel S, Lohse AW. Diagnostik und Therapie infektiöser Durchfallerkrankungen. Was ist gesichert? *Der Internist* 2015;56:1353-1360
4. Hagel S, Epple H-J, Feurle GE et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2015;53:418-459
5. Hagel S, Fischer A, Ehlermann P et al. Fecal Microbiota Transplant in Patients With Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Deutsches Ärzteblatt International* 2016;113:583-589
6. Grube RF, Heinlein W, Scheffer H et al. Economic burden of *Clostridium difficile* enterocolitis in German hospitals based on routine DRG data. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2015;53:391-397
7. Robert Koch-Institut. *SurvStat@RKI 2.0*, Abfragedatum: 01.07.2016. <https://survstat.rki.de>. Zugegriffen: 31. Juli 2016
8. Statistisches Bundesamt. *Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern*. Zugegriffen: 03. August 2016
9. Arvand M, Vollandt D, Bettge-Weller G, Harmanus C, Kuijper EJ. Increased incidence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Hesse, Germany, 2011 to 2013. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2014;19
10. Arvand M, Moser V, Schwehn C, Bettge-Weller G, Hensgens MP, Kuijper EJ. High prevalence of *Clostridium difficile* colonization among nursing home residents in Hesse, Germany. *PLoS one* 2012;7:e30183
11. Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T. *Clostridium difficile* surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerging infectious diseases* 2008;14:691-692
12. Hubner N-O, Wegner C, Gleich S. Multidrug-resistant organisms and *C. difficile* in Munich acute-care clinics: Results from a point prevalence study of clinical routine data. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2015;58:1306-1313
13. 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 Suppl 1:S19-23
14. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet (London, England)* 2011;377:63-73
15. Robert Koch-Institut. *Clostridium difficile*. RKI-Ratgeber für Ärzte. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html. Zugegriffen: 05. August 2016
16. Vonberg R-P, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *The Journal of hospital infection* 2008;70:15-20
17. Bundesministerium für Gesundheit. *Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen*. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. Zugegriffen: 03. August 2016
18. Deutsche Rentenversicherung Bund. *Statistik des Rentenzugangs*. Zugegriffen: 03. August 2016
19. Statistisches Bundesamt. *Todesursachenstatistik*. Zugegriffen: 03. August 2016

7.2. Salmonellosen

7.2.1. 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 *S. enterica* und *S. bongori*. Die *S. enterica* wiederum werden in 6 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 Salmonellen Infektionen an das RKI gemeldet, Erkrankungsgipfel ist der Spätsommer, vorwiegend sind Kinder unter 10 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 Salmonellen Infektionen 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. 4-7 Wochen, Ausscheidung über mehr als 6 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, Azithromycin 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]. Wesentlicher Risikofaktor für eine invasive Form der Salmonellose ist insbesondere 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 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 Übertragung der Infektion durch kontaminierte Lebensmittel und die damit verbundenen volkswirtschaftlichen und gesundheitsökonomischen Schäden sind eine zusätzliche gesamtgesellschaftliche Belastung.

7.2.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Ines Aumann, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Aufgrund der namentlichen Meldepflicht von Salmonellen-Erregern, die i.d.R. durch das Labor an das Gesundheitsamt auf Grundlage des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) erfolgt, liegen sehr gute und aktuelle Zahlen zur Inzidenz vor. Diese werden weiter an das Robert Koch Institut (RKI) übermittelt und können web-basiert über die Plattform `SurvStat@RKI 2.0` abgerufen werden [9]. Aus diesem Grund wurde an dieser Stelle auf eine systematische Literaturrecherche verzichtet.

Salmonellen sind sehr verbreitet. Insgesamt wurden 2015 in Deutschland 13.865 durch Bakterien der Gattung *Salmonella* verursachte Erkrankungen (Salmonellosen) gemäß IfSG an das RKI übermittelt [9]. Davon wurden 4.604 Fälle hospitalisiert. Die Zahl der Erkrankungen ist rückläufig und die Inzidenz liegt heute im Vergleich zu den Zahlen aus 2010 bei nur noch 50 % (2010: 30,96 vs. 2015: 17,17 Fälle pro 100.000 Einwohnern) (siehe Abbildung 1). 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 Spätsommer (September).

Darüber hinaus ist die altersspezifische Inzidenz am höchsten in der Gruppe der Kinder bis 4 Jahren und nimmt bis zu der Gruppe der 40-45-Jährigen ab, wobei auch die Inzidenz in den hohen Altersgruppen auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau bleibt (siehe Abbildung 2). Darüber hinaus geben die Zahlen der Krankenhausstatistik Auskunft über die Entwicklung im Zeitablauf [10]. Demnach sank die Zahl der stationären Fälle mit einer entsprechenden Haupt- oder Nebendiagnose (A02.- Sonstige Salmonelleninfektionen) um über 60% auf 5.734 Fälle in 2015 (siehe auch Kapitel 7.1.2. Abbildung 2).

lich eine relevante Arbeit identifiziert werden, die allerdings auf Daten auf dem Jahre 1977 basiert [11] und daher an dieser Stelle nicht weiter diskutiert wird. Auch eine darüber hinausgehende Handrecherche brachte keine weiteren Studien hervor. Die geringe Evidenz hängt unter Umständen mit der geringen Letalität der Krankheit in Deutschland zusammen. Nichtsdestotrotz besteht hier ein erheblicher Nachholbedarf für aussagekräftige Studien.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Kosten

Zu den Kosten von Salmonelleninfektionen konnte im Rahmen der Literaturrecherche ledig-

Eine zusammenfassende Darstellung aller gastrointestinalen Infektionen findet sich in Kapitel 7.1.2.

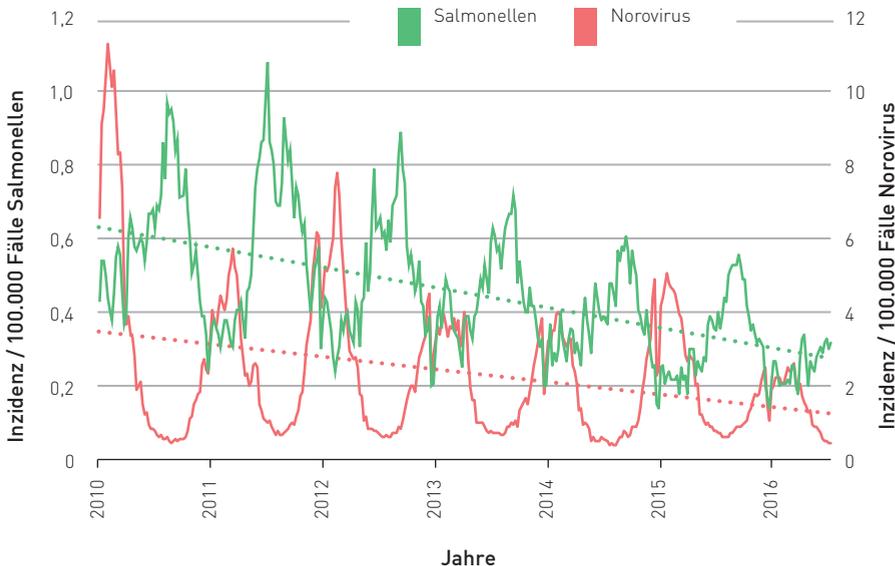


Abbildung 1: Inzidenz Salmonellen / Norovirus pro Kalenderwoche 2010 – 2016 (eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI [9])

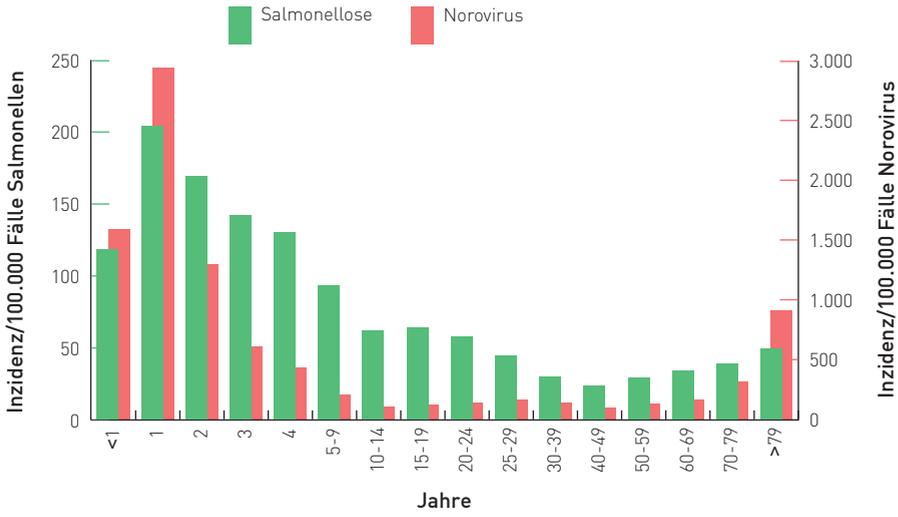


Abbildung 2: Durchschnittliche Inzidenz (2014 – 2016) Salmonellen / Norovirus nach Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI [9])

Literatur

1. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Le-
rch MM. Entwicklung infektiöser Durchfall-
erkrankungen zwischen den Jahren 2000
und 2012. Zeitschrift für Gastroenterologie
2014;52:549–557
2. RKI-Ratgeber für Ärzte. Salmonellose. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epid-
Bull/Merkblaetter/Ratgeber_Salmonellose.
html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epid-Bull/Merkblaetter/Ratgeber_Salmonellose.html)
3. Crump JA, Sjolund-Karlsson M, Gordon MA,
Parry CM. Epidemiology, Clinical Presenta-
tion, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial
Resistance, and Antimicrobial Management
of Invasive Salmonella Infections. *Clinical
microbiology reviews* 2015;28:901–937
4. Dimitrov T, Udo EE, Albaksami O, Kilani AA,
Shehab E-DMR. Ciprofloxacin treatment fai-
lure in a case of typhoid fever caused by Sal-
monella enterica serotype Paratyphi A with
reduced susceptibility to ciprofloxacin. *Journal of medical microbiology* 2007;56:277–279
5. Stevenson JE, Gay K, Barrett TJ, Medalla F,
Chiller TM, Angulo FJ. Increase in nalidixic
acid resistance among non-Typhi Salmonel-
la enterica isolates in the United States from
1996 to 2003. *Antimicrobial agents and che-
motherapy* 2007;51:195-197
6. Ao TT, Feasey NA, Gordon MA, Keddy KH, An-
gulo FJ, Crump JA. Global burden of invasive
nontyphoidal Salmonella disease, 2010(1).
Emerging infectious diseases 2015;21
7. Delarocque-Astagneau E, Bouillant C, Vail-
lant V, Bouvet P, Grimont PA, Desenclos JC.
Risk factors for the occurrence of sporadic
Salmonella enterica serotype typhimurium
infections in children in France: a national
case-control study. *Clinical infectious disea-
ses: an official publication of the Infectious
Diseases Society of America* 2000;31:488-
492
8. Biggs HM, Lester R, Nadjm B et al. Invasive
Salmonella infections in areas of high and
low malaria transmission intensity in Tan-
zania. *Clinical infectious diseases: an official
publication of the Infectious Diseases Society
of America* 2014;58:638–647
9. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0, Ab-
fragedatum: 01.07.2016. [https://survstat.rki.
de](https://survstat.rki.de). Zugegriffen: 31. Juli 2016
10. Statistisches Bundesamt. Krankenhaussta-
tistik - Diagnosedaten der Patienten und Pa-
tientinnen in Krankenhäusern. Zugegriffen:
03. August 2016
11. Krug W, Rehm N 1983. Nutzen-Kosten-Analy-
se der Salmonellosebekämpfung. Schriften-
reihe des Bundesministers für Jugend, Fami-
lie und Gesundheit, Band 131. Kohlhammer,
Stuttgart

7.3. Norovirus Infektionen

7.3.1. 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 7 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 3-4 Jahre neue Driftvarianten auf, die die vorherigen Varianten vollständig verdrängen. Ähnlich wie bei Influenza-Infektionen 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 72h 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 2 Tage nach Abklingen der Symptome wieder berufstätig werden, bzw. Kinder sollten erst nach 2 Tagen wieder Gemeinschaftseinrichtungen aufsuchen. Konsequente Händehygiene ist allerdings auch in den folgenden 4-6 Wochen noch empfohlen.

Offene Fragen

- Die NVI, 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 Alters-

gruppe über 85 Jahre auf eine NVI zurückgeführt [5-7]. 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 USD kosten würde, 1.000-2.000 USD pro verhinderter Erkrankung eingespart werden könnten [8]. 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, die Dauer einer Immunität ist unbekannt, und das Verständnis der zellulären Immunität ist sehr eingeschränkt. Dennoch wäre aus gesundheitsökonomischer Sicht die Forschung zur Entwicklung einer Vakzine von sehr großer Bedeutung.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Eine zusammenfassende Darstellung für alle gastrointestinalen Infektionen findet sich in Kapitel 7.1.2.

7.3.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Ines Aumann, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Inzidenz / Prävalenz

Auch für die durch das Norovirus verursachte Gastroenteritis besteht in Deutschland nach dem IfSG eine namentliche Meldepflicht, weshalb hier erneut auf die Zahlen des RKI zurückgegriffen wird. Die Norovirus-Gastroenteritis stellt mit 89.117 gemeldeten Fällen in 2015 die häufigste meldepflichtige Erkrankung in Deutschland dar [9]. Dies entspricht einer Inzidenz von 110 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz der letzten Jahre zeigt einen rückläufigen Trend auf (siehe Abbildung 1, Kapitel 7.2.2.). Die altersspezifischen Inzidenzen unterscheiden sich teilweise deutlich und weisen die höchsten Werte in der Gruppe der Kinder unter 5 Jahren (579 Fälle pro 100.000 Einwohner) und Erwachsenen über 79 Jahren auf (418 Fälle pro 100.000 Einwohner), mit einem deutlichen Peak bei 1-jährigen Kindern. Im Gegensatz zu vielen anderen meldepflichtigen Krankheiten war die durchschnittliche Inzidenz bei Frauen signifikant höher als bei Männern (männlich / weiblich Quotient: 0,85). Lediglich bei Kindern bis 14 Jahren weisen Jungen höhere Inzidenzen auf (siehe Abbildung 2, Kapitel 7.2.2.). Von den gemeldeten Fällen mit Angabe zur Hospitalisierung wurden 59 % hospitalisiert (42.480 Fälle). Norovirus-Gastroenteritis verursacht damit mit Abstand die größte Anzahl an Hospitalisierungen unter den meldepflichtigen Erkrankungen (Platz 2: Rotavirus-Gastroenteritis (14.931); Platz 3: Campylobacter-Enteritis (14.401); Platz 4: Influenza (11.790)). Noroviren sind weiterhin für 77 % aller nosokomialen Ausbrüche verantwortlich.¹

Neben den Daten des RKI wurden auch die Daten der Krankenhausstatistik genutzt, um weitergehende Aussagen zur Entwicklung der Norovirus Infektion zu tätigen [10]. Die Zahlen zeigen einen schwanken Verlauf in den letzten 10 Jahren auf. So stieg die Zahl der stationären Fälle mit einer Norovirus Diagnose (Haupt- und Nebendiagnose) (A08.1 Akute Gastroenteritis durch Norovirus) zwischen 2006 und 2007 sprunghaft an und hatte in 2010 einen Peak mit ca. 93.000 Fällen (siehe auch Kapitel 7.1.2. Abbildung 2). In den Jahren danach bis 2015 fiel die Zahl allerdings wieder auf einen ähnlichen Wert wie in 2007 (55.000 Fälle in 2015).

Kosten

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.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Eine zusammenfassende Darstellung für alle gastrointestinalen Infektionen findet sich in Kapitel 7.1.2.

1. Im Rahmen der Meldepflicht kommt es bei Norovirus-Gastroenteritis zu einer Besonderheit – nur klinisch-labordiagnostisch bestätigte Erkrankungen erfüllen die Referenzdefinition, klinisch-epidemiologisch bestätigte Erkrankungen nicht. Dadurch kommt es zu

einer Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl der Norovirus Gastroenteritis-Ausbrüche sowie damit einhergehenden Fallzahlen.

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. Zugegriffen: 31. Juli 2016
2. RKI-Ratgeber für Ärzte. Norovirus. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Noroviren.html
3. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clinical microbiology reviews* 2015;28:134-164. Zugegriffen: 31. Juli 2016
4. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM. Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2014;52:549-557
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;206:628-639
6. Murata T, Katsushima N, Mizuta K, Muraki Y, Hongo S, Matsuzaki Y. Prolonged norovirus shedding in infants <or=6 months of age with gastroenteritis. *The Pediatric infectious disease journal* 2007;26:46-49
7. Schwartz S, Vergoulidou M, Schreier E et al. Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;117:5850-5856
8. 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;30:7097-7104
9. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0, Abfragedatum: 01.07.2016. <https://survstat.rki.de>. Zugegriffen: 31. Juli 2016
10. Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. Zugegriffen: 03. August 2016

8. Maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Thomas Seufferlein

Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Trakts 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 wird es wahrscheinlich gelingen, die Sterblichkeit an Darmkrebs deutlich zu senken. Für andere Tumorerkrankungen, wie z.B. den Bauchspeicheldrüsenkrebs, gelingt dies mangels geeigneter Früherkennungsinstrumente nicht, so dass 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 Submukosadisektion oder die endoskopische Vollwandresektion ermöglichen in frühen Tumorstadien eine minimal invasive, kurative The-

rapie. Viele Gastroenterologen engagieren sich auch in der onkologischen Systemtherapie, die in den letzten Jahren durch neue Chemotherapeutika und -kombinationen, aber auch durch die sogenannten „gezielten Tumortherapeutika“ und die Immuntherapien einen enormen Aufschwung genommen hat. Schließlich sind Gastroenterologen auch in der palliativen und supportiven 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. Die folgenden Artikel wollen den aktuellen Kenntnisstand bei den einzelnen Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Trakts aufzeigen, aber auch aus Sicht der Gastroenterologie offene Fragen und neue Forschungsfelder auf diesem Gebiet beleuchten.

8.1. Kolorektales Karzinom

8.1.1. Medizinische Übersicht

Christian P. Pox

Definition

Als kolorektale Karzinome werden Adenokarzinome des Kolons und Rektums bezeichnet. Rektumkarzinome umfassen Tumore, deren distaler Rand sich 16 cm oder weniger proximal der Anokutanlinie befindet, Kolonkarzinome Tumore 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 molekulargenetischen 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 Röntgen-Thorax-Untersuchung mit der Frage nach Lungenmetastasen. Bei verdächtigen Befunden bzw. nicht ausreichender Beurteilbarkeit der Leber in der Sonographie sollte ergänzend eine CT-Abdomen bzw. -Thorax erfolgen.

Beim Rektumkarzinom kommt für die Therapieplanung neben der Höhenlokalisation, 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 Genauigkeit 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 Resektates Lymphknotenmetastasen gefunden, ist den Patienten eine adjuvante Chemotherapie anzubieten, die entweder aus einem Oxaliplatinhaltigen Protokoll oder einer 5-FU-Monotherapie besteht. Hierdurch kann die 5-Jahresüberlebensrate um absolut etwa 10-15% verbessert werden.

Beim Rektumkarzinom sollten Tumore im Stadium T1 oder 2, 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 Tumorlokalisation 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 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. Für die Zusammensetzung der systemischen Therapie ist das molekulare Profil sowie die Tumorlokalisation

entscheidend. So haben mehrere Studien übereinstimmend bei rechtsseitigen Tumoren keinen Nutzen einer anti-EGFR-Therapie zeigen können. 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 zwölf auf über 24 Monate verbessert.

Offene Fragen

- Aus der Mehrzahl der Vorläuferläsionen, den traditionellen und serratierten Adenomen, entsteht nie ein Karzinom. Die Faktoren, die zu einem Karzinom führen, sind aktuell nicht bekannt.
- Bei etwa 15% der Patienten mit Rektumkarzinom ist nach einer kombinierten Radiochemotherapie kein Tumor mehr nachweisbar. Ein Anteil dieser Patienten bleibt auch ohne operative Therapie im Verlauf tumorfrei. Es fehlen prospektive Studien, welche Patienten von einer Operation profitieren.
- Der Nutzen einer heutzutage häufig durchgeführten additiven Chemotherapie nach Lebermetastasenresektion ist nicht bewiesen.
- Die Ursachen für den Einfluss der Lokalisation von Tumoren auf das unterschiedliche Ansprechen auf bestimmte Chemotherapie-regime sind unklar.

8.1.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das kolorektale Karzinom zählt zu den häufigsten Tumorerkrankungen und weist die höchste Inzidenz aller malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane auf (Anteil 52%) (siehe Abbildung 1). Insgesamt erkrankten im Jahr 2012 62.232 Personen an einem kolorektalen Karzinom. Dies entspricht einer altersstandardisierten Inzidenz von 57,1 Fällen / 100.000 Personen bei Männern und 36,8 Fällen / 100.000 Personen bei Frauen. Demgegenüber steht eine Ein-Jahres-Prävalenz von 52.668 (2011) Darmkrebserkrankten. Insgesamt sind demnach etwas mehr Männer als Frauen (54 % zu 45 %) betroffen (siehe Abbildung 2) [3]. Zwischen 1999 und 2008 ist ein fast kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz zu beobachten. Seit 2009 ist die Inzidenz hingegen um 7,76 % (bis 2012) gefallen, was der im Jahr 2003 eingeführten Früherkennungskoloskopie in Deutschland geschuldet sein könnte (siehe Kapitel 10). Eine Betrachtung der Inzidenz nach den Altersgruppen zeigt, dass die meisten Diagnosen im Alter zwischen 70 und 75 Jahren gestellt werden, wobei bei den Frauen ein erneuter Anstieg der Inzidenz ab den 85. Lebensjahr zu identifizieren ist (Abbildung 3). Die Abbildung 3 bildet zudem die Inzidenzen nach den verschiedenen Formen des Kolorektalkarzinoms ab. Die Karzinome des rektosigmoidalen Übergangs sowie des Anus treten seltener auf als ein Dickdarm- und Rektumkarzinom.

Trotz rückläufiger Zahlen zählt das kolorektale Karzinom zu den am häufigsten verbreiteten Krebsarten.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Das kolorektale Karzinom verursacht 37 % aller Sterbefälle an malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane [3]. Im Jahr 2012 starben 25.972 Patienten an der Erkrankung (siehe Tabelle 1). Zwischen 2002 und 2012 konnte ein Rückgang der Sterbefälle um 10,03 % identifiziert werden, wobei sich der Rückgang hier insbesondere durch eine geringere Sterblichkeit bei Frauen erklären lässt (Abbildung 4) (Rückgang Frauen: 17,87 %, Männer: 1,72 %). Darmkrebs hat, im Verhältnis zu anderen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane, bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag im Jahr 2012 bei 78% (w) bzw. 81 % (m). Nach fünf Jahren sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 53 % (w) bzw. 52 % (m). Der Rückgang der Sterbefälle könnte ebenso wie der Rückgang der Inzidenz auf die Einführung des Darmkrebscreenings zurückgeführt werden [4]. Das Kapitel 10. - Prävention - beschäftigt sich ausgiebig mit der Inanspruchnahme und den Auswirkungen der Darmkrebsfrüherkennung.

Trotz des Rückgangs der Mortalität zählt das kolorektale Karzinom zu einer der häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland (Abbildung 5). Darmkrebs nimmt dabei bei den Männern die zweithäufigste Ursache, gefolgt von den malignen Erkrankungen des Magens und der Leber ein und liegt bei den Frauen an dritter Stelle der Krebssterbefälle.

Auch im Hinblick auf den Produktivitätsverlust nimmt das kolorektale Karzinom eine große Bedeutung ein. Insgesamt wurden im Jahr 2014 28.475 Arbeitsunfähigkeitsfälle (ICD: C18-C21, bösartige Neubildung des Kolons, bösartige Neubildung am Rektosigmoid, bösartige Neubildung des Rektums und bösartige Neubildung des Anus und des Analkanals) gemeldet [5]. Insbesondere die bösartige Neubildung des Rektums (ICD: C20) verursachte mit 90,23 Tagen je Fall eine lange Ausfalldauer (Vergleich dazu: ICD: C18 Bösartige Neubildung des Kolons = 26,49 Tage je Fall).

Diese hohe Bedeutung spiegelt sich auch in den Daten zur verminderten Erwerbsfähigkeit wider. Die meisten Erwerbsunfähigkeitsrenten verursachen die bösartigen Neubildungen des Rektum (ICD: C20) [6]. Zwischen 2010 und 2014 ist zudem ein leichter Rückgang der Renten aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit zu beobachten (bei ICD: C18 Bösartige Neubildung des Kolons um 7,47 %; C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid = 15 %; C20 Bösartige Neubildung des Rektums = 6,57 %).

Krankheitskosten

Anhand der systematischen Literaturrecherche konnten insgesamt sechs Studien zum kolorektalen Karzinom identifiziert werden [8–10,7,12,11], wobei zwei Studien nur Fortsetzungen anderer Kostenstudien sind und deswegen an dieser Stelle für die Auswertungen keine weitere Berücksichtigung finden [12,11] (Tabelle 2). Insgesamt analysieren alle Studien die Kosten aus Perspektive der gesetzlichen Krankenkasse. Die Methodik zur Ermittlung der Kosten reicht dabei von Primärdatenerhebung basierend auf Patientenakten [8] über Modellrechnungen auf Basis publizierter Daten [9] hin zur Auswertung von Daten der Techniker Krankenkasse [7]. Während die Studien von Goerner, Rimmer-Hommel [9] und Grothey et al. [10] die Kosten für verschiedene Regime und Therapien zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms berechnen, analysieren Emmert et al. [8] und Haug et al. [7] die gesamten Krankheitskosten.

Aufgrund der bundesweiten Analyse durch die Verwendung der Daten der Techniker Krankenkasse werden im Folgenden die Ergebnisse von Haug et al. [7] ausführlicher dargestellt. Die Autoren dieser Studien vergleichen die Kosten von Patienten, die mindestens eine stationäre ICD: C18-C20 Diagnose (bösartige Neubildung des Kolons, bösartige Neubildung am Rektosigmoid und bösartige Neubildung des Rektums) zwischen 2007 und 2010 hatten, mit den Kosten einer Kontrollgruppe, die keine stationäre Diagnose zwischen 2005 und 2010 erhalten haben. Die

Ergebnisse wurden nach den Phasen Anfangsbehandlung, intermediäre Phase und Phase am Lebensende differenziert. Berechnet werden dabei die zusätzlichen Kosten, die in der Gruppe der Patienten mit kolorektalem Karzinom im Vergleich zu der Kontrollgruppe entstehen. Die jährlichen Kosten, die in den einzelnen Phasen anfallen, sind in Abbildung 6 differenziert nach den Diagnosen ICD: C18 = bösartige Neubildung des Kolons, ICD: C19 = bösartige Neubildung am Rektosigmoid und ICD: C20 = bösartige Neubildung des Rektums dargestellt. Die Kosten für die Anfangsbehandlungen liegen zwischen 24.351 € und 29.672 € pro Jahr. Die Kosten der intermediären Phase sind mit 1.317 € bis 4.728 € deutlich geringer. Die höchsten jährlichen Kosten entstehen am Lebensende mit bis zu 56.127 € für die Behandlung der bösartigen Neubildung des Kolons.

Neben Haug et al. [7] ermittelten Emmert et al. [8] Kosten für Patienten, die eine Versorgung auf einer palliativen Station erhalten. Den größten Kostenfaktor stellen bei dieser Analyse die Kosten für die Zytostatika (70,19 %), gefolgt von der stationären Versorgung (22,26 %) dar, welche insgesamt einen Anteil von 92 % an den Gesamtkosten einnehmen. 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. [7] zu den Kosten der End-of-Life Phase (Abbildung 6).

Zusammenfassend liegen für das kolorektale Karzinom ausreichende und aktuelle Krankheitskostenanalysen für Deutschland vor. Die Studien zeigen zudem eine hohe gesundheitsökonomische Bedeutung dieser Erkrankung. Aufgrund des hohen Kostenanteils der Zytostatika kann sich die Höhe der Krankheitskosten durch die Einführung neuer Medikamente schnell verändern. Deshalb besteht eine Notwendigkeit, die Aktualität der gesundheitsökonomischen Studien immer im Hinblick auf die aktuellen Standardtherapien zu überprüfen.

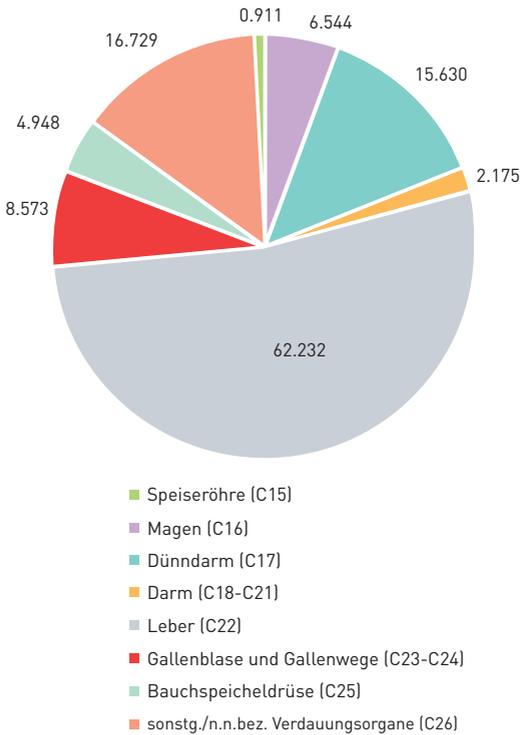


Abbildung 1: Absolute inzidente Fälle der verschiedenen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane für das Jahr 2012 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [3])



Abbildung 2: Inzidenz / 100.000 Einwohner des Kolorektalkarzinoms (ICD: C18-C21) zwischen 1995 und 2013 nach Geschlecht differenziert (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [3])

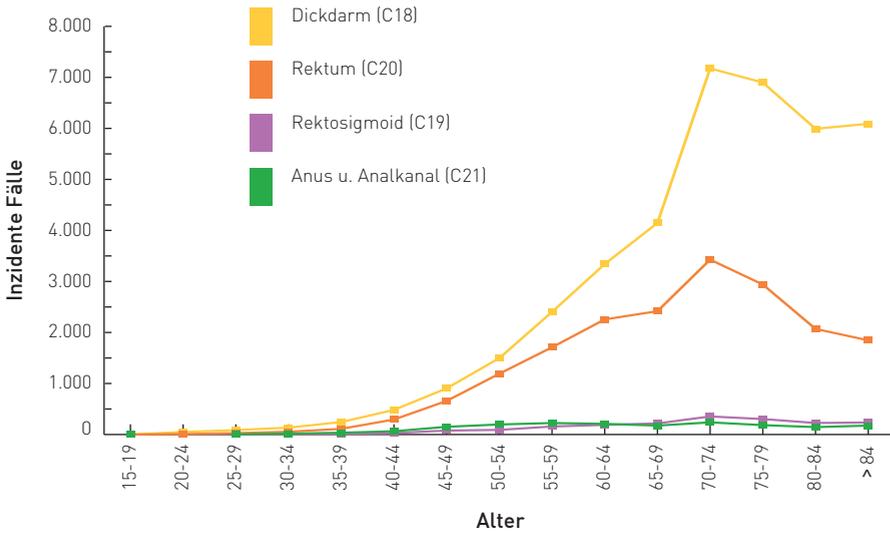


Abbildung 3: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Kolorektalkarzinoms (ICD: C18-C21) für das Jahr 2012 nach verschiedenen Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [3])

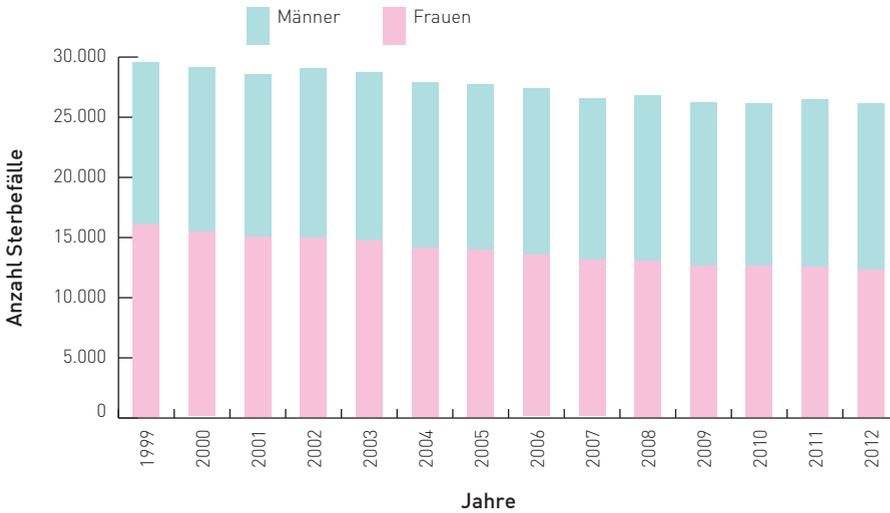


Abbildung 4: Anzahl Sterbefälle Darmkrebs (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [3])

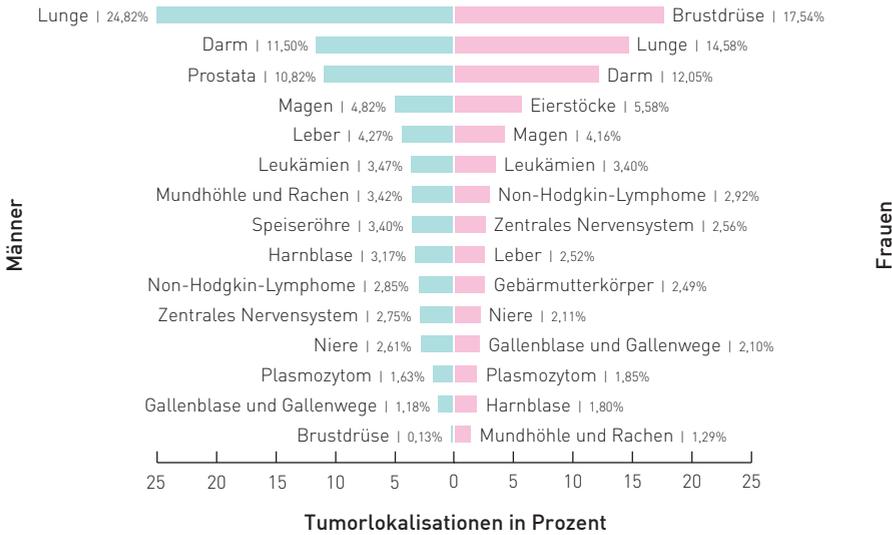


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2012 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [3])

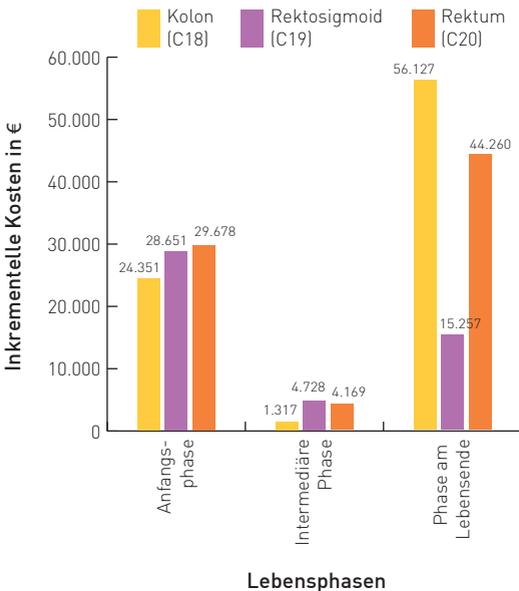


Abbildung 6: Inkrementelle jährliche Kosten für maligne Erkrankungen des Kolon, Rektosigmoid und Rektum nach verschiedenen Stadien der Erkrankung (eigene Darstellung in Anlehnung an Haug et al. [13])

ICD Code	C18	C19	C20
Behandlungsfälle Krankenhaus	80.648	5.770	60.990
Krankenhausverweildauer	11,9 Tage	11,0 Tage	10,5 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	959.146	63.634	637.864
Sterbefälle	16.899	521	7.605
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner* (2013)	23,5 (w) 33,8 (m)	0,9 (w) 1,6 (m)	10,1 (w) 19,9 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland* (2013)	209.587 (ICD:C18-C21)		
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	21.856	479	5.351
Arbeitsunfähigkeitstage	578.923	31.192	482.824
Fälle stationäre Rehabilitation	11.382	785	6.396
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	995	102	995
Durchschnittliches Berentungsalter	54,91 Jahre (m) 52,86 Jahre (w)	53,59 Jahre (m) 53,02 Jahre (w)	54,91 Jahre (m) 52,86 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014), restliche Daten von Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014). *5-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut			

Table 1: Bösartige Neubildung des Kolons (ICD C18), bösartige Neubildung am Rektosigmoid (ICD C19), bösartige Neubildung des Rektums (ICD20)

Autor	Studienpopulation	Datenherkunft	Studienort	Studienzeitraum	Studienperspektive	Ergebnis	Subanalysen
Haug et al. (2014) [7]	Alle Patienten mit einer stationären Diagnose mit kolorektalem Karzinom	Daten der Techniker Krankenkasse	deutschlandweit	2005-2010	Krankenkasse	Kosten werden in drei Phasen differenziert: Beginn= 29.400 € intermediate= 6.116 € Lebensende= 64.600 €	Vergleich zur Kontrollgruppe, Differenzierung nach ICD: C18-C20
Emmert et al.* (2013) [8]	n= 4.101 Patienten mit kolorektalem Karzinom, die palliative Versorgung erhalten	Patientenerhebungsbogen, Krankenakten und Routinedaten	Norden von Bayern	2006-2010	Krankenkasse	durchschnittliche Kosten erstes Quartal= 12.900 €, zweites Quartal= 7.355 € Kosten für das erste Jahr= 42.362 € Kosten für das zweite Jahr= 74.384 €	Verteilung der Kosten nach Jahr und Versorgungsbereichen
Goerner, Rimer-Hommel (2009) [9]	hypothetische Patienten	Modellrechnung auf Basis publizierter Daten zur Kostenerfassung von fünf Therapieoptionen zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms	n.r.	2008	Krankenkasse	Gesamtkosten pro Patient: FOLFOX-4-Regime= 22.034 € Xelox-Regime= 21.411 € oxaliplatin-freie Therapieformen: Capecitabin= 4.935 € Mayo-Clinic-Protokoll= 6.426 € LV5FU2-Protokoll= 8.336 €	verschiedene Leistungsbereiche
Grothey et al.** (2005) [10]	Patientenakten von 26 Patienten	Abrechnungsdaten niedergelassener Onkologen	deutschlandweit	1999-2002	Krankenkasse	Kosten pro Quartal Onkologische Praxis: A10/Ardalan-Protokoll= 9.874 € Mayo-Clinic-Regime= 2.497 € Behandlung mit Capecitabin= 1.610 € Teilstationär= A10/Ardalan-Protokoll= 1.294 € -5.374 € Mayo-Clinic-Regime= 2.036 € -8.455 €	

*Auf der Studie von Emmert et al. bauen die Ergebnisse der Studie von Wein et al. auf. In der Tabelle werden nur die Ergebnisse von Emmert et al. dargestellt.

**Auf der Studie von Grothey et al. bauen die Ergebnisse der Studie von Hieke et al. auf. In der Tabelle werden nur die Ergebnisse von Grothey et al. dargestellt.

Tabelle 2: Kostenstudien zum Kolorektalkarzinom

Literatur

1. Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, Graeven U, Heinemann V, Langer T, Nothacker M, Porschen R, Rödel C, Rösch T, Schmitt W, Wesselmann S, Pox C. S3-Leitlinie Kolo- rektales Karzinom. *Z Gastroenterol.* 2017; 55:1344-1498
2. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal can- cer. *Lancet* 2014;383:1490-1502
3. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebs- register - Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugegriffen: 22. Juli 2016
4. Brenner H, Schrotz-King P, Holleczeck B, Katalinic A, Hoffmeister M. Rückgang der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 101-106
5. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeits- unfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zuge- griffen: 20. Juli 2016
6. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. <http://www.deutsche- rentenversicherung-bund.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016
7. Haug U, Engel S, Verheyen F, Linder R. Esti- mating colorectal cancer treatment costs: a pragmatic approach exemplified by health insurance data from Germany. *PLoS One* 2014;9:e88407
8. 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;14:629-638
9. Goerner M, Riemer-Hommel P. Economic impact of alternative adjuvant chemotherapy regimens for stage III colon cancer. *Onkolo- gie* 2009;32:647-652
10. Grothey A, Kleeberg UR, Stauch M, Hieke K. Health economic analysis of fluoropyrimidi- ne-based therapies of colorectal cancer from the perspective of statutory sickness funds. *Z Gastroenterol* 2005;43:155-161
11. Wein A, Emmert M, Merkel S et al. Palliative treatment of colorectal cancer with seconda- ry metastasis resection in Germany - impact of the multidisciplinary treatment approach on prognosis and cost: the Northern Bavaria IVOPAK I Project. *Oncology* 2015;88:103-121
12. Hieke K, Kleeberg UR, Stauch M, Grothey A. Costs of treatment of colorectal cancer in dif- ferent settings in Germany. *Eur J Health Econ* 2004;5:270-273
13. Haug U, Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, Kuntz KM. Development of new non-invasive tests for colorectal cancer screening: the re- levance of information on adenoma detection. *Int J Cancer* 2015;136:2864-2874

8.2. Magenkarzinom

8.2.1. Medizinische Übersicht

Markus Möhler

Definition

Zu den Magenkarzinomen zählen die Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs (AEG = adenocarcinoma of esophagogastric junction). Die AEG-Tumore 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 gewon-

nen und könnten das präoperative Staging des Magenkarzinoms verbessern [7].

Endoskopische Therapie

Die endoskopische Therapie der auf die Mukosa begrenzten Magentumore wird inzwischen als Standardverfahren angesehen. Diese Methode ist jedoch bzgl. der durchgeführten Qualität in vielen Zentren oder Abteilungen noch unklar definiert, 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

Durch den Einsatz weiterer neuer Substanzgruppen und modifizierter Therapieprotokolle im Rahmen des perioperativen Managements [8] bei lokal fortgeschrittenem 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 Zweitlinien-Therapie 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.

Integration der Erkrankung in Onkologische 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. In den letzten 5-10 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 Endoskopie-Techniken [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 ist 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 4 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.
- Die Gleichwertigkeit der onkologischen Qualität von laparoskopischen und offenen Operationen muss weiter belegt werden.
- Sowohl die endoskopische Diagnostik von Karzinomen des Magens als auch die endoskopische Therapie der auf die Mukosa begrenzten Magentumore sind bzgl. der durchgeführten Qualität in vielen Zentren unklar definiert und sind mit Daten in der breiten Versorgung zu überprüfen und eine Standardisierung zu ermöglichen bzw. durch Qualitätsindikatoren abzusichern. Die deutsche S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ wird gerade aktualisiert, damit auch die neusten endoskopischen Verfahren, wie neue Färbetechniken, die Anwendung neuer Video-Geräte oder neue endoskopische Therapien, wie z.B. die Submukosa Dissektion (SMD), auf die vorliegende Evidenz in der Versorgung überprüft und aufgenommen werden.

8.2.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das Magenkarzinom ist mit einem Anteil von 13 % die dritthäufigste maligne Erkrankung der Verdauungsorgane [18]. Insgesamt erkranken 15,6 Männer und 8,2 Frauen / 100.000 Einwohner in Deutschland jährlich an einem Magenkarzinom (Jahr 2012). Ein leichter Rückgang von 12,59 % der Inzidenz zwischen 1999 und 2012 lässt sich beobachten, wobei der stärkste Rückgang bei den Frauen (19,71 %) lag (Abbildung 1). Mit 58,7 % erkranken mehr Männer als Frauen an Magenkrebs. Die höchste Inzidenz wird zwischen 70 und 79 Jahren bei den Männern erreicht (Abbildung 2). Während sie bei den Männern ab 79 Jahren sinkt, steigt die Inzidenz bei den Frauen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Im Jahr 2013 liegt die Fünf-Jahres-Prävalenz bei 33.202 Magenkrebsfällen.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit

Im Jahr 2012 verstarben 9.978 Patienten (57,8 % Männer; 42,17 % Frauen) an einem Magenkarzinom [18] (siehe Tabelle 1). Die Abbildung 3 zeigt einen Rückgang der Mortalität zwischen 1998 und 2012 um 27 %. Dieser Rückgang ist ähnlich wie bei der Inzidenz besonders bei den Frauen (38 %) zu beobachten. Er könnte auf eine bessere und konsequentere Therapie der H. pylori-Infektionen und neue Therapiekonzepte zurückzuführen sein.

Die 1-Jahres-Überlebensrate lag im Jahr 2012 für das Magenkarzinom bei 57 % bei den Frauen und 60 % bei den Männern [18]. Nach fünf Jahren betrug die Überlebensrate noch 32 %.

Das Magenkarzinom verursacht neben vielen Sterbefällen auch ein bedeutendes Maß an Ar-

beitsunfähigkeit [20]. Im Jahr 2014 wurden 3.187 Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund eines Magenkarzinoms gezählt. Im Durchschnitt wies jeder Fall 81,89 Arbeitsunfähigkeitstage auf. Frauen haben zwar weniger Arbeitsunfähigkeitsfälle, allerdings sind sie mit durchschnittlich 95,46 Tagen je Fall länger arbeitsunfähig als Männer (74,77 Tagen). Zwischen 2012 und 2014 hat sich die Fallzahl um 37,63 % reduziert.

Die hohe Krankheitsbelastung spiegelt sich auch in der Anzahl der Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit wider [21]. 15 % aller Rentenzugänge aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit durch bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane (ICD: C15-C26) lassen sich auf das Magenkarzinom zurückführen. Auch hier ist ein leichter Rückgang der Fälle zwischen 2010 (897 Fälle) und 2014 (705 Fälle) um 10,82 % zu beobachten. 34 % der Frauen und 19 % der Männer erhalten eine Erwerbsunfähigkeitsrente vor dem 50. Lebensjahr. Dies zeigt, dass die Erkrankung auch starke finanzielle Belastungen für die Patienten mit sich bringen kann, da eine Rente aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit deutlich geringer ausfällt als eine Rente nach dem gesetzlichen Renteneintrittsalter.

Krankheitskosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte keine Studie identifiziert werden, die Krankheitskosten des Magenkarzinoms berechnet. Aufgrund dessen wird auf die Ergebnisse der Krankheitskostenstatistik vom Statistischen Bundesamt zurückgegriffen [22]. Diese Statistik wird seit 2008 nicht mehr vom Statistischen Bundesamt aktualisiert. Insgesamt verursachte das Magenkarzinom 2008 Kosten in Höhe von 513 Mio. €. Abbildung 4 zeigt die Kosten differenziert nach verschiedenen Leistungsbereichen. Die Kosten für die stationären und teilstationären Leistungen verursachten mit 71% die höchsten Kosten. Davon entfielen 280 Mio. € (78 %) auf die Versorgung in den Krankenhäusern. Neben den stationären Kosten verursachten die ambulante Pflege und Apotheken insgesamt 15 % der Gesamtkosten.

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

hoher Forschungsbedarf zu sehen. Aufgrund der geringen Aktualität der Daten des Statistischen Bundesamtes lassen sich keine aktuellen Schlussfolgerungen zu den gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Erkrankung treffen.

Insgesamt ist im Bereich der Krankheitskostenanalysen für das Magenkarzinom ein sehr



Abbildung 1: Inzidenz / 100.000 Einwohner des Magenkrebses (ICD: C16) zwischen 1999 und 2012 nach Geschlecht differenziert (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [18])

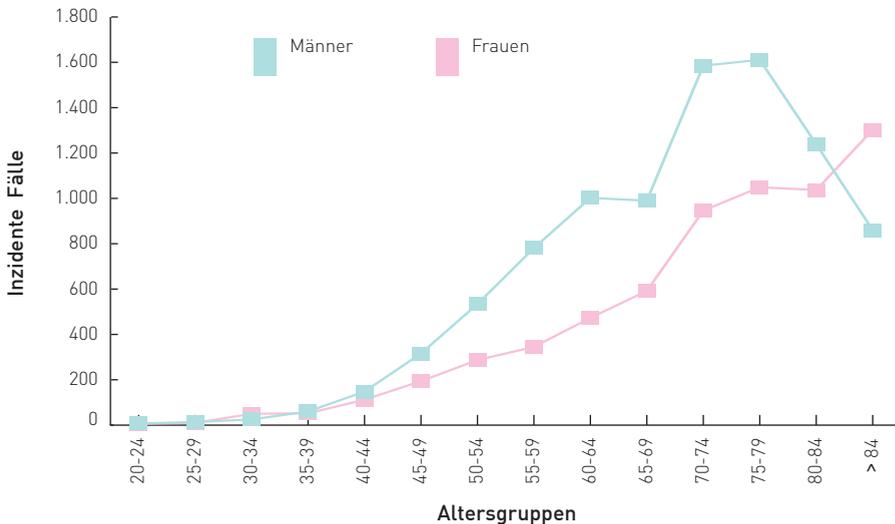


Abbildung 2: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Magenkarzinoms (ICD: C16) für das Jahr 2012 nach verschiedenen Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [18])



Abbildung 3: Absolute Mortalitätsfälle des Magenkarzinoms (C 16) nach Jahren und Geschlecht differenziert (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [18])

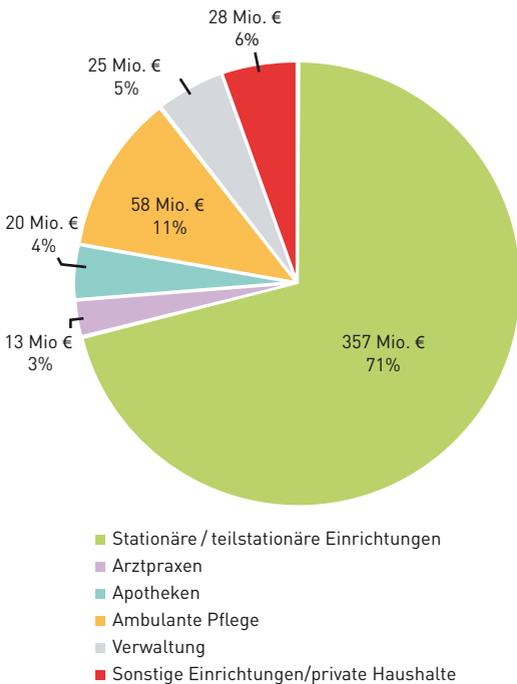


Abbildung 4: Krankheitskosten Magenkarzinom in Mio. € nach verschiedenen Leistungsbereichen für das Jahr 2008 (eigene Darstellung in Anlehnung an Statistisches Bundesamt [3])

ICD	C16
Behandlungsfälle Krankenhaus	45.351
Krankenhausverweildauer	9,9 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	446.889
Sterbefälle	9.610
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner* (2013)	7,9 (w) 15,5 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland* (2013)	33.202
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	3.187
Arbeitsunfähigkeitstage	260.971
Fälle stationäre Rehabilitation	4.462
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	705
Durchschnittliches Berentungsalter	54,05 Jahre (m) 51,42 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014), restliche Daten von Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014).	
*5-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut	

Table 1: Bösartige Neubildung des Magens (ICD C16)

Literatur

1. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-209
2. Camargo MC, Kim W-H, Chiaravalli AM et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 2014;63:236-243
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;128:433-439
4. Sunakawa Y, Lenz H-J. Molecular classification of gastric adenocarcinoma: translating new insights from the cancer genome atlas research network. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16:17
5. Mortensen MB, Frstrup C, Ainsworth A, Nielsen HO, Pless T, Hovendal C. Combined pretherapeutic endoscopic and laparoscopic ultrasonography may predict survival of patients with upper gastrointestinal tract cancer. *Surg Endosc* 2011;25:804-812
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: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;17:478-488
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;184:417-423
10. Schirren R, Reim D, Novotny AR. Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7:39-48
11. Kang Y-K, 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;111:660-666
12. Ryu M-H, 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;51:482-488
13. Satoh T, Bang Y-J, Gotovkin EA et al. Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial. *Oncologist* 2014;19:712-719
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;383:31-39
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;15:1224-1235
16. Hoffman A, Rey JW, Mueller L et al. Analysis of interobserver variability for endomicroscopy of the gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2014;46:140-145
17. Schroer-Gunther M, Scheibler F, Wolff R, Westwood M, Baumert B, Lange S. The role of PET and PET-CT scanning in assessing response to neoadjuvant therapy in esophageal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:545-552
18. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister - Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriffen: 22. Juli 2016

19. Lordick F, Allum W, Carneiro F et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward. *Cancer Treat Rev* 2014;40:692-700
20. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugegriffen: 20. Juli 2016
21. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. <http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016
22. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. Euro für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD10, Einrichtung. www.gbe-bund.de. Zugegriffen: 28. Juli 2016

8.3. Hepatozelluläres Karzinom

8.3.1. Medizinische Übersicht

Ruben Plentz, Nisar P. Malek

Definition

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC, Leberzellkarzinom) ist weltweit der fünfthäufigste Tumor und die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache. Die HCC Inzidenz ist weiterhin steigend [1]. Patienten mit HCC haben häufig erst spät Symptome (40%) und daher ein reduziertes 5-Jahres-Überleben [2]. Verschiedene HCC spezifische Stagingssysteme (z. Bsp. Okuda, CLIP, BCLC) berücksichtigen die Tumorgöße, Tumorausbreitung, Leberfunktion und den Allgemeinzustand der Patienten [3].

Pathogenese

Das HCC entsteht zumeist auf dem Boden einer Leberzirrhose, ganz unabhängig ihrer viralen, toxischen, metabolischen, genetischen oder autoimmunen Ätiologie [1,4,3]. Aber auch Patienten ohne Leberzirrhose vor allem mit einer chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion oder einer nichtalkoholischen Fettleberhepatitis (NAFLD) gehören zur Hochrisikogruppe. Die häufigsten HCC Risikofaktoren in Deutschland sind: Hepatitis-C-Virusinfektion, Alkohol und NAFLD [4].

Diagnostik

Zur Früherkennung wird empfohlen bei Patienten mit Leberzirrhose, NAFLD und / oder chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion (auch ohne Leberzirrhose) alle 6 Monate eine native Abdomensonographie durchzuführen [4]. Die Bestimmung des Tumormarkers alpha-Fetoproteins (AFP) kann zusätzlich erfolgen, ist aber zur alleinigen Diagnostik nicht etabliert [5,4]. Eine bildmorphologische Charakterisierung des

HCC mittels Kontrastmittel-Sonographie (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. Bsp. Fettleber) und Therapieplanung individuell eingesetzt werden. Die MRT erlaubt dabei aufgrund der sehr guten Gewebecharakterisierung eine differenzierte Diagnosemöglichkeit von kleinen HCC suspekten Herden. Bei Leberherden kleiner als 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. Beim diagnostizierten HCC spielen als einzige kurative Therapien die Resektion und Transplantation eine Rolle. Für die Transplantation müssen die „Mailand-Kriterien“ (ein Herd < 5cm, maximal 3 Herde < 3cm) eingehalten werden [5,9]. Als lokoregionäre Therapien, auch zur Überbrückung (Bridging) bis zur Transplantation, stehen die Radiofrequenztherapie (RFA) und die transarterielle Chemoembolisation (TACE) zur Verfügung [4]. Es sollten nur Patienten im Stadium CHILDA oder B lokoregionär behandelt werden. Der Multikinaseinhibitor Sorafenib ist bis dato die einzige zugelassene Substanz für die palliative Systemtherapie für Patienten im Stadium CHILDA [1,4,13].

Offene Fragen

- Rolle immuntherapeutischer Ansätze als Mono- oder auch Kombinationstherapie (z. Bsp. mit lokoregionären Therapien) zur Verbesserung der Therapieergebnisse
- Ergebnisse laufender klinischen Phase I-III Studien zu neuen molekular-onkologischen Ansätzen
- Standardisierung der TACE
- Stellenwert der selektiven-internen-Radiotherapie (SIRT) oder der alleinigen Strahlentherapie des HCC

8.3.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC, Leberzellkarzinom), nimmt einen Anteil von 7,28% aller Karzinome der Verdauungsorgane ein [10]. Zwischen 1999 und 2012 ist die Inzidenz um 44,57 % (von 5.930 Fällen auf 8.573 Fälle) deutlich angestiegen (siehe Kapitel 6.1.2.=Fettleber; 6.3.2.= Leberzirrhose). Ähnlich wie bei den anderen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane erkranken auch hier häufiger Männer (2012: 70,20 %) als Frauen (2012: 29,80 %) (Abbildung 1). Während bei den Männern zwischen 1999 und 2012 die Inzidenz um 58% angestiegen ist, blieb die der Frauen über die Jahre 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. 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 zu der Prävalenz. Die 5-Jahres-Prävalenz liegt im Jahr 2013 bei 12.008 Fällen und verzeichnet damit auch einen Anstieg zwischen 2004 und 2013 um 35 %.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit

Ähnlich wie die Inzidenz haben auch die Sterbefälle im Verlauf der Jahre zugenommen. Im Jahr 2012 sind insgesamt 7.670 Personen an einem HCC gestorben (siehe Tabelle 1). Bei einem direkten Vergleich zwischen Inzidenz und den Sterbefällen wird eine kurze Überlebenszeit deutlich (Abbildung 2). Insgesamt versterben in einem Jahr fast so viele Personen, wie neu Erkrankte hinzukommen. Die altersstandardisierte Überlebensrate liegt für das 1-Jahres-Überleben in Abhängigkeit des Geschlechtes zwischen 39 % - 40 %. Nach fünf Jahren fällt die Überlebensrate sogar auf 12 % - 14 % ab [10].

Die Arbeitsunfähigkeitsfälle sind gemessen an der Inzidenz eher gering [11]. Dies könnte an der hohen Inzidenz im späten Alter liegen, da dann die Patienten bereits nicht mehr berufstätig sind. Insgesamt konnten im Jahr 2014 1.282 Arbeitsunfähigkeitsfälle mit durchschnittlich 71,64 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 [12]. Insgesamt erhielten 267 (197 Männer, 70 Frauen) Personen aufgrund eines HCC eine entsprechende Rente. Zudem lässt sich keine große Veränderung bei den Erwerbsunfähigkeitsraten zwischen 2010 und 2014 aufzeigen.

Krankheitskosten

Für die Leberkrebs Erkrankungen liegen keine Krankheitskostenstudien vor. Auch das Statistische Bundesamt gibt keine Daten für die Erkrankung an. Folglich können an dieser Stelle für das HCC keine Aussagen zu gesundheitsökonomischen Auswirkungen getroffen werden. Insbesondere aufgrund der steigenden Inzidenz und des sehr kurzen Überlebens dieser Erkrankung kann eine gesundheitsökonomische Betrachtung

mit den meist hohen Kosten am Lebensende von großem Interesse sein. Deshalb ist hier dringender Forschungsbedarf zu sehen. Neben den reinen Krankheitskosten aus Perspektive der Sozialversicherungen kann auch eine Analyse der gesellschaftlichen Perspektive von hohem Interesse sein, da die Belastung der Angehörigen bei Krebserkrankten durch zusätzliche Pflegezeiten zu weiteren finanziellen Belastungen des Systems führen kann.

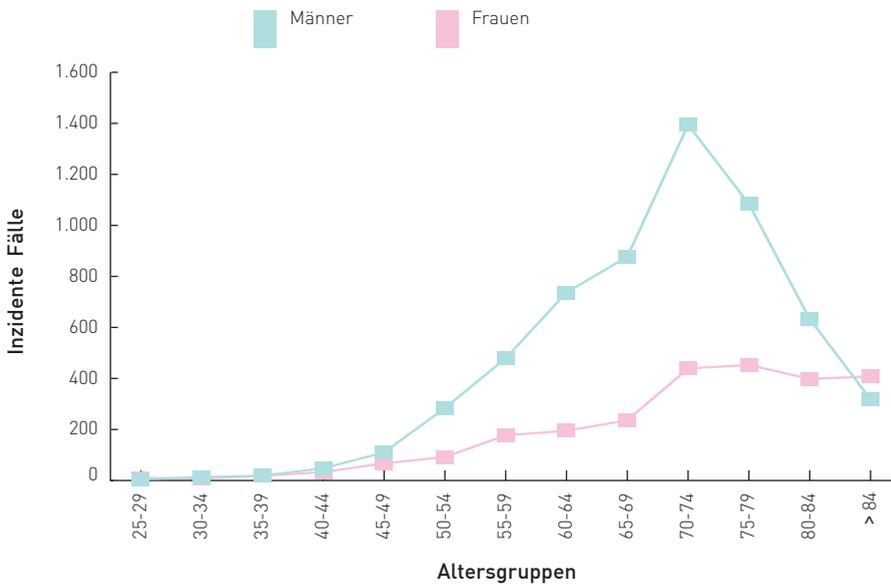


Abbildung 1: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Hepatozellulären Karzinoms (ICD: C22) für das Jahr 2012 nach verschiedenen Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1])



Abbildung 2: Vergleich zwischen absoluter Inzidenz und Mortalität des Hepatozellulären Karzinoms (ICD: C22) zwischen den Jahren 1999 und 2012 [eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1]]

ICD	C22
Behandlungsfälle Krankenhaus	28.967
Krankenhausverweildauer	8,1 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	234.557
Sterbefälle	7.686
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner* (2013)	3,5 (w) 10,3 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland**	12.008
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	1.282
Arbeitsunfähigkeitstage	91.845
Fälle stationäre Rehabilitation	1.007
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	267
Durchschnittliches Berentungsalter	55,61 Jahre (m) 53,54 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014), restliche Daten von Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014). * Inzidenz vom Robert Koch Institut **5-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut	

Tabelle 1: Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD C22)

Literatur

1. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-2576
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2003;362:1907-1917
3. Liu P-H, Hsu C-Y, Hsia C-Y et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J Hepatol* 2016;64:601-608
4. Greten TF, Malek NP, Schmidt S et al. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 2013;51:1269-1326
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022
6. Wittekind C, Meyer H-J. TNM. Klassifikation Maligner Tumoren. Somerset: Wiley; 2013
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 (3):421-430
8. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60
9. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RTP et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1001-1007
10. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister - Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugegriffen: 22. Juli 2016
11. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugegriffen: 20. Juli 2016
12. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. <http://www.deutscherentenversicherung-bund.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016
13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390

8.4. Pankreaskarzinom

8.4.1. 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 Tumore machen etwa 1% der Pankreaskarzinome aus. Zu den zystischen Tumoren des Pankreas 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 oder 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).

Symptome

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 der Gallengangsobstruktion durch einen schmerzlosen Ikterus.

Diagnostik

Der Verdacht auf eine Raumforderung im Pankreas/Pankreaskarzinom wird oft im Rahmen einer Oberbauchsonographie erstmals geäußert. Zur Bestätigung sowie ggf. zur genauen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. der Resektabilität erfolgt in der Regel eine Multidetektor-Computertomographie (MD-CT) mit biphasischem Kontrastmittelprotokoll oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Darstellung des Gangsystems von Galle und Pankreas. Abdominelle CT- und MRT-Bildgebung ermöglichen auch eine Beurteilung der systemischen Tumorausbreitung (Staging) und werden ggf. durch ein 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 jedenfalls die bioptische Diagnose-sicherung 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 zur 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 Stent nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt oder die Operation nicht zeitnah erfolgen kann.

Für die pathologische Aufarbeitung/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 6 Monate durchgeführt. Hierdurch wird die 5-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 eine Verbesserung der 5-J-ÜLR auf 28%

durch eine Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin. Studien zu weiteren, intensiveren adjuvanten Therapien (Gemcitabin plus nab-Paclitaxel, FOLFIRINOX) befinden sich in der Auswertung.

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.

Palliative Therapie

Beim metastasierten und bei 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 Wünschen des Patienten in gewissem Umfang möglich. Neue erfolgversprechende Therapiekonzepte basieren vor allem auf tumorspezifischen Eigenschaften wie z.B. Mutationen im BRCA1- oder -2 Gen oder Mikrosatelliteninstabilität. Allerdings finden sich diese Merkmale nur bei kleinen Subgruppen von Tumoren (< 5%), so dass

der Screeningaufwand hoch, der therapeutische Einsatz eher gering sein wird.

Offene Fragen

- Die Identifikation und Etablierung von effektiven Früherkennungs- und Screeningverfahren. Ob hierbei „liquid biopsies“, d.h. DNA Analytik aus Blut, eine Rolle spielen werden, muss die Zukunft zeigen.
- 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.

8.4.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

An einem Pankreaskarzinom (Bauchspeicheldrüsenkrebs) sind im Jahr 2012 insgesamt 16.729 Personen erkrankt. Dies entspricht einem Anteil von 14,21 % aller malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane. Etwas häufiger erkranken Männer als Frauen an einem Pankreaskarzinom. Die Altersverteilung zeigt bei beiden Geschlechtern die höchste Inzidenz zwischen 70 und 74 Jahren. Während die Inzidenz

bei den Männern ab dem 70. Lebensjahr deutlich abflacht, bleibt diese bei den Frauen verhältnismäßig konstant (siehe Abbildung 1). Dem gegenüber steht eine Jahresprävalenz im Jahr 2011 von 7.391 Fällen. [2]. Zudem zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz zwischen 1999 und 2012 um 35 % (Abbildung 2).

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit

Insgesamt starben im Jahr 2012 16.120 Personen an einem Pankreaskarzinom (siehe Tabelle 1). Damit ist die Mortalität mit 43,79 % zwischen 1999 und 2012 stärker gestiegen als die Inzidenz [2] (siehe Abbildung 3). Des Weiteren nehmen die Sterbefälle aufgrund eines Pankreaskarzinoms einen Anteil von 22,98 % an allen malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane ein. Die meisten Männer sterben im Alter zwischen 70 und 74 Jahren, wohingegen die meisten Frauen im Alter von über 85 Jahren an dieser Diagnose versterben. Die Überlebensrate für das Pankreaskarzinom ist insgesamt sehr schlecht [2]. Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt bei den Frauen 32 % und bei den Männern 31 %. Nach fünf Jahren fällt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 7 % bei den Frauen und 6 % bei den Männern.

Insgesamt konnten 2.232 Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund eines Pankreaskarzinoms im Jahr 2014 identifiziert werden. Diese Fälle verursachten 223.051 Arbeitsunfähigkeitstage [3]. Frauen haben dabei zwar weniger Arbeitsunfähigkeitsfälle (942 zu 1.290 bei den Männern), dafür sind sie im Durchschnitt mit insgesamt 105,35 Tagen je Fall 9 Tage länger arbeitsunfähig als Männer.

Neben der hohen Anzahl an Arbeitsunfähigkeitsfällen konnten im Jahr 2014 684 Rentenzugänge aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit ermittelt werden [4]. Dies entspricht einem Anteil von 15 % aller Rentenzugänge aufgrund maligner Erkrankungen der Verdauungsorgane.

Krankheitskosten

Tittelbach-Helmrich [5] berichten keine klassische Krankheitskostenanalyse für das Pankreaskarzinom, sondern ermitteln die stationären Kosten für die Patientengruppe, die eine Pankreaskopfresektion erhält. Die Autoren vergleichen die Kosten bei Patienten mit Komplikationen und ohne Komplikationen nach einer Pankreaskopfresektion. 36 Patienten, die sich zwischen 2005 und Ende 2006 einer Pankreaskopfresektion unterzogen haben, werden in die Studie eingeschlossen. Sämtliche Kosten für Aufenthalt auf der Normal- und Intensivstation, Infrastruktur, Operation und Sachmitteln werden erhoben und bewertet. Unter Sachmittel fallen die Kosten für Medikamente, Blutproben und der Diagnostik. Zusätzlich wird ein Anteil von 22 % an Overheadkosten für Gebäude, Verwaltung etc. veranschlagt. Von den insgesamt 36 eingeschlossenen Patienten können 21 der Gruppe ohne Komplikationen und 15 der Gruppe mit Komplikationen zugeordnet werden. 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 10.0441 € und 33.217 €.

Neben Tittelbach-Helmrich et al. analysieren Müller-Nordhorn et al. [6] die Krankheitskosten von Pankreaskarzinomen. Insgesamt werden 57 Patienten zwischen Dezember 2000 und Februar 2001, die an der Charité in Berlin aufgrund eines Pankreaskarzinoms erstmalig vorstellig waren, eingeschlossen. Die Kosten werden aus der Perspektive des Krankenhauses, der Sozialversicherung sowie aus Perspektive der Gesellschaft ermittelt. Der Ressourcenverbrauch im stationären Bereich wird anhand der Patientenakten erfasst. Zudem werden die Patienten alle sechs Wochen, über einen gesamten Zeitraum von 18 Monaten,

telefonisch nach dem weiteren Ressourcenverbrauch befragt. Die indirekten Kosten werden mit Hilfe des Humankapitalansatzes ermittelt und beinhalteten Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung. Insgesamt überleben 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 liegen bei 3.653 € pro Monat. Dabei sind 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 aufgrund der durchgeführten Operationen, einen hohen Ressourcenverbrauch. Neben dem stationären Bereich verursachen auch andere Leistungsbereiche hohe Kosten, allerdings ist fraglich, wie die ermittelten Kosten die aktuelle ökonomische Bedeutung dieser Erkrankung widerspiegeln, da der Erhebungszeitraum bereits 15 Jahre zurück liegt. In diesem Zeitraum haben sich neben Änderungen in den verschiedenen Vergütungssystemen auch die Therapiebestandteile verändert.

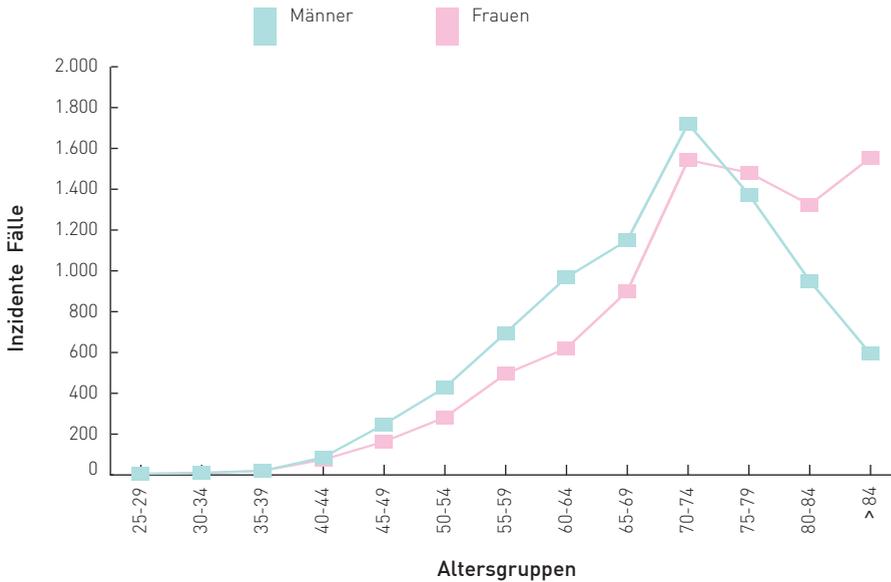


Abbildung 1: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Pankreaskarzinoms (ICD: C25) für das Jahr 2012 nach verschiedenen Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1])

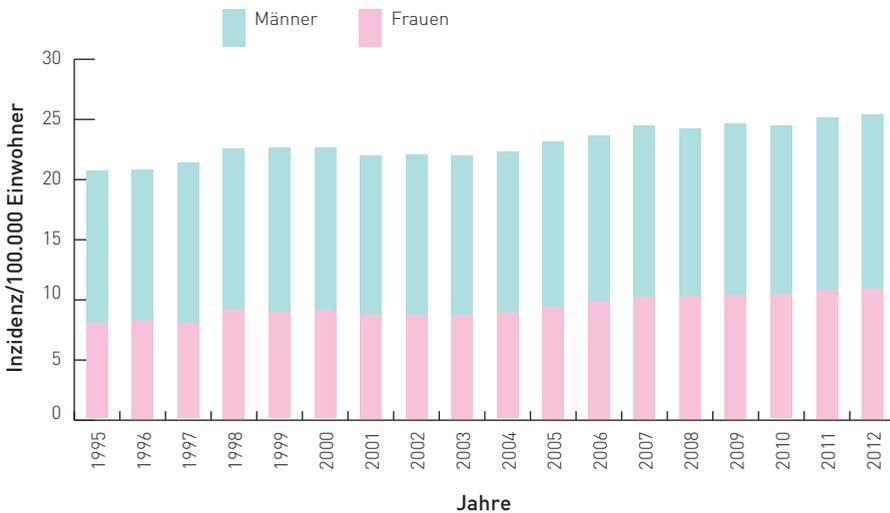


Abbildung 2: Inzidenz / 100.000 Einwohner des Pankreaskarzinoms (ICD: C25) zwischen 1995 und 2012 nach Geschlecht differenziert (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1])

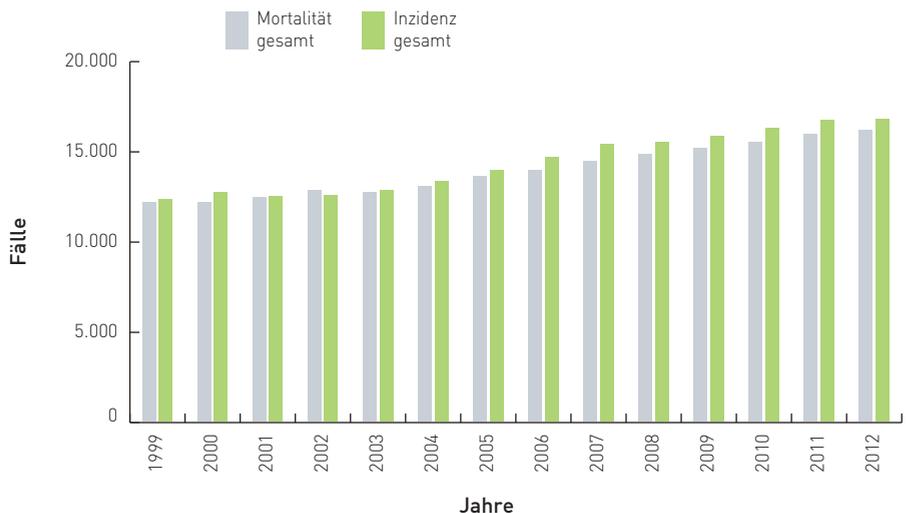


Abbildung 3: Vergleich zwischen absoluten inzidenten Fällen und Mortalität des Pankreaskarzinoms (ICD: C25) zwischen den Jahren 1999 und 2012 (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [1])

ICD	C25
Behandlungsfälle Krankenhaus	48.236
Krankenhausverweildauer	10 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	483.505
Sterbefälle	17.156
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner* (2013)	10,8 (w) 14,5 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland (2013)*	17.535
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	2.232
Arbeitsunfähigkeitstage	223.051
Fälle stationäre Rehabilitation	2.735
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	684
Durchschnittliches Berentungsalter	54,12 Jahre (m) 54,04 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014), restliche Daten von Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014). *5-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut	

Tabelle 1: Bösartige Neubildung des Pankreas (ICD C25)

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>
2. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister - Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugegriffen: 22. Juli 2016
3. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugegriffen: 20. Juli 2016
4. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. <http://www.deutscherentenversicherung-bund.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016
5. Tittelbach-Helmrich D, Abegg L, Wellner U, Makowiec F, Hopt UT, Keck T. Insurance costs in pancreatic surgery. Does the pecuniary aspect indicate formation of centers? *Chirurg* 2011;82:154-159
6. Müller-Nordhorn J, Brüggenjürgen B, Böhmig M et al. Direct and indirect costs in a prospective cohort of patients with pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:405-415

8.5. Ösophaguskarzinom

8.5.1. 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 cervical gelegene Ösophaguskarzinom,
- das intrathorakal gelegene Ösophaguskarzinom im oberen, mittleren und unteren Drittel
- und die Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG = adenocarcinoma of esophagogastric junction).

Die AEG-Tumore werden entsprechend einem Vorschlag von Siewert in den Typ 1 (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: 398000 SCC; 52000 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 aufgeführt sind [1]: Während Plattenepithelkarzi-

nome 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.

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. 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, Ernährungszu-

stand) 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 intraepithelialen Neoplasien oder Frühkarzinome können endoskopisch therapiert werden. Die endoskopische Therapie setzt jedoch eine subtile endoskopische Inspektion mit einer hoch auflösenden Videoeoskopie 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 minimal invasiv 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 Metaanalyse [2] zeigt, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie das Gesamtüberleben um 22% verbesserte. Dies entspricht einem absoluten Überlebenszuwachs von 8,7% innerhalb von 2 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 [3,4,2,5].

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 „Magenkarzi-

nom“ [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/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie. Neben den Platin-basierten Therapieschemata kommen neuerdings Taxan-basierte 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

Risikofaktor	Plattenepithel-Karzinom	Adeno-karzinom
Rauchen	+++	++
Alkohol	+++	-
Barrett Ösophagus	-	++++
Gastroösophagealer Reflux	-	+++
Übergewicht	-	++
Schlechter sozioökonomischer Status	++	-
Z. n. Verätzung des Speiseröhre	++++	-
Synchrone/metachrone Kopf-Hals-Tumore	++++	-
Z. n. Mediastinalbestrahlung	+++	+++
Tylosis palmaris et plantaris	+++	-
Achalasie	++	+

Legende: ++++ sehr starke Assoziation +++ starke Assoziation ++ mäßige Assoziation
 + geringe Assoziation - keine Assoziation

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Plattenepithel- und das Adenokarzinom des Ösophagus [1]

8.5.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Das Ösophaguskarzinom (Speiseröhrenkrebs) nimmt mit einer Inzidenz von 11,2 Fällen / 100.000 Einwohner einen Anteil von 5,6 % an den malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane ein. Die Prävalenz im Jahr 2011 lag bei 4,112 Fällen in Deutschland. Insbesondere Männer sind mit einer Inzidenz von 9,0 Fällen / 100.000 Einwohner (Frauen=2,2 / 100.000) von dieser Krebsform betroffen (siehe Abbildung 1). Wie der Abbildung 2 entnommen werden kann, liegt die höchste Anzahl inzidenter Fälle im Alter zwischen 70 und 74 Jahren (Männer = 951 Fälle, Frauen = 239 Fälle).

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Im Jahr 2014 starben 5.260 Personen an einem Ösophaguskarzinom (4.072 Männer, 1.188 Frauen) (siehe Tabelle 2) [7]. Im Vergleich zum Jahr 1998 ist die Anzahl der Sterbefälle kontinuierlich um insgesamt 27 % gestiegen. Die 1-Jahres-

Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt für das Ösophaguskarzinom 48 % bei den Frauen und 50 % bei den Männern. Nach fünf Jahren fällt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 18 % (m) und 19 % (w).

Im Jahr 2014 wurden 1.961 Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund eines Ösophaguskarzinoms gezählt [8]. Diese Fälle verursachten durchschnittlich 84 Arbeitsunfähigkeitstage. Im Vergleich zum Vorjahr ist die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitsfälle von 2.151 auf 1.961 Fälle (9 %) gesunken. Frauen verursachen weniger Tage je Arbeitsunfähigkeitsfall als Männer.

Neben den Arbeitsunfähigkeitstagen wurden im Jahr 2014 insgesamt 468 Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit bewilligt [9]. Dabei ist die Zahl zwischen 2010 und 2014 von 556 Fällen auf 468 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.

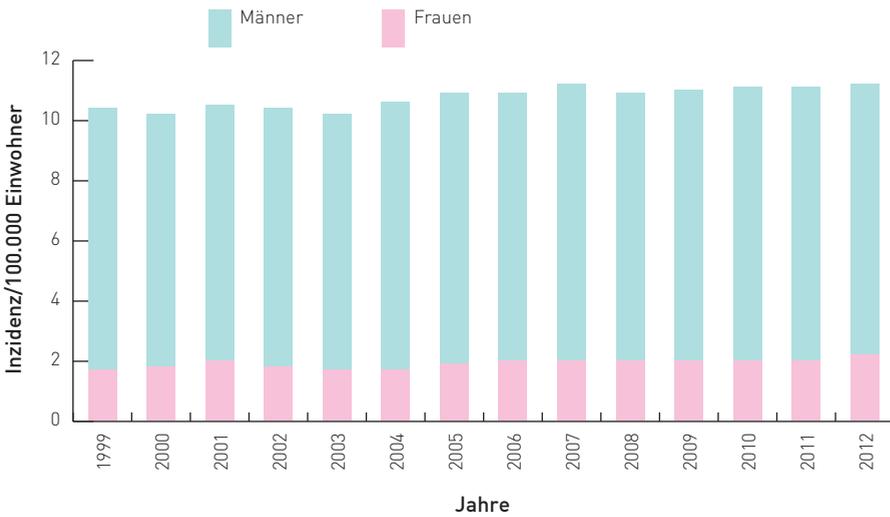


Abbildung 1: Inzidenz / 100.000 Einwohner des Ösophaguskarzinoms (ICD: C15) zwischen 1999 und 2012 nach Geschlecht differenziert (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [7])

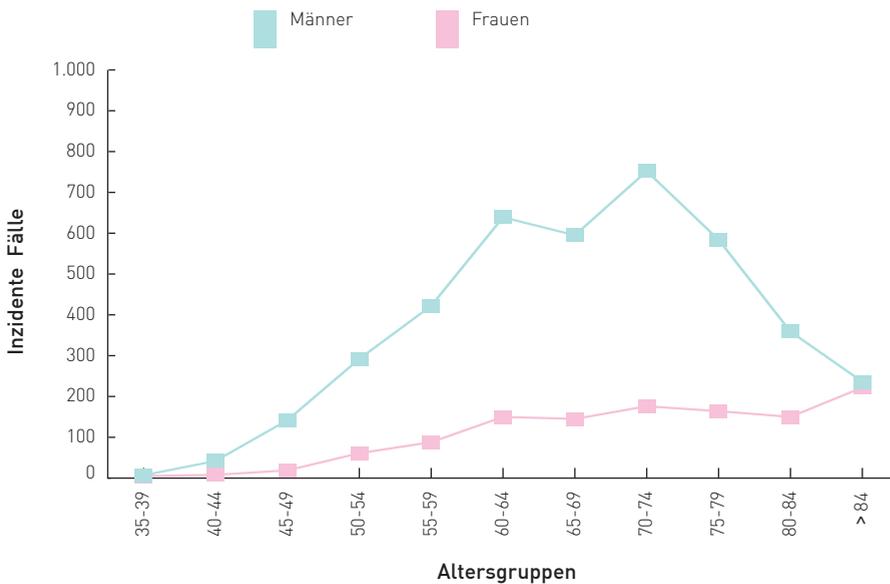


Abbildung 2: Verteilung der absoluten, inzidenten Fälle des Ösophaguskarzinoms (ICD: C15) für das Jahr 2012 nach verschiedenen Altersgruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch Institut [7])

ICD	C15
Behandlungsfälle Krankenhaus	28.547
Krankenhausverweildauer	9,1 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	261.107
Sterbefälle	5.507
Inzidenz, Fälle pro 100.000 Einwohner* (2013)	2 (w) 9 (m)
Zahl der Betroffenen in Deutschland* (2013)	10.965
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	1.961
Arbeitsunfähigkeitstage	165.160
Fälle stationäre Rehabilitation	2.005
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit	468
Durchschnittliches Berentungsalter	54,75 Jahre (m) 55,13 Jahre (w)
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage von Bundesministerium für Gesundheit (2014) , restliche Daten von Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2014).	
*5-Jahres-Prävalenz – Fallzahlen vom Robert Koch Institut	

Tabelle 2: Bösartige Neubildung des Ösophagus (ICD C15)

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; 53:1291-1350
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;12:681-692
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;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 MCCM, van Lanschot JJB et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084
6. Moehler M, Al-Batran S-E, Andus T et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). *Z Gastroenterol* 2011;49:461-531
7. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregister - Datenbankabfrage. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugegriffen: 22. Juli 2016
8. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesgesundheitsministerium.de. Zugegriffen: 20. Juli 2016
9. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. <http://www.deutscherentenversicherung-bund.de>. Zugegriffen: 20. Juli 2016

8.6. Neuroendokrine Tumoren

8.6.1. 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 (Tabelle 1). 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 (Tabelle 2). 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 und sollten auch als solche therapiert werden.

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 etablierte Tumormarker ist Chromogranin A, welches mit Tumorlast 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 (Tabelle 1; Abbildung 1). 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 Feinnadel-Biopsie 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 vor 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 (> 5mm) sollten mittels ESD oder EMR reseziert werden; kleine NET des Magens (gastrale NET) (< 5mm) 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 wird. 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 zu Therapie finden sich in den ENETS Leitlinien [2–7].

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 Metastasenchirurgie 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 Yttrium-90-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 Placebo-kontrollierte 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 [1,8]. 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 [9]. Weitere alkylierende Substanzen wie Dacarbazin und sein orales Derivat Temozolomid wirken ebenfalls bei pNET. Für Dacarbazin als Monotherapie werden Ansprechraten von 25–35 % berichtet [6]. Für die Kombination Temozolomid und Capecitabine als Erstlinientherapie bei pNETG1/G2 wurde in kleinen Fallserien eine hohe Ansprechrate von 70 % und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 92 % berichtet [10].

Molekular-zielgerichtete Therapien

Die Wirksamkeit des Multikinase-Inhibitors Sunitinib [11] und des mTOR-Inhibitors Everolimus [12] wurde bei progredienten, gut differenzierten neuroendokrinen Pankreastumoren in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien gezeigt. Beide Substanzen führten zu einer Verdopplung des progressionsfreien Überlebens und wurden für diese Indikation zugelassen.

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 $^{90}\text{Yttrium}$ und $^{177}\text{Lutetium}$, der sog. Peptidrezeptorradiotherapie (PRRT). Für die PRRT sind Ansprechraten von 30–35% beschrieben. Eine kürzlich vorgestellte Phase III Studie konnte im Vergleich zu Therapie mit SSA eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsrate durch die PRRT zeigen [13].

Syndrom	Leitsymptome	Verantwortliches Hormon	andere Hormone im Tumor	Malignität (%)	Primärtumor-lokalisierung	Andere PT-Lokalisation
Insulinom	Hypoglykämie-Symptome	(Pro-)Insulin	Glucagon, PP	5-10	Pankreas	Sehr selten
Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)	Ulkusleiden, Diarrhö, Refluxsymptomatik	Gastrin	Insulin, PP, Glucagon, ACTH, Somatostatin, Chromogranin A	50-80	Pankreas / Duodenum	Sehr selten Magen, Gallengang, Ovar
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, Glucagon, Somatostatin, Chromogranin A	75	Pankreas	Selten: NN, Mediastinum, Lunge, bei Kindern auch neurogene Tumoren
Glucagonom-Syndrom	Erythema necrolyticans migrans, Diabetes, Gewichtsverlust	Glucagon	PP, Insulin, Somatostatin, Chromogranin A	80	Pankreas	Selten
GHRHom/Akromegalie	Akromegalie-Symptome	GHRH	Somatostatin, Gastrin, Insulin Chromogranin A	100	Pankreas	Bronchus
CRHHom/ACTHom/Cushing-Syndrom	Cushing-Syndrom	CRH, ACTH	Gastrin, PP, Chromogranin A	>90	Pankreas, Thymus	Bronchus

Tabelle 1: Klassifikation und Leitsymptome der häufigsten funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren (in Anlehnung an [16])

Verwendete Abkürzungen: ACTH, Adrenocorticotropes Hormon; CRH, corticotrophin-releasing hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; KHE, Karzinoidherzerkrankung; NN, Nebenniere; PP, Pankreatisches Polypeptid; PT, Primärtumor; VIP, vasoaktives intestinales Polypeptid

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 Therapiekonzeptes für neuroendokrine Tumoren mit erhöhter Proliferationsrate (NET G3)
- Prospektive (möglichst randomisierte) Studien zur Etablierung einer evidenzbasierten Zweitlinientherapie bei neuroendokrinen Karzinomen (NEC G3)

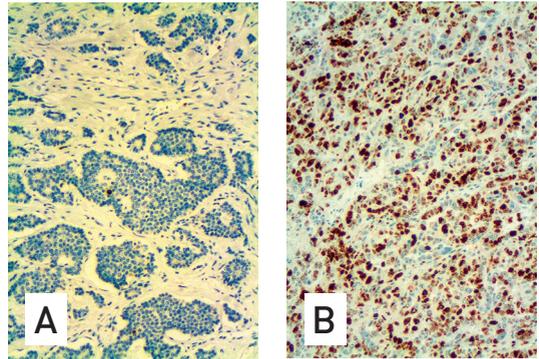


Abbildung 1: Proliferationsmarker Ki67 in histologischen Schnitten von pankreatischen NENs

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 %)

WHO 2000	WHO 2010 [16]
1. Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (WDET)	1. Neuroendokriner Tumor G1 (NET G1, Ki67 ≤ 2%)
2. Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (WDEC)	Neuroendokriner Tumor G2 (NET G2, Ki67 3-20%) *
3. Gering differenziertes (kleinzelliges) neuroendokrines Karzinom (PDEC)	2. (klein- oder großzelliges) Neuroendokrines Karzinom G3 (NEC G3, Ki67 > 20%)
4. Gemischt exokrine-endokrines Karzinom (MEEC)	3. Gemischtes adeno-/neuroendokrines Karzinom (MANEC)
5. Tumor-ähnliche Läsion (TLL)	4. Hyperplastische und präneoplastische Läsionen

Tabelle 2: WHO-Klassifikation neuroendokriner Neoplasien (NEN)

* bei Ki67 > 20 % NET G3

8.6.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ines Aumann, Ansgar Lange, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Daten zur Inzidenz und Prävalenz der neuroendokrinen Tumoren sind in Deutschland nur wenig vorhanden. Die differenzierteste Übersicht zu den epidemiologischen Daten bietet die Veröffentlichung von Begum et al. [14]. Die Autoren werten Daten aus dem Neuroendokrinen Register für den Zeitraum zwischen 1999 und 2010 von 35 Zentren deutschlandweit aus. Insgesamt basieren die Analysen auf 2.009 Patienten. Die häufigste Primärtumorlokalisation ist mit 34,2 % das Pankreas, gefolgt von neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms (25,8 %) und Metastasen neuroendokriner Tumoren mit unbekannter Primärlokalisation (CUP, cancer of unknown primary) mit 12,6 % (siehe Abbildung 2). Bei den eingeschlossenen Patienten sind ähnlich viele Männer (52 %) wie Frauen (48 %) betroffen und das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose liegt bei 56,4 Jahren, wobei die Spannweite zwischen 14 und 93 Jahren liegt.

Zudem analysieren die Autoren die Therapieverfahren, die als Erstlinientherapie durchgeführt werden. 73 % aller Patienten mit endokrinen Tumoren unterzogen sich einem chirurgischen Eingriff, eine medikamentöse Behandlung mit Somatostatinrezeptoranaloga erhielten 11,2 % und 6 % eine Chemotherapie [14].

Neben den Daten des NET-Registers veröffentlichten Scherübl et al. Daten zur Inzidenz der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET) [15]. 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 Inzidenz der GEP-NET von 0,45 in 1976 auf 2,53 / 100.000

Einwohner in 2006. Dies ist 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.

Insgesamt ist die Evidenz zur Inzidenz nicht für alle endokrinen Tumoren verfügbar. Durch die Ausweitung des NET-Registers sollte die Datenbasis in Zukunft verbessert werden.

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit

Da den endokrinen Tumoren keine klaren ICD Kodierungen zugeordnet werden können, können die offiziellen Statistiken zu den Todesursachen, der Arbeitsunfähigkeit und den Rentenzugängen aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit nicht genutzt werden. Lediglich die Studie von Begum et al. [14] liefert Informationen zu den Überlebenszeiten der neuroendokrinen Tumoren. Insgesamt zeigen sich sehr hohe tumorspezifische Überlebensraten von 97 % für das erste Jahr und bis zu 70 % nach fünf Jahren. Die Überlebensrate hängt zudem stark von der primären Therapieform ab. So war die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, die eine Operation zu Beginn der Therapie erhielten, mit 82 % deutlich besser als bei Patienten, die nicht operiert wurden (61 %). Einen weiteren Einfluss auf die Überlebensrate hat auch die Lokalisation des Primärtumors.

Krankheitskosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte keine geeignete Krankheitskostenanalyse zu den endokrinen Tumoren identifiziert werden. Auch die Krankheitskostenanalyse des Statistischen Bundesamtes 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 Gastrointestinaltraktes 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 hoher Forschungsbedarf an Studien, die die Zusatzkosten einer Behandlung der neuroendokrinen Tumoren bei bereits existierenden Primärerkrankungen analysieren, vor.

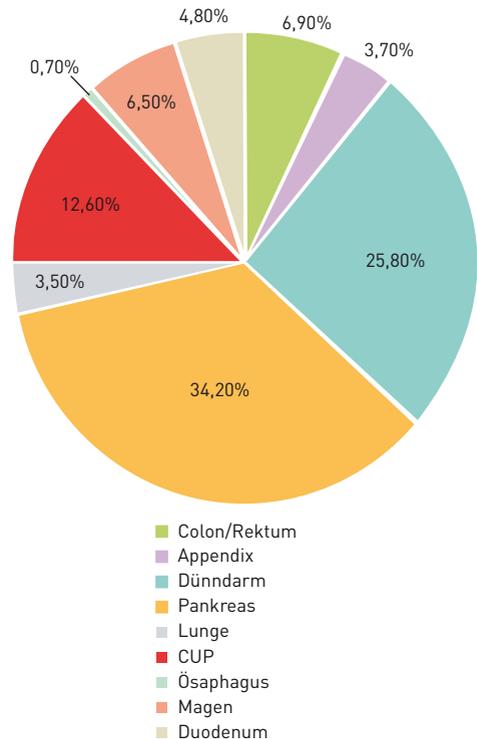


Abbildung 2: Verteilungen der Primärtumorlokalisation bei den Patienten im NET-Register (eigene Darstellung in Anlehnung an Begum et al. [14])

Literatur

1. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;378:224-233
2. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:119-124
3. 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;103:153-171
4. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016;103:186-194
5. Niederle B, Pape U-F, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016;103:125-138
6. 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;103:172-185
7. Ramage JK, Herder WW de, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:139-143
8. Rinke A, Müller H-H, 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;104:4656-4663
9. 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:e0143822
10. Strosberg JR, Fine RL, Choi J et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268-275
11. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513
12. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;387:514-523
13. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125-135
14. Begum N, Maasberg S, Plöckinger U et al. Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts – Daten des deutschen NET-Registers. *Zentralbl Chir* 2014;139:276-283
15. Scherübl H. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: Epidemiological changes in Germany. *WJG* 2013;1:9012
16. Rinke A, Gress TM. Neuroendokrine Tumoren-Epidemiologie und Endokrinologie; *Viszeralmedizin* 2010;26:226-232

9. Endoskopie in Deutschland

9.1. Medizinische Übersicht

Alexander Meining

Definition

Endoskopie bedeutet übersetzt „das Innere betrachten“. Der Zugangsweg ins Innere ist hierbei der Anfang oder das Ende des Verdauungstrakts (Mund und Anus). Um diesen Zugang zu nutzen waren vielfältige Entwicklungen notwendig, wobei zumindest alle frühen Entwicklungen in der Endoskopie in Deutschland stattfanden. Bozzoni begann 1805 in Mainz einen Lichtleiter zur Inspektion des Enddarms und des Rachens zu konstruieren. Die erste starre Magenspiegelung wurde 1868 in Freiburg durch Kussmaul durchgeführt. Das erste semiflexible Endoskop entwickelte Schindler 1932 in München. Erst nach 1945 fand die technische Weiterentwicklung der Endoskopie v.a. in Japan statt, obgleich auch heute aus Deutschland immer noch wichtige Entwicklungen zu endoskopischen Verfahren und Techniken kommen.

Mittlerweile wird die Endoskopie überall mittels flexibler Videoendoskope durchgeführt, welche im Detail Veränderungen der Schleimhaut in hoher Auflösung sichtbar machen und auch eine etwaige Therapie krankhafter Veränderungen ermöglichen. Die Endoskopie ist somit ein wesentliches Verfahren in der Gastroenterologie. Aktuell unterziehen sich in Deutschland rund 6 Mio. Menschen im Jahr einer Endoskopie. Neben der Diagnose und Therapie akuter Erkrankungen des Verdauungstrakts spielt hierbei auch die Karzinomprävention im Rahmen der Screening-Koloskopie (siehe Kapitel 10.) eine bedeutende Rolle. Diese hohe Zahl an Untersuchungen impliziert wiederum Herausforderungen in der qualitativen Umsetzung und Durchführung endoskopischer Verfahren einschließlich der Ausbildung des gastroenterologisch-endoskopischen Nachwuchses.

Diagnostische Endoskopie

Die „digitale“ Revolution ist seit vielen Jahren auch in die Endoskopie eingezogen. Durch die digitale Bildverarbeitung und damit verbundene hohe Bildauflösung können mittlerweile selbst Befunde im Millimeterbereich detektiert und charakterisiert werden. Weiterhin ist durch die Kapselendoskopie eine „schlauchlose“ komplette Darstellung des Verdauungstrakts möglich. Mikrooptiken erlauben den Blick auch in winzige Gangsysteme (Gallengang, Bauchspeicheldrüsengang). Durch diese Miniaturisierung bei gleichzeitig besserer Auflösung hat die Endoskopie in der Breite einen komplett anderen Stellenwert als noch vor 10 Jahren erfahren. Suspekte Befunde können zwischenzeitlich sehr genau eingeteilt werden, um somit eine maßgeschneiderte, individuelle Therapie für den Patienten zu ermöglichen. Weiterhin haben wir durch den Einsatz der Endosonographie (innerer Ultraschall) zwischenzeitlich eine voll etablierte, strahlenfreie und genaue Methode zur Verfügung, welche uns unter anderem bei der Ermittlung des Tumorstadiums, der Detektion von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse oder zur Erfassung oder dem Ausschluss von Konkrementen in den ableitenden Gallengängen dient.

Therapeutische Endoskopie

Der große Vorteil der therapeutischen Endoskopie liegt in der Minimalisierung des Zugangswegs. Dort, wo früher noch große Operationen mit Laparotomie notwendig waren, kann heutzutage der endoluminale Zugang gleichwertige Ergebnisse mit minimalster Invasivität bieten. Blutungen können effizient gestillt werden und sogar frühe Karzinome können rein endoskopisch ohne Bauchschnitt mit entsprechend geringerem Risi-

ko und niedriger post-operativer Mortalität und Morbidität reseziert werden. Derartige Eingriffe sind inzwischen etabliert, der Vorteil vieler endoskopischer Verfahren ist evidenzbasiert und wird daher in allen aktuellen Leitlinien empfohlen. Bei der endoskopischen Intervention eines Magenfrühkarzinoms etwa erleidet der Patient keinerlei Zugangstrauma und kann nach 1-2 Tagen wieder seiner gewohnten Tätigkeit nachgehen (siehe Kapitel 8.2.). Beim konservativ-operativen Vorgehen mit Bauchschnitt beträgt der stationäre Aufenthalt (ohne Rehabilitationsmaßnahmen) eine Woche, eine volle Belastbarkeit ist auch bei optimalem Ergebnis erst nach einigen Wochen gewährleistet.

Offene Fragen

- Eine kürzlich erschienene Markt-Analyse beziffert einen erwarteten Anstieg der Kosten im Bereich „Endoskopie“ allein in Deutschland von 2,0 Milliarden Euro für das Jahr 2014 auf 2,7 Milliarden € bis zum Ende des Jahres 2019. Diese Zunahme ist bedingt durch den zunehmend geforderten Einsatz minimalst-invasiver Prozeduren, den technologischen Fortschritt in der Medizin, einer immer älter werdenden Gesellschaft, den limitierten Ressourcen bei gleichzeitig erwarteter verbesserter Lebensqualität der Patienten [1]. Der Großteil dieses Anstiegs wird dem Einsatz flexibel-gastroenterologischer Verfahren zu verdanken sein. Allein die Inanspruchnahme der Vorsorgekoloskopie mit anschließend endoskopischer Therapie prä- und früh-maligner Veränderungen ist hier von immanenter Bedeutung. Die Zahl endoskopischer Leistungen nimmt schon jetzt signifikant zu.
- Die Endoskopie als vormals gastroenterologische Nischentechnik wird immer mehr zur tragenden Säule unserer Disziplin. Was bedeutet dies für uns in der tagtäglichen Routine beim Versuch des Umsetzens dieser gestiegenen Erwartungshaltung? In der (niedergelassenen) Praxis wird die Vorsorge-Endoskopie verstärkt wahrgenommen werden. Neben der konventionellen Screening-Endoskopie kommen hier jedoch ggf. auch andere „neue“ diagnostische Verfahren basierend auf speziellen Kapseln oder auch molekulargenetischen Analysen zur Erstellung individueller Risikoprofile zum Einsatz. In der stationären Versorgung werden hingegen therapeutisch-endoskopische Verfahren, wie oben erwähnt, zunehmend Eingang finden. Bei entsprechendem Bedarf werden die aktuell noch bestehenden technischen Unzulänglichkeiten durch Innovationen behoben werden. Andererseits bedingen Innovationen und eine Erweiterung des Spektrums auch einen vergleichsweise hohen Kenntnisstand im Umgang mit diversen Instrumenten und Verfahren. Die Ansprüche an Spezial- und Detailkenntnisse in der Ausbildung des medizinischen Nachwuchses werden deshalb steigen. Alle diese Faktoren erfordern und erleichtern die Bildung von endoskopischen Zentren zur Umsetzung neuer Technologien. Es werden daher wohl auch Mindest-Fallzahlen, die Dokumentation von Komplikationen und Zertifizierungsnachweise für die Endoskopie erforderlich werden um die Qualität der Versorgung zu sichern.
- Die Umsetzung von sinnvollem medizinischen Fortschritt erfordert auch eine adäquate Erstattung der Kosten dieser Leistungen. Für den stationären Bereich besteht aktuell die Situation, dass große, invasive Operationen verhältnismäßig gut vergütet werden, während minimal-invasive, endoskopische Eingriffe auch im Verhältnis zu Aufwand, Material und Personal nicht kostenäquivalent vergütet werden. Trotz der belegten Vorteile endoskopischer Verfahren sind diese aktuell für viele Krankenhaus-Betreiber daher nicht kostendeckend und die Ressourcen an Personal und Ausstattung werden häufig reduziert. Dies führt wiederum zu einer reduzierten Attraktivität der Endoskopie für die Ausbildung des medizinischen Nachwuchses, obgleich durch die Patienten vermehrt endoskopische Leistungen in Anspruch genommen werden (s.o.). Der Bedarf an endoskopischen Leistungen wird bis 2030 um über 22% steigen.

9.2. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Ines Aumann, Frédéric Pauer, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die Endoskopie des Magen-Darmtraktes, der Gallenwege und des Pankreas gehört zu den Kernleistungen gastroenterologisch tätiger Ärztinnen und Ärzte und stellt im ambulanten und stationären Bereich die zentrale Methode in der Prävention, Diagnostik und Therapie gastrointestinaler Erkrankungen dar.

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 [2] und einer durch die DGVS beauftragten GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes dargestellt [3]. Die in Tabelle 1 dargestellten Positionen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und des Operationen- und Prozeduren-Schlüssels (OPS) wurden zur näheren Analyse herangezogen.

Analysiert wurde die Anzahl der Personen je 100.000 Versicherte im Datensatz mit einer entsprechenden Abrechnung der in Tabelle 1 genannten EBM Position im Zeitraum von 2012 bis 2015 (siehe Tabelle 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 (Tabelle 2). Für die Analyse der stationär durchgeführten Endoskopien (Tabelle 3) wurden hingegen die Daten des Statistischen Bundesamtes (Quelle) der Jahre 2005 bis 2014 genutzt, die absolute Häufigkeiten darstellen.

Die Bedeutung der Endoskopie nimmt in Deutschland stetig zu und ist im ambulanten wie im stationären Sektor von großer Bedeutung. Die

Koloskopie zur Früherkennung und Prävention von Darmkrebs ist eine Domäne der niedergelassenen Gastroenterologen. Zwischen 2012 und 2015 stieg die Zahl der jährlich 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 Verdauungstraktes pro 100.000 Einwohner (Ösophagogastroduodenoskopien, EBM 13400) abgerechnet. Dies entspricht einer Anzahl von ca. 1.605.310 abgerechneter Maßnahmen in der gesamten GKV (Tabelle 2).

Im stationären Bereich wurden 2014 rund 1,35 Millionen diagnostische Endoskopien des oberen Verdauungstraktes (OPS 1-63) und über 900.000 Endoskopien des unteren Verdauungstraktes (OPS 1-65) durchgeführt (Tabelle 3) [2]. Diagnostische Endoskopien der Gallen- und Pankreaswege (OPS 1-64) wurden ca. 130.000 Mal im stationären Sektor in 2014 durchgeführt. Die Zahl der therapeutischen endoskopischen Operationen der Gallen- und Pankreaswege (OPS 5-513 & 5-526) lag in 2014 bei über 270.000. Die Gesamtzahl steigt seit 2004 jährlich um ca. 4,4% an. Der zeitliche Verlauf der Prozeduren zeigt über die ausgewählten Leistungen hinweg einen Anstieg auf (Abbildung 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-Darmtraktes, 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 2014 rund 240.000 Mal abgerechnet worden (Tabelle 3) [2]. Besonders bemerkens-

wert ist der massive Anstieg der endosonographischen Prozeduren (Abbildung 2). Wurden in 2005 lediglich rund 72.000 Leistungen in diesem Bereich erbracht, so hat sich die Anzahl bis 2014 mehr als verdreifacht (ca. 240.000) und auch in den Jahren 2009 bis 2014 ist ein Anstieg von über 70% zu verzeichnen.

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 10 Jahren durch die KBV definierte, abrechnungsrelevante Qualitätsparameter (Kapitel 10.2.), 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 eindeutige Qualitätsparameter wissenschaftlich evaluiert, die inzwischen auch Einzug in die Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ gefunden haben [4]. Zu diesen Qualitätsindikatoren zählt vor allem die sog. Rückzugszeit während der Koloskopie. Ein über ein bestimmtes Zeitfenster sich erstrecken-

der Rückzug des Endoskops ist mit einer höheren Adenomdetektionsrate gekoppelt [5, 6]. Diese höhere Adenomdetektionsrate ist wiederum mit einer geringeren Intervallkarzinomrate gekoppelt [7, 8].

In Analogie zu anderen operativ tätigen Bereichen sollte auch für gastroenterologisch-endoskopische Leistungen im ambulanten und stationären Bereich eine Zeiterfassung eingeführt und als Standard für die Qualitätssicherung festgelegt werden. Hierbei wären 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 Zoekum-Rückzugszeit zu dokumentieren.

Die Einführung von Qualitätsindikatoren ist versorgungsrelevant, gut messbar und besitzt gerade angesichts der hohen Zahl der Inanspruchnahmen ein großes Verbesserungspotential.

Gleichzeitig werden Kostenstudien benötigt, mit dem Ziel Patientendurchlaufzeiten, Personalbindungszeiten und Sachkosten für definierte endoskopische Leistungen zu ermitteln und Kostentransparenz zu schaffen.

EBM - Position	Beschreibung
01741	Totale Koloskopie gem. Krebsfrüherkennungsrichtlinien (Setzt eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V voraus) Gesamt (Punkte): 1945 Gesamt (Euro): 202,98*
13400	Zusatzpauschale Ösophago-Gastroduodenoskopie Gesamt (Punkte): 835 Gesamt (Euro): 87,14*
13421	Zusatzpauschale Koloskopie (Setzt eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V voraus) Gesamt (Punkte): 1766 Gesamt (Euro): 184,30*
13422	Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie (Setzt eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V voraus) Gesamt (Punkte): 1080 Gesamt (Euro): 112,71*
OPS - Kode	Beschreibung
1-63	Diagnostische Endoskopie des oberen Verdauungstraktes
1-64	Diagnostische Endoskopie der Gallen- und Pankreaswege
1-65	Diagnostische Endoskopie des unteren Verdauungstraktes
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.jb5-429.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 Verdauungstraktes
5-513 / 5-526	Endoskopische Operationen an den Gallengängen / am Pankreasgang
5-469.03,5-469.73,5-469.83,5-469.b35-469.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 Verdauungstraktes
3-051,3-053,3-054,3-055,3-056,3-057,3-058	Endosonographie des Verdauungstraktes

Tabelle 1: Untersuchte endoskopische EBM-Position und OPS-Kodes

* Orientierungspunktwert 2016 (10,4361 Cent),** nach OPS Katalog 2015

Bezeichnung	Wert	2012	2013	2014	2015
01741 Koloskopischer Komplex gemäß Früherkennungsrichtlinien	Je 100.000 Versicherte	619	659	744	719
	GKV-Gesamt*	439.490	467.890	528.240	510.490
13400 Zusatzpauschale Ösophago-Gastroduodenoskopie	Je 100.000 Versicherte	2242	2210	2264	2261
	GKV-Gesamt*	1.591.820	1.569.100	1.607.440	1.605.310
13421 Zusatzpauschale Koloskopie	Je 100.000 Versicherte	1899	1937	2042	2087
	GKV-Gesamt*	1.348.290	1.375.270	1.449.820	1.481.770
13422 Zusatzpauschale (Teil-) Koloskopie	Je 100.000 Versicherte	111	110	114	109
	GKV-Gesamt*	78.810	78.100	80.940	77.390

Tabelle 2: Anzahl endoskopierter Patienten im ambulanten Sektor [3]

*Hochrechnung auf die Gesamtzahl der GKV-Versicherten (ca. 71 Mio. zum 31.12.2015)

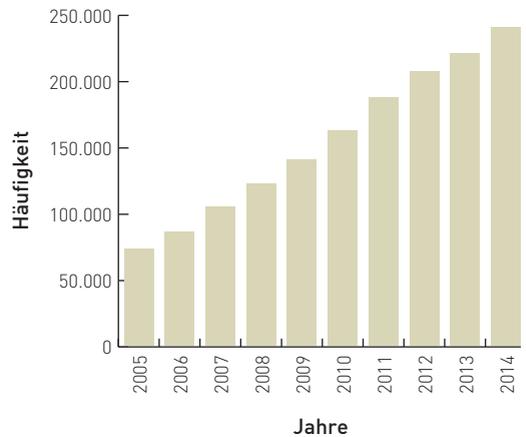
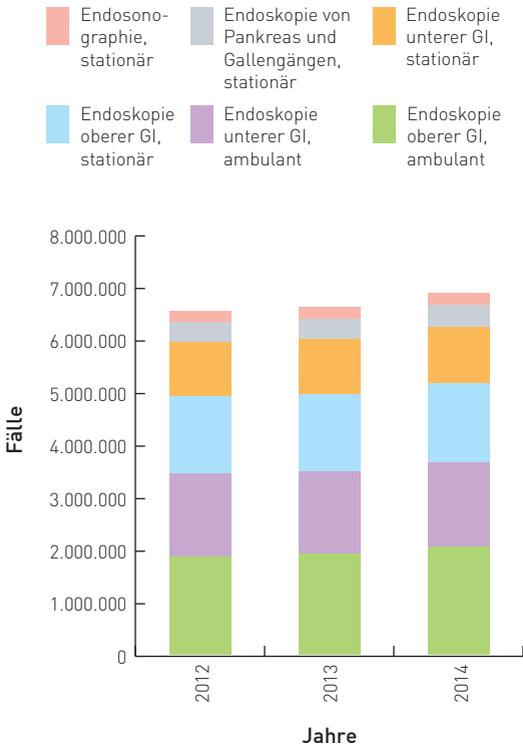


Abbildung 1: Häufigkeit endoskopischer Prozeduren 2012 - 2014* (siehe Tabelle 1 - 3 für Definition)

*Die ambulanten Zahlen spiegeln die Zahlen der Patienten wider und stellen daher nur näherungsweise die Häufigkeit dar. Die stationären Zahlen sind erhoben nach dem OPS-Katalog von 2015

Abbildung 2: Häufigkeit endosonographischer Prozeduren (OPS: 3-05*) im Zeitablauf

*siehe Tabelle 1 für Definition

Bezeichnung	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Diagnostische Endoskopie des oberen Verdauungstraktes	1.177.032	1.209.980	1.229.883	1.263.253	1.276.715	1.285.235	1.310.898	1.316.339	1.310.471	1.346.802
Therapeutische Endoskopie des oberen Verdauungstraktes	-	-	-	-	-	-	-	165.974	170.808	175.475
Diagnostische Endoskopie der Gallen- und Pankreaswege	118.178	119.761	121.839	122.704	124.355	123.936	126.831	126.412	127.943	130.849
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	233.080 / 12.417	238.875 / 13.332	247.057 / 13.707	256.493 / 14.593
Diagnostische Endoskopie des unteren Verdauungstraktes	783.261	807.242	824.633	847.715	856.266	858.048	878.454	882.309	879.867	907.656
Therapeutische Endoskopie des unteren Verdauungstraktes	-	-	-	-	-	-	-	147.790	162.744	160.608
Endosonographie	72.760	86.081	104.510	122.273	140.182	162.478	187.180	206.875	220.373	240.349

Tabelle 3: Absolute Häufigkeit ausgewählter endoskopischer und endosonographischer Prozeduren im stationären Sektor (eigene Darstellung aus-
gewählter OPS in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [2], Tabelle 1)

Literatur

1. Mordorintelligence.com. Germany Endoscopy Devices Market-Growth, Trends, and Forecasts (2015 - 2020). <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/germany-endoscopy-devices-market>. Zugegriffen: 31. Juli 2016
2. Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. Zugegriffen: 03. August 2016
3. GKV-Routinedatenanalyse - Health Risk Institute (HRI) (unveröffentlicht)
4. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A et al. S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie (Kurzversion), AWMF Register Nr. 021-022. Erstauflage 2015. Zeitschrift für Gastroenterologie 2015;53:1496-1530
5. 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;370:1298-1306
6. 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
7. 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;355:2533-2541
8. 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;109:417-426

10. Prävention in der Gastroenterologie

10.1. Medizinische Übersicht

Frank Lammert, Petra Lynen Jansen

In den vorangegangenen Kapiteln dieses Weißbuchs wurde in vielfältiger Weise auf die Häufigkeit, die Krankheitslast und den Versorgungsaufwand gastroenterologischer Erkrankungen eingegangen. Es ist offensichtlich, dass die Krankheitszahlen steigen werden und für die Zukunft eine deutliche Zunahme der Behandlungskosten erwarten lassen. Vor diesem Hintergrund besitzen präventive Maßnahmen und Gesundheitsförderung in der Gastroenterologie nicht nur eine große Bedeutung für die Lebensqualität und Lebenserwartung von 2,5 Millionen Betroffenen, sondern darüber hinaus ein großes gesundheitsökonomisches Potenzial.

Unter der Vielzahl von Möglichkeiten, Krankheiten zu vermeiden (primäre Prävention, Vorsorge) oder zumindest frühzeitig zu erkennen (sekundäre Prävention, Früherkennung), spielen auch in der Gastroenterologie Empfehlungen wie gesunde Ernährung, körperliche Aktivität und der Verzicht auf riskanten Alkoholkonsum und Rauchen eine wichtige Rolle. Das Vorliegen entsprechender Risikofaktoren zu erkennen, ist für den behandelnden Arzt wichtig, um das individuelle Risiko des Patienten einschätzen, aufklären und Präventionshinweise geben zu können (Kapitel 10.11.).

Diese Risikofaktoren zu minimieren, liegt allerdings in besonderem Maß auch beim Patienten selbst, und es ist Aufgabe der Politik, hier durch Aufklärung und Gesetzgebung („Zuckersteuer“, „Lebensmittelampel“) zu wirken. Es ist davon auszugehen, dass diese Maßnahmen, anders als zum Beispiel das Rauchverbot, angesichts einer irritierenden Vielfalt von Ernährungsempfehlungen und Ernährungsgewohnheiten für den Einzelnen und auch für die Politik nicht einfach umzusetzen sind.

Umso mehr müssen die existierenden wissenschaftlichen Ansätze einer gezielten Prävention erforscht und gefördert und in die medizinische Versorgung unserer Patienten integriert werden. In der Gastroenterologie existiert eine große Bandbreite spezifischer Präventionskonzepte, die in diesem Kapitel vorgestellt und zusammengefasst werden. Welche Konzepte dabei derzeit oder zukünftig als Präventionsmaßnahmen geeignet sind, wird dabei anhand folgender Kriterien evaluiert (Tabelle 1):

- Die Erkrankung ist häufig und/oder mit einer hohen Morbidität/Mortalität belastet.
- Der Pathomechanismus ist bekannt, und die Erkrankung ist zu verhindern oder heilbar.
- Es existieren Screening-Methoden, die zuverlässig und in der Breite verfügbar sind.
- Der Nutzen präventiver Maßnahmen sollte den Schaden überwiegen.

Bevölkerungsweite präventive Maßnahmen sind dann sinnvoll, wenn sie die genannten Kriterien möglichst vollständig erfüllen. Besonders gut trifft dies auf die Darmkrebsvorsorge zu, die in den letzten Jahrzehnten erfolgreich etabliert werden konnte und das Überleben unserer Patienten signifikant verbessert hat (Kapitel 10.2.). Die Darmkrebsvorsorge ist so effizient, dass heute jeder Deutsche einen gesetzlichen Anspruch darauf hat.

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 10.6. und 10.7.). Hier fehlt jetzt

noch der Nachweis, dass ein bevölkerungsweites 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 erst möglich machen, im Vordergrund. Hierzu zählt zum Beispiel das Pankreaskarzinom - eine der Krebserkrankungen mit der schlechtesten Prognose (Kapitel 10.7.). Eine besondere Herausforderung stellen ebenfalls die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen dar (Kapitel 10.3.), die ein hohes präventives Potenzial besitzen, aber deren Entstehung unverstanden sind.

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, der grundsätzlich mit endoskopischen bildgebenden Verfahren sowie Laboruntersuchungen überwacht und durch gezielte Behandlungen aufgehalten werden könnte. Prävention in der Gastroenterologie ist aber auch deswegen von großer Bedeutung, da die Verdauungsorgane für die Entstehung nicht-

gastroenterologischer Folgerkrankungen eine entscheidende Rolle spielen. So stellen Ernährung, der Darm und sein Mikrobiom die wesentlichen Ursache für die Entstehung des Diabetes mellitus, der koronaren Herzerkrankung, neuropsychiatrische Erkrankungen und komplizierte 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 koordinieren 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.

Krebserkrankung	Risikoerkrankungen	Primäre Prävention	Sekundäre Prävention	Weißbuch-Kapitel
Gesetzlich umgesetzte Maßnahmen				
Darmkrebs	Adenome	Koloskopie	Koloskopie, Stuhltest auf okkultes Blut (FOBT, FIT)	10.2.
Leberkrebs	Virushepatitis B und D	Impfung		10.6.
Wissenschaftlich belegte Maßnahmen und Leitlinienempfehlungen				
Speiseröhrenkrebs (Adenokarzinom)	Refluxkrankheit	Protonenpumpeninhibitor (PPI)-Therapie	Ösophagoastroskopie (Barrett-Ösophagus)	10.5.
Magenkrebs Magenlymphom (MALT)	Helicobacter	Eradikation des Helicobacter (Antibiotika)	Gastroskopie (chronische Gastritis)	10.4.
Darmlymphome	Zöliakie (einheimische Sprue)	Laborchemisches (\pm genetisches) Screening (Transglutaminase-Antikörper)	Ösophagogastroduodenoskopie, Kapselendoskopie	10.3.
Leberzirrhose, Leberkrebs	Virushepatitis B, C und D	Leberwertscreening bei Risikopersonen, antivirale Medikamente zur Therapie der Virushepatitis	Sonographie	10.6. 10.7.
	Fettlebererkrankungen (NALFD, NASH)	Leberwertscreening bei Risikopersonen	Sonographie	10.6. 10.7.
	Hereditäre Hämochromatose	Genetisches und laborchemisches Screening (HFE-Mutation)	Aderlasstherapie	
Gallenblasenkrebs	Gallensteine mit Risikofaktoren	Cholezystektomie	Sonographie	
Forschungsansätze für mögliche Präventionsmaßnahmen				
Darmkrebs	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Mikrobiomanalyse	Mikrobiomanalyse	10.3.
Magenkrebs	Helicobacter	Helicobacter-Impfung		10.4.
Pankreaskrebs	Chronische Pankreatitis, Diabetes mellitus		Metaboliten-Panel, Screening von Risikogruppen (neu diagnostizierter Diabetes mellitus, hereditäre Pankreatitis u.a.)	10.9.

Tabelle 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.

10.2. Darmkrebsvorsorge

Christian P. Pox, Ralf Jakobs

Das Kolorektale Karzinom ist in Deutschland eine der häufigsten Malignome [1]. Etwa jede siebte Krebserkrankung in Deutschland betrifft den Darm. Im Jahr 2014 erkrankten etwa 33.000 Männer und 28.000 Frauen, hinzu kommen noch knapp 5000 in situ Tumore. Fast zwei Drittel der Erkrankungen treten im Dickdarm auf, etwa 30% betreffen den Enddarm [1]. Auch in Gesamt-europa und den USA sind bösartige Tumoren des Dickdarms unter den Top-3-Positionen in der Tumorzinidenz. 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.

Es gibt verschiedene Ansätze der Prävention, die, je nach Position im Ablauf der Tumorentstehung und -behandlung, in primäre bis quartäre Prävention eingeteilt werden. Im folgenden Artikel werden Ansätze und Erkenntnisse zur primären und sekundären Prävention von Dickdarmkrebs vorgestellt.

Primäre Prävention

Das Risiko an einem Dickdarmkrebs zu erkranken, hängt von der durch präventive Maßnahmen nicht beeinflussbaren individuellen Disposition (z.B. zunehmendes Alter, männliches Geschlecht, familiäres Risiko) und der Exposition zu anderen, durch Intervention modifizierbaren Risikofaktoren ab [3].

Schätzungen gehen seit vielen Jahren davon aus, dass etwa 35% der Darmkrebsfälle durch beeinflussbare Risikofaktoren des Lebensstils (z.B. Rauchen, Ernährung, körperliche Aktivität) bedingt sind [3,4]. Eine aktuelle Studie zur Auswirkung

des persönlichen Lebensstils auf das individuelle Risiko an einem bösartigen Tumor zu erkranken bestätigt diese Annahme [5]. Der Einfluss eines Niedrig-Risiko-Lebensstils (definiert u.a. durch geringen Alkoholkonsum, Nichtraucher, BMI zwischen 18 und 27,5 kg/m²) lag bei 25% für Tumorzinidenz allgemein und 48% Tumor-Mortalität bei Frauen, respektive 33% und 44% bei Männern.

Der tumorbezogene Einfluss eines Niedrig-Risiko-Lebensstils speziell bezogen auf das Kolorektalkarzinom lag bei 29% (Inzidenz), respektive 20% (Mortalität). Verglichen mit der US-Normalbevölkerung betrug der Einfluss dieser Lebensweise auf das Entstehen eines Kolonkarzinoms sogar 60%.

Hier bieten sich Ansätze für die primäre Prävention, die auch in der aktuellen S3-Leitlinie kolorektales Karzinom entsprechend empfohlen werden [13]. Die Einflussnahme auf diese verschiedenen Faktoren der Lebensweise wird als Lebensstilmodifikation zusammengefasst.

Lebensstilveränderungen

Metabolisches Syndrom

Mehrere Untersuchungen zeigen, dass das metabolische Syndrom mit einem erhöhten Risiko für die Erkrankung an einem KRK assoziiert ist, ungeachtet der Frage, ob es die Gesamtheit der determinierenden oder dessen einzelne Faktoren sind. So belegte die Studie von Stürmer et al. [6] an einer Kohorte von 22071 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 [4].

Das Einhalten eines BMI $<27 \text{ kg/m}^2$ und das Verhindern eines Metabolischen Syndroms scheint also ein geeigneter Ansatz zu sein, sein Lebenszeitrisiko für KRK zu reduzieren. Dies wird neben der geeigneten angepassten Kalorienzufuhr auch durch körperliche Aktivität unterstützt, die einen eigenen Effekt auf das KRK-Risiko entwickelt (s.u.).

Zigarettenrauchen

Mehrere Untersuchungen belegen unzweifelhaft den Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und dem erhöhten Risiko an einem KRK, aber auch an großen Kolonadenomen zu erkranken. Insbesondere das Alter bei Beginn des Rauchens (früher $>$ später Beginn), die Zahl der Zigaretten (viel $>$ wenig) und die Dauer des Rauchens das beeinflussen das KRK-Risiko [7]. So haben Frauen mit einer Raucheranamnese über 30 Jahre Dauer eine besonders große Risikoerhöhung um den Faktor 3,5 [95%-Konfidenzintervall: 1,29-9,52] gegenüber nicht-rauchenden Frauen [8]. Primäres Nichtrauchen reduziert also das Risiko an einem KRK zu erkranken, und auch die Beendigung eines bestehenden Zigarettenkonsums reduziert langfristig wieder das Dickdarmkrebs-Risiko [4,7].

Physische Aktivität

Mehrere Studien zeigen den präventiven Effekt körperlicher Aktivität auf die KRK-Inzidenz. 150 min. moderate Aktivität oder mindestens 75 min. stärkere körperliche Aktivität reduzieren in mehreren Untersuchungen signifikant das Auftreten eines KRK. In einer Metaanalyse aus 21 randomisierten Studien konnte eine etwa 25-prozentige Reduktion für proximale aber auch distale Kolonkarzinomen nachgewiesen werden [9]. Neben einer Verkürzung der kolointestinalen Transitzeit scheinen Auswirkungen auf das Immunsystem ursächlich zu sein und zumindest für das rechtsseitige Kolonkarzinom präventive Auswirkungen zu haben.

Diät/Ernährung

Eine ausgewogene Ernährung, deren Kalorienzahl dem täglichen Bedarf und Umsatz angepasst

ist, erhöht die Chance normal gewichtig 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 Ernährungs-Interventionen (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 [10-11].

Für die Supplementation mit Kalzium gibt es Hinweise auf einen Tumor-vermindernden Effekt im Kolorektum, andere Substitute (z.B. Vitamin D3, Folsäure, Vitamin B6, Vitamin A,C,E, Methionin, Selen, Omega-3-Fettsäuren) konnten unter Studienbedingungen keinen konsistenten Nachweis eines Effektes erbringen [12], auch wenn theoretische Überlegungen auf zellulärer Ebene, aus Zellversuchen und tierexperimentellen Ansätzen Hinweise liefern [13]. 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 ($>30\text{g/d}$) 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 4798 Teilnehmern einschloss, konnte keinen Nachweis erbringen, dass nach Adenom- und Karzinomentfernung eine faserreiche Kost die Rekurrenz von Adenomen vermindert innerhalb eines Nachbeobachtungsintervalls bis zu acht Jahren. Das Review ergab im Gegenteil sogar einen Trend, dass die Karzinomrekurrenz bei faserreicher Kost erhöht sei [14]. 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 eine protektive Auswirkung auf die Inzidenz von Kolonkarzinomen und Adenomen gibt es für die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) [15]. Bei Patienten mit positiver Adenom-Anamnese konnte bei regelmäßiger ASS-Einnahme (81-325 mg/d) eine signifikante Reduktion der Adenomrezidivrate um 21% nachgewiesen werden (CI: 0,68-0,92). Auch für die Normalbevölkerung ohne Adenomvorgeschichte wurde in einer Metaanalyse aus vier Studien, die insgesamt mehr als 69.500 Patienten und einem Nachkontrollintervall bis zu 23 Jahren umfassten, nach 10 bis 19 Jahren eine Risikoreduktion um sogar 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 zumindest in Deutschland die ASS-Einnahme zur Kolonkarzinomprävention nicht empfohlen [3,16]. Auch für Nicht-Steroidale Antirheumatika (NSAR) wurde bei Hochrisiko-Kollektiven eine KRK-Reduktion gezeigt. Für die Normalbevölkerung gibt es keine randomisierten Studien; zwei Studien mit Celecoxib (Cox-2-Hemmer) bei Patienten mit Adenom-Vorgeschichte zeigten zwar eine signifikante Reduktion für erneute Adenome, wurden aber wegen statistisch signifikanter Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse frühzeitig beendet [15].

Darmkrebsvorsorge

Eine Besonderheit des kolorektalen Karzinoms ist, dass durch die Detektion und Entfernung von präkanzerösen Adenomen bei dieser Tumorentität die Möglichkeit der Vorsorge (Primärprävention) von Karzinomen besteht. Idealerweise kann die Erkennung (und Entfernung) dieser benignen Vorstufen die Weiterentwicklung zum Karzinom und damit die Mortalität signifikant reduzieren. Hierzu stehen in der Präventionsrichtlinie gesetzlich geregelt Angebote von Koloskopie und Stuhltest zur Verfügung, die gleichzeitig auch der Früherkennung von Darmkrebs dienen.

Sekundäre Prävention

Da die primär präventiven Ansätze mittels Lebensstiländerungen das Entstehen von Kolonkarzinomen nicht mit ausreichender Sicherheit verhindern können, hat die sekundäre Prävention einen wichtigen Stellenwert in der Prävention von Karzinomen und der Senkung der 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 in Form einer primären Prävention.

Prinzipiell sind für das Screening der Normalbevölkerung Stuhltests, Bluttests und endoskopische Maßnahmen etabliert und auf ihren präventiven Effekt hin untersucht worden.

Stuhltests

Viele Karzinome und auch größere Adenome bluten zumindest intermittierend; der Nachweis von Blut im Stuhl ist daher grundsätzlich geeignet, diese Läsionen nachzuweisen. Neben den viele Jahrzehnte weltweit gebräuchlichen, unspezifischen Guaiac-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 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 nachfolgender Koloskopie bei positivem Testbefund eine Reduktion der KRK-bedingten Mortalität um etwa 15-33% belegt werden [17-19]. Eine Metaanalyse der Studien zum iFOBT zeigte eine Sensitivität von etwa 79% für Karzinome und etwa 30% für fortgeschrittene Adenome [20]. Im direkten Vergleich war der

iFOBT signifikant sensitiver als der gFOBT [21,22]. 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 [23].

Durch den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) sind seit April 2017 die gFOBT durch den quantitativen iFOBT in Deutschland abgelöst worden. Ab 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 iFOBT derzeit als Screening-Stuhltest der Wahl genannt [24]. Neue Multitarget-DNA-Stuhltests [25,26] zeigen ähnlich vielversprechende diagnostische Resultate wie der FIT, sind aber auch unter Kostenaspekten derzeit noch keine Alternative. Langzeitstudien zum Effekt dieser Tests fehlen noch.

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% [27,28]. Für Deutschland hat die Arbeitsgruppe um Brenner eine Reduktion der tumorbedingten Mortalität um etwa 100.000 Fälle berechnet [29]. 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 [30]. 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, Weitwinkel-Optiken, Mehrfach-Chip-Geräte mit deutlich erweitertem Blickwinkel, optische Modifikation (z.B. narrow band-imaging), aber auch optimierte Darmvorbereitung wurden mit unterschiedlichen Resultaten eingeführt [30-33].

Auch für die Screening-Sigmoidoskopie (oder „untere Endoskopie“) wurden sekundärpräventive Effekte in Studien bestätigt, die für eine signifikante Inzidenzminderung und Mortalitätsreduktion sprechen, wenn bei Nachweis von Polypen im unteren Kolon auch grundsätzlich eine komplette Koloskopie angeschlossen wurde [34,35]. Eine ganz aktuelle gepoolte Analyse aus drei Studien mit 287 928 Menschen [36] 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 Kolonografie durch Computer- oder Magnetresonanztomografie zeigen zwar erhebliches Potential, sind aber wie die Kolonkapselendosko-

pie 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 [3,24].

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.

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.

Nicht rauchen, geringer Alkoholkonsum, ein Body-Mass-Index zwischen 18,5 und 27,5 kg/m² und regelmäßige körperliche Aktivität sind geeignet die Tumorinzidenz zu reduzieren. Entsprechende Maßnahmen werden in der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom empfohlen [13].

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 potentiellen 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 Guaiak-Methode (gFOBt) ist durch den quantitativen immunologischen Stuhlbluttest abgelöst worden. Der größte präventive Effekt scheint derzeit für die endoskopischen Verfahren, insbesondere für die komplette qualitäts-gestützte Koloskopie, aber auch für die Sigmoidoskopie nachgewiesen worden.

Offene Fragen

- Männer erkranken im Durchschnitt früher als Frauen. Es ist derzeit nicht geklärt, inwiefern ein früher Screeningbeginn 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 Tumorprävention des Dickdarmkrebses erreicht werden.

Literatur

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (eds.): Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: Robert Koch-Institut 2017.
2. Brenner H, Schrotz-King P, Holleczeck 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. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature. *Gastroenterology* 2008; 135: 380–399
5. 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): 1154–1161.
6. 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.
7. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:388–395.
8. Verla-Tebit E, Lilla C, Hoffmeister M, Brenner H, Chang-Claude J. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in Germany: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2006 1;119(3):630–5.
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;104:1548–1561
10. Lanza E, Yu B, Murphy G, Albert PS, Caan B, Marshall JR, Lance P et al. The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1745–52.
11. Sansbury LB, Wanke K, Albert PS, Kahle L, Schatzkin A, Lanza E 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;170:576–584.
12. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention. *Gastroenterology* 2015;148:1244–1260.
13. Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, Graeven U, Heinemann V, Langer T, Nothacker M, Porschen R, Rödel C, Rösch T, Schmitt W, Wesselmann S, Pox C. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol*. 2017; 55:1344–1498.
14. Jaganathan SK, Vellayappan MV, Narasimhan G, Supriyanto E, Dewi DEO et al. Chemopreventive effect of apple and berry fruits against colon cancer. *World J Gastroenterol* 2014.7;20(45):17029–17036.
15. 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
16. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14(32):1–206.
17. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348(9040):1472–7.
18. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603–7.
19. 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;103:1541–1549.

20. 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.
21. Massat NJ, Moss SM, Halloran SP, Duffy SW. Screening and Primary prevention of Colorectal Cancer: a Review of sex-specific and site-specific differences. *J Med Screen* 2013. 20(3) 125–148.
22. 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;177:1110–1118.
23. 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*. 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.018.
24. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, 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;112:1016–1030.
25. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370:1287–1297.
26. Brenner H, Werner S, Chen H. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;371:184–185.
27. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977–81.
28. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *Engl J Med*. 2012;366(8):687–96. doi: 10.1056/NEJMoa1100370.
29. 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;51:1346–53.
30. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, In der Smitten S et al. S2K Leitlinie: Qualitätsanforderungen in der Endoskopie. AWMF registry no. 021-022. *Z Gastroenterol*. 2015; 53:E1-227.
31. Jover R, Zapater P, Polania E, Bujanda L, Lanas A, Hermo JA et al. Modifiable endoscopic factors that influence the adenoma detection rate in colorectal cancer screening colonoscopies. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;77(3):381–389.e381.
32. Adler A, Wegscheider K, Lieberman D, Aminai A, Aschenbeck J, Drossel R, et al. Factors determining the quality of screening colonoscopy: a prospective study on adenoma detection rates, from 12,134 examinations (BECOP-3). *Gut*. 2013;62(2):236–241.
33. 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):620–625.
34. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369:1095–1105.
35. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366(25):2345–57.
36. Holme O, Schoen RE, Senore C, Segnan N, Hoff G, Løberg M et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *BMJ* 2017;356:i6673.

10.3. Chronisch-entzündliche 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 zwangsläufig 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 im-

mer 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 Darm-assoziierten 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 Identifikation 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, ca. 30-40%. Andererseits zeigt diese Konkordanzrate, dass für die Entstehung einer entzündlichen Darmerkrankung Umweltfaktoren eine noch größere Bedeutung besitzen müssen [5]. Aus der Kenntnis der Umweltfaktoren leiten sich auch unmittelbare Präventionsstrategien ab: So reduziert sich bei Patienten mit Zöliakie die mukosale Entzündung nach Einleitung einer Gluten-freien 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 Nikotinverzichtes 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. Aktuellste 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 der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Literatur

1. Schuppan D. [Celiac disease: Pathogenesis, clinics, epidemiology, diagnostics, therapy]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2016;59:827-835
2. Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. Current treatment options in gastroenterology 2018, DOI: 10.1007/s11938-018-0173-3:
3. Waldner MJ, Neurath MF. Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development. Seminars in immunology 2014;26:75-79
4. Uhlig HH, Muise AM. Clinical Genomics in Inflammatory Bowel Disease. Trends in genetics : TIG 2017;33:629-641
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, Vehreschild MJGT. Mikrobiom. Wissenstand und Perspektiven: DE GRUYTER; 2016

10.4. 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 Menetrier, die lymphozytäre Gastritis und manche ungeklärte Eisenmangelanämien (Tabelle 1).

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

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 sozioökonomischen 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 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 4464 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 Langzeiterfolges 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 (Tabelle 1) zu verhindern. Es erscheint unrealistisch und auch medizinisch nicht sinnvoll eine Eradikation zur Prophylaxe mögli-

cherweise 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 Ulkus ventrikuli/duodeni und eine Ulkusblutung bei mit *H. pylori* infizierten Individuen 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 Korpus dominante 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 Magenkarzinom-inzidenz 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.

H.pylori assoziierte Erkrankungen
Ulkuskrankheit (Ulzera ventrikuli und duodeni)
Magenkarzinom
MALT-Lymphom des Magens
Funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)
Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
Ungeklärte (nach adäquater Abklärung) Eisenmangelanämie
Morbus Ménétrier
Lymphozytäre Gastritis

Tabelle 1: *H. pylori* assoziierte Erkrankungen.

Literatur

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367
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):420-42
4. Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK, et al. Quantifying the population impact of a prophylactic *Helicobacter pylori* vaccine. *Vaccine* 2001;20(5-6):879-885.
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; S0140-6736(15)60310-5.
6. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, et al. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastro-duodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol* 2016;54:327-363
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;291:187-194.
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;78:113-119.
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;372:392-397.
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;39:609-618.
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;60:776-780.
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;25:544-547.
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
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

10.5. Barrett-Ösophagus

Joachim Labenz

Der Barrett-Ösophagus ist die einzige bekannte Vorläufer-Läsion des Barrettkarzinoms (Adenokarzinom des distalen Ösophagus), einem Malignom mit erheblich zunehmenden Häufigkeiten in den letzten Dekaden (USA: 6-fach) (Kapitel 8.5). 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. 30–40-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 endoskopisch 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 Fundoplicatio) 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 o. e. Risikofaktoren auf sich vereinen, kann aber als individualmedizinischer Ansatz ein endoskopisches Screening erwogen werden [1,2] (Abb. 1).

Es ist unklar bzw. kontrovers, ob die Entwicklung eines Barrett-Karzinoms auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus verhindert werden kann. In einer Metaanalyse aus Observations- und Kohortenstudien ergab sich ein um 71% reduziertes Risiko für eine PPI-Dauertherapie. Auf der anderen Seite zeigte eine große niederländische Populationsstudie mit nahezu 10.000 Barrett-Patienten ein erhöhtes Risiko für PPI-Konsumenten an [1]. Dementsprechend unterschiedlich fallen auch Leitlinien-Empfehlungen aus. Während in Deutschland eine PPI-Therapie für einen asymptomatischen Barrett-Ösophagus ohne begleitende endoskopisch sichtbare Refluxösophagitis nicht empfohlen wird, rät die Leitlinie des American College of Gastroenterology zu einem PPI in Standarddosis bei allen Patienten mit nachgewiesenem Barrett-Ösophagus. Benötigt wird bei der kontroversen Datenlage eine randomisierte, kontrollierte Studie, die seit mehr als zehn Jahren durchgeführt wird und den Effekt von Esomeprazol +/- ASS auf die Inzidenz des Barrett-Karzinoms bei männlichen Risikopatienten untersucht. Daten dieser Studie werden aber erst in einigen Jahren erwartet. 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 [8]. 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. 1). 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 Ösophagus 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 [9].

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) [10]. Offen ist aktuell die Empfehlung für Patienten mit intraepithelialer Neoplasie – zumeist 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.

- 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.

Offene Fragen

- Häufigkeit des Barrett-Ösophagus in der deutschen Bevölkerung unbekannt.

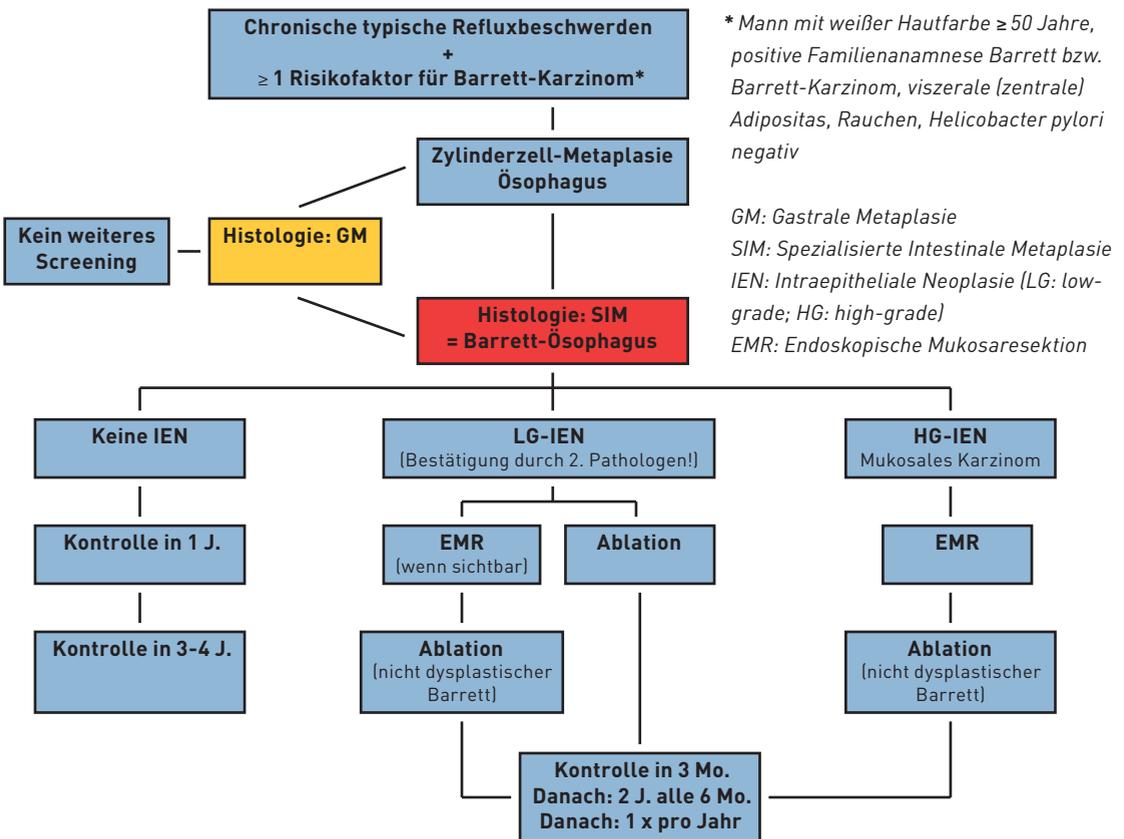


Abbildung 1: Algorithmus zum Screening, zur Überwachung und zur Therapie des Barrett-Ösophagus (nach 1,2).

Literatur

1. Labenz J. Barrett's esophagus. *Internist (Berl)*. 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 S-H, 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. Gupta N, Bansal A, Wani SB, Gaddam S, Rastogi A, Sharma P. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: a cost-utility analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:610-24.
9. 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.
10. 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;65:555-62.

10.6. 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 Grunderkrankungen 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 kürzlich 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, Dialysepatienten, Transplantatempfängern und Blut-/Organspendern [10]. Aktuell ist das IQWiG durch den GBA mit der Erstellung einer Kosten-Nutzen-Bewertung für ein populationsweites anti-HCV-Screening von asymptomatischen Erwachsenen beauftragt.

Nicht-virale Lebererkrankungen

Nicht-infektiöse Lebererkrankungen, insbesondere die mit dem metabolischen Syndrom assoziierte NAFLD/NASH werden in den kommenden Jahren an Bedeutung zunehmen. Westliche Ernährungs- und Lebensgewohnheiten haben weltweit zu stark ansteigenden Adipositas-Raten 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. EUR jährlich geschätzt werden [13]. Zahlreiche Substanzen zur Behandlung einer NASH sind in Entwicklung, so dass mit Zulassung wirksamer Therapien die Diskussion um ein NASH-Screening weiter an Fahrt aufnehmen 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 leberultraschallisch gescreent werden [14]. Auch hierbei handelt es sich allerdings nur um eine Leitlinien-Empfehlung, 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 steigende Adipositas-Prävalenz im Kindesalter mit in der Folge u. a. erhöhtem NASH-Leberzirrhose-Risiko wirksam einzudämmen

Alkoholische Lebererkrankung

Weltweit sind jährlich fast 500.000 Todesfälle auf eine alkoholische Leberzirrhose zurückzuführen, in Deutschland sterben jedes Jahr ca. 9.000 Menschen an dieser Erkrankung [15,16]. Prinzipiell wären alle diese Todesfälle vermeidbar. Prävention ist in der Praxis aufgrund der gesellschaftlichen und kulturellen Akzeptanz von (zu) hohem Alkoholkonsum allerdings schwierig. Sinnvolle Interventionen sind in einer von der WHO verab-

schiedeten globalen Strategie zur Reduktion von schädlichem Alkoholkonsum festgehalten und umfassen u.a. eine Veränderung der öffentlichen Wahrnehmung, eine Einschränkung von Verfügbarkeit und Werben 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 aktuelle 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, Werbeverboten und anderen gesetz-

lichen 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 Früherkennungs-Maßnahme, 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 Leberwert-erhöhungen, die Verwendung von nicht-invasiven Fibrose-Biomarkern und Risikoscores sowie den Einsatz der transienten Elastografie. In Deutschland ist die Aufnahme der Transaminasen in den Gesundheits-Check-up 35 immer wieder Gegenstand der Diskussion, bisher fehlt hierfür allerdings die wissenschaftliche Evidenz. 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;51:1675–1682
2. Robert Koch-Institut. Hepatitis C im Jahr 2015. *Epidemiol Bull* 2016;255–268
3. Robert Koch-Institut. Virushepatitis B und D im Jahr 2016. *Epidemiol Bull* 2017;297–314
4. Wolffram 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;62:1256–1264
5. Bundesministerium für Gesundheit (Hg.). 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. Zugegriffen: 02. März 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 - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2013;56:707–715
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 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>. Zugegriffen: 02. März 2018
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, Berg T, Buggisch P, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2016;53:1–44
11. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27
12. World Health Organization. World Health Statistics 2017 : Monitoring Health for The SDGs. 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;64:1577–1586
14. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016;59:1121–1140
15. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik 2015. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>. Zugegriffen: 02. März 2018
16. Rehm J, Samokhvalov AV., Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013;59:160–168
17. World Health Organisation. The WHO global strategy to reduce the harmful use of alcohol. http://www.who.int/substance_abuse/activities/gsrhua/en/. Zugegriffen: 02. März 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/GesInDtlld/GesInDtlld_node.html. Zugegriffen: 02. März 2018

10.7. Leberkrebsvorsorge

Marcus A. Wörns

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit die fünfthäufigste Tumorerkrankung sowie die dritthäufigste 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 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.

Allgemein soll eine konsequente Behandlung chronischer Lebererkrankungen erfolgen, um deren Progression und damit die HCC Entstehung zu verhindern (Sekundärprävention). Patienten mit chronischer HBV-, HBV/HDV- und HCV-Infektion sollen gemäß den aktuellen S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (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].

Infolge später Diagnose (keine spezifischen Symptome im Frühstadium) und fortgeschrittener Lebererkrankung ist nur für ca. 30% der Patienten in der westlichen Welt ein potentiell kurativen Therapieansatz wie eine lokale Ablation, chirurgische Resektion oder Lebertransplantation möglich. Daher liegt die 5-JÜR bei nur 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 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 HBV-Infektion und NASH eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC Therapie zugeführt werden können [3]. Diese Empfehlungen gelten bei chronischer HBV-Infektion auch für erfolgreich behandelte Patienten (HBe-Serokonversion oder HBV-DNA vollständig supprimiert). Die europäische Leitlinie empfiehlt darüber hinaus auch

eine Früherkennungsuntersuchung bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion und fortgeschrittener Leberfibrose [4]. Dies gilt auch nach erfolgreicher HCV-Therapie und langanhaltendem virologischem Therapieansprechen (SVR), da bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose und -zirrhose infolge der nicht-abschätzbaren Fibrose-regression 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 Früherkennungsuntersuchung 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-zirrhatischen 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 Ascites, Ösophagusvarizenblutung oder hepatischer Enzephalopathie) und damit früherer Beginn einer HCC Früherkennung
- Konsequente Durchführung der HCC Früherkennung bei allen Risikogruppen

Literatur

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
2. Czauderna C, Marquardt JU, Galle PR, Wörns MA. Hepatocellular carcinoma. *Internist (Berl)* 2017;58:469-79.
3. Greten TF, Malek NP, Schmidt S et al. Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 2013;51:1269-1326.
4. European Association For The Study Of The Liver (EASL), European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (EORTC). EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43.
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;152:1578-87.
6. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-80.

10.8. 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 (siehe Kapitel 6.6).

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. Früherkennung eines Pankreaskarzinoms, trotz der extrem schlechten Prognose der Erkrankung, ist 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 Pankreaskarzioms 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. 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 [3]. In einer Kohortenstudie an 1656 Patienten wurde die SIR (standardized incidence ratio) mit 20,2, bei Rauchern mit chronischer Pankreatitis mit 145,8 angegeben [4]. Patienten mit einer hereditären Pankreatitis haben ein kumulatives Lebenszeitrisko für ein Pankreaskarzinom von 39% [5, 6].

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 [7]. Randomisierte Studien und somit Therapieempfehlungen mit hohem Evidenzlevel stehen aktuell nicht zur Verfügung.

Die Diagnose eines Pankreaskarzinom 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 $<1,5\text{kDa}$, wie Glykolipide, Polysaccharide, kurze Peptide (<14 Aminosäuren) und kleine Oligonucleotide) 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 [8]). Die Entwicklung des Assays zur marktreife sowie die Rekrutierung weiterer Risikogruppen wird zur Zeit durch das BMBF im Rahmen einer multizentrischen Studie gefördert (META-PAC, MxPancreas-Score).

Zystische Läsionen der Bauchspeicheldrüse

Die populationsbasierte Prävalenz einer zystischen Pankreasraumforderung ($>2\text{ mm}$) detektiert im MRT wird mit 48% angegeben, die Inzidenz liegt bei 2,5%, wobei durchschnittlich 3,4 Zysten pro Proband detektiert werden [9]. 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 zwanzigsten Jahrhunderts erstmals echte Pankreaszysten, die von einem Epithel ausgekleidet werden, von Pseudozysten unterschieden, die von einer Wand aus Kollagen und Granulationsgewebe umgeben sind. Die Dif-

ferentialdiagnose 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 Pankreaspseudozyste mit mindestens 40%. Die beiden erstgenannten Läsionen haben ein malignes Potential und erfordern deshalb die Früherkennung und Überwachung der Läsion, jedoch sind mehr als zwei Drittel der Läsionen quartige 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 Mucingehalt erfolgen. Hilfreich und immer anzustreben ist eine Zytologie.

Ergibt die EUS gestützte Punktion der Läsion ein CEA $>400\text{ ng/ml}$, 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 auftritt, im Alter von 30 bis 50 Jahre, 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 Potential hängt von der Lokalisation (Hauptgang oder Seitengang) und der Größe der Läsion sowie den soliden Anteilen ab. Läsionen, die <1 cm im MRT oder EUS sind und von einem Seitengang ausgehen, können nach den Leitlinien nach ein bis zwei 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 Pancreatitis voraus.

Das seröse Zystadenom wird in 30% der zystischen Läsionen ohne Anamnese für eine Pancreatitis 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. Sei 1978 wurde 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.

Die solide pseudopapilläre Neoplasie (SPN) ist eine Rarität und tritt zum überwiegenden Teil bei jungen Frauen auf. Es gibt keine Prädispositionsstelle im Pankreas. Es handelt sich um einen hämorrhagisch zystischen Tumor mit einem papillären Epithels. Der Tumor kann in seltenen Fällen maligne entarten. Im Zystenpunktat findet sich Mucin, sowie ein erhöhtes CEA aber keine Amylase.

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 Pankreaskarzinom 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 [10]. 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 Potential für eine Karzinomentwicklung haben [11].

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 [12], während Zysten mit sogenannten „high-risk stigmata“ ein Fünf-Jahres-Karzinomrisiko von 49,7% aufweisen (Ikterus, Kontrastmittel aufnehmende wandständige Knötchen, Hauptgangerweiterung auf 5 bis 9 mm oder mehr, Pancreatitis, Gewichtsverlust, neuer Diabetes mellitus).

Zusammenfassend liegt die Inzidenz einer zystischen Läsion des Pankreas bei bis zu 45%.

Nur etwa 2% sind >1cm und klinisch relevant. Die Inzidenz einer muzinösen Läsion liegt bei 4 pro 100.000 Personenjahren. Die Prävalenz liegt bei 26 bis 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 in 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, Andersen JR, Holst C, Bendtsen F. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas* 2011;40:1195-200.
2. Han S, Kheder J, Bocelli L, Fahed J, Wachholtz A, Seward G, et al. Smoking Cessation in a Chronic Pancreatitis Population. *Pancreas* 2016;45:1303-8.
3. 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.
4. Hao L, Zeng XP, Xin L, Wang D, Pan J, Bi YW, 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.
5. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-61.
6. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Ferec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008;103:111-9.
7. Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012;17:813-22.
8. Mayerle J, Kalthoff H, Reszka R, Kamlage B, Peter E, Schniewind B, et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut* 2018;67:128-37.
9. Kromrey ML, Bulow R, Hubner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, 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.
10. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017;17:738-53.
11. Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Wolpin BM, Mucci LA, 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.
12. Mukewar S, de Pretis N, Aryal-Khanal A, Ahmed N, Sah R, Enders F, 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;66:1811-7.

10.9. Adipositas und metabolisches Syndrom

Caroline S. Stokes

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 metabolisches 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 abdominalen Adipositas entspricht, und zusätzlich zwei der folgenden Kriterien: arterielle Hypertonie ($\geq 130/85$ oder blutdrucksenkende Therapie), erhöhte

Serum-Triglyzeride-Konzentration (≥ 150 mg/dl), Nüchtern-Glukose (≥ 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 World Health Organisation (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 und Blood Institute (NHLBI) und die American Health Association (AHA) eine gemeinsame Definition des MetS vorgeschlagen (Tabelle 1) [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.

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. Risikofaktoren umfassen ethnische Zugehörigkeit, Erkrankungen wie Diabetes und NAFLD sowie Umweltfaktoren. Da Adipositas und MetS die Gesundheit stark beeinträchtigen können, aber reversibel sind, sind auch neue Therapieoptionen als Präventionsmaßnahmen zu betrachten.

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. Zu den positiven Lebensstilfaktoren gehören regelmäßige körperliche Aktivität sowie eine ausgewogene Ernährung [1], die reich an komplexen Kohlenhydraten, wie z.B. frischem Obst, Gemüse und Vollkornprodukten, und arm an tierischen Fetten und leicht resorbierbaren Kohlenhydraten ist [9]. Eine mediterrane Ernährung wird allgemein als positiv angesehen [1]. Der 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 [10].

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- und GLP-1R-Agonisten ebenfalls für die Prävention des MetS verwendet werden, zudem wurden hier hepatoprotektive Effekte beschrieben.

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

Table 1: Harmonisierte Definition des metabolischen Syndroms [4]

*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.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF Online). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2014, Registernummer 050-001. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V.
2. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stelwinder 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;377:1085-95
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5
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;64:1388-402
6. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. *Dt. Gesundheitswesen* 1981;36:545-61
7. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. 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. VanWormer 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
10. 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 Feb 5. doi: 10.1080/10408398.2018.1437022. [Epub ahead of print]

10.10. 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. 1 alphabetisch aufgelisteten Stoffwechselstörungen. Die Zahl der Patienten im deutschen Sprachraum liegt bei ca. 50.000. 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 zwölf monogenetische Stoffwechseldefekte umfasst, verbessert [1,2] (Tabelle 2). Der folgende Zukunftsausblick behandelt die internistischen Besonderheiten, Versorgungsstrukturen und Transition sowie die Bedeutung der Gastroenterologie für dieses Gebiet.

Internistische Besonderheiten

Eine Übersicht über die ungefähre Anzahl diagnostizierter erwachsener Patienten im deutschen Sprachraum mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten gibt Tabelle 1. Die Defekte unterscheiden sich u. a. in folgenden Aspekten:

- Manifestationsalter und Notwendigkeit der Transition
- Notfallpotential
- 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

Transfers in die Erwachsenenmedizin, sobald die Jugendlichen das 18. Lebensjahr vollendet haben („Transition“).

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, bei Organoazidopathien (Propionazidämie, Methylmalonazidurie, Glutaraazidurie, 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 Debität [4,5].

Ziel der Phenylalanin-Konzentration 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. 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. Glucose bei den hepatischen Glykogenosen), d) die Augmentation von Enzymaktivitäten durch Chaperone, Vitamine und Coenzyme (Bsp. Vitamin B6 bei Homocystinurie) sowie e) die Supplementation von fehlenden Enzymen durch Enzyersatzpräparate (Bsp. Imiglucose/Velaglucose 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 dezidierten 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. Die beiden größten Zentren in dieser Hinsicht, Düsseldorf und Berlin, betreuen derzeit etwa 1.100 dieser Patienten, hier existieren auch dezidierte 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 schwe-

ren 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 Tabelle 1 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 Stoffwechselforschungszentrum aus bzw. benötigt keine regelhafte Überwachung, so z. B. Patienten mit der hereditären Fructoseintoleranz.

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 geregelten 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 (Tabelle 2).

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. 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 etc.) 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 Heterozygoten-Risiko 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 potentiellen 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 >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 theorielastige Ausbildung der Vergangenheit ist im Hinblick auf die seltenen Stoffwechselkrankheiten vermutlich ergebiger.

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 bezgl. des Medizinstudiums sowie Aus-, Fort- und Weiterbildung. Durch die oft klar

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.

Es ist daher zu erwarten, dass auf Dauer ein Großteil der oben erwähnten Patienten (siehe Tabelle 1) rechtzeitig und ausreichend Zugang zu wirksamen Therapien erhalten wird. Da die Versorgung der Stoffwechseldefekte Spezialwissen erfordert, ist eine ausreichende wirtschaftliche Abbildung der spezialisierten Betreuung im ambulanten und stationären Vergütungssystem wichtig. Möglicherweise zeigen die Bemühungen des NAMSE auch auf Dauer Erfolge. Die seltenen Krankheiten sind ein wichtiger Bestandteil der Forschungsagenda 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

Das Patientenkollektiv von Patienten mit angeborenen Stoffwechseldefekten stellt eine besondere Herausforderung für den klinisch tätigen Arzt dar und ist ideal für die traditionell stark biochemisch-pathophysiologisch ausgerichtete Gastroenterologie, die sich ja aus der Stoffwechselmedizin heraus entwickelt hat, geeignet. Stoffwechselkrankheiten sind biochemisch klar definierte Systemkrankheiten par excellence und eine Besinnung auf die Anfänge der Gastroenterologie ist in dieser Beziehung ratsam. 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. Jegliche Ansätze der inhaltlichen Verengung auf organisatorische Versorgungsstrukturen („Viszeralmedizin“) oder gar topographische Regionen („Bauchhöhle plus Ösophagus“) sind für die DGVS in dieser Beziehung zu überdenken.

	Geschätzte Zahl erwachsener Patienten in D, A, CH	Erstmanifestation meist im Säuglings- oder frühen Kindesalter, Transition erforderlich	Erstmanifestation meist im Erwachsenenalter, keine Transition erforderlich
Ahornsirupkrankheit	100	X	
Alkaptonurie	50	X	
Alpha1-Antitrypsinmangel	8000		X
Biotinidase-Mangel	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	1700	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	X	
Glykogenose der Leber Typ Ia, b	200	X	
Hämochromatose, primäre	6000		X
Harnstoffzyklusdefekte	150	X	
Homozystinurie	100	X	
Hyperoxalurien	75	X	
Hyperphenylalaninämie/Phenylketonurie	6000	X	
Isovalerialanazidämie	75	X	
MCAD-Mangel	250	X	
Mitochondriopathien	6500		X
Mukopolysaccharidosen	350	X	
Peroxisomale Krankheiten	1000		X
Phenylketonurie, Schwangerschaft	50/Jahr	X	
Pompe-Krankheit	150		X
Porphyrien, akute	1500		X
Porphyrien, chronische	6000		X

Propionazidämie, Methylmalonazidurie	100	X	
Tetrahydrobiopterinmangelkrankheiten	50	X	
Tyrosinämie, hereditäre	25	X	
Wilson-Krankheit	1000		X
Zerebrotendinöse Xanthomatose	20		X
Zystinose	50	X	
Summe	ca. 45.000		

Tabelle 1: Geschätzte Anzahl diagnostizierter erwachsener Patienten mit monogenetischen Stoffwechseldefekten im deutschen Sprachraum, modifiziert nach [13]. 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; PKU, Phenylketonurie.

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
Summe		284

Tabelle 2: Stoffwechselkrankheiten („Inborn Errors of Metabolism“) als Zielkrankheiten 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. Darüberhinaus sind ausschließlich Stoffwechselkrankheiten im Neugeborenen-Screening enthalten. Allein sechs der zwölf 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 wird. 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.

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 e11.
2. Horster F, Kölker S, Loeber JG, Cornel MC, Hoffmann GF, Burgard P. Newborn screening Programmes in Europe, arguments and efforts regarding harmonisation: focus on organic acidurias. *JIMD Rep* 2017;32:105-115.
3. Müller-Marbach AM, Keitel V, Göbel T, et al. [The clinical spectrum of urea cycle defects in adult patients]. *Z Gastroenterol* 2011;49:1535-1542.
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;5:449-461.
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;303:1202-1208.
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;8:61-67.
8. Schulle M, Hornberg C. [Accessibility barriers in the German health care system : Supporting and inhibiting factors when establishing medical centres for mentally and multiply disabled persons]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59:1117-1124.
9. Mütze U, Roth A, Weigel JF, Beblo S, Baerwald CG, Buhrdel P, Kiess W. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inher Metab Dis* 2011;34:701-709.
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;61:289-295.
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;125:3757-3765.
12. Bach G, Zeigler M, Zlotogora J. Prevention of lysosomal storage disorders in Israel. *Mol Genet Metab* 2007;90:353-357.
13. 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; VII-X

10.11. Lebensführung und gastroenterologische Erkrankungen

Hans Scherübl, Helmut K. Seitz

Gastrointestinale Erkrankungen können durch verschiedene Lebensstilfaktoren beeinflusst werden. Hierzu zählen:

- Alkoholkonsum
- Rauchen
- Ernährung
- Bewegungsmangel
- Zusätzliche Zufuhr von Vitamin A oder β -Carotin.
- Vorbestehende Erkrankungen mit erhöhtem Karzinompotential (GERD, CED, Genetische Belastung mit kolorektalen Adenomen oder Karzinomen, Lebererkrankungen wie chronische Hepatitis B und C, Hämochromatose und NASH).

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 Alkohol-assoziierten Malignomen zählen Karzinome der Mundhöhle, des Pharynx, des Larynx, der Brust, des Palattenepithel-Ösophagus, des Kolorektums und der Leber [1]. 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 Ösophaguskrebsrisiko um den Faktor 100-150).
- Schlechte Mundhygiene (da Bakterien aus Äthanol Azetaldehyd produzieren).
- Genetik: Homozygotie für Alkohol Dehydrogenase 1C*1,1; Heterozygotie für Azetaldehyd Dehydrogenase 2*1,2 und PNPLA3 (für HCC).
- Folsäuremangel bei kolorektalen Karzinomen.

Entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Hierzu zählt die Refluxösophagitis, Gastritis, Duodenitis einschl. Ulcera. Alkohol vermindert den Druck des unteren Ösophagussphinkter 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 GI Traktes

Alkohol führt zu einer Motilitätsstörung des Gastrointestinaltraktes mit einer Hypermotilität, die eine Diarrhoe verursachen kann.

Lebererkrankungen

Chronische Alkoholzufuhr in einer Dosis von mehr als 60 g/d beim Mann führen bei über 90% zu einer alkoholischen Fettleber, allerdings nur bei einem geringeren Prozentsatz von ca. 30% zu

einer Steatohepatitis und nur in 10 bis 20% zu einer Leberzirrhose. Des Weiteren kann das Bild des klinischen Syndroms einer alkoholischen Hepatitis mit Ikterus und Leberfunktionseinbuße und hoher Mortalität eintreten. Übergewicht und metabolisches Syndrom (MS) sind die häufigsten Ursachen für eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). In diesem Zusammenhang wird auf das Kapitel 10.8. verwiesen. Lange Zeit galt, dass kleine Mengen Alkohol (20g pro Tag) eine Verbesserung der peripheren Insulinresistenz verursachen und damit günstig auf eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung wirken. Bei der nichtalkoholischen 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].

Rauchen

Rauchen begünstigt das Auftreten folgender gastroenterologischer Erkrankungen [7]:

- Karzinome von Mundhöhle (Lippenkarzinome bei Pfeifenrauchern), Pharynx, Larynx, Speiseröhre, Magen, Leber, Pankreas, Dickdarm.
- 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 und Tee trinken einen protektiven, dosisabhängigen Effekt haben.
- Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor sowohl für die akute als auch chronische Pankreatitis.

Ernährung

Der regelmäßige Verzehr größerer Mengen an rotem Fleisch erhöht das Darmkrebsrisiko; dies gilt insbesondere für verarbeitetes rotes Fleisch [8]. Das Magenkrebsrisiko steigt mit hoher Salzzufuhr, dem Verzehr traditioneller, Salz-konservierter 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 Lactoseunverträglichkeit wird auf die jeweiligen spezifischen Kapitel verwiesen.

Bewegungsmangel

Menschen, die vier relevante Lebensstilfaktoren (nicht Rauchen, body mass index (BMI) <30, körperliche Bewegung von >3,5 Stunden pro Woche, kluge Ernährung) beachten, haben ein um ein Drittel geringeres Krebsrisiko. Insbesondere korreliert das Darmkrebsrisiko invers mit dem Ausmaß der körperlichen Bewegung [8]. Zur Bedeutung der körperlichen Aktivität für NASH und metabolisches Syndrom wird auf die jeweiligen Kapitel verwiesen.

Literatur

1. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghis-sassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages, *The Lancet Oncology* 8, 192-3, 2007.
2. Seitz HK. Alcohol consumption as a cause of cancer (Commentary) *Addiction* 112, 232-3, 2016
3. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner K, et al. Alcoholic Liver Disease. *Nature Rev. / Disease Primer* (in press)
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* 51, 1972-8 (2010)
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* 68, 251-67; 2018.
6. John U, Seitz HK. Alkoholumgang: Konsum bedeutet immer Risiko. (2018) *Dt. Ärzteblatt* 115(14): A640-4.
7. 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; 65:1212.
8. 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. Perspektiven der gastroenterologischen Weiterbildung

Frank Lammert

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, so dass das Fach eine sehr große Zahl unterschiedlicher Erkrankungen des Verdauungstraktes, 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

Ziele der aktuellen Reform der Weiterbildungsordnung sind deren konsequente Ausrichtung an den zukünftig erforderlichen Arztkompetenzen, der Abbau von unrealistischen

Anforderungen und Richtzahlen sowie die Flexibilisierung der Weiterbildung aufgrund der veränderten Berufs- und Lebensperspektiven junger Ärztinnen und Ärzte. 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. 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. Die letzte Version der M-WBO stammt aus dem Jahr 2004 und wird derzeit reformiert. Um eine Vereinheitlichung der Weiterbildung in Deutschland zu fördern, hat die Weiterbildungskommission der DGVS Beurteilungskriterien für die Erteilung einer Weiterbildungsbefugnis im Fachgebiet Gastroenterologie entwickelt (2). Diese umfassen die strukturellen Voraussetzungen an eine Weiterbildungsstätte, die auf den Qualitätsanforderun-

gen 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;54:587-590
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, Faiss S, Hüttl P, In der Smitten S, Jakobs R, Jenssen C, Keuchel M, Langer F, Lerch MM, Lynen Jansen P, May A, Menningen R, Moog G, Rösch T, Rosien U, Vowinkel T, Wehrmann T, Weickert U. S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021-022 Erstaufgabe 2015. *Z Gastroenterol* 2015;53:E1-E227

12. Perspektiven der gastroenterologischen Forschung und Lehre

Petra Lynen Jansen, Markus M. Lerch

Stand der Gastroenterologie in der Universitätsmedizin

Klinische- und Grundlagenforschung besitzen traditionell einen hohen Stellenwert in der Gastroenterologie. Die Gastroenterologie ist mit Hochschulprofessuren an allen 36 staatlichen Universitäten mit einer medizinischen Fakultät in Deutschland vertreten. Bei den meisten Lehrstühlen handelt es sich um eigenständige, bettenführende Abteilungen (Tabelle 1). Auch in nichtstaatlichem Bereich hochschulmedizinischer Einrichtungen wird großen Wert auf die Vertretung der Gastroenterologie in Forschung und Lehre gelegt, auf die an dieser Stelle aber nicht eingegangen werden kann, weil bisher noch keine Kennzahlen vorliegen. Mit der neu gegründeten medizinischen Fakultät Augsburg wird ab Januar 2019 eine weitere staatliche Universitätsmedizin hinzukommen und es besteht die berechtigte Hoffnung, dass auch dort die Gastroenterologie mit einem Lehrstuhl vertreten sein wird. Gemessen am seit 1996 erfassten h-Index steht die deutsche Gastroenterologie international hinter den USA und Großbritannien an Platz 3 [1], bei einzelnen Erkrankungen wie z.B. der Pankreatitis bei der Zahl der Publikationen und den Zitierungen auf Platz zwei hinter den USA [2].

Mit dieser Beobachtung einher geht die steigende Zahl der Einzelförderungsanträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) [3]. 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 Drittmittelinwerbung als außerordentlich erfolgreich zu bezeichnen. So betrug die DFG-Förderquote für Einzelförderungsanträge im Jahr 2015 60,2 % für die Gastroenterologie, 47,9 % für die Hämatonkologie und 36,7 % für die Kardiologie (Abbildung 1).

Bei den koordinierten Projekten (Forscherguppen, 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 den 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 Endokrinologie/Diabetologie [3].

Es ist sehr zu begrüßen, dass die DFG seit 2014 auch unabhängig vom BMBF klinische Studien fördert. Auch hier ergibt sich ein sehr positives Bild für die Antragsstärke der Gastroenterologie (Abbildung 2). Von 27 für alle Fachbereiche bewilligten Anträgen entfällt der höchste Anteil (5) auf die Gastroenterologie. Eine Erfolgsquote von 50% der eingereichten Studienskizzen in Relation zu den letztlich bewilligten Anträgen spricht außerdem für eine hohe Qualität der Anträge aus der Gastroenterologie.

Das Thema Gastroenterologie hat eine ausgeprägte mediale Präsenz. Das Buch „Darm mit Charme“ von Julia Enders, dem ersten studentischen Mitglied der DGVS, schaffte es 2014 in kurzer Zeit auf Platz eins der Spiegel Bestsellerliste. Vergleicht man in Google Trends (Zugriff Oktober 2016) die Häufigkeit der Suchanfragen beispielsweise zum Begriff „Reizdarmsyndrom“ mit den von als Volkskrankheit wahrgenommenen Erkrankungen wie „Myokardinfarkt“ oder

„Asthma bronchiale“, so stellt man fest, dass alle drei Themen nahezu gleichhäufig gesucht werden. Auch andere gastroenterologische Themen wie das kolorektale Karzinom oder die Hepatitis sind weltweit - mit regionalen Unterschieden - von großem Interesse bei den Suchanfragen. Es besteht offenbar ein hohes Informationsbedürfnis zu gastroenterologischen Themen. Viele Menschen fühlen sich betroffen, eine Beobachtung, die in Anbetracht der hohen Inzidenz und Prävalenz gastroenterologischer Erkrankungen, wie sie in diesem Band analysiert werden, nicht überraschend ist. Die Tatsache, dass sich jährlich 6 Mio. Bundesbürger einer Endoskopie unterziehen, dürfte auch zur Bekanntheit der Gastroenterologie beitragen.

Problemfelder

Im Widerspruch zu dem großen öffentlichen Interesse und der erheblichen Forschungsleistung steht die vergleichsweise schlechte Abbildung des Faches im DRG-System für die Erstattung von Krankenhausleistungen. Da die Entscheidungen über Nachbesetzungen von Lehrstühlen und der Eigenständigkeit von Fachabteilungen von den Vorständen der Universitätsklinika heute ganz überwiegend von der Höhe des Deckungsbeitrages in der stationären Krankenhausversorgung abhängig gemacht wird, ist die Gastroenterologie gut beraten, die Personal- und Sachkosten ihrer Kernleistung so genau zu dokumentieren, dass sie sich kostenäquivalent im DRG-System abbilden lassen. Hier hat das Fachgebiet gegenüber den Fächern mit hohem Deckungsbeitrag und einer seit Jahren praktizierten angebotsinduzierten Nachfrageausweitung noch erheblichen Nachholbedarf bei der Qualität ihrer Kostendokumentation.

Trotz der oben dargestellten positiven Bilanz bei der Drittmittelwerbung, der erfolgreichen und international sichtbaren Publikationsleistung und trotz der in diesem Weißbuch dargestellten epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung gastroenterologischer Erkrankungen existieren bisher keine nationa-

len Forschungsverbände in Deutschland, die die Erkrankungen des Verdauungstraktes, der Leber und Pankreas zum Fokus haben. Von den acht durch das BMBF geförderten ‚Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren (IFB)‘ fokussiert bisher keines auf Erkrankungen der Verdauungsorgane. Auch unter den sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG), die vom BMBF gefördert werden, fehlt ein Schwerpunkt, der die chronischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes ins Zentrum stellt [4].

Kritisch muss auch gesehen werden, dass die Schere zwischen entschiedenen und bewilligten DFG- Anträgen immer weiter auseinanderklafft. Besonders deutlich wird dies bei einer Analyse der Sachbeihilfeanträge (Abbildung 3). Als einer der Gründe kann diskutiert werden, dass sich die Konkurrenzsituation durch Anträge aus neuen Fachgebieten wie zum Beispiel dem Bereich Public Health bei begrenzten Ressourcen immer weiter verschärft. Der Bundesbericht Forschung und Entwicklung (FuE) 2016 zeigt auf, dass die Ausgaben für FuE von 2013 bis 2014 im Bereich der Hochschulen und Hochschulkliniken von 1602 auf 1536 Millionen Euro sanken, für außeruniversitäre Forschungsorganisationen (z.B. Max-Planck-Gesellschaft, Fraunhofer Gesellschaft, Leibniz Gemeinschaft , 3726 vs. 3822 Millionen Euro) und die Helmholtz Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren (HFZ, 2792 vs. 2905 Millionen Euro) im gleichen Zeitraum dagegen stiegen [5].

Die Ärztestatistik der Bundesärztekammer 2015 stellt fest, dass noch im Jahr 1990 in den alten Bundesländern 12.000 Plätze im Studiengang Humanmedizin zur Verfügung standen. Heute sind es gerade noch 10.000, obwohl durch die Wiedervereinigung acht medizinische Fakultäten hinzugekommen sind [6]. Tatsächlich sind seit 2013 auch die Zahlen der stationär tätigen Fachärzte für Gastroenterologie erstmals rückläufig [6]. Verschärft wird diese Entwicklung durch die Beobachtung, dass insbesondere junge Wissenschaftler immer weniger Forschungsanträge stellen. Für die Gastroenterologie zeigt sich dies besonders deutlich bei einer Analyse der Altersstruktur der Antragsteller von DFG-

Anträgen (Abbildung 4). Betrachtet man die bewilligten Einzelförderungsanträge nach Alter, so geht der Anteil der Antragsteller <35 Jahren seit 2006 zurück, während die Zahl der Antragsteller zwischen 46 - 55 Jahren kontinuierlich zunimmt.

Blickt man noch einmal kritisch auf die Anzahl der Publikationen, die international erfasst werden, ist festzustellen, dass sich der Abstand Deutschlands zu den USA zwischen 1996 und 2015 von 22 auf 27% vergrößert hat. Die von Groneberg et al. publizierten NewQuis-Daten zeigen, dass dies besonders die Veröffentlichungen zu den Themen „stomach“ und „intestine“ betrifft (Deutschland 14.578, USA 53.5191, 1996- 2007) [7]. Während in Deutschland die Zahl der Magen-Darm-Publikationen seit der Jahrtausendwende eher stagniert, ist dagegen für Publikationen zum Thema „pancreas“ eine leichte und zum Thema „liver“ eine deutliche Zunahme festzustellen.

Zukunftsperspektiven

Wie für andere Gebiete der klinischen Medizin gilt für die Gastroenterologie, dass Fragen der Kostenerstattung, behindernder Rahmenbedingungen und der Rekrutierung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Hochschulmedizin strukturell begegnet werden muss. Anders als in anderen Fachgebieten lassen sich die Erkrankungen des Verdauungstraktes aber weder auf ein Organ (wie z.B. Herz, Lunge) noch auf eine Erkrankung (wie z.B. Krebs, Diabetes) reduzieren. Aus diesem Grund werden die Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, der Leber und des Pankreas oft weder von der Laienöffentlichkeit noch von der Gesundheits- oder Forschungspolitik als Volkskrankheiten wahrgenommen – obwohl sie dies aufgrund ihrer hohen Inzidenz, Prävalenz und denen dem Gesundheitssystem und der Volkswirtschaft entstehenden Kosten natürlich sind, wie dieser Band eindrucksvoll belegt. Gerade die chronischen Erkrankungen des Verdauungstraktes, der Leber und des Pankreas, bei denen die gemeinsamen Mechanismen von Entzündung, Fibrose und Krebsentstehung ineinandergreifen, stellen ein ideales Umfeld dar um

weit über die Gastroenterologie hinausreichende Krankheitsmechanismen zu verstehen und organ- und systemübergreifende Therapiestrategien zu entwickeln.

Fazit

Selten sind in der Medizin therapeutische Revolutionen zu erleben wie zurzeit auf dem Gebiet der Hepatitis C. Bis ins Jahr 2011 war eine Kombinationstherapie mit niedrigen Heilungsarten, mit erheblichen Nebenwirkungen und mit häufigen Therapieabbrüchen der Standard. Heute sind Medikamente verfügbar, die direkt in den Vermehrungszyklus der Viren eingreifen, kaum Nebenwirkungen haben und die Hepatitis C zu fast 100% heilen. Die Grundlage für die Entwicklung der antiviralen Hepatitis C-Therapie wurde in einem deutschen Universitätslabor gelegt. Sinkende Ärztezahlen und die demographische Entwicklung mit einer zunehmend älteren und kränkeren Bevölkerung werden den Bedarf an innovativer gastroenterologischer Gesundheitsversorgung weiter wachsen lassen.

Gastroenterologische Forschung ist darüber hinaus von hoher volkswirtschaftlicher Bedeutung, weil chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes meist junge Erwachsene im erwerbsfähigen Alter betreffen und eine hohe Invaliditätskomponente haben. Die Forschung an den deutschen Universitäten zu den Volkskrankheiten des Gastrointestinaltraktes, der Leber und des Pankreas ist auf nationaler Ebene deutlich weiter entwickelt als in den meisten anderen Fachgebieten (mit Ausnahme der Herz-Kreislaufkrankungen). International ist sie hoch kompetitiv (Platz drei hinter USA und Großbritannien).

Um diesen hohen Standard zu erhalten und zu verbessern, müsste das Fachgebiet:

1. Die Wahrnehmung der Volkskrankheiten des Verdauungstraktes, der Leber und des Pankreas in der Laienöffentlichkeit und der Gesundheits- und Forschungspolitik schärfen und verbessern. Nur dann wird

sie die ausreichende Unterstützung für die Versorgung ihrer Patienten und die Projekte ihrer Forschung erhalten – selbst wenn sich Gastroenterologie nicht auf ein Organ und eine Krankheit reduzieren lässt.

2. Seine Leistung und die Kosten seiner Leistung sachgerecht für den ambulanten und stationären Krankenversorgungsbereich dokumentieren. Nur dann kann es zu einer aufwandsgerechten Kostenerstattung vor allem im Krankenhausbereich kommen – der absoluten Grundvoraussetzung für akzeptable Arbeitsbedingungen, vor allem beim wissenschaftlich interessierten Nachwuchs. Dies ist in der Vergangenheit Fächern wie der Kardiologie oder der Neurologie wesentlich besser gelungen.
3. Im Wettstreit um die klügsten Köpfe den engagiertesten wissenschaftlichen Nachwuchs für das eigene Fach – und Forschungsgebiet zu begeistern. In kaum einem Fach sind die wissenschaftlichen Fragen so abwechslungsreich und die verwendeten Methoden so vielfältig. Um in diesem Wettstreit zu bestehen ist allerdings große Kreativität bei der Gestaltung der Arbeitsbedingungen gefragt – nicht nur für den zunehmend weiblichen Nachwuchs, auch für die wissenschaftlich Interessierten, die einfach Freiräume für Forschung brauchen (siehe auch Punkt 2).
4. Die Einwerbung eines wirklich standortübergreifenden Forschungsverbundes zur Erforschung der chronischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, der Leber und des Pankreas. Es bleibt unverständlich, warum in einem so drittmittelstarken und forschungsaktiven Gebiet wie der Gastroenterologie, das zudem international so gut wahrgenommen wird und vernetzt ist, kein vom BMBF geförderter Forschungsverbund (weder DZG noch IFB) bisher etabliert werden konnte. Die hohe Inzidenz und Prävalenz der Krankheiten des Gastrointestinaltraktes, der Leber und des Pankreas können dafür nicht der Grund sein; die Höhe der Kosten, die dem

Gesundheitssystem und der Volkswirtschaft als Ganzes durch Erkrankungen der Verdauungsorgane entstehen, ebenfalls nicht – die fehlende Wahrnehmung als Volkskrankheiten vielleicht. In einem so hoch entwickelten wissenschaftlichen Umfeld wie der gastroenterologischen Forschung an der deutschen Universitätsmedizin kann nur eine nationale Verbundeinrichtung echten Mehrwert zu Gunsten der Diagnostik und Behandlung der betroffenen Patienten schaffen.

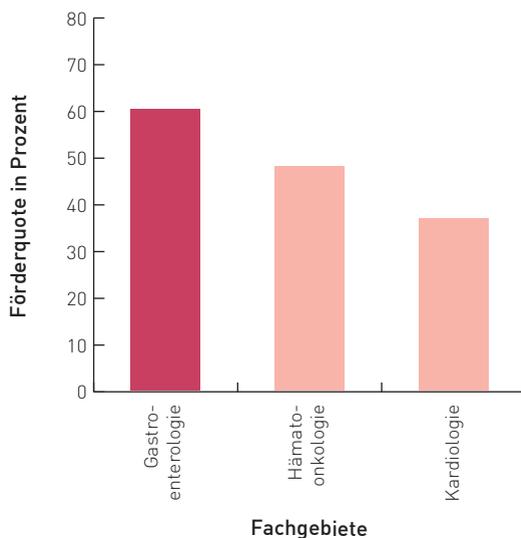


Abbildung 1: Förderquote (%) der DFG Einzelförderung 2015 (Quelle: DFG)

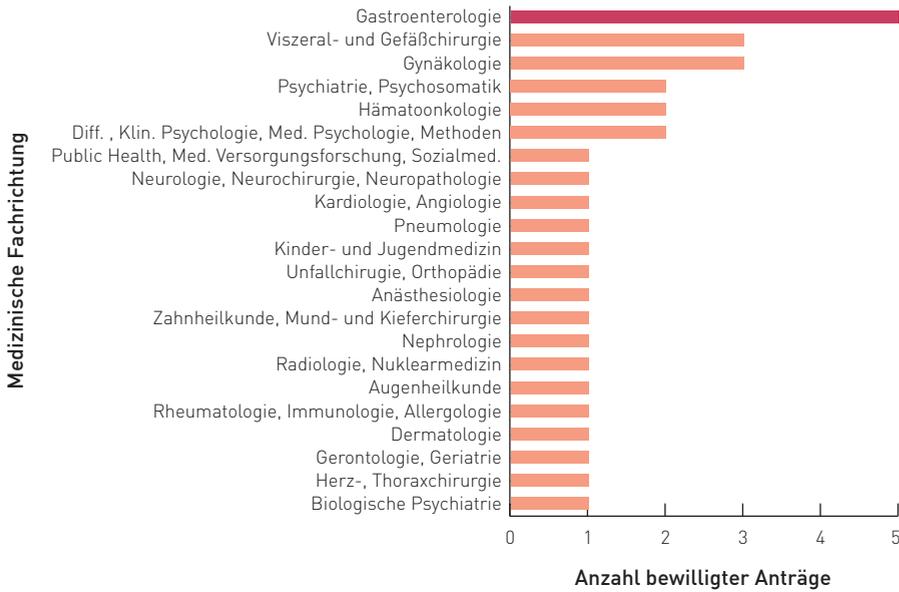


Abbildung 2: DFG Bewilligungsquote klinischer Studien 2013-2014 (Quelle: DFG)

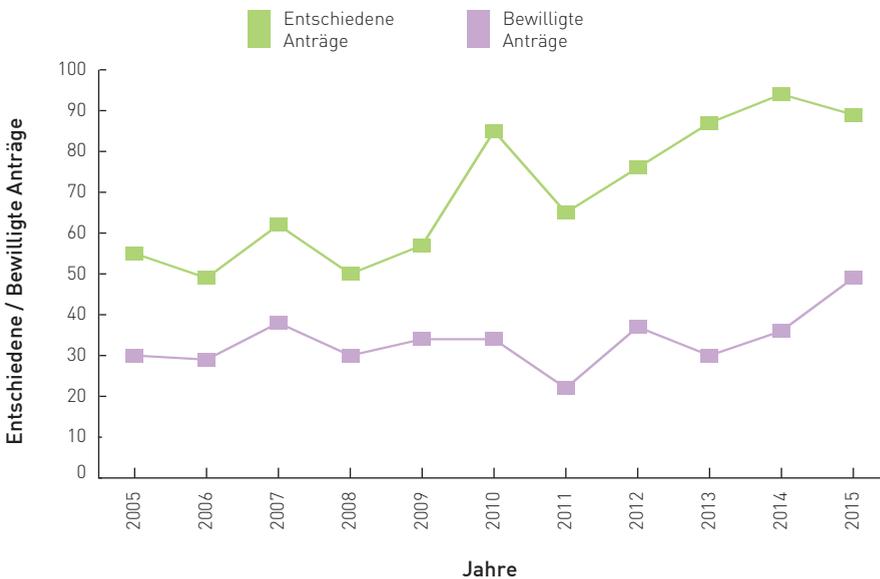


Abbildung 3: Anzahl gastroenterologischer DFG-Sachbeihilfeanträge (Quelle: DFG)

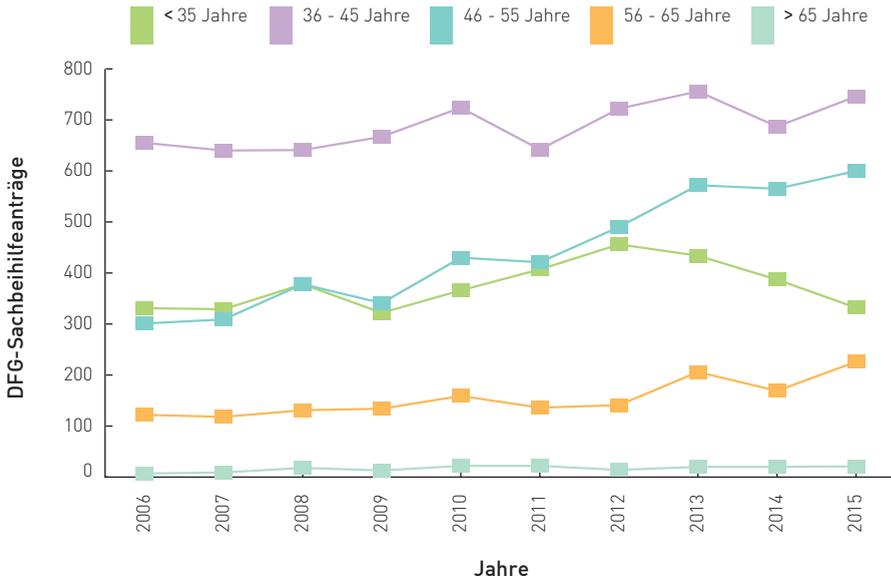


Abbildung 4: Anzahl gastroenterologischer DFG-Sachbeiträge nach Alter (Quelle: DFG)

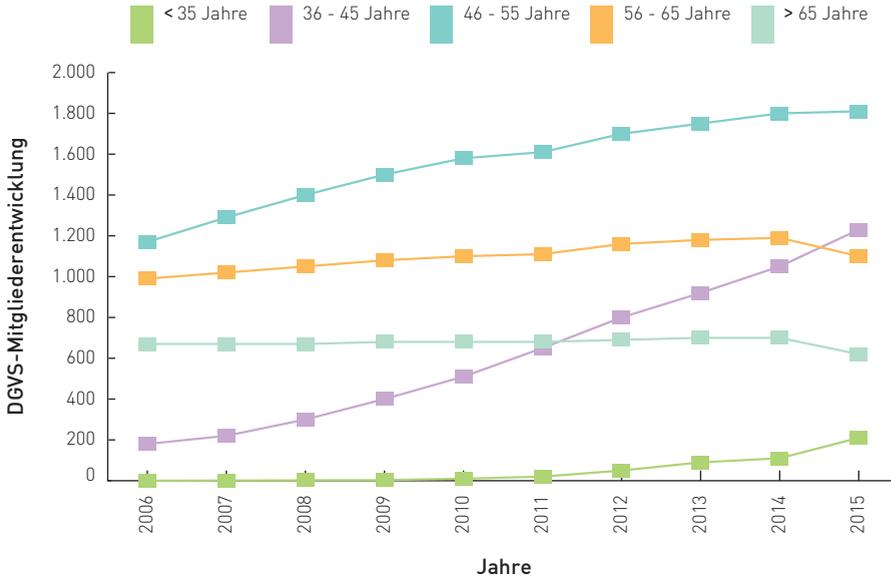


Abbildung 5: Mitgliederentwicklung der DGVS nach Alter

Bundesland	Ort	Kontakt
Baden-Württemberg	Mannheim	Prof. Dr. med. Matthias Ebert II. Medizinische Klinik Universitätsmedizin Mannheim
	Tübingen	Prof. Dr. med. Nisar P. Malek Innere Medizin I Universitätsklinikum Tübingen
	Ulm	Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein Klinik für Innere Medizin I Universitätsklinikum Ulm
	Heidelberg	Prof. Dr. med. Wolfgang Stremmel Innere Medizin IV Universitätsklinikum Heidelberg
	Freiburg	Prof. Dr. med. Robert Thimme Abteilung Innere Medizin II Universitätsklinikum Freiburg
Bayern	München	Prof. Dr. med. Julia Mayerle Medizinische Klinik und Poliklinik II Campus Großhadern Universitätsklinikum München
		Prof. Dr. med. Roland M. Schmid II. Medizinische Klinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar München
	Regensburg	Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I Universitätsklinikum Regensburg
	Erlangen	Prof. Dr. med. Markus Friedrich Neurath Medizinische Klinik 1 Universitätsklinikum Erlangen
	Würzburg	Prof. Dr. med. Andreas Geier Medizinische Klinik und Poliklinik II Universitätsklinikum Würzburg
		Prof. Dr. med. Michael Scheurlen Medizinische Klinik und Poliklinik II Universitätsklinikum Würzburg
Berlin	Berlin	Univ. Prof. Dr. med. Britta Siegmund Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie Charité - Campus Benjamin Franklin Berlin
		Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann Medizinische Klinik m. S. Gastroenterologie und Hepatologie Charité Campus Virchow-Klinikum Berlin
Hamburg	Hamburg	Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse I. Medizinische Klinik und Poliklinik - Gastroenterologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Tabelle 1: Berufene Universitätsprofessoren und bettenführende Abteilungen, Stand Juni 2018 (1 von 3)

Bundesland	Ort	Kontakt
		Prof. Dr. med. Thomas Rösch Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Hessen	Marburg	Prof. Dr. med. Thomas M. Gress Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie Universitätsklinikum Gießen und Marburg
	Gießen	Univ. Prof. Dr. med. Elke Roeb Medizinische Klinik und Poliklinik II Universitätsklinikum Gießen und Marburg
	Frankfurt	Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem Medizinische Klinik I Universitätsklinikum Frankfurt
Mecklenburg- Vorpommern	Rostock	Prof. Dr. med. Hans-Georg Lamprecht Zentrum für Innere Medizin - Abteilung Gastroenterologie Universitätsklinikum Rostock
	Greifswald	Prof. Dr. med. Markus M. Lerch Klinik für Innere Medizin A Universitätsmedizin Greifswald
Niedersachsen	Göttingen	Prof. Dr. med. Volker Ellenrieder Abt. Gastroenterologie und Endokrinologie - Zentrum für Innere Medizin Universitätsmedizin Göttingen
	Hannover	Prof. Dr. med. Michael P. Manns Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie Medizinische Hochschule Hannover
Nordrhein- Westfalen	Essen	Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie Universitätsklinikum Essen
	Köln	Prof. Dr. med. Tobias Goeser Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie Universitätsklinikum Köln
	Düsseldorf	Prof. Dr. med. Dieter Häussinger Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie Universitätsklinikum Düsseldorf
	Bochum	Prof. Dr. med. Wolff Schmiegel Medizinische Universitätsklinik Knappschaftskrankenhaus UK der Ruhr-Universität Bochum
		Prof. Dr. med. Wolfgang E. Schmidt Medizinische Klinik I Ruhr-Universität Bochum St. Josef-Hospital
	Bonn	Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg Medizinische Klinik und Poliklinik I Universitätsklinikum Bonn

Tabelle 1: Berufene Universitätsprofessoren und bettenführende Abteilungen, Stand Januar 2017 (2 von 3)

Bundesland	Ort	Kontakt
	Münster	Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt Medizinische Klinik B Universitätsklinikum Münster
	Aachen	Prof. Dr. med. Christian Trautwein Medizinische Klinik III Universitätsklinikum Aachen
Rheinland-Pfalz	Mainz	Prof. Dr. med. Peter R. Galle I. Medizinische Klinik und Poliklinik Universitätsmedizin Mainz
Saarland	Homburg	Prof. Dr. med. Frank Lammert Klinik für Innere Medizin II Universitätsklinikum des Saarlandes
Sachsen	Dresden	Prof. Dr. med. Jochen Hampe Medizinische Klinik und Poliklinik I - Gastroenterologie Universitätsklinikum Dresden
	Leipzig	Prof. Dr. med. Joachim Mössner Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie Universitätsklinikum Leipzig
Sachsen-Anhalt	Magdeburg	Prof. Dr. med. Ali Canbay Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie Universitätsklinikum Magdeburg
	Halle	Prof. Dr. med. Patrick Michl Universitätsklinik u. Poliklinik Innere Medizin I mit Schwerpunkt Gastroenterologie Universitätsklinikum Halle
Schleswig-Holstein	Kiel	Prof. Dr. med. Stefan Schreiber Klinik für Innere Medizin I Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
	Lübeck	Prof. Dr. med. Klaus Fellermann Medizinische Klinik I – Gastroenterologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Thüringen	Jena	Prof. Dr. med. Andreas Stallmach Klinik für Innere Medizin IV Universitätsklinikum Jena

Tabelle 1: Berufene Universitätsprofessoren und bettenführende Abteilungen, Stand Januar 2017 (3 von 3)

Literatur

1. Scimago Journal & CountryRank, <http://www.scimagojr.com/>, letzter Zugriff 25.10.2016
2. D.A. Groneberg et al. Pancreatitis: global research activities and gender imbalances. *Pancreas* 2016;45:218-27
3. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Datenabfrage über DFG Gepris, <http://gepris.dfg.de/gepris/OCTOPUS>, letzter Aufruf 18.10.2016
4. Die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung. Gebündelte Forschung von Volkskrankheiten, www.bmbf.de
5. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Bundesbericht Forschung und Innovation 2016, EB I Tab.9., www.datenportal.bmbf.de
6. Bundesärztekammer (BÄK). Die ärztliche Versorgung in Deutschland. Ergebnisse der Bundesärztestatistik 2015, <http://www.bundesaerztekammer.de/ueber-uns/aerztestatistik/>
7. Groneberg-Kloft B, Scutaru C, Kreiter C, et al. Institutional operating figures in basic and applied sciences: scientometric analysis of quantitative output benchmarking. *Health Res Policy Syst* 2008;6:6

13. Anhang

13.1. Glossar

Fachbegriff	Erklärung
adjuvante Therapie	Chemo- oder Strahlentherapie, die nach einem operativen Eingriff zur Entfernung des Tumors durchgeführt wird
Aszites	pathologische Flüssigkeitsansammlung in der freien Bauchhöhle
Barrett-Ösophagus	krankhafte Veränderung der Speiseröhrenschleimhaut durch Magensäure, die andauernd zurück in die Speiseröhre fließt
Child-Pugh-Score (Child-Pugh-Kriterien)	Stadieneinteilung der Leberzirrhose
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonucleinsäure
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	Keimeliminierung
familiäres atypisches Mole Melanom	vererbliches Syndrom mit multiplen dysplastischen Hautveränderung und erhöhtem Risiko für Haut- und Bauchspeicheldrüsenkrebs
FIT	fäkaler immunhistochemischer Test
FOBT	fäkaler okkultur Bluttest
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gastritis	Magenschleimhautentzündung
gFOBT	Guajak-basierter fäkaler okkultur 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
Hereditär	vererblich
humanpathogen	krankheitsverursachend bei Menschen
iFOBT	immunhistochemischer fäkaler okkultur Bluttest
Inflammation	Entzündung
Karnofsky-Index	Klassifikationssystem zur Beschreibung des Performance-Status eines Patienten
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung

Komorbidität	Begleiterkrankungen
KV	Kassenärztliche Vereinigung (der Länder)
M-Klassifikation	beschreibt die Metastasierung eines Tumors in andere Organe
Magenkorpus	Magenkörper
MELD	Model End Stage Liver Disease
Metabolisches Syndrom	beschreibt das Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren (abdominelle Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Insulinresistenz bzw. gestörte Glukosetoleranz)
Mikrobiom, Mikrobiota	Darmflora
MRT	Kernspintomographie
mukosal	auf die Schleimhaut begrenzt
multimodale Therapie	Therapieansatz, der sich aus einer Kombination unterschiedlicher Behandlungsansätze wie Medikamente, Operation, Bestrahlung, etc. zusammensetzt
Multitarget-DNA-Stuhltests	Stuhltest, der neben okkultem Blut auch darmkrebstypische DNA-Veränderungen im Stuhl nachweist
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
Pankreas	Bauchspeicheldrüse
Parenchym	Gewebe
parenteral	„am Darm vorbei“, i. A. auf dem Blutweg
PCR	Polymerasekettenreaktion
Peritonealkarzinose	Tumorbefall des Bauchfells
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Peutz-Jeghers-Syndrom	vererbliches Syndrom mit Polypen des Dünndarmes, Pigmentveränderung der Haut im Mundbereich, erhöhtes Risiko für Brust- und Bauchspeicheldrüsenkrebs
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	Ribonucleinsäure
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-Syndrom (SIRS)	Systemische Entzündungsreaktion des ganzen Körpers
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
Ulkus	Geschwür
Vakzine	Impfstoff
Vakzinierung	Impfung
Varizen	Krampfadern, auch der Speiseröhre
Zweitlinientherapie, -schema	Chemotherapie, die nach dem Versagen der initialen (Erstlinien-) Therapie eingesetzt wird

13.2. Leitlinienprogramm der DGVS

Stand: März 2018

Leitlinie	Erscheinungsjahr	Status
Oberer Gastrointestinaltrakt		
Refluxkrankheit	2005, 2015	Gültig bis 05/2019
Helicobacter pylori	2009, 2016	Gültig bis 07/2020
Unterer Gastrointestinaltrakt		
Colitis ulcerosa	2011, 2018	Gültig bis 2023
M. Crohn	2008, 2011, 2014	Gültig bis 12/2018
Divertikelkrankheit	2013	Gültig bis 12/2018
Reizdarmsyndrom	2011	Wird aktualisiert
Intestinale Motilitätsstörungen	2011	Wird aktualisiert
Chronische Obstipation	2013	Wird aktualisiert
Leber, Galle, Pankreas		
Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen	2015	Gültig bis 02/2020
Hepatitis C	2009, 2018	Gültig bis 2023
Hepatitis B	2011	Publikation 2018
Komplikationen der Leberzirrhose	2011	Publikation 2018
Behandlung von Gallensteinen	2007, 2018	Gültig bis 2023
Chronische Pankreatitis	2012	Wird aktualisiert und erweitert
Autoimmune Lebererkrankungen	2017	Gültig bis 2022
Lebertransplantation		In Vorbereitung
Maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Ösophaguskarzinom	2015	Publikation 2018
Exokrines Pankreaskarzinom	2013	Wird aktualisiert
Kolorektales Karzinom	2004, 2008, 2012, 2018	Gültig bis 2022
Magenkarzinom	2012	Publikation 2018
Hepatozelluläres Karzinom	2013	Wird aktualisiert
Neuroendokrine Tumoren	2018	Gültig bis 2022
Infektionen		
Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple	2015	Gültig bis 01/2019
Notfälle		
Gastrointestinale Blutungen	2017	Gültig bis 2022
Gastrointestinale Endoskopie		
Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie	2008, 2015	Gültig bis 12/2020
Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie	2015	Gültig bis 07/2020
Funktionelle Störungen		
Zöliakie	2014	Gültig bis 04/2019

Alle Leitlinien finden Sie zum kostenfreien Download auf der Website der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten unter www.dgvs.de.

FRISCH
TEXTE
VERLAG



ISBN 978-3-933059-60-4



9 783933 059604 00

www.dgvs.de