



Swiss Medical Forum

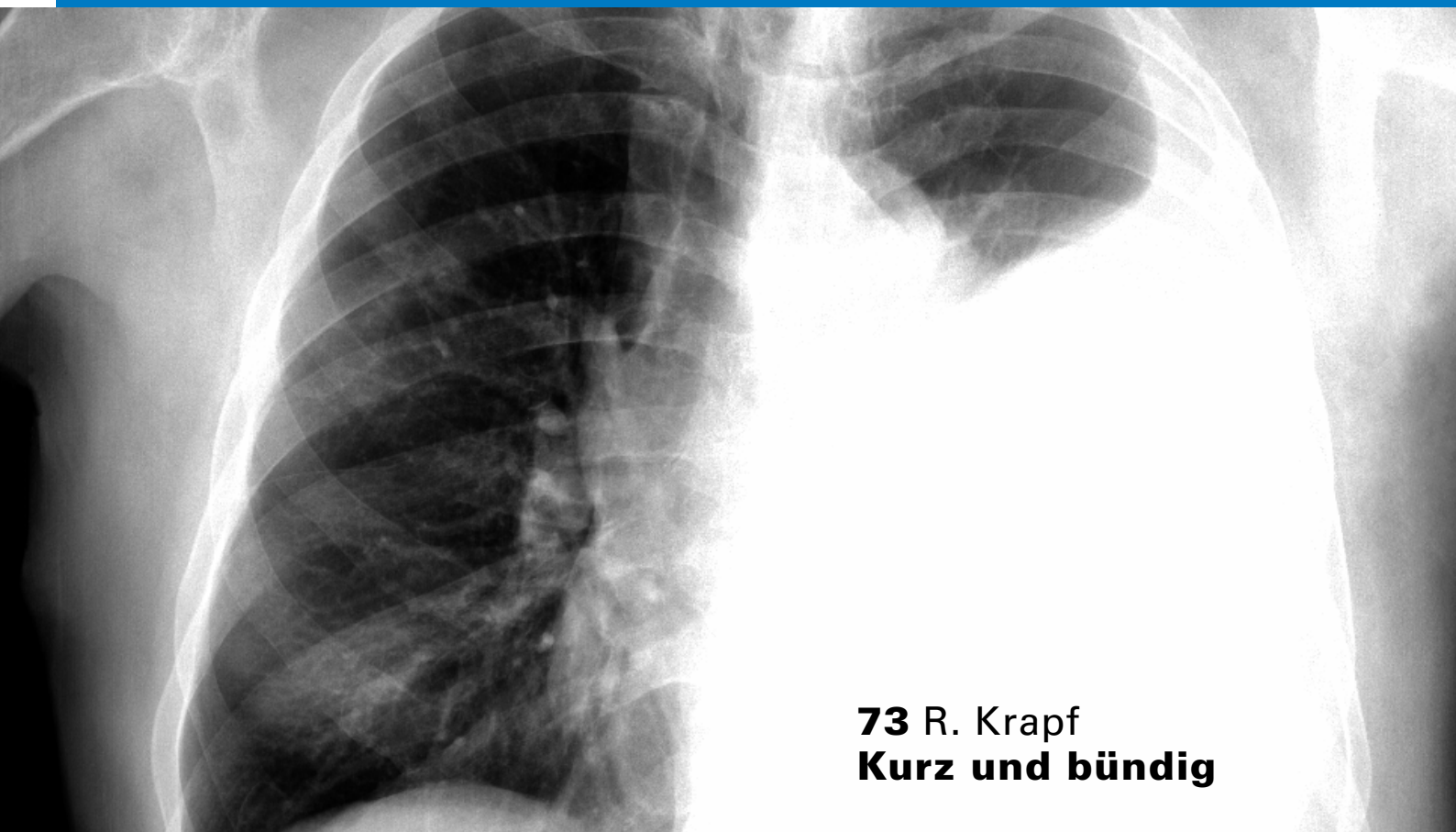
75 S. Haller, C. R. Kahlert,
C. Strahm, W. C. Albrich
Akutes rheumatisches Fieber

82 L. Bally, T. Zueger,
M. Laimer, C. Stettler
**Closing the Loop – wie
nahe ist man heute am
künstlichen Pankreas?**

89 N. C. Keller, K. Aurbach,
S. Schmid, et al.
Iatrogene Ureterläsion

With extended abstracts from “Swiss Medical Weekly”

4 24. 1. 2018



73 R. Krapf
Kurz und bündig



Offizielles Fortbildungsorgan der FMH
Organe officiel de la FMH pour la formation continue
Bollettino ufficiale per la formazione della FMH
Organ da perfezionament uffizial da la FMH

www.medicalforum.ch



Redaktion

Prof. Dr. Nicolas Rodondi, Bern (Chefredaktor); Prof. Dr. Stefano Bassetti, Basel; Dr. Ana M. Cettuzzi-Grozaj, Basel (Managing editor); Prof. Dr. Reto Krapf, Luzern; Prof. Dr. Martin Krause, Münsterlingen; Prof. Dr. Klaus Neftel, Bern; Prof. Dr. Gérard Waeber, Lausanne; PD Dr. Maria Monika Wertli, Bern

Beratende Redaktoren

Dr. Pierre Périat, Basel; Prof. Dr. Rolf A. Streuli, Langenthal

Advisory Board

PD Dr. Daniel Franzen, Zürich; Jérôme Gauthey, dipl. Arzt, Biel; Dr. Francine Glassey Perrenoud, La Chaux-de-Fonds; Dr. Markus Gnädinger, Steinach; Dr. Matteo Monti, Lausanne; Dr. Daniel Portmann, Winterthur; Dr. Sven Streit, Bern

Kurz und bündig

R. Krapf

73 «I'm so lonely, I could cry!»

Übersichtsartikel AIM

S. Haller, C. R. Kahlert, C. Strahm, W. C. Albrich

75 **Akutes rheumatisches Fieber**

Das akute rheumatische Fieber ist ein klinisches Syndrom mit Karditis und Arthritis als Hauptmanifestationen. Seine Bedeutung liegt in der Prädisposition für eine chronische rheumatische Herzerkrankung mit erheblicher Morbidität und Mortalität. In Europa und Nordamerika praktisch verschwunden, bleibt es in ökonomisch weniger privilegierten Regionen eine wichtige Ursache für Herzerkrankungen.

**Übersichtsartikel**

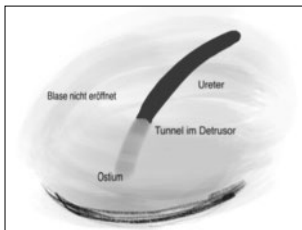
L. Bally, T. Zueger, M. Laimer, C. Stettler

82 **Closing the Loop – wie nahe ist man heute am künstlichen Pankreas?**

Im Laufe der letzten Dekaden haben sich die Behandlungsmöglichkeiten des Typ-1-Diabetes grundlegend verändert. Neue Therapiemodalitäten ermöglichen den Patienten vermehrte Autonomie und Flexibilität.

**Fallbericht**

89



N. C. Keller, K. Aurbach, S. Schmid, F. von Toggenburg, B. Hämmerle

Iatrogene Ureterläsion

Eine 52-jährige Patientin tritt wegen therapierefraktärer Hypermenorrhoe nach wiederholter Endometriumablation zur elektiven laparoskopischen Hysterektomie mit Salpingektomie beidseits ein.

**Coup d'œil**

93



T. Benoit, M. Köhler, M. Krause

Acne aestivalis

Eine 20-jährige Studentin stellte sich Ende Juni mit einem vor drei Tagen neu aufgetretenen, juckenden Hautausschlag auf der Notfallstation vor.



* WANTED *

ÄRZTIN ODER ARZT

ZUM DAUIDEN STELLENANTWITT

Mit der Schweizerischen Ärztezeitung finden Sie rasch Ihre Wunschstelle oder die Wunschbesetzung für Ihr Stellenangebot: Die zentrale Stellenplattform der Schweizerischen Ärztezeitung veröffentlicht jede Woche die aktuellen Vakanzen in der Schweiz, gedruckt und online auf www.saez.ch.

Kontakt: EMH Schweizerischer Ärzteverlag
Herr Matteo Domeniconi, Koordination Stellenmarkt
Emsburgerstrasse 8, CH-4132 Muttenz

EMHMedia
ÄRZTEVERLAG
SUISSES

Swiss Medical Weekly

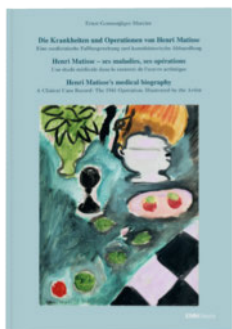
Editorial Board: Prof. Adriano Aguzzi, Zurich (ed. in chief); Prof. Manuel Battagay, Basel; Dr. Katharina Blatter, Basel (Managing editor); Prof. Jean-Michel Dayer, Geneva; Prof. Douglas Hanahan, Lausanne; Dr. Natalie Marty, Basel (Managing editor); Prof. André P. Perruchoud, Basel (senior editor); Prof. Christian Seiler, Berne; Prof. Peter Suter, Geneva (senior editor)

The "Swiss Medical Weekly" is the official scientific publication of the Swiss Society of Internal Medicine, Swiss Society of Infectiology, Swiss Society of Rheumatology and Swiss Society of Pulmonary Hypertension. The journal is supported by the Swiss Academy of Medical Sciences (SAM) and the Swiss Medical Association (FMH).

Abstracts of new articles from www.smw.ch are presented at the end of this issue.

Das Werk von Henri Matisse im Licht seiner Krankheiten

Mit bisher unveröffentlichten Dokumenten zu seiner Darmoperation



Ernst Gemsenjäger-Mercier
Die Krankheiten und Operationen von Henri Matisse / Henri Matisse – ses maladies, ses opérations / Henri Matisse's medical biography
 Mit einem Vorwort von Daniel Oertli und Felix Harder.
 2017. 84 Seiten, 3-sprachig, 11 Abb., z. T. farbig, broschiert.
 sFr. 24.50 / € 24.50
 ISBN 978-3-03754-098-5

EMH Schweizerischer Ärzteverlag

Krankheiten spielten im Leben von Henri Matisse eine bedeutende Rolle. Doch Matisse' Krankengeschichte bedarf einer Klarstellung früherer Missverständnisse und Irrtümer. Dies leistet Ernst Gemsenjäger mit profundem medizinischem Fachwissen und unter Berücksichtigung bisher unveröffentlichter Dokumente der «Archives Matisse». Das Buch ist eine spannende, lehrreiche medizinische Fallbesprechung und zugleich eine medizinische und kunsthistorische Abhandlung.

Weitere Informationen finden Sie unter www.emh.ch in der Rubrik «Bücher und mehr».

Ihre Bestellmöglichkeiten: T +41 (0)61 467 85 55, F +41 (0)61 467 85 56, auslieferung@emh.ch, www.emh.ch, EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Farnsburgerstrasse 8, CH-4132 MuttENZ

 **EMH Media**
 SCHWEIZERISCHER ÄRZTEVERLAG
 ÉDITIONS MÉDICALES SUISSES

Impressum

Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum
 Offizielles Fortbildungsorgan der FMH und der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin

Redaktionsadresse: Eveline Maegli, Redaktionsassistentin SMF, EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Farnsburgerstrasse 8, 4132 MuttENZ, Tel. +41 (0)61 467 85 58, Fax +41 (0)61 467 85 56, office@medicalforum.ch, www.medicalforum.ch

Manuskripteinreichung online: <http://www.edmgr.com/smf>

Verlag: EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Farnsburgerstrasse 8, 4132 MuttENZ, Tel. +41 (0)61 467 85 55, Fax +41 (0)61 467 85 56, www.emh.ch

Marketing EMH / Inserate:
 Dr. phil. Il Karin Würz, Leiterin Marketing und Kommunikation, Tel. +41 (0)61 467 85 49, Fax +41 (0)61 467 85 56, kwuerz@emh.ch

Abonnemente FMH-Mitglieder:
 FMH Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Elfenstrasse 18, 3000 Bern 15, Tel. +41 (0)31 359 11 11, Fax +41 (0)31 359 11 12, djm@fmh.ch
Anderer Abonnemente: EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Abonnemente, Farnsburgerstrasse 8, 4132 MuttENZ, Tel. +41 (0)61 467 85 75, Fax +41 (0)61 467 85 76, abo@emh.ch
Abonnementspreise: zusammen mit der Schweizerischen Ärztezeitung 1 Jahr CHF 395.– / Studenten CHF 198.– zzgl. Porto; ohne Schweizerische Ärztezeitung 1 Jahr CHF 175.– / Studenten CHF 88.– zzgl. Porto (kürzere Abonnementsdauern: siehe www.medicalforum.ch)

ISSN: Printversion: 1424-3784 / elektronische Ausgabe: 1424-4020
 Erscheint jeden Mittwoch

© EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG (EMH), 2018. Das Swiss Medical Forum ist eine Open-Access-Publikation von EMH. Entsprechend gewährt EMH allen Nutzern auf der Basis der Creative-Commons-Lizenz «Namensnennung – Nicht kommerziell – Keine Bearbeitungen 4.0 International» das zeitlich unbeschränkte Recht, das Werk zu vervielfältigen, zu verbreiten und öffentlich zugänglich zu machen unter den Bedingungen, dass (1) der Name des Autors genannt wird, (2) das Werk nicht für kommerzielle Zwecke verwendet wird und (3) das Werk in keiner Weise bearbeitet oder in anderer Weise verändert wird. Die kommerzielle Nutzung ist nur mit ausdrücklicher vorgängiger Erlaubnis von EMH und auf der Basis einer schriftlichen Vereinbarung zulässig.

Hinweis: Alle in dieser Zeitschrift publizierten Angaben wurden mit der grössten Sorgfalt überprüft. Die mit Verfasseramen gezeichneten Veröffentlichungen geben in erster Linie die Auffassung der Autoren und nicht zwangsläufig die Meinung der SMF-Redaktion wieder. Die angegebenen Dosierungen, Indikationen und Applikationsformen, vor allem von Neuzulassungen, sollten in jedem Fall mit den Fachinformationen der verwendeten Medikamente verglichen werden.

Herstellung: Schwabe AG, MuttENZ, www.schwabe.ch

printed in
 switzerland

Titelbild:
 Aus: Salvato S, Ritschard T. Schweiz Med Forum. 2011;11(22):394–5.

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Praxisrelevant

«I'm so lonely, I could cry!» (Hank Williams)

Psychopathologisch wird Einsamkeit definiert als die Stress generierende Diskrepanz zwischen gewünschten und effektiv zugänglichen Sozialkontakten. Folgen sind Depression, Angststörungen, Suizide. Ein gefährliches Stigma der Einsamkeit ist auch die Perzeption (selber und durch die Umgebung) einer sozialen Inattraktivität. Eine riesige Datenbasis existiert, die zeigt, dass Einsamkeit mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist.

Wichtig ist – auch hier – dass man zuhört (cave die 20-Minuten-Klausel im Tarmed seit 01.01.2018). Wie kommt es zu diesem Gefühl? Welche Gedanken, welche Verhaltensmuster könnten zu diesem Gefühl beitragen? Ist Einsamkeit auch einmal normal? Was war anders, als ich mich nicht einsam fühlte? Durch so gewonnene Informationen kann man einen Hilfeplan mit interessanten Effekten auch auf somatische Störungen entwerfen (sogenannte LISTEN-Studie).

Int J Nurs Sci. 2016;3(3):242–51.
doi.org/10.1016/j.ijnss.2016.08.004.
Verfasst am 08.12.2017.

Neues aus der Biologie

Überraschendes Resultat: Remyelinisierung bei Multipler Sklerose!

Bei der Multiplen Sklerose löst eine Antwort des angeborenen («innate») Immunsystems eine Entzündungsantwort gegen ein unbekanntes Antigen aus. Folgen sind eine Demyelinisierung und Schädigung der Oligodendrozyten (Myelin ist eine Extension der Oligodendrozytenmembran). Zwar gibt es im Bereich der Läsion undifferenzierte Oligodendrozyten, die zur Regeneration und damit Reparatur der Myelinläsion fähig wären, aber wie klinisch evident ist, scheint dieses Potential leider ziemlich limitiert.

Clemastinfumarat ist ein auch in der Schweiz auf dem Markt zugelassenes Antihistaminikum (Tavegil®), es passiert die Blut-Gehirnschranke und kann (Tierversuche) die Remyelinisierung nicht durch eine Modulation des Immunsystems, sondern durch Stimulation

der Myelinproduktion via Induktion der Differenzierung von unreifen Oligodendrozyten fördern.

Doppelblind randomisiert führte Clemastinfumarat (2x 5,6 mg/Tag per os für 150 Tage) zu einer eindrucklichen Verbesserung der Nervenleitung im Sehnerv (interpretiert als Zeichen der Remyelinisierung) bei PatientInnen mit Neuritis nervi optici und Multipler Sklerose. Nebenwirkung: Ausser Müdigkeit, keine.

Lancet. 2017;390(10111):2481–9.
[doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32346-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32346-2).
Verfasst am 08.12.2017.

Fokus auf ... Masern

- Infektion via den Respirationstrakt durch ein RNA-Paromyxovirus der Familie Morbilliviren.
- Inkubationszeit um 12,5 Tage, maximal 23 Tage.
- Eine infizierte Person infiziert im Schnitt 9–18 weitere Personen.
- Die Persistenz viraler RNA während 3 Monaten nach Infekt ist wahrscheinlich Grund der lebenslangen Immunität.
- Global haben Masern Todesfälle zwischen 2000 und 2015 um 80% abgenommen (aber es gibt sie leider immer noch...).
- Masernausbrüche (z.B. Schweiz) kommen in gut durchgeimpften Populationen vor, wenn es «Immunitätslücken» wie nicht geimpfte Gruppen gibt (siehe Abb. 1).
- Die Inzidenz der subakuten, sklerosierenden Panenzephalitis ist höher als bislang vermutet, vor allem bei Kleinkindern <1 Jahr.
- Global hat die Impftrate seit 10 Jahren bei 85% stagniert.

Lancet. 2017;390(10111):2490–502.
[doi: 10.1016/S0140-6736\(17\)31463-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31463-0).
Verfasst am 08.12.2017.

Für ÄrztInnen am Spital

Palliation beim malignen Pleuraerguss

Bei der klassischen Talkpleurodese kann es doch einige Tage gehen, bis der maligne Erguss befriedigend evakuiert, der Schlauch entfernt und die Schmerzen der Patienten gut kontrolliert werden können. Diesen Eindruck bestätigt eine multizentrische randomisierte Studie, welche die kontinuierliche Drainage mittels Pleurakatheter mit der Talkpleurodese verglich. Die Hospitalisationszeit betrug bei der Talkpleurodese 12, beim Pleurakatheter 10 Tage. Allerdings gab es keinen Unterschied in Bezug auf Lebensqualität und Reduktion der Dyspnoe. In der Pleurakathetergruppe gab es mehr Nebenwirkungen (Schmerzen bei der Einlage, Zunahme der Atemnot, Pleuritis, Zellulitis).

Zusammenfassend scheinen beide Techniken akzeptable Möglichkeiten zu bleiben (Abb. 2).
JAMA. 2017;318(19):1903–12.
[doi: 10.1001/jama.2017.17426](https://doi.org/10.1001/jama.2017.17426).
Verfasst am 08.12.2017.

Immer noch lesenswert

Medulläres Schilddrüsenkarzinom produziert (Thyro-)Calcitonin

Mittels elektronenmikroskopischer, histochemischer Methoden und Messung des Calcitonins im Medium einer primären Zellkultur gelang es, die parafollikulären, heute C-Zellen genannten, Zellen der Schilddrüse als die neoplastischen Zellen beim medullären Schilddrüsenkarzinom zu identifizieren. Calcitonin im Serum wurde in der Folge zu einem wichtigen Biomarker in der Diagnostik und der postoperativen Nachsorge (nicht früher als drei Monate postoperativ) des medullären Schilddrüsenkarzinoms.

N Engl J Med. 1968;278(10):523–9.
[doi: 10.1056/NEJM196803072781002](https://doi.org/10.1056/NEJM196803072781002).
Verfasst am 08.12.2017.

Das hat uns gefreut

Eine wirksamere Migräneprävention

Im Gegensatz zur wirksamen Anfallstherapie mit Serotonin-Rezeptor (5-HT_{1B} und HT_{1D})-Agonisten, den sogenannten Triptanen, blieb die seit

vielen Dekaden versuchte präventive Therapie der episodische Migräne (<15 Kopfschmerzattacken jeder Ausprägung pro Monat) und der chronischen Migräne (≥15 Kopfschmerzattacken) weitgehend erfolglos. Das sogenannte «calcitonin gene related product» (CGRP) scheint in der Schmerzlösung im trigeminovaskulären Gebiet wichtig. Monoklonale Antikörper entweder gegen das Peptid selber oder seinen Rezeptor wurden entwickelt und nun die Resultate zweier dieser Moleküle publiziert. Beide waren – einmal pro Monat über drei respektive sechs Monate subkutan appliziert – für die chronische oder die episodische Migräne wirksam mit nicht mehr oder stärkeren Nebenwirkungen als Placebo. Die Kopfwerttage bei beiden Studien mit den monoklonalen Antikörpern nahmen um ca. 3–5 Tage ab. Somit

verbleiben trotzdem noch viele Kopfschmerz-tage. Interessant ist auch der relevante Placeboeffekt von etwa 50%! Hoffnungsvoll, aber noch offen, zumindest ein positiver «proof of principle».

N Engl J Med. 2017;377(22):2113–22.

doi: 10.1056/NEJMoa1709038.

N Engl J Med 2017;377:2123–32.

doi: 10.1056/NEJMoa1705848.

Verfasst am 07.12.2017.

Das hat uns weniger gefreut

Moderne Kontrazeptiva assoziiert mit höherem Mammakarzinomrisiko

In einer prospektiven Kohortenstudie aller in Dänemark wohnhaften Frauen (15–49 Jahre) ohne onkologische Vorerkrankung oder thromboembolische Erkrankungen wurde ein dosisabhängig erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, gefunden. Nach einer Einnahmezeit von zehn Jahren war das relative Risiko um 38% höher. In absoluten Zahlen: Die Zunahme betrug eine Erkrankung pro 7690 Frauen für eine Exposition zu irgendeiner hormonellen Antikonzeption (inkl. intrauteriner Gestagene) für ein Jahr.

N Engl J Med 2017;377:2228–39.

doi: 10.1056/NEJMoa1700732.

Verfasst am 07.12.2017.

Aus Schweizer Feder

Hypothyreose: Subklinisch, latent und doch symptomatisch?

Die Gruppe um den emeritierten Basler Endokrinologen Prof. J. J. Staub hatte sich viele Jahre mit herausragenden Publikationen der wissenschaftlichen Erforschung der klinischen Zeichen und Symptome der sogenannten subklinischen Hypothyreose gewidmet (siehe z.B. als «pars pro toto» Referenz [1]). Nachdem bekannt ist, dass der subklinische Hyperthyreoidismus mit Vorhofflimmern assoziiert ist, fanden nun Forscher am Inselspital in Bern (unter Leitung unseres Chefredaktors, Prof. N. Rodondi, Datenanalyse aus 11 Kohortenstudien mit >30 000 PatientInnen), dass bei euthyreoten und subklinisch hypothyreoten PatientInnen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Vorhofflimmerns positiv mit dem freien T4-Spiegel korrelierte [2]. Potentiell ist diese Information wichtig für die Definition des (sicheren) Zielspiegels in der Substitutionstherapie der Hypothyreose.

1 *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4860–6. doi.org/10.1210/jcem.86.10.7973.

2 *Circulation.* 2017;136(22):2100–16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.02875.

Verfasst am 08.12.2017.

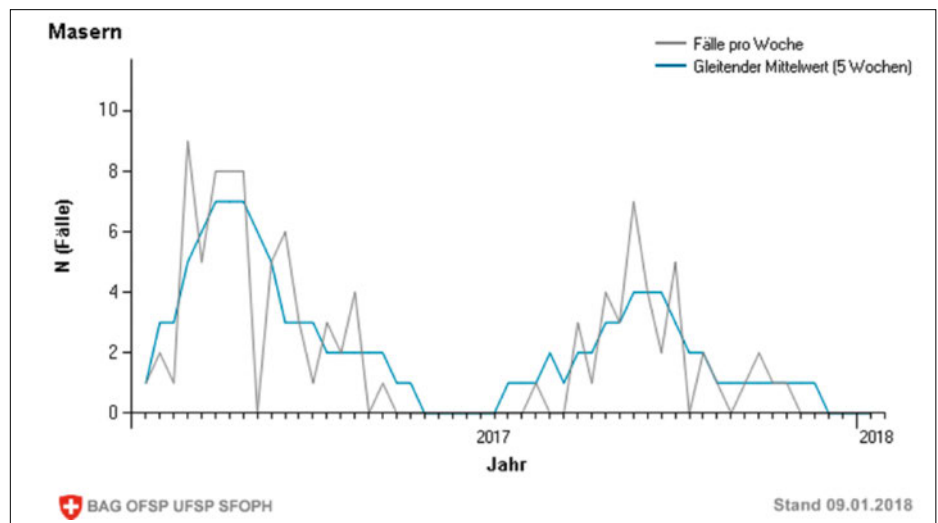


Abbildung 1: Masern: Meldepflichtige Infektionskrankheiten Schweiz und Fürstentum Liechtenstein; wöchentliche Fallmeldungen Vorjahr und aktuelles Jahr bis Woche 1/2018 (Stand 09.01.2018). Das Eingangsdatum der Fallmeldung ist ausschlaggebend für die Zuordnung auf der Zeitachse.

Quelle: Bundesamt für Gesundheit, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.



Abbildung 2: Linksseitiger Pleuraerguss (aus: Salvato S, Ritschard T. Schweiz Med Forum. 2011;11(22):394–5.).

[Bald auch wieder hierzulande ein Thema?](#)

Akutes rheumatisches Fieber

Dr. med. Sabine Haller^a, Dr. med. Christian R. Kahlert^{a,b}, Dr. med. Carol Strahm^a, PD Dr. med. Werner C. Albrich^a

^a Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen; ^b Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen



Das akute rheumatische Fieber ist ein klinisches Syndrom mit Karditis und Arthritis als Hauptmanifestationen. Seine Bedeutung liegt in der Prädisposition für eine chronische rheumatische Herzerkrankung mit erheblicher Morbidität und Mortalität. In Europa und Nordamerika praktisch verschwunden, bleibt es in ökonomisch weniger privilegierten Regionen eine wichtige Ursache für Herzerkrankungen. Durch vermehrte Mobilität und Migration von Personen aus Hochrisiko-Populationen könnte es auch hierzulande wieder an Bedeutung gewinnen.

Einführung

Das akute rheumatische Fieber (ARF) ist eine entzündliche Erkrankung, die auf eine pharyngeale Infektion mit *Streptococcus pyogenes* (Gruppe-A-Streptokokken [GAS]) folgt. Die Manifestationen der Erkrankung sind sehr variabel. Am häufigsten sind Karditis und Arthritis, während Manifestationen der Haut und des Zentralnervensystems (ZNS) seltener auftreten. Meist handelt es sich um eine akut febrile und weitgehend selbstlimitierende Erkrankung. Eine kardiale Beteiligung kann jedoch eine chronische und progredient verlaufende Valvulopathie und schwere Herzinsuffizienz zur Folge haben. Beim ARF sind daher zwei Aspekte wichtig: das akute Krankheitsbild sowie die Entwicklung einer chronischen rheumatischen Herzerkrankung in der Folge.

Das ARF prägte früher aufgrund seiner Häufigkeit und oft dramatischen Klinik die Rheumatologie. Im Jahr 1815 machte der Chirurg Sir David Dundas auf eine spezifische Herzerkrankung aufmerksam, bei der er einen Zusammenhang mit dem ARF erkannte, dem er vermutlich den Namen gab [1]. Die englischen Pädiater Alfred Baring Garrod und James Fowler lieferten dann 1880 den Nachweis, dass das ARF durch eine vorhergehende Tonsillitis ausgelöst werden kann. Kurz darauf wurden β -hämolyisierende Streptokokken als deren Ursache identifiziert.

Epidemiologie

Verschiedene Faktoren prädisponieren für das Auftreten eines ARF. Dabei spielen vor allem junges Alter, Ethnie, sozioökonomische Situation (schlechte Hygiene, Armut, erhöhte Wohndichte, Kriegs- und Krisenperioden und

ländliche Umgebung) sowie schlechte medizinische Versorgung eine Rolle [2]. Das ARF betrifft hauptsächlich Kinder und Jugendliche zwischen 5–15 Jahren und ist in den ersten drei Lebensjahren äusserst selten. Es tritt in den gemässigten Zonen typischerweise in der kalten Jahreszeit auf. Das ARF kommt in einigen Familien und ethnischen Gruppen gehäuft vor, insbesondere bei den indigenen Populationen Nordamerikas und Ozeaniens [3]. Die Gründe für diese erhöhte Anfälligkeit sind bislang ungenügend verstanden.

Es wird unterschieden zwischen Populationen mit niedrigem und mit mässigem bis hohem ARF-Risiko. Populationen mit niedrigem Risiko haben eine jährliche ARF-Inzidenz von $\leq 2/100\,000$ Kinder (5–14 Jahre) oder eine Gesamtprävalenz von rheumatischer Herzerkrankung in der Bevölkerung von $\leq 1/1000$ [4]. Dazu gehört auch die Schweiz. Die «Swiss Paediatric Surveillance Unit» (SPSU) dokumentierte zwischen 2000 und 2010 in der Schweiz nur 24 bestätigte Fälle von ARF [5]. Die Inzidenz des ARF ist in Europa und Nordamerika in den letzten Dekaden deutlich gesunken. Dies könnte sowohl Folge der flächendeckenden Prophylaxe sein als auch der sich wandelnden Epidemiologie mit unterschiedlichen Genotypen. In den sogenannten «Low- and Middle-Income-Countries» erreichen die Inzidenzraten weiterhin epidemische Ausmasse. Weltweit treten jährlich fast eine halbe Million neue Fälle von ARF auf und über eine Viertelmillion assoziierte Todesfälle [2,6]. Etwa 33 Millionen Menschen leiden an einer chronisch rheumatischen Herzerkrankung [2]. Die höchste Prävalenz findet sich in Afrika südlich der Sahara, im Nahen und Mittleren Osten, in Süd- und Zentralasien und bei der indigenen Bevölkerung Ozeaniens, Australiens und Neuseelands, wo ARF-Inzidenzen von 150–380/100 000 beschrieben wurden [3, 7].



Sabine Haller

Ätiologie und Pathogenese

Das ARF ist eine immunologisch bedingte entzündliche, nichtsuppurative Folgekrankheit eines pharyngealen Infekts mit GAS. Nur bestimmte GAS-Typen sind mit ARF assoziiert. Die Typisierung erfolgte klassischerweise durch Typisierung des M-Proteins, inzwischen ist eine Genotypisierung des M-Protein(*emm*)-Gens Standard [8]. Genetische Faktoren für die Anfälligkeit für das ARF scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen und sind möglicherweise vererbbar [2].

Der genaue Pathomechanismus für die Auslösung eines ARF ist nicht bekannt. Als wahrscheinlichste Ursache werden Kreuzreaktionen zwischen Streptokokkenantigenen (z.B. M-Proteine) und menschlichen Gewebeatantigenen (Myosin) angenommen, die entsprechend einem molekularen Mimikry autoimmunologische Phänomene triggern [9, 10].

Das ARF ist initial gekennzeichnet durch entzündliche Bindegewebsläsionen, die vor allem Herz, Gelenke, Subkutis und Basalganglien betreffen. Die frühe Herzbeteiligung führt meist zu Klappenverdickungen mit Schlussunfähigkeit der Randleisten und valvulärer Dilatation. Endocarditis verrucosa und Aschoffsche Granulome gefolgt von Vernarbung sind spätere Stadien der Erkrankung, die in kombinierte Herzfehler mit Insuffizienz und Stenose münden können.

Klinik

Das ARF kann eine Vielzahl klinischer Manifestationen aufweisen, die einzeln oder in Kombination vorhanden sein können. Die Symptome treten in der Regel 10–35 Tage (im Durchschnitt 19 Tage) nach einer vorangegangenen Streptokokken-Tonsillitis auf. Meist beginnt das ARF mit Fieber (>90%) und einer Arthritis (75%) [2]. Es handelt sich typischerweise um eine wandernde Polyarthritis der grossen Gelenke wie Knie, Ellbogen, Hand- und Sprunggelenke. In Populationen mit hoher ARF-Inzidenz können auch aseptische Monoarthritiden oder lediglich Polyarthralgien als Manifestationen eines ARF vorkommen [11, 12]. Die Arthritis beim ARF spricht meist sehr gut und innerhalb weniger Tage auf Salicylate und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) an. Bleibt diese Reaktion aus, muss die Diagnose überdacht werden. Andererseits können NSAR die klassische Erscheinungsform maskieren. Die Arthritis hat auch unbehandelt meist einen selbstlimitierenden Verlauf über etwa vier Wochen, ohne bleibende Gelenksdefekte zu hinterlassen. Differentialdiagnostisch ist hier eine reaktive Poststreptokokkenarthritis (PSRA) zu unterscheiden, welche von den meisten Autoren als eigene Entität angesehen wird.

Die PSRA tritt ohne weitere klassische Symptome für ein ARF innerhalb von 4–12 Tagen nach einer Streptokokkenangina auf. Sie kann persistierend oder rezidivierend verlaufen aber typischerweise nicht wandernd und zeigt kein vergleichbar rasches therapeutisches Ansprechen auf Salicylate [13–15]. Es ist zu beachten, dass die Symptome zwischen ARF und PSRA stark überlappen; ein ARF sollte immer gesucht werden. Eine anschliessende Sekundärprophylaxe beim PSRA ist umstritten.

Etwa 50–65% der Patienten entwickeln eine klinisch manifeste Karditis [16]. Diese tritt früh im Krankheitsverlauf auf, üblicherweise innerhalb der ersten drei Wochen. Sie wird klassischerweise als Pankarditis angesehen und kann Peri-, Myo- und Endokard betreffen. Die weitaus häufigste kardiale Manifestation ist die Valvulitis; sie betrifft meist die Mitral-, etwas seltener die Aortenklappe und führt zu einer Klappeninsuffizienz [17]. Eine isolierte Peri- oder Myokarditis ist höchst selten mit einem ARF assoziiert. In einer Metaanalyse von 23 Studien lag die Prävalenz der Dopplerechokardiographisch dargestellten subklinischen Karditis beim ARF bei 18%; bei der Hälfte dieser Patienten fand sich innerhalb von zwei Jahren eine persistierende oder zunehmende Karditis [18]. Die akuten entzündlichen Veränderungen sind über Wochen bis Monate langsam regredient. Die endgültige Prognose ist abhängig von der Schwere der Erstmanifestation und der Anzahl Rezidive. Die Karditis ist die einzige Manifestation eines ARF, die langfristige und schwerwiegende Folgeschäden nach sich ziehen kann. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen der Schwere der Gelenkbeteiligung und dem Risiko einer Karditis [19].

Die Chorea Sydenham (Veitstanz) betrifft 10–30% der Patienten mit ARF. Sie ist ein neurologisches Krankheitsbild mit Hyperkinesien in Form von blitzartigen unkoordinierten, ungerichteten, unwillkürlichen (choreiformen) Bewegungen vorwiegend der distalen Extremitäten oder des Gesichts. Dazu kommen Muskelschwäche, Gangunsicherheit und emotionale Labilität. Die Chorea tritt häufig nach einer längeren Latenzzeit (bis zu sechs Monate) auf und kann über mehrere Monate persistieren. Sie kann zeitlich assoziiert sein mit anderen Symptomen des ARF oder isoliert vorkommen. Die Symptome nehmen oft im Schlaf ab. Die Chorea ist assoziiert mit der Entwicklung einer rheumatischen Herzerkrankung (in bis zu 60%) [16].

Zwei seltene, aber sehr spezifische Manifestationsformen können an der Haut beobachtet werden. Die *subkutanen Noduli* (<5%) sind kleine, derbe, schmerzlose Knötchen, typischerweise über Sehnen und Knochenvorsprüngen. Sie treten am häufigsten bei Patienten mit Karditis auf [4]. Das *Erythema marginatum* (<5%)

imponiert als blassrote, annuläre, sich zentrifugal ausbreitende, zentral ablassende, nicht pruritische, makulopapulöse Effloreszenz mit erhabenem Randwall. Es zeigt typischerweise eine sich rasch verändernde Präsentation [16]. Beide Hauterscheinungen treten so gut wie nie als alleinige Manifestation eines ARF auf [4].

Zu den weiteren typischen, aber wenig spezifischen Symptomen und Befunden (Minorkriterien) zählen Fieber, Arthralgien, erhöhte Entzündungszeichen (C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit) und eine verlängerte PQ-Zeit im EKG (AV-Block I) [4].

Patienten mit einem ARF oder einer rheumatischen Herzerkrankung haben ein hohes Risiko für ein erneutes ARF bei jeder neuen Infektion mit GAS. Solche Rezidive stellen eine wesentliche Ursache für die kardiale Progression dar, weswegen sie eine hohe Aufmerksamkeit verdienen.

Diagnose

Bei Verdacht auf ein ARF sollte immer zunächst die Diagnose gesichert werden, wofür in der Regel eine Hospitalisation zur Abklärung und zum Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen empfohlen wird. Die Diagnose des ARF basiert auf dem klinischen Bild. Die typischen Befunde sind in den Jones-Kriterien zusammengefasst, anhand derer die Diagnose gestellt wird [4] (Tab. 1). Für die Diagnose eines ARF werden zwei Majorkriterien oder ein Major- und zwei Minorkriterien verlangt. Zusätzlich muss der Labornachweis einer vorangegangenen Pharyngitis mit GAS erbracht werden. Hier ist die Streptokokken-Serologie (Anti-Streptolysin O, Anti-DNAse B) hilfreich, da das ARF einige Wochen nach dem akuten GAS-Infekt auftritt, zu einem Zeitpunkt, wenn Kulturen und Antigen-Schnelltest meist bereits negativ ausfallen. Es gibt zwei Ausnahmen, die so spät auftreten, dass ein GAS-Nachweis nicht mehr gelingt und daher nicht gefordert wird: Das sind einerseits die

Chorea, andererseits der seltene Fall einer langsam verlaufenden asymptomatischen Karditis, die spät erkannt wird.

Da ein ARF-Rezidiv mit einem hohen Risiko für eine kardiale Verschlechterung einhergeht, sind die Diagnosekriterien für das Rezidiv auf eine maximale Sensitivität ausgelegt. Hierfür sind auch drei Minorkriterien bei nachgewiesenem GAS-Infekt diagnostisch, sofern andere Ursachen für das klinische Bild ausgeschlossen werden können.

Jones-Kriterien, Update 2015

Die originalen Kriterien wurden 1944 von T. Duckett Jones formuliert [20]. Im Jahr 2015 wurden die Jones-Kriterien von der «American Heart Association» erneut überarbeitet und dem technologischen Fortschritt angepasst [4]. Als grosse Neuerung wurde die kardiale Diagnostik mittels Doppler-Echokardiographie integriert. Die aktuelle Epidemiologie fand Berücksichtigung und die diagnostischen Kriterien wurden risikostatifiziert, um deren Sensitivität zu erhöhen. Dadurch soll eine Über- beziehungsweise Unterdiagnose in den verschiedenen Risikopopulationen verhindert werden (Tab. 1). Mit der Aufnahme der Echokardiographie als diagnostisches Kriterium wurde das Konzept der subklinischen Karditis im Sinne einer echokardiographischen Valvulitis in die Majorkriterien integriert. Eine Mitralsuffizienz ist die häufigste frühe echokardiographische Manifestation eines ARF. Weitere echokardiographische Befunde beinhalten Klappendilatation, verdickte Klappensegel, verruköse Vegetationen, Mitralklappenprolaps, Sehnenfadenabriss und Aorteninsuffizienz. Die überarbeitete Version empfiehlt eine Doppler-echokardiographische Untersuchung in allen Fällen von bestätigtem oder vermutetem ARF, auch ohne auskultatorischen Befund. Serielle Untersuchungen werden empfohlen, selbst wenn bei Diagnosestellung keine dokumentierte Karditis vorliegt. Spezifische Kriterien für die Doppler-Befunde sind vorgegeben für die Diagnose einer rheumatischen Valvulitis (Darstellung, Jet-Länge, maximale Flussgeschwindigkeit, Jet-Dauer).

Die «American Heart Association» hat in ihrer Publikation der revidierten Jones-Kriterien hilfreiche Diagramme mit Diagnosestrategien für das ARF zusammengestellt (siehe Abbildung S. 1815 in [4]).

Serologische Untersuchungen

Antikörper gegen Streptolysin O (ASO) steigen ungefähr eine Woche nach einem akuten GAS-Infekt an und erreichen das Maximum nach etwa 3–5 Wochen. Sie beginnen ab Woche 8 zu sinken und kehren nach etwa acht Monaten zum Ausgangswert zurück [8]. Ungefähr

Tabelle 1: Jones-Kriterien für die Diagnose des akuten rheumatischen Fiebers (nach [4, 20]).

Majorkriterien	Bemerkungen
Karditis (klinisch und subklinisch)	Bei Patienten aus Populationen mit mittlerem bis hohem Risiko zählen als
Polyarthrit	Majorkriterien auch eine Monoarthrit
Chorea	oder eine Polyarthralgie.
Erythema marginatum	
Subkutane Noduli	
Minorkriterien	
Polyarthralgie	Bei Patienten aus Populationen mit mittlerem bis hohem Risiko zählen als Minorkriterien
Fieber ($\geq 38,5$ °C)	auch eine Monoarthralgie, Fieber ≥ 38 °C
BSG ≥ 60 mm/1 h oder CRP $\geq 3,0$ mg/dl	oder eine BSG ≥ 30 mm/1 h.
Verlängerte PQ-Zeit, altersadaptiert	

CRP = C-reaktives Protein; BSR = Blutsenkungsgeschwindigkeit

20% der Patienten mit GAS-Pharyngitis produzieren keinen nachweisbaren ASO-Titer. Bei negativen ASO-Antikörpern wird daher üblicherweise in einem nächsten Schritt der Anti-DNAse-B-Titer (ADB) bestimmt. Dieser steigt 1–2 Wochen nach dem Infekt an, erreicht sein Maximum nach 6–8 Wochen und beginnt nach 12 Wochen zu sinken, um nach 12 Monaten zum Ausgangswert zurückzukehren. Bei beiden Tests können die Titer aber auch über mehr als ein Jahr erhöht bleiben. Eine erste Serologie sollte bei Verdacht auf ein ARF abgenommen werden, eine zweite zwei bis vier Wochen später. Ein vierfacher Anstieg des ASO-Titers wird generell als starker Hinweis für eine kürzlich durchgemachte Streptokokkeninfektion angesehen, für ADB gibt es keine vergleichbaren Daten. Es ist diagnostisch wichtig, einen Titeranstieg zu dokumentieren und die Diagnose nicht auf das sogenannte «upper limit of normal» (ULN) zu stützen [21]. Einerseits kann der ansteigende Titer bereits unter dem ULN sein Maximum erreichen, andererseits können Titer über viele Monate stabil erhöht bleiben ohne Nachweis einer Infektion, zum Beispiel bei einer pharyngealen Besiedelung mit GAS. Es gibt aber auch die Situation, dass der ASO-Titer aufgrund der Kinetik bereits bei der ARF-Erstmanifestation sein Maximum erreicht hat und der Verlaufstitel dann nicht weiter ansteigt. Um solche Befunde nicht als negative Serologie falsch zu interpretieren, ist ein ULN hilfreich, das üblicherweise bei der 80. Perzentile definiert wird. Hier ist wichtig anzumerken, dass der absolute Wert des ULN mit dem Alter variiert und in der Kindheit am höchsten ist, was die Inzidenz der GAS-Pharyngitis widerspiegelt.

Therapie

Das Management des ARF umfasst die pharyngeale Eradikation der GAS, die symptomatische Therapie der Arthritis sowie die Behandlung der Karditis und Herzinsuffizienz.

Initial erhalten alle Patienten mit einem ARF eine antibiotische Therapie analog dem Management einer Streptokokkenpharyngitis (siehe Primärprophylaxe), unabhängig davon, ob eine Pharyngitis vorliegt [22]. Dies dient der Eradikation einer möglicherweise noch vorhandenen GAS-Besiedelung im Nasopharynx. Die klassische ARF-Therapie besteht aus Acetylsalicylsäure (ASS), welche zu einer raschen Resolution von Fieber, Arthralgien und Arthritis führt. Leider fehlen aktuelle randomisierte kontrollierte Studien zu ASS, wie auch zu den Alternativen wie NSAR oder Kortikosteroiden. Bei Kindern mit Fieber sind Salicylate aufgrund des Risikos eines Reye-Syndroms meist kontraindiziert. In einer kleinen Studie konnte gezeigt werden, dass Na-

proxen im Vergleich zu ASS eine gleichwertige Alternative für die Behandlung der Arthritis darstellt und seltener Leberwerterhöhungen verursacht [23]. Andere NSAR wie Ibuprofen haben wahrscheinlich eine vergleichbare Wirkung und ebenfalls den Vorteil eines günstigeren Nebenwirkungsprofils, es liegen jedoch kaum Daten dazu vor. Die Prognose der akuten Episode ist abhängig von der Schwere der kardialen Beteiligung. Bei Patienten mit schwerer Karditis und Herzinsuffizienz kommt die konventionelle Herzinsuffizienztherapie zum Einsatz. Zusätzlich werden oft Kortikosteroide eingesetzt, die ähnlich wie Salicylate eine rasche Besserung von Fieber und Entzündung bewirken. Ein eindeutiger Vorteil der anti-inflammatorischen Therapie für das kardiale Outcome ist wissenschaftlich nicht nachgewiesen.

Die Therapie der meist selbstlimitierten Chorea ist symptomatisch. Kleine Fallserien haben gezeigt, dass Valproat und Carbamazepin einen positiven Einfluss auf die unwillkürlichen Bewegungen haben können [2]. Haloperidol und andere Neuroleptika sollten aufgrund potentieller extrapyramidaler Nebenwirkungen eher gemieden werden.

Keine der Therapien beeinflusst das Fortschreiten einer Herzklappenschädigung im Rahmen des ARF. Jedoch besteht vielfach auch ein erfreulicher Langzeitverlauf. Die Prognose wird deutlich verbessert, wenn durch eine Sekundärprophylaxe ARF-Rezidive verhindert werden können. Damit wird das Risiko von wiederholten Valvulitiden mit zunehmendem fibrotischem Klappenumbau minimiert. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass unter Penicillin-Therapie zur Sekundärprophylaxe 40–70% der rheumatischen Klappenvitien nach zehn Jahren regredient waren, jedoch nur um die 30%, falls initial eine Herzinsuffizienz bestand [24, 25]. In einer anderen Studie zeigten Patienten mit einer ARF-bedingten Karditis nach einem Jahr in 50% eine vollständige klinische und in 27% auch eine echokardiographische Abheilung [26]. Ein ARF zu identifizieren, ist nicht nur für die Akuttherapie wichtig, sondern auch, um eine Sekundärprophylaxe mittels Antibiotika in die Wege zu leiten.

Primärprophylaxe

Die Primärprophylaxe bei Personen ohne ARF in der Vorgeschichte besteht in einer prompten und korrekten Diagnose und antibiotischen Therapie von Tonsillopharyngitiden mit GAS. Ein Therapiebeginn innerhalb von neun Tagen nach Auftreten der GAS-Tonsillopharyngitis verhindert eine primäre Episode von ARF [22]. Eine 24- bis 48-stündige Verzögerung des Therapiebeginns, um die GAS-Diagnostik abzuwarten, bedeutet daher kein erhöhtes Risiko für ein ARF [22]. Die emp-

fohlene antibiotische Therapie besteht aus Penicillin oder Amoxicillin für zehn Tage (Tab. 2). Gemäss älteren Studien ist eine sechstägige Therapie mit Amoxicillin wahrscheinlich ebenso wirksam wie eine zehntägige Therapie mit Penicillin [27, 28]. Hier muss angefügt werden, dass mindestens ein Drittel der ARF-Fälle nach oligo- bis asymptomatischen Streptokokkeninfektionen auftreten, die nie zu einer ärztlichen Konsultation führen.

Die Grundlage für die obigen Empfehlungen bilden ältere Arbeiten, die eine Reduktion von ARF-Fällen durch die antibiotische Therapie von (GAS-)Pharyngitiden zeigen konnten [29]. Dieser Effekt war allerdings nur in Studien aus den 1950er und 1960er Jahren nachweisbar, als die Inzidenz des ARF viel höher war als heutzutage.

In den letzten Jahrzehnten ist das ARF in Europa zur Rarität geworden, diese Tatsache reflektiert sich zum Teil auch in den Guidelines. Es gibt aktuell keine einheitliche Meinung zur Therapieindikation bei einer GAS-Pharyngitis. Die Guidelines aus Frankreich [30], Finnland [31] und der «Infectious Diseases Society of America» (IDSA) [10] halten an einer antibiotischen Therapie fest. Hingegen empfehlen einige europäische Länder wie zum Beispiel England [32], Schottland [33], Belgien [34] und die Niederlande [35] aufgrund des minimalen Risikos, ein ARF zu entwickeln, keine systematische Antibiotikagabe bei GAS-Pharyngitis. Auch die «European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases» (ESCMID) empfiehlt keine antibiotische Therapie von GAS-Pharyngitiden für Patienten ohne ARF in der Vorgeschichte [36].

Die divergierenden Empfehlungen widerspiegeln die aktuell unklare Datenlage bei dieser inzwischen seltenen, aber immer noch potentiell schwerwiegenden Folgeerkrankung. Nutzen und Risiken (Kosten, unerwünschte Nebenwirkungen, Antibiotikaresistenzen und Einfluss auf das Mikrobiom) einer präventiven Antibiotikagabe müssen hier gegeneinander abgewogen werden. Das vorgeschlagene Prozedere orientiert sich an den aktuellen (2010) Empfehlungen der pädiatrisch infektiologischen Gruppe Schweiz (PIGS) [37].

Sekundärprophylaxe

Die Sekundärprophylaxe dient der Verhinderung von ARF-Rezidiven. Diese schliesst sich an die GAS-Eradikationstherapie an und verhindert im Verlauf erneute (auch subklinische) Infektionen mit GAS, die das Fortschreiten der Herzerkrankung beschleunigen. Haushaltskontakte mit positiven Rachenkulturen auf GAS sollten ebenfalls eine antibiotische Eradikationstherapie zur Reduktion des Transmissionsrisikos erhalten.

Die Sekundärprophylaxe wird mit langwirksamem Benzathin-Penicillin G (600 000 IE für Kinder, 1,2 Mio. IE für Erwachsene) als eine intramuskuläre Injektion alle 4 Wochen durchgeführt, in Hoch-Endemiegebieten alle 3 Wochen [22]. Orales Penicillin V ist weniger effektiv, wohl auch aufgrund der schwierigeren Compliance bei zweimal täglicher Einnahme [38]. Es stellt jedoch eine akzeptable Alternative dar für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko. Bei Penicillinallergie kann Azithromycin (5 mg/kg 1×/Tag für Kinder, 250 mg 1×/Tag für Erwachsene) verwendet werden, bei Therapie mit Makroliden empfiehlt sich jedoch vorgängig eine Resistenztestung.

Die optimale Dauer der Sekundärprophylaxe ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Das Risiko eines ARF-Rezidivs sinkt mit dem Alter des Patienten und der Dauer seit der letzten ARF-Episode. ARF-Rezidive sind ab dem Alter von 21 Jahren oder zehn Jahre nach der initialen ARF-Episode äusserst selten [22]. Bei rheumatischem Fieber ohne Karditis wird eine Sekundärprophylaxe bis fünf Jahre nach der letzten ARF-Episode oder bis zum Alter von 21 Jahren empfohlen, welcher Zeitraum auch immer länger ist. Falls eine Karditis ohne residuelle Herzerkrankung (klinische oder echokardiographische Valvulopathie) besteht, wird die Sekundärprophylaxe für zehn Jahre oder bis zum Alter von 21 Jahren durchgeführt. Bei rheumatischem Fieber mit Karditis und residueller Herzerkrankung (persistierende Valvulopathie) beträgt die Dauer der Sekundärprophylaxe zehn Jahre oder bis zum Alter von 40 Jahren. Im Anschluss sollen der Schweregrad der Valvulopathie und das Risiko der GAS-Exposition reevaluiert werden. Das Rezidivrisiko ist erhöht bei

Tabelle 2: Primärprophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers (entspricht der Therapie der Gruppe-A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis) [10, 27, 41].

Medikament (oral)	Dosierung			Dauer
Penicillin V	Kinder <27 kg	500 000 E	2×/Tag	10 Tage
	Kinder ≥27kg	1 Mio E	2×/Tag	
	Erwachsene	1 Mio E	3×/Tag	
Amoxicillin	Kinder,	50 mg/kg (max	1×/Tag	10 Tage
	Erwachsene	1000 mg) oder		
	Kinder	25 mg/kg	2×/Tag	
	Erwachsene	500 mg	3×/Tag	
<i>Alternativen bei Penicillinallergie</i>				
Cefuroxim ^a	Kinder	10 mg/kg	2×/Tag	5 Tage
	Erwachsene	500 mg	2×/Tag	
Clindamycin	Kinder	7 mg/kg	3×/Tag	10 Tage
	Erwachsene	300 mg	3×/Tag	
Clarithromycin ^b	Kinder	7,5 mg/kg	2×/Tag	10 Tage
	Erwachsene	250 mg	2×/Tag	
Azithromycin ^b	Kinder	10–20 mg/kg	1×/Tag	3–5 Tage
	Erwachsene	500 mg	1×/Tag	

^a Zu vermeiden bei Patienten mit Sofort-Typ-Hypersensitivitätsreaktion (Allergie Typ I) auf Penicillin

^b Resistenzen von Gruppe-A-Streptokokken gegenüber diesen Substanzen sind bekannt

Korrespondenz:

Dr. med. Sabine Haller
Klinik für Infektiologie/
Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
sabine.haller[at]kssg.ch

schwerer Herzklappenschädigung und bei Patienten mit mehreren Rezidiven. Für Hochrisikopatienten sollte eine fortgeführte Prophylaxe (möglicherweise lebenslang) diskutiert werden. Die Empfehlungen zur Durchführung und Dauer der Sekundärprophylaxe hat die «American Heart Association» in ihrer Publikation zur Prävention des rheumatischen Fiebers zusammengefasst (Tabellen 3 und 4 in [22]).

Ausblick

Die Diagnose eines ARF hat für die Betroffenen weitreichende Folgen. Nur indem die auslösende GAS-Pharyngitis wie auch die ARF-Episode korrekt diagnostiziert werden, können eine gezielte Therapie und darauf folgende Sekundärprophylaxe eingeleitet werden. Gleichzeitig gilt es aber auch, die Überdiagnose zu verhindern und die therapeutischen Konsequenzen zu minimieren.

Eine kürzlich erschienene Publikation hat die globale Prävalenz der rheumatischen Herzerkrankung in den letzten 25 Jahren untersucht und einen signifikanten Abfall der Prävalenz und Mortalität gefunden. Die Erkrankung persistiert jedoch in einigen der ärmsten

Weltregionen. Schätzungen zufolge lebten im Jahr 2015 rund 10 Personen pro 1000 Einwohner in Südasien und Zentralafrika und 15 Personen pro 1000 Einwohner in Ozeanien mit einer rheumatischen Herzerkrankung [39].

Aufgrund der Migration von Personen aus Regionen mit hoher ARF-Inzidenz sollte auch in den Niedrigrisiko-Ländern Europas das Bewusstsein für das ARF und seine Folgeerkrankungen gestärkt werden. So fand eine italienische Studie bei 41% der kardiochirurgischen Patienten, die aus Osteuropa, Subsahara-Afrika, Asien und Lateinamerika immigriert waren, eine rheumatische Genese als Ursache ihrer Herzerkrankung [40].

Gross angelegte Genom-Studien sind unterwegs, um eine genetisch bedingte Anfälligkeit für das ARF zu untersuchen. Die Kenntnis über genetische Marker könnte dabei neue diagnostische Optionen aufdecken. Zudem besteht die Hoffnung, dass neue Forschungstechniken einen besseren Einblick in die Entwicklung und das Fortschreiten der rheumatischen Herzerkrankung gewähren. Das Verständnis pathophysiologischer Vorgänge könnte dazu beitragen, Angriffspunkte für zukünftige therapeutische Interventionen zu identifizieren. Anstrengungen werden unternommen, eine sichere und effiziente Impfung gegen rheumatogene GAS-Stämme zu entwickeln.

Verdankung

Wir danken Dr. med. Andreas Vögele (Praxis für Innere Medizin, Zürich) für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Empfohlene Literatur

- Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme M, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:15084.
- Gewitz HM, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:1806–18.
- Steer AC, Smeesters PR, Curtis N. Streptococcal serology, secrets for the specialist. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(11):1250–2.
- Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. *BMJ.* 2015;351.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation.* 2009;119:1541–51.
- Cohen R, Levy C, Doit C, De La Rocque R, Boucherat M, Fitoussi F, et al. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:678–82.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das rheumatische Fieber ist eine entzündliche Erkrankung, die auf eine pharyngeale Infektion mit Gruppe-A-Streptokokken folgt.
- Betroffen sind vor allem Schulkinder und Jugendliche in Hochendemiegebieten in Subsahara-Afrika, in Süd- und Zentralasien und in Australien und Ozeanien.
- Die Diagnose wird anhand der Jones-Kriterien gestellt. Die häufigsten Manifestationen sind Arthritis und Karditis, gefolgt von Chorea, subkutanen Noduli und Erythema marginatum.
- Personen mit einer ersten Episode eines akuten rheumatischen Fiebers (ARF) haben eine erhöhte Prädisposition für ARF-Rezidive nach erneuten Infekten mit Gruppe-A-Streptokokken.
- Für die Prognose entscheidend ist die Karditis, die am häufigsten in Form einer Valvulitis der Mitralklappe auftritt und zur Klappeninsuffizienz führen kann.
- Rezidive bergen ein hohes Risiko für fortschreitende Herzklappenschädigungen und eine dadurch bedingte Herzinsuffizienz.
- Die Primärprophylaxe besteht in der korrekten frühzeitigen Diagnose und Behandlung der Tonsillopharyngitis durch Gruppe-A-Streptokokken. Durch die Sekundärprophylaxe sollen erneute Streptokokkeninfekte und damit ARF-Rezidive verhindert werden.
- Eine genaue Diagnostik ist wichtig, um eine Überdiagnose zu vermeiden, da jede Diagnose eines ARF eine langjährige prophylaktische Antibiotikatherapie nach sich zieht.

Individualisierte, bedarfsgerechte Insulinzufuhr

Closing the Loop – wie nahe ist man heute am künstlichen Pankreas?

Dr. med. et phil. Lia Bally^{a,b}, Dr. med. Thomas Zueger^a, PD Dr. med. Markus Laimer^a,
Prof. Dr. med. Christoph Stettler^a

^a Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus, Inselspital, Universitätsspital und Universität Bern, Bern;

^b Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital und Universität Bern, Bern



Im Laufe der letzten Dekaden haben sich die Behandlungsmöglichkeiten des Typ-1-Diabetes grundlegend verändert. Neue Therapiemodalitäten ermöglichen den Patienten vermehrte Autonomie und Flexibilität. Zu den wesentlichen Errungenschaften gehören die Einführung der Insulinpumpentherapie, das kontinuierliche Glukosemonitoring und schliesslich die Koppelung beider Systeme mittels mathematischer Kontrollalgorithmen. Damit wird der Regelkreis der intakten Bauchspeicheldrüse nachgeahmt, in der Fachsprache auch als «Closed-Loop» oder «künstliche Bauchspeicheldrüse» bezeichnet.

Einleitung

Diabetes mellitus tritt immer häufiger auf. In der Schweiz leben ca. 500 000 von Diabetes betroffene Menschen, davon haben rund 30 000 einen Typ-1-Diabetes. Die Häufigkeit des Typ-1-Diabetes nimmt ebenfalls zu, wobei die verantwortlichen Ursachen und Mechanismen nach wie vor nicht geklärt sind. Menschen, die an Typ-1-Diabetes erkranken, sind lebenslang auf die Zufuhr von Insulin angewiesen, Heilungsmöglichkeiten bestehen bisher noch nicht. Auch viele Patienten mit Typ-2-Diabetes benötigen vorübergehend oder längerfristig den Einsatz einer Insulintherapie.

Ziel jeder Diabetesbehandlung ist eine Blutzuckereinstellung im individuellen Zielbereich unter Vermeidung hyper- und hypoglykämischer Exkursionen, um akute und chronische Diabetes-assoziierte Komplikationen zu vermeiden [1]. Problematisch ist dabei insbesondere, dass eine zu strenge Diabeteseinstellung das Risiko für Hypoglykämien erhöht. Erschwerend in der konventionellen Diabetesbehandlung ist der stark variierende Insulinbedarf (je nach Ernährungsweise, Aktivitäts- und Gesundheitszustand sowie Ko-Medikation), der häufige Therapieanpassungen erfordert.

Fortschritte in der Diabetestechnologie im Laufe der letzten Dekaden haben die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus erheblich verbessert. Dies trifft insbesondere für den Typ-1-Diabetes zu. Hier konnten die Autonomie und die Flexibilität der betroffenen Patienten

deutlich optimiert werden. Ursächlich dafür waren im Wesentlichen die Einführung der Insulinpumpentherapie (kontinuierliche subkutane Insulininfusion) und das kontinuierliche Glukosemonitoring. Die Koppelung beider Systeme durch mathematische Kontrollalgorithmen ermöglicht grundsätzlich in einem nächsten Schritt die Glukose-gesteuerte Insulinabgabe, die dem geschlossenen Regelkreis der intakten Bauchspeicheldrüse nahe kommt. Diese Koppelung beider Systeme wird als «Closed-Loop» oder auch als «künstliche Bauchspeicheldrüse» bezeichnet. Ziel dieser neuen Behandlungstechnologie ist die Optimierung der Diabeteseinstellung unter Vermeidung hypo- und hyperglykämischer Exkursionen (Optimierung der Blutzuckerstabilität). Die Technologie hat damit das Potenzial, die Langzeitprognose von Diabetespatienten erheblich zu verbessern. Für die betroffenen Patienten kann zudem das Selbstmanagement im Alltag deutlich vereinfacht werden. Bei allem Enthusiasmus für Fortschritt und Innovation gilt es aber, auch die Grenzen der neuen Therapiemöglichkeiten im Auge zu behalten. Damit sollen die Erwartungen an die neue Therapiemodalitäten in einem realistischen Rahmen gehalten werden. Erst dann kann ein optimaler Einsatz in der klinischen Praxis gewährleistet werden.

Im Folgenden gehen wir auf die Anwendung von Glukosesensoren, Insulinpumpen sowie deren Kombination ein, verschaffen einen Überblick über die Evidenzlage und enden mit einem Ausblick auf künftige Innovationen.



Lia Bally

Glukose-Sensor-Systeme

Die Blutzuckerselbstmessung war bisher die Grundlage für eine gute Diabeteseinstellung. Der Blutzucker ist täglich Schwankungen unterworfen und die Messung desselben ermöglicht Patienten, sich jederzeit einen Überblick über ihre Stoffwechsellage zu verschaffen und gezielt Therapieentscheide zu fällen. Allerdings stellt der durch das Blutzuckermessgerät ermittelte Wert nur eine punktuelle Momentaufnahme dar. Der genaue Verlauf des Blutzuckerspiegels zwischen der letzten und der aktuellen Messung kann dabei nur erahnt werden und Informationen zur Dynamik des Blutzuckers (die mithin hoch sein kann) fehlen grundsätzlich, wenn nicht sehr häufig und in kurzen Intervallen gemessen wird.

Fortschritte in der Diabetestechnologie führten zum Einsatz von kontinuierlichen Glukosemesssystemen (Abb. 1), die erstmals einen tieferen Einblick in die Dynamik des Blutzuckerlaufes ermöglichen. Dabei erfolgt die Glukosemessung im Subkutangewebe mit einem für bisher durchschnittlich 6–7 Tage angelegten Nadelsensor. Das Messintervall beträgt wenige Sekunden, ein (Durchschnitts-)Wert wird dem Patienten etwa alle fünf Minuten angezeigt. Ein kleiner auf der Haut aufliegender Transmitter (Sender) übermittelt die Messwerte drahtlos an ein Anzeigegerät, etwa eine Insulinpumpe oder ein Empfängergerät (bei den neuesten Systemen auch Smartphones). Um die interstitielle Glukosekonzentration der «wahren» Glukosekonzentration im Blut anzugleichen, müssen die meisten Sensorsysteme ein- bis zweimal täglich mit einer kapillären Blutzuckermessung kalibriert werden. Die Messgenauigkeit der Sensorsysteme hat sich wesentlich verbessert, wobei bei neueren Sensorgenerationen die durchschnittliche Abweichung vom Blutzucker ca. 10% beträgt und somit in Europa und den USA für die Insulindosierung zugelassen wurden. Allerdings sind alle Sensorsysteme im hypoglykämischen Bereich ungenauer, und kapilläre Blutzuckermessungen zur Dokumentation von Hypoglykämien stellen immer noch die Referenzmethode dar. Zudem besteht grundsätzlich bei dieser Technologie eine gewisse Verzögerung der interstitiellen Glukose gegenüber der «wahren» Glukose im Blut. Diese «Lag-Time» liegt im Schnitt um etwa 10 Minuten und ist umso weniger relevant, je stabiler der Glukoseverlauf ist. Bei rasch steigenden oder sinkenden Werten kann die Differenz relevanter werden, auch hier sind dann gegebenenfalls kapilläre Referenzmessungen aktuell immer noch sinnvoll. Grosser Vorteil der Sensorsysteme ist die Information über den zu erwartenden Blutzuckerlauf (bei Bedarf unter Einstellung individueller Alarme), womit frühzeitig reagiert werden kann, um extreme Stoffwechsellagen zu vermeiden. Seit

Kurzem ist auch in der Schweiz ein alternatives Messsystem, das sogenannte «Flash-Glukosemonitoring», erhältlich, das bis zu 14 Tagen getragen werden kann, keine Kalibrierungen benötigt (das System ist vorkalibriert) und kostengünstiger ist. Der gemessene Glukosewert inklusive Glukoseverlauf der letzten acht Stunden wird durch aktives Scannen mit einem Empfängergerät oder Smartphone dargestellt. Da eine aktive Handlung (Scannen) erforderlich ist, vermittelt das «Flash-Glukosemonitoring» keine permanenten Echtzeitmesswerte und bietet entsprechend keine Warnfunktionen.

Für die erfolgreiche Anwendung eines Sensorsystems ist die gezielte Patientenschulung essentiell.

Um ein Sensorsystem erfolgreich anzuwenden, ist die gezielte Patientenschulung essentiell, welche die Instruktion über den Umgang mit Kalibrierungen (am besten in Phasen stabiler Blutzuckerwerte) sowie die Aufklärung über die Bedeutung der Trendpfeile und die daraus resultierenden Massnahmen beinhaltet. Auch der Umgang mit einer viel grösseren Zahl an Messpunkten muss antizipiert und geübt werden. Klinische Studien haben aber gezeigt, dass durch kontinuierliche Glukosemessung (sowohl bei Pumpen- als auch bei Basis-Bolus-Insulintherapie) die Diabeteskontrolle wesentlich verbessert werden kann (HbA_{1c}-Reduktion, weniger Hyper- und Hypoglykämien und reduzierte glykämische Variabilität). Die höchste Evidenzstufe für den Nutzen liegt bei Patienten, die ein HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ haben und das Gerät fast täglich einsetzen ($>70\%$ der Zeit). Bei gut eingestellten Patienten (HbA_{1c} $< 7,0\%$) ist der Nutzen optimal, wenn bei fast täglichem Gebrauch damit Hypoglykämien vermieden werden können. Das «Flash-Glukosemonitoring» wurde bisher in zwei klinischen Studien untersucht. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mit mittlerem HbA_{1c} um 6,7% konnten Hypoglykämien substantiell (um 38%) reduziert werden bei gleichbleibendem HbA_{1c} (IMPACT-Studie). Bei Patienten mit Insulintherapierem Typ-2-Diabetes konnten Hypoglykämien ebenfalls relevant (bis zu 43%) reduziert werden ohne HbA_{1c}-Anstieg (REPLACE-Studie).

In der Schweiz ist für die Kostenübernahme eines Sensorsystems durch die Grundversicherung die fachärztliche Einholung einer Kostengutsprache bei der Krankenkasse vorgegeben, wobei gewisse Faktoren erfüllt sein müssen (HbA_{1c} $> 8\%$, schwere Hypoglykämien oder stark schwankende Blutzuckerwerte). Die Kostenübernahme des «Flash-Glukosemonitoring» ist bei Patienten unter intensiver Insulintherapie ab Juli 2017 durch die Grundversicherung gewährleistet; das Gerät muss aber durch einen Facharzt verschrieben werden.

Insulinpumpen

Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion mittels Insulinpumpen hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer weitverbreiteten Therapieoption beim Typ-1-Diabetes (in gewissen Situationen auch beim Typ-2-Diabetes) entwickelt (Abb. 1). Insulinpumpen bestehen grundsätzlich aus einem Insulinreservoir, einem Pumpenkörper und einer elektronischen Steuereinheit zur Insulindosierung. Die meisten Insulinpumpenmodelle applizieren das Insulin über einen Schlauch, der mit einem subkutan liegenden Katheter verbunden ist. Alternativ kann eine sogenannte Patchpumpe verwendet werden, bei der die Pumpe direkt auf die Haut geklebt wird (der Katheter ist dann kurz und direkt unter der aufgeklebten Pumpe situiert).

Die Insulinpumpen werden einzig mit raschwirksamen Insulinanaloga befüllt. Dessen kontinuierliche Abgabe (sog. Basalrate) ist variabel programmierbar und kann somit individuellen Bedürfnissen angepasst werden. Des Weiteren kann die Basalrate über frei wählbare Intervalle kurzfristig und temporär reduziert (z.B. bei sportlicher Aktivität) oder erhöht (z.B. bei Krankheit) werden. Die Bolusfunktion der Pumpe ermöglicht eine Insulinapplikation für Mahlzeiten und Korrekturen. Integrierte Bolusrechner, in welche individuelle Faktoren

wie Zielblutzucker, Kohlenhydrat- und Korrekturfaktoren sowie auch aktives Insulin hinterlegt werden können, ermöglichen bei Bedarf konkrete Bolusvorschläge. Allerdings muss die Kohlenhydratschätzung immer noch durch den Anwender erfolgen und kurzfristige Änderungen der Insulinsensitivität (z.B. nach körperlicher Aktivität) müssen individuell mitberücksichtigt werden. Wünschenswert wäre deshalb eine Automatisierung der Kohlenhydratschätzung. Ein entsprechendes System wird an unserer Klinik aktuell entwickelt (Go-CARB, <http://gocarb.eu/gocarb-project/>). Dieses System basiert auf einer Smartphone-Applikation, welche die Kohlenhydratberechnung durch Fotografieren, Objekterkennung und Volumenberechnung automatisiert [2]. Modernere Insulinpumpen bieten daneben auch spezielle Bolusvarianten, mit welchen die Insulinabgabe auf bestimmte Mahlzeiten abgestimmt werden kann (z.B. zweigipfliger Bolus bei besonders fetthaltigen Speisen).

Obwohl auch rein mit modernen Insulinanaloga, optimaler Schulung und Einsatz von Hilfsmittel wie kontinuierlichem Glukosemonitoring auch mit einer Basis-Bolus-Therapie mittels Pen eine gegenüber der Pumpentherapie vergleichbare Diabeteseinstellung erzielt werden kann, scheint die Lebensqualität und Therapiezufriedenheit bei Pumpenträgern höher zu sein [3].



Abbildung 1: Verschiedene Insulinpumpen (oben), Echtzeit- (links unten) und Flash- (rechts unten) Glukosemonitoring-Systeme. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Firmen Ypsomed, Medtronic, Roche, Dexcom und Abbott [von links nach rechts und von oben nach unten]).

Closing the Loop – Insulinpumpe und kontinuierliches Glukosemonitoring

Konzept des Closed-Loop und beteiligte Komponenten

Im Idealfall würde die Insulinabgabe automatisiert je nach vorherrschendem glykämischen Zustand erfolgen, analog der Insulinregulation einer intakten pankreatischen Beta-Zelle. Ein solch Glukose-gesteuertes System, das die Insulinabgabe bei ansteigender Glykämie hinauf- und bei Blutzuckerabfall hinunterreguliert, wird auch als «Closed-Loop» (geschlossener Regelkreis) oder «künstliche Bauchspeicheldrüse» bezeichnet (Abb. 2).

Übergeordnetes Steuerelement eines Closed-Loop-Systems ist ein integrierter Kontrollalgorithmus, der die Schnittstelle zwischen Glukosesensor und Insulinpumpe bildet. Technisch ist ein Closed-Loop-System mit jedem Modell einer Insulinpumpe denkbar, sofern eine Kommunikation zwischen Pumpe, Sensor und Steuerung hergestellt werden kann. Der Kontrollalgorithmus befindet sich entweder auf einem separaten Gerät (z.B. einem Smartphone) oder ist direkt in die Insulinpumpe integriert. Zwei Arten von Kontrollalgorithmen werden am häufigsten zur Steuerung von Closed-Loop-Systemen verwendet. Grobkursorisch steuert die reaktive Variante («proportional-integral-

derivative control») basierend auf Abweichung von einem Glukose-Zielbereich, wohingegen die proaktive Variante («model-predictive control») vorausschauend agiert. Beide Optionen beinhalten Sicherheitsmodule, die einer zu aggressiven Insulinzufuhr entgegensteuern.

Bei den Closed-Loop-Systemen unterscheidet man grundsätzlich Systeme, die völlig ohne Einwirken des Patienten funktionieren («fully» Closed-Loop) von Systemen, die zusätzliche Informationen wie Mahlzeitenankündigung oder Bolusabgaben für Mahlzeiten benötigen. Letztere bezeichnet man auch als sogenannte «Hybrid»-Closed-Loop-Systeme. Angesichts der verzögert einsetzender Insulinwirkung sind Hybrid-Systeme in der postprandialen Glukosekontrolle den voll-autonomen Closed-Loop-Systemen beim Typ-1-Diabetes aktuell überlegen.

Closed-Loop-Systeme funktionieren entweder nur mit Insulin («single-hormone») oder verwenden zusätzlich Glukagon («dual-hormone»). Glukagon mobilisiert endogene Glukosereserven aus der Leber und ermöglicht somit zusätzlich zur Insulinabschaltung (die unter Umständen für sich alleine unzureichend ist), bevorstehenden Hypoglykämien aktiv entgegenzusteuern. Limitierend ist allerdings die mangelnde Lösungsstabilität von Glukagon, die einen täglichen Wechsel des Glukagonreservoirs und Infusionssystems impliziert. Zusätzlich muss zur Glukagonabgabe eine zweite Pumpe getragen werden. Die kombinierte Insulin/Glukagon-Abgabe führt somit zu einer höheren Systemkomplexität und damit zu einem höheren Kostenaufwand und höherer technischer Anfälligkeit. Weiter fehlen bis heute Langzeitdaten zur Sicherheit einer kontinuierlichen Glukagonabgabe. Hinzu kommt, dass die Physiologie dieses Hormons (anders als Insulin) bis heute immer noch unzureichend verstanden wird.

Hypoglykämie-Abschalt-Systeme

Einen ersten Schritt in Richtung Closed-Loop bildete die Einführung sogenannter Sensor-unterstützter Pumpen, die eine automatisierte Teilsteuerung (sog. Hypoglykämie-Abschaltung oder «Low-Glucose Suspend») erlauben und seit 2010 kommerziell erhältlich sind. Dabei wird die Insulinabgabe vorübergehend bei Unterschreiten individuell festgesetzter Sensorwerte unterbrochen. Die Weiterentwicklung dieser Funktion führte in das vorausschauende Unterbrechen der Insulinzufuhr bei zu erwartenden niedrigen Werten je nach Trend des Sensorglukose-Abfalles (sog. vorausschauende Hypoglykämie-Abschaltung oder «Predictive Low-Glucose Suspend»). Sobald dann wieder stabile Blutzuckerwerte vorliegen, wird die Insulinzufuhr erneut gestartet. Beide Konzepte konnten in randomisierten

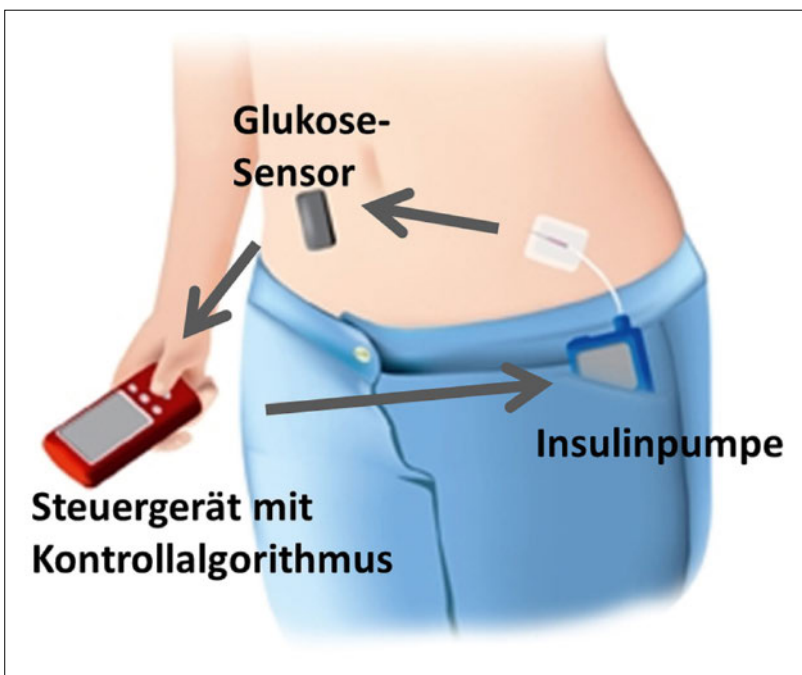


Abbildung 2: Ein Closed-Loop-System besteht aus einem Glukosesensor (Unterbauch rechts), einer Insulinpumpe (Gerät in der Hosentasche) und einem Kontrollalgorithmus, der sich entweder in einem Smartphone befindet (wie auf dem Bild) oder direkt in der Insulinpumpe integriert ist (modifiziert und abgebildet mit freundlicher Genehmigung von Dr. Roman Hovorka, Universität Cambridge, UK).

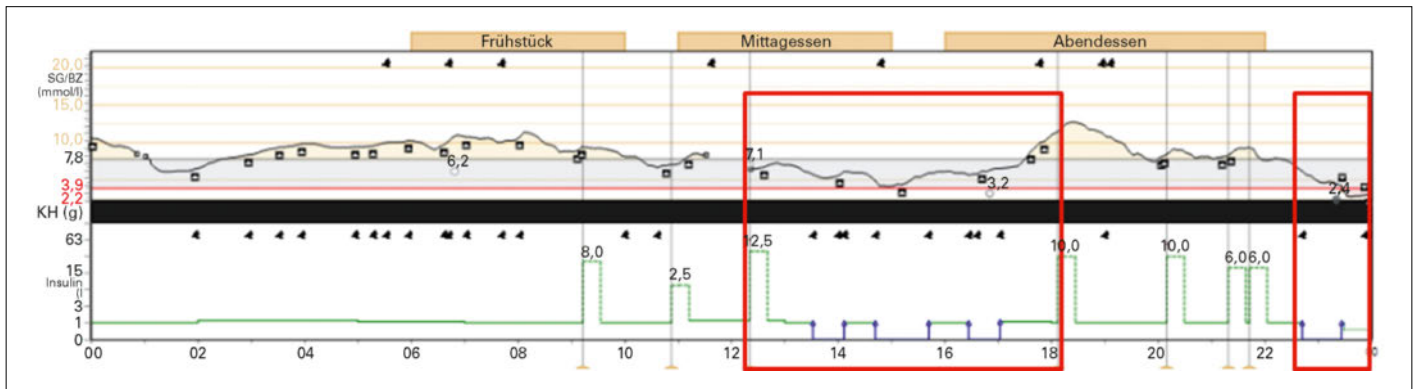


Abbildung 3: Sensorglukose-Verlauf (oben) und Insulinprofil (unten) mit automatischer Unterbrechung der Insulinzufuhr (rote Rechtecke).

klinischen Studien eine signifikante Abnahme der Hypoglykämiefrequenz und -dauer erzielen (Abb. 3).

Closed-Loop-Systeme

Eine Automatisierung der Insulinzufuhr bei niedrigen und hohen Glukosewerten (mittels Einsatz von Closed-Loop-Systemen) wurden von verschiedenen Forschungsgruppen zunächst in Computer-Simulationsmodellen, dann unter engmaschiger klinischer Überwachung in Forschungsinstitutionen und seit 2014 auch unter Alltagsbedingungen untersucht (Abb. 4 und 5). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse – basierend auf 24 randomisiert kontrollierten Closed-Loop-Studien unter Alltagsbedingungen mit insgesamt 585 Studienteilnehmenden (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) – vermittelt einen Überblick über die Evidenzlage dieser neuen Therapiemodalität beim Typ-1-Diabetes [4]. Der primäre Endpunkt der Metaanalyse war die Zeit im Glukosezielbereich. Durch Einsatz von Closed-Loop-Systemen konnte im Schnitt die Zeit im Zielbereich (Sensorglukose zwischen 3,9–10 mmol/l) um 12,6 Prozentpunkte erhöht werden ($p < 0,0001$), entsprechend 172 Minuten (also rund 3 Stunden) pro Tag. Die Meta-

analyse hat auch gezeigt, dass das Hypoglykämierisiko (definiert als Sensorglukose $< 3,9$ mmol/l) durch Closed-Loop im Durchschnitt halbiert werden konnte. Insgesamt war der Nutzen bei kombinierten Insulin/Glukagon-Systemen in Bezug auf den Anteil der Sensorglukose im Ziel- und hypoglykämischen Bereich grösser. Allerdings wurden letztere bisher nur in sieben Studien unter supervisierten Bedingungen mit einer maximalen Studiendauer von 11 Tagen getestet und in einigen Studien diente eine übliche Pumpentherapie ohne Sensor als Kontrollarm. Nicht Gegenstand der Metaanalyse (aufgrund des nichtrandomisierten Designs) war die bisher grösste klinische Studie, in der 124 Individuen (30 Adoleszente und 94 Erwachsene) über drei Monaten mit einem «single-hormone» Hybrid-Closed-Loop-System therapiert wurden. Dabei wurde gezeigt, dass dieses System im Alltag sicher angewendet werden kann [5]. Diese Studie führte dazu, dass Ende September 2016 von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) in Rekordzeit das erste Hybrid-Closed-Loop-System (Minimed® 670G von Medtronic) zugelassen wurde. Das System ist in den USA bereits kommerziell erhältlich und wird in absehbarer Zeit auch in der Schweiz auf den Markt kommen. Zur Kollektion von Langzeitdaten und Untersuchung der neuen Therapiemodalität in einer grösseren und diversifizierteren Typ-1-Diabetes-Population laufen nun grosse multizentrische Forschungsprojekte.

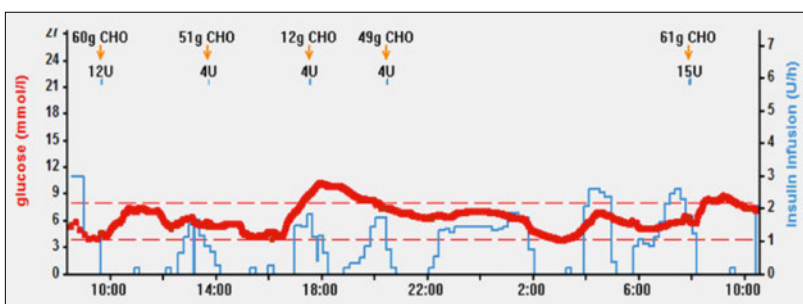


Abbildung 4: 24 h-Sensorglukose-Profil (rot) während einer Hybrid-Closed-Loop-Studie (NCT02727231). Die rote Linie stellt die kontinuierliche Glukosemessung im Unterhautgewebe dar. Die blaue Linie repräsentiert die durch den Kontrollalgorithmus gesteuerte Insulinabgabe über die Pumpe. Die senkrechten Pfeile (orange) illustrieren die vom Patienten eingenommenen Mahlzeiten, dazu in Blau die manuelle Bolusabgabe.

Anwendung im klinischen Alltag

Auch wenn der Wunsch nach einer vollständigen Automatisierung der Insulintherapie weiterhin das Ziel bleibt, ist eine teilautomatisierte Insulintherapie bereits eine hilfreiche Realität geworden. Wie erwähnt kommt den Patienten dabei weiterhin eine wichtige Aufgabe mit entsprechender Verantwortung zu. Grundvoraussetzungen für ein erfolgreiches Funktionieren eines entsprechenden Systems umfassen den korrekten Um-



Abbildung 5: Florence M Hybrid-Closed-Loop-System mit Kontrollalgorithmus auf einem Smartphone (Forschungs-Prototyp; Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. Roman Hovorka, Universität Cambridge, UK).

gang mit dem Sensorsystem (Kalibrationen, Wechsel) und der Insulinpumpe (Katheterwechsel), die Bolusabgabe für Mahlzeiten, das Wissen über das Insulinwirkungsprofil sowie Kenntnisse von Hypo- und Hyperglykämierregeln. Es gilt dabei ein sogenanntes «Deskilling» zu verhindern und sicherzustellen, dass das Krankheitsverständnis und die erworbenen Fähigkeiten zur Ausübung eines selbständigen Diabetes-Management erhalten bleiben beziehungsweise vertieft und an die neuen technischen Herausforderungen angepasst werden. Dies ist insbesondere beim Auftreten von technischen Problemen oder auch bei Bedarf einer Sensorpause essentiell. Entsprechend wichtig ist die Integration der neuen Technologien in Schulungen, edukativen Programmen und Therapieanpassungen.

Ausblick

Automatisierte Insulin-Abgabesysteme mit integrierten Kontrollalgorithmen (Hypoglykämie-Abschaltung und Closed-Loop-Technologie) ermöglichen eine wesent-

liche Optimierung der Insulintherapie des Typ-1-Diabetes und stellen sicherlich einen Meilenstein in der Diabetesbehandlung dar. Trotz des rasanten Fortschrittes stossen die entwickelten Closed-Loop-Systeme aktuell noch an Grenzen. Hauptproblem ist dabei das verzögerte Wirkungsprofil von subkutan appliziertem Insulin. Vielversprechend ist die Entwicklung von ultraschnell wirksamen Insulinanaloga oder auch von lokalen Massnahmen (z.B. die Applikation von Wärme), um die Insulinabsorption im Subkutangewebe zu beschleunigen. Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der postprandialen Glukosekontrolle könnte im adjuvanten Einsatz von Inkretin-Mimetika liegen. Trotz Verbesserungen in der Sensortechnologie ist die Messverzögerung zwischen Blut und Gewebe insbesondere bei schnellen Blutzuckeränderungen (z.B. bei körperlicher Betätigung) ein weiterer limitierender Faktor. Um beispielsweise Sport-assoziierten Hypoglykämien effektiver entgegenzuwirken, könnten künftig dem Steuerungsalgorithmus Messsignale von Aktivitätssensoren zugeführt werden, wobei deren Genauigkeit und Artefakte eine weitere Herausforderung darstellen. Ein gezielter Einsatz von Glukagon könnte insbesondere bei Hypoglykämie-prädisponierten Patienten einen gewissen Stellenwert haben. Allerdings müssten hierzu stabile Glukagonformulierungen und Doppel-Kammer-Pumpen entwickelt werden. Auch laufen Bestrebungen, Sensoren und Insulinpumpe in einem einzigen Gerät zu integrieren (sog. Single-Port-Systeme), um die Anzahl der Komponenten, die am Körper getragen werden müssen, zu reduzieren.

Obwohl in diesem Übersichtsartikel über automatisierte Insulintherapien primär auf den Behandlungseinsatz beim Typ-1-Diabetes eingegangen wurde, ist das Konzept auch bei anderen Patientenpopulationen mit Insulinbedarf in bestimmten Situationen attraktiv [6]. Insbesondere bei hospitalisierten Patienten mit schweren Erkrankungen ist eine zufriedenstellende Diabetes-einstellung oftmals nur mit Insulin zu erreichen und der Einsatz verschiedener oraler Antidiabetika häufig nicht möglich (wegen der Gefahr von Nebenwirkungen, Interaktionen oder wegen einer Nierenfunktionsverschlechterung). Eine Steroidtherapie kann zudem eine Insulintherapie mindestens temporär notwendig machen. Allerdings ist eine optimale Insulintherapie zeit- und arbeitsintensiv und stellt im heutigen Spitalalltag eine zusätzliche Herausforderung dar. Ein vollautomatisiertes Closed-Loop-System ermöglicht eine kontinuierliche kontrollierte Insulinabgabe abgestimmt auf den glykämischen Zustand und hat somit das Potenzial, die Diabetes-einstellung bei hospitalisierten Patienten mit Insulinbedarf sicher und effektiv zu gestalten und die Qualität der Betreuung im Spital zu

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Christoph Stettler
Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus
Inselspital
Freiburgerstrasse
CH-3010 Bern
christoph.stettler[at]insel.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Closed-Loop-Systeme imitieren die Funktionsweise der intakten pankreatischen Beta-Zellen und steuern die Insulinzufuhr basierend auf Glukosemesswerten.
- Closed-Loop-Systeme ermöglichen eine individualisierte, bedarfsgerechte Insulinzufuhr, womit hyper- und hypoglykämische Exkursionen reduziert werden.
- Hypoglykämie-Abschaltssysteme, welche die Insulinzufuhr bei bestehenden oder vorausgesagten tiefen Sensorglukose-Werten unterbrechen, sind bereits auf dem Markt und können Hypoglykämien effektiv reduzieren.
- Ein erstes Hybrid-Closed-Loop-System erlangte im September 2016 die FDA-Zulassung zur Behandlung des Typ-1-Diabetes und wird in absehbarer Zeit auch in Europa in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen.
- Trotz Teil-Automatisierung der Insulinzufuhr nimmt der Patient immer noch eine aktive Rolle ein und die entsprechende Schulung wird auch in Zukunft unverzichtbar sein.
- Auch «Nicht-Typ-1»-Diabetespatienten mit Insulinbedarf können in bestimmten Situationen (z.B. während der Hospitalisation) von der Closed-Loop-Technologie profitieren.
- Die Closed-Loop-Technologie ist ein Meilenstein in der Diabetesbehandlung. Trotz beeindruckenden Fortschritts gibt es aber limitierende Faktoren (insbesondere die verzögerte Insulinwirkung). Diese bilden wichtige Anreize zur weiteren Erforschung von Optimierungsmöglichkeiten.

verbessern. Im Rahmen einer prospektiven Multizenterstudie wird ein solches System aktuell am Inselspital Bern getestet (NCT01774565).

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977–86.
- 2 Bally L, Dehais J, Nakas CT, et al. Carbohydrate Estimation Supported by the GoCARB System in Individuals With Type 1 Diabetes: A Randomized Prospective Pilot Study. *Diabetes Care.* 2017;40(2):e6–e7.
- 3 Group RS. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ.* 2017;356:j1285.
- 4 Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):501–12.
- 5 Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2016;316(13):1407–8.
- 6 Thabit H, Hartnell S, Allen JM, et al. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(2):117–24.

Das Verhängnis liegt in der Adhäsion

Iatrogene Ureterläsion

Dr. med. Nicole C. Keller^a, Dr. med. Kathrin Aurbach^a, PD Dr. med. Seraina Schmid^a,
Dr. med. Friedrich von Toggenburg^b, Dr. med. Beatrix Hämmerle^a

^a Frauenklinik, Spital Grabs, Grabs; ^b Urologie Toggenburg, Buchs



Hintergrund

Wir beschreiben eine iatrogene Ureterläsion im Rahmen einer laparoskopischen Hysterektomie und Salpingektomie beidseits nach Antirefluxplastiken in der Kindheit.

Als Einstieg in den Fallbericht möchten wir die häufigsten in der Kindheit durchgeführten Antirefluxplastiken kurz beschreiben. Das Grundprinzip der Therapie ist die Komprimierung des Ureters während der Blasenfüllung und somit die Behebung des Refluxes durch eine Verlängerung des submukösen Ureterverlaufes.

Die Operationen können offen oder laparoskopisch durchgeführt werden. Der Zugang ist präperitoneal, wobei die Verlängerung des submukösen Ureterverlaufes von extra- oder intravesikal erreicht werden kann (Tab. 1). Die Erfolgsraten der chirurgischen Therapien liegen sehr hoch. Bei 2–16% ist die operative Therapie nicht erfolgreich. Als Komplikation können Ureterobstruktionen oder ein kontralateraler Reflux auftreten [1–4].

Als primäre Therapie bei niedriggradigem Reflux oder ergänzend zu den operativen Vorgehensweisen bei höhergradigem Reflux können die Ureterostien endosko-

pisch unter zystoskopischer Kontrolle mit Fremdmaterial unterspritzt werden. Das Ziel aller interventionellen Therapien des vesikoureteralen Refluxes ist die Verhinderung einer irreversiblen Nierenschädigung [1–3].

Fallbericht

Anamnese

Eine 52-jährige Patientin tritt wegen therapierefraktärer Hypermenorrhoe nach wiederholter Endometriumablation zur elektiven laparoskopischen Hysterektomie mit Salpingektomie beidseits ein.

1972, im Alter von acht Jahren, erfolgte bei vesikoureteralem Reflux mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen eine Antirefluxplastik nach Lich-Gregoir links (Tab. 2, Abb. 1). Bei in der Folge beidseitigem vesikoureteralem Reflux mit weiterhin rezidivierenden Harnwegsinfekten wurde 1974, im Alter von zehn Jahren, eine beidseitige Antirefluxplastik nach Politano-Leadbetter durchgeführt (Tab. 2, Abb. 2). Die Patientin war danach bis 2001 beschwerdefrei. In der Zwischenzeit hatte sie fünf komplikationslose Schwangerschaften mit jeweils problemlosen Spontangeburt, die letzte gefolgt von einer postpartalen Tubensterilisation.

Tabelle 1: Übersicht über die häufigsten Antirefluxplastiken in der Kindheit (modifiziert nach [1–4]).

Methoden (Einführungsjahr)	Vorgehen	Vorteil	Nachteil
Lich-Gregoir (1961, 1964) Heute die bewährteste Methode	Extravesikal Eröffnung des Detrusors, Platzen des Ureters im Detrusortunnel, damit verlängerter intramuraler Verlauf des Ureters	Keine Blasenöffnung, somit keine Hämaturie und keine Blasenkrämpfe	Nervenverletzung mit Blaseninnervationsstörung und daraus folgender Restharnbildung, besonders bei bilateralem Vorgehen
Politano-Leadbetter (1958) Häufigste intravesikale Methode	Intravesikal Führen des Ureters durch ein Neoostium in den Detrusor, dann submuköser Ureterverlauf bis zum alten Ostium	Längerer Tunnel als bei extravesikaler Methode, daher Korrektur von höhergradigem Reflux möglich	Hämaturie; Abknicken und somit Obstruktion des Ureters möglich beim Wachstum des Patienten
Cohen (1975)	Intravesikal Verlagerung des Ureters submukös auf die kontralaterale Seite des Trigonums, Mündung in Neoostium	Abknicken des Ureters selten	Spätere retrograde Katheterisierung sehr schwierig
Glenn-Anderson (1967)	Intravesikal Verlagerung des Ureters submukös nach medial zum Blasenhals, Mündung in Neoostium	Abknicken des Ureters selten	Limitierte Länge des submukösen Tunnels, nicht geeignet bei Megaureter



Nicole C. Keller

Tabelle 2: Gegenüberstellung und genauere Beschreibung der bei der Patientin in der Kindheit erfolgten Antirefluxplastiken (modifiziert nach [1–4]).

Lich-Gregoir (1961, 1964)		Politano-Leadbetter (1958)	
	<ul style="list-style-type: none"> – Extraperitonealer Zugang – Präparation von extravasikal, ohne Blaseneröffnung – Eröffnung des Blasendetrusors über ca. 5 cm entlang des Ureterverlaufs – Einlegen des Ureters in den eröffneten Detrusor und darüber Verschluss desselben 		<ul style="list-style-type: none"> – Extraperitonealer Zugang – Blaseneröffnung mit Präparation des Ureters intravesikal – Umschneidung des Ostiums und Mobilisierung des intramuralen Ureteranteils – Präparation des extravasikalen Ureteranteils über 3–5 cm – Anlage eines neuen Ostiums ca. 2–3 cm kranio-medial des alten Ostiums – Führen des Ureters durch das neue Ostium und dann submukös bis zum alten Ostium, dort Eintritt des Ureters in die Blase – Bei Ureterdilatation kann zusätzlich eine Modellage des Ureters erfolgen, d.h. eine Kaliberreduktion des terminalen Ureters über 5–7 cm nach kranial
Vorteil	Keine Hämaturie und keine Blasenkrämpfe, da keine Blaseneröffnung	Vorteile	Längerer Tunnel möglich, daher auch bei höhergradigem Reflux erfolgreich
Nachteil	Risiko für Nervenverletzung mit gestörter Blaseninnervation, vor allem bei bilateralem Vorgehen	Nachteile	Blaseneröffnung mit Hämaturie, Risiko des Abknickens des Ureters mit Obstruktion (z.B. in der Schwangerschaft oder beim Wachstum)

Im Jahre 2001 litt die Patientin erneut während eines Jahres unter rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Aufgrund der Vorgeschichte erfolgte eine urologische Abklärung sowie eine Nierenzintigraphie, die eine auf 14% reduzierte Nierenfunktion rechts bei normaler Nierenfunktion links zeigte. Es wurde daher eine Nephrektomie rechts diskutiert. Im Verlauf war die Patientin dann aber wiederum beschwerdefrei, sodass auf die Nephrektomie verzichtet wurde.

Klinischer Status und Befunde bei Eintritt

Die Patientin zeigte sich präoperativ in gutem Allgemein- und adipösem Ernährungszustand. Es bestand sonographisch kein Hinweis für eine Hydronephrose. Die Labor- und Urinuntersuchung waren unauffällig, insbesondere liessen sich keine Bakterien im Urin nachweisen.

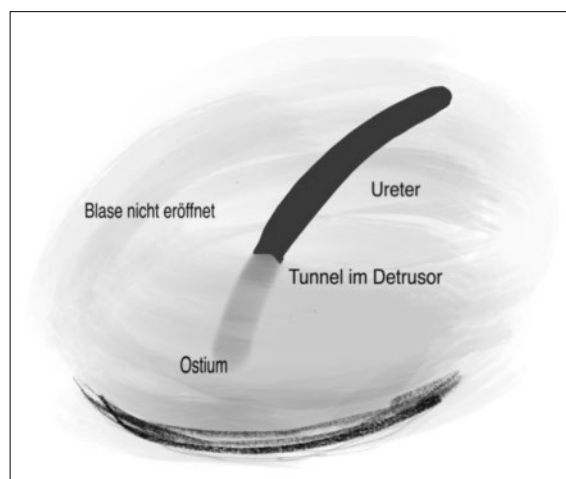


Abbildung 1: Methode nach Lich-Gregoir.

Operationsverlauf

Es erfolgt eine laparoskopische Hysterektomie mit Salpingektomie beidseits. Rechts unterhalb des Ligamentum rotundum fiel ein derber Strang auf, der frei vom ventralen Blasendach zum Ligamentum rotundum zog (Abb. 3A). Die Hysterektomie mit Salpingektomie beidseits wurde in üblicher Weise durchgeführt. Nach Absetzen des Ligamentum rotundum rechts wurde der beschriebene Adhäsionsstrang koaguliert und durchtrennt. Am Schluss der Operation imponierte am

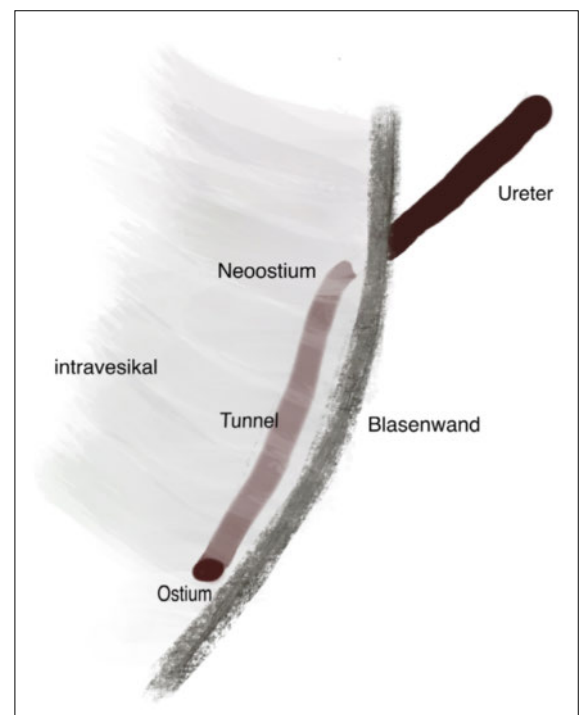


Abbildung 2: Methode nach Politano-Leadbetter.

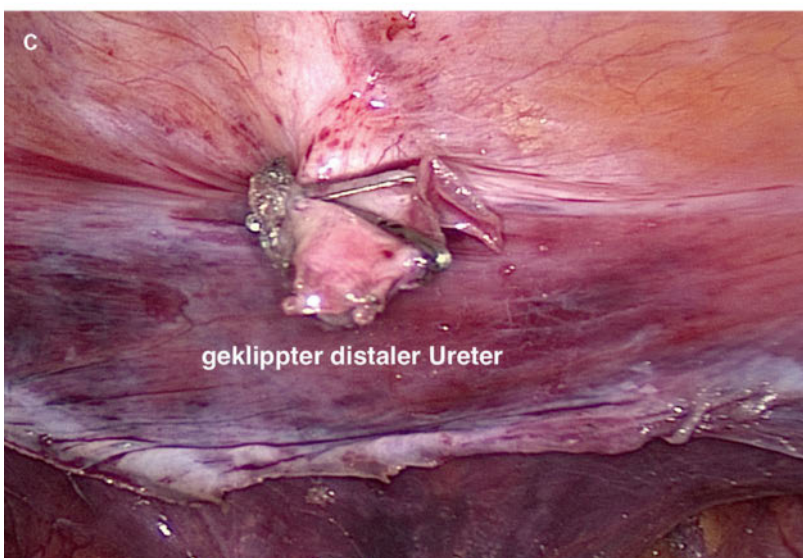
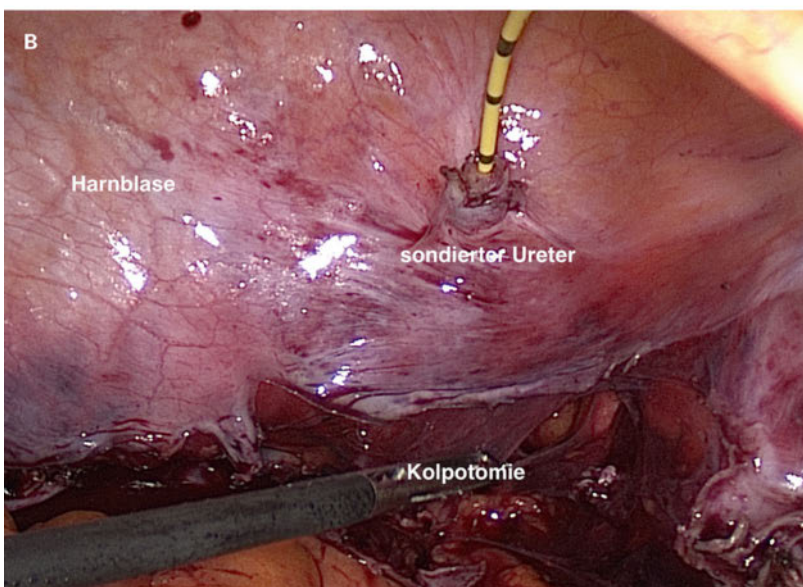
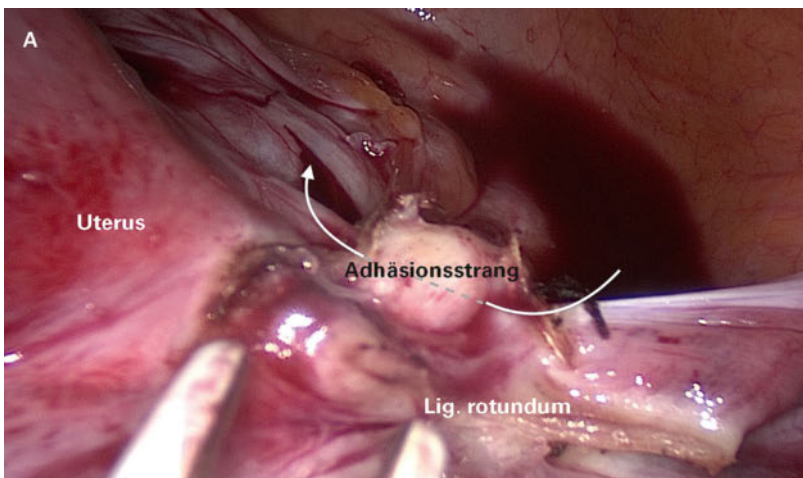


Abbildung 3: A) Intraoperativer Situs mit dem unterminierbaren, vermeintlichen Adhäsionsstrang am Ligamentum rotundum rechts. B) Sondierter distaler rechter Ureteranteil. C) Mit Clip verschlossener distaler rechter Ureteranteil.

Blasendach der distale Absetzungsstrang der oben beschriebenen Adhäsion überraschend mit einem Lumen. Der Verdacht eines atypisch ventral verlaufenden distalen rechtsseitigen Ureters wurde durch die zystoskopische Einlage eines Ureterkatheters und Austritt desselben in die Bauchhöhle bewiesen (Abb. 3B). Der proximale Ureteranteil war nicht gestaut. Die Festlegung des weiteren Prozederes erfolgte zusammen mit dem intraoperativ beigezogenen Urologen. Eine direkte Reanastomosierung der weit auseinander liegenden Ureterenden war nicht möglich. Auf eine erweiterte Ureterplastik wurde aufgrund der bekannten Refluxnephropathie mit relevant eingeschränkter Nierenfunktion rechts verzichtet. Die beiden Ureterenden wurden daher mit Clips verschlossen (Abb. 3C).

Postoperativer Verlauf

Postoperativ zeigte sich trotz deutlich reduzierter Nierenfunktion rechts eine symptomatische Hydronephrose, sodass am ersten postoperativen Tag eine Nephrostomie rechts erfolgte. Der weitere Verlauf war problemlos und die Patientin wurde am achten postoperativen Tag mit liegender Nephrostomie rechts entlassen.

Prozedere

Eine erneute Nierenzintigraphie drei Wochen postoperativ zeigte eine unveränderte und mit 15% deutlich eingeschränkte Nierenfunktion rechts bei uneingeschränkter Nierenfunktion links. Die Indikation zur elektiven laparoskopischen Nephrektomie rechts wurde gestellt, die zwei Monate postoperativ problemlos durchgeführt werden konnte. Die Patientin war im Verlauf asymptomatisch.

Diskussion

Die Prävalenz des behandlungsbedürftigen vesikoureteralen Refluxes wird mit 0,4–1,8% angegeben, wobei von einer signifikanten Dunkelziffer ausgegangen werden muss. Gehäuft tritt ein vesikoureteraler Reflux in Kombination mit urogenitalen Anomalien auf. Die wenigsten Patienten mit vesikoureteralem Reflux müssen operativ therapiert werden. Eine Indikation zur Operation besteht bei rezidivierenden, febrilen Harnwegsinfektionen sowie bei höhergradigem Reflux ohne Spontanheilung [1]. In den letzten Jahren hat die Zahl der Operationen bei deutlich restriktiverer Indikationsstellung signifikant abgenommen. Konkrete Zahlen für die Schweiz liegen nicht vor, jedoch fand sich in der Auswertung eines vergleichbaren Patientenkollektivs aus dem Staate New York eine Operationsrate von zirka 20 Antirefluxoperationen pro

Korrespondenz:
Dr. med.
Nicole Claudia Keller
Spital Grabs
Spitalstrasse 44
CH-9472 Grabs
nicole02.keller[at]srrws.ch

2 Millionen Einwohner [5]. Hochgerechnet auf die Schweiz entspricht dies etwa 80 Antirefluxplastiken pro Jahr. Ziel dieser Operationen ist die Vermeidung einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne einer Refluxnephropathie. Die Erfolgsraten der Operation sind sehr hoch, wobei es je nach Operationsmethode als Folge einer Antirefluxoperation im Rahmen des kindlichen Wachstums selten zu einer Dilatation und einem Abknicken des Ureters mit daraus resultierender Hydronephrose und im Extremfall zu einem Nierenversagen kommen kann. Auch während einer Schwangerschaft ist die Kenntnis über eine erfolgte Antirefluxplastik insbesondere nach Politano-Leadbetter wichtig, da Fälle von postrenalem Nierenversagen wegen Hydronephrose bei Ureterobstruktion durch den wachsenden, graviden Uterus beschrieben wurden [1–4].

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass im Rahmen gynäkologischer Eingriffe sehr selten mit Patientinnen, bei denen eine Antirefluxplastik durchgeführt wurde, zu rechnen ist.

Im vorgestellten Fall erwies sich der intraabdominal vom Blasendach zum Ligamentum rotundum verlaufende vermeintliche Adhäsionsstrang als rechtsseitiger Ureter mit atypisch ventralem Verlauf. Ein solcher Ureterverlauf ist nach keiner Antirefluxplastik zu erwarten. Die in unserer Klinik routinemässig präoperativ durchgeführte Nierenultraschalluntersuchung zeigte im konkreten Falle keine signifikante Stauung des Nierenbeckens. Aus diesem Grunde bestand bei vollkommen asymptomatischer Patientin keine Indikation für weitere und umfassendere präoperative urologische Abklärungen und die Komplikation der akzidentellen Ureterdurch-

trennung war schlussendlich leider nicht zu verhindern.

Nach Erkennen der Ureterverletzung wurde das weitere Vorgehen intraoperativ in einem interdisziplinären Setting mit dem beigezogenen Urologen bestimmt. Dabei ermöglichte die genau erhobene Anamnese mit Kenntnis der deutlich reduzierten Nierenfunktion rechts die Strategiefestlegung.

Der vorgestellte Fall zeigt, wie wichtig eine genaue Anamneseerhebung im Rahmen der präoperativen Abklärung ist. Insbesondere nach Voroperationen muss an eine möglicherweise veränderte Anatomie gedacht werden. Bei Komplikationen oder schwierigem, voroperiertem Situs ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unerlässlich. Dabei sind fundierte Kenntnisse der operativen Techniken verwandter Disziplinen von Vorteil.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unabhängig von der medizinischen Spezialisierung eine genaue Anamnese sowie sorgfältige Dokumentation der Krankengeschichte von grosser Wichtigkeit sind. Gerade bei voroperierten Patienten können so intraoperative Probleme reduziert werden. Trotz zunehmender Digitalisierung ist es nach wie vor nicht immer einfach, vollständige Dokumentationen und Operationsberichte zu erhalten. Umso wichtiger ist eine umfassende Information der Patienten oder im Falle einer pädiatrischen Operation der Eltern, damit später die Erhebung einer Anamnese möglich ist.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen in Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:551–61.
- 2 Steffens J, Langen PH, Haben B, Hiebl R, Steffens L, Polsky MS. Politano-Leadbetter Ureteroneocystostomy. *Urol In.* 2000;65:9–14.
- 3 Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2017;197:94–100.
- 4 Storz RM. Ureterreimplantation nach Politano-Leadbetter mit und ohne Modellage des Ureters. Eine retrospektive Analyse. Inaugural Dissertation Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau. 2009.
- 5 Vereen RJ, Kogan BA, Feustel PJ. Local trends in the evaluation and treatment of urinary tract infections and vesicoureteral reflux in children. *Urology Practice.* 2017;4:54–9.

Das Wichtigste für die Praxis

- Hinter einer vermeintlich simplen peritonealen Adhäsion kann sich auch immer eine an dieser Stelle unerwartete anatomische Struktur befinden; im vorgestellten Fall der Ureter.
- Es ist wichtig, sich möglicher intraoperativer Komplikationen nach Voroperationen bewusst zu sein.
- Voraussetzung einer optimalen Patientenbetreuung ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit von Spezialisten und Grundversorgern.
- Anamnese und gute Patientenaufklärung sind entscheidende Elemente der ärztlichen Tätigkeit.

Hautausschlag nach Sonnenexposition

Acne aestivalis

Dr. med. Tobias Benoit^a, Dr. med. Matthias Köhler^a, Prof. Dr. med. Martin Krause^a^a Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Münsterlingen, Münsterlingen

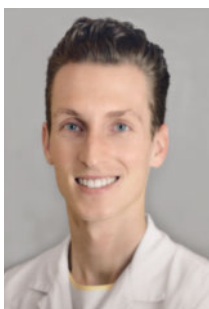
Fallbeschreibung

Eine bislang gesunde 20-jährige Studentin stellte sich Ende Juni mit einem neu aufgetretenen Hautausschlag auf unserer Notfallstation vor. Dieser war drei Tage zuvor aufgetreten, stark juckend und erstreckte sich über den Rücken-, Schulter- und Dekolletébereich (Abb. 1 und 2). Direkt vor Beginn der Symptomatik hatte die Patientin ein Campingwochenende mit Freunden in den Bergen verbracht, wobei sie insbesondere bei Badeausflügen zum nahegelegenen Bergsee intensiver Sonnenexposition ausgesetzt gewesen war. Abgesehen von den Hautveränderungen äusserte die Patientin keine Beschwerden. Neben Sonnencreme wurde der Gebrauch anderweitiger Topika verneint. Keiner der Freunde zeigte ähnliche Symptome.

Diskussion

Das typische klinische Bild mit Betonung der frisch sonnenexponierten Hautareale führte uns bei dazu passender Anamnese zur Diagnose einer Acne aestivalis, auch «Mallorca-Akne» genannt. Dabei handelt es sich um eine chronisch wiederkehrende, follikelgebundene, papulöse Lichtdermatose, die von Hjorth et al. [1] 1972 erstmalig beschrieben wurde.

Das klinische Bild ähnelt einer Akne, mit Hautveränderungen, die hauptsächlich an sonnenexponierten seborrhoischen Stellen wie Brust, Oberarmen, Schultern, Nacken und Rücken auftreten. Gesicht und Hals sind seltener betroffen. Auffällig ist zudem ein starker Juckreiz. Komedonen kommen nicht obligat vor, waren bei unserer Patientin aber stellenweise vorhanden [2].



Tobias Benoit



Abbildung 1: Stark juckendes, monomorphes, follikelgebundenes und makulopapulöses Exanthem mit Betonung der sonnenexponierten Hautareale (die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der Patientin).



Abbildung 2: Rückennaufnahme der makulopapulösen Effloreszenzen; nebenbefundlich dermatoskopisch unauffälliger melanozytärer Nävus (die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der Patientin).

Die Hautveränderungen treten in den Frühlings- und Sommermonaten auf und klingen nach wenigen Wochen bis Monaten spontan und ohne Narbenbildung ab, weshalb die Acne aestivalis auch zu den polymorphen Lichtdermatosen gezählt wird. Als wichtigster auslösender Faktor wird UVA-Strahlung angesehen, jedoch werden sowohl genetische Prädispositionen als auch eine Verstärkung durch ölige Lichtschutzmittel diskutiert.

Therapeutisch sollte eine weitergehende Sonnenbestrahlung sowie die Verwendung von öligen Lichtschutzmitteln gemieden werden. Spontanremissionen sind hierdurch die Regel. Symptomatisch können orale Antihistaminika und bei starker Ausprägung schädliche Aknemittel wie Benzoylperoxid und Adapalen eingesetzt werden. Für einen Nutzen durch orale Antibiotika oder topische Glukokortikoide besteht keine Evidenz.

Zur Prophylaxe sollte in den Frühlings- und Sommermonaten auf eine langsame Gewöhnung der Haut an die UV-Strahlung, die Verwendung von Lichtschutz-

mitteln in Gelform sowie ein bevorzugtes Aufhalten im Schatten geachtet werden. Im Falle eines Rezidivs trotz Einhaltung der Prophylaxemassnahmen kann ein UV-Hardening in den Wintermonaten zur Lichtadaptation erwogen werden, wobei die Haut unter kontrollierten Bedingungen mit zunächst sehr niedrigen und später kontinuierlich gesteigerten Dosen von UV-Licht bestrahlt wird.

Zwei Wochen nach der ambulanten Konsultation berichtete oben genannte Patientin über eine fast vollständige Regredienz der Beschwerden, einzig im Bereich der Schultern sei der Hautausschlag noch zu erahnen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Hjorth N, Sjolín KE, Sylvest B, Thomsen K. Acne aestivalis – Mallorca acne. *Acta Derm Venereol.* 1972;52(1):61–3.
- 2 Jansen T. What did she catch in North Africa? Acne aestivalis. *MMW Fortschr Med.* 2015;157(5):5.

Korrespondenz:
Dr. med. Tobias Benoit
Kantonsspital
Münsterlingen
Spitalcampus 1
CH-8596 Münsterlingen
tobias.benoit[at]stgag.ch