



© PhotoDisc

Fälle

67-jährige Patientin mit ausgeprägter Luftnot

Eine 67-jährige Patientin stellt sich mit ausgeprägter Luftnot, nicht produktivem Husten und thorakalem Engegefühl in Ihrer hausärztlichen Praxis vor. Die Dyspnoe sei während einer mehrstündigen Busfahrt schlagartig aufgetreten. Außer einer chronischen Bronchitis bei Nikotinabusus sind keine Vorerkrankungen bekannt. Zur Vorbeugung einer Osteoporose nehme sie ein Hormonpräparat ein. Bei der körperlichen Untersuchung der Patientin (Größe: 165 cm, Gewicht: 79 kg) beträgt die Herzfrequenz 110/min, die Atemfrequenz 30/min und der Blutdruck 130/90 mmHg. Der Auskultationsbefund über Herz und Lunge ist unauffällig.

1.1 Welche Verdachtsdiagnose stellen Sie?

1.2 An welche Differenzialdiagnosen denken Sie hier? Nennen Sie deren typische Leitbefunde!

1.3 Welche Untersuchungen schlagen Sie vor, um die Verdachtsdiagnose zu sichern?

1.4 Welche therapeutischen Erstmaßnahmen ergreifen Sie nun?

1.5 Welche weiteren therapeutischen Möglichkeiten gibt es nach Erreichen der Klinik?

72-jährige Patientin mit makrozytärer Anämie

Eine 72-jährige Frau wird mit einer Oberschenkelhalsfraktur stationär aufgenommen. Weitere Vorerkrankungen sind nicht bekannt. Im Labor fällt eine makrozytäre Anämie (Hb 10,4 g/dl, MCV 104 fl) auf. Sie werden als internistischer Konsiliarius zu Rate gezogen. Die weiterführende Diagnostik ergibt folgende Befunde: Leukozyten 4,5/nl, Thrombozyten 334/nl, Kreatinin 1,5 mg/dl, Elektrolyte und Transaminasen normwertig, Eisen 55 µg/dl, Ferritin 324 µg/dl. Eiweißelektrophorese s. Abb. 2.1. Im Urinstix sind Leukozyten und Protein positiv, sonst keine Auffälligkeiten.

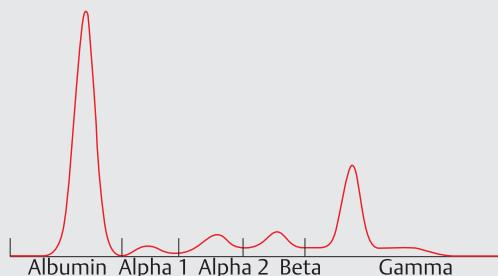


Abb. 2.1 Serumeiweißelektrophorese (aus Baenkler et al.; Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2015).

2.1 Welche Verdachtsdiagnose stellen Sie?

2.2 Welche weiteren Untersuchungen sind erforderlich? Wann kann ihre Verdachtsdiagnose als gesichert gelten?

2.3 Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?

2.4 Welche Ursache könnte die Oberschenkelhalsfraktur haben? Welche Therapieoptionen gibt es bezüglich dieser Ursache?

26-jährige Patientin mit rezidivierendem Fieber und Husten

Eine 26-jährige asiatische Abstammung stellt sich wegen eines trockenen Hustens, Fieber und einer Belastungsdyspnoe in Ihrer hausärztlichen Praxis vor. Die Frau ist vor 10 Monaten aus Thailand eingewandert und spricht nur wenig Deutsch. Der aus Deutschland stammende Ehemann berichtet, seine Frau leide seit 6 Wochen an rezidivierenden Fieberschüben und Nachtschweiß und habe in dieser Zeit ungewollt 9 kg abgenommen. Eine antibiotische Behandlung über 8 Tage (Cephalosporin der 1. Generation p. o.) habe die Symptomatik nicht gebessert. Bei der körperlichen Untersuchung fallen ein verschärftes Atemgeräusch, generalisierte Lymphknotenschwellungen, weiße Beläge im Bereich der Mundschleimhaut sowie einzelne bräunlich-livide und erhabene Maculae an beiden Beinen auf (Abb. 3.1). Das Röntgenbild des Thorax ist unauffällig.



Abb. 3.1 Beispiel einer Effloreszenz der unteren Extremität (aus Moll; Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2016).

3.1 An welche Grunderkrankung müssen Sie vorrangig denken?

3.2 Welche Untersuchung ist zur Abklärung dieser Verdachtsdiagnose primär sinnvoll?

3.3 Nehmen wir an, Ihre primäre Diagnose trifft zu. Was ist dann wahrscheinlich die Ursache von Husten, Fieber und Dyspnoe? Nennen Sie mögliche Erreger!

3.4 Welche Untersuchungen sollten zur definitiven Abklärung der pulmonalen Symptomatik auch bei unauffälligem Röntgenbild angestrebt werden? Warum ist dies wichtig?



© ccvision

Antworten und Kommentare

Fall 1 Lungenembolie

1.1 Welche Verdachtsdiagnose stellen Sie?

Verdacht auf **Lungenembolie**, weil die schlagartige Luftnot nach mehrstündigem Sitzen auftrat und weitere typische Risikofaktoren (Adipositas, Einnahme eines Hormonpräparats) vorliegen.

1.2 An welche Differenzialdiagnosen denken Sie hier? Nennen Sie deren typische Leitbefunde!

- **akutes Koronarsyndrom** (instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt) **mit Linksherzinsuffizienz**: tritt eher bei Belastung auf, Dyspnoe entwickelt sich allmählich, auskultatorisch sind Rasselgeräusche über der Lunge zu erwarten
- **Spontan-Pneumothorax**: meist einseitig abgeschwächtes Atemgeräusch
- **akute Atemwegsobstruktion bei chronischer Bronchitis**: Infektanamnese? Dyspnoe beginnt nicht schlagartig, Husten meist produktiv, auskultatorisch sind Giemen und Brummen zu erwarten

1.3 Welche Untersuchungen schlagen Sie vor, um die Verdachtsdiagnose zu sichern?

- **Blutgasanalyse (BGA)**: typischerweise Hypoxämie und Hypokapnie (Hyperventilation!)
- **EKG**: evtl. Zeichen der Rechtsherzbelastung (S_Q_T -Lagetyp), Sinustachykardie
- **Röntgen Thorax**: meist normal, evtl. keilförmiges Infiltrat (Infarktpneumonie); (Teil-)Atelektase möglich
- **Labor**: positive D-Dimere
- **Echokardiografie**: evtl. Zeichen einer Rechtsherzbelastung (Druckbelastung), evtl. Nachweis großer Thromben, erhöhter pulmonalarterieller Druck (Duplexsonografie)
- **CT-Angiografie in Mehrschicht-Spiral-Technik** (Abb. 1.1): Darstellung des Embolus/Thrombus; wichtigste Untersuchung zum Beweis bzw. Ausschluss der Lungenembolie, allerdings können kleinere Thromben dem Nachweis entgehen.
- **MRT-Angiografie**: falls Spiral-CT nicht möglich
- **Lungenperfusions- und Ventilationsszintigraphie**: alternativ zur Angio-CT mit Nachweis von Perfusionsdefekten als Emboliefolge, jedoch häufig uneindeutige Befunde (Röntgen-Thorax zur Beurteilung notwendig)
- **Pulmonalisangiografie**: früher Goldstandard der Diagnostik, da sensitivstes und spezifischstes Verfahren: Direkte und somit sichere Emboliezeichen

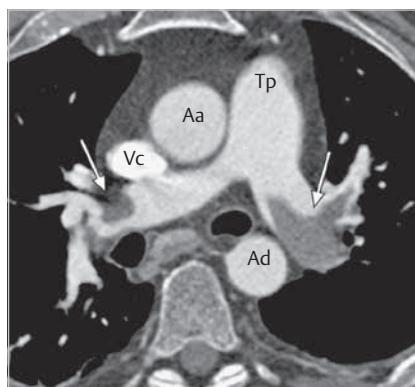


Abb. 1.1 Spiral-CT: Lungenembolie beidseits mit frischen, kontrastmittelumspülten Thromben (Pfeile) in der linken Pulmonalarterie bis in die Ober- und Unterlappenarterien ziehend und kleinerem Thrombus in der rechten Pulmonalarterie. Aa: Aorta ascendens, Ad: Aorta descendens, Tp: Truncus pulmonalis, Vc: V. cava superior (nach Thelen et al.; Bildgebende Kardiadiagnostik, Thieme, 2010).

sind Füllungsdefekte und Gefäßabbrüche. Wegen der Invasivität wird heute die Angio-CT oder die MRT-Angiografie in der Erstdiagnostik bevorzugt.

▪ Diagnostik zur Abklärung der Ursache:

- Duplexsonografie, in unklaren Fällen Phlebografie oder CT des Beckens zum Nachweis der verursachenden Phlebothrombose
- Laborchemisch (fakultativ): Thrombophiliediagnostik (Faktor-V-Leiden-Mutation, Proteine C und S, Antiphospholipid-Antikörper)
- Tumorsuche (bei anamnestischen Hinweisen wie Gewichtsverlust etc.)

1.4 Welche therapeutischen Erstmaßnahmen ergreifen Sie nun?

- halbsitzende Lagerung, **Bewegungsverbot** (Bewegung kann weitere Embolien auslösen!), Verlassen des Kliniktransports
- **O₂-Gabe** (3–5 l/min)
- bei Schmerz **Analgesie**, z. B. Pethidin 50 mg i.v.
- **Heparin** i.v. (5 000 IE unfractioniertes Heparin als Bolus), alternativ niedermolekulares Heparin (z.B. Enoxaparin) oder Fondaparinux

Cave: keine i.m. Injektionen (→ Einblutungsgefahr bei eventuell notwendiger Lyse!)

1.5 Welche weiteren therapeutischen Möglichkeiten gibt es nach Erreichen der Klinik?

- **Antikoagulation:** zunächst niedermolekulares Heparin (z.B. Enoxaparin 1 mg/kg, 2 x täglich), Heparinperfusor oder Fondaparinux (7,5 mg pro Tag s.c.), später orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonist oder Dabigatran oder direkt Faktor-Xa-Inhibitor (Rivaroxaban oder Apixaban)
- **Thrombolysse** z.B. mit rt-PA, Streptokinase oder Urokinase: bei hämodynamischer Relevanz (schwere Rechtsherzbelastung, Schock)
- **Katheterfragmentation oder operative Embolektomie:** bei Versagen konservativer Maßnahmen bzw. Kontraindikationen gegen eine Thrombolysse

Kommentar

Definition: Als **Lungenembolie** wird der Verschluss der arteriellen Lungenstrombahn, meist durch einen Thrombus, seltener durch Zellen, Luft, Fetttropfen oder Fremdkörper, bezeichnet.

Ätiologie: In den allermeisten Fällen ist eine **tiefe Beinvenenthrombose** (TVT) die Emboliequelle. Risikofaktoren sind längere Immobilität (z.B. längere Bus- oder Flugreise, Z.n. Operation), weibliches Geschlecht, Schwangerschaft, Östrogene (Hormonpräparate, z.B. orale Kontrazeptiva), Nikotinabusus, Übergewicht, höheres Lebensalter, Dehydratation und Varikosis. Insbesondere bei rezidivierenden Thrombosen oder unklarem Risikoprofil müssen folgende weitere mögliche Ursachen abgeklärt werden:

- Faktoren, die zu einer Hyperkoagulabilität führen: Faktor-V-Leiden-Mutation (APC-Resistenz), Protein-C- oder Protein-S-Mangel, Antithrombin-III-Mangel, Antiphospholipid-Antikörper
- Faktoren, die den venösen Blutfluss behindern (z.B. Tumoren im Abdominalraum)
- Karzinome (Thrombose als häufigste Paraneoplasie)

Klinik und Diagnostik: Der Nachweis einer **Beinvenenthrombose** macht, in Verbindung mit klinischen Symptomen wie **Dyspnoe**, **Thoraxschmerzen** und **Husten**, eine Lungenembolie sehr wahrscheinlich. Ein hilfreiches Instrument zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie ist der sog. **Wells-Score**. Dabei werden neben klinischen Symptomen auch Risikofaktoren berücksichtigt. Aber auch bei fehlenden klinischen Hinweisen auf eine Thrombose ist eine Lungenembolie nicht

ausgeschlossen: Bei bis zu 50% der Patienten ergeben Anamnese, klinische Untersuchung und Sonografie der Beinvenen keine sicheren Anhaltspunkte für eine Beinvenenthrombose!

Wichtige Untersuchungen sind **Röntgen-Thorax**, **Echokardiografie** und **Blutgasanalyse**. Die **BGA** zeigt meist das Bild einer Hyperventilation mit Hypoxie und Hypokapnie. Bei COPD-Patienten kann aber auch eine Hyperkapnie vorliegen! Rechtsherzbelastungszeichen sind im **EKG** häufig nachweisbar, kommen aber auch bei anderen Lungenerkrankungen (z.B. Cor pulmonale, COPD) vor. Die **D-Dimere** sind bei > 95% aller Patienten mit akuter Lungenembolie erhöht, beweisen die Diagnose aber nicht, sodass bei klinischem Bild einer Lungenembolie eine bildgebende Diagnostik indiziert ist. Bei negativem D-Dimer-Test ist eine Lungenembolie unwahrscheinlich, er schließt eine – insbesondere ältere – Lungenembolie aber nicht aus.

Das Standardverfahren zum Beweis einer Lungenembolie ist die **Spiral-CT** (oder Angio-CT) des Thorax: Sie ist wenig invasiv und weist eine Lungenembolie sensitiv und spezifisch nach. Die **Lungenperfusionsszintigrafie** ist deutlich weniger spezifisch: Sie weist nur bei einem unauffälligen Röntgen-Thorax-Befund (besser: **Lungenventilationsszintigrafie**) auf eine Lungenembolie hin, da auch Atelektasen, Gefäßanomalien und Pneumonien zu Perfusionsausfällen führen können. Liefern CT und/oder Szintigrafie keinen klaren Befund, kann die **Pulmonalisangiografie** die Diagnose sichern, da sie auch kleine periphere Lungenembolien sensitiv und spezifisch nachweisen kann. Aufgrund ihrer hohen Invasivität ist sie jedoch nur indiziert, wenn die o.g. diagnostischen Verfahren diskrepante Befunde ergeben und wenn aus der Untersuchung therapeutische Konsequenzen resultieren.

Therapie: Folgende **Therapieziele** werden bei der Lungenembolie verfolgt:

- hämodynamische Stabilisierung des Patienten
- Verhindern des appositionellen Thrombuswachstums
- Rekanalisierung
- Beseitigung der Hypoxämie
- Rezidivprophylaxe

An erster Stelle steht als symptomatische Maßnahme die **Gabe von Sauerstoff** zur Behandlung der respiratorischen Insuffizienz.

Alle Patienten mit akuter Lungenembolie sollten **antikoaguliert** werden. In der Akutphase er-

Fall 2 von S. 15

folgt eine Vollheparinisierung mit unfaktoriertem Heparin, einem niedermolekularen Heparin oder Fondaparinux (s. Fall 19). Überlappend (wenn die PTT auf das Doppelte der Norm verlängert ist) wird eine orale Antikoagulation mit einem Kumarinderivat (z.B. Marcumar®; Ziel-INR: 2,0–3,0) oder Dabigatran eingeleitet. Faktor-Xa-Inhibitoren (z.B. Rivaroxaban, Apixaban) können direkt ohne vorherige Heparinserung gegeben werden. Die Antikoagulation wird in der Regel zur Prophylaxe weiterer Embolien über insgesamt 6 Monate fortgeführt.

Ist eine Lungenembolie durch eine höhergradige Rechtsherzbelastung häodynamisch relevant (bis zum kardiogenen Schock!), sollte der Patient vorübergehend immobilisiert und eine **Fibrinolyse** (z.B. mit rt-PA, Urokinase oder Streptokinase) erwo-

gen werden. Die **Katheterfragmentation** oder die operative pulmonale **Embolektomie** ist nur in Ausnahmefällen mit schwerer Rechtsherzinsuffizienz indiziert, wenn konservative Maßnahmen erfolglos bleiben bzw. eine Fibrinolyse kontraindiziert ist.



Zusatzthemen für Lerngruppen

- weitere Risikofaktoren für eine Lungenembolie
- Antikoagulanzen
- Allgemeinmaßnahmen zur Thromboseprophylaxe
- Kontraindikationen einer Lysetherapie

Fall 2 Multiples Myelom

2.1 Welche Verdachtsdiagnose stellen Sie?

Verdacht auf multiples Myelom (Morbus Kahler, bei solitärem Tumor auch als Plasmozytom bezeichnet): Die Eiweißelektrophorese zeigt einen M-Gradienten in der γ -Globulin-Fraktion (Abb. 2.2). Das verminderte Serumferritin spricht für das Vorliegen eines Tumors. Eine makrozytäre Anämie ist bei Plasmozytom häufig.

2.2 Welche weiteren Untersuchungen sind erforderlich? Wann kann ihre Verdachtsdiagnose als gesichert gelten?

Labordiagnostik:

- Immunfixation/Immunelektrophorese in Serum und Urin: Klassifizierung des Plasmozytomtyps (am häufigsten sind IgG-Plasmozytome [50%])
- freie Leichtketten (FLC) im Serum, FLC-Ratio
- Immunglobuline quantitativ (relevant für Stadieneinteilung und Prognose)
- BSG: meist „Sturzsenkung“
- Kalzium: häufig Hyperkalzämie (relevant für Stadieneinteilung)
- β_2 -Mikroglobulin in Blut und Urin: meist erhöht
- Differenzialblutbild: zur Quantifizierung einer Anämie (Hb-Wert) und zum Ausschluss einer sekundären Paraproteinämie
- Kreatinin-Clearance: zum Ausschluss einer Niereninsuffizienz (prognostisch relevant)
- Bence-Jones-Protein im Urin: Nachweis bei 60% aller IgG- bzw. IgA-Plasmozytome, immer bei Bence-Jones-Plasmozytom.

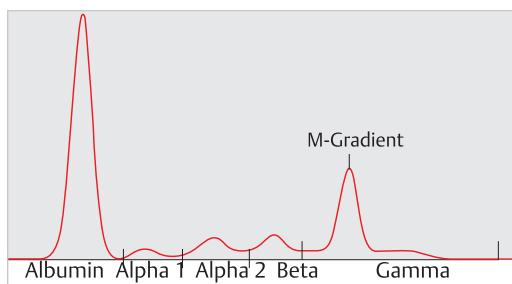


Abb. 2.2 Serum-Eiweißelektrophorese bei Multiplem Myelom: M-Gradient (aus Baenkler et al.; Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2015).

Knochenmarkuntersuchung: erhöhter Plasmazellanteil? Plasmazellnester?

CT (Low Dose) des gesamten Skeletts: Osteolysen?

Die Diagnose des Multiplen Myeloms kann gestellt werden, wenn mindestens 10% Plasmazellen im Knochenmark nachweisbar sind (und/oder ein extramedullärer Plasmazellherd nachweisbar ist) **und** Endorganschäden (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Osteolysen) als Folge des Multiplen Myeloms bestehen (CARB-Kriterien).

2.3 Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?

- **Alter ≤ 75 Jahre, guter AZ** (ECOG 3 oder 4; NYHA < III): Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- **Alter > 75 Jahre, Komorbiditäten:** Kombinationstherapie z.B. mit Lenalidomid/Dexamethason

▪ **palliative Therapie:** Schmerzbehandlung (Bisphosphonate und Analgetika), bei Bedarf Behandlung von Hyperkalzämie, Hyperurikämie, Anämie, Niereninsuffizienz, Granulozytopenie und Osteolysen (s. nächste Frage).

2.4 Welche Ursache könnte die Oberschenkelhalsfraktur haben? Welche Therapieoptionen gibt es bezüglich dieser Ursache?

Osteolytische Herde im Femur und/oder sekundäre Osteoporose: Bisphosphonate (z.B. Ibandronat) hemmen die Osteolyse und sind Teil der Palliativtherapie. Frakturgefährdete Knochenherde können lokal bestrahlt werden.

Kommentar

Beim Multiplen Myelom (oder beim Plasmozytom) handelt es sich um eine maligne Transformation einer Plasmazellreihe unbekannter Genese.

Klinik: Neben einer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Gewichtsabnahme und Nachschweiß klagen die Patienten häufig über **Knochenschmerzen**, vor allem im Bereich der Wirbelsäule. Typischerweise treten lokalisierte **Osteolysen** (z.B.

„Schrotschuss-Schädel“) auf und mit fortschreitender Erkrankungsdauer kommt es auch zur Entwicklung einer generalisierten **Osteoporose** mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko (im vorliegenden Fall sollte daher überprüft werden, ob eine Osteolyse im Schenkelhalsbereich nachweisbar ist und ob eine generalisierte Osteoporose vorliegt).

Diagnostik: Die **BSG** ist bei Vorliegen eines Multiplen Myeloms extrem beschleunigt (1-Stunden-Wert: oft $> 100 \text{ mm n.W.}$), beim Leichtketten (Bence-Jones-)Plasmozytom jedoch oft nur leicht erhöht. Häufig findet sich eine meist makrozytäre Anämie (**Hb-Erniedrigung**) mit Bedeutung für die Prognose (Tab. 2.1).

Im vorliegenden Fall ist die auffällige **Serumelektrophorese** diagnostisch wegweisend. Der schmalbasige Peak in der γ -Globulin-Fraktion (sog. M-Gradient, Abb. 2.2) entspricht einer exzessiven Vermehrung monoklonaler Immunglobuline (früher: Paraproteine) und deutet auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms hin. Eine breitbasige Erhöhung der γ -Globulin-Fraktion kommt z.B. bei Kollagenosen und Lebererkrankungen vor.

Zur Identifizierung dieser monoklonalen Immunglobuline (Ig) muss eine **Immunfixation oder Immunelektrophorese** in Serum und Urin durch-

Tab. 2.1 Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Salmon und Durie.

| Stadium | Parameter |
|---------|--|
| I | Hb $> 10 \text{ g/dl}$ + Ca^{2+} i.S. normal + Röntgen Knochen normal oder 1 solitärer Herd + niedrige Paraproteinkonzentrationen |
| II | weder zu Stadium I noch Stadium III passend |
| III | Hb $< 8,5 \text{ g/dl}$ und/oder Ca^{2+} i.S. erhöht und/oder > 3 osteolytische Herde und/oder hohe Paraproteinkonzentrationen |

„A“ bei Serum-Kreatinin $< 2 \text{ mg/dl}$, „B“ bei Serum-Kreatinin $> 2 \text{ mg/dl}$

Tab. 2.2 ISS-Einteilung (International Staging System) des Multiplen Myeloms (2005).

| Stadium | β 2-Mikroglobulin | Albumin | Prognose* |
|---------|---|-------------------------|-----------|
| I | $\leq 3,5 \text{ mg/l}$ | $\geq 3,5 \text{ g/dl}$ | 62 |
| II | weder zu Stadium I noch Stadium III passend | | 44 |
| III | $> 5,5 \text{ mg/l}$ | nicht relevant | 29 |

* medianes Überleben in Monaten

geführt werden. So lassen sich IgG-, IgA-, IgD- oder Leichtkettenmyelome unterscheiden. Letztere werden heute vorzugsweise anhand von Leichtketten im Serum, einschl. der sog. FLC-(= freie Leichtketten) Ratio, nachgewiesen (statt Bestimmung des Bence-Jones-Proteins im Urin und der Immunfixation des Urins). Die Quantifizierung der Paraproteinämie ist für **Stadieneinteilung**, Therapie und Prognose von Bedeutung. Die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie (Tab. 2.1) wird zunehmend durch ein neues internationales Staging-System ersetzt, welches nur auf zwei Laborwerten basiert: β_2 -Mikroglobulin und Albumin (Tab. 2.2).

Ein **Differenzialblutbild** liefert erste Anhaltspunkte zum Ausschluss einer sekundären Paraproteinämie, z.B. bei einer chronisch-lymphatischen Leukämie.

Zur Sicherung der Diagnose ist eine zytologische **Untersuchung des Knochenmarks** (Beckenkamm- oder Sternalpunktion) unerlässlich. Nach den Kriterien der Myeloma Working Group kann ein Multiples Myelom diagnostiziert werden, wenn der Plasmazellanteil im Knochenmark bei $\geq 10\%$ liegt (alternativ histologischer Nachweis eines extramedullären Myeloms) und definierte Myelom-assoziierte Organschäden (nach den sog. **CARB-Kriterien**) vorliegen: **Anämie** ($Hb < 10 \text{ g/dL}$), **Hyperkalzämie** ($> 2.75 \text{ mmol/L}$), **Niereninsuffizienz** (Kreatinin $> 2 \text{ mg/dL}$) oder **osteolytische Knochenschäden**.

Die Knochenmarkzytologie erlaubt auch eine Abgrenzung zu anderen hämatologischen Neoplasien bzw. einer monoklonalen Immunglobulinvermehrung ungewisser Signifikanz (MIUS).

Eine **Hyperkalzämie** deutet auf Osteolysen hin. Zur Erkennung von Osteolysen muss bei einer gesicherten Paraproteinämie ein **Ganzkörper-Low-Dose-CT des Skeletts** durchgeführt werden. Die Skelettsintigrafie eignet sich nicht zur Osteolyse suche, da sie beim Multiplen Myelom falsch negativ ausfallen kann.

Bei Patienten mit Multiplen Myelom muss außerdem die **Nierenfunktion** regelmäßig überprüft werden (Kreatinin und Kreatinin-Clearance in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und Verlauf alle 2–8 Wochen). Insbesondere beim Leichtketten-Myelom können die Paraproteine zu einer toxischen Schädigung der Nierentubuli und später zur Entwicklung einer Amyloidose führen.

Therapie: Therapie nur bei gesicherter Diagnose eines multiplen Myeloms!

Vor Einleitung einer Therapie erfolgt zunächst eine Risikostratifizierung: Patientenalter, Allgemeinzustand und zytogenetische Faktoren (z.B. Mutationen wie del17p13, t[14,16], t[14,20]) bestimmen die Prognose und die Wahl der Therapie. Dann wird die Eignung des Patienten für eine Stammzelltransplantation geprüft. Insbesondere bei Patienten mit hohem und mittlerem Risiko kommt eine **Hochdosis-Chemotherapie** mit nachfolgender **autologer Stammzelltransplantation** in Frage. Sie weist eine deutlich höhere Ansprechrate als die konventionelle Chemotherapie auf, allerdings hat sie auch eine höhere Toxizität. Neue Substanzen, wie die beiden Immunmodulatoren Thalidomid und Lenalidomid sowie der Proteasom-Inhibitor Bortezomib, verbessern in der Induktionstherapie die Ansprechraten vor und nach Stammzelltransplantation. Sie sind auch für Patienten geeignet, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (z.B. Alter > 75 Jahre, ECOG Funktionsstatus < 3 , Komorbiditäten). Diese Patienten erhalten dann in der Regel eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid oder Bortezomib.

Alle Patienten mit einem Multiplen Myelom profitieren von einer frühzeitigen antiresorptiven Therapie mit einem **Bisphosphonatpräparat**, auch wenn eine manifeste Osteoporose oder eine Fraktur noch nicht vorliegen. Bei Frakturgefährdung können osteolytische Herde, z.B. in der Wirbelsäule, gezielt bestrahlt werden. Weitere Komplikationen müssen entsprechend therapiert werden (s.o.).

Prognose: Die Prognose ist individuell sehr variabel (siehe prognoseweisende Parameter, Tab. 2.2), hat sich in den vergangenen 10 Jahren aber deutlich verbessert. Durch eine aggressive Therapie (Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation) können heute 10-Jahres-Überlebensraten von über 50% erreicht werden.

Zusatztthemen für Lerngruppen

- Typen des Multiplen Myeloms und deren Häufigkeitsverteilung
- weitere Komplikationen der Grunderkrankung und deren Therapiemöglichkeiten
- Differenzialdiagnosen

Fall 3 HIV mit opportunistischer Atemwegsinfektion

3.1 An welche Grunderkrankung müssen Sie vorrangig denken?

HIV-Infektion/AIDS: Klinisch liegt eine konsumierende Infektionserkrankung vor, die auf eine antibakterielle Therapie nicht anspricht, sowie eine Lymphadenopathie, der Hautbefund ist verdächtig auf ein Kaposi-Sarkom und die Patientin stammt aus einem Land mit hoher HIV-Durchseuchungsrate.

3.2 Welche Untersuchung ist zur Abklärung dieser Verdachtsdiagnose primär sinnvoll?

- **HIV-Serologie:** Antikörper gegen HIV-1 und HIV-2 als Suchtest (ELISA)
- bei positivem Suchtest: **Bestätigungstest** (z.B. Western Blot) aus gleicher Probe, dann zur Sicherheit noch einmal AK-Nachweis aus neuer Probe
- bei positiver Serologie: **PCR** zur Bestimmung der Viruslast
- CD4+-Lymphozyten (T-Helferzellen)

3.3 Nehmen wir an, Ihre primäre Diagnose trifft zu. Was ist dann wahrscheinlich die Ursache von Husten, Fieber und Dyspnoe? Nennen Sie mögliche Erreger!

- opportunistische Atemwegsinfektion, wahrscheinlich Pneumonie
- häufige Erreger von Pneumonien bei HIV-Infektion: *Pneumocystis jirovecii* (am wahrscheinlichsten), nicht tuberkulöse Mykobakterien (NTM), Tuberkulose, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, Zytomegalievirus.

3.4 Welche Untersuchungen sollten zur definitiven Abklärung der pulmonalen Symptomatik auch bei unauffälligem Röntgenbild angestrebt werden? Warum ist dies wichtig?

- **Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL)** und transbronchialer Biopsie: zur Erregerdiagnostik einschließlich Spezialdiagnostik für *Pneumocystis jirovecii* und Tuberkulose
- ergänzend **serologische Erregerdiagnostik** (Zytomegalie, Herpes)
- Die **Bestimmung des Erregers** ist für die Auswahl der Therapie von Bedeutung (geeigneter Wirkstoff).

Kommentar

Die HIV-(Human Immunodeficiency Virus)Infektion ist eine chronische Erkrankung mit dem Endstadium AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome).

Ätiologie und Pathogenese: s. Fall 80. Bei der hier beschriebenen Patientin ist das Risiko, an einer HIV-Infektion erkrankt zu sein, statistisch erhöht. Sie könnte einer Hochrisikogruppe angehören, wenn man die Möglichkeit einer Prostitution in der Vergangenheit in Betracht zieht. In den 1990er Jahren waren bis zu 44% aller Prostituierten in Thailand HIV-infiziert, was zu einer weiten Verbreitung der Erkrankung in diesem Land geführt hat.

Klinik: Die Hautveränderungen lassen an ein **Kaposi-Sarkom** denken, welches als AIDS-definierende Erkrankung in 20% der Fälle zur Diagnose führt. Weißliche Beläge im Mundraum entsprechen oft einem **Soor**, einer typischen opportunistischen Infektion bei HIV-Infizierten. Nicht produktiver Husten, Fieber und Dyspnoe bei initial meist unauffälligem Röntgenbefund sind die typische Befundkonstellation einer **Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie**. Sie ist die mit Abstand häufigste opportunistische Infektion bei AIDS-Patienten (bis 85%) und stellt als AIDS-definierende Erkrankung bei 50% der Patienten den wegweisenden Befund bei Erstmanifestation der AIDS-Erkrankung dar. Zu weiteren AIDS-definierenden Erkrankungen s. Fall 80.

Diagnostik:

▪ **HIV-Diagnostik:** Aufgrund der Anamnese und der typischen klinischen Befunde (V.a. Kaposi-Sarkom, Verdacht auf opportunistische Infektionen: Soor, *Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie*) sollten in diesem Fall als **Screeningtest** Antikörper gegen HIV-1 und HIV-2 bestimmt werden (**ELISA**). Bevor der Patient über ein positives Testergebnis informiert wird, sollte der Befund aus derselben Probe mit einem Bestätigungstest (**Western Blot**) überprüft und dann aus einer zweiten Probe bestätigt werden. Die Zahl der CD4+-Zellen im peripheren Blut ist prognostisch bedeutsam. Die Virusquantifizierung („Viruslast“) mittels **PCR** ist ein wichtiger Prognoseparameter und zur Verlaufs- und Therapiekontrolle geeignet. Im vorliegenden Fall ist zudem, nach ausführlicher Aufklärung, eine Untersuchung des Ehemanns der Patientin indiziert.

▪ **Diagnostik bei V.a. Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie:** In der Thorax-Röntgenaufnahme kommen häufig symmetrische interstitielle Veränderungen, besonders in Projektion auf die Mittelfelder, vor, die wie im vorliegenden Fall aber auch fehlen können. Eine definitive Diagnose der Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie ist nur durch den **Erregernachweis** mit spezieller Anfärbung oder PCR möglich. Dieser gelingt in der BAL-Flüssigkeit (bronchoalveolare Lavage) sicher. Durch die bakteriologische Untersuchung der BAL-Flüssigkeit können auch **andere mögliche Erreger** einer opportunistischen Pneumonie (Mycobacterium tuberculosis, atypische Mykobakterien, Pilze) erfasst werden, wobei eine gezielte Anforderung für die mikrobiologische Untersuchung erforderlich ist (z.B. Ziehl-Neelsen-Färbung und Kultur zur Tbc-Diagnostik). Ergänzend müssen auch virale Erreger wie das Zytomegalievirus (CMV) berücksichtigt werden, z.B. durch den Nachweis der CMV-DNA in Blut oder BAL. Die genaue mikrobiologische Diagnostik bei HIV-Patienten ist therapeutisch von erheblicher Relevanz, da das Ergebnis die Therapie bestimmt (z.B. Cotrimoxazol)

hochdosiert bei Pneumocystis-jiroveci-Infektion, antituberkulöse Mehrfachkombination bei Tbc, Ganciclovir bei CMV-Infektion, antimykotische Therapie bei Pilzpneumonie).

▪ **Differenzialdiagnose:** Bei antibiotikaresistentem Fieber sollte man immer an eine HIV-Infektion denken. Mögliche andere Differenzialdiagnosen, gerade bei jüngeren Menschen, sind Virusinfektion, maligner Tumor (v.a. Lymphome) und Autoimmunerkrankung (z.B. Vaskulitis, Kollagenose).

Therapie: Die HIV-Therapie erfolgt in Zentren und mittels Kombinationen von verschiedenen antiretroviralen Substanzen, häufig innerhalb von Studien (s. Fall 80).

Zusatzthemen für Lerngruppen

- HIV-Stadieneinteilung
- „diagnostische Lücke“
- weitere opportunistische Infektionen
- AIDS-definierende Erkrankungen

Fall 4 Arterielle Hypertonie bei Diabetes mellitus Typ I

4.1 Was ist Ihre nächste diagnostische Maßnahme?

Wiederholung der Blutdruckmessung zu verschiedenen Tageszeiten und Messung an beiden Armen oder – besser – 24-Stunden-Blutdruckmessung.

4.2 Sie diagnostizieren bei o.g. Patienten eine arterielle Hypertonie. Ihr Praxisbudget erlaubt Ihnen zwei weitere diagnostische Maßnahmen. Welche ordnen Sie an?

- Urinstatus, besser: quantitative Urineiweißbestimmung
- EKG, besser: Belastungs-EKG (s. Fall 16).

4.3 Welche Antihypertensiva würden Sie diesem Patienten primär verordnen?

Einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-II-(AT₁) Rezeptor-Antagonisten.

4.4 Welchen Zielblutdruck streben Sie mit Ihrer Therapie an?

Der Zielblutdruck beträgt < 140/80–85 mmHg.

Kommentar

Laut WHO liegt eine arterielle Hypertonie vor, wenn wiederholt ein Blutdruck > 140/90 mmHg gemessen wird.

Ätiologie: Die Ursache der **essenziellen (primären) Hypertonie** ist unbekannt. Risikofaktoren sind Diabetes mellitus, Rauchen, Hypercholesterinämie, Stress und Adipositas. Die **sekundäre Hypertonie** ist medikamentös bedingt oder Folge einer Grundkrankung, z.B. endokriner Erkrankungen (z.B. Hyperthyreose), renoparenchymatöser oder renovaskulärer Veränderungen (z.B. Glomerulonephritis bzw. Nierenarterienstenose), einer Aortenisthmusstenose, Vaskulitis (z.B. des Aortenbogens = Takayasu-Arteriitis [Aortenbogensyndrom]) oder der Schlapapnoe.

Stadieneinteilung

s. Tab. 4.1

Klinik: Oft sind die Betroffenen beschwerdefrei. Häufige Symptome sind Kopfschmerzen, Schwindel, Nasenbluten, Angina pectoris und Dyspnoe.