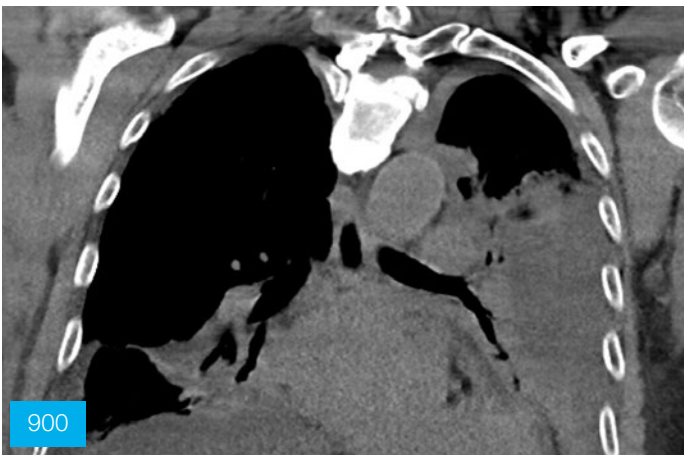


# SWISS MEDICAL FORUM

Seit 2001 veröffentlicht das SMF praxisorientierte Beiträge aus dem gesamten Spektrum der Medizin. Es ist das offizielle Weiter- und Fortbildungsorgan der FMH und eine offizielle Weiter- und Fortbildungszeitschrift der SGAIM. Das SMF ist Mitglied von COPE und erfüllt die Kriterien des SIWF an ein Journal mit Peer-Review.



900

## Idiopathische rezidivierende Polyserositis und Perikarditis

**Überblick** Eine Polyserositis und Perikarditis können diverse inflammatorische Erkrankungen begleiten, aber auch idiopathisch als einzige Manifestation einer systemischen Inflammation auftreten und rezidivieren. Es werden die nötigen Abklärungen, der aktuelle Kenntnisstand der idiopathischen rezidivierenden Polyserositis und Perikarditis sowie deren Beziehung zueinander erläutert.

Lilian Pichler, Ulrich A. Walker

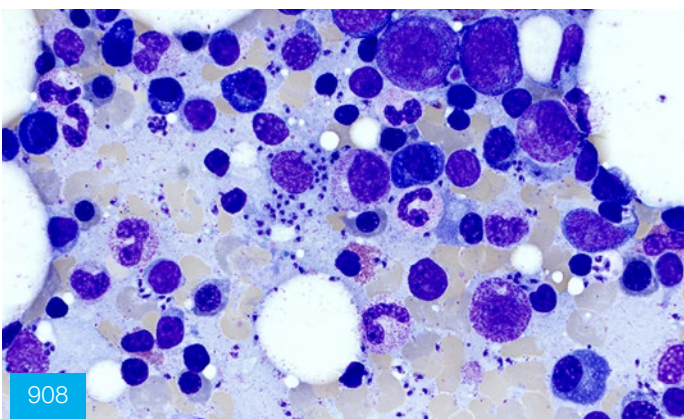


906

## Neuer Lichtblick in der Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit Polypen

**Lebensqualität** Die Behandlung der chronischen Rhinosinusitis wurde durch die Einführung der Biologika erweitert. Nicht immer sind sie indiziert und dennoch oftmals ein Lichtblick für schwer Betroffene.

Michael B. Soyka, Basile N. Landis



908

## Panzytopenie bei Leberzirrhose

**Viszerale Leishmaniose** Die Zuweisung eines 72-jährigen Patienten erfolgte über den Hausarzt bei Adynamie, Hypotonie und Sklerenikterus zur internistischen Abklärung. Die Symptome wurden zunächst im Rahmen einer seit drei Jahren bekannten Leberzirrhose CHILD B interpretiert.

Chiara Salabè, et al.

## Journal Club

# Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Lars C. Huber, Prof. Dr. med. Martin Krause

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

## Praxisrelevant

### Acetylsalicylsäure als Thromboseprophylaxe?

Ja: zumindest bei Patientinnen und Patienten nach orthopädischem Trauma, im Speziellen bei Personen mit operativer Versorgung einer beliebigen Extremitätenfraktur (Schulter bis Handgelenk, Hüfte bis Mittelfuss) respektive mit einer Becken- oder Azetabulumfraktur.

Verglichen wurde in dieser multizentrischen Noninferioritätsstudie Acetylsalicylsäure (Aspirin®; 81 mg, in der ungewöhnlichen Verabreichung zweimal täglich) mit niedermolekularem Heparin (Enoxaparin 30 mg, zweimal täglich). Die Thromboseprophylaxe wurde durchschnittlich über knapp neun Tage (hohe Varianz!) im Spital und für weitere 21 Tage im ambulanten Setting verabreicht. In der Acetyl-

salicylsäuregruppe wurden im Follow-up über drei Monate zwar etwas häufiger tiefe Beinvenenthrombosen beobachtet (2,51% versus 1,71%). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich aber bei der Mortalität und auch nicht bei der Inzidenz von Lungenembolien oder Blutungskomplikationen.

Für die Thromboseprophylaxe wird Acetylsalicylsäure damit wohl zu einer kostengünstigen Alternative, die auch den Präferenzen der Patientinnen und Patienten (Tablette anstatt Spritze) entgegenkommt. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die einschlägigen Guidelines dahingehend angepasst werden.

Anzumerken bleibt, dass sich diese Option ausschliesslich auf das Kollektiv der Patientinnen und Patienten beschränkt, bei denen lediglich das orthopädische Trauma als Risikofaktor für eine Thromboembolie identifiziert werden kann.

N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMoa2205973. Verfasst am 20.1.23\_HU.

## Fokus auf ...

### Migräne

- Migräne ist eine komplexe Form primärer Kopfschmerzen, die sich häufig im Jugend- respektive jungen Erwachsenenalter erstmanifestiert. Die Prävalenz ist in der 4. und 5. Dekade am höchsten, Frauen sind deutlich häufiger betroffen.
- Die Diagnose wird klinisch gestellt: Typisch sind unilaterale, pochende Kopfschmerzen, Photo-/Phonophobie und Nausea. Eine Aura – meist visuelle («Flimmerskotom») oder sensorische Phänomene – dauert maximal eine Stunde und bildet sich vor Einsetzen der Kopfschmerzen komplett zurück.
- Bei normaler neurologischer Untersuchung und typischer Anamnese braucht es keine kraniale Bildgebung. Eine Elektroenzephalographie ist in der Regel nicht indiziert. Die meisten Migräneattacken können damit ambulant – in der Praxis – diagnostiziert und behandelt werden.
- Sekundäre Kopfschmerzen gilt es aber auszuschliessen: Warnhinweise sind unter anderem Alter >50 Jahre bei Erstmanifestation, Schwangerschaft (Präeklampsie!), Fieber und Entzündungszeichen, fokale neurologische Defizite, Kiefer-Claudicatio (Riesenzellerteritis!) ...
- Leichte bis mittelschwere Migräneattacken können mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt werden. Bei schweren Attacken (Bettlägerigkeit, Erbrechen) sind migränespezifische Medikamente indiziert: Primär kommen Triptane zum Einsatz. Bei kardiovaskulären Kontraindikationen sind Gepante und Ditane orale Alternativen, wobei diese Präparate in der Schweiz noch nicht zugelassen sind.
- Zur Prävention kommen neben Lebensstilmassnahmen – Schlafhygiene, körperliche Aktivität, moderater Koffein- und Analgetikakonsum –, auch Nahrungssupplemente (Magnesium) und medikamentöse Ansätze infrage. Am meisten Erfahrung besteht diesbezüglich mit Betablockern.

Ann Intern Med. 2023, doi.org/10.7326/AITC202301170.  
BMJ. 2022, doi.org/10.1136/bmj-2021-067670.

Verfasst am 20.1.23\_HU.

### Nirmatrelvir/Ritonavir bei Omicron auch nach Impfung sinnvoll?

Nirmatrelvir/Ritonavir (N/R) ist ein weltweit zugelassenes, orales antivirales Mittel gegen SARS-CoV-2, das in vielen Ländern noch zögerlich eingesetzt wird. Die Zurückhaltung hängt möglicherweise mit der niedrigen Virulenz der aktuell zirkulierenden Omicron-Varianten und mit der Durchimpfung der Population zusammen.

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurde der Effekt von N/R in einem fast vollständig geimpften Patientenkollektiv geprüft, das mit verschiedenen Omicron-Varianten angesteckt war. Die 44 551 Personen waren >50 Jahre alt und 90% von ihnen mindestens mit drei Dosen geimpft. 28% wurden innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn mit N/R behandelt. Sie wurden verglichen mit den 72%, die kein N/R erhalten haben.

Endpunkt waren Hospitalisation innerhalb von 14 Tagen oder COVID-19-assoziiertes Tod innerhalb von 28 Tagen. Von den Behandelten erlitten 0,52% und von den Unbehandelten 0,93% den Endpunkt, die Risikoreduktion durch N/R betrug 44%. Bei den Subgruppen fiel auf, dass die Risikoreduktion 55% ausmachte, wenn bei Geimpften die letzte Impfung >20 Wochen zurücklag, und 81%, wenn die Patientinnen und Patienten ungeimpft waren. Weder das Alter noch der Body Mass Index beeinflussten die Risikoreduktion.

Auch wenn in einer geimpften >50-jährigen Population die Omicron-Infektionen eine tiefe Komplikationsrate aufweisen, zeigt sich durch N/R eine weitere respektable Reduktion von Hospitalisation oder Tod. In der Schweiz wird N/R bei allen >75-Jährigen und bei ungeimpften >60-Jährigen empfohlen.

Ann Intern Med. 2023, doi.org/0.7326/M22-2141.  
Verfasst am 26.1.2023\_MK.

### Auch noch aufgefallen

#### Eine Rarität: der schwarze Pleuraerguss

Die Pleuraflüssigkeit ist normalerweise hell, klar, bernsteinfarben. Bei der Punktion im klinischen Alltag ist sie gelegentlich trüb, putrid-eitrig oder blutig. Dass sich das Pleurapunktat schwarz präsentiert, ist hingegen eine Rarität. Entsprechend überschaubar ist die Differentialdiagnose einer schwarzen Pleuraflüssigkeit: Pilzinfektionen (*Aspergillus niger*), pleural metastasiertes Melanom, Ösophagusperforation durch eine zu hoch dosierte Therapie mit Medizinalkohle. Ebenfalls beschrieben ist ein schwarzer Pleuraerguss im Zusammenhang mit einer pankreatikopleuralen Fistel – auch diese eine Seltenheit: Fistelbildungen finden sich vor allem bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Pankreatitis (<0,5% der Fälle), etwas häufiger bei Ausbildung von Pseudozysten. Die Schwarzfärbung der Pleuraflüssigkeit ist dann möglicherweise durch eine chronische Blutung bedingt. Da sich die Betroffenen in der Regel mit respiratorischen und nicht mit abdominalen Symptomen präsentieren, wird die Diagnose einer pankreatikopleuralen Fistel meist verzögert gestellt. Neben der geeigneten Bildgebung (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie [ERCP] als Goldstandard) sind erhöhte pleurale Amylase-Werte diagnostisch hilfreich: Werte >1000 U/l gelten als hinweisend, exorbitant hohe Werte (>50 000 U/l) sind praktisch beweisend für eine pankreatikopleurale Fistel.

Am J Med. 2022,  
doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.09.019.  
Verfasst am 15.1.23\_HU.

### Für Ärztinnen und Ärzte am Spital



© Sudok1 / Dreamstime

Bluthochdruck nach Hirnschlag und endovaskulärer Reperfusion: wie stark soll gesenkt werden?

## Blutdrucksenkung nach Hirnschlag: Vorsicht!

Bei einem Schlaganfall mit Verschluss einer grossen intrakraniellen Arterie gehört die endovaskuläre Thrombektomie heute zur Standardtherapie. Postinterventionell hat der Fokus auf die Einstellung des Blutdrucks (BD) eine hohe Priorität. Häufig sind die BD-Werte nach dem Ereignis hoch und werden als ungünstig für das Schlussresultat angesehen.

Systolische BD-Werte >180 mm Hg sollten gesenkt werden, aber wie tief? Dies wurde in einer randomisierten Studie in 44 Spitälern in China bei >800 Patientinnen und Patienten mit anhaltendem systolischem Druck >140 mm Hg nach der Intervention untersucht. Dabei wurde eine Gruppe (407 Studienteilnehmende) mit intensivem systolischem BD-Ziel <120 mm Hg mit einer Gruppe (409 Personen) mit laxerem systolischem Ziel 140–180 mm Hg verglichen. Es wurde versucht, den BD innerhalb einer Stunde in den Zielbereich zu senken und über drei Tage zu halten. Nach drei Monaten wurden die Patientinnen und Patienten nach dem modifizierten Rankin Scale beurteilt.

Ursprünglich wollte man die Studie auf andere Länder erweitern, um mindestens 2000 Personen zu rekrutieren. Sie wurde aber vorzeitig abgebrochen, weil die Gruppe mit intensiver BD-Senkung <120 mm Hg gegenüber derjenigen mit einem Ziel-BD von 140–180 mm Hg in einer Interimsanalyse ein signifikant unterlegenes Resultat zeigte: Neurologische Verschlechterungen in der Frühphase nach der Intervention waren häufiger und die Funktionsfähigkeit nach drei Monaten schlechter. Mortalität und intrakranielle Blutungen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Botschaft dieser Resultate dürfte für die Zukunft wegweisend sein: Ein systolischer BD von 140–180 mm Hg nach endovaskulärer intrakranieller Reperfusion soll belassen werden. Auf eine aggressive Senkung soll unbedingt verzichtet werden.

Lancet. 2023, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01882-7.

Verfasst am 29.1.2023\_MK.

## Pathomechanismus, Differentialdiagnose und Therapie

# Idiopathische rezidivierende Polyserositis und Perikarditis

Eine Polyserositis und Perikarditis können diverse inflammatorische Erkrankungen begleiten, aber auch idiopathisch als einzige Manifestation einer systemischen Inflammation auftreten und rezidivieren. Im Folgenden werden die nötigen Abklärungen, der aktuelle Kenntnisstand der idiopathischen rezidivierenden Polyserositis und Perikarditis sowie deren Beziehung zueinander erläutert.

Lilian Pichler<sup>a</sup>, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Ulrich A. Walker<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Schmerzambulanz Basel, Basel; <sup>b</sup>Rheumatologie, Universitätsspital Basel, Basel

## Einführung

Der Begriff «Polyserositis» beschreibt die gleichzeitige Entzündung von zwei oder mehr serösen Häuten, das heisst des Perikards, der Pleura oder des Peritoneums [1]. Die idiopathische rezidivierende Polyserositis (IRPS) manifestiert sich meist als Pleuroperikarditis. Bislang gibt es keine offiziell anerkannte Definition der IRPS, demzufolge sind die Daten in der Literatur sehr heterogen und unübersichtlich.

Zu einer möglicherweise monoserösen Variante der IRPS, der Perikarditis (IRP), gibt es dagegen eine Fülle von Publikationen. Auch bei der IRP findet man allerdings bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten mittels Computertomographie (CT) Pleuraergüsse [1], sodass die Übergänge zwischen IRPS und IRP möglicherweise fließend sind. Das Auftreten der Pleuraergüsse korreliert hierbei stark mit der Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum sowie der Grösse des Perikardergusses [1]; bei 99% der Pleuraergüsse handelt es sich um ein Exsudat [2, 3]. In diversen Studien war die grosse Mehrheit der Pleuraergüsse linksseitig respektive linksbetont und nicht rechtsbetont wie bei der Herzinsuffizienz [1]. Es werden zwei Pathomechanismen disku-

tiert [1]. Der Pleuraerguss könnte über eine direkte Ausbreitung der perikardialen Entzündung zur Pleura, also per continuatam entstehen. Da die linke Pleura deutlich mehr Kontaktfläche zum Perikard besitzt, würde dies die linksseitige Betonung erklären. Andererseits ist bei der IRPS auch der gleiche inflammatorische Prozess bei der Entzündung des Perikards und der Pleura denkbar. Aufgrund dieser Überlegungen wäre im ersten Fall bei der IRP und der IRPS von der gleichen Krankheit auszugehen, im zweiten Fall von einem gleichen Pathomechanismus, weshalb wir im Folgenden beide Erkrankungen zwar gemeinsam diskutieren,

aber vorwiegend auf die robustere Datenlage der IRP zurückgreifen.

## Epidemiologie

Viele epidemiologische Daten über die IRP stammen aus Italien, wo die Inzidenz der akuten Perikarditis mit 28 auf 100 000 Personen pro Jahr angegeben wird [5]. Daten aus anderen Ländern, insbesondere aus der Grundversorgung, finden sich kaum. Die Rezidivrate bei Patientinnen und Patienten ohne Colchizinbehandlung wird innerhalb von 18 Monaten nach der Erstmanifestation auf 15–30% beziffert [5].

**Tabelle 1: Verlaufsformen der Perikarditis [5]**

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Akut</b>          | Medikamentenfreie Vollremission nach 6 Wochen  |
| <b>Persistierend</b> | Symptombdauer zwischen 6 Wochen und 3 Monaten oder Fortbestehen einer Therapieindikation in diesem Zeitintervall |
| <b>Chronisch</b>     | Symptombdauer oder Therapieindikation länger als 3 Monate  |
| <b>Rezidivierend</b> | Auftreten erneuter Symptome nach einem therapiefreien Intervall von mindestens 4 Wochen                          |

**Tabelle 2: Perikarditis-Diagnosekriterien der «European Society of Cardiology» [5]**

1. Anamnese: typischer Thoraxschmerz (85–90%)
2. Klinik: Perikardreiben (bis 33%)
3. EKG: ST-Hebung/PR-Depression über diversen Ableitungen (bis ca. 60%)
4. TTE: Perikardverdickung, Perikarderguss (bis ca. 60%, meist mild)

→ mindestens 2 Kriterien

Supportive Kriterien/Untersuchungen:

- ▶ Bildgebung: CT mit Kontrastmittel oder Herz-MRT
- ▶ Labor: CRP- und/oder BSR-Erhöhung

BSR: Blutsenkungsreaktion; CRP: C-reaktives Protein; CT: Computertomographie; EKG: Elektrokardiogramm; MRT: Magnetresonanztomographie; TTE: transthorakale Echokardiographie.

Nach dem ersten Rezidiv folgen in circa 50% der Fälle weitere Rezidive. Häufig kommt es auch zu einer persistierenden Perikarditis (s. Definitionen Tab. 1) mit einer Kortikosteroidabhängigkeit, wobei Dosierungen über 10 mg/Tag benötigt werden, um die klinische Remission aufrecht zu erhalten.

## Klinik, Diagnosekriterien, Abklärungen [5]

Das wegweisende Kriterium in der Anamnese ist der typische Thoraxschmerz, der linksthorakal lokalisiert ist und stechenden Charakter hat. Der Schmerz exazerbiert in Linksseitenlage und bei Inspiration und bessert sich beim Aufsitzen. Dieser typische Thoraxschmerz ist bei mehr als 90% der Patientinnen und Patienten mit einer Perikarditis vorhanden. Bei wesentlicher Ergussmenge respektive schneller Ergussbildung kann der Thoraxschmerz jedoch ausbleiben, dann entstehen meist ein Druck- oder Engegefühl, eine Belastungs- oder Orthopnoe oder seltene, durch die Kompression benachbarter Strukturen ausgelöste Symptome. Ein Pulsus paradoxus, also ein Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 10 mm Hg während der Inspiration, ist ein Zeichen für eine hämodynamische Relevanz des Perikardergusses. Die Hämodynamik ist neben der Herzfunktion hauptsächlich von der Geschwindigkeit der Ergussentstehung abhängig. Bereits Ergüsse von 100 ml können sich, wenn sie akut auftreten, hämodynamisch auswirken. Bei langsamer Entstehung hingegen können bis zu 2 L Erguss ohne wesentliche hämodynamische Beeinträchtigung gefunden werden. Das Perikardreiben wird nur selten (in maximal 33% der Fälle) beobachtet.

Das Elektrokardiogramm (EKG) zeigt in der Akutphase in circa 60% der Fälle eine Elevation der ST-Strecken oder eine Depression der PR-Segmente über diversen Ableitungen. Da die parietale Serosa elektrisch inert ist, reflektieren die EKG-Veränderungen eine Betei-

ligung der viszeralen Serosa und eine häufigere Assoziation mit einer Myokarditis. Wichtig ist die Unterscheidung einer primären Perikarditis mit Begleitmyokarditis (Myo-Perikarditis) von einer primären Myokarditis mit Begleitperikarditis (Peri-Myokarditis), da letztere mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Bei der Perikarditis mit Begleitmyokarditis besteht hingegen wie bei der alleinigen Perikarditis eine exzellente Prognose. Die Unterscheidung gelingt mittels transthorakaler Echokardiographie und Bestimmung der Herzenzyme. Bei der Myo-Perikarditis finden sich erhöhte Herzenzyme, aber keine Wandbewegungsstörungen, was in etwa 15% (–50%) der akuten Perikarditiden der Fall ist, aber weniger häufig bei den rezidivierenden Perikarditiden. Beim Nachweis von Wandbewegungsstörungen muss hingegen von einer Peri-Myokarditis ausgegangen werden.

Im transthorakalen Echokardiogramm findet sich bei bis zu 60% der Perikarditiden eine Perikardverdickung oder ein Perikarderguss. In circa 80% ist der Perikarderguss von nur milder Ausprägung, das heisst unter 10 mm.

Die Diagnose einer Perikarditis kann gestellt werden, wenn mindestens zwei der in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien vorhanden sind [2]. Um die Sensitivität der Kriterien zu steigern, können supportive Kriterien hinzugezogen werden, insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens, die in der Lage ist, entzündliche Perikardveränderungen auch ohne pathologische Ergussbildung darzustellen.

Bei Perikarditiden unterschiedlicher Genese liegt die Sensitivität erhöhter Akut-Phase-Marker (CRP und Blutsenkungsreaktion [BSR]) 24 Stunden nach Symptombeginn bei 78% und 48 Stunden nach Symptombeginn bei 86% [6]. Als mögliche Ursache der normwertigen Akut-Phase-Marker wurde bei einer Vielzahl der Patientinnen und Patienten eine bereits begonnene antientzündliche Therapie diskutiert. Normwertige Akut-Phase-Marker sprechen weder für eine idiopathische noch für eine se-

kundäre Genese, kommen aber gehäuft bei Neoplasien vor. Bei normalen Akut-Phase-Markern sollte somit eine Neoplasie mittels Perikardiozentese ausgeschlossen werden, bei einer Sensitivität der Perikardiozentese von nur 50% idealerweise mit zusätzlichen Biopsien. Die Komplikationsgefahr dieser Intervention ist mit 4–10% jedoch nicht zu vernachlässigen.

## Differentialdiagnose

Aufgrund ihrer idiopathischen Genese sind die IRPS sowie die IRP Ausschlussdiagnosen. Andere inflammatorische Zustände mit rezidivierender Polyserositis müssen somit ausgeschlossen werden (Tab. 3). Bei grösserem Erguss (>20 mm) ist die Ursache in bis zu 60% sekundärer Genese [7].

## Infektiöse Genese

Unter den infektiösen Ursachen der Perikarditis variiert die Prävalenz stark in Abhängigkeit der geographischen Lage [5]. Zum Beispiel ist die Tuberkulose in Entwicklungsländern weiterhin in bis zu 80% der Fälle die Ursache einer Perikarditis, in der überwiegenden Mehrheit in Assoziation mit einer HIV-Infektion. In westlichen Ländern hingegen findet sich eine Tuberkulose in weniger als 5% der Perikarditiden und auch andere Bakterien und Pilze sind sehr seltene Ursachen.

In den industrialisierten Ländern sind 80–90% der akuten und insbesondere der rezidivierenden Perikarditiden idiopathischer Genese. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass bei den akuten Perikarditiden häufig virale Infekte die Ursache sind, die aber aufgrund der zum Teil schwierigen Nachweisbarkeit und fehlenden Konsequenzen häufig nicht gesucht werden. Auch bei der SARS-CoV-2-Infektion und anderen Coronavirus-Infektionen wurden Perikarditiden beschrieben. Ebenfalls wurden insbesondere bei jungen Männern nach COVID-19-Impfungen mit mRNA-Impfstoffen Myoperikarditiden beobachtet. Die Inzidenz wird mit 0,3–5,0 per 100 000 Impfungen beziffert.

In einer deutschen Studie [7] wurde bei 259 Patientinnen und Patienten mit mässig bis grossem Perikarderguss mittels Punktat und Biopsie nach der Ursache gesucht [4]. Dabei zeigte sich in 14% eine infektiöse Ursache (12% viral, 2% purulent). Interessanterweise fand sich allerdings nicht immer nur eine einzige Ursache. Ein viraler Genomnachweis gelang nämlich auch bei 16,4% der Neoplasien und 12,8% der iatrogenen Perikarditiden. Während sich bei den isoliert viralen Perikarditiden vor allem Parvovirus B19 (62%) gefolgt von Epstein-Barr-Virus (EBV; 29%) nachweisen liessen, fanden sich bei Neoplasien insbesondere

**Tabelle 3: Wichtige Differentialdiagnosen der Perikarditis und Polyserositis**

|   |   |
|---|---|
| ▶ | <b>Infektiös</b>  |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberkulose (Entwicklungsländer ca. 80%, im Westen &lt;1–5%)</li> <li>• Bakteriell (&lt;1%)</li> <li>• Viral (Coxsackie-Virus, Echovirus, Herpesviren [EBV, CMV, HHV-6, HSV, VZV], Parvovirus B19, Adenovirus, Coronavirus, Influenza, HIV)</li> <li>• Pilze (<i>Histoplasma</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Blastomyces</i> und <i>Candida</i>)</li> <li>• Parasiten (<i>Echinococcus</i>, Toxoplasmose)</li> </ul>   |
| ▶ | <b>Idiopathisch</b> (80–90% der akuten und rezidivierenden Perikarditiden in industrialisierten Ländern, >50% bei Hospitalisation)  |
| ▶ | <b>Autoinflammatorisch/Autoimmun</b>  |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)</li> <li>• Still-Syndrom des Erwachsenen</li> <li>• Systemische juvenile Arthritis (SjA)</li> <li>• «Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome» (TRAPS)</li> <li>• Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS)</li> <li>• Systemischer Lupus erythematoses</li> <li>• Rheumatoide Arthritis</li> <li>• Sjögren-Syndrom</li> <li>• Systemsklerose</li> <li>• Morbus Behcet</li> <li>• ANCA-assoziierte Vaskulitiden, v.a. eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis</li> <li>• Rheumatisches Fieber</li> <li>• Entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>• Sarkoidose</li> </ul> |
| ▶ | <b>«Post-cardiac-injury syndrome» (PCIS)</b>  |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmyokardinfarkt-Syndrom (Dressler-Syndrom)</li> <li>• Postkardiotomie-Syndrom</li> <li>• Posttraumatisch</li> </ul>   |
| ▶ | <b>Neoplastisch</b> (5–10%)   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• primär sehr selten (benigne: Lipom, Fibrom; maligne: v.a. Mesotheliom, Angiosarkom, Fibrosarkom)</li> <li>• Metastasen: v.a. Lungen-, Mamma-Karzinom, Melanome, Lymphome und Leukämie</li> </ul>   |
| ▶ | <b>Radiotherapie</b>  |
| ▶ | <b>«Graft-versus-host disease»</b>  |
| ▶ | <b>Medikamentös</b>   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• «Lupus-like syndrome» (Procainamid, Hydralazin, Isoniazid, Phenytoin)</li> <li>• Penicillin im Rahmen einer Hypersensitivitätsperikarditis mit Eosinophilie</li> <li>• Doxorubicin und Daunorubicin, meist assoziiert mit Kardiomyopathie</li> </ul>   |
| ▶ | <b>Metabolisch/endokrinologisch</b>   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• urämisch</li> <li>• Hypo-/Hyperthyreose</li> </ul>   |

ANCA: Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; CMV: Zytomegalievirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; HHV: humanes Herpesvirus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HSV: Herpes-simplex-Virus; VZV: Varizella-Zoster-Virus.

EBV (59%) gefolgt von einem doppelten Virennachweis mit EBV und Parvovirus B19 (17%). Somit muss aufgrund des häufigen gleichzeitigen Nachweises zweier unterschiedlicher Viren sowie des Nachweises von Viren auch bei neoplastischer und traumatischer Genese die Ursächlichkeit von Viren für den Perikarderguss in vielen Fällen hinterfragt werden.

Eine andere Studie [8] untersuchte eine mögliche Saisonalität akuter Perikarditiden als Hinweis auf eine virale Genese. Es zeigte sich eine Verdoppelung der Erstmanifestation im ersten Quartal, während sich die Rezidive ohne saisonalen Peak gleichmässig über das ganze

Jahr verteilen. Es fand sich auch kein Unterschied der Rezidivrate bei Erstmanifestation während des Inzidenzspitzen oder ausserhalb desselben. Diese Befunde wären vereinbar mit einer viralen Genese der Perikarditiserstmanifestationen, nicht jedoch deren Rezidive.

### Autoimmune und autoinflammatorische Prozesse

Unter den monogenetischen autoinflammatorischen Erkrankungen, die zu einer Polyserositis führen, ist das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) die bekannteste Ursache. Viele andere autoinflammatorische Multisystemerkrankun-

gen wie zum Beispiel das «tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome» (TRAPS), die sich typischerweise im Kindes- und Jugendalter manifestieren, werden ebenfalls häufig von einer Polyserositis, meistens einer Peritonitis, begleitet. Bei Erstmanifestation im Erwachsenenalter finden sich aufgrund von Mutationen niedriger Penetranz oft milde Verläufe, die vermehrt von einer Perikarditis oder Pleuritis begleitet werden [9, 10]. Selten bestehen diese sogar als einzige Manifestation der Erkrankung. In Studien waren beispielsweise bei rezidivierenden Perikarditiden 6–13% der Patientinnen und Patienten positiv auf eine TRAPS- Mutation [11, 12].

Serositiden (meist Pleuritis/Perikarditis, selten Peritonitis) kommen auch bei diversen Autoimmunerkrankungen vor, vor allem der rheumatoiden Arthritis (RA), dem systemischen Lupus erythematoses und dem Sjögren-Syndrom. In einer Studie wurde bei 5 von 122 Personen mit rezidivierender Perikarditis ein Sjögren-Syndrom und bei einer Person eine RA diagnostiziert. Eine routinemässige Bestimmung der antinukleären Antikörper (ANA) bei rezidivierender Pleuroperikarditis ist jedoch ohne entsprechende anamnestiche oder klinische Zusatzhinweise nicht sinnvoll [13].

### Andere Differentialdiagnosen der Polyserositis

Weitere häufige Ursachen [2] sind das «post-cardiac-injury syndrome» und Neoplasien, wobei Metastasen viel häufiger als primäre Tumoren sind. Strahlentherapiefolgen, «graft-versus-host disease» (GvHD), medikamentös-assoziierte sowie metabolische und endokrinologische Ursachen sind sehr selten [2].

### Ätiologie der idiopathischen rezidivierenden Perikarditis/Polyserositis

Hinsichtlich des immunvermittelten Prozesses werden autoimmune, das heisst durch das erworbene Immunsystem entstandene, versus autoinflammatorische, das heisst durch das angeborene Immunsystem fehlgeleitete, autoreaktive Mechanismen diskutiert [14]. Als Initiator kommt in beiden Fällen sowohl eine intrinsische, also eine direkte Fehlregulation des Immunsystems, oder eine reaktive Genese, also eine Reaktion auf ein Pathogen, infrage.

Für eine *autoimmune Genese* typisch sind Autoantikörper oder autoreaktive T-Zellen [14]. Anti-Herz-Antikörper (AHA) und Antikörper gegen myokardiale Glanzstreifen wurden in unterschiedlichen Studien gehäuft nachgewiesen [14, 15]. Unserer Kenntnis nach gibt es bisher jedoch keine Beweise für einen kausalen Zusammenhang dieser Antikörper mit

der IRP. Gleiches gilt für den in diversen Studien im Vergleich zu Gesunden signifikant gehäuften Nachweis von ANA bei IRP. Der ANA-Nachweis war hier meist nur niedrigtitrig; nur 5% der ANA-Titer waren über 1:80 und der höchste ANA-Titer lag bei 1:320. Das ANA-Muster war unspezifisch und der ANA-Nachweis hatte keinerlei prognostische Relevanz hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der Rezidivrate der IRP [13]. Zusammenfassend gibt es also keine überzeugenden Hinweise auf eine pathogene Rolle der ANA. Weitere mögliche Hinweise für eine autoimmune Genese der IRP und IRPS sind ein zum Teil subakuter Verlauf mit Beginn der Symptomatik über Tage bis Wochen, das zum Teil gute Ansprechen auf Steroide und manche Immunsuppressiva sowie das Vorkommen einer Polyserositis auch bei diversen anderen Autoimmunerkrankungen.

Für ein *autoinflammatorisches Geschehen* sind hingegen der oft akute Beginn der IRP und IRPS innerhalb von 1–3 Tagen, ein deutlich erhöhtes CRP, Fieber und ein episodischer Verlauf typisch [4]. Auch das im späteren Kapitel der Therapien beschriebene gute Ansprechen auf Colchizin und Interleukin-(IL-)1-Antagonisten weist auf einen autoinflammatorischen Prozess hin [4].

Ein möglicher Overlap von autoinflammatorischen und autoimmunen Mechanismen wird ebenfalls als mögliche Immunpathogenese der IRP respektive IRPS diskutiert [14].

## Verlauf und Prognose

Die Prognose der IRP ist exzellent. Eine konstriktive Perikarditis oder auch eine Myokarditis entwickelt sich nicht, eine Perikardtamponade tritt äusserst selten (in 1–3,5% der Fälle) auf und wenn, dann praktisch nur bei der ersten Episode [5, 17, 18]. Pleuraergüsse sind gemäss Studienlage [1] nicht mit sekundären Ursachen und auch nicht mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert.

Aufgrund der Häufigkeit der idiopathischen Genese sowie deren guten Prognose wird generell bei der ersten Episode einer typischen Perikarditis keine Ursachensuche empfohlen. Allerdings gibt es Risikofaktoren für eine schlechte Prognose im Sinne von Komplikationen wie einer Perikardtamponade und einer konstriktiven Perikarditis (Abb. 1) [5, 16]. Beim Vorliegen dieser Risikofaktoren steigt auch die Wahrscheinlichkeit einer nicht idiopathischen Genese des Perikardergusses. Liegt mindestens ein Major- oder Minor-Kriterium vor, werden eine Hospitalisation zur kurzzeitigen Kontrolle des Therapieansprechens sowie die Suche nach sekundären Ursachen empfohlen. Bei fehlenden Risikofaktoren reicht eine ambulante Verlaufskontrolle innerhalb einer Woche [5].

## Therapie

Es wird empfohlen [5], bis zur vollständigen Regredienz der Symptome und Normalisierung der Laborparameter und kardialen Diagnostik *keine sportlichen Aktivitäten* durchzuführen. Für Profisporttreibende gilt generell eine mindestens dreimonatige Sportkarenz.

Die medikamentöse Therapie ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

Als Standardtherapie gelten hochdosierte *nichtsteroidale Antirheumatika* (NSAR). Zudem ist auf ein langsames Ausschleichen zu achten, da ansonsten die Rezidivrate erhöht ist [2].

Es wird empfohlen, zusätzlich zu den NSAR *Colchizin* zu geben [5], einerseits aufgrund einer beschleunigten Remission, andererseits als Rezidivprophylaxe. Bereits nach der ersten Episode einer Perikarditis sowie auch bei rezidivierender Perikarditis zeigte Colchizin in randomisierten Studien [19, 20] eine mehr als halbierte Rezidivrate von 38 auf 17% respektive von 55 auf 24%. Colchizin ist seit 2021 neu auch in der Schweiz unter anderem für diese Indikation zugelassen.

Bezüglich des Einsatzes von *Kortikosteroiden* gibt es keine randomisierten Studien. Allerdings zeigten retrospektive Daten neben signifikant häufigeren Nebenwirkungen auch eine signifikant erhöhte Rezidiv- und Hospita-

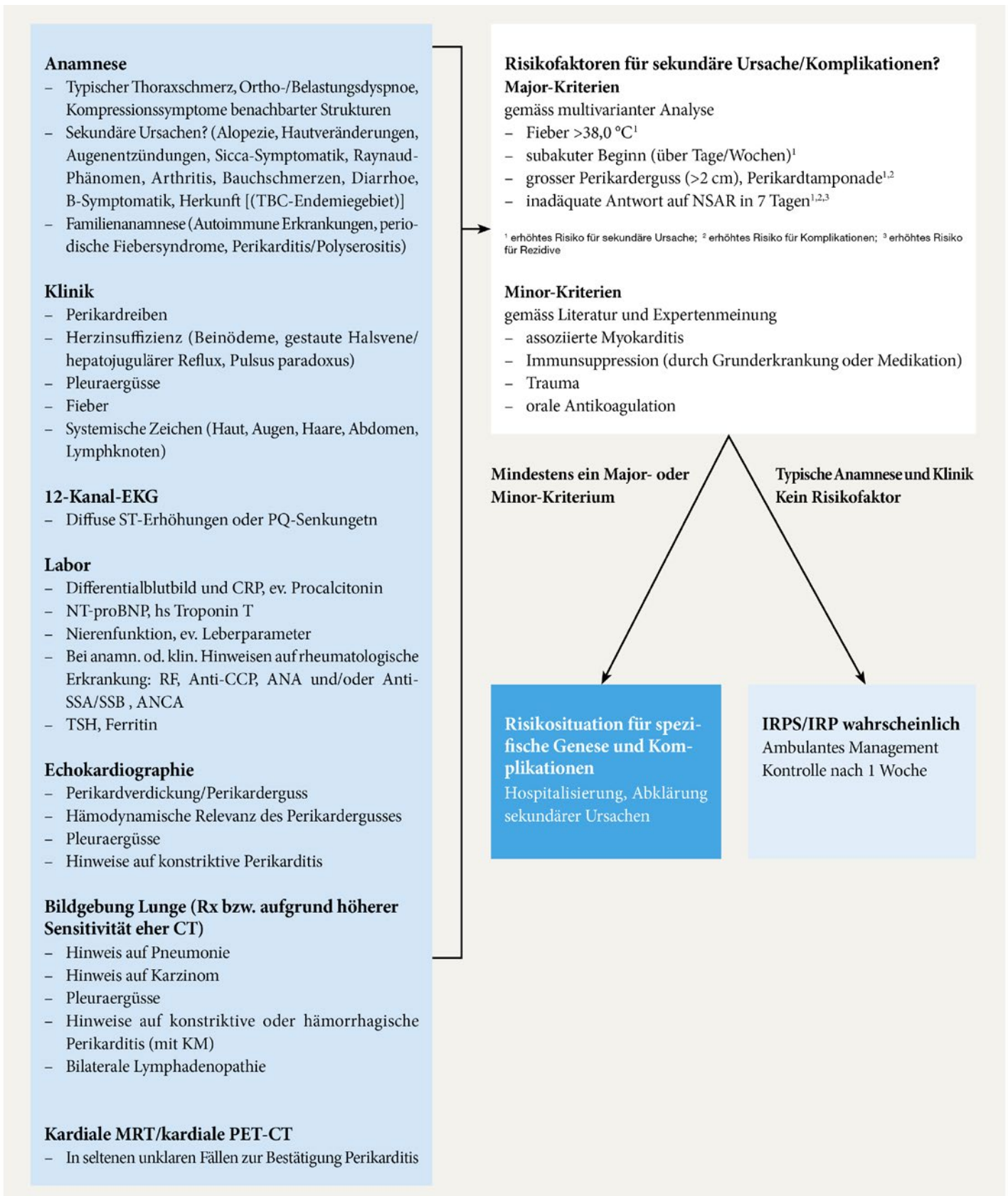
lisationsrate durch ein höherdosiertes Kortikostemschema [5, 21]. Auch in tieferer Dosierung (0,2–0,5 mg/kg/Tag) waren Kortikosteroide ein unabhängiger Risikofaktor für Rezidive [20]. Somit werden Steroide bei der IRP allenfalls noch bei Kontraindikationen für NSAR und Colchizin empfohlen, wobei sie auch in dieser Indikation zunehmend von den ausgezeichnet wirksamen *IL-1 Antagonisten* verdrängt werden. Diese Biologika führen in der Akuttherapie zu einem schnellen und exzellenten klinischen Ansprechen. Bei Personen mit Colchizin-resistenter, steroidabhängiger IRP führte der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra während der zweimonatigen Studiendauer [22, 23] bei 100% der Behandelten zur Remission. Nach Absetzen des IL-1-Antagonisten kam es während der sechsmonatigen Nachbeobachtungsphase bei 90% zu einem Rezidiv, unter Beibehaltung von Anakinra nur bei 18%. Die optimale Dauer der Anakinra-Therapie ist noch nicht gut studiert; Kohortendaten [24] zeigen jedoch eine signifikant verringerte Rezidivrate, wenn Anakinra über mindestens drei Monate gegeben und danach nicht abrupt abgesetzt wird. Vergleichbare Ergebnisse liegen ebenfalls für Rilonacept vor, ein Fusionsprotein, das IL-1 bindet [25]. Auch bezüglich Canakinumab, eines langwirksamen monoklo-

**Tabelle 4: Medikamentöse Therapie der idiopathischen Perikarditis und Polyserositis [5]**

| Medikament  | Initiale Dosierung  | Ausschleichen/Dauer 42(14.00%)  |
|---|---|---|
| 1. <b>NSAR*</b> [5]<br>(z.B. Ibuprofen), bei Kontraindikation ASS [5] | Hochdosiert mind. 3× 600 mg/Tag Ibuprofen bzw. 750–1000 mg 3×/Tag ASS, mind. bis zur vollständigen Regredienz der Symptome und Entzündungswerte | Langsames Ausschleichen (z.B. Ibuprofen mit 200–400 mg) alle 1–2 Wochen   |
| 2. <b>Colchizin</b> [5]   | <70 kg KG: 1× 0,5 mg/Tag<br>>70 kg KG: 1× 0,5 mg/Tag  | >70 kg KG: 2× 0,5 mg/Tag<br>>70 kg KG: 2× 0,5 mg/Tag<br><br>1. Episode: 3 Monate<br>Ab 1. Rezidiv: 6 Monate<br><br>Ausschleichen nicht notwendig, möglich 1×/Tag >70 kg bzw. jeden 2. Tag für wenige Wochen |
| 3. <b>IL-1-Antagonisten;</b> beste Datenlage für Anakinra* [22–24]    | Z.B. Anakinra: 100 mg/Tag subkutan, 3 Monate  | Keine genaueren Angaben, Beispiel 6 Wochen jeden 2. Tag, danach 6 Wochen jeden 3. Tag   |
| 4. Prednison [5, 20, 21]  | Glukokortikosteroide sollten vermieden werden. Falls nötig, möglichst tiefdosiert, max. 0,2–0,5 mg/kg KG/Tag.                                   | – >50 mg: 10 mg/Tag alle 1–2 Wochen<br>– 25–50 mg: 5–10 mg alle 1–2 Wochen<br>– 15–25 mg: 2,5 mg/Tag alle 2–4 Wochen<br>– <15 mg 1,25–2,5 mg/Tag alle 2–6 Wochen  |
| 5. <b>Ev. weitere Immunsuppressiva</b> [5], z.B. Azathioprin [26]     | Azathioprin bis max. 3 mg/kg KG   |   |

\* Prinzipiell Cox-1-Hemmer, für Cox-2-Hemmer keine Daten

\* Gemäss Autorschaft und diverser Literatur neue Second-Line-Therapie nach Versagen einer NSAR/Colchizin-Kombination ASS: Acetylsalicylsäure; KG: Körpergewicht; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika.



**Abbildung 1:** Abklärungsalgorithmus inklusive ungünstiger Prognosefaktoren [5, 16].

ANA: antinukleäre Antikörper; ANCA: Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; CCP: zyklische citrullinierte Peptide; CRP: C-reaktives Protein; CT: Computertomographie; EKG: Elektrokardiogramm; hs: hochsensitives; IRP: idiopathische rezidivierende Perikarditis; IRPS: idiopathische rezidivierende Polyserositis; KM: Kontrastmittel; MRT: Magnetresonanztomographie; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RF: Rheumafaktor; Rx: konventionelles Röntgen; SSA: Sjögren-Syndrom Antigen B; SSB: Sjögren-Syndrom Antigen B; TBC: Tuberkulose; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.



nalen Antikörpers gegen IL-1-beta, finden sich positive Fallberichte. Insgesamt ist aber die Datenlage für Anakinra am robustesten und es besteht ein ausgezeichnetes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Unter Anakinra sind Hautreaktionen am Injektionsort in der zweiten Therapiewoche häufig, jedoch meist nach 2–4 Wochen kontinuierlich fortgesetzter Therapie vollständig regredient. Weitere Nebenwirkungen sind selten, obwohl die Infektrate gering erhöht ist.

Eine ältere, retrospektive Analyse [26] von 46 Personen mit kortikosteroidabhängiger, rezidivierender Perikarditis (40 mit idiopathischer, 6 mit «post-cardiac injury syndrome») deutet darauf hin, dass auch Azathioprin wirksam sein könnte. Unter diesem Immunsuppressivum konnten 84,7% der Untersuchten die Kortikosteroide im Verlauf von 4–12 Monaten erfolgreich absetzen. 58,6% von ihnen konnten zudem danach Azathioprin ohne erneute Rezidive stoppen. Es gibt vereinzelte Fallberichte, die eine Wirksamkeit von Methotrexat, Mycophenolat Mofetil und intravenösen Immunglobulinen nahelegen. Insgesamt ist die Datenlage hierzu nicht robust. Daher und auch aufgrund des guten Nutzen-Risiko-Profiles der IL-1-Inhibitoren spielen diese Substanzen keine Rolle im Alltag.

## Ausblick

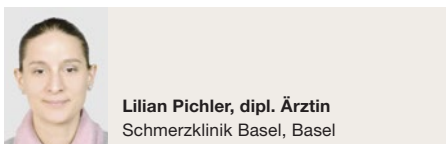
Möglicherweise kann mit weiterer Forschung die Frage, ob der IRP und der IRPS die gleiche Erkrankung oder ähnliche immunologische Prozesse zugrunde liegen, eines Tages beantwortet werden. Denkbar wären hier genomweite Assoziationsstudien. Wünschenswert für die klinische Praxis wäre auch ein Biomarker zur Vorhersage von Rezidiven.

Hinsichtlich der Therapie muss beachtet werden, dass für Anakinra und andere IL-1-Antagonisten bei noch fehlender Zulassung in der Schweiz für diese Indikation eine Kostengutsprache gestellt werden muss. Diese verzögert in der Praxis leider den Einsatz dieser Substanzgruppe und führt somit nicht selten zu prolongierter Morbidität und zum Einsatz von Glukokortikosteroiden. Eine Änderung des Kostengutspracheprozesses in dieser Indikation wäre hier wünschenswert.

## Korrespondenz

Lilian Pichler  
Schmerzambulanz  
Hirschgässlein 11–15  
CH-4010 Basel

**L**Pichler[at]schmerzambulanz.ch



Lilian Pichler, dipl. Ärztin  
Schmerzambulanz Basel, Basel

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die idiopathische rezidivierende Polyserositis (IRPS) ist eine Pleuroperikarditis mit erheblicher Überlappung mit der idiopathischen rezidivierenden Perikarditis (IRP). Die Pathogenese beider Erkrankungen ist nicht geklärt. Diskutiert wird eine immunvermittelte, meist autoinflammatorische Reaktion auf einen noch nicht definierten Stimulus.
- Beide Syndrome führen aufgrund ihrer Rezidive zu einer deutlich erhöhten Morbidität, aber nicht Mortalität. Es besteht keine erhöhte Gefahr bedrohlicher Komplikationen wie einer konstriktiven Perikarditis, Myokarditis und Herzinsuffizienz; eine Perikardtamponade tritt nur sehr selten und generell nur bei der Erstmanifestation auf.
- Aufgrund der fehlenden Therapiekonsequenzen einer differentialdiagnostisch möglichen viralen Genese sollte bei typischer Anamnese und Klinik und bei fehlendem Vorliegen von Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf (Tab. 4) keine differentialdiagnostische Abklärung veranlasst werden.
- ANA sollten nur bestimmt werden, wenn sich weitere Hinweise auf eine Kollagenose finden. Nach wiederholten Rezidiven trotz adäquater Therapie können seltene autoinflammatorische Erkrankungen wie etwa das familiäre Mittelmeerfieber oder «tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome» (TRAPS) rheumatologisch abgeklärt werden.
- Die Therapie besteht primär aus einer hochdosierten und längerdauernden Kombinationstherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Colchizin, letzteres unter anderem auch als Rezidivprophylaxe für weitere Episoden. Glukokortikosteroide sollten aufgrund ihrer Assoziation mit einer erhöhten Rezidivrate nicht (bzw. nur second- bzw. möglicherweise third-line) eingesetzt werden. IL-1-Antagonisten führen zu einem exzellenten und schnellen Ansprechen. Die Datenlage unter letzteren ist für Anakinra am besten.

## Verdankung

Herzlichen Dank an Dr. med. J. Grolimund für ihre Korrekturen aus Sicht einer Hausärztin.

## Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

## Literatur

- 1 Lazaros G, et al. Clinical significance of pleural effusions and association with outcome in patients hospitalized with a first episode of acute pericarditis. *Intern Emerg Med.* 2019;14(5):745–51.
- 2 Bielsa S, et al. Characteristics of Pleural Effusions in Acute Idiopathic Pericarditis and Post-Cardiac Injury Syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(2):298–300.

- 3 Weiss J, et al. Association of left pleural effusion with pericardial disease. *NEJM.* 1983;308(12):696–7.
- 4 Porcel J, Pleural effusions in acute idiopathic pericarditis and postcardiac injury syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(4):346–50.
- 5 Adler Y, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921–64.
- 6 Imazio M, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: Implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation.* 2011;123(10):1092–7.
- 7 Pankuweit S, et al. Viral genomes in the pericardial fluid and in peri- and epicardial biopsies from a German cohort of patients with large to moderate pericardial effusions. *Heart Fail Rev.* 2013;18(3):329–36.
- 8 Hammer Y, et al. Seasonal patterns of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Clin Cardiol.* 2017;40(11):1152–5.
- 9 Menon S, et al. Tumor necrosis factor-associated periodic syndrome in adults. *Rheumatol Int.* 2018;38(1):3–11.
- 10 Cantarini L, et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: Clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(6):818–23.
- 11 Cantarini L, et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: Results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(7):525–31.
- 12 Cantarini L, et al. Idiopathic recurrent pericarditis refractory to colchicine treatment can reveal tumor necrosis factor-associated periodic syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(4):1051–8.
- 13 Imazio M, et al. Antinuclear antibodies in recurrent idiopathic pericarditis: Prevalence and clinical significance. *Int J Cardiol.* 2009;136(3):289–93.
- 14 Brucato A, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med.* 2018;13(6):839–44.
- 15 Caforio A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart.* 2010;96(10):779–84.
- 16 Imazio M, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation.* 2007;115(21):2739–44.
- 17 Brucato A, et al. Long-term outcomes in difficult-to-treat patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol.* 2006;98(2):267–71.
- 18 Imazio M, et al. Recurrent pericarditis. *Rev Med Interne.* 2017;38(5):307–11.
- 19 Imazio M, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. (ICAP). *NEJM.* 2013;369(16):1522–8.
- 20 Imazio M, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):409–14.
- 21 Imazio M, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation.* 2008;118(6):667–71.
- 22 Tombetti E, et al. Novel Pharmacotherapies for Recurrent Pericarditis: Current Options in 2020. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(8):59.
- 23 Brucato A, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(18):1906–12.
- 24 Imazio M, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(9):956–64.
- 25 Klein A, et al. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Riloneceptin in recurrent pericarditis. *NEJM.* 2021;384(1):31–41.
- 26 Vianello F, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol.* 2011;147(3):477–8.

Schlaglicht: Oto-Rhino-Laryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie

# Neuer Lichtblick in der Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit Polypen

Die Behandlung der chronischen Rhinosinusitis wurde durch die Einführung der Biologika erweitert. Nicht immer sind sie indiziert und dennoch oftmals ein Lichtblick für schwer Betroffene.

Prof. Dr. med. Michael B. Soyka<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Basile N. Landis<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie, Universitätsspital und Universität Zürich, Zürich; <sup>b</sup> Service d'oto-rhino-laryngologie (ORL) et de chirurgie cervico-faciale, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève

## Hintergrund

Die chronische Nasen- und Nebenhöhlenentzündung (chronische Rhinosinusitis [CRS]) ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen der Welt und geht mit hohem Verlust an Lebensqualität einher [1]. Ein Teil der Betroffenen entwickelt Nasenpolypen (CRSwNP), die in der westlichen Bevölkerung sehr häufig eine T-Helfer-2-Zell-mediierte (Typ 2), eosinophile Entzündung aufweisen. Die bisherige Therapie basierte vorwiegend auf der intranasalen Applikation von topischen Steroiden, systemischen Kortikosteroiden und der endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation. Leider erfahren CRSwNP-Patientinnen und -Patienten nicht selten ein mehr oder weniger rasch auftretendes Rezidiv, was durchaus zu repetitiven systemischen Steroidgaben und multiplen Operationen führen kann. In den letzten Jahren kamen mit der Einführung von Antikörpertherapien (Biologics oder Biologicals), die gegen Mediatoren der Typ-2-Entzündungsreaktion gerichtet sind, neue, vielversprechende Therapieoptionen hinzu.

## Patientenselektion

Die wahrscheinlich schwierigste Entscheidung in der Behandlung der CRS ist, den Patientinnen und Patienten die richtige und für sie wirksamste Therapie zukommen zu lassen. Bisher gibt es keine Prädiktoren, die klar vorhersehen könnten, wer von welcher Therapie am besten profitieren wird. Dies betrifft nicht nur die modernen Biologika, sondern auch bestehende Optionen inklusive Operationen. Das ist vorwiegend der weitestgehend ungeklärten Patho-

physiologie der meisten CRS-Typen geschuldet. Hinzu kommt, dass Therapien oftmals nur schwer verglichen werden können und direkte Vergleiche in Studien fehlen. Als gutes Beispiel ist hier die chirurgische Therapie zu nennen. So werden in gewissen Ländern häufiger reine Polypektomien durchgeführt, während bei uns mehrheitlich Nasennebenhöhlenoperationen erfolgen. Selbst bei letzteren variieren die Qualität und das Ausmass je nach Operateurin und Operateur. Schliesslich darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass die Therapieoptionen äusserst unterschiedliche Kosten im Gesundheitssystem generieren. Während Steroide in der Regel unter 100 Schweizer Franken pro Monat kosten, übersteigen die Kosten von Biologika nicht selten das Zehnfache dieses Preises. Vergleichende Studien zeigen aber, dass der grosse Kostenunterschied nicht immer durch eine Verbesserung der Lebensqualität gerechtfertigt wird [2].

## Biologisches Entzündungsmuster oder Endotypisierung

Die Einteilung des zugrunde liegenden Entzündungsmusters, je nach T-Helfer-Zell-Prädominanz, ist nicht nur entscheidend für das Outcome der jeweiligen CRS-Erkrankten, sondern auch für die Wahl der Therapie, insbesondere wenn Biologika in Erwägung gezogen werden. Heutzutage stehen uns in der CRS nur Antikörper zur Verfügung, die in die Typ-2-Entzündung eingreifen und somit nur diesen Entzündungstyp regulieren können. Entsprechend wichtig ist die korrekte diagnostische Einteilung der Entzündung, das sogenannte

Endotypisieren. Leider ist im klinischen Alltag diese Einordnung nur indirekt möglich. So kommt der Bestimmung der Eosinophilen in den verschiedenen Gewebekompartimenten (Blut, Polypen, Mukosa, Nasensekretionen) eine wichtige Rolle zu. Liegt, zum Beispiel postoperativ, eine Histologie vor, so kann bei >10 Eosinophilen pro Hochvergrößerungsfeld mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer Typ-2-Entzündung gerechnet werden. Ansonsten orientieren wir uns an den Bluteosinophilen (>0,25 G/l), am Gesamt-IgE (>100 kU/l), dem Ansprechen auf orale Glukokortikosteroide und an anderen eosinophilen Co-Morbiditäten wie dem Asthma oder der ehemaligen Widal-Trias, heute NERD («nonsteroidal antiinflammatory drug [NSAID]-exacerbated respiratory disease») genannt [3] (Tab. 1).

## Therapieoptionen

Neben den klassischen Therapien stehen uns in der Schweiz neu drei Biologika, die von Swissmedic für diese Indikation zugelassen sind, in der Behandlung der schweren CRSwNP zur Verfügung. Mit der Ausnahme von Mepolizumab ist keines dieser Therapeutika auf der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt, sodass einheitliche Indikationskriterien fehlen und die Entscheidung oftmals individuell per Antrag an die Krankenkasse über den Artikel 71a erfolgen muss.

Dupilumab, ein Interleukin-(IL)-4-Rezeptor-alpha-Antikörper, blockiert die Bindung von IL-4 und IL-13 und hat in zwei grossen Studien seine Überlegenheit gegenüber Placebo demonstrieren können. Im Durchschnitt konnte der Gesamt-Polypen-Score um circa

**Tabelle 1: Kriterien in der Anamnese respektive Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen, die Hinweise auf eine Th-2-vermittelte Entzündung geben**

| Kriterium  | Bei Th2   | Nicht Th2-CRS               |
|--|---|-----------------------------|
| Bluteosinophile  | Erhöht  | Normal                      |
| Eosinophilie in Gewebe (Polypen, Mukosa) und Nasensekret         | Erhöht  | Normal, nicht vorhanden     |
| Polypen  | Sehr häufig   | Sehr selten                 |
| Intoleranz auf nichtsteroidale Entzündungshemmer                 | Sehr häufig   | Sehr selten                 |
| IgE  | Erhöht  | Kann erhöht sein bei Atopie |
| Ansprechen auf Steroide (topisch, systemisch)                    | Sehr gut  | Unterschiedlich             |
| Nasenlaufen/Schwellung bei Alkoholkonsum                         | Gehäuft   | Eher selten                 |
| Th-2-vermittelte Erkrankungen anderer Organsysteme (Co-Morbidom) | Asthma, eosinophile Ösophagitis, atopische Dermatitis |                             |
| FeNO (bronchiales Stickstoffmonoxid)                             | Erhöht  | Seltener Asthma             |

CRS: chronische Rhinosinusitis; FeNo: fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; IgE: Immunglobulin E; Th2: T-Helfer-2-Zelle.

2 Punkte (ein Punktesystem von 0–4 pro Seite) verringert werden [4]. Mepolizumab, das gegen IL-5 gerichtet ist, zeigt ebenfalls einen guten Erfolg und auch das schon länger bekannte Omalizumab (anti-IgE) weist gegenüber der reinen Basistherapie mit topischen Steroiden einen deutlichen Benefit aus [5, 6]. IL-5-Rezeptorantikörper (Benralizumab) scheinen ebenfalls eine Wirkung zu haben, diese sind aber weniger potent und in der Schweiz noch nicht zur Behandlung der CRS zugelassen.

Insgesamt sind aufgrund technischer Unterschiede in der Studienmethodik die Biologika untereinander nicht 1:1 vergleichbar. Gemeinsam ist bei allen eine signifikante Reduktion des Polypen-Scores und die Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere des «sinonasal outcome test»-(SNOT)-22-Scores. Zudem scheinen «Rescue»-Massnahmen im Sinne von systemischen Steroiden und Operationen bei den mit Biologika Behandelten weniger häufig notwendig. Da wir aber keine fassbaren Prädiktoren haben, entspricht die Wahl des Therapeutikums oftmals einem «Trial-and-Error»-Prinzip, auch wenn wir uns aufgrund eigener Beobachtungen oft zunächst für die Zytokin-Blockade entscheiden [7, 8].

Bei gutem Ansprechen ist, je nach Biologikum, ein Effekt häufig schon nach wenigen Tagen beobachtbar. Für einige Patientinnen und Patienten kommt dies einem kleinen Wunder gleich, denn nicht selten erreichen nicht einmal mehr systemische Kortikosteroide einen vergleichbaren Effekt. Betroffene, die

zum Beispiel schon seit Jahren keinen Geruchssinn mehr haben, können plötzlich wieder riechen. Zudem werden die oft nur ein- bis zweimal pro Monat eingesetzten Spritzen häufig sehr gut vertragen.

### Beurteilung und Aussicht

Mit den neu in der CRS-Behandlung zugelassenen Biologika stehen uns potente Medikamente zur Auswahl und ergänzen das therapeutische Spektrum. Patientinnen und Patienten sollten für eine solche Therapie nicht nur im rein biologischen Sinne (also mit korrektem Endotypen), sondern auch bezüglich Ausmasses der Erkrankung gut selektioniert werden. Häufig kann mit kostengünstigeren Optionen, wie einer guten Compliance den topischen Steroiden gegenüber oder mit sauber durchgeführten Operationen, der Einsatz von teuren Biologika vermieden oder um Jahre hinausgezögert werden.

Der längerfristige Einsatz von Biologika wird uns deren Sicherheit und Effizienz hoffentlich bestätigen. Mit fallenden Kosten könnte dann in Zukunft wahrscheinlich einer deutlich breiteren Patientengruppe eine effektive und sichere Therapie angeboten werden. Ein künftig verfügbares, einfacheres Endotypisieren und die Erforschung von prädiktiven Faktoren sollte den Einsatz von Biologika einfacher gestalten. Möglicherweise werden neue Biologika mit anderen Zielen in der Entzündungskaskade, wie zum Beispiel «thymic stromal lymphopoietin» (TSLP), für die

Behandlung der CRS nutzbar werden. Zudem könnten mit weiteren Antikörpern zusätzliche Endotypen (Typ 1 oder Typ 3) angegangen werden. Dies wäre insbesondere im Falle eines Therapieversagens oder einer Resistenzentwicklung der obengenannten Biologicals von Nutzen.

### Korrespondenz

Prof. Dr. med. Michael B. Soyka  
 ORL-, Hals- und Gesichtschirurgie  
 Universitätsspital Zürich  
 Frauenklinikstrasse 24  
 CH-8091 Zürich  
 michael.soyka[at]jusz.ch

### Disclosure Statement

MBS ist ein Berater für Sanofi, GSK und Novartis, wobei das Entgelt zu 100% für unabhängige Forschungsprojekte genutzt wird. BNL hat deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

### Literatur

- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1–464.
- Scangas GA, Wu AW, Ting JY, Metson R, Walgama E, Shrimme MG, et al. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2021;131(1):E26–E33.
- Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA Consensus on Biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312–9.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–50.
- Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1141–53.
- Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):595–605.
- Meier EC, Schmid-Grendelmeier P, Steiner UC, Soyka MB. Real-Life Experience of Monoclonal Antibody Treatments in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(8):736–43.
- Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, Vogel Y, Rocha C, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy*. 2021;76(8):2337–53.



**Prof. Dr. med. Michael B. Soyka**  
 Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und  
 Gesichtschirurgie, Universitätsspital und  
 Universität Zürich, Zürich

Ein Fall von viszeraler Leishmaniose

# Panzytopenie bei Leberzirrhose

Dr. med. Chiara Salabè<sup>a</sup>, Dr. med. Roberto Buonomano<sup>b</sup>, Dr. med. Cornelia Schreiber<sup>c</sup>, Dr. med. Corinne Widmer<sup>d</sup>,  
Prof. Dr. med. Alain Rudiger<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren; <sup>b</sup> Infektiologie, Spital Limmattal, Schlieren; <sup>c</sup> Hämatologie, Spital Limmattal, Schlieren;

<sup>d</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

## Hintergrund

Die viszerale Leishmaniose – Kala-Azar – wird überwiegend von *Leishmania donovani* und *Leishmania infantum* ausgelöst. Sie präsentiert sich mit der klassischen Trias aus Fieber, Hepatosplenomegalie und Panzytopenie. Die klinische und laborchemische Konstellation ähnelt derjenigen der dekompensierten Leberzirrhose. Unbehandelt führt die Krankheit in über 95% der Fälle zum Tod [1]. Dieser Fallbericht soll dazu sensibilisieren, dieses Krankheitsbild bei febrilen Patientinnen und Patienten mit dekompensierter chronischer Lebererkrankung und Panzytopenie als Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen. Dies vor allem bei Personen mit Reiseanamnese aus den endemischen Gebieten, darunter auch allen Ländern des Mittelmeerraums (Abb. 1).

## Fallbericht

### Anamnese

Die Zuweisung eines 72-jährigen, ursprünglich aus Italien stammenden Patienten erfolgte über den Hausarzt bei Adynamie, Hypotonie und Sklerenikterus zur internistischen Abklärung. Die Symptome wurden zunächst im Rahmen einer seit drei Jahren bekannten Leberzirrhose CHILD B interpretiert; infolge von erneutem Alkoholkonsum am ehesten äthyltoxischer Genese. Der Patient gab an, seit einem Jahr nicht mehr in Italien gewesen zu sein. Seine weitere Reiseanamnese war negativ.

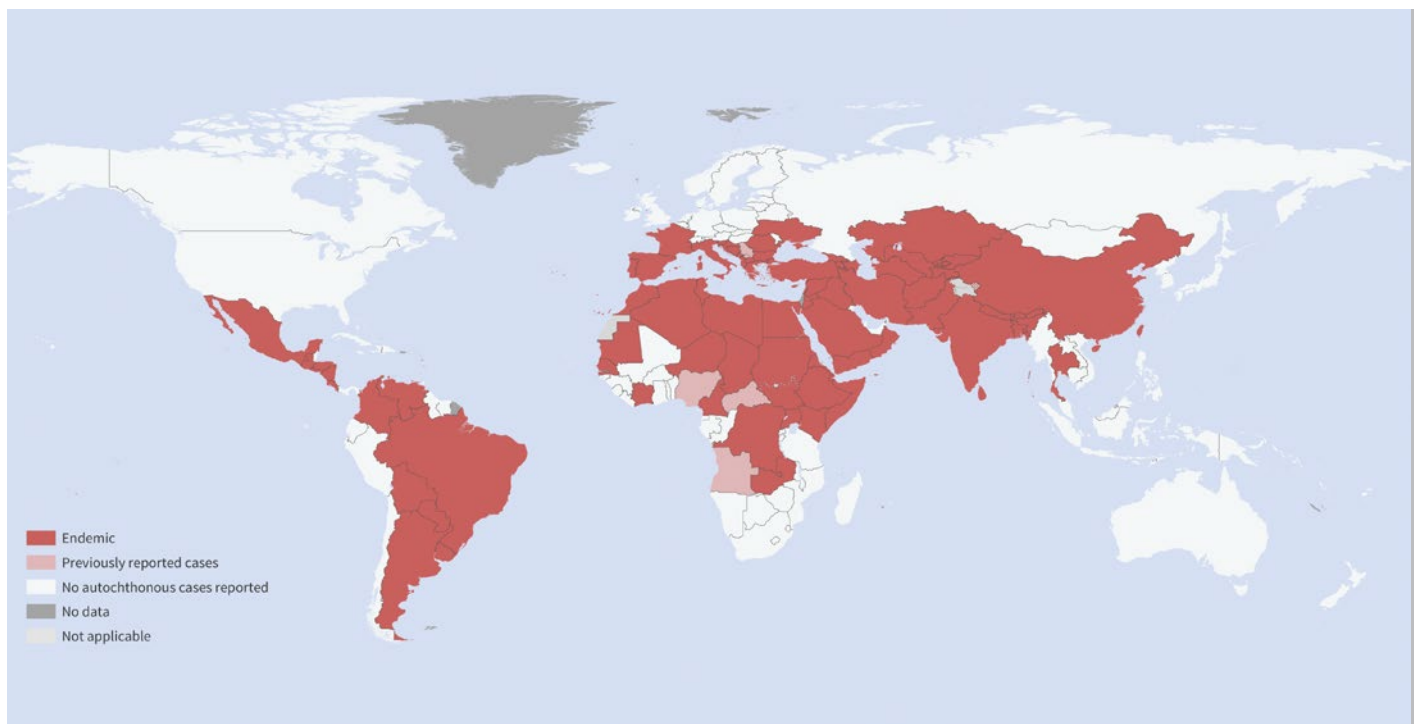
### Status

Klinisch präsentierte sich ein hypotoner (Blutdruck 80/44 mm Hg), normokarder (Herz-

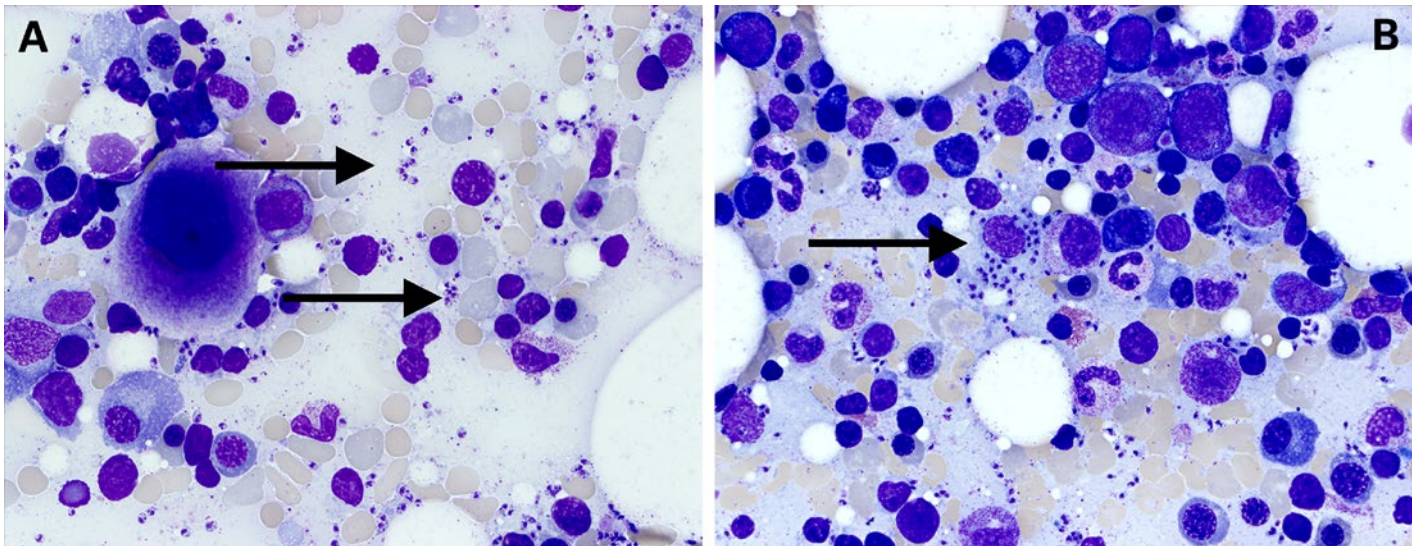
frequenz 84/min), afebriler Patient mit Sklerenikterus und Beinödemen. Im Verlauf von zwei Hospitalisationen entwickelten sich zusätzlich folgende Symptome: zunehmender Bauchumfang, Melanurie (= dunkelbrauner Urin), acholische (= grauweiße, fettreiche) Stühle, Pruritus am ganzen Körper und intermittierende Fieberschübe bis über 39 °C.

### Befunde

Laborchemisch zeigte sich eine bekannte, zu diesem Zeitpunkt aggravierte Panzytopenie (Hämoglobin 92 g/l, Thrombozyten 52 G/l, Leukozyten 1,6 G/l) – mit einer mittelschweren Neutropenie (0,5 G/l) –, zudem eine Hypalbuminämie (25 g/l), eine Hyperbilirubinämie (47 µmol/l) und eine leichte Gerinnungshemmung (INR 1,2).



**Abbildung 1:** Endemizitäts-Status der viszeralen Leishmaniose, 2020, World Health Organisation (WHO), Global Health Observatory. (Quelle: Leishmaniasis – Status of endemicity of visceral leishmaniasis. World Health Organization; [2021]. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [https://apps.who.int/neglected\\_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html](https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html)).



**Abbildung 2:** Knochenmarkzytologie, May-Grünwald Giemsa Färbung: Amastigoten frei im Knochenmark (A; Vergrößerung 100×) und in den Histiocyten (B; Vergrößerung 50×). Zur Verfügung gestellt von der Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Diagnostik, Universitätsspital Zürich.

Sonographisch war neben einer progredienten Splenomegalie (Verplumpung, Länge 12,5 cm; drei Jahre zuvor normale Morphologie und Länge von 10,3 cm) Aszites in allen vier Quadranten nachweisbar.

In der therapeutischen und diagnostischen Parazentese von circa 3,5 L ergab sich kein Hinweis auf eine spontan bakterielle Peritonitis. Die Hepatitis-Serologie zeigte eine stattgehabte Hepatitis-B-Infektion, ein HIV-Screening-Test war negativ. Bei positiver Anamnese wurden die Befunde einer dekompensierten äthyltoxischen Leberzirrhose zugeordnet.

Die vorbekannte Panzytopenie wurde initial als multifaktoriell bedingt interpretiert, im Rahmen der Splenomegalie, der Leberzirrhose und des chronischen Alkoholkonsums. Bei persistierender mittelschwerer Neutropenie und progredienter Splenomegalie erfolgte im weiteren Verlauf eine Knochenmarkdiagnostik zur Evaluation einer zusätzlichen hämatologischen Grunderkrankung.

In der Knochenmarkpunktion konnten *Leishmania*-Amastigoten nachgewiesen werden (Abb. 2) und mikrobiologisch mittels quantitativer PCR (qPCR) und PCR bestätigt werden (*Leishmania donovani*/ *Leishmania infantum*-Komplex).

Die Serologien erwiesen sich ebenfalls positiv mit Titer von >1:2560 *Leishmania*/IgGAM (Immunfluoreszenz-Antikörper-Test [IFAT]) und 53 *Leishmania*/IgG («enzyme-linked immunosorbent assay» [ELISA]). Hinweise auf ein Makrophagen-Aktivierungssyndrom oder eine maligne Systemerkrankung ergaben sich nicht. Neben reaktiven Veränderungen aller drei hämatopoetischen Zellreihen

zeigte sich im peripheren Blutbild eine hämolytische Anämie.

### Diagnose

Die Diagnose einer viszeralen Leishmaniose wurde histologisch und mittels PCR im Knochenmark nachgewiesen und durch die positive Serologie bestätigt. Der histologische Befund zeigte die Leishmanien in ihrer amastigoten Form, welche der des Protozoons in den menschlichen Makrophagen und Geweben entspricht. Die Exposition wurde im Rahmen der ein Jahr zurückliegenden Reise nach Italien eingeschätzt. Nach Diagnosestellung berichtete der Patient von einem Fieberschub über 39 °C etwa sechs Monate vor Vorstellung, was im Nachhinein als Erstmanifestation bewertet wurde.

### Therapie

Es erfolgte eine intravenöse Therapie mit liposomalem Amphotericin B (200 mg 1×/Tag intravenös entsprechend 3 mg/kg Körpergewicht [KG]) über fünf Tage, danach in wöchentlichen Abständen. Aufgrund des immunsuppressiven Zustands als Folge der fortgeschrittenen äthyltoxischen Leberzirrhose wurde ein verlängertes Therapieschema angewandt für insgesamt sechs Wochen (30 mg/kg KG Gesamtdosis), adaptiert nach Empfehlungen der amerikanischen «Food and Drug Administration» und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [2, 3]. Angesichts des persistierenden Aszites erhielt der Patient eine diuretische Therapie mit Spironolacton (100 mg/Tag per os). Kreislaufunterstützend erfolgte eine Albuminsubstitution (10 g 2×/Tag intravenös).

### Verlauf

Bereits bei der ersten Kontrolle nach Entlassung beschrieben sowohl der Patient als auch seine Angehörigen eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes. Drei Monate nach Beendigung der Therapie berichtete der Patient über Selbständigkeit im Alltag, gesteigerte Mobilität und Ausdauer. Im weiteren Verlauf wurde der Patient afebril, ferner waren der Bauchumfang sowie die Schmerzen regredient. Die Neutropenie und Anämie normalisierten sich sechs Monate nach Therapieende vollständig; im Blutbild bestand lediglich anhaltend eine milde Thrombozytopenie. Die Splenomegalie war in der sonographischen Kontrolle rückläufig. Bezüglich der Leberzirrhose zeigte sich eine normale Leberfunktion und keine Aszitesbildung.

### Diskussion

Die Leishmaniose ist eine durch Protozoen hervorgerufene Infektionskrankheit. Die Übertragung erfolgt durch Sandmücken der Art *Phlebotomus* auf den Menschen nach deren Kontakt mit entsprechendem Tier-Reservoir, darunter Hunde, Nage- und andere Säugetiere. Drei Hauptformen sind bekannt: die kutane, die muko-kutane und die viszerale Leishmaniose. Laut der WHO beträgt die jährliche Inzidenz weltweit zwischen 700 000 und 1 Million. Hiervon entfallen 50 000 bis 90 000 auf die viszerale Leishmaniose, die sogenannte Kala-Azar (aus dem Hindi «Schwarzes Fieber») [1].

Die Inkubationszeit beträgt zwischen 2–6 Monate, in Einzelfällen bis zu Jahren. Leishmanien dringen dabei in Makrophagen ein und umgehen somit die angeborene und

zellvermittelte Antwort. Die Parasiten replizieren sich im retikuloendothelialen System und sind demnach vorwiegend in der Leber, Milz oder im Knochenmark nachweisbar. Die Symptome entwickeln sich meistens schleichend und beinhalten Fieber, Splenomegalie mit oder ohne Hepatomegalie sowie Panzytopenie als Folge des Hypersplenismus. Die Infektionserkrankung kann dabei asymptomatisch verlaufen oder einen subklinischen Verlauf haben. Viele Patientinnen und Patienten mit subklinischem Verlauf zeigen häufig eine Reaktivierung im Rahmen einer Immunsuppression. Bei schweren Fällen der Kala-Azar kommt es im Verlauf zur Knochenmarksuppression und Aggravation der Panzytopenie, wobei die Anämie durch eine Hämolyse noch verstärkt werden kann. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis der Leishmanien in Biopsien des Knochenmarks oder der Milz und mittels Kulturen oder PCR derselben (PCR hat die höhere Sensitivität). Serologische Untersuchungen sind dann hilfreich, wenn eine invasive Diagnostik nicht zumutbar oder nicht verfügbar ist. Die viszerale Leishmaniose verläuft ohne Therapie in den meisten Fällen letal [4].

Die Inzidenz der viszeralen Leishmaniose in Europa lag nach Schätzungen der WHO im Jahr 2017 zwischen 1100 bis 1900 Fällen. Diese Schätzungen beziehen sich lediglich auf endemische Gebiete, darunter den Mittelmeerraum [5]. In nicht endemischen Ländern erfolgt derzeit keine systematische Datenerhebung, jedoch wird eine Verbreitung des Habitats der Vektoren – die Sandmücken *Phlebotomus* – bis nach Nord-Frankreich und Süd-Deutschland beschrieben. Ferner wird die Zunahme der caninen Leishmaniose registriert. Erstgenanntes wird dem Klimawandel zugeordnet, Letzteres dem vermehrten «Reisen» von infizierten Hunden [6, 7].

Die Literatur über koinzidente Fälle von Leberzirrhose und viszeraler Leishmaniose ist begrenzt. Vereinzelt Fallstudien mit ähnlichem Verlauf zu unserem Fallbeispiel werden beschrieben, jedoch stammen diese aus endemischen Gebieten. Umfangreiche Studien wurden kaum durchgeführt. In einer italienischen Studie wurden Hospitalisierte mit dekompensierter Leberzirrhose und Fieber über 12 Jahre untersucht. Bei Patientinnen und Patienten, die auf eine antibiotische Therapie nicht ansprachen, wurden Abklärungen auf viszerale Leishmaniose durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten einerseits eine höhere Inzidenz der viszeralen Leishmaniose als in der normalen Bevölkerung (0,5–1 versus 0,06/10 000,  $p < 0,001$ ), andererseits, dass die Mortalität der Patientinnen und Patienten mit bakterieller Infektion höher ist als diejenige in der Gruppe mit

therapierter viszeraler Leishmaniose (17% versus 0%) [8].

In unserem Fall zeigten sich in der Knochenmarkzytologie überraschend reichlich Leishmanien in der amastigoten Form (Abb. 2). Zwar hatte das Ausmass der Panzytopenie und vor allem der Neutropenie die Indikation zur Knochenmarkdiagnostik ergeben, die Differentialdiagnose einer viszeralen Leishmaniose als deren Ursache war aber von uns bei fehlender aktueller Reiseanamnese vorab nicht diskutiert worden.

Das Risiko, die viszerale Leishmaniose mit einer dekompensierten chronischen Lebererkrankung zu verwechseln oder sie aufgrund einer Koinzidenz beider Krankheitsbilder zu übersehen, ist wegen der ähnlichen klinischen und laborchemischen Präsentation relativ hoch. Unsere Fallstudie soll einen weiteren Beitrag dazu leisten, die viszerale Leishmaniose bei febrilen Personen mit Leberzirrhose und Panzytopenie frühzeitig als Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen. Dies sowohl bei passender als auch bei fehlender direkter Reiseanamnese, in Anbetracht der möglichen langen Inkubationszeit und der Verbreitung des Habitats der Sandmücken *Phlebotomus* sowie der Zunahme der caninen Leishmaniose in nicht endemischen Gebieten.

#### Korrespondenz

Dr. med. Chiara Salabè  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Rämistrasse 100  
Universitätsspital Zürich  
CH-8091 Zürich  
chiara.salabe[at]jusz.ch

#### Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

#### Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.



Dr. med. Chiara Salabè  
Medizinische Klinik, Spital Limmattal,  
Schlieren

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die klinische und laborchemische Präsentation der Leberzirrhose und der viszeralen Leishmaniose sind ähnlich.
- Bei Personen mit Fieber, Hypersplenismus und Panzytopenie muss differentialdiagnostisch eine viszerale Leishmaniose in Betracht gezogen werden.
- Alle Länder aus dem Mittelmeerraum sind Endemiegebiete der viszeralen Leishmaniose. Eine Verbreitung des Habitats der Vektoren (Sandmücken *Phlebotomus*) und der caninen Leishmaniose wird in nicht endemischen Ländern in Nord-Europa beschrieben.
- Die Inkubationszeit der viszeralen Leishmaniose beträgt zwischen 2–6 Monate, in Einzelfällen bis zu Jahren. Die Therapie der Wahl ist liposomales Amphotericin B.
- Die viszerale Leishmaniose führt unbehandelt in über 95% zum Tod.

#### Literatur

- 1 Global Health Observatory, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>, World Health Organisation (2023)
- 2 Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1539–57.
- 3 Saravolatz LD, Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2006;43(7):917–24.
- 4 Magill AJ, et al. Visceral Leishmaniasis. In: Ryan ET, et al., editors. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*, 10th ed. Elsevier; 2020. p.776–98.
- 5 Gradoni L, Lopez-Velez R and Mokni M. Manual on case management and surveillance of the leishmaniasis in the WHO European Region. WHO/Regional Office for Europe. 2017.
- 6 Le Rutte EA, van der Wilt LS, Bulstra CA, Nieboer D, Kontoroupi P, de Vlas SJ, Richardus JH. Incidence and geographical distribution of canine leishmaniasis in 2016–2017 in Spain and France. *Vet Parasitol Reg Stud Reports*. 2021 Jul;25:100613.
- 7 Maia C, Cardoso L. Spread of *Leishmania infantum* in Europe with dog travelling. *Vet Parasitol*. 2015;213(1–2):2–11.
- 8 Pagliano P, Carannante N, Gramiccia M, Ascione T, Stornaiuolo G, Gradoni L, et al. Visceral leishmaniasis causes fever and decompensation in patients with cirrhosis. *Gut*. 2007;56(6):893–4.

## Seminare und Veranstaltungen

10.03.2023

### Oberösterreichischer Hygienetag 2023

Kontakt: Veranstaltungsleitung: MAW – Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft  
[maw@media.co.at](mailto:maw@media.co.at)

11.03.2023 | 09.00–17.00 Uhr

### Einführungstag Homöopathie

Wissen um Grundbegriffe der Homöopathie, Behandlung einfacher Verletzungen nach Indikationslisten. Der Einführungstag ist Teil der Weiterbildung zum Fähigkeitsausweis Homöopathie (SVHA), kann aber auch als Fortbildungsveranstaltung besucht werden.

Juventus Schulen, Lagerstrasse, 8004 Zürich, Schweiz  
 Kontakt: Geschäftsstelle des Schweizerischen Vereins homöopathischer Ärztinnen und Ärzte (SVHA)  
[welcome@svha.ch](mailto:welcome@svha.ch)

13.03.2023–15.03.2023

### CAS Managing Medicine Modul 3: Integration

Medizinische Versorgung wird geplant, gestaltet, erbracht und bewirtschaftet. Kurz: Sie wird gemanagt. Im CAS Managing Medicine lernen Sie, worauf es dabei ankommt. Das letzte Modul nimmt ergänzende Kontexte wie Politik und Ethik in den Blick.

Universität Bern, Mittelstrasse 43, 3012 Bern, Schweiz  
 Kontakt: Melissa Nef  
[casmanagingmedicine@ispm.unibe.ch](mailto:casmanagingmedicine@ispm.unibe.ch)

14.03.2023 | 14.00–16.30 Uhr

### Info-Nachmittag «Patientenverfügung und Vorsorge-dokumente» (Termin I)

Unser Info-Nachmittag vermittelt Basiswissen über Patientenverfügungen und Vorsorge-dokumente und bietet Unterstützung bei deren Erstellung.

Stiftung Dialog Ethik, Schaffhauserstrasse 418, 8050 Zürich, Schweiz  
 Kontakt: Eliette Pianezzi  
[info@dialog-ethik.ch](mailto:info@dialog-ethik.ch)

16.03.2023–17.03.2023

### Zürcher Review Kurs in klinischer Kardiologie 2023

Hybridveranstaltung, Zürich, Schweiz  
 Kontakt: Nathalie Erlach  
[reviewkurs@contenter.ch](mailto:reviewkurs@contenter.ch)

22. April 2023 – 30. Juni 2024 |

### Einführungskurs für Ärzte in den Ayurveda

Der Ayurveda ist die überlieferte Naturheilkunde der traditionellen indischen, vedischen Kultur und Zivilisation. Ziel des Ayurveda ist es, jedem ein langes Leben in guter Gesundheit zu ermöglichen und Krankheiten zu verhindern. Falls doch Krankheiten auftreten, sind diese möglichst ohne Nebenwirkungen zu behandeln.

Als Behandlungsmethoden sind im Ayurveda gute Ernährung und vernünftige Tagesroutine sehr wichtig. Da das Bewusstsein und die Psyche des Patienten eine grosse Rolle spielen, stehen auch Meditation und Yoga im Vordergrund. Es gibt eine grosse Vielfalt von Kräutern, Mineralstoffen und Mischungen derselben, die regelmässig angewendet werden. Zudem ist auch Panchakarma sehr wichtig – eine sehr ausführliche Gruppe von Methoden zum Ausgleich des Stoffwechsels und zur Ausscheidung von Giftstoffen.

In unserer Ausbildung werden Sie im ersten Modul (5 Wochenenden) in die Grundlagen des Ayurveda eingeführt und lernen, dieses Gesundheitssystem zur Prävention, zur Verbesserung des Immunsystems und zur Behandlung einiger häufiger Krankheiten anzuwenden. Dieses Modul wird innerhalb von 1–2 Jahren abgeschlossen.

Danach können bei Interesse weitere Module belegt werden, in denen die ayurvedischen

Heilpflanzen, vertieftes Wissen zur Behandlung von Krankheiten und die Anwendung von Panchakarma ausführlich durchgenommen werden. Der ganze Kurs besteht aus 335 Stunden und führt zur Anerkennung durch das Erfahrungsmedizinische Register (EMR).

Das erste Wochenende findet am 22.–23. April 2023 statt.

#### Kosten

Fr. 680.– pro Wochenende; äquivalent bei Online-Unterricht

#### Speaker

Dr. med. Oliver Werner; Ayurveda-Arzt mit über 30 Jahren Praxis  
 Dr. med. Barbara Grandpierre; Ayurveda-Ärztin mit über 30 Jahren Praxis  
 Weitere Dozenten nach Bedarf

#### Sprache

Deutsch

#### Informationen

[www.ayurveda-aerztegesellschaft.ch/ausbildung/](http://www.ayurveda-aerztegesellschaft.ch/ausbildung/)

#### Veranstaltungsort

Hotel Radisson Blu, Lakefront Centre

#### Veranstalter

Schweizerische Ärztesgesellschaft für Ayurveda

#### Adresse

6005 Luzern, Schweiz

#### Kontakt

Dr. med. Oliver Werner  
[vorstand@ayurveda-aerztegesellschaft.ch](mailto:vorstand@ayurveda-aerztegesellschaft.ch)

16.03.2023–17.03.2023

### Swiss Trauma & Acute Care Surgery (STACS) Days

The 12th Swiss Trauma & Acute Care Surgery (STACS) Days in Bern, March 16–17, 2023 will be an interdisciplinary meeting including hands-on workshops and an update of the newest evidence in trauma care, resuscitation and non-trauma emergency surgery.

Inselspital, Bern University Hospital, Freiburgstrasse 18, 3010 Bern, Schweiz  
 Kontakt: Prof. Dr. Beat Schnüriger  
[beat.schnueriger@insel.ch](mailto:beat.schnueriger@insel.ch)

16.03.2023 | 09.00–16.00 Uhr

### SIM Jahrestagung 2023

Psychoorganisches Syndrom nach Schädelhirnverletzungen mit Langzeitfolgen und die Bedeutung von Abhängigkeitsstörungen und Entzug in der Versicherungsmedizin

Hotel Arte, Olten, Riggensbachstrasse 10, 4600 Olten, Schweiz  
 Kontakt: Swiss Insurance Medicine  
[info@swiss-insurance-medicine.ch](mailto:info@swiss-insurance-medicine.ch)



#### Fehlt Ihre Veranstaltung?

Tragen Sie sie ein auf [events.emh.ch](http://events.emh.ch)

#### Soll Ihre Veranstaltung herausstechen?

Wir helfen gerne.  
[events@emh.ch](mailto:events@emh.ch)

Die komplette Liste der Veranstaltungen finden Sie auf [events.emh.ch](http://events.emh.ch)

Angaben unter Vorbehalt in Anbetracht der aktuellen Einschränkungen infolge der Massnahmen zur Bekämpfung der COVID-19-Pandemie.