

Aus S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple
Z Gastroenterol 2015;53:418-459 mit freundlicher Genehmigung.

Leitlinie AG 6 Morbus Whipple

Gerhard E. Feurle, Thomas Marth, Verena Moos

Einleitung 6 - 1

Der Erreger *Tropheryma whipplei* ist in der Umwelt, z. B. in Abwässern, weit verbreitet. Neuere molekulargenetische Untersuchungen und die kulturelle Aufzucht des Erregers haben wesentlich zum Verständnis der Infektion mit *T. whipplei* beigetragen. So konnte festgestellt werden, dass bei etwa 2% bis 4 % der Bevölkerung eine asymptomatische Kolonisierung des Darmlumens vorliegt. Bei Kindern wurde eine akute, selbstlimitierende Infektion mit akuter Gastroenteritis, Lungensymptomen und Fieber beschrieben. Daneben ist in den letzten Jahren auch über lokalisierte Formen der *T. whipplei* Infektion, z. B. an Herzklappen oder im ZNS berichtet worden.

Bis dahin war die Infektion mit *T. whipplei* nur im Kontext des 1907 von George Hoyt Whipple beschriebenen Morbus Whipple bekannt. Die häufigsten Erscheinungen des M. Whipple sind gastrointestinale Symptome, Gelenkbeschwerden und eine Reihe systemischer Manifestationen. Genaue Zahlen zur Epidemiologie liegen nicht vor, der M. Whipple gilt jedoch als sehr selten.

Bisherige Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie stützen sich auf Beobachtungen, die rückblickend durch Beschreibung kleinerer oder größerer Fallserien gewonnen wurden, am umfassendsten in der Arbeit von W.O. Dobbins anhand von 696 Patienten.[2]

Seit 2010 liegen auch prospektiv gewonnene Daten zur klinischen Präsentation und zur Therapie des M. Whipple vor.[12, 14] Die im Rahmen von zwei Studien gewonnen Einsichten vermögen natürlich nicht, das gesamte Spektrum der Krankheit abzudecken, weshalb retrospektive Übersichtsartikel und Expertenmeinungen weiterhin eine Rolle spielen. Die Leitlinien versuchen, diesem unvollständigen Kenntnisstand gerecht zu werden.

Symptome 6 - 2

Empfehlung 6 - 2 - 1

Bei folgenden Symptomen ungeklärter Ursache soll nach Ausschluss anderer, insbesondere häufigerer Ursachen an einen M. Whipple/Infektion mit *T. whipplei* gedacht werden:

- Kombination von Arthritis, Gewichtsabnahme und chronischer Diarrhoe
- Chronischer seronegativer Arthritis
- Kultur-negativer Endokarditis
- Blicklähmung und Myoklonus

Kommentar: Meist gehen die Arthralgien den enteritischen Beschwerden jahrelang voraus.[23, 25, 29] Jedoch können, teils isoliert, teils in Kombination, auch andere

Symptome auftreten (**Tabelle I**), bei denen nach Ausschluss häufigerer Ursachen auch an einen M. Whipple gedacht werden sollte. [23, 25, 29]

M. Whipple Patienten sind bei Diagnosestellung im Durchschnitt 55 Jahre alt.[12, 14] Eine Erkrankung von Patienten unter 30 Jahren ist unwahrscheinlich. Früher wurde der M. Whipple bevorzugt bei Männern beobachtet (Ratio M:F = 8:1),[2] in neueren Studien ist dieses Verhältnis in Richtung der weiblichen Betroffenen verschoben (Ratio M:F = eher 3:1).[12, 14, 23]

Auffällige Laborparameter werden häufig festgestellt(Tabelle I).[12, 14] Ein normaler BSG- oder CRP- Wert schließt einen M. Whipple jedoch nicht aus. Reduzierte IgM und IgA Konzentrationen im Serum wurden bei M. Whipple Patienten beschrieben, können aber nicht als diagnostische Parameter gewertet werden.[18]

Eine weitere Manifestation kann eine Kultur-negative Endokarditis sein, die ebenfalls in Kombination mit anderen Symptomen oder isoliert auftreten kann.[7, 19] Die Diagnose der durch *T. whipplei* verursachten Kultur-negativen Endokarditis erfolgt in der Regel nach dem Herzklappenersatz, da der Erregernachweis erst aus dem entfernten Gewebe mittels Histologie oder PCR erfolgen kann.[24]

Tabelle I: Weitere mögliche Manifestationen des M. Whipple

	Gastrointestinale Symptome	Systemische Symptome	ZNS Manifestationen
Häufig	Chronischer Durchfall Gewichtsverlust Malabsorption	Abdominelle, periphere oder thorakale Lymphknotenvergrößerung Kachexie Chronisch entzündliches Syndrom (Erhöhung von BSG, CRP, Hb-Abfall, Thrombozytose)	Blicklähmung Myoklonus
Weniger häufig	Rezidivierende Bauchschmerzen	Chronisches Fieber Serositis Aszites Periphere Ödeme Hypalbuminämie Tendosynovitis Myalgien Chronischer Husten	Gedächtnisstörungen Ataxie Psychiatrische Veränderungen
Selten	Occultes Blut, Rezidivierende gastrointestinale Blutungen	Hepatomegalie Splenomegalie Symptome der Haut Hyperpigmentation Entzündliche Veränderungen am Auge	Gestörter Schlaf-Wachrhythmus Hyperphagie

Diagnose 6 - 3

Es ist in jedem Fall empfehlenswert, sich bei Verdacht auf M. Whipple mit einem Zentrum in Verbindung zu treten, das über Erfahrung bei diesem Krankheitsbild verfügt, um die Vielzahl der diagnostischen Maßnahmen optimal einzusetzen.

Empfehlung 6 - 3 - 1

Bei Verdacht auf M. Whipple **soll** als erste diagnostische Maßnahme eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Entnahme von Duodenalbiopsien erfolgen. Folgende histopathologische Untersuchungen **sollten** durchgeführt werden:

- Biopsie aus der Duodenalschleimhaut und PAS-Färbung (zur zusätzlichen Durchführung einer PCR, siehe 6 - 3 - 4)

Kommentar: Der Nachweis von Makrophagen, die große Mengen an Diastase-resistenten periodic acid-Schiff (PAS)-positiven Partikeln enthalten, gilt nach wie vor als Diagnosestandard eines M. Whipple, der immer primär eingesetzt werden soll. [31, 32] Eine Ziehl-Neelsen Färbung sollte in jedem Fall zum Ausschluss einer atypischen mykobakteriellen Infektion durchgeführt werden.

Empfehlung 6 - 3 - 2

Bei folgenden Endoskopiebefunden **sollen** Duodenalbiopsien erfolgen:

- Weißlich-gelbliche Mukosaveränderungen, histologisch Lymphzystchen in der Duodenalschleimhaut
- Erkennbare Zottenabflachung

Kommentar: In vielen Fällen von M. Whipple sind im Rahmen einer Gastroskopie keine makroskopischen Auffälligkeiten der duodenalen Mukosa zu erkennen, jedoch können weißlich-gelbliche Mukosaveränderung in der Duodenalschleimhaut und eine erkennbare Zottenabflachung in der Zoomendoskopie oder Mosaikmuster bei der Chromoendoskopie ein Hinweis auf einen M. Whipple sein.[23, 29] Erythematöse und/oder erosive Veränderungen im Duodenum sind nicht typisch. Bei jedem klinischen Verdacht sollen mehrere, (am besten ≥ 5) Biopsien an verschiedenen Stellen entnommen werden, da die Infiltration durch Makrophagen fleckförmig sein kann, und weil die histologische Untersuchung positiv ausfallen kann, auch wenn gastrointestinale Symptome fehlen.[29]

Empfehlung 6 - 3 - 3

a. Bei histopathologischer Verdachtsdiagnose **sollte** eine Bestätigung durch einen in der Diagnostik des M. Whipple erfahrenen Pathologen mit einer Subtypenklassifizierung der Makrophagen sowie eine PCR durchgeführt werden.

b. Die PCR **sollte** durch eine Sequenzierung oder eine zweite, spezifische PCR bestätigt werden.

c. Ein M. Whipple sollte nicht allein aufgrund einer positiven PCR aus Lunge oder Verdauungstrakt (einschließlich Mundhöhle) diagnostiziert werden.

Kommentar: Bei der Histopathologie sollten PAS-positive Zellen nach der Einteilung von von Herbay klassifiziert werden.[32] Erst das Verschwinden von Makrophagen vom Typ 1 und das Erscheinen von Makrophagen vom Typ 2-4 dokumentiert den

Erfolg der Therapie.[32] PAS-positive Zellen in der Darmschleimhaut sind oft jahrelang nach erfolgreicher Therapie nachzuweisen. Da diese Klassifizierung der PAS-positiven Makrophagen Erfahrung erfordert, ist es sinnvoll, die Proben von einem/er in der Diagnose des M. Whipple versierten Pathologen/In begutachten zu lassen.

Die *T. whipplei*-spezifische PCR hat diagnostisch große Bedeutung erlangt.[3, 4, 8, 26] Aussagekräftig wird sie in akkreditierten Laboratorien durchgeführt, die das Ergebnis durch Sequenzierung und/oder die Analyse verschiedener *T. whipplei* Zielgene bestätigen, um falsch positive Ergebnisse durch unspezifische Amplifikationen zu vermeiden.

Beim Vorliegen einer charakteristischen Klinik und einem eindeutigen mikroskopischen Befund wurde die Notwendigkeit einer *T. whipplei*-spezifischen PCR kontrovers diskutiert, die Mehrheit der Konsensuskonferenz (86% der Teilnehmer) war dennoch für die Empfehlung einer PCR. Auf das Minderheitsvotum, welches nach der Empfehlung 6-3-6 aufgeführt ist, wird verwiesen.

Bei klinischem Verdacht auf M. Whipple, aber mikroskopischen Befunden, die weniger charakteristisch oder schwierig zu beurteilen sind, kann eine positive *T. whipplei*-spezifische PCR die Diagnose absichern. Eine PCR ist in dieser Situation sinnvoll, da PAS-positive Zellen auch andere Ursachen haben können. Bei negativer PCR gilt es zu bedenken, dass ein M. Whipple vorliegen könnte, der im Vorfeld antibiotisch (an-)behandelt worden ist.[12, 14, 32] In jedem Fall sollte abgeklärt werden, ob eine für einen M. Whipple suffiziente antibiotische Behandlung vorangegangen ist, da auch eine nicht ausreichende Therapie zur negativen PCR von Duodenalbiopsien führen kann.

Es ist unbedingt empfehlenswert, bei nicht eindeutiger, konventioneller Histologie ein erfahrenes Zentrum zu konsultieren. Dort kann zur Klärung zusätzlich die *T. whipplei*-spezifische Immunhistochemie eingesetzt werden. Alternativ können zur Absicherung der Diagnose Proben von anderen Geweben evaluiert werden.

Ein positives Ergebnis einer *T. whipplei*-spezifischen PCR in der Dünndarmbiopsie (oder anderen Oberflächen, die mit der Umwelt in Kontakt treten) ohne korrespondierenden klinischen Verdacht kann irreführend sein. Eine alleinige positive PCR beweist per se keineswegs einen aktiven, behandlungsbedürftigen M. Whipple, da auch eine Kolonisierung des Darmlumens mit *T. whipplei* ohne invasive Infektion, die bei 2 - 4 % der gesunden Bevölkerung Europas beobachtet wurde, oder eine akute *T. whipplei* induzierte Gastroenteritis, zu einem positiven Ergebnis der PCR führen kann.[5, 10, 11, 20, 28] Höhere Raten asymptomatischer fäkaler Ausscheider von *T. whipplei* sind bei Personen mit erhöhter Exposition oder unter schlechten hygienischen Bedingungen beschrieben worden.[11, 20] da der Erreger offensichtlich von Mensch zu Mensch übertragen wird.[20] Diese Infektionen sind in der Regel selbst-limitierend und ein M. Whipple entwickelt sich nur in den seltensten Fällen. Eine luminale Besiedelung kann aber auch bei Patienten mit M. Whipple nach wirksamer, antibiotischer Therapie vorkommen.[12, 14] Selbst beim Zusammentreffen einer positiven PCR und PAS-positiven Makrophagen in der Biopsie ist erneute antibiotische Therapie dann nicht angezeigt, wenn bei fehlender Klinik lediglich Makrophagen der Subtypen 2 bis 4 persistieren.

Im Gegensatz zur Diagnostik aus dem Gastrointestinaltrakt und der Lunge ist die *T. whipplei* PCR bei der Diagnostik in Körperflüssigkeiten (Liquor, Synovialflüssigkeit, Pleuraerguss, Ascites, etc.) bei antibiotisch nicht vorbehandelten Patienten eindeutig und unersetzlich.

Empfehlung 6 - 3 - 4

Wenn bei negativem histologischen Duodenalbefund weiterhin Verdacht auf M. Whipple besteht, **sollten** in Abhängigkeit von den klinischen Befunden weitere Proben untersucht werden.

Kommentar: Besonders bei isolierten Infektionen mit *T. whipplei*, die sich als neurologische Symptome,[27] chronische seronegative Arthritis, Lymphadenopathie, Tendosynovitis oder Myalgien und seltener als Infektionen von Auge[30] oder Lunge manifestieren können,⁵ kann die Analyse duodenalear Biopsien negativ ausfallen.[23] In diesen Fällen sollten andere diagnostische Proben herangezogen werden.[23, 29] Der Nachweis von PAS-positiven Zellen kann neben Proben aus dem Gastrointestinaltrakt (Antrum, Jejunum, Ileum) auch aus soliden Organen oder Geweben wie z.B. Lymphknoten, Synovialgewebe, resezierten Herzklappen, Haut oder Knochenmark erfolgen.[14, 19, 23, 24] Im Kolon und ZNS ist die PAS-Färbung allerdings meist unspezifisch oder schwer zu beurteilen und deshalb nicht als alleinige diagnostische Untersuchung zu empfehlen. Die PCR sollte im Rahmen einer weiterführenden Diagnostik aus PAS-positiven Proben zur Bestätigung erfolgen und ist von besonderer diagnostischer Bedeutung aus allen sterilen Flüssigkeiten wie z.B. Liquor, Synovialflüssigkeit, Augenkammerflüssigkeit und anderen serösen Körperflüssigkeiten, aber auch bei ZNS Biopsien.[23, 29]

Empfehlung 6 - 3 - 5

Eine PCR -Untersuchung aus dem Liquor **soll** vor Beginn der antibiotischen Behandlung bei jedem Patienten mit M. Whipple durchgeführt werden.

Kommentar: Aufgrund der häufigen asymptomatischen ZNS Beteiligung (bis 50%) im Rahmen des M. Whipple ist eine *T. whipplei*-spezifische PCR aus dem Liquor in jedem Fall auch bei der Abwesenheit einer zerebralen Symptomatik vor Initiierung der Behandlung indiziert.[12, 23] Ein positiver Liquor soll im Verlauf der Therapie kontrolliert werden und sollte in jedem Fall negativ werden.

Empfehlung 6 - 3 - 6

Folgende diagnostische Maßnahmen sind für die Diagnose des M. Whipple nicht zielführend und **sollten nicht** durchgeführt werden:

- Fäzes: PCR
- Mundhöhle/Speichel: PCR
- Kolon: Mukosabiopsie
- Hirnbiopsie: PAS-Färbung

Kommentar: Da es gesunde Ausscheider von *T. whipplei* gibt, ist eine isolierte PCR aus Proben, die mit der Umwelt im engen Kontakt stehen, wie Gastrointestinaltrakt und dem Atemtrakt, nicht zielführend für die Diagnose eines M. Whipple.[5, 10, 11, 20, 28] In spezialisierten Forschungslaboren wird der Fäces- und Speichel PCR zwar ein gewisser Stellenwert zugesprochen,[5] der aber noch international definiert werden muss. PAS-Färbungen von Kolon- und ZNS-Biopsien sind oft sehr unspezifisch positiv und daher nicht aussagekräftig für die M. Whipple Diagnostik. Bei Proben aus dem ZNS ist dagegen eine *T. whipplei*-spezifische PCR unerlässlich.

Minderheitsvotum zu Empfehlung 6-3-3

Da bei der Kosten-Nutzen-Abwägung einer routinemäßig durchgeführten *T. whipplei* PCR in der Dünndarmbiopsie der finanzielle Aufwand beträchtlich, der Zusatznutzen aber gering ist, und da zudem ein Risiko von Fehlinterpretation und Verzögerung des Therapiebeginns besteht, sollte eine *T. whipplei* PCR in der Dünndarmbiopsie nicht regelhaft, sondern lediglich bei diagnostischen Unklarheiten angefordert werden.

Hintergrund

Der Empfehlung von 86% der Mitglieder der Konsensuskonferenz, dass bei der Diagnostik eines M. Whipple mittels Dünndarmbiopsie in jedem Fall eine PCR zum Nachweis von *T. whipplei* durchgeführt werden sollte, können sich der Leiter der Whipple-Studie (G.E.F.) und die für diese Studie verantwortlichen Pathologen (H. B. und Ch. L.) nicht anschließen. Im Folgenden wird das differenzierte Vorgehen beschrieben:

1. Primärdiagnose:

Typische Klinik, keine antibiotische Vorbehandlung, charakteristischer mikroskopischer Befund: Zottenverplumpung, massenhaft, intensiv angefärbte PAS-positive Makrophagen in der Lamina propria mit grob-granulärem Zytoplasma entsprechend einem Subtyp 1 nach von Herbay,[31, 32], negative Ziehl-Neelsen Färbung zum Ausschluss einer Mykobakteriose und ein infektiologisch geschulter Pathologe.

Bei diesem Befund kann die Diagnose M. Whipple zweifelsfrei auf der Basis der Histologie gestellt werden. Die Indikation zur Therapie ist ohne direkten Erregernachweis gegeben. Der Zusatznutzen der PCR ist gering, zudem sind Kosten (GOÄ Ziffern 4780, 4783 und 4787 für Isolierung, PCR und Sequenzierung; Faktor 1,15, insgesamt: 227,90 Euro) zu berücksichtigen. Der Aufwand vergrößert sich, wenn Endoskopie und Biopsie für die PCR wiederholt werden müssen und Warten auf das PCR Ergebnis verzögert den Beginn der Therapie. Es soll aber nicht verschwiegen werden, dass die Leitlinien hier Grenzen erreichen und dass eine PCR der Dünndarmbiopsie bei der Diagnosestellung auch hilfreich und wegweisend sein kann. Man konsultiere deshalb rechtzeitig eines der Zentren, welches an der Whipplestudie[12, 14] beteiligt war. Wenn notwendig kann die PCR im pathologischen Speziallabor aus in Paraffin-eingebettetem Material nachgeholt oder eine Immunhistochemie durchgeführt werden.

2. Verlaufskontrolle:

Wenn nach evidenzbasierter, antibiotischer Therapie[12, 14] Krankheitssymptome und Entzündungswerte rückläufig sind und in der Dünndarmschleimhaut die Anzahl der PAS-positiven Makrophagen abnimmt, deren Zytoplasma zudem nicht mehr granulär ist (Übergang zu den Subtypen 2 bis 4 nach von Herbay) [31, 32], lässt sich ein Erfolg der Behandlung absehen, der durch weitere Beobachtung gesichert werden kann. Eine PCR verursacht Kosten (siehe oben!) und unterscheidet nicht Rezidiv von luminaler Kolonisierung. Dabei besteht die Gefahr, dass ein positives Ergebnis der PCR als Indikation zu einer erneuten antibiotischen Therapie fehlinterpretiert wird. Das Risiko falscher Interpretation steigt in dem Maße, indem die PCR zur Voraussetzung der Diagnose gemacht wird.

Therapie 6 - 4

Empfehlung 6 - 4 - 1

- a) Die Behandlung eines Patienten mit M. Whipple **sollte** in Absprache mit einem darin erfahrenen Therapeuten erfolgen.
- b) Bei M. Whipple **soll** eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon/Cotrimoxazol durchgeführt werden.

Hintergrund

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, den häufigen untypischen klinischen Bildern, sowie der Erfahrung einzelner Zentren sollte die Behandlung des M. Whipple mit erfahrenen Therapeuten abgestimmt werden.

Die Kombination von Ceftriaxon und Cotrimoxazol hat sich in zwei prospektiven Behandlungsstudien als wirksam erwiesen.[12, 14] Eine 12 monatige Verabreichung von Cotrimoxazol bietet höhere Sicherheit, da dies prospektiv randomisiert untersucht worden ist.[12] Eine 3 monatige Gabe führt zu gleichen Therapieergebnissen. Dieses Ergebnis stützt sich auf eine prospektive, nicht randomisierte Studie und besitzt somit eine niedrigere Evidenz. Daher ist die derzeit empfohlene antibiotische Therapie bei M. Whipple:

Ceftriaxon 2 g täglich i.v. über 14 Tage, gefolgt von Cotrimoxazol 960 mg 2 x 1 täglich per os über 1 Jahr

Zum Verhalten bei Arzneimittelunverträglichkeit siehe Abschnitt 6 – 5.

Details der Studien zum empfohlenen und weiterer Therapieprotokolle siehe **Tabelle II.**

Tabelle II: Therapieprotokolle für den M. Whipple

	Intervention und ggf. Kontrollgruppe	Studiendesign	Ergebnis/Signifikanz Rezidivrate, Komplikationen
Empfohlenes Therapieregime			
Intravenöse initiale Therapie gefolgt von oraler Therapie über 1 Jahr [12]	Ceftriaxon 2 g tgl. i.v. über 14 Tage gefolgt von Cotrimoxazol 960 mg 2x tgl. per os über 1 Jahr gegen Meropenem 3x1 g tgl. i.v. über 14 Tage gefolgt von Cotrimoxazol 960 mg 2x tgl. per os über 1 Jahr	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prospektiv randomisiert ▪ 40 Patienten ▪ Nachbeobachtung 89 (71-126) Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 37 Patienten rezidivfrei ▪ kein signifikanter Unterschied ob Ceftriaxon oder Meropenem in der Initialtherapie ▪ 1 therapieresistente ZNS Infektion ▪ 2 Todesfälle (Herzinfarkt, Aspirationspneumonie).
Alternative Therapieprotokolle			
Intravenöse initiale Therapie gefolgt von oraler Therapie über 3 Monate [14]	Ceftriaxon 2 g 1 x tgl. i.v. über 14 Tage gefolgt von Cotrimoxazol 960 mg 2 x tgl. per os über 3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prospektiv ▪ 40 Patienten, ▪ Nachbeobachtung 80 (54 bis 103) Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 36 Patienten rezidivfrei ▪ kein signifikanter Unterschied zu 12 Monaten Cotrimoxazol ▪ 1 Rezidiv im Kniegelenk nach 63 Monaten, ▪ 3 Todesfälle (IRIS, Candida-Sepsis, Pneumonie).
Orale Therapie [21] Details siehe Fußnote *	Unterschiedliche Dauer und Kombinationen; alle mit Doxycyclin 100 mg 2 x tgl. per os + Hydroxychloroquin 200 mg 3 x tgl. per os. Im Anschluss meist Doxycyclin lebenslang*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fallserie ▪ 29 Patienten ▪ Nachbeobachtung 59 (1 bis 125) Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 Patienten rezidivfrei ▪ 3 Patienten beim Follow-up verloren ▪ 1 Patient mit Uveitis (non-compliance) ▪ 1 Todesfall
Orale Therapie über 12 Monate	Doxycyclin 100 mg 2 x tgl. per os + Hydroxychloroquin 200 mg 2 x tgl. per os über 1 Jahr (bei ZNS Befall zusätzlich Cotrimoxazol **) gegen empfohlene Standardtherapie (siehe oben)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prospektiv randomisiert ▪ bisher 23 Patienten ▪ Nachbeobachtung 27 (2-45) Monate (24 Monate sind vorgesehen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ein Ergebnis liegt noch nicht vor ▪ Patienten können noch aufgenommen werden. ▪ Ansprechpartner ist Studienleiter Prof. Dr. Dr. Thomas Schneider, Med. Klinik I der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

*14 Patienten initial Cotrimoxazol (1 – 24 Monate; je 7 mit und ohne initiale intravenöse Therapie) nach Rezidiven oder Resistenzentwicklung gefolgt von Doxycyclin + Hydroxychloroquin bei 12 und Doxycyclin + Hydroxychloroquin + Sulfadiazin bei 2 Patienten (7 – 48 Monate); 8 Patienten Doxycyclin + Hydroxychloroquin (5 - 84 Monate); 5 Patienten mit ZNS Befall Doxycyclin + Hydroxychloroquin + Cotrimoxazol/Sulfadiazin (12 – 36 Monate); je 1 Patient Doxycyclin + Hydroxychloroquin + Rifampicin (1 Monat) und nur Doxycyclin (96 Monate); bei 22 Patienten im Anschluss Doxycyclin lebenslang (1-48 Monate)

** bei ZNS Befall zusätzlich: 960 mg Cotrimoxazol 5 x tgl. bis Liquor PCR negativ, dann 2 x tgl. per os

In Einzelfällen sind Therapieversuche mit verschiedenen anderen Präparaten als Mono oder Kombinationstherapie durchgeführt worden. Eine Nutzenbewertung ist aufgrund der Datenlage nicht möglich, jedoch muss von Monotherapien generell abgeraten werden.[13, 17]

Bei zerebrospinaler Infektion, selbst asymptomatischer, sollten wegen der ungünstigen Prognose alle Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden. Im Falle eines Patienten einer therapierefraktären, zerebrospinalen Manifestation hat sich die Therapiekombination von Minocyclin und Chloroquin als wirksam erwiesen.[16]

Eine im Rahmen des M. Whipple auftretende *T. whipplei* Endokarditis kann unter der empfohlenen Therapie auch ohne Herzklappenresektion ausheilen, sofern die Klappe nicht zu stark geschädigt ist, jedoch liegen hierzu keine prospektiven Daten vor.

Komplikationen und Assoziationen 6 - 5

1. Arzneimittelunverträglichkeit

Bei Unverträglichkeit von Ceftriaxon, sollte Meropenem und bei Unverträglichkeit von Cotrimoxazol, Doxycyclin verabreicht werden (siehe Tabelle II).[12, 14]

Unverträglichkeit von Ceftriaxon, die dazu führen, dass das Präparat abgesetzt werden muss, sind unwahrscheinlich. Allerdings kann es zu einer möglicherweise kristall-induzierten Cholezystitis, kommen.[12] Eine Unverträglichkeit von Cotrimoxazol kommt häufiger vor.[14] Unter Doxycyclin beobachtet man nicht selten eine phototoxische Dermatitis.

2. Jarisch-Herxheimer Reaktion

Eine seltene, hoch fieberhafte Komplikation ist die Jarisch-Herxheimer Reaktion (JHR). Dabei tritt Fieber unmittelbar nach der erstmaligen Gabe von Antibiotika auf und hält meist bis zu 48 Stunden an. Außer eventuell antipyretischen Maßnahmen besteht keine Indikation zur Therapie. Eine JHR sollte nicht mit einem inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) verwechselt werden.

3. Empfehlung 6 – 5- 1:

Bei Wiederauftreten entzündlicher Symptome unter und nach Therapie **soll** an IRIS gedacht werden. Dies betrifft insbesondere Patienten mit vorhergegangener immunsuppressiver Therapie oder schwerem ZNS Befall. Zur Diagnostik und Therapie (z.B. Steroide) **soll** ein erfahrenes Zentrum zu Rate gezogen werden.

Hintergrund

Die Diagnose von IRIS bei Morbus Whipple kann bei Vorliegen von drei Kriterien gestellt werden: [15]

- 1) Ansprechen auf die antibiotische Therapie innerhalb von 3 Wochen.
- 2) Wiederauftreten systemischer oder lokaler Entzündung länger als eine Woche anhaltend, ohne Anhalt für andere Ursachen (Infektion, manifest werdenden Tumor, allergische Reaktion, etc.).
- 3) Wirksamkeit der antibiotischen Therapie, nachgewiesen durch Histologie (Subtypen) und PCR.

In einer Kohorte von 142 Patienten mit M. Whipple war bei 10% der Patienten IRIS festzustellen.[15] Mögliche Manifestationen von IRIS bei M. Whipple sind Fieber, Polyarthrit, Orbitopathie mit Erblindung, Dünndarmperforation, hypothalamisches Syndrom, Erythema nodosum, Pleuritis, Meningitis, Hirnabszess oder Endokarditis. IRIS kann noch Jahre nach der initialen Antibiotikatherapie auftreten und letal verlaufen.[15]

Für ein Wiederauftreten entzündlicher Symptome während und nach antibiotischer Therapie war IRIS häufiger verantwortlich als Therapieversagen.[15] Ein erhöhtes Risiko besteht vornehmlich, aber nicht ausschließlich, bei Patienten mit vorhergegangener immunsuppressiver Therapie oder mit schwerem ZNS Befall.[1, 15]

Erfahrungen zur Therapie von IRIS zeigen, dass eine rechtzeitige Identifizierung von Risikopatienten, Antizipation beim Wiederauftreten von Entzündungszeichen während oder nach der antibiotischen Therapie und frühzeitiger Einsatz von Glucocorticoiden von Bedeutung sind. Eine vorbestehende Steroidmedikation darf während der antibiotischen Therapie nicht beendet werden. Bei Verdacht auf IRIS sollte frühzeitig ein Zentrum konsultiert werden.

4. Therapieresistenz

Therapieresistente, zentralnervöse Infektionen werden nicht selten beschrieben.[2, 12, 23, 29] Angaben zur Häufigkeit in einem nicht ausgewählten, ausreichend antibiotisch behandeltem Kollektiv sind nicht erhältlich. Im Rahmen der Therapiestudien wurde unter Ceftriaxon/Meropenem/Cotrimoxazol bei einem Patienten eine therapieresistente zentralnervöse Infektion festgestellt.[12] Eine persistierende zentralnervöse Infektion sollte von irreversiblen zerebralen Defekten nach erfolgreicher antibiotischer Therapie unterschieden werden.

Eine Therapieresistenz auf die Kombination Ceftriaxon und Cotrimoxazol in extrazerebralen Organsystemen ist in Studien bislang nicht publiziert worden, jedoch sind bei einer Monotherapie mit Cotrim Resistenzenentwicklungen gegen den einzig wirksamen Bestandteil Sulfamethoxazol beschrieben worden.[9]

5. Rezidive, Neuinfektion

Nach Literaturdaten können Rezidive noch nach Jahren auftreten und betreffen häufiger das ZNS. Allerdings lässt sich in früheren Berichten über Rezidive nicht immer klären, ob die ursprüngliche Antibiotikatherapie ausreichend gewesen war.

In der prospektiven Therapiestudie wurde während einer durchschnittlich siebenjährigen Nachbeobachtungszeit bei 80 Patienten lediglich eine rezidivierende *T. whipplei* Arthritis beobachtet.[14]

Rezidive sind durch unterschiedliche Stämme von *T. whipplei* möglich.[22] Eine Neuinfektion mit einem anderen Genotyp kann ohne spezielle Untersuchungen nicht von einem Rezidiv unterschieden werden.[22]

6. Assoziierte Krankheitsbilder

Vereinzelt wurden in der Literatur Assoziationen mit Lymphomen, Amyloidose, Candidasepsis sowie häufiger mit *Gardia lamblia* Infektion berichtet.[6]

7. Sterblichkeit

In der präantibiotischen Ära vor 1952 scheint der M. Whipple in allen Fällen tödlich verlaufen zu sein. Sichere Daten zur Sterblichkeit bei ausreichend antibiotisch

behandelten Patienten sind nicht erhältlich. In den beiden prospektiven Therapiestudien starben fünf der 80 Patienten.[12, 14] Bei zweien war die *T. whipplei* Infektion indirekt als Todesursache zu werten (Siehe Tabelle II).

Nachsorge 6 - 7

Empfehlung 6 - 7 – 1

- a) Zur Verlaufskontrolle **soll** die Befund gebende Primärdiagnostik wiederholt werden.
- b) Verlaufskontrollen **sollten** 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden.
- c) Bei initial positivem Liquorbefund **soll** nach 12 Monaten eine Kontrolle erfolgen
- d) Klinische Verlaufskontrollen **sollten** lebenslang erfolgen

Hintergrund:

Während des ersten Jahres nach der antibiotischen Therapie sind Kontrolluntersuchungen notwendig, um zu prüfen, ob eine Remission erzielt wurde. Dabei steht die Beobachtung des klinischen Verlaufs im Vordergrund, unterstützt durch den Verlauf der Entzündungsparameter im Labor.

Bei intestinalem Befall sollte der endoskopisch-biopsische Befund nach 6 und 12 Monaten überprüft werden, vornehmlich mittels PAS Färbung und Beurteilung von Zahl und zytologischem Aspekt der PAS positiven Makrophagen. Im Vergleich zum Ausgangsbefund nimmt nach erfolgreicher Therapie während des ersten Jahres die Dichte der PAS positiven Makrophagen in der lamina propria des Dünndarms ab, ihr Zytoplasma verliert die Granularität und wird blasser. Subtyp 1 verändert sich in Richtung Subtyp 3 oder 4.[32] Eine persistierend positive *T. whipplei* PCR in Biopsien der intestinalen Mukosa ist für sich allein kein Hinweis auf ein Therapieversagen. Siehe die Abschnitte Diagnostik und Minderheitsvotum.

Bei Lymphknotenvergrößerung oder bei Endokarditis sollten neben klinischer und labortechnischer Verlaufsbeobachtung auch sonographische bzw. echokardiographische Kontrollen durchgeführt werden. Die Verlaufsbeurteilung einer *T. whipplei* Arthritis erfolgt ebenfalls klinisch und labortechnisch durch Messung der Entzündungsparameter. Eine *T. whipplei* PCR entfällt, wenn Lymphknoten nicht mehr vergrößert sind, bzw. keine Gelenkergüsse mehr bestehen.

Bei zerebrospinaler Manifestation mit positivem Liquorbefund soll neben der klinischen Beobachtung eine Verlaufskontrolle mittels Liquoruntersuchung und *T. whipplei* PCR nach 12 Monaten erfolgen.

Abhängig vom klinischen Verlauf oder bei unklaren histologischen Befunden kann es notwendig werden, den Zeitraum von Kontrolluntersuchungen über ein Jahr hinaus zu verlängern. Hierbei ist es ratsam, ein Zentrum zu konsultieren, welches an den Behandlungsstudien zum M. Whipple[12, 14] beteiligt war.

Die klinische Beobachtung eines jeden Patienten, der wegen M. Whipple behandelt worden ist, soll wegen möglicher Spätrezidive oder Spätkomplikationen lebenslang erfolgen.[22]

Literatur 6 - 8

1. Biagi F, Trotta L, Di Stefano M et al. (2012) Previous immunosuppressive therapy is a risk factor for immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 44:880-882
2. Dobbins WI (1987) Whipple`s disease. Springfield, IL: Charles C. Thomas;
3. Edouard S, Fenollar F, Raoult D (2012) The rise of *Tropheryma whipplei*: a 12-year retrospective study of PCR diagnoses in our reference center. *Journal of clinical microbiology* 50:3917-3920
4. Fenollar F, Fournier PE, Robert C et al. (2004) Use of genome selected repeated sequences increases the sensitivity of PCR detection of *Tropheryma whipplei*. *Journal of clinical microbiology* 42:401-403
5. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H et al. (2008) Value of *Tropheryma whipplei* quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple disease: usefulness of saliva and stool specimens for first-line screening. *Clin Infect Dis* 47:659-667
6. Fenollar F, Lepidi H, Gerolami R et al. (2003) Whipple disease associated with giardiasis. *The Journal of infectious diseases* 188:828-834
7. Fenollar F, Lepidi H, Raoult D (2001) Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, Bartonella infection, and blood culture-positive endocarditis. *Clin Infect Dis* 33:1309-1316
8. Fenollar F, Raoult D (2001) Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert review of molecular diagnostics* 1:299-309
9. Fenollar F, Rolain JM, Alric L et al. (2009) Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and *Tropheryma whipplei*. *International journal of antimicrobial agents* 34:255-259
10. Fenollar F, Trani M, Davoust B et al. (2008) Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhuman primates. *The Journal of infectious diseases* 197:880-887
11. Fenollar F, Trape JF, Bassene H et al. (2009) *Tropheryma whipplei* in fecal samples from children, Senegal. *Emerging infectious diseases* 15:922-924
12. Feurle GE, Junga NS, Marth T (2010) Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology* 138:478-486
13. Feurle GE, Marth T (1994) An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's Disease. Tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Digestive diseases and sciences* 39:1642-1648
14. Feurle GE, Moos V, Blaker H et al. (2013) Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *The Journal of infection*
15. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K et al. (2010) The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. *Annals of internal medicine* 153:710-717
16. Feurle GE, Moos V, Schneider T et al. (2012) The combination of chloroquine and minocycline, a therapeutic option in cerebrospinal infection of Whipple's disease refractory to treatment with ceftriaxone, meropenem and co-trimoxazole. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 67:1295-1296
17. Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG (1988) Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 63:539-551

18. Geelhaar A, Moos V, Schinnerling K et al. (2010) Specific and nonspecific B-cell function in the small intestines of patients with Whipple's disease. *Infection and immunity* 78:4589-4592
19. Geissdorfer W, Moos V, Moter A et al. (2012) High frequency of *Tropheryma whipplei* in culture-negative endocarditis. *Journal of clinical microbiology* 50:216-222
20. Keita AK, Brouqui P, Badiaga S et al. (2013) *Tropheryma whipplei* prevalence strongly suggests human transmission in homeless shelters. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 17:e67-68
21. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H et al. (2014) Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69:219-227
22. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H et al. (2011) Evidence of lifetime susceptibility to *Tropheryma whipplei* in patients with Whipple's disease. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 66:1188-1189
23. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D et al. (2010) Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine* 89:337-345
24. Lepidi H, Fenollar F, Dumler JS et al. (2004) Cardiac valves in patients with Whipple endocarditis: microbiological, molecular, quantitative histologic, and immunohistochemical studies of 5 patients. *The Journal of infectious diseases* 190:935-945
25. Marth T, Raoult D (2003) Whipple's disease. *Lancet* 361:239-246
26. Moter A, Schmiedel D, Petrich A et al. (2013) Validation of an *rpoB* gene PCR assay for detection of *Tropheryma whipplei*: Ten years experience in a national reference laboratory. *Journal of clinical microbiology* 51:3858-61
27. Panegyres PK (2008) Diagnosis and management of Whipple's disease of the brain. *Pract Neurol* 8:311-317
28. Raoult D, Fenollar F, Rolain JM et al. (2010) *Tropheryma whipplei* in children with gastroenteritis. *Emerging infectious diseases* 16:776-782
29. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C et al. (2008) Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *The Lancet infectious diseases* 8:179-190
30. Touitou V, Fenollar F, Cassoux N et al. (2012) Ocular Whipple's disease: therapeutic strategy and long-term follow-up. *Ophthalmology* 119:1465-1469
31. Von Herbay A (2001) [Whipple's disease. Histologic diagnosis after the discovery of *Tropheryma whippelii*]. *Der Pathologe* 22:82-88
32. Von Herbay A, Maiwald M, Ditton HJ et al. (1996) Histology of intestinal Whipple's disease revisited. A study of 48 patients. *Virchows Arch* 429:335-343