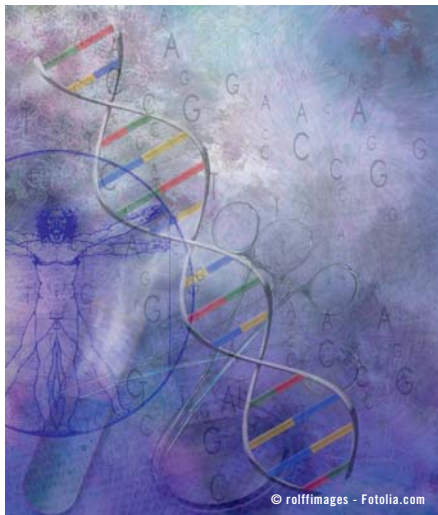


MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 6-2012

14. bis 17. April 2012 in Wiesbaden
118. Kongress der Deutschen
Gesellschaft für Innere Medizin

Krankheit, Gene, Umwelt



2 EDITORIAL
118. Kongress der DGIM 2012
Rückblick des Kongresspräsidenten

2 Krankheit, Gene, Umwelt: Sentenzen



3 Plenvortrag
Prävention der Herzinsuffizienz und ihrer Komplikationen
 Georg Ertl

5 Was ist wann sinnvoll?
Differenzierte Therapie der Pulmonalen Hypertonie
 Tobias J. Lange

8 Bestimmung der Nierenfunktion beim Hausarzt
Renale Biomarker
 Michael Haase



9 Neues vom alten Eisen:
Diagnostik des Eisenmangels und neue Therapieoptionen
 H. Tilman Steinmetz

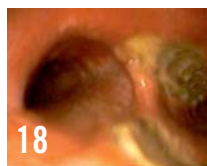
11 Rheumatologie
Die Behandlung der akuten Gicht
 Rieke Alten

13 Mehrdimensionales Konzept nach ätiologischer Abklärung
Therapie von Schlafstörungen im Alter
 Andrea Bosse-Henck

15 Neue Therapiemöglichkeiten – verändertes Management
Hepatitis C
 Christoph Sarrazin

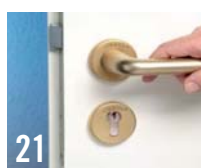
16 MEDNEWS
Neuer medikamentöser Ansatz: Synthesehemmung von Apo-B bei schwerer familiärer Hypercholesterinämie

17 Auch in Deutschland sind ein neues Berufsbild und veränderte Strukturen erforderlich
Stationäre Infektiologie – ein Update
 Bernd Salzberg



18 Kontroversen in der Intensivmedizin
Pilznachweis im Atemwegsmaterial beim Intensivpatienten – Muss das therapiert werden?
 Stefan Kluge, Hamburg

19 Vermeidung von Komplikationen durch Dekompression
Maligne hiläre Gallenwegserkrankungen
 Gernot W. Wolkersdörfer



21 MEDNEWS
Erweiterte Strategien im Kampf gegen Antibiotika-resistente Bakterien
Kupfer als wichtiger Baustein für die Krankenhaushygiene

SONDERBERICHTE

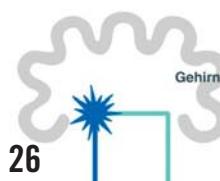
22 Diätetische Cholesterinsenkung mit Pflanzensterinen:
Neue Meta-Analyse zeigt kein kardiovaskuläres Risiko



23

„Initiative Gesunder Magen“ von Steigerwald
Informationsangebot für Patienten zum Volksleiden Sodbrennen

24 Mit neuer Galenik und hocheffektiv in der Erstlinientherapie:
Bismut-basierte Quadrupeltherapie (Pylera®) bei H. pylori-Infektion



26

Effiziente Schmerztherapie in der internistischen Praxis
Palexia® – Innovatives Konzept bei chronischen Schmerzen

27 Aktueller Stand der Therapie bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung COPD
Therapieansatz mit Roflumilast trifft zentrales Krankheitsgeschehen

29 Buchtipps

29 Kalender

29 Impressum

118. Kongress der DGIM 2012

Rückblick des Kongresspräsidenten



Joachim Mössner

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen, liebe Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, liebe Gäste und Interessierte, ein gelungener Kongress liegt hinter uns und ich möchte mir erlauben, im Rahmen dieses MedReview ein kurzes Resümee des Kongresses zu ziehen.

Zu aller erst möchte ich mich erneut bei meinem gesamten Kongressteam, bei dem gesamten Team der DGIM und bei der Kongressagentur m:con für die hervorragende Arbeit bedanken, die mir stets große Freude bereitet hat. Nur so war es möglich, den Kongress auf höchstem Niveau stattfinden zu lassen. Unschwer war zu erkennen, dass sich die kompakte Kongressstruktur inklusive der „Verschlankung“ des Programms auf vier

Tage bewährt hat. So war es jedem der ca. 8000 Teilnehmer des Kongresses möglich, den gesamten oder nur einen Teil des Kongresses zu besuchen und in jedem Fall vom Besuch zu profitieren. Vortragsformen wie „Klinische Symposien“, „Grundlagenforen“, „Das Jahr im Rückblick“ oder die „Plenarvorträge“ haben sich fest etabliert und bieten dem Besucher die Möglichkeit, in komprimierter Form neueste Erkenntnisse präsentiert zu bekommen.

Wie in jedem Jahr stellte das Rahmenprogramm ein weiteres unverzichtbares „Highlight“ des Kongresses dar und ermöglichte jedem von uns den wissenschaftlichen Austausch, wenn gewünscht, auch am Abend fortzuführen oder sich einfach im Stil der

20er Jahre zu entspannen. Falls Sie Vorträge verpasst haben sollten oder Vorträge ein weiteres Mal ansehen und anhören wollen, möchte ich Sie an dieser Stelle darauf hinweisen, dass dies für ausgewählte Sitzungen auf der Kongresshomepage unter www.dgim2012.de möglich ist.

Ich hoffe, Sie werden in diesem MedReview interessante Themen wiederfinden, die Sie auf dem 118. Internistenkongress gehört und erlebt haben. Auf diesem Weg möchte ich Ihnen allen herzlich für Ihren Besuch des Kongresses danken und wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen.

Ihr
Joachim Mössner

Krankheit, Gene, Umwelt: Sentenzen

Statements von Prof. Dr. Joachim Mössner, Leipzig, im Rahmen der Fachpressekonferenzen der DGIM in Wiesbaden

130 Jahre DGIM

Die verschiedenen Schwerpunkte der Inneren Medizin, die sich im 19. Jahrhundert herausgebildet hatten, sollten damals, wie es Prof. Dr. med. Friedrich Theodor von Frerichs, Leiter der Medizinischen Klinik der Charité in Berlin, 1882 forderte, integraler Teil des Faches Innere Medizin bleiben und anstatt sich von ihr abzusondern, die Einheit des menschlichen Organismus und daraus resultierend die Einheit der inneren Medizin anerkennen. „Der von Frerichs formulierte Grundsatz, den Patienten in seiner Gesamtheit zu sehen, mit seiner körperlichen und seelischen Identität, gilt für die DGIM bis heute.“

Beginn des „genetischen Zeitalters“

„Das Zusammenspiel zwischen Genen und Umwelt wirkt auf mich extrem faszinierend. Doch auch, wenn wir bald für 500 Euro das Genom eines Menschen entziffern können, ist noch lange nicht klar, wie wir mit dieser Informationsflut umgehen.“

Adipositas

„Wenn es uns gelingt, die regulatorischen Mechanismen des Hunger- und Sättigungs-

gefühls zu verstehen und womöglich Medikamente zu deren Beeinflussung zu finden, sind wir den traurigen Fakten des Problems Adipositas einen großen Schritt näher gekommen.“

Multimorbidität im Alter

„Die erfreuliche Verlängerung der Lebenszeit ist sicher nicht nur Folge des gehobenen sozioökonomischen Standards, sondern auch Folge der Errungenschaften der Medizin. Lebensverlängerung allein ohne gleichzeitige Erhaltung der Lebensqualität darf jedoch nicht das Ziel sein. Die Geriatrie umfasst ein weites Spektrum und wird auch versuchen, sinnvolle Lösungen bezüglich Diagnostik und Therapie bei Multimorbidität im Alter zu finden. Denn einzelnen Krankheitsbildern stehen zunehmend multimorbide Patienten gegenüber. Gerade hier muss der Arzt eine Wichtung der verschiedenen Erkrankungen vornehmen und entscheiden, ob der Patient von den angezeigten Medikamenten tatsächlich profitiert oder ob sie ihm in dieser Vielzahl eher schaden.“

Zukunft

Seit 2001 ist das Karriereforum „CHANCES“ im Programm des Internistenkongresses verankert, in dem Experten sämtlicher Disziplinen ihre Fächer vorstellen. „Ich bin überzeugt, dass die am Anfang ihrer Karriere stehenden Mediziner durch den direkten Austausch mit erfahrenen Kollegen am meisten profitieren.“ Reisetstipendien und freier Eintritt zum Kongress für alle studierenden unterstützen das Credo der DGIM: „Wir möchten Nachwuchsmediziner bereits früh für die Innere Medizin begeistern und werden auch weiterhin Studierenden ein attraktives und umfangreiches Portfolio anbieten.“

Patienten

„Um gemeinsam mit dem Patienten die individuell geplante Therapie festzulegen, ist es sinnvoll, wenn der Betroffene über die Krankheit und z. B. auch die Rolle seines Lebensstils und entsprechender Prävention umfassend informiert ist. Ein Anliegen des Patiententages ist deshalb, den mündigen Patienten zu einem eigenverantwortlichen Umgang mit der eigenen Gesundheit anzuregen.“

Prävention der Herzinsuffizienz und ihrer Komplikationen

Georg Ertl, Würzburg



Prof. Dr. Georg Ertl

Herzinsuffizienz stellt weltweit ein zunehmendes medizinisches Problem dar: 317.000 Patienten wurden 2006 in Deutschland mit der Diagnose Herzinsuffizienz aus einer Klinik entlassen, was damit die häufigste Krankenhausdiagnose war [1]. Die Gesamtkosten im Gesundheitswesen wurden auf 2,88 Mrd. € geschätzt. Aber auch in Entwicklungsländern, zum Beispiel in Afrika, ist Herzinsuffizienz ein wichtiger Grund für Morbidität und Mortalität, allerdings mit unterschiedlicher Epidemiologie der Ätiologie [2].

Es ist zu erwarten, dass das Problem sich auf Grund der zunehmenden Alterung unserer Bevölkerung verschärft. Hieraus ergibt sich auch eine zunehmende Multimorbidität der Patienten (Abb. 1). Herzinsuffizienz kann sich am Herzen unterschiedlich manifestieren (systolisch/diastolisch, linkes/rechtes Herz) und chronisch oder akut verlaufen. Eine Herzinsuffizienz kann auf der Basis unterschiedlicher Erkrankungen entstehen, Koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Herzklappenfehler, Kardiomyopathien, Kardiotoxizität oder andere, eher seltene Herzkrankheiten. Schließlich kann sie zu vielfältigen Komplikationen führen, Thromboembolien, Schlaganfall, Depression, kognitive Störungen, Herzrhythmusstörungen, Ödeme, Leistungsminderung, Neuroendokrine Aktivierung. Entsprechend hoch sind die Anforderungen an Forschung, Lehre und Patientenversorgung auf diesem komplexen Krankheitsgebiet.

Pharmakotherapie – Suche nach neuen Konzepten notwendig

Die klassischen Modelle für die Herzinsuffizienz, das mechanische für die Veränderung des Herzens und die neurohumorale Aktivierung für die systemische Manifestation, haben zu sehr erfolgreichen Entwicklungen in der Pharmakotherapie geführt (Tab. 1). Allerdings haben die letzten großen klinischen Studien gezeigt, dass das Potenzial der Hemmung des sympathoadrenergen und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems seine Grenzen erreicht hat, so dass die Suche nach neuen Konzepten dringend notwendig ist.

Neue Bildgebungsverfahren, wie die Hyperpolarisation mit der "Dynamic Nuclear Polarization" (DNP)-Technik, die das Signal von Magnetresonanz-aktiven Zellkernen auf das

10.000-fache steigert, könnte nicht nur die Frage einer energetischen Insuffizienz des Herzmuskels in der Herzinsuffizienz klären, sondern auch neue Therapieansätze in vivo überprüfbar machen [3]. Neue Modelle für eine Autoimmunhypothese von Herzinsuffizienz jenseits von spezifischen autoimmunbedingten Kardiomyopathien [4] kommen dafür in Frage. Das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) und drei weitere Universitätskliniken in Deutschland testen nun im Rahmen einer klinischen Phase II-Studie den neuartigen Wirkstoff COR-1, der

erstmalig direkt in diesen Krankheitsmechanismus eingreift. Ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung der Herzinsuffizienz ist die Myokardhypertrophie, die z. B. durch die Translokation von Calcineurin in den Zellkern (M. Czolbe, O. Ritter nicht publizierte Daten) oder durch mikroRNA, also kurze, hoch konservierte, nicht kodierende RNAs [5], gesteuert wird. Auch hier sind die Forschergruppen an der Schwelle zur klinischen Erprobung. So könnte die Hemmung der Translokation von Calcineurin in den Zellkern durch ein „nuclear localization signal“ Peptid oder von mikroRNA 21 durch Antagomir-21 eine Myokardhypertrophie verhindern.

Zelltherapie – viele Fragen offen

Für die Entwicklung der Herzinsuffizienz und deren Prävention sind Heilungsvorgänge nach kardialer Schädigung durch Ischämie

Tab. 1: Von der Herzkrankheit zur Herzinsuffizienz.

Vom Modell zur Therapie

- Mechanik → Vasodilantien
- Na-Retention / Neurohumorale Aktivierung → Diuretika, RAAS-Hemmer, Betablocker
- Energetische Insuffizienz
- Autoimmunmechanismen
- Molekulare Mechanismen, Apoptose, kardiomyozytäre Insuffizienz
- Kardiale Wundheilung, Inflammation und Fibrose
- Herzinsuffizienz als Systemerkrankung
- Die Bedeutung der Komorbiditäten

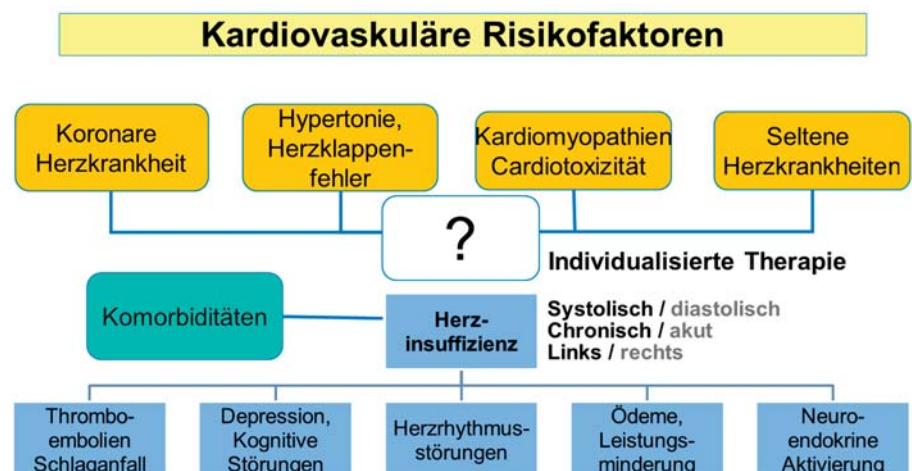


Abb. 1 Herzinsuffizienz – ein komplexes klinisches Syndrom oder eine eigene Systemerkrankung?

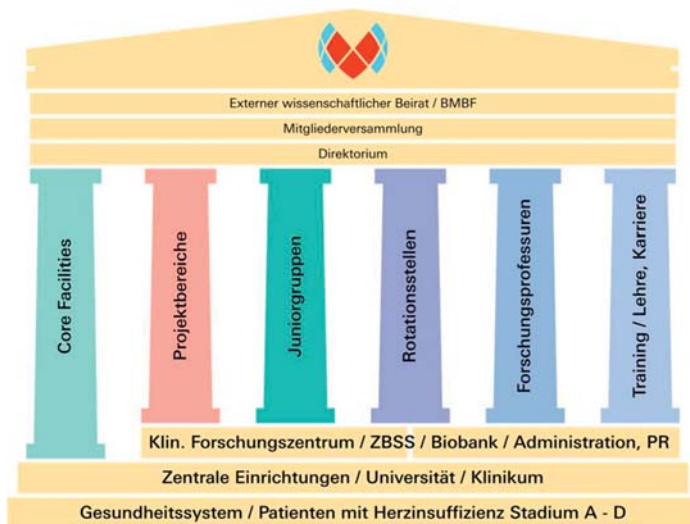


Abb. 2 Die Säulen und Organe des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz. Für Details siehe www.chfc.uk-wuerzburg.de

Wirkung der HeartNetCare-HF® (=HNC) auf das Überleben von Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zur ICD-(Defibrillator) Therapie

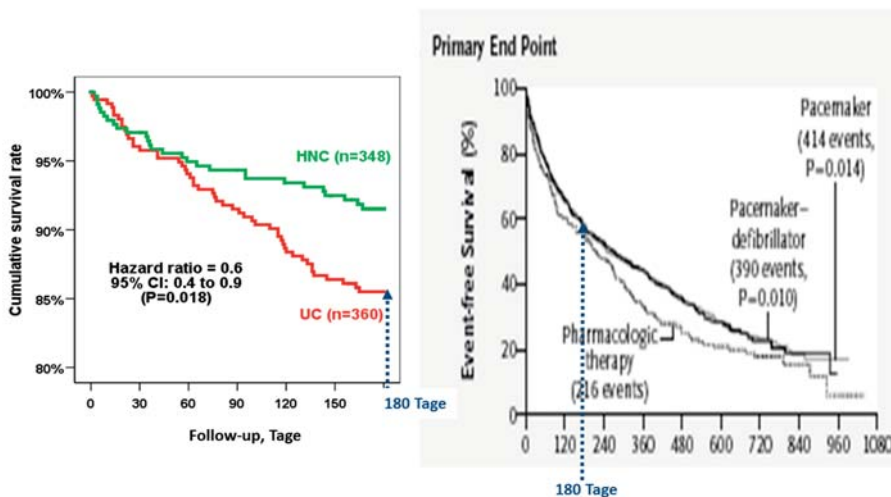


Abb. 3 Spezifische Versorgung von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz senkt die Mortalität mehr als eine ICD-Implantation [11].

oder Entzündung von größter Bedeutung. Bei der Zelltherapie der Herzinsuffizienz bleiben noch einige offene Fragen: Langfristige Sicherheit, ist ungeklärt; die Ergebnisse von klinischen Studien sind kontrovers; die richtige Patientenselektion und der richtige Zeitpunkt für die Zelltransplantation sind unklar und eine „Dosis-“/Wirkungsbeziehung wurde bisher nicht definiert. Schließlich ist der Wirkungsmechanismus nicht der erwartete, denn die transplantierten Zellen lassen sich nicht in einer wesentlichen Zahl im Herzen wiederfinden. Als ein Wirkmechanismus wird daher die Freisetzung von Heilungsfaktoren durch die Zelltherapie angenommen. Die Hypothese der Bedeutung von Heilungsfaktoren für die kardiale

Wundheilung wird schon seit längerem in Würzburg verfolgt [6]. So haben Patienten mit einem Faktor XIII-Mangel nach Herzinfarkt hohe kardiale Rupturraten und ein erhöhtes Risiko für kardiale Komplikationen, was höchstwahrscheinlich mit einer gestörten Infarktheilung zusammenhängt [7]. Das Imaging von Inflammation durch multimodales (z. B. kombiniertes 19F/1H, Yuxiang Ye American Heart Association Melvin Judkins Young Clinical Investigator Award 2011) Magnetresonanztomographie könnte hier in Zukunft neue Aufschlüsse bringen. Es wurde kürzlich in Würzburg gezeigt, dass ein Myokardinfarkt T-Zellen in drainierenden Lymphknoten aktiviert [8]. Ein Fehlen von CD4+ T-Zellen verschlech-

tert Wundheilung nach Myokardinfarkt. Durch die Aktivierung von CD4+ Foxp3+ regulatorischen T-Zellen ließ sich die myokardiale Wundheilung therapeutisch günstig beeinflussen [8]. Auch eine Mutation im Collagen $\alpha 2$ (I) Gen, ein Modell für die Osteogenesis imperfecta, führt zu einer gestörten Infarktheilung [9].

Herzinsuffizienz – nur klinisches Syndrom oder auch eigenständige Systemerkrankung?

Neue Ansätze in der klinischen Forschung verfolgen die Hypothese, dass die Herzinsuffizienz sich letztlich nicht nur als klinisches Syndrom sondern auch als eigenständige Systemerkrankung mit Aktivierung multipler deletärer Systeme und entscheidend beeinflusst vom Vorliegen von Komorbiditäten manifestiert [10]. Das Vorliegen von Komorbiditäten beeinflusst entscheidend die Prognose, und Komorbiditäten sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Regel. Grundlegende Mechanismen für das Risiko multimorbide zu werden sind daher eine zentrale zukünftige Forschungsaufgabe. Das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI) ist ein deutschlandweit einmaliges Zentrum für die Kooperation von unterschiedlichen klinischen Disziplinen und Grundlagenforschern zur Behandlung und Erforschung von Herzinsuffizienz und den daraus entstehenden Komplikationen. Es wird als eines von acht Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren (IFB) in Deutschland vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (Abb. 2). Ein interdisziplinärer Therapieansatz hat zur deutlichen Reduktion der Sterblichkeit von herzinsuffizienten Patienten nach Klinikentlassung geführt, der im Effekt stärker als die Implantation eines ICD war [11]. Entscheidend für den Therapieerfolg waren die Berücksichtigung von Komorbiditäten und der enge Kontakt zwischen Patienten und einer speziell trainierten Krankenschwester sowie der Klinik einerseits, den Hausärzten und betreuenden Kardiologen andererseits. Grundlagenforschung, klinische Forschung, Versorgungsforschung und Behandlung verfolgen hier einen ganzheitlichen internistischen Ansatz, in dem ein hohes zukünftiges wissenschaftliches Potenzial gesehen wird.

LITERATUR

- 1 Neumann T, Biermann J, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R, Erbel R. Herzinsuffizienz: häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte, Dt. Ärzteblatt 2009;106:269-275
- 2 Damasceno A, Cotter G, Dzudie A, Sliwa K, Mayosi BM. Heart Failure in Sub-Saharan Africa: Time for Action. J Am Coll Cardiol 2007;50:1688-1693
- 3 Schroeder MA, Clarke K, Neubauer S, Tyler DJ. Assessment of cardiovascular disease by hyperpolarized magnetic resonance : A novel technique for

- the in vivo Assessment of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2011; 124:1580-1594
- 4 Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ. Direct evidence for a beta-1-adrenergic receptor directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004;113:1419-1429
 - 5 Thum T, Galuppo P, Wolf C, Fiedler J, Kneitz S, Van Laake LW, Doevendans PA, Mummery CL, Borlak J, Haverich A, Gross C, Engelhardt S, Ertl G, Bauersachs J. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation* 2007;116:258-267
 - 6 Ertl G, Gaudron P, Heusch G, Schorb W. Healing processes in the heart. *Basic Res Cardiol* 1998; 93(Suppl.3): 1-57
 - 7 Nahrendorf M, Weissleder R, Ertl G, Does FXIII deficiency impair wound healing after myocardial infarction? *PLoS ONE* 2006;1:e48
 - 8 Hofmann U, Beyersdorf N, Weirather J, Podolskaya A, Bauersachs J, Ertl G, Kerkau T, Frantz S. Activation of CD4+ T Lymphocytes Improves Wound Healing and Survival After Experimental Myocardial Infarction in Mice. *Circulation* 2012;125:1652-1663
 - 9 Hofmann U, Bonz A, Frantz S, Hu K, Waller C, Roemer K, Wolf J, Gattenlöhner S, Bauersachs J, Ertl G, A Collagen $\alpha 2$ (I) Mutation impairs healing after experimental myocardial infarction. *Am J Pathol* 2012;180:113-122
 - 10 C.E. Angermann, Comorbidities in heart failure: a key issue. *European Journal of Heart Failure Supplements* 2009; 8, i5-i10
 - 11 Angermann CA, Stoerk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: The interdisciplinary net-

work for heart failure (INH) study, *Circulation Heart Fail* 2012;5:25-35

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Georg Ertl
 Medizinische Klinik I
 Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz
 Universitätsklinikum Würzburg
 Oberdürrbacher Str. 6
 97080 Würzburg
 ertl_g@klinik.uni-wuerzburg.de

Was ist wann sinnvoll?

Differenzierte Therapie der Pulmonalen Hypertonie

Tobias J. Lange, Regensburg



Dr. Tobias J. Lange

Die Pulmonale Hypertonie bezeichnet den pathophysiologischen Zustand einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks ≥ 25 mmHg, invasiv mittels Rechtsherzkatheter in körperlicher Ruhe gemessen [1]. Voraussetzung einer differenzierten Therapie ist eine vollständige, leitlinienkonforme Differenzialdiagnostik mit Klärung der zu Grunde liegenden Ätiologie und Zuordnung zu einer der fünf Gruppen der aktuellen Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie [2] (Tab. 1).

Die Therapie soll nachfolgend differenziert nach kausaler, symptomatischer und „gezielter“ Therapie betrachtet werden.

Kausale Therapie

Liegen einer Pulmonalen Hypertonie eine Linksherzerkrankung oder eine schwere Lungenerkrankung (Gruppen 2 und 3 der Klassifikation) zu Grunde, stehen diese auch therapeutisch im Vordergrund, z. B. mittels Revaskularisierung bei koronarer Herzkrankung oder optimierter medikamentöser Therapie. Auch an eine Lungentransplantation sollte bei geeigneten Patienten mit Pulmonaler Hypertonie infolge fortgeschrittener Lungenerkrankung als letzte „kausale“ Therapie gedacht werden.

Die chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie (Gruppe 4 der Klassifikation) ist häufig operabel und somit einer potenziell kurativen Therapie zugänglich. Die pulmonale Endarteriektomie sollte in spezialisierten Zentren erfolgen, wo die oft

überschätzte Operationssterblichkeit mittlerweile unter 5 % liegt [3].

Symptomatische Therapie (Basistherapie)

Allgemeine Maßnahmen bei Patienten mit Herzinsuffizienz infolge einer Pulmonalen Hypertonie beinhalten die Vermeidung körperlicher Überlastung, die zu Synkopen oder einer Verschlechterung der Rechtsherzfunktion führen kann. Andererseits ist unter der Voraussetzung einer optimalen kausalen und medikamentösen Therapie bei allen Formen der Pulmonalen Hypertonie eine Rehabilitationsbehandlung unter Einschluss supervidierten körperlichen Trainings zur Verbesserung der Belastbarkeit sinnvoll. Diuretika haben in der Therapie der Rechtsherzinsuffizienz infolge einer Pulmonalen Hypertonie einen sehr hohen Stellenwert. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch der Hinweis auf eine Reduktion der Trinkmenge (üblicherweise max. 1,5 Liter am

Tag), was Patienten mit Pulmonaler Hypertonie und deren Angehörigen oft nicht bekannt ist. Hilfreich ist eine tägliche Selbstkontrolle des Körpergewichts. Eine Sauerstofflangzeittherapie ist trotz geringer Evidenz bei allen Formen der Pulmonalen Hypertonie bei einem Sauerstoffpartialdruck unter 60 mmHg indiziert [4].

Die orale Antikoagulation wird auf dem Boden älterer retrospektiver Daten bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer und Appetitzügler-bedingter PAH in den aktuellen Leitlinien empfohlen [5]. Bei der chronisch thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie sollte sie in jedem Fall lebenslang erfolgen [6]. Das Vorliegen einer Pulmonalen Hypertonie der Gruppen 2, 3 oder 5 nach der aktuellen Klassifikation stellt keine eigenständige Indikation zur Antikoagulation dar.

„Gezielte“ Therapie

Hierunter versteht man Medikamente mit im Vordergrund stehender pulmonal vasodilatierender Wirkung, die aufgrund der Studienresultate in Europa und den USA nur zur Therapie der PAH, Gruppe 1 der Klassifikation, zugelassen sind. Im Einzelnen sind in Deutschland die Endothelinrezeptorantagonisten (ERA) Ambrisentan und Bosentan,

die Phosphodiesterase 5-Inhibitoren (PDE 5-I) Sildenafil und Tadalafil und die nur parenteral verfügbaren Prostanoidanaloga Iloprost (inhalativ) und Treprostinil (subkutan) zugelassen. Ihr Einsatz erfolgt in Abhängigkeit der modifizierten NYHA-Klasse bei Erstdiagnose, wobei den oral verfügbaren Substanzen in der Praxis oft der Vorzug gegeben wird. Derzeitiger Standard in der Therapie der PAH ist eine sequenzielle Kombinationstherapie, die sich an bestimmten Therapiezielen (u.a. subjektive und objektive Belastbarkeit, Echokardiographie, Biomarker und Hämodynamik) orientiert [7]. Die „gezielte“ Therapie verbessert bei Patienten mit PAH Belastbarkeit, Hämodynamik, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung und Lebensqualität. Die Verbesserung des Überlebens kann aus Metaanalysen [8] und Registerdaten [9] abgeleitet werden. Ob eine initiale Kombinationstherapie der PAH mit einem ERA und einem PDE 5-I einer Monotherapie mit einer der beiden Substanzen überlegen ist, wird aktuell in einer doppelblinden, randomisierten Studie geprüft [10].

Bei Patienten mit idiopathischer PAH und positiver Vasoreagibilität (Testung während der Rechtsherzkatheter-Untersuchung) bewirkt eine hochdosierte Kalziumkanalblockertherapie eine oft lang anhaltenden Besserung der Belastbarkeit sowie eine deutliche Verbesserung der Prognose [11]. Diese Patienten sollten jedoch besonders aufmerksam beobachtet werden, um im Falle eines Erkrankungsprogresses zeitnah eine „gezielte“ PAH-Medikation zusätzlich einleiten zu können.

Probleme bei älteren Patienten mit PAH

Wie sich anhand klinischer Studien- und Registerdaten ableiten lässt, hat das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose von Patienten mit PAH über die letzten Jahre stetig zugenommen [12]. Neben der angesichts einer Zunahme von Begleiterkrankungen im Alter schwierigeren Differenzialdiagnostik (z. B. bei Patienten mit zusätzlicher koronarer Herzerkrankung, COPD oder stattgehabter tiefer Venenthrombose) müssen Medikamentenneben- und -wechselwirkungen der „gezielten“ Therapie beachtet werden. Zudem sind Therapieziele wie Belastbarkeit, aber auch Überlebensverlängerung im Kontext von Alter und Komorbiditäten zu sehen, die mit dem Patienten individuell vereinbart werden sollten.

LITERATUR

- 1 Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-66.
- 2 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-54.
- 3 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-81.
- 4 AARC clinical practice guideline. Oxygen therapy in the home or alternate site health care facility--2007 revision & update. *Respir Care* 2007; 52: 1063-8.
- 5 Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiol-

gy (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.

- 6 Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, Hoepfer MM, Kramm T, Krüger U, Langer F et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations of the cologne consensus conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; 154: S54-60.
- 7 Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S78-84.
- 8 Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Ruggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
- 9 Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from REVEAL. *Chest* 2012 online. doi: 10.1378/chest.11-1460.
- 10 <http://www.clinicaltrials.gov>, NCT01178073
- 11 Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
- 12 Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 2010; 137: 376-87.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Tobias J. Lange
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
 Pneumologie
 Universitätsklinikum Regensburg
 93042 Regensburg
 tobias.lange@ukr.de

Tab. 1: Aktuelle Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (nach [2]).

1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)	3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
1.1 Idiopathische PAH	3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
1.2 Hereditäre PAH	3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten
1.2.1. BMPR2-Mutationen	3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
1.2.2. ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Telangiectasie)	3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
1.2.3 Unbekannte Mutationen	3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht	3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
1.4 Assoziiert mit:	3.7 Fehlentwicklungen
1.4.1. Bindegewebserkrankungen	4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
1.4.2 HIV-Infektion	5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
1.4.3 Portale Hypertension	5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
1.4.4 Angeborenen Herzfehlern	5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose,
1.4.5 Schistosomiasis	Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
1.4.6 Chronisch hämolytische Anämie	5.3 Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen	5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse
1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVO) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)	
2. Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung	
2.1 Systolische Dysfunktion	
2.2 Diastolische Dysfunktion	
2.3 Valvuläre Erkrankungen	

BMPR-2 = bone morphogenetic protein receptor-2; ALK-1 = activin receptor-like Kinase 1 gene

Bestimmung der Nierenfunktion beim Hausarzt

Renale Biomarker

Michael Haase, Magdeburg

Aufgrund der Eigenschaften glomerulärer Filtrationsmarker (Serumkreatinin, Diurese) ist gegenwärtig keine zeitnahe Diagnose einer akuten Niereninsuffizienz möglich. Daher finden neue tubuläre Schädigungsmarker im klinischen Alltag zunehmend Anwendung. Sie unterstützen die ärztliche Diagnosestellung, stellen ein wichtiges Instrument in der Differentialdiagnose dar und helfen neue und etablierte Therapien rechtzeitig einzuleiten. Die mögliche Rolle neuer renaler Biomarker soll zunächst anhand einer Kasuistik illustriert werden.

Eine 78-jährige Patientin stellt sich bei ihrem Hausarzt mit Schmerzen nach einer vor zwei Wochen durchgeführten Totalenendoprothese der linken Hüfte vor. Während des Krankenhausaufenthalts erhielt sie Diclofenac bei Bedarf als Schmerzmedikation. Seit ihrer Entlassung hat sie täglich 0,8 g Ibuprofen oral eingenommen. Sie befindet sich bis auf die Schmerzen in einem guten Allgemeinzustand; ihr Serumkreatinin war bei Krankenhausentlassung mit 90 µmol/l im Vergleich zum Ausgangswert leicht erhöht, jedoch noch im Normbereich. Es erfolgt die erneute hausärztliche Serumkreatinin-Bestimmung und die Einbestellung der Patienten zur Ergebnisbesprechung in einer Woche. Mit 92 µmol/l lag der Wert zum Zeitpunkt der Bestimmung erneut im oberen Normalbereich. Die Patientin wird mit der Maßgabe nach Hause entlassen, die (weiter) verordneten NSAR nur bei Bedarf anzuwenden. Falls die Schmerzen weiter bestehen, wird der Patientin die Vorstellung beim Orthopäden empfohlen.

Alternativ erfolgt die – ggf. als individuelle Gesundheitsleistung anzubietende – Bestimmung eines tubulären Schädigungsmarkers, z. B. Neutrophilen Gelatinase assoziiertes Lipocalin (NGAL) oder von Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1). Diese Marker weisen Eigenschaften auf, die frühzeitig ermöglichen, eine Arzneimittel-induzierte Nephrotoxizität und einen möglicherweise in den nächsten Tagen auftretenden akuten Rückgang der Filtrationsfunktion ausschließen. Die ambulante Bestimmung ergibt innerhalb von 30 min einen deutlich erhöhten Wert und weist bereits jetzt auf einen akuten Tubuluszellschaden hin. Als denkbare Konsequenz bekommt die Patientin nun eine zu NSAR alternative Schmerzmedikation verordnet. Um die renale Funktionsreserve zu

mobilisieren, wird der ACE-Inhibitor zunächst pausiert.

Neue renale Biomarker komplementär einsetzen

Mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten (Serumkreatinin oder Diurese) kann keine „Echtzeit“-Diagnose eines akuten Nierenschadens vorgenommen werden. Daher finden neue tubuläre Schädigungsmarker im klinischen Alltag zunehmend Anwendung. Sie unterstützen die ärztliche Diagnosestellung, stellen ein wichtiges Instrument in der Differentialdiagnose dar (z. B. prärenal von intrarenal) und helfen weiterführende diagnostische und therapeutische Maßnahmen noch frühzeitiger einzuleiten.

NGAL (monomere Form) und KIM-1 sind die derzeit sowohl in präklinischen als auch in klinischen Studien mit mehr als 10.000 Patienten am intensivsten untersuchten neuen renalen Biomarker [1–5]. Sie sind innerhalb weniger Stunden nach dem renal schädigenden Ereignis (Ischämie, Inflammation, Nephrotoxine) im Plasma bzw. Urin nachweisbar [1,2,6] und mit heute verfügbaren Laborplattformen oder point-of-care Geräten [7,8] bzw. Teststreifen [9] innerhalb von 30 min messbar.

In zwei großen Studien mit insgesamt mehr als 4000 Patienten konnte gezeigt werden, dass tubuläre Schädigungsmarker nicht nur eine frühere Diagnose einer akuten Nierenschädigung (früher syn. akutes Nierenversagen) ermöglichen, sondern auch bei Fehlen eines späteren manifesten akuten Funktionsverlusts als Indikator für eine ‚subklinische‘ akute Nierenschädigung von prognostischer Relevanz sind [10,11]. Informationen über die Konzentration tubulärer Schädigungsmarker während eines Kran-

kenhausaufenthaltes werden zukünftig auch dem ambulant (weiter)-behandelnden Arzt, z. B. in Arztbriefen begegnen. Eine ambulante Bestimmung ist im Einzelfall zu erwägen. Trotz suffizienter Daten für die Verwendung tubulärer Schädigungsmarker zur Frühdiagnose von nephrotoxischen akuten Nierenschäden in (prä)klinischen Studien [6,12–14] sind weitere Untersuchungen zur Validierung im ambulanten Bereich notwendig.

Eine aktuelle Internationale Konsensuskonferenz empfiehlt aufgrund der Datenlage die Verwendung tubulärer Schädigungsmarker für die Diagnose einer akuten Nierenschädigung komplementär zu funktionellen Nierenmarkern.

Filtrationsmarker wie Serumkreatinin oder Cystatin C werden nichtsdestotrotz ihren Stellenwert beibehalten und auch weiterhin für die Diagnose und Schweregradeinteilung eines Filtrationsverlusts, für die Abschätzung der Prognose (chronische Niereninsuffizienz, Mortalität) sowie zur Medikamentensdosierung benötigt.

LITERATUR

- 1 Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:2534-2543.
- 2 Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med.* 2011; 17:216-222.
- 3 Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365:1231-1238.
- 4 Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54:1012-1024.
- 5 Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58:2301-2309.
- 6 Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol.* 2010; 28:478-485.
- 7 Grenier FC, Ali S, Syed H, et al. Evaluation of the ARCHITECT urine NGAL assay: assay performance, specimen handling requirements and biological variability. *Clin Biochem.* 2010; 43:615-620.
- 8 de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, et al. Neutrophil

gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183:907-914.

9 Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int.* 2009; 76:108-114.

10 Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57:1752-1761.

11 Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59:246-255.

12 Hoffmann D, Fuchs TC, Henzler T, et al. Evaluation of a urinary kidney biomarker panel in rat

models of acute and subchronic nephrotoxicity. *Toxicology.* 2010; 277:49-58.

13 Gaspari F, Cravedi P, Mandalà M, et al. Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. *Nephron Clin Pract.* 2010;115:c154-160.

14 Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol.* 2004; 24:307-315.

Interessenskonflikt

M.H. hat Vortragshonorare von Biosite/Alere und Abbott Diagnostics erhalten. Beide Firmen entwickeln NGAL als Marker zur Frühdiagnose renaler Schäden und waren nicht an der Erstellung/Revision dieses Manuskripts beteiligt.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Haase
 Universitätsklinik für Nephrologie und
 Hochdruckkrankheiten & Diabetologie und
 Endokrinologie
 Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
 Leipziger Str. 44
 39120 Magdeburg
 michael.haase@med.ovgu.de

Neues vom alten Eisen: Diagnostik des Eisenmangels und neue Therapieoptionen

H. Tilman Steinmetz, Köln



Dr. H. Tilman Steinmetz

Ein besseres Verständnis der Regulation des Eisenstoffwechsels und der Erythropoese sowie moderne, gut verträgliche parenterale Eisenpräparate haben die Indikationen für eine Therapie mit parenteralem Eisen erweitert. Vor allem die Entdeckung und Sequenzierung von Hepzidin, einem 25kD Protein, das in der Leber synthetisiert wird, führte durch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie zu neuen diagnostischen und therapeutischen Strategien.

Hepzidin blockiert das Zellwand-Eisen-transportprotein Ferroportin, wodurch Eisen in den Speicherzellen des retikuloendothelialen Systems, den Makrophagen, aber auch in den Enterozyten der Darmwand eingeschlossen wird. Ein hoher Hepzidin-Spiegel führt so zu einer intrazellulären Eisenakkumulation, wodurch Speichereisen und enteral im Dünndarm aufgenommenes Eisen nicht mehr an das Transport-Protein Transferrin ins Blutplasma abgegeben werden kann. Dadurch fällt die Transferrin-Sättigung (TSAT) und in der Erythropoese kommt weniger Eisen zur Synthese des Hämoglobins an. Daraus wiederum resultieren hypochrome Retikulozyten (CHR) und Erythrozyten (Hypo), bei gleichzeitig vollen Eisenspeichern und erhöhtem Ferritin. Hat die Erythropoese einen hohen Eisenbedarf, was durch einen erhöhten löslichen Transferrin-Rezeptor (sTfR) gemessen werden kann, wird Hepzidin herunter reguliert, während ein erhöhter Plasma-Eisenspiegel zu einer verstärkten Produktion führt. Aber

auch jede Entzündungsreaktion hat diesen Effekt. Bakterielle oder virale Reize, Autoimmunprozesse bei rheumatischen Erkrankungen, die Stimulation durch Tumorzellen

bei vielen Krebsarten, die Inflammation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bei chronischer Niereninsuffizienz oder bei chronischer Herzinsuffizienz führen über die Stimulation von Makrophagen und T-Zellen zur Produktion von Zytokinen (TNF, IFN, Interleukine), die wiederum in der Leber zu einer verstärkten Hepzidin-Produktion führen. Auf diese Weise kommt es bei jeder chronischen Entzündungsreaktion zu einer Eisen-verarmten Erythropoese,

Tab. 1: Eisenpräparate in Deutschland März 2012 (Fett gedruckt = Keine Testdosis erforderlich).

Handelsname	Generikum	mg/ml	Einheiten	Therapie	€/mg
Ferrlecit	Fe-Gluconat-Sucrose	12,5	Amp. 3,2 ml (40 mg) Amp. 5 ml (62,5 mg)	62,5 mg in 30min iv	0,1396 0,1037
CosmoFer	Fe-Dextran	50	Amp. 2 ml (100 mg)	Testdosis, nach 60 min 200 mg langsam iv, Max. 20 mg/kg KG	0,1870
FerMed	Fe-Sucrose	20	Amp. 5 ml (100 mg)	Max. 200 mg/die	0,1623
Venofer	Fe-Saccharose	20	Amp. 5 ml (100 mg)	200 mg (2 Amp.) in 10 min iv	0,2157
Ferrologic	Fe-Saccharose	20	Amp. 5 ml (100 mg)	200 mg (2 Amp.) in 10 min iv	0,1383
Ferinject	Fe-Carboxy-maltose	50	Amp. 2 ml (100 mg) Amp. 10 ml (500 mg)	Bis 1000 mg (2 Amp.) in 15 min iv	0,3798 0,3798
MonoFer	Fe-Isomaltose	100	Amp. 1 ml (100 mg) 5 ml (500 mg) 10 ml (1000 mg)	bis 5 mg/kg in 15 min 6–10 mg/kg 30 min 11–20 mg/kg 60 min	0,3609 0,3448 0,3459

Akute Phase Reaktion im Eisenstoffwechsel

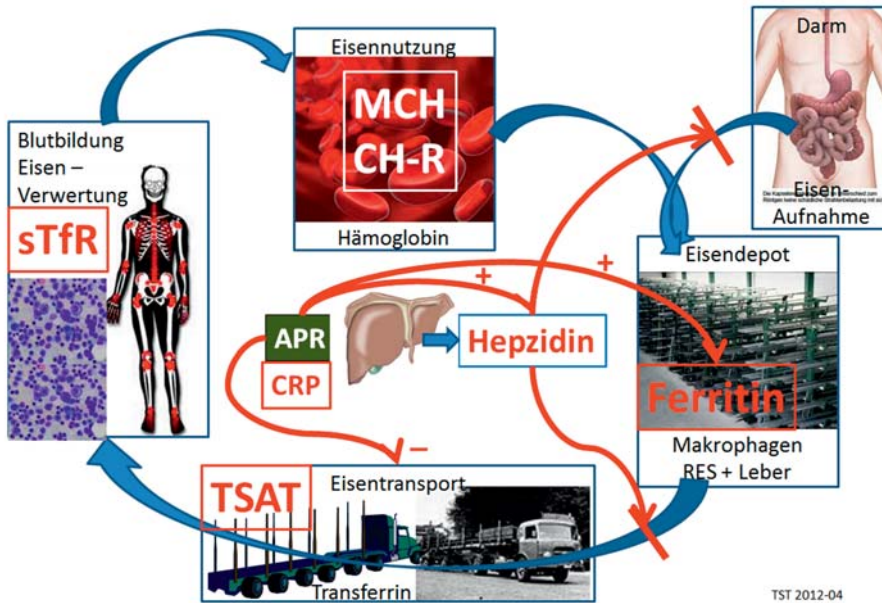


Abb. 1: Akute Phase Reaktion im Eisenstoffwechsel

1. Bei einer Entzündungsreaktion (C-reaktives Protein (CRP) erhöht), wird a) die basale Hepzidinproduktion der Leber erhöht, b) vermehrt Eisenspeicherprotein (Ferritin) und c) vermindert Transportprotein (Transferrin) produziert.
2. Hepzidin schließt Eisen in den Zellen der Darmwand und den Eisen-Speicherzellen ein.
3. Dadurch wird weniger Eisen im Plasma an Transferrin gebunden und transportiert, die Transferrin-Sättigung (TSAT) fällt.
4. Es gelangt weniger Eisen in die Erythrozytopoese, der Bedarf an Eisen steigt, wodurch der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) steigt.
5. Es wird weniger Eisen in die Zellen eingebaut, wodurch der Hämoglobingehalt in den Retikulozyten (CHR) und den Erythrozyten (MCH) fällt.

was auch als funktioneller Eisenmangel bezeichnet wird. Die Inzidenz des funktionellen Eisenmangels ist sehr hoch und liegt z. B. zwischen 30–50 % bei Krebspatienten oder 58 % der Anämien bei chron. Herzinsuffizienz NYHA IV.

Verbesserung der Lebensqualität durch Eisen-Therapie i.v.

Nachdem man über Jahrzehnte sehr zurückhaltend beim Einsatz von parenteralem Eisen war, vor allem wegen der relativ schlechten Verträglichkeit der Präparate, wurde intravenöses Eisen zunächst bei Dia-

lysepatienten vermehrt eingesetzt. Die guten Erfahrungen in der Nephrologie und die gleichzeitig nur moderate Wirksamkeit der Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) in der Onkologie führten zu mittlerweile sieben randomisierten Studien bei Krebspatienten mit Chemotherapie-assoziiert Anämie. In allen Studien zeigte sich ein Vorteil der kombinierten Therapie aus ESA und iv-Eisen: Es kam öfter und schneller zu einem höheren Hb-Anstieg, häufiger zu einer Verbesserung der Lebensqualität, und zu einer Verminderung der Transfusionsrate.

Mittlerweile liegen außerdem die Ergebnisse von vier weiteren Studien bei Tumorpatienten vor, in denen alleine mit iv-Eisen ein signifikanter Hb-Anstieg und eine reduzierte Transfusionsrate erreicht werden konnte. So konnte jüngst in einer Nicht-interventionellen Studie mit Ferric Carboxymaltose bei über 400 Krebspatienten eine sehr gute Verträglichkeit (nur 2,3 % Patienten mit meist geringen-moderaten Nebenwirkungen) und gute Effektivität (mittlerer Hb-Anstieg von 1,4 g/dl und Stabilisierung des Hb >11 g/dl nach fünf Wochen) gezeigt werden. Genauso erfolgreich und gut verträglich war die FCM-Therapie in zwei Studien bei anämischen Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

Fazit

Bei jeder Anämie sollte zunächst nach einem absoluten oder funktionellen Eisenmangel durch die Bestimmung von Ferritin, CRP, TSAT und ggf. sTfR und CHR gesucht werden. Wird eine Entzündungsreaktion festgestellt, sind orale Eisenpräparate nicht wirksam, weil sie nicht ausreichend resorbiert werden. Besonders hier, aber auch immer wenn Eisen rasch verfügbar sein soll, bieten sich die parenteralen Präparate an (Tab. 1), von denen besonders Fe-Saccharose, -Carboxymaltose (FCM) und -Isomaltose (FIM) eine exzellente Verträglichkeit haben. Bei FCM und FIM ist außerdem keine initiale Testdosis erforderlich und eine große Eisendosis kann als Kurzinfusion infundiert werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. H. Tilman Steinmetz
Sachsenring 69
50677 Köln
Steinmetz@oncokoln.de
www.Onkologie-Köln.de

ANKÜNDIGUNG

06.–09.04. 2013 in Wiesbaden

119. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

„Innere Medizin – vom Organ zum System“

www.dgim2013.de

KONGRESS-PRÄSIDENTIN

Prof. Dr. med. Elisabeth Märker-Hermann,
Wiesbaden

KONGRESS-SEKRETARIAT

HSK, Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH
Klinik für Innere Medizin IV
Ludwig Erhard-Straße 100, 65199 Wiesbaden
rita.hild@hsk-wiesbaden.de
gisela.stork@hsk-wiesbaden.de

KONGRESS-AGENTUR

M:con – mannheim-congress GmbH
Projektleitung Thilo Hübner
thilo.huebner@mcon-mannheim.de
www.mcon-mannheim.de

DEADLINES

Abstracts (nur elektronisch über www.dgim2013.de)	01.12. 2012
Abstracts für die Posterausstellung und den Young Investigator Award	01.12. 2012
Forschungspreise	
Theodor-Frerichs-Preis	15.10. 2012
Präventionspreis Innere Medizin	15.11. 2012
Paul-Martini-Preis	30.12. 2012
Paul-Schölmerich-Preis	28.02. 2013
Kongressanmeldung (ermäßigte Teilnahmegebühr)	15.02. 2013

Die Behandlung der akuten Gicht

Rieke Alten, Berlin



Dr. Rieke Alten

Es gibt wenige Richtlinien für die Behandlung der akuten Gicht. Nur in einzelnen randomisierten kontrollierten Studien wurden die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten für die akute Gicht untersucht. Das "European League Against Rheumatism" (EULAR) Standing Committee für Internationale Klinische Studien und Behandlungen (ESCSIT) hat Empfehlungen für das Management der Gicht veröffentlicht [1]. Diese Empfehlungen basieren auf einem Evidenz-basierten Delphi Konsens. Derzeit entwickelt das „American College of Rheumatology“ (ACR) praktische Empfehlungen zur Behandlung der akuten Gicht (Abb. 1 und 2).

Gicht-Manifestation

Am häufigsten manifestiert sich die Gicht als Monoarthritis an einem Gelenk der unteren Extremität; klassisch ist der Befall des ersten Metatarsophalangeal (MTP)-Gelenks (Podagra). In etwa der Hälfte der Fälle beginnt die Erkrankung in einem anderen Gelenk, zum Beispiel im Hand-, Hüft- oder Akromioklavikulargelenk. Nur selten sind Wirbelsäulengelenke betroffen. Auch Tendinitiden oder Bursitiden kommen vor. In 10 % der Fälle manifestiert sich die Gicht oligo- oder polyartikulär.

Die Erkrankung verläuft typischerweise episodisch: Gichtschübe werden abgelöst von asymptomatischen Phasen unterschiedlicher Dauer.

Nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAIDs)

Nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen („non-steroidal antiinflammatory drugs“, NSAIDs) werden als praktische und weithin akzeptierte Option angesehen. Als besonders wirksam gilt Indometacin, das allerdings zahlreiche unerwünschte Wirkungen aufweist. In einer Studie erwies sich Etoricoxib in einer Dosierung von 120 mg/Tag als genau so wirksam wie Indometacin in einer Dosierung von 50 mg dreimal täglich.

Eingeschränkt wird die Verwendbarkeit der NSAIDs durch ihre unerwünschten Wirkungen gastrointestinaler, kardiovaskulärer und renaler Art. Gichtanfälle betreffen häufig ältere Patienten, bei denen NSAIDs kontraindiziert sein können.

Es gibt keine randomisierten klinischen Studien, in denen Colchizin mit NSAIDs verglichen wird. NSAIDs sind das Pharmakon der Wahl bei Patienten mit Gicht ohne

Komorbiditäten.

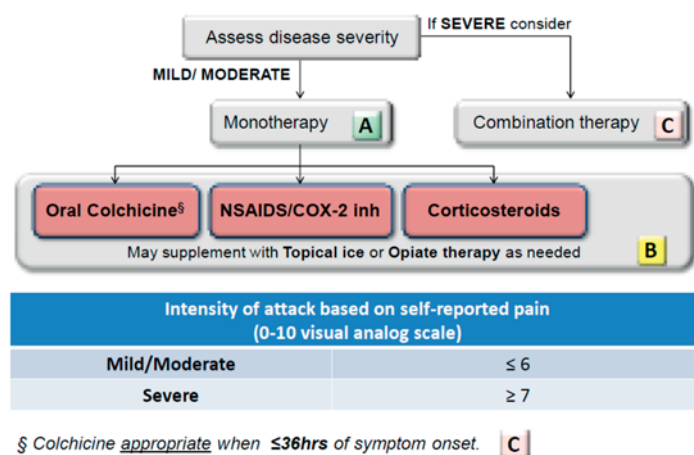
Der entscheidende Erfolgsfaktor einer Therapie ist nicht, welches NSAID ausgewählt wird, sondern wie rasch eine Therapie begonnen wird, die richtige Dosierung bei Symptombeginn oder Diagnosestellung und die Fortführung über eine ausreichend lange Zeit (z. B. mindestens einige Tage nach völliger Rückbildung der akuten Attacke). NSAIDs (nicht selektive oder selektive COX-2 Inhibitoren) müssen für mindestens 5–10 Tage eingenommen werden. Die meisten NSAIDs zeigen in klinischen Studien gegenüber Indometacin eine vergleichbare Effektivität, ebenso wie einige selektive COX-2 Inhibitoren (z. B. Etoricoxib und Celecoxib in höherer Dosis). Derzeit ist in klinischer Prüfung der Vergleich von Celecoxib 800 mg pro Tag gegen Indometacin (50 mg dreimal pro Tag) für acht Tage.

Glukokortikoide

Systemisch wurden Glukokortikoide in der Regel als Kurzzeittherapie (30–40 mg Prednison für zwei bis vier Tage, gefolgt von raschem Ausschleichen) gegeben. Kürzlich publizierte Untersuchungen haben die Wirksamkeit einer fünftägigen Behandlung mit einer täglichen Gabe von 30 mg Prednison aufgezeigt. Auch intraartikuläre Glukokortikoid-Injektionen sind eine effektive und sichere Option. Vor einer intraartikulären Gabe ist jedoch eine Infektion des Gelenks sicher auszuschließen (z. B. Triamcinolon im 40–80 mg; gegebenenfalls Wiederholung).

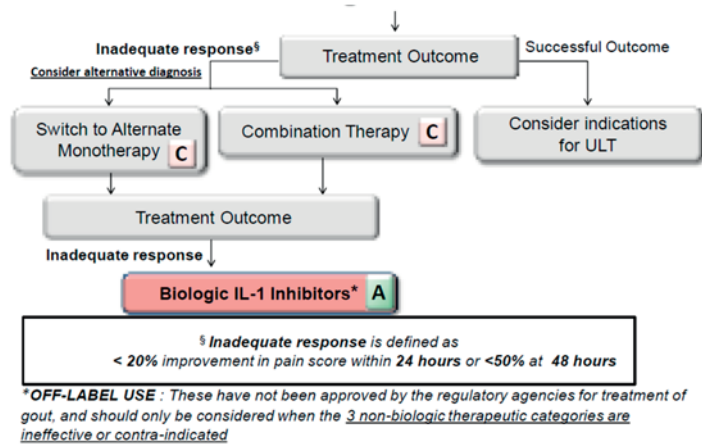
Colchizin

Bis vor kurzem gab es noch keine FDA (Food and Drug Administration)-Empfehlungen zur Dosierung von Colchizin. Der AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation)- Studie zufolge ist bei einem akuten Gichtschub niedrig dosiertes Colchizin (1,2 mg; eine Stunde später 0,6 mg, Gesamtdosis 1,8 mg) genau so wirksam wie Colchizin in höheren Dosen bei besserer Verträglichkeit. In Europa wird bei einem Gichtschub Colchizin in einer Dosierung von 0,5 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen,



Terkeltaub, R personal communication ACR 2011

Abb. 1: ACR Task Force: Management der akuten Gicht-Attacke.



Terkeltaub, R personal communication ACR 2011

Abb. 2: ACR Task Force: Management der refraktären, akuten Gicht-Attacke.

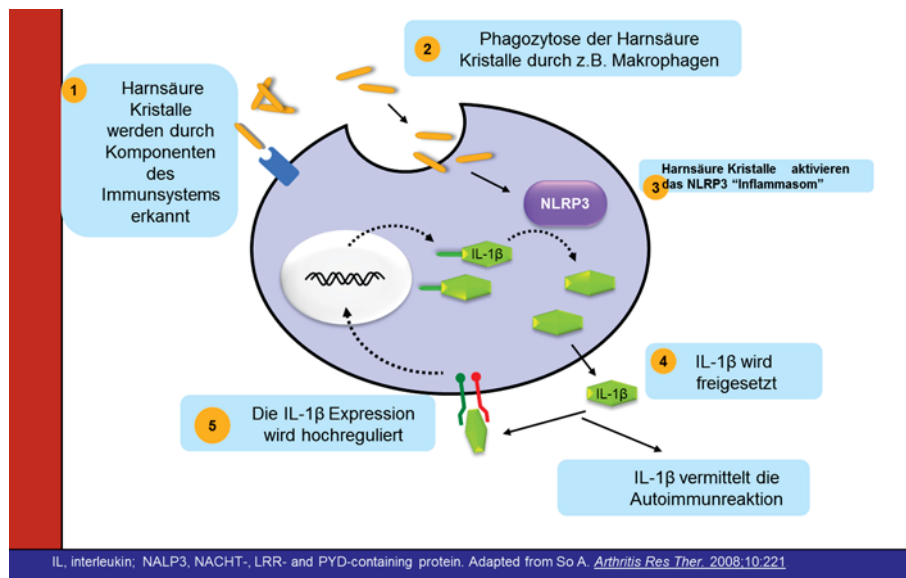


Abb. 3: Die Ablagerung von MSU Kristallen in den Gelenken triggert die IL-1 β Sekretion und den Auto-inflammatorischen Prozess.

bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion 0,5 mg einmal täglich. Nach der Loading Dose wird eine prophylaktische Gabe empfohlen.

Colchizin: Prophylaxe von Schüben

Die empfohlene Colchizin-Dosis zur Prophylaxe liegt bei 0,5–1,5 mg/Tag. Die optimale Dauer der medikamentösen Prophylaxe ist noch nicht gesichert, doch laut Empfehlung der EULAR (The European League Against Rheumatism) sollte sie über mindestens sechs Monate fortgeführt werden. Für Patienten, die Colchizin nicht vertragen, kann ein Alle-zwei-Tage-Einnahmeschema eine Alternative darstellen, ebenso eine Behandlung mit einem NSAID (Naproxen 250–500 mg/Tag oder Indometacin 50 mg/Tag).

Senkung der Serumharnsäure

Ziel der harnsäuresenkenden Therapie („urate-lowering therapy“, ULT) ist es, die Belastung mit Harnsäurekristallen und damit das Auftreten von Gichtanfällen zu verringern. Zum Zielwert der Serumkonzentration von Harnsäure gibt es unterschiedliche Ansichten, in der Regel wird ein Wert von <360 μ mol/l (<6 mg/dl) empfohlen. Eine harnsäuresenkende Therapie ist indiziert bei zwei oder mehr Gichtschüben im Jahr. Um Gichtschübe zu Beginn der harnsäuresenkenden Behandlung zu vermeiden, sollte zeitgleich auch eine Prophylaxe eingeleitet werden.

Richtlinien zur Harnsäuresenkung (British Society of Rheumatology)

1. Zielwert < 5 mg/dl
2. Bei mehr als zwei Anfällen pro Jahr

3. Bei Tophi, Uratsteinen, Niereninsuffizienz
4. Erst 1–2 Wochen nach dem Anfall
5. Allopurinol Mittel der 1. Wahl (langsam steigern)
6. Urikosurika (Mittel der 2. Wahl)
7. Colchizin 2 x 0,5 mg für sechs Monate
8. 100 mg ASS problemlos, keine analgetischen Dosen

Xanthinoxidaseinhibitoren

Allopurinol ist die am weitesten verbreitete Substanz. Begonnen werden sollte eine Allopurinol-Therapie mit einer niedrigen Dosis (z. B. 100 mg/Tag). Alle zwei bis vier Wochen sollte sie um 100 mg erhöht werden, um den Zielwert für die Serumharnsäurekonzentration zu erreichen. Die Standarddosis liegt bei 300 mg/Tag, ggf. kann sie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöht werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Dosis-Anpassung vorgenommen werden. Die wichtigste unerwünschte Wirkung besteht in allergischen Reaktionen. Eine schwere Hypersensibilitätsreaktion, auch bezeichnet als DRESS („drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“)-Syndrom, kann tödlich verlaufen, ist aber selten. Ein häufigeres Problem ist neben der Verträglichkeit auch das fehlende Ansprechen auf Allopurinol.

Febuxostat

Febuxostat ist ein nichtpurinischer Inhibitor der Xanthinoxidase. Es ist kürzlich von der FDA und in einigen europäischen Ländern zur Behandlung von Gichtpatienten mit Hyperurikämie zugelassen worden (tägliche Dosis 40–80 mg). Klinischen Studien zufolge ist die Wirkung von 40 mg vergleichbar mit der von 200 oder 300 mg Allopurinol/Tag. Febuxostat in einer Dosierung von 80 mg/Tag ist effektiver als 300 mg Allopurinol/Tag bei der Harnsäuresenkung auf weniger als 6 mg/dl. Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz kann es ohne Dosisanpassung gegeben werden.

Potenzielle Therapiealternative: IL-1-Inhibition

Die Phagozytose von Mono Natrium Urat (MSU)-Kristallen führt zur Inflammasom-Aktivierung und Freisetzung von IL- β . Nach der Entdeckung des Inflammasoms und angesichts neuer Erkenntnisse zur Rolle von IL-1 β wurde die Wirksamkeit einer IL-1-Inhibition überprüft. In Studien untersucht wurden bisher drei Inhibitoren:

- Anakinra (Rezeptorantagonist IL-1Ra)
- Rilonacept (IL-1-Trap)
- Canakinumab (monoklonale Anti-IL-1 β -Antikörper)

FORTSETZUNG AUF SEITE 14

Mehrdimensionales Konzept nach ätiologischer Abklärung Therapie von Schlafstörungen im Alter

Andrea Bosse-Henck, Leipzig



Dr. Andrea Bosse-Henck

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Beschwerden in der Praxis. In epidemiologischen Studien wird eine Prävalenz von Insomnie bei älteren Menschen zwischen 30 und 60 % berichtet. Schlafstörungen im Alter werden in der klinischen Praxis meist nur ungenügend diagnostiziert, gleichzeitig aber zu schnell und zu lange mit teilweise ungeeigneten Hypnotika therapiert.

Grundsätzlich sollte bei der Therapie von Schlafstörungen ein mehrdimensionales Therapiekonzept zur Anwendung kommen, welches an die individuellen psychosomatischen und sozialen Gegebenheiten des Patienten angepasst werden muss. Dabei werden Elemente der Verhaltenstherapie mit der medizinischen Therapie aller vorhandenen Erkrankungen und der Pharmakotherapie der spezifischen Schlafstörung kombiniert. Es stellt sich zuerst die Frage, ob es durch internistische Symptome wie z. B. Nykturie oder Schmerz zu Schlafstörungen kommt, die sich durch eine Optimierung der internistischen Therapie beseitigen lassen oder ob es sich bei der Insomnie um eine echte Zweiterkrankung handelt. Gleichfalls muss bedacht werden, ob die verordneten Medikamente Interaktionen mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus haben und evtl. abgesetzt oder Dosis-adaptiert werden können. Das Vorhandensein von psychischen Komorbiditäten wie Depression, Angst, Sucht (Alkohol, Tabletten), aber auch Schmerz und Demenz müssen sorgfältig abgeklärt werden. Schlafgestörte nehmen häufig über Jahrzehnte Benzodiazepine oder andere Schlafmittel ein, ohne dass dies den behandelnden Ärzten immer bekannt ist. Hier besteht dann z. B. eine low-dose-Benzodiazepin-Abhängigkeit, die keinesfalls abrupt beendet werden darf, da schwere Entzugssymptome folgen.

Ganz wichtig: ausführliches Gespräch mit dem Patienten führen

Oft genügt schon eine Aufklärung über die physiologischen Veränderungen des Schlafes im Alter. Ein zentrales Anliegen ist weiterhin die Erhaltung und Wiederherstellung eines regelmäßigen Tag-Nacht-Rhythmus. Nur nach einer ausführlichen Exploration lässt sich abschätzen, ob es sich bei der Insomnie um ein reines Tagesstrukturproblem, einen Mangel an körperlicher Akti-

vität, Monotonie durch fehlende psychoemotionale Höhepunkte, krankheitsbedingte hirnorganische Veränderungen oder um eine Kombination aus allen diesen Faktoren handelt. Je nach Akzentuierung des Einzelfalles können dann die in Abb.1 dargestellten nichtmedikamentösen Maßnahmen eingesetzt werden. Eine Lichtapplikation von

hellem weißen Licht oder Spaziergänge am Nachmittag sollen als Zeitgeber auf die innere Uhr wirken und das frühabendliche Auftreten von Verwirrtheit oder zu zeitiges Zubettgehen vermindern.

Um ein möglichst realistisches Bild des gestörten Schlafes und seiner Variabilität zu bekommen, sollte vor und auch während jeder therapeutischen Intervention über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen ein Schlaftagebuch geführt werden. Das Vorhandensein von primären Schlafstörungen (Restless legs, Schlaf-Apnoe) muss sorgfältig diagnostiziert werden und

Tab. 1: Medikamente zur Insomnietherapie und ihre wichtigsten Nebenwirkungen.

Arzneistoff	Abenddosierung in mg	Besonderheiten /relevante NW
Imidazopyridine		
Zolpidem	10	Atemdepression, Tagesüberhang, Rebound sowie Abhängigkeitspotential im Vergleich mit Benzodiazepinen deutlich schwächer
Cyclopyrralone		
Zopiclon	7,5	
Benzodiazepinhypnotika		
Kurz wirksam		
Triazolam	0,125–0,25	Atemdepression, Tagesüberhang, Rebound, Gefahr der Abhängigkeit;
Brotizolam	0,125–0,25	Muskelrelaxation (Sturzgefahr),
Mittellang wirksam		
Temazepam	10–40	anxiolytisch, antikonvulsiv
Lormetazepam	1–2	auch paradoxe Wirkungen bei älteren Menschen
Sedierende Antidepressiva		Cave : Medikamenteninteraktionen
Mirtazapin	7,5–15	Gesteigerter Appetit; BB-Veränderung
Trazodon	25–50	Akkommodationsstörung; Priapismus
Mianserin	5–20	Gelenkschmerzen; BB-Veränderung
Trizyklische Antidepressiva		
Trimipramin	5–50	Cave: Glaukom, Medikamenteninteraktionen, nicht bei Altersinsomnie
Doxepin	5–50	Orthostat. Dysregulation; BB-Veränderung
Amitriptylin	5–50	Gewichtszunahme; anticholinerge NW
Neuroleptika		
Melperon	25–75	Erregungsleitungsstörungen ;Miktionsstörungen
Pipamperon	20–60	Anticholinerge NW ; BB-Veränderungen
Chlorprothixen	10–50	Extrapyramidalmotorische NW
Laevomepromazin	10–50	Leberfunktionsstörungen ; Gewichtszunahme
Antihistaminika		
Diphenhydramin	50–100	Orthostat. Dysregulation; Herzrhythmusstörungen
Doxylamin	25–50	Oft Wirkverlust nach > 1 Woche Gebrauch
		Ältere Menschen: Risiko für Entwicklung eines Deliers

Abb. 1: Nichtmedikamentöse Therapie der Altersinsomnie.

- Information und Aufklärung über Veränderungen des Schlafes im Alter
- Information über Schlafdauer + Tagesschlaf
- Schlafhygiene
- Akzentuierung des Tag-Nacht-Rhythmus (strukturierter Tagesablauf, körperliche Aktivität, kein längerer Tagschlaf, Bettzeit nicht zu früh)
- Helles Licht zwischen 19 und 21 Uhr
- Verhaltensorientierte Maßnahmen (Stimuluskontrolle, Schlafrestriktion, Autogenes Training)

Abb. 2: Insomnietherapie nach Komorbidität.

- | | |
|----------------------------------|--|
| • Insomnie + Multimorbidität | • Z-Substanzen |
| • Insomnie + Angst | • Sedierende Antidepressiva (Benzodiazepine) |
| • Insomnie + Depression | • Sedierende Antidepressiva / Z-Substanzen |
| • Insomnie + chron. Psychose | • Neuroleptika |
| • Insomnie + Schmerz | • Gabapentin / Pregabalin |
| • Insomnie bei Demenz:
leicht | • Z-Substanzen |
| schwer | • atyp. Neuroleptika |

eine Behandlung der schlafstörenden Grunderkrankung nach den üblichen Standards erfolgen.

Medikamentöse Langzeittherapie ist nicht durch Studien abgesichert

Für eine Pharmakotherapie stehen verschiedene Medikamentengruppen zur Auswahl, deren Dosierung und relevante Nebenwirkungen in Tab. 1 dargestellt sind. Die Auswahl der Medikamente und ihre Dosierungen entsprechen der Leitlinie S3 Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen. Generell gibt es keine Empfehlungen für eine Therapie über vier Wochen Dauer, da hier für alle Medikamente noch weitere Langzeitstudien erforderlich sind.

In der Praxis kann es sinnvoll sein, sich bei der Auswahl des Medikamentes von der vorhandenen Komorbidität leiten zu lassen

(Abb. 2). So sind Benzodiazepinrezeptoragonisten, die sogenannten Z-Substanzen, Mittel der ersten Wahl. Ihre Anwendung ist auch bei Multimorbidität möglich, da sie weniger Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten haben als z. B. Neuroleptika und Antidepressiva. Eine Intervalltherapie (mit dem Patienten vereinbaren, an welchen 2–3 Wochentagen das Medikament eingenommen wird) soll bei Notwendigkeit einer Langzeitverordnung helfen, die Gefahr einer Abhängigkeit zu vermindern.

Bei den niedrigpotenten Neuroleptika besteht fast kein Missbrauchspotenzial, so dass sie eine Alternative bei Abhängigkeits-erkrankungen darstellen. Insomnien bei floriden Psychosen sprechen oft sehr gut auf Neuroleptika an, ebenso werden oft Patienten mit Verhaltensstörungen bei einer

Demenz erfolgreich behandelt. Bei älteren Demenzpatienten wurde jedoch durch die Einnahme eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate festgestellt, so dass die Verschreibung unter besonderer ärztlicher Kontrolle erfolgen muss. Im Vergleich mit den Antidepressiva bestehen weniger anticholinerge und kardiovaskuläre Nebenwirkungen. In beiden Medikamentengruppen sollte die Dosis für jeden Patienten individuell titriert werden, und es müssen regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Leberwerten, Blutdruck und EKG erfolgen. Antidepressiva kommen bevorzugt bei sekundären Schlafstörungen im Rahmen einer Depression sowie bei Insomnie mit ängstlich-depressiver Begleitsymptomatik zum Einsatz. Sie sind auch bei Notwendigkeit einer Langzeittherapie und bei Substanzabhängigkeit indiziert. Der Einsatz bei multimorbiden älteren Patienten ist aufgrund ihrer zahlreichen Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen sehr eingeschränkt. Trizyklische Antidepressiva sollten wegen ihrer starken anticholinergen Nebenwirkungen bei Altersinsomnie nicht mehr eingesetzt werden. Schlaffördernde Effekte konnten auch für die GABA-A-agonistisch wirksamen Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin nachgewiesen werden. Aufgrund ihrer analgetischen Wirksamkeit können sie deshalb bei älteren Menschen mit Schlafstörungen bei chronischem Schmerz eingesetzt werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Andrea Bosse-Henck
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Abteilung Pneumologie/Schlaflabor
Liebigstraße 20
04103 Leipzig
bosa@medizin.uni-leipzig.de

FORTSETZUNG VON SEITE 12

Die Behandlung der akuten Gicht

Alle Inhibitoren haben sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen, entweder zur Akutbehandlung oder zur Prävention. Bisher ist allerdings kein IL-1-Inhibitor von Zulassungsbehörden zur Behandlung von Gichtpatienten zugelassen.

Zusammenfassung

Colchizin oral und/oder NSAIDs sind Mittel der ersten Wahl für die systemische Behandlung der akuten Gicht. Bei fehlenden Kontraindikationen sind NSAIDs eine gute Option. Niedrige Dosen von Colchizin können für einige Patienten mit akuter Gicht ausrei-

chend sein, hohe Dosen führen häufig zu Nebenwirkungen. Intraartikuläre Injektion von Steroiden stellen eine effektive und sichere Behandlungsoption für akute Attacken dar. Die Interleukin-1-Wirksamkeit konnte in klinischen Studien gezeigt werden. Derzeit entwickelt das "American College of Rheumatology" (ACR) praktische Empfehlungen zur Behandlung der akuten Gicht.

LITERATUR

- 1 Zhang W. et al: EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II, management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006; 65:1312-1324.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Rieke Alten
Abteilung Innere Medizin II
Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie,
Physikalische Therapie und Sportmedizin
Klinisch osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO)
Schlosspark-Klinik
Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité –
Universitätsmedizin Berlin
Heubnerweg 2
14059 Berlin
rieko.alten@schlosspark-klinik.de

Neue Therapiemöglichkeiten – verändertes Management Hepatitis C

Christoph Sarrazin, Frankfurt am Main



Prof. Dr. Christoph Sarrazin

Die Hepatitis C-Virusinfektion ist weiterhin eine der Hauptursachen für eine chronische Lebererkrankung, die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines Leberzellkarzinoms in der westlichen Welt. Von den ca. 500.000 Patienten mit chronischer Hepatitis in Deutschland sind allerdings nur ca. 40 % diagnostiziert, so dass bei der Mehrzahl der Patienten die Erkrankung nicht bekannt ist und ein weiteres langsames Fortschreiten droht. Aufgrund eines Infektionszeitpunktes in den 70er und 80er Jahren bei der Mehrzahl der Patienten und daraus resultierenden Verläufen von 30-40 Jahren, werden immer häufiger mit der Erstdiagnose bereits eine Leberzirrhose oder ein Leberzellkarzinom diagnostiziert. Um die Spätfolgen der Hepatitis C zu verhindern ist es daher dringend notwendig, jetzt die Patienten mit HCV-Infektion zu identifizieren und einer Therapie zu zuführen.

Die Therapie der Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion hat sich in den letzten 20 Jahren seit Entdeckung des Virus ganz wesentlich verbessert. Die Behandlung basiert auf der Gabe der von pegyliertem Interferon alfa, das alleine lediglich bei ca. 20 % der Patienten eine Eradikation des Virus bewirkt, aber in der Kombination mit Ribavirin eine Heilung bei ca. 50 % erreichen kann.

Neue Therapieoptionen

Kürzlich wurden zwei erste direkt antiviral wirksame Medikamente (NS3 Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir) für die Behandlung von HCV-Genotyp 1-Patienten in Kombination mit der dualen Standardtherapie zugelassen. Durch eine Kombination der beiden alten Substanzen, PEG-Interferon und Ribavirin mit Boceprevir bzw. Telaprevir (sogenannte Triple-Therapie) kommt es zu einer wesentlichen Steigerung der Heilungsraten sowohl bei der Ersttherapie als auch bei Patienten, die bereits vortherapiert sind aber nicht angesprochen haben (Abb. 1). Für Patienten mit anderen HCV-Genotypen stellt weiterhin die duale Gabe von PEG-Interferon und Ribavirin die Standardtherapie dar. Eine wesentliche Verbesserung durch die Triple-Therapie für die HCV-Genotyp 1-Patienten wird durch die Verkürzung der Therapiedauer auf 24–28 Wochen bei der Ersttherapie bei 50–65 % der Patienten erreicht. Eine solche Therapieverkürzung war mit der alten Kombinationstherapie lediglich bei ca. 15 % der Patienten möglich.

Verändertes Management mit Boceprevir und Telaprevir

Für das Management der Behandlung mit den neuen NS3 Protease-Inhibitoren sind zahlreiche virologische Verlaufskontrollen unter Therapie und die Beachtung von neu etablierten Regeln zur Festlegung der Therapiedauer bzw. zum Abbruch der Behandlung notwendig.

Das Behandlungsschema für die Triple-Therapie mit Boceprevir sieht eine Vortherapie ("lead-in") mit PEG-Interferon und Ribavirin für vier Wochen vor, die zur Beurteilung der Therapieerträglichkeit, eines möglichen raschen virologischen Ansprechens bereits unter der dualen Kombinationstherapie und zur Einschätzung der Heilungschancen bei

Patienten mit negativen Prädiktoren für das virologische Ansprechen genutzt werden kann. Dagegen wird beim Telaprevir direkt mit der Triple-Therapie begonnen und nach zwölf Wochen wird die Gabe des Telaprevir unter Fortführung von PEG-Interferon und Ribavirin wieder beendet. Daraus folgen unterschiedliche Behandlungsschemata mit unterschiedlichen Stoppregeln und Behandlungsdauern für Boceprevir und Telaprevir. Durch den zusätzlichen Einsatz der Protease-Inhibitoren bei Hepatitis C-Virusinfektion kommt es zu weiteren Veränderungen: Erstens muss erstmals bei der Therapie der Hepatitis C mit der Entwicklung von Resistenzen im Bereich der HCV NS3 Protease mit anschließendem Versagen der Boceprevir- bzw. Telaprevir-Therapie und virologischem Durchbruch gerechnet werden. Hier sind engmaschige Verlaufskontrolle zum rechtzeitigen Erkennen eines Virusdurchbruchs und im Verlauf Untersuchungen zur möglichen Persistenz von Resistenzen notwendig. Zweitens kommt es zu zusätzlichen für die Protease-Inhibitoren spezifischen Nebenwirkungen, die ein entsprechendes Management erfordern, aber auch in Einzelfällen mit der Notwendigkeit eines vorzeitigen Therapieabbruchs (ca. 4 %) assoziiert

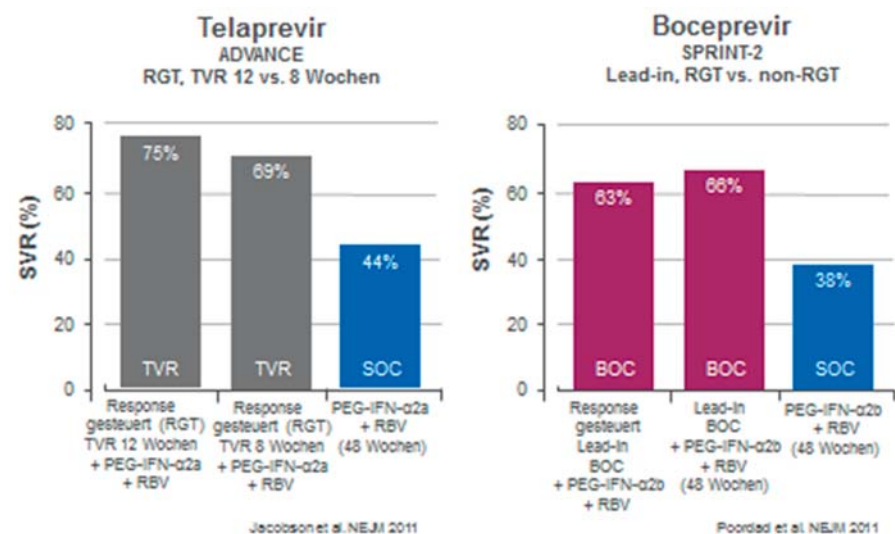


Abb. 1: Ersttherapie der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion. TVR: Telaprevir, RGT: response-gesteuerte Therapie, PEG-IFN: PEG-Interferon, RBV: Ribavirin, SOC: standard of care (PEG-Interferon und Ribavirin)

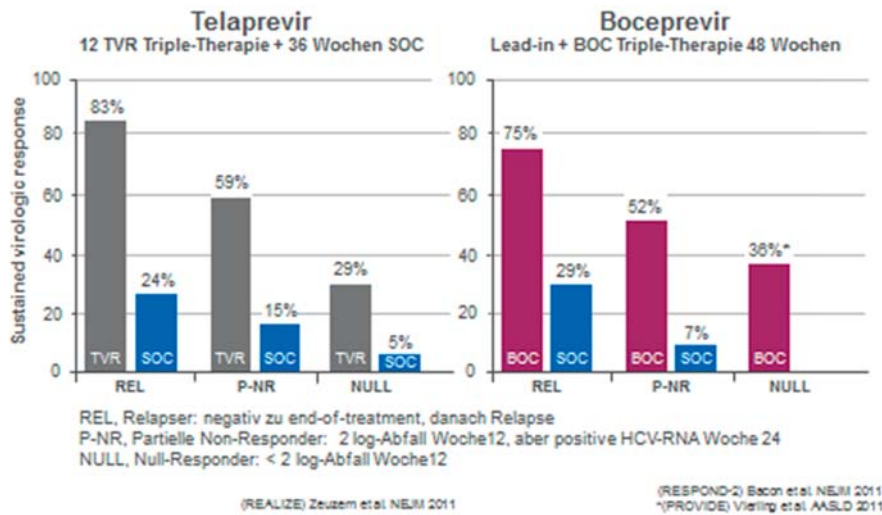


Abb. 2: Retherapie der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion.

sein können. Drittens schließlich sind erstmalig Medikamenteninteraktionen zu beachten, die durch eine Interaktion beider Protease-Inhibitoren mit dem Cytochrom P450-Abbaueweg in der Leber verursacht werden und zu erheblichen Veränderungen der Halbwertszeit der Protease-Inhibitoren selber oder der zusätzlich eingesetzten Medikamente führen können.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Christoph Sarrazin
 Klinikum der J. W. Goethe-Universität
 Medizinische Klinik I
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt am Main
 sarrazin@em.uni-frankfurt.de

MEDNEWS

Neuer medikamentöser Ansatz: Synthesehemmung von Apo-B bei schwerer familiärer Hypercholesterinämie

Hohe LDL-Cholesterinwerte erhöhen das kardiovaskuläre und damit das Mortalitätsrisiko der Betroffenen erheblich. Ist die Ursache eine genetisch bedingte familiäre Hypercholesterinämie (FH) können Atherosklerose und damit einhergehende kardiovaskuläre Ereignisse bereits in früher Kindheit einsetzen [1]. Bei diesen Patienten stößt jedoch die übliche Pharmakotherapie an ihre Grenzen. Ein innovativer medikamentöser Ansatz, für den noch in diesem Jahr die Zulassung in Deutschland erwartet wird, ist das Anti-Sense-Oligonukleotid Mipomersen, das extreme LDL-Cholesterinwerte effektiv reduzieren kann.

Familiäre Hypercholesterinämie ist eine der häufigsten monogenetischen Erkrankungen [2]. Infolge des stark erhöhten LDL-Spiegels aufgrund von Mutationen im LDL-Rezeptorgen und in den Genen APOB und PCSK9 – bei homozygoten FH-Patienten können die Cholesterinwerte mehr als 1000 mg/dl erreichen – ist das kardiovaskuläre Risiko von FH-Patienten um das 4–5-fache erhöht, erläuterte Professor Dr. med. Sabine Westphal von der Lipid-Ambulanz der Universität Magdeburg. Da die Arteriosklerose jedoch jahrzehntelang „stumm“ fortschreiten kann, werde die FH häufig gar nicht, nur zufällig oder sehr spät diagnostiziert. Die Folge sind frühe Herzinfarkte oder sogar plötzlicher Herztod in jungen Jahren. Ohne Therapie haben diese schwer betroffenen Patienten kaum eine Chance, das zweite Lebensjahrzehnt zu überleben, so Frau Prof. Westphal zur Prognose der Erkrankung.

Cholesterinreduktion ist keine LDL-Kosmetik

Nur eine frühe Diagnose und eine lebenslange effektive LDL-Cholesterinreduktion können vor kardiovaskulären Ereignissen schützen. Der Hausarzt sollte hellhörig werden bei einem LDL-Cholesterinspiegel von mehr als 220 mg/dl, einer positiven Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse oder ähnlich erhöhten LDL-Werten bei einem Elternteil oder Geschwistern [3].

Und: Statt „Zahlenakrobatik“ mit Risikofaktoren-Scores zu betreiben, die das Risiko der FH-Patienten drastisch unterschätzen, hat es sich bewährt, den Patienten bereits bestehende atherosklerotische Veränderungen mithilfe einer Karotis-Sonografie plastisch vor Augen zu führen, um die Relevanz des Risikos zu verdeutlichen und die Akzeptanz einer adäquaten Therapie zu erhöhen, empfiehlt Professor Dr. Herbert Schuster vom INFOGEN

Institut für Gesundheitsforschung und Gesundheitsmanagement Berlin.

Neuer molekularer Ansatz zur LDL-Reduktion

Selbst maximal dosierte Statine oder Kombinationstherapien mit anderen Lipidsenkern, Nikotinsäure oder Gallensäure-Komplex-Bildnern führen bei FH-Patienten oft nicht zum Erfolg. Die Ultima Ratio ist die sehr aufwändige invasive Apherese-Therapie. Dieses Dilemma unterstreicht den Bedarf nach Alternativen für die medikamentöse Therapie. Da die strukturelle Basis für alle atherogenen Lipoproteine, die Cholesterin im Blut transportieren, Apolipoprotein B (Apo-B) ist, verspricht die Hemmung des in den Leberparenchymzellen synthetisierten Apo-B einen völlig neuartigen Ansatz zur LDL-Reduktion.

Der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Apo-B-Synthesehemmer ist Mipomersen. Es handelt sich dabei um ein Anti-Sense-Oligonukleotid, das die Messenger-RNA für Apo-B blockiert. Da weniger Apo-B synthetisiert wird, sinkt analog die Konzentration aller atherogenen Lipoproteine im Blut. „Das LDL-Cholesterin kann also durch die Hemmung der Apo-B-Synthese signifikant gesenkt werden“, demonstrierte Professor Dr. Ioanna

Gouni-Berthold, Zentrum für Endokrinologie, Diabetologie und Präventivmedizin der Universität Köln. In klinischen Studien stellte Mipomersen seine starke lipidsenkende Wirkung bereits überzeugend unter Beweis. In allen randomisierten plazebokontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien erreichte es den primären Wirksamkeitsendpunkt. In den Zulassungs-relevanten Studien wurde bei homozygoten FH-Patienten das LDL-Cholesterin um 25 %, bei FH-Patienten mit einer schweren heterozygoten Ausprägung gar um zusätzliche 36 % [4,5] gesenkt.

Die Europäische Zulassung von Mipomersen zur Behandlung der homozygoten und schweren heterozygoten FH ist beantragt und wird für Ende dieses Jahres erwartet.

- 1 Burnett J, et al. Medical Journal of Australia 2005;182(11):552–553
- 2 Liyanage KE et al. Critical Review in Clinical Laboratory Sciences 2011; 48(1): 1–8
- 3 www.lipid-iga.de
- 4 Raal FJ et al. Lancet 2010; 375:998–1008
- 5 Tardif JC, Studien-Präsentation ACC 2011

Quelle: Genzyme Pressekonferenz „Eine Familienangelegenheit: Wenn Lipide aus dem Ruder laufen“, 08. 12. 2011 in Leipzig anlässlich des XVII Lipid Meetings

Auch in Deutschland sind ein neues Berufsbild und veränderte Strukturen erforderlich

Stationäre Infektiologie – ein Update

Bernd Salzberger, Regensburg

Die Infektionsmedizin ist durch eine wechselvolle Geschichte geprägt. Wurden Mitte des vergangenen Jahrhunderts in Deutschland sowohl die lange klinische wie wissenschaftliche Tradition in der Infektionsmedizin fast aufgegeben, wuchs mit dem Auftauchen von bisher unbekanntem Erregern und Syndromen die Einsicht, dass die Infektionskrankheiten nicht besiegt und vielleicht auch gar nicht besiegt sind. Die aktuelle Bedeutung der modernen Infektionsmedizin zeigt sich auch in ihrem Anteil an der medizinischen Forschung: Die Infektiologie ist in der konservativen Medizin eines der wichtigsten Forschungsfelder mit einem hohen Anteil an hervorragend publizierten Beiträgen [1].

Aufstieg und Fall der Infektionsmedizin

Die klinische Infektiologie war bis zum 20. Jahrhundert eine der wichtigsten Disziplinen der Medizin. Die Pocken- und Pestepidemien des Mittelalters haben die stationäre Medizin, wie wir sie heute kennen, erst begründet, obwohl die damaligen Versorgungseinrichtungen nur der palliativen Therapie und der Quarantäne dienten. Infektionskrankheiten waren bis zum Ende des 19. Jahrhunderts die wichtigsten und häufigsten Ursachen für Krankheit und Tod. Sie wurden fast überall in speziell ausgerichteten Isolierstationen behandelt.

Durch die Entdeckung von Mikroorganismen als Krankheitserregern, Einführung von Impfungen und die Schaffung besserer Lebensverhältnisse wurden schon bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts dramatische Verbesserungen der Lebenserwartung durch die Reduktion von Infektionen erzielt. Die Fortschritte auf dem Gebiet der Pharmakotherapie von Infektionen brachten die ersten Erfolge in der Behandlung der Tuberkulose. Die frühe Zeit der Tuberkulosetherapie war auch gekennzeichnet durch einen lebendigen internationalen Austausch mit jährlichen globalen Konferenzen zur Tuberkulose – ähnlich wie heute in der Behandlung der HIV-Infektion.

Diese Erfolge haben die Medizin nachhaltig verändert. Isolierstationen sind heute nur noch an wenigen Orten vorhanden. Sie dienen heute im Wesentlichen zur Behandlung hoch kontagiöser importierter Infektionen und der Tuberkulose. Die Fortschritte in der Therapie bakterieller Infektionen führten in den 60er Jahren sogar dazu, dass die Infektionskrankheiten als nahezu besiegt oder bald besiegt galten. Sowohl die lange

klinische wie auch die wissenschaftliche Tradition in der Infektionsmedizin wurden in Deutschland fast aufgegeben, die klinische Medizin konzentrierte sich auf Kardiologie, Gastroenterologie und andere organspezifische Disziplinen. Damit rückte auch die Therapie der Infektionen in die organspezifischen Disziplinen und der Infektionsspezialist verschwand nahezu.

Renaissance der Infektiologie im 20. Jahrhundert

Mit dem Einsatz von Antibiotika traten jedoch zunehmend Resistenzen gegen diese auf. In den ersten Jahren konnten diese Entwicklungen durch Neuentwicklungen von Antibiotika aufgefangen werden, mittlerweile wächst die Einsicht, dass dieser Wettlauf so nicht gewonnen werden kann. Dass die Infektionskrankheiten nicht besiegt und vielleicht auch nicht besiegt sind, wurde spätestens durch das Auftauchen von bisher



Prof. Dr. Bernd Salzberger

unbekannten Erregern und Syndromen wie HIV, Hepatitis C, SARS und vielen andern klar. Dazu kam, dass moderne medizinische Maßnahmen auch viele Patienten empfänglicher gegen Infektionen machen, z. B. durch große operative Eingriffe, aber auch durch Organtransplantationen oder die Behandlung von Tumoren. Diese Veränderungen führten zur Renaissance der Infektionsmedizin mit Ausbildung von Spezialisten und Entwicklung neuer Behandlungsstrategien. Die aktuelle Bedeutung der modernen Infektionsmedizin zeigt sich auch in ihrem Anteil an der medizinischen Forschung: Die Infektiologie ist in der konservativen Medizin eines der wichtigsten Forschungsfelder mit einem hohen Anteil an hervorragend publizierten Beiträgen [1], nur kurz hinter der Kardiologie, aber deutlich vor der Hämato-/Onkologie.

Infektiologie in den modernen klinischen Versorgungsstrukturen

Die erneute Spezialisierung in der Infektionsmedizin erforderte ein neues Berufsbild und neue Versorgungsstrukturen. In den USA wurde deshalb in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts die Infektiologie wieder als klinisches Schwerpunktfach eingeführt [2]. Die Hauptaufgabe des Infektiologen war und ist hier die interdisziplinäre Betreuung von Patienten innerhalb der organspezifisch

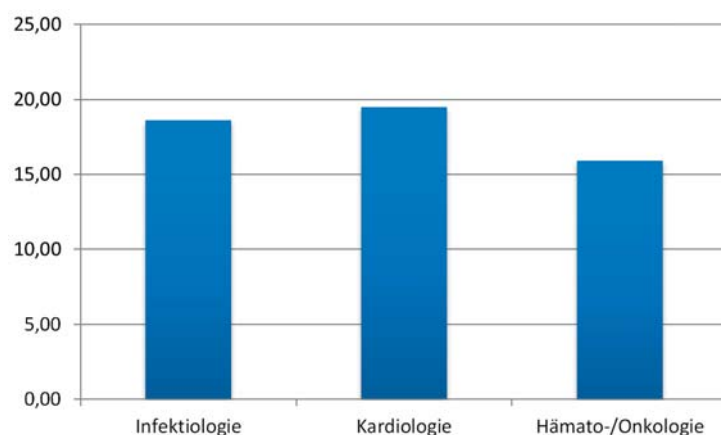


Abb. 1: Die drei meist repräsentierten Disziplinen in 3953 Publikationen aus New England Journal of Medicine, Lancet und Journal of the American Medical Association (JAMA).

organisierten Krankenhäuser, meist konsiliarisch. Das Spezialwissen des Infektiologen war dabei die genaue klinische Kenntnis der Syndrome und der enge Kontakt und Dialog zu den modernen Methoden der Diagnostik und Therapie – weit über das entsprechende Wissen der organspezifisch ausgebildeten Kollegen hinaus. Er konkurriert auch so nicht mit diesen in der Behandlung z. B. der unkomplizierten Pneumonie oder der Sinusitis – seine Spezialgebiete sind hier z. B. die Betreuung von HIV-infizierten Patienten mit komplizierten Kombinationstherapien, die Behandlung infektiöser Komplikationen von organtransplantierten Patienten und die komplizierter werdende Behandlung nosokomialer Infektionen. Weitere Arbeitsgebiete sind die Entwicklung von klinikweiten Konzepten zum rationalen Einsatz von Antibiotikatherapien und anderen Standards. Dieses Modell hat sich auch in anderen Regionen bewährt, vor allem dort wo hoch-

spezialisierte Medizin auf hohem Niveau betrieben wird, so in der Schweiz. In Deutschland hat sich in den letzten Jahren diese klinische Spezialität rasch entwickelt und ist in einer Reihe von Universitätskliniken etabliert. Im Gegensatz zu den USA, der Schweiz und vielen anderen Ländern ist aber diese Disziplin noch nicht in den Kliniken der Sekundär- oder Tertiärversorgung etabliert. Zu dieser Etablierung gehört eben auch die Entwicklung von Strukturen zur Aus- und Weiterbildung, die idealerweise in der Inneren Medizin bzw. Pädiatrie angesiedelt sein sollten. An dieser Stelle unterscheiden sich die Modelle in den USA und der Schweiz: In den USA ist die Infektiologie ein Schwerpunkt der Inneren Medizin, in der Schweiz ein eigener Facharzt. Hier ist dieser letzte Schritt der Entwicklung in Deutschland noch nicht klar abzusehen, der Infektionsmediziner als klinischer Spezialist wird aber auch hier seinen

festen Platz im Konzert der Disziplinen finden [3].

LITERATUR

- 1 Fätkenheuer G, Roer F, Hirschel B, Cornely OA, Salzberger B. Infectious Diseases are highly represented in leading medical journals. In: ICAAC. Chicago; 2011:P-916.
- 2 Cassel CK, Reuben DB. Specialization, subspecialization, and subspecialization in internal medicine. *N Engl J Med* 2011;364:1169-73.
- 3 Read RC, Cornaglia G, Kahlmeter G. Professional challenges and opportunities in clinical microbiology and infectious diseases in Europe. *Lancet Infect Dis* 2011;11:408-15.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Bernd Salzberger
Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg
bernd.salzberger@ukr.de

Kontroversen in der Intensivmedizin

Pilznachweis im Atemwegsmaterial beim Intensivpatienten – Muss das therapiert werden?

Stefan Kluge, Hamburg

In den letzten Jahren wird eine Zunahme von invasiven Pilzinfektionen mit hoher Mortalität im Krankenhaus beobachtet [1]. Dabei werden nosokomiale invasive Mykosen nach wie vor am häufigsten durch *Candida*-Spezies, gefolgt von *Aspergillus*-Spezies hervorgerufen. In jüngster Vergangenheit wurden Erkrankungen bei Patienten ohne klassische Risikofaktoren wie prolongierte Neutropenie, AIDS oder Zustand nach Transplantation beschrieben. Daher ist eine erhöhte Vigilanz im Hinblick auf Pilzinfektionen, insbesondere beim kritisch kranken Patienten erforderlich.

Es stehen heute verschiedene moderne, gut wirksame Antimykotika zur Verfügung, allerdings ist eine Therapie neben den potenziellen Nebenwirkungen und Interaktionen mit erheblichen Kosten verbunden. Daher sollte der Einsatz differenziert erfolgen. Insbesondere beim positiven Pilznachweis im Atemwegsmaterial von Intensivpatienten ist allerdings die Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion häufig problematisch.

Candida ssp.

Der kulturelle Nachweis von *Candida*spezies (Hefen) aus sterilen Flüssigkeiten (z. B. Blut, Liquor) gilt als systemische Candidainfektion. Die verzögerte antimykotische Therapie einer positiven Blutkultur geht eindeutig mit einer Erhöhung der Mortalität einher und ist unbedingt zu vermeiden. Im Gegensatz dazu entspricht der Nachweis von *Candida* in Trachealsekret und BAL im Regelfall einer Kolonisation. Oft wird dieser Befund



Priv.-Doz. Dr. Stefan Kluge

therapiert, isolierte pulmonale *Candida*-infektionen sind jedoch eine absolute Rarität. In einer Studie an 77 verstorbenen Intensivpatienten mit Pneumonie und positivem *Candida*-Nachweis in Atemwegsmaterialien fand sich bei keinem Patienten in der Obduktion eine *Candida*-Pneumonie [2]. Eine andere Situation besteht, wenn sich bei einem Intensivpatienten an vielen verschiedenen Lokalisationen *Candida*spezies nachweisen lassen. In diesem Fall handelt es sich um einen positiven *Candida*-Kolonisationsindex (Zahl positiver Proben dividiert durch die Gesamtprobenzahl > 0,5), der auf ein erhöhtes Risiko für Candidainfektionen hinweist. Antikörper, Antigen-Tests sowie PCR-Verfahren können aufgrund der eingeschränkten Sensitivität/Spezifität zurzeit bei Hefepilzinfektionen nicht regelhaft empfohlen werden.

Aspergillus ssp.

Invasive Aspergillose manifestieren sich, im Gegensatz zu Hefepilzinfektionen, bedingt durch die Inhalation von Aspergillus Sporen als häufigsten Eintrittsweg, hauptsächlich an der Lunge. Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass Intensivpatienten mit Aspergillusnachweis in Atemwegsmaterialien grundsätzlich ein deutlich erhöhtes Mortalitäts-Risiko haben [3]. In einer prospektiven, multizentrischen Studie lag bei 55 % der Patienten, bei denen Aspergillus spp. aus respiratorischen Sekreten isoliert werden konnte, eine invasive pulmonale Aspergillose vor [4]. Eine Therapie mit Steroiden und eine vorbestehende COPD waren in der multivariaten Analyse signifikant mit einem Aspergillus-Nachweis assoziiert. Die Mortalität betrug 80 % bei Patienten mit invasiver Infektion und 50 % bei Patienten mit einer Kolonisation. Auch bei Leberzirrhose oder akutem Leberversagen ist der Aspergillusnachweis kritisch zu beurteilen, da hier ebenfalls ein erhöhtes Risiko besteht [5].

Der Galaktomannan-Test hat sich mittlerweile zu einem Standardverfahren für die Diagnostik der invasiven Aspergillose entwickelt. Er basiert auf der Detektion von Galaktomannan, einem Bestandteil der Pilzzellwand im Serum. Insbesondere in der BAL ist der Test mit einer guten Sensitivität und Spezifität verbunden und kann die Diagno-

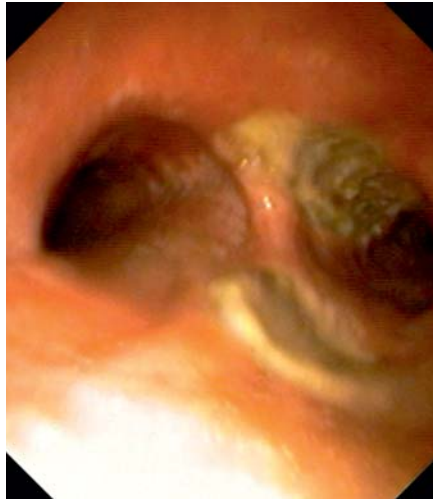


Abb. 1: Bronchoskopisches Bild einer Aspergillen-Tracheobronchitis.

se einer wahrscheinlichen Aspergillose unterstützen [6]. Da die konventionelle Thoraxröntgenaufnahme oft nur unspezifische Veränderungen zeigt, sollte frühzeitig ein HR-CT der Lunge durchgeführt werden. Hierbei findet sich bei einem Teil der Fälle das sogenannte Halo- oder Luftsichelzeichen. Der Nachweis ist, insbesondere bei Risikofaktoren, hochpathognomonisch für eine Pilzinfektion, die Sensitivität jedoch gering.

Unter Beleuchtung der aktuellen Studienergebnisse sollte insbesondere der Aspergillus-Nachweis beim beatmeten Intensivpatienten

weiter abgeklärt werden. Der Galaktomannantest in der bronchoalveolären Lavage sowie ein HR-CT des Thorax sind mögliche weitere diagnostische Maßnahmen.

LITERATUR

- 1 Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302:2323-2329.
- 2 Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, Van WE (2009) Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 35:1526-1531.
- 3 Khasawneh F, Mohamad T, Moughrabieh MK, Lai Z, Ager J, Soubani AO (2006) Isolation of *Aspergillus* in critically ill patients: a potential marker of poor outcome. *J Crit Care* 21:322-327.
- 4 Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, Leon C, Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Iruretagoyena JR, Barcenilla F (2005) Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care* 9:R191-R199.
- 5 Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M (2011) Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol* 49:406-413.
- 6 Hage CA, Knox KS, Davis TE, Wheat LJ (2011) Antigen detection in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of fungal pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 17:167-171.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Stefan Kluge
Klinik für Intensivmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
skluge@uke.de

Vermeidung von Komplikationen durch Dekompression Maligne hiläre Gallenwegs- erkrankungen

Gernot W. Wolkersdörfer, Salzburg, Österreich

Zu den Symptomen der seltenen Tumoren der Gallenwege zählen der Anstieg der Cholestaseenzyme mit Ikterus in 90 % und Schmerzen aufgrund der Infiltration von Nervenscheiden in 10 % der Fälle. Durch Verschlussikterus bedingte infektiöse Komplikationen beeinflussen noch vor dem eigentlichen Tumorprogress die Lebensqualität und -erwartung ungünstig [1,2]. Deshalb gibt es prinzipiell gute Gründe für die Dekompression der Gallenwege. Diese sollte mit einem lokal-ablativen-Verfahren kombiniert werden.

Als Gründe für eine Dekompression der Gallenwege sind neben den häufig gravierenden infektiösen Komplikationen wie Cholangitis, Cholangiosepsis oder biliären Abszessen auch Malnutrition, Leberfunktions-, Gerin-

nungs- und Immunitätsstörungen [3–5] zu nennen, allesamt auch Risikofaktoren für ein schlechtes operatives Outcome [6]. Wegen dieser infektiösen Komplikation insbesondere bei Patienten mit hilärem Cholangio-



Dr. Gernot W. Wolkersdörfer

karzinom ist die ERC ein riskanter Eingriff, durch welchen die Keimbeseidlung der Gallenwege weiter begünstigt und die Wahrscheinlichkeit für eventuelle perioperative infektiöse Komplikationen erhöht wird. Anzumerken bleibt, dass die Mortalität infolge ERC und Drainage auch in den vorliegenden systematischen Reviews und neueren Arbeiten als nicht erhöht angegeben wird. Trotzdem sollte die ERC, wenn vor definierter und multidisziplinärer Therapieentscheidung angestrebt, nur bestimmten Situationen vorbehalten bleiben, zu welchen

sehr hohe Bilirubinspiegel mit Gewichtsverlust, die fehlende Möglichkeit zur zeitnahen Operation sowie die klinische Infektion zählen können. Unbedingt bleibt zu bedenken, dass die Gallenwegsdrainage die exakte radiologische Diagnostik erschwert.

Kurative Verfahren

Die erweiterte Hemihepatektomie (Trisektorektomie) mit dem Ziel der R0-Resektion bietet die einzige therapeutisch kurative Option. Das 5-Jahresüberleben wird hierbei mit bis zu 72 % angegeben [7]. Nur in seltenen Fällen kann eine Transplantation erwogen werden. Die Langzeitergebnisse der Transplantation konnten insbesondere durch sehr umfassende neoadjuvante Strategien deutlich gesteigert werden (ca. 70–80 %), wobei gemäß der ITT-Analysen letztlich nur ungefähr 50 % der initial geplanten Patienten auch wirklich transplantiert werden konnten. Die Operabilität ist abhängig vom Lebensalter, den Begleiterkrankungen wie Diabetes und eingeschränkter Regenerationsfähigkeit der Leber und in jedem Falle abhängig von der Ausbreitung des Tumors sowie der Infiltration vaskulärer Strukturen. Tatsächlich können nur 20–30 % der Tumore R0 reseziert werden, bei 30–50 % der Patienten werden befallene Lymphknoten und bei 10–20 % Fernmetastasen gefunden. Somit befindet sich die Mehrheit der Patienten in einer palliativen Situation [8].

Dekompression mit zentraler Rolle in der palliativen Situation

Zentrale Rolle in der palliativen Situation spielt die Dekompression der Gallenwege, um die Lebensqualität durch Verhindern oder Beseitigen infektiöser Komplikationen zu gewährleisten. Bei fortschreitender oder fortgeschrittener Erkrankung können prinzipiell die lokal komplizierte Ausbreitung mit lokoregionärem Progress von der systemischen Ausbreitung mit Fernmetastasen unterschieden werden. Die gewählten Therapieoptionen sollten dies berücksichtigen und dem tatsächlich zu erwartenden Benefit gegenübergestellt werden.

Die Dekompression kann durch die Einlage von selbstexpandierenden Metallstents (SEMS) bei einer Prognose von mind. sechs Monaten sinnvoll werden [9,10]. Diese sind nämlich ähnlich in Effektivität, Komplikationsrisiko und Überlebensdauer wie Plastikstents, haben aber ein geringeres Okklusionsrisiko und einen geringeren Reinterventionsbedarf [11], machen dann aber eine eventuell erforderliche Reintervention teils unmöglich.

Der Erfolg der Maßnahmen zur Dekompression kann durch zusätzliche Anwen-

dung von lokal-ablativen Verfahren verbessert werden. Hierfür sind aufgrund neuer Daten zwei Verfahren vorrangig zu nennen, nämlich die photodynamische - und die Strahlentherapie.

In einer Metaanalyse zur photodynamischen Therapie werden fünf kontrollierte Studien erfasst [12–17], womit für diese bei palliativer Situation die beste Datenlage gegeben ist. Ortner et al. [18] behandelten in der ersten randomisiert-kontrollierten klinischen Studie 39 Patienten mit inoperablem Cholangiokarzinom (Gallengangsendoprothese mit PDT vs. Gallengangsendoprothese allein). Das mediane Überleben lag in der PDT-Gruppe bei 16,4 Monaten (3,2 Monate in der „nur Stent“-Gruppe). Bei der bisher größten Studie von Witzigmann mit 184 Patienten [19] konnte gezeigt werden, dass nur die komplette Resektion inkl. Leberresektion (R0) ein Langzeitüberleben garantiert. PDT kombiniert mit Stents war der bloßen Stent-Applikation überlegen in Bezug auf Überlebenszeit (12 vs. 6,4 Monate), Bilirubinabfall und Karnofsky-Index und als palliative Maßnahme vergleichbar einer inkompletten Resektion (R1, R2), wobei das Komplikationsrisiko und die Belastung für den Patienten geringer waren [25].

Auch die Strahlentherapie bietet die Möglichkeit, bei lokalem Progress die endoskopische Dekompression zu unterstützen. Neben der konventionellen Radio-(Chemo)-Therapie mit z. B. 5-FU- oder Gemcitabin-basierten Schemata [20,21], für welche mediane Überlebenszeiten von bis zu 20,4 Monaten angegeben werden [22], zeigen kleine Fallserien einen deutlichen Überlebensvorteil für die stereotaktische fraktionierte Radiotherapie. So wird hierfür ein medianes Überleben von 23,6 Monaten nach Radiotherapie berichtet [23].

Palliative systemische Therapie bei Metastasierung

Für die Situation der Metastasierung wurden zahlreiche Substanzen und Kombinationen zur palliativen systemischen Therapie getestet. Beste Verträglichkeit, Tumorkontrolle und Ansprechraten wurden speziell für eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Gemcitabin erkannt und in einer großen kontrollierten Phase 3-Studie belegt [24]. Hier bleibt anzumerken, dass die Gruppe der eingeschlossenen Patienten sehr heterogen war und Tumore unterschiedlicher Lokalisation (intrahepatisch versus extrahepatisch) aber auch unterschiedlicher Histologie vermischt sind.

In einer neueren retrospektiven Analyse von Matull [25] mit Daten von 321 Patienten konnten mediane Überlebensdaten von 19

Monaten bei Resektion, von zwölf Monaten bei photodynamischer Therapie, von nur acht Monaten bei Chemotherapie und drei Monaten bei alleiniger Stentung errechnet werden, was wiederum daran erinnert, dass das Überleben außerhalb von Studienprotokollen schlechter sein könnte.

Fazit

In palliativer Situation kommt der Dekompression die größte Bedeutung zu. Diese sollte mit einem lokal-ablativen-Verfahren kombiniert werden. Die gewählten Therapieformen sollten bei insgesamt begrenzter Wirksamkeit in Anbetracht der Nebenwirkungen und der zu erhaltenden Lebensqualität stadiengerecht zum Einsatz gebracht werden.

LITERATUR

- 1 Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1498-1501
- 2 Kimura W, Nagai H, Atomi Y et al. Clinicopathological characteristics of hepatic hilar bile duct carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 21-27
- 3 Gouma DJ, Busch OR, Van Gulik TM. Pancreatic carcinoma: palliative surgical and endoscopic treatment. *HPB (Oxford)* 2006; 8: 369-376
- 4 Kimmings AN, van Deventer SJ, Rauws EAJ et al. Systemic inflammatory response in acute cholangitis and after subsequent treatment. *Eur J Surg* 2000; 166: 700-705
- 5 Kimmings AN, van Deventer SJ, Obertop H et al. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. *Gut* 2000; 46: 725-731
- 6 Kanai M, Nimura Y, Kamiya J et al. Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma involving the hepatic hilus. *Surgery* 1996; 119: 498-504
- 7 Neuhaus P, Jonas S, Settmacher U et al. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 194-200
- 8 de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368-1378
- 9 Khan SA, Davidson BR, Goldin R et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 Suppl 6: VII-9
- 10 Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1655-1667
- 11 Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield AR et al. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. *Gut* 1996; 39: 852-855
- 12 Berr F. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 177-187
- 13 Chahal P, Baron TH. Endoscopic palliation of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 551-560
- 14 Ayaru L, Bown SG, Pereira SP. Photodynamic therapy for pancreatic and biliary tract carcinoma. *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 35: 1-13
- 15 Ortner MA. Photodynamic therapy in cholangiocarcinomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 147-154
- 16 Dumoulin FL, Horst E, Sauerbruch T et al. [Palliative locoregional therapy for hilar cholangiocarcinoma: photodynamic therapy and brachytherapy]. *Zentralbl Chir* 2007; 132: 336-341
- 17 Fayer D, Corbett M, Heirs M et al. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oeso-

phagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-288

18 Ortner ME, Caca K, Berr F et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355-1363

19 Witzigmann H, Berr F, Ringel U et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *AnnSurg* 2006; 244: 230-239

20 Brunner TB, Schwab D, Meyer T et al. Chemoradiation may prolong survival of patients with non-bulky unresectable extrahepatic biliary carcinoma.

A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 751-757

21 Deodato F, Clemente G, Mattiucci GC et al. Chemoradiation and brachytherapy in biliary tract carcinoma: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 483-488

22 Leong E, Chen WW, Ng E et al. Outcomes from Combined Chemoradiotherapy in Unresectable and Locally Advanced Resected Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2010;

23 Momm F, Schubert E, Henne K et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for Klatskin tumours. *Radiother Oncol* 2010; 95: 99-102

24 Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract

cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281

25 Matull WR, Dhar DK, Ayaru L et al. R0 but not R1/R2 resection is associated with better survival than palliative photodynamic therapy in biliary tract cancer. *Liver Int* 2011; 31: 99-107

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Gernot W. Wolkersdörfer
 Universitätsklinik für Innere Medizin I
 Paracelsus Medizinische Privatuniversität
 Müllner Hauptstraße 48
 5020 Salzburg, Österreich
 g.wolkersdoerfer@salk.at

MEDNEWS

Erweiterte Strategien im Kampf gegen Antibiotika-resistente Bakterien Kupfer als wichtiger Baustein für die Krankenhaushygiene

Angesichts des steigenden Infektionsrisikos u. a. durch MRSA-Keime fordern Experten jetzt einen multimodalen Ansatz in allen Kliniken zur Verbesserung der Krankenhaushygiene. Dabei könnte der Einsatz von Kupfer mit nachgewiesenem antibakteriellen Effekt ein wichtiger Baustein der multimodalen Strategie sein. Immer mehr deutsche Kliniken, wie beispielsweise in Berlin, Hagen und Hamburg, setzen bereits auf Türklinken oder Lichtschalter aus Kupfer.

„Nosokomiale Infektionen sind in ganz Europa eine der größten medizinischen Herausforderungen der Zukunft. Unsere Waffen gegen nosokomiale Infektionen werden aufgrund der zunehmenden Antibiotika-Resistenzen immer stumpfer“, warnt Prof. Dr. Martin Exner, Direktor des Instituts für Hygiene und Öffentliche Gesundheit der Universität Bonn und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene. Im April sind auf Landesebene neue Verordnungen zur Infektionshygiene in Kraft getreten. Deren Effekt für die Verbesserung der Infektionsprophylaxe ist jedoch fraglich. So sieht die Verordnung beispielsweise eine Hygienefachkraft erst an Kliniken mit mehr als 400 Betten vor. Aber nur 19 % der insgesamt 2064 Krankenhäuser in Deutschland haben diese Größenordnung [1]. Hygiene darf jedoch nicht von der Anzahl der Betten abhängig sein. Alle Ärzte und Kliniken müssen mehr Verantwortung übernehmen.

„Klassische Hygienestrategien wie verstärktes Händewaschen allein reichen zukünftig nicht mehr aus, sondern sie müssen durch weitere Maßnahmen ergänzt werden. Auch die potenziellen Übertragungswege für nosokomiale Infektionen im Patienten-nahen Umfeld müssen unter Kontrolle gehalten werden. Kupfer kann hierbei eine wichtige ergänzende Funktion haben“, erklärt Prof. Exner.

Türklinken und Lichtschalter sind Hotspots

In Kliniken kommen auf engem Raum viele Infektions-anfällige Personen zusammen. Bakterien können so leicht von Zimmer zu Zimmer wandern. Wissenschaftliche Untersuchungen haben ergeben, dass es Hotspots für gefährliche Bakterien gibt: In der Regel sind Lichtschalter, Türklinken und auch Kugelschreiber des Personals sowie weitere stark frequentierte Oberflächen häufig Keim-belastet. Standardmäßig bestehen diese Oberflächen aus Edelstahl, Plastik oder Aluminium. Das Risiko ließe sich durch Verwendung anderer Materials reduzieren: „Auf Kupferoberflächen verschwinden innerhalb von zwei Stunden 99,9 % aller Bakterien. Auf anderen Oberflächen wurden dagegen Überlebensraten derselben Mikroben von bis zu drei Tagen gemessen“, erklärt Dr. Anton Klassert, Geschäftsführer des Deutschen Kupfer-Instituts. „Durch die Abgabe von Kupferionen werden die Mikrozellen geschädigt und eliminiert.“

Kupfer-Türklinken in Berlin

Die aktuellen wissenschaftlichen Ergebnisse zur Wirkung von Kupfer haben auch Dr. Thomas Krössin, Geschäftsführer des neuen Evangelischen Geriatriezentrums Berlin (EGZB), überzeugt. Er entschied sich daher auf einer neu eröffneten Station des EZGB, der mit rund 200 Betten größten Einrichtung für

Geriatrie in Deutschland, für den ausschließlichen Einsatz von Kupfer-Türklinken. „Natürlich werden die Mitarbeiter, Bewohner und auch Angehörigen über das neue rötliche Material informiert“, so Dr. Krössin. Dabei wird nicht nur die Wirkungsweise erläutert, sondern auch gleichzeitig noch einmal das Bewusstsein dafür geschärft, dass auf den Stationen eine besondere Hygienesituation herrscht, die ebenso besondere hygienische Verhaltensregeln erfordert. „Kupfer kann sich zu einem wichtigen Baustein der Krankenhaushygiene entwickeln und bei Bestätigung der aktuellen Studien die bisherigen Metalllegierungen von Kontaktflächen ergänzen oder gar ersetzen“, erklärt Dr. Krössin. „Dabei ist zu diskutieren, ob der Einsatz auf freiwilliger Basis oder durch gesetzliche Auflagen erfolgen sollte.“ Der erfahrene Krankenhausmanager wechselte im April an das Evangelische Krankenhaus Bielefeld und will auch hier den Einsatz von Kupferlegierungen prüfen. „Eben weil der Kampf gegen multiresistente Stämme niemals zu gewinnen ist, müssen die Strategien ständig neu überdacht werden. Kupferlegierungen sind da eine interessante Innovation und ergänzen die Standard-Hygiene-Strategien. Experten sind sich einig: Eine effektive Hygienestrategie setzt sich aus verschiedenen Bausteinen zusammen – aus einem verantwortungsbewussten Umgang mit Antibiotika, Verhaltensregeln, einer maßvollen Arbeitsbelastung, neuen Materialien sowie strukturellen und gesetzlichen Veränderungen. Mit dem neuen Infektionsgesetz müssen alle Krankenhäuser Hygienefachkräfte einsetzen, und Fachleute für Hygiene müssen zukünftig enger als bisher

mit dem Management zusammenarbeiten – insbesondere weil es um die Gesundheit der Patienten geht“, verdeutlicht Dr. Krössin. Zudem fehle es häufig an wissenschaftlichem Background oder Interesse, um neue Strategien erfassen und umsetzen zu können.

Erfolgreicher Feldversuch in Hamburg

Auch an der Asklepios Klinik in Hamburg-Wandsbek wurde die antimikrobielle Wirkung von Kupfer in einem Feldversuch bestätigt. Über mehrere Monate hinweg wurde eine Krankenhausstation, die mit speziellen Kupferlegierungen ausgestattet war, mit einer herkömmlichen Station verglichen. Das Ergebnis: Auch unter Alltagsbedingungen wurde die Zahl der Antibiotika-resistenten Bakterien (MRSA) um ein Drittel reduziert, die Infektionsraten sanken.

„Alle diese Studien sind ein Anfang. Die Ergebnisse geben wichtige Hinweise und müssen in weiteren Studien und Publikationen belegt werden“, so Prof. Exner. Auch Wissenschaftler in England, Japan, Südafrika, Chile und den USA erproben aktuell Kupferlegierungen. Eine US-Studie auf Intensivstationen hat 2011 erstmalig wissenschaftlich nachgewiesen, dass Kupfer das Infektionsrisiko um mehr als 40 % senken kann.

Weitere Informationen zur antimikrobiellen Wirkung von Kupfer unter www.kupferinstitut.de und www.antimicrobialcopper.com

1 Statistisches Landesamt

Quelle: Deutsches Kupferinstitut, PI vom 16.=4. 2012

Diätetische Cholesterinsenkung mit Pflanzensterinen: Neue Meta-Analyse zeigt kein kardiovaskuläres Risiko

Bereits seit über zehn Jahren werden Lebensmittel mit Pflanzensterinen von Ärzten und Ernährungsfachkräften in der diätetischen Behandlung von Patienten mit erhöhten Cholesterinspiegeln eingesetzt. Bei einem täglichen Verzehr von 2 g Pflanzensterinen kann eine Senkung des LDL-Cholesterins von 7–10 % erreicht werden [1]. Vermutungen hinsichtlich einer möglichen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch mäßig erhöhte Pflanzensterinwerte im Blut wurden durch eine aktuell im Februar veröffentlichte Meta-Analyse nicht bestätigt [2].

Die Autoren haben systematisch alle relevanten Studien von 1950 bis 2010 recherchiert und insgesamt 17 Humanstudien eingeschlossen (11.182 Teilnehmer). Das Ergebnis zeigt keinen Zusammenhang zwischen dem Pflanzensterinspiegel im Blut und dem kardiovaskulären Risiko. Das gilt für Campesterol und Sitosterol (die häufigsten Pflanzensterine), ausgedrückt sowohl als absolute Plasma-Konzentrationen als auch im Verhältnis zu Gesamtcholesterin. Die Autoren haben zwei Analysen durchgeführt (Tab. 1). Zum einen wurden die Plasma-Pflanzensterin-Konzentrationen von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und gesunden Kontrollen verglichen und kein Unterschied festgestellt. Zum anderen wurden die untere und obere Terzile der gemessenen Pflanzensterinspiegel hinsichtlich des relativen Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen verglichen und ebenso keine Differenzen gefunden.

Pflanzensterine wirken über eine Hemmung der Cholesterinresorption im Darm und werden selber nur in sehr geringen Mengen resorbiert (< 5 %). Durch den Verzehr von Pflanzensterin-Lebensmitteln steigt die Pflanzensterin-Konzentration im Serum nur marginal (0,01 bis 0,7 mg/dl*) und bleibt im Bereich der bei gesunden Menschen im Durchschnitt auftretenden Pflanzensterin-Konzentrationen von 0,4 bis 2 mg/dl [3]. Die aktuelle Meta-Analyse bestätigt, dass zwischen diesen geringfügigen Erhöhungen und dem kardiovaskulären Risiko kein Zusammenhang besteht.

Der positive Effekt durch den Einsatz von Pflanzensterinen ergibt sich durch die in vielen Studien belegte Senkung des LDL-Cholesterins von 7–10 %. Gemäß der Forschungsgemeinschaft der Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration entspricht eine LDL-Senkung um 38,7 mg/dl einer Senkung des kardiovaskulären Risikos um 21 % [4]. Basierend auf der mittleren LDL-Senkung durch 2 g Pflanzensterine pro Tag von 12,37 mg/dl [5, 6, 7] kann daraus eine Risikoreduktion von 7 % errechnet werden.

Der Einsatz von Lebensmitteln mit Pflanzensterinen ist Bestandteil der Empfehlungen zum Blutlipidmanagement und zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen internationaler Fachgesellschaften. Dazu gehören z. B. die American Heart Association (AHA), das National Cholesterol Education Programme (NCEP ATPIII), die International Atherosclerosis Society (IAS) sowie die European Society of Cardiology (ESC) und die European Atherosclerosis Society (EAS). Der Verzehr von Lebensmitteln mit Pflanzensterinen wird in den aktuellen ESC/EAS Guidelines für das Management von Dyslipidämien insbesondere empfohlen für Personen mit erhöhtem LDL-Cholesterin, deren kardiovaskuläres Risiko eine medikamentöse Behandlung noch nicht zwingend erfordert [8]. Pflanzensterin-Lebensmittel sind somit Teil der wichtigen Lifestylemaßnahmen zur Verbesserung des Lipidprofils und können eine sinnvolle Ergänzung der üblichen Maßnahmen zum Lipidmanagement sein. Sie verstärken die cholesterinsenkende Wirkung einer Ernährungsumstellung, die optimalerweise zusammen mit anderen Lifestyle-Maßnahmen der erste Schritt bei erhöhten Cholesterinwerten ist. Darüber hinaus wirken Pflanzensterine additiv zu Statinen und Fibraten und können

auch hier eine zusätzliche LDL-Senkung von bis zu 10 % erreichen.

In Deutschland werden Lebensmittel mit Pflanzensterinen zum Beispiel unter dem Markennamen Becel pro.activ angeboten. Von Becel pro.activ sind eine Diät-Halbfettmargarine, ein Diät-Milchgetränk und Diät-Joghurt drinks erhältlich.

* Berechnungsgrundlage aufgrund von Werten aus 25 Interventionsstudien

LITERATUR

- 1 Katan MB et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clinic Proceedings* 2003, 78: 965-978
- 2 Genser B et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 2012, 33: 444-451. doi: 10.1093/eurheartj/ehr441
- 3 Chan YM et al. Plasma concentrations of plant sterols: physiology and relationship with coronary heart disease. *Nutrition Reviews* 2006; 64(9): 385-402
- 4 CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376 (9753): 1670-1681
- 5 AbuMweis SS et al. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & Nutrition Research* 2008; 52: doi:10.3402/fnrv52i0.1811
- 6 Baker WL et al. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 84(2): e33-d37
- 7 Demonty I et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *Journal of Nutrition* 2009; 139(2): 271-84
- 8 Reiner Z et al. Guidelines: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2011; 32: 1769-1818

Tab. 1: Ergebnis der Meta-Analyse basierend auf zwei Auswertungen, nach [2].

Pflanzensterine im Serum	n	Relatives Risiko basierend auf dem höchsten vs niedrigsten Drittel der Sterinverteilung mit kardiovaskulärem Endpunkt*	n	Standardisierte mittlere Differenz zwischen kardiovaskulären Fällen und Kontrollen
Campesterol				
absolute Konzentration	2	1,02 (0,94–1,09) p=0,68	7	0,09 (-0,11–0,28) p=0,37
Verhältnis zu Cholesterin	6	1,19 (0,94–1,5) p=0,15	15	0,02 (-0,1–0,14) p=0,77
Sitosterol				
absolute Konzentration	3	1,06 (0,84–1,34) p=0,64	6	0,09 (0,12–0,29) p=0,4
Verhältnis zu Cholesterin	8	0,94 (0,68–1,31) p=0,73	14	0,01 (-0,09–0,12) p=0,84
		→ keine statistische Differenz		→ Kein Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen

Werte in Klammern () = 95 % Konfidenzintervall, n = Anzahl der Studien
definiert als „alle kardiovaskulären Ereignisse gepoolt“

„Initiative Gesunder Magen“ von Steigerwald Informationsangebot für Patienten zum Volksleiden Sodbrennen

Im Rahmen des 118. Kongresses der DGIM in Wiesbaden startete im April eine bundesweite Aufklärungskampagne der Initiative „Gesunder Magen“. Die Initiative wird unterstützt von Steigerwald, dem Kompetenzteam Magen, der Deutschen Gesundheitshilfe e.V. sowie von vielen Ärzten und Apothekern. In einem Infomobil, das bis zum 20. Juni in 48 Großstädten Deutschlands unterwegs ist, geben Ärzte Auskunft zu allen Fragen rund um das Thema Sodbrennen. Steigerwald möchte damit einen Beitrag zur Volksgesundheit leisten, indem Betroffene durch besseres Wissen über mögliche Ursachen und optimale Behandlungsmöglichkeiten schneller von ihren Beschwerden befreit werden können.

An Bord des Busses steht für alle Fragen rund um das in der Bevölkerung häufig als Sodbrennen kommunizierte Symptom ein Arzt für die persönliche Beratung zur Verfügung. Mit dem Gastroenterologen kann auch ein ausführlicher Anamnese-Fragebogen besprochen werden. Zur visuellen Darstellung der Vorgänge im Magen und zu pathogenetischen Mechanismen wird ein Videofilm gezeigt. Außerdem gibt es auch Angebote zur magengesunden Ernährung. In mehr als zehn Städten kooperieren Sternenköche mit der Aktion. Sie haben spezielle Rezepte entwickelt und stehen beim Infomobil Rede und Antwort.

Differenzierte Diagnose für gezielte Therapie

Vor allem jedoch erwartet den interessierten Besucher im Bus ein umfangreiches Informationsangebot über die Magenfunktion im Allgemeinen und die Entstehung von Sodbrennen im Besonderen. So erfährt er, dass das Symptom die Manifestation verschiedener Krankheitsbilder sein kann, und dass eine erfolgreiche Therapie entscheidend davon abhängt, die geschilderten Beschwerden richtig zu differenzieren. Die Patienten sollen deshalb auch motiviert werden, nach längerer erfolgloser Selbstmedikation etwa mit einem Säureblocker einen Arzt aufzusuchen und diesem alle Symptome, an denen sie leiden, d.h. nicht nur das Sodbrennen, zu beschreiben. Je nachdem, wie die Fragen

- „Nur“ Sodbrennen? oder
- Außerdem noch andere Magenbeschwerden?
- Korrelation zu möglichen Auslösern (Essen, Stress)?
- Zeitpunkt und Dauer der Beschwerden?

beantwortet werden, gibt es entsprechende Unterschiede in den therapeutischen Konsequenzen.

So deutet Sodbrennen ohne weitere Symptome und unabhängig von Mahlzeiten auf-

tretend auf eine Refluxösophagitis hin, die eher mit einem Protonenpumpenhemmer zu behandeln wäre, während Völlegefühl und der unmittelbare zeitliche Zusammenhang mit Essen eine funktionelle Dyspepsie vermuten lässt, bei der sich eine Phytotherapie mit Iberogast® (Iberis amara, Bittere Schleifenblume) seit langem bewährt hat.

Moderne Naturheilkunde – der Multi-Target-Ansatz von Iberogast®

Es ist nicht immer, wie häufig angenommen und deshalb falsch therapiert, „zu viel Säure“, die das Sodbrennen auslöst. Deshalb sind PPI auch häufig unwirksam und können bei einer Langzeitapplikation sogar mit erheblichen Risiken verbunden sein – eine erhöhte Frakturrate, Verstärkung von Blähungsbeschwerden und Darmblutungen sind beschrieben [1].

Vielmehr ist das Sodbrennen oft auf eine gestörte Magenmotilität zurückzuführen.

Wie aus langjähriger praktischer Erfahrung bekannt, und neben vielen anderen wissenschaftlichen Untersuchungen in einer australischen Studie [2] belegt, ist das OTC-

Präparat Iberogast® in der Lage, die Bewegungsstörung des Magens zu beheben. Die spezielle Komposition aus neun Arzneipflanzen wirkt nach dem Multi-Target-Prinzip. Der kombinierte Einsatz verschiedener Extrakte kann einen schlaffen Magen anregen, Verkrampfungen lösen, die Magenschleimhaut schützen und sie wirken auch antientzündlich.

Zentraler Bestandteil der Arzneipflanzenkombination ist Iberis amara. Die Bittere Schleifenblume reguliert ebenso wie Schöllkraut die Motilität des Magens. Sieben weitere pflanzliche Wirkkomponenten tragen dazu bei, Sodbrennen, Völlegefühl und Magenschmerzen zu lindern. Angelika wirkt krampflösend, Kamille entzündungshemmend, Kümmel entblähend und Mariendistel schützt die Schleimhaut. Pfefferminze kann die Gallenproduktion anregen, Melisse freie Radikale bekämpfen und Süßholz die Heilung von Ulzera beschleunigen.

Motivation durch mehr Wissen

Voraussetzung für eine gezielte Therapie ist eine differenzierte Diagnostik, die auch eine Abklärung von möglichen Organerkrankungen einschließt. Dafür sollte sich der Patient in die Hände eines Facharztes begeben. Wer Beschwerden hat, den Gang zum Doktor jedoch noch scheut, der findet im Infomobil Rat und Hilfe. So wird ihm die Entscheidung erleichtert, sich bei seinem Arzt noch einmal beraten und ggf. untersuchen zu lassen und vielleicht auf natürliche Weise mit Phytotherapeutika wie Iberogast® von seinen Leiden befreit zu werden, und nur dann Säureblocker einzunehmen, wenn sie wegen der entsprechenden Grunderkrankung indiziert sind.

Begleitend zur Aktion hat Steigerwald in Kooperation mit dem Kompetenzteam Magen Broschüren für das Wartezimmer, Plakate und den ausführlichen Anamnese-Fragebogen entwickelt. Informationsmaterial können Ärzte für ihre Patienten bei Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH bestellen, um die Aktion zu unterstützen.

www.iberogast.de

Quellen:

- 1 Allescher, H.-D. Magen up to date (2/2011): 3.
- 2 Pilichiewicz AN et al. Effects of Iberogast on Proximal Gastric Volume, Antropyloroduodenal Motility and Gastric Emptying in Healthy Men. Am J Gastroenterology 2007; 102: 1–8.



Abb. 1 Das Infomobil ging von Wiesbaden aus auf zweimonatige Deutschland-Tour und steht in 48 Großstädten interessierten Besuchern als Beratungszentrum zum Thema Sodbrennen zur Verfügung.

Mit neuer Galenik und hocheffektiv in der Erstlinientherapie: Bismut-basierte Quadrupeltherapie (Pylera®) bei *H. pylori*-Infektion

Muss eine *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-Infektion unbedingt behandelt werden? Wenn ja, wie und womit am erfolgreichsten? Sind etablierte Therapieregime effektiv genug und up to date? Diese und weitere Fragen standen im Mittelpunkt des Symposiums der Aptalis Pharma zu einer Behandlungsmöglichkeit von *H. pylori* mit der Bismut-basierten Quadrupeltherapie (Omeprazol + Bismut, Metronidazol und Tetracyclin/O-BMT) in neuer Galenik (Pylera®). In der neu überarbeiteten europäischen Maastricht-IV-Leitlinie [1] wird die O-BMT-Therapie wegen ihrer höheren Effektivität im Vergleich zur Standard-Tripelbehandlung bereits als Erstlinientherapie empfohlen.

Der Bedarf für neue therapeutische Optionen zur Behandlung von Patienten mit *H. pylori*-Infektion ergebe sich aus verschiedenen Faktoren, erläuterte Prof. Dr. Peter Malfertheiner, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, der das interaktive Symposium moderierte. Wie er an einem Fallbeispiel (59 Jahre alter Patient, Raucher, NSAR-Therapie wegen Kniegelenkschmerzen, kein Ulkusanachweis) demonstrierte, gebe es nach neuestem Erkenntnisstand klare Indikationen zur Therapie, die auch in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie der DGVS verankert seien. Während jedoch die Zahl der Patienten mit entsprechendem Risikoprofil zunehme, gestalte sich deren Behandlung vor allem wegen der Resistenzentwicklung immer schwieriger, so Malfertheiner.

Leitliniengerechte Therapie – wann muss, soll, kann eradiziert werden?

Die Gültigkeit von Leitlinien wird im Allgemeinen breit akzeptiert. Dennoch kann deren Umsetzung bei einem *H. pylori*-Verdacht oder einer *H. pylori*-Diagnose in der Praxis Probleme bereiten, weil im Einzelfall beispielsweise die Indikationsstellung zur Eradikation nicht eindeutig bzw. die Entscheidung für eine Resistenztestung aus verschiedenen Gründen (Aufwand, Kosten, Verfügbarkeit) schwierig sein kann. Außerdem, so erläuterte Prof. Dr. Wolfgang Fischbach, Chefarzt der Medizinischen Klinik II und der Klinik für Palliativmedizin am Klinikum Aschaffenburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg, sei mit dem *H. pylori* zwar eine Vielzahl von Erkrankungen assoziiert, aber nicht jede Infektion erfordere eine Behandlung. Ob und wie therapiert werden sollte, hängt von verschiedenen Risikofaktoren ab, die in der Anamnese abgeklärt werden müssen:

- das Alter > 60–65
 - die häufig damit verbundene Langzeit-Applikation von traditionellen NSAR (tNSAR) aufgrund verschiedener schmerzhafter Beschwerden sowie
 - weitere Risikofaktoren wie Ulkusanamnese, Komorbiditäten, Komedikation von ASS, Steroiden oder Antikoagulantien.
- Diese Determinanten sind entscheidend dafür, ob der Nachweis des Keims tatsächlich therapeutische Konsequenzen hätte oder nicht.

Nach der S3-Leitlinie der DGVS stellt die Eradikation von *H. pylori* im Vorfeld einer geplanten längerfristigen Behandlung mit tNSAR unabhängig vom Risikoprofil eine fakultative Indikation dar [2]. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion und einer NSAR-Therapie habe eine Eradikationstherapie das Potenzial, das Risiko für die Entwicklung von gastroduodenalen Ulzera signifikant zu vermindern [3,4], betonte Fischbach.

*„Bei Patienten mit *Helicobacter pylori*-Infektion und geplanter längerfristiger NSAR-Therapie kann eine Eradikationstherapie das Risiko für die Entwicklung von gastroduodenalen Ulzera signifikant vermindern.“*

Prof. Dr. med. Wolfgang Fischbach,
Aschaffenburg

Wenn eine Therapie mit tNSAR begonnen wird, sollte, den Empfehlungen der S3-Leitlinie folgend, gleichzeitig eine Behandlung mit einem PPI erfolgen, sofern mindestens ein Risikofaktor vorliegt (B, 1a, Konsens). Mit ähnlichen Empfehlungen verweist die überarbeitete Maastricht-IV-Leitlinie [1] darauf, dass die Eradikation von *H. pylori* das Risiko für die Entwicklung gastroduodenaler Ulzera bei Einnahme von NSAR und ASS

vermindern kann (A, 1b). Vor Beginn einer Langzeiteinnahme von NSAR wird die *H. pylori*-Eradikation als günstig beurteilt. Bei Patienten mit Ulkusanamnese ist sie in der europäischen Leitlinie im Gegensatz zur deutschen S3 obligat (A, 1b).

Aktuelle Resistenzlage und Auswirkungen auf die Praxis

Eine wachsende Herausforderung bei der Eradikationstherapie von *H. pylori* seien bakterielle Resistenzen (häufig gegen Clarithromycin, Metronidazol, Fluorchinolone), die sich sehr schnell durch Punktmutationen entwickeln, erklärte Dr. Erik-Oliver Glocker, Leiter des Nationalen Referenzzentrums für *Helicobacter pylori*, Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene. Grundsätzlich ist zwischen primären und sekundären Resistenzen zu unterscheiden, d. h. zwischen Resistenzen, die bereits vor der Behandlung einer *H. pylori*-Infektion bestanden und solchen, die durch die Eradikationstherapie induziert wurden. Die Häufigkeit von Resistenzen ist regional unterschiedlich. Unabhängig von der regionalen Primärresistenzrate ist eine verminderte Empfindlichkeit auch von Vortherapien mit Antibiotika abhängig.

Die aktuelle flächendeckende Zunahme von (Sekundär-)Resistenzen gegen die in Kombinationstherapien eingesetzten Standardantibiotika bei der Eradikation von *H. pylori*, aber auch bei anderen Indikationen, seien der Hauptgrund für ein Therapieversagen, konstatierte Glocker.

Im Hinblick auf eine primäre Clarithromycin-Resistenz ist die Situation in Deutschland derzeit mit einer Primärresistenzrate von ca. 7 % grundsätzlich günstig [5]. Wie die multizentrische Sentinelstudie (ResiNet) für Deutschland zeigt, steigen die Resistenzraten von *H. pylori* gegenüber Metronidazol aber bereits nach einer einmaligen Behandlung von 30 auf 50 % bzw. von 7 auf 57 % nach einmaliger Gabe von Clarithromycin. Nach mehrmaligen erfolglosen Therapieversuchen betragen die Resistenzraten 76 % (Clarithromycin) und 82 % (Metronidazol). Besteht eine gleichzeitige Clarithromycin- und Metronidazol-Resistenz, so ist kaum mit einem Therapieerfolg zu rechnen. Auch bei Rückgriff auf alternative Antibiotika wie

Fluorchinolone bestehe dieses Problem, verdeutlichte Glocker. Es sei deshalb essenziell für den Therapieerfolg, bei der Wahl einer Eradikationstherapie jegliche Vorbehandlungen mit Antibiotika zu berücksichtigen. Bei Anwendung einer Quadrupeltherapie mit O-BMT habe die Clarithromycin-Resistenz keinen Einfluss auf den Therapieerfolg. Die Metronidazol-Resistenz sei in der Bismut-basierten Kombinationsanwendung nicht therapierelevant, so ergänzte Malferttheiner. Laut der multizentrischen europäischen Zulassungsstudie für die Bismut-basierte Quadrupeltherapie mit Pylera® [6] hat eine Metronidazol-Resistenz nur eine geringe Auswirkung auf die Effektivität der Quadrupeltherapie.

„Die aktuelle Resistenzsituation erfordert vermehrt eine gezielte, d. h. Antibiogrammorientierte Therapie sowie Therapieschemata, die auch bei resistenten Keimen wirksam sind.“

Dr. med. Erik-Oliver Glocker, Freiburg

Insgesamt, so fasste Glocker zusammen, werden zukünftig vermehrt Schemata zur Anwendung kommen müssen, die auch bei resistenten Keimen wirksam sind.

Neue First-line-Option für die *H. pylori*-Behandlung: O-BMT-Therapie mit Pylera®

Die maximale Erfolgsrate einer primären Standard-Tripeltherapie liege heute bei ca. 70 %, d. h. für 30 % der Patienten ist eine Zweitlinientherapie erforderlich, weiß Malferttheiner aus der Praxis zu berichten. Routinemäßige Resistenztests für eine gezielte Erstlinientherapie seien wegen der großen Zahl der Patienten und des relativ hohen Aufwandes nicht praktikabel. Weil aber mit jedem erfolglosen Versuch die Eradikationschancen sinken, sei eine Second-line-Therapie nicht die beste Lösung. Aus diesem Grund müsse die Primärtherapie jene sein, die höchste Erfolgsquoten verspricht, d. h. möglichst höher als 90 %.

Das Potenzial dafür habe die innovative Bismut-basierte Quadrupeltherapie mit Pylera®, deren neue galenische Komposition alle drei Wirksubstanzen gegen *H. pylori* in einer 3-in-1 Kapsel zusammenführt und in Kombination mit Omeprazol Eradikationsraten von 93 % ermöglicht – auch bei vorbestehender Resistenz gegen Clarithromycin und Metronidazol. Das zeigte die Zulassungsstudie [6], in der die O-BMT-Therapie gegenüber einer Standard-Tripeltherapie eine um knapp 24 % signifikant höhere Eradikationsrate erzielte (primärer Studien-

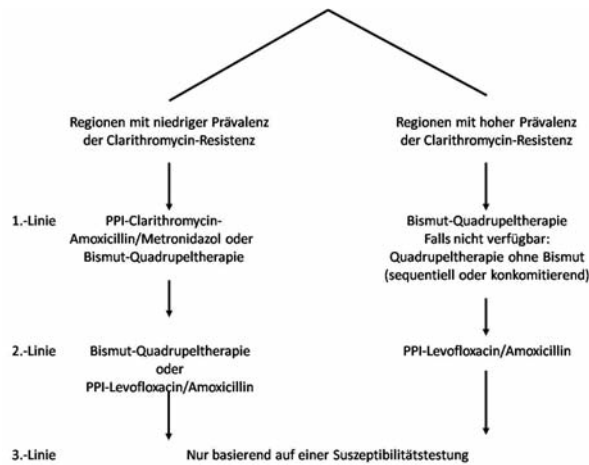


Abb. 1 Therapiealgorithmus der Maastricht IV-Leitlinie: Eine niedrige Prävalenz der Clarithromycin-Resistenz liegt vor, wenn diese <20 %. >20 % bedeutet eine hohe Prävalenz der Clarithromycin-Resistenz [1]

endpunkt: 93,3 % vs. 69,6 % [p<0,0001]), auch unter den Bedingungen einer hohen Clarithromycin-Resistenz (91 %). Die Sicherheit und Verträglichkeit der O-BMT-Therapie und der Standard-Tripeltherapie waren ähnlich. Als häufigste Nebenwirkungen wurden gastrointestinale Symptome bei etwa einem Drittel der Patienten in beiden Gruppen beobachtet.

„Die Bismut-basierte Therapie mit Pylera® bietet die Möglichkeit, der aktuellen Resistenzsituation wirksam zu begegnen und ist auch als Erstlinientherapie relevant.“

Prof. Dr. med. Peter Malferttheiner, Magdeburg

Auch in Unkenntnis der Resistenzlage habe diese Option als Erstlinientherapie daher einen eindeutigen Vorteil, betonte Malferttheiner. Die Entscheidung für den Einsatz der Bismut-basierten Quadrupeltherapie wird sich in der Regel an der Prävalenz von Resistenzen orientieren, erläuterte Malferttheiner abschließend. Dementsprechend wird in der aktualisierten europäischen Leitlinie bei der Empfehlung zum Therapieschema nach Regionen mit niedriger und hoher Clarithromycin-Resistenz differenziert [2]. Nach dem dort gemeinsam gefundenen Konsens ist die O-BMT-Therapie bei hoher Prävalenz von Clarithromycin-Resistenzen die Erstlinientherapie der Wahl. Bei niedriger Prävalenz von Clarithromycin-Resistenzen werden als erste Therapiemöglichkeit sowohl eine Standard-Tripeltherapie als auch eine Bismut-basierte Quadrupeltherapie als gleichberechtigte Option empfohlen.

Fazit

Angesichts der aktuellen Situation und des steigenden Resistenzrisikos bei etablierten

Standardtherapien wird die Bismut-basierte Quadrupeltherapie mit Pylera® mit hoher Erfolgsquote und guten Sicherheitsdaten zukünftig eine wertvolle Ergänzung des therapeutischen Armamentariums zur Behandlung des *H. pylori* darstellen. Pylera® wird voraussichtlich ab dem 4. Quartal 2012 als neue Behandlungsmöglichkeit auch in Deutschland zur Verfügung stehen.

* Pylera®: Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (140 mg), Tetracyclin (125 mg) und Metronidazol (125 mg) ist zugelassen in Kombination mit Omeprazol zur Eradikation von *H. pylori* sowie zur Prävention von rezidivierendem peptischem Ulcus bei Patienten mit durch *H. pylori* induzierten Ulcera (aktiv oder in der Vorgeschiebe)

Quellen:
Satellitensymposium Aptalis Pharma „Wie können wir *Helicobacter pylori* und den Komplikationen erfolgreich Paroli bieten? Pylera® – eine neue Therapieoption“ am 16. 4. 2012 im Rahmen des 118. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. in Wiesbaden

Fachinformation Pylera 140 mg/125 mg/ 125 mg Hartkapseln; Aptalis; Dezember 2011

- 1 Malferttheiner P. et al. Gut 2012; 646–664
- 2 Fischbach W, Malferttheiner P, Hoffmann JC, Bolten W et al. S3-Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankung“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS). Z Gastroenterol 2009; 47: 68–102
- 3 Chan FK, To KF, Wu JC et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. Lancet 2002; 359: 9–13
- 4 Lai KC, Lau CS, IP WY et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastro-duodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 799–805
- 5 Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y, on behalf of the Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut. 2012; in press
- 6 Malferttheiner P, Bazzoli F, Delchier C, Celinski K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F, for the Pylera Study Group. *Helicobacter Pylori* eradication with a capsule-containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet 2011; 377(9769): 905–13. Epub 2011 Feb 21

Effiziente Schmerztherapie in der internistischen Praxis

Palexia® – Innovatives Konzept bei chronischen Schmerzen

Das Thema Schmerzbehandlung hat in der internistischen (Hausarzt)-Praxis einen hohen Stellenwert. Viele Krankheitsbilder sind mit starken, z. T. chronischen Schmerzen verbunden, deren Behandlung neben der Therapie einer Grunderkrankung nicht vernachlässigt werden darf, um die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Dabei ist der Internist mit einer sehr heterogenen und immer älter werdenden Klientel konfrontiert – verschiedenartigste Erkrankungen und Schmerzursachen bei hoher Komorbidität verlangen nach einer wirksamen und verträglichen Schmerztherapie. Seit Oktober 2010 ist mit Palexia® retard (Tapentadol) der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse (MOR-NRI) in Deutschland auf dem Markt, der diesen Ansprüchen gerecht wird.

Noch immer haben in Deutschland zu viele Menschen eine erheblich eingeschränkte Lebensqualität wegen chronischer Schmerzen. In der Versorgung gibt es Defizite, weil die Schmerzbehandlung häufig noch nach ungeeigneten Konzepten erfolgt. „Wir müssen alte Denkmodelle zur Schmerzentstehung und -wahrnehmung sowie überholte Therapiekonzepte überwinden. Was wir brauchen, sind neue Optionen, um verschiedene Schmerzarten differenziert zu behandeln,“ eröffnete Dr. Kai-Uwe Kern vom Schmerzzentrum Wiesbaden das Grüenthal-Symposium „Der Schmerzpatient im internistischen Alltag“. Heute gelte es, nach einem neuen funktionellen Schmerz-Verständnis verschiedene Möglichkeiten in Betracht zu ziehen, um den Schmerz auch unter Einbeziehung bio-psycho-sozialer Komponenten effizient zu behandeln. Oberstes Ziel dabei sei die Verbesserung der

Lebensqualität. Denn es nütze nichts, den Schmerz zu reduzieren, aber die Lebensqualität bleibt schlecht, z. B. wegen unerwünschter Wirkungen, so Kern. Im Fokus des Symposiums stand die neue Substanzklasse der MOR-NRI, namentlich Tapentadol (Palexia®). Der Wirkstoff setzt an Mechanismen an, durch die viele chronische Schmerzsyndrome gekennzeichnet sind – nämlich eine Kombination von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen.

Neue Klasse zentral wirksamer Analgetika – Analgesie durch synergistische Wirkung

Tapentadol vereint zwei Wirkmechanismen in einem Molekül: μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus (MOR) und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmung (NRI). Als Agonist bindet Tapentadol an körpereigene präsynaptische und postsynaptische μ -Rezepto-

ren und imitiert dabei die Wirkung körpereigener Opioide. Somit wird die Schmerzweiterleitung zum Gehirn gehemmt. Eine Eigenschaft, die die Substanz mit klassischen Opioiden gemeinsam hat und somit in der Schmerztherapie als etablierter Wirkansatz gilt.

Gleichzeitig erhöht der Wirkstoff die Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt und verstärkt so die Effektivität der über diese Substanz vermittelten körpereigenen Schmerzhemmung [1,2]. Aufgrund der synergistischen analgetischen Wirkung kann Palexia® retard bei allen chronischen Schmerzen (nozizeptiv, neuropathisch und gemischt) eingesetzt werden [3,4,5].

Insofern ist das Analgetikum für die Verordnung in der internistischen Praxis bei starken chronischen Schmerzen prädestiniert: „Tapentadol ist breit einsetzbar. Es lindert effizient starke Schmerzen bei einem günstigen Verträglichkeitsprofil und hat, was gerade für die Internisten von großer Bedeutung ist, nur ein sehr geringes Interaktionspotenzial“, erklärte Kern. Das sei besonders wichtig, um typische Schmerzbilder, die sich aufgrund häufiger internistischer Erkrankungen wie z. B. Diabetes, Rückenschmerzen oder Gefäßerkrankungen manifestieren, adäquat behandeln zu können.

Wirkmechanismus von PALEXIA® retard

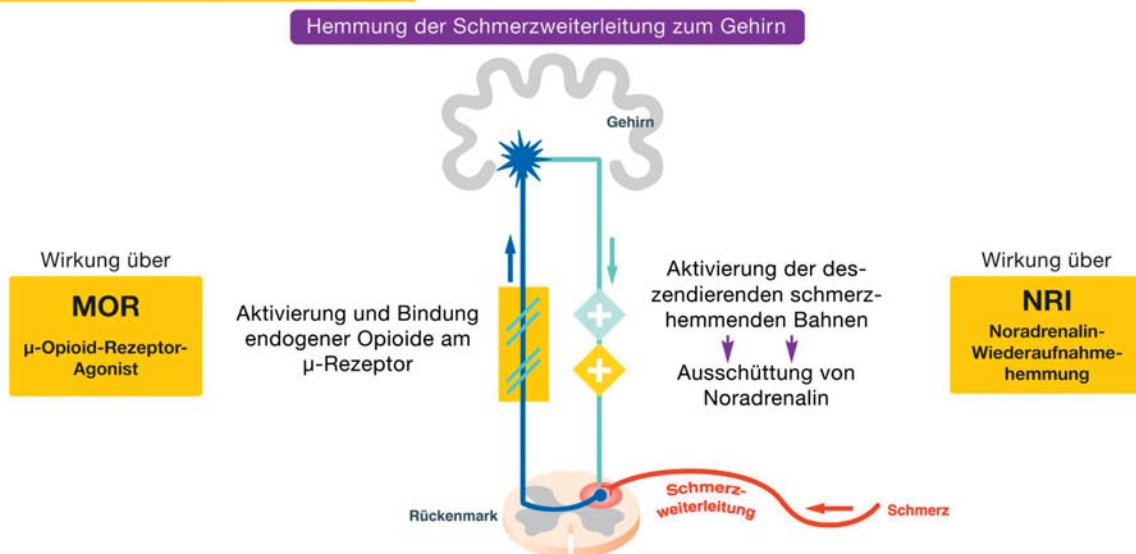


Abb 1. Tapentadol vereint zwei Wirkmechanismen in einem Molekül: μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus (MOR) und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmung (NRI).

Studienergebnisse

Für Palexia® retard konnte in klinischen Studien eine vergleichbar starke Wirksamkeit wie klassische Opioide bei nozizeptiven und gemischten Schmerzen belegt werden [3,4]. Im Vergleich zu Oxycodon als Vertreter klassischer Opioide zeigte es im äquianalgetischen Dosisbereich wegen der geringen μ -Aktivität eine bessere Verträglichkeit z. B. in Bezug auf gastrointestinale opioidtypische Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen oder Verstopfung, und Juckreiz.

Zusätzlich konnte in einer plazebokontrollierten Studie die Wirksamkeit von Tapentadol in der Schmerzbehandlung bei der diabetischen Neuropathie nachgewiesen werden [5]. Die Langzeitdaten unter der Therapie mit Tapentadol über einen Zeitraum von bis zu zwölf Monaten haben bei guter Verträglichkeit eine gleichbleibende und anhaltende Wirkung auf die Schmerzreduktion bei einem stabilen Dosisniveau gezeigt [6]

Der alte Patient im Fokus

Dr. Jochen Gehrke, Bad Endbach, erläuterte Möglichkeiten einer multimodalen Schmerztherapie unter besonderer Berücksichtigung der demografischen Entwicklung. „Ältere Menschen sind es nicht gewohnt, über ihre Schmerzen zu sprechen und ihre Bedürfnisse bezüglich der Schmerzreduk-

tion zu artikulieren“ weiß der Internist aus seiner schmerztherapeutischen Erfahrung. Hier sei ein besonderes Fingerspitzengefühl des Arztes gefragt (anders fragen, andere Einflussfaktoren einbeziehen als bei jüngeren Patienten), im gemeinsamen Therapiegespräch eine detaillierte Schmerzanamnese durchzuführen und gemeinsame Therapieziele festzulegen. Hierbei helfen z. B. Schmerz-Fragebögen und das vertrauensvolle Gespräch. Auch während der Therapie sollte ein intensiver Austausch zwischen Arzt und Patienten stattfinden, um „den Schmerz letztendlich aus dem Lebensmittelpunkt zu verbannen, ihn vergessen zu machen.“ Gut verträgliche und spürbar wirksame Medikamente wie Palexia® retard können dabei einen wesentlichen Beitrag zum Therapieerfolg leisten. Aufgrund häufiger Multimorbidität mit Dauermedikation sind gerade bei alten Patienten die pharmakologischen Anforderungen an ein effizientes Analgetikum sehr hoch. Tapentadol wirkt direkt schmerzlindernd – unabhängig von Metabolisierungsprozessen. Es wird hauptsächlich über Glukuronidierung abgebaut und ist somit auch eine Therapieoption für multimorbide Patienten mit Polymedikation. Durch die gute Kombinationsfähigkeit und das geringe Interaktionspotenzial erwies sich Tapentadol auch in der Anwendung bei älte-

ren Patienten als ein ideales Schmerztherapeutikum.

Fazit

Der Vorteil von Tapentadol liegt im Vergleich zu klassischen Opioiden vor allem in der starken Wirksamkeit bei einer gleichzeitig geringeren Nebenwirkungsrate. Das Analgetikum lässt sich breit einsetzen und stellt für die beschriebenen Indikationen eine viel versprechende Behandlungsoption dar [7]. Durch die einfache Handhabung und die gute Verträglichkeit ist das Analgetikum prädestiniert für den Einsatz in der internistischen Praxis bei starken chronischen Schmerzen.

Quellen:

Grünenthal-Symposium „Der Schmerzpatient in Internistischen Alltag“ am 14. 4. 2012 im Rahmen des 118. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. in Wiesbaden

- 1 Tzschentke et al. Drugs of today 2009, 45(7):483–496
- 2 Kress H. Eur J Pain 2010, 781–783
- 3 Afilado M et al. Clin Drug Invest. 2010; 30(8):489–505.
- 4 Buynak R et al. Expert Opin. Pharmacother. 2010;11(11): 1787–1804
- 5 Schwarz S et al. Curr Med Res. Opin. 2011;27:151–162
- 6 Wild JE et al. Pain Practice 2010; 10(5):416–427
- 7 Lange B et al. Adv Ther 2010, 27(6): 381–399

SONDERBERICHT

Aktueller Stand der Therapie bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung COPD Therapieansatz mit Roflumilast trifft zentrales Krankheitsgeschehen

Das pathophysiologische Verständnis der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung COPD hat sich in den vergangenen Jahren, bedingt durch neue Studien und Erkenntnisse, maßgeblich verändert. Dieser Entwicklung trägt auch die Überarbeitung der GOLD-Leitlinien Rechnung [1]. Die praktische Übersetzung dieser Leitlinien in den klinischen Alltag war unter anderem ein Thema des Symposiums von Nycomed, einem Unternehmen der Takeda-Gruppe, im Rahmen des 118. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Wiesbaden.

Die Entzündung, die der COPD zugrunde liegt, kann Studien zufolge auch signifikante extrapulmonale Auswirkungen haben [2]. Einer gezielten Therapie wie mit Roflumilast, die gegen die systemische Entzündung bei COPD wirkt [3], könnte daher ein hoher Stellenwert über die Therapie der COPD hinaus zukommen, wie bereits in Studien zur

Komorbidität belegt wurde [4, 5]. Der Einsatz und die Bedeutung von Roflumilast für den klinischen Alltag rücken daher verstärkt in den Fokus.

Der selektive Inhibitor des Enzyms Phosphodiesterase-4 (PDE4) verfügt über einen innovativen Wirkmechanismus am Enzym PDE4, das in einer Vielzahl von Entzün-

dungszellen einschließlich Neutrophilen und anderen weißen Blutzellen vorhanden ist, die im Zusammenhang mit der Entzündung bei COPD stehen. In diesen Zellen baut PDE4 den Botenstoff cAMP zu einer inaktiven Verbindung ab. Die Hemmung des Enzyms PDE4 verhindert den Abbau von cAMP und bewirkt somit, dass die hohen cAMP-Spiegel erhalten bleiben, was die entzündungsverstärkenden Eigenschaften dieser Zellen reduziert, erklärte Prof. Dr. Helgo Magnussen, Hamburg. „Roflumilast zeigt eine breite pharmakologische Wirkung gegenüber vielen relevanten Aspekten der Pathophysiologie der COPD“, so Magnussen in Wiesbaden.

GOLD-Leitlinie setzt auf neues Krankheitsverständnis bei COPD

Die aktualisierte GOLD-Leitlinie („Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“) empfiehlt bei COPD entsprechend des neuen Verständnisses einen umfassenden Behandlungsansatz [1]. Dieser berücksichtigt sowohl die klinische Vorgeschichte der Patienten als auch die Anzahl an Exazerbationen in der Vergangenheit und das mögliche Risiko für weitere Exazerbationen, erklärte Prof. Dr. Roland Buhl, Mainz. Der PDE4-Hemmer Roflumilast (Daxas®) wird in diesem Zusammenhang für Patienten ab Stadium III zum Einsatz als Dauertherapie empfohlen [11]. Durch den Wirkstoff kann in Kombination mit einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) die Zahl der Exazerbationen um 21 % signifikant reduziert werden (Abb. 1), die Number Needed to Treat (NNT) zur Vermeidung von Exazerbationen betrug in dieser Gruppe lediglich 3,2 pro Jahr [6].

Die Bedeutung von Exazerbationen bei COPD

Die Entwicklung des ersten Vertreters der Substanzklasse der PDE4-Inhibitoren führte somit zur Identifikation eines klinischen Phänotypes der COPD, der besonders von der Roflumilast-Behandlung profitiert. Buhl verwies in diesem Zusammenhang auf eine im Rahmen des ERS-Kongresses 2011 vorgestellte Arbeit [7], die ca. 3000 COPD-Patienten im Stadium III/IV mit chronischer Bronchitis und häufigen Exazerbationen untersuchte. Auch hier zeigte sich, dass in der Roflumilast-Gruppe die Patienten im Vergleich zu Placebo seltener exazerbieren. Eine weitere auf diesem Kongress vorgestellte Studie zeigte bei häufig exazerbierenden COPD-Patienten (Stadium III/IV) mit chronischer Bronchitis unter Roflumilast im Vergleich zu

Placebo einen statistisch signifikant geringeren Verbrauch an oralen Steroiden [8]. Das steht im Einklang mit Reanalysen früherer COPD-Studien mit Roflumilast in Kombination mit inhalativen Corticosteroiden (ICS), die eine Verbesserung der Lungenfunktion zeigen konnten und im Hinblick auf die Vermeidung von Exazerbationen auf einen additiven Effekt hinweisen [9], so Buhl weiter.

Zusätzliche Informationen zur Wirkung von Roflumilast auf die Exazerbationsrate und die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittener COPD werden von der 2011 begonnenen klinischen REACT-Studie erwartet. Darin werden Patienten mit einer Fixkombination aus ICS und LABA zusätzlich mit und ohne Tiotropium sowie Roflumilast oder Placebo behandelt. Diese randomisierte, doppelblinde Studie ist auf einen Zeitraum von 52 Wochen angelegt und soll das Verständnis der Rolle von Roflumilast in der täglichen Praxis weiter vertiefen [10].

Praktische Erfahrungen mit Roflumilast

Für Dr. Hermann A. Trauth, Marburg, „ist die Entzündungshemmung durch PDE4-Hemmung ein großer Schritt in der Behandlung der COPD“. Seine Patienten weisen häufig neben der COPD kardiovaskuläre Erkrankungen oder ein metabolisches Syndrom auf. Hier belegen Untersuchungen, dass Patienten mit fortgeschrittener COPD und kardialen oder diabetischen Erkrankungen gut mit Roflumilast behandelt werden können: So zeigte sich in einer Studie eine mögliche Verbesserung der Insulinsensitivität unter Roflumilast infolge einer HbA1c-Senkung [4] und in einer anderen ergab sich für Roflumilast-Patienten ein geringeres Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse im Vergleich zu Placebo [5]. Einen besonderen Stellenwert legt der niedergelassene

Facharzt auf die Patientenaufklärung über den langfristigen Nutzen einer antientzündlichen Therapie.

In Studien mit über 12.000 Patienten wurde der Wirkstoff im Allgemeinen gut vertragen. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen (v. a. gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit und Kopfschmerzen) waren leicht bis mäßig ausgeprägt, traten vor allem innerhalb der ersten Behandlungswochen auf und klangen in den meisten Fällen im weiteren Verlauf der Therapie wieder ab [11]. Gleichzeitig setzt die Wirkung von Roflumilast erst nach etwa vier bis acht Wochen ein [11]. Um daher insbesondere zu Therapiebeginn die Compliance der Patienten zu sichern, sollten Patienten darüber entsprechend informiert werden. Die Erfahrungen von Dr. Trauth zeigen, dass sich z. B. im Falle von anfänglicher Übelkeit oder Kopfschmerzen eine Verschiebung der Einnahme zur Nacht bewährt hat.

Neue Online-Fortbildung zum praktischen Einsatz von Roflumilast bei COPD

Vor diesem Hintergrund bietet das Unternehmen im Internet ein neues Fortbildungsmodul zum aktuellen Stand der Therapie bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung an. Die interaktive Online-Fortbildung ist auf www.daxas-fortbildung.de verfügbar. Die systemische Entzündung und die antiinflammatorische Wirkung von Roflumilast (Daxas®) stehen hierbei im Vordergrund. Anhand eines fiktiven Patientenbeispiels wird die Therapie der COPD mit Roflumilast erläutert und durch Videos mit Experteninterviews sowie Übersichtsgrafiken ergänzt.

LITERATUR

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Revised 2011. www.goldcopd.org. Zugriff: 27.03.2012
- 2 Couillard A et al. Rev Pneumol Clin. 2011 Jun; 67(3):143-153. Epub 2011 Feb 2
- 3 Rabe KF. Br J Pharmacol. 2011 Jan 14. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01218.x
- 4 Wouters EFM et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: A4471
- 5 White W et al., Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: A3092
- 6 Bateman ED et al. Eur Respir J 2011; 38: 553-560
- 7 Wedzicha JA et al. ERS-Congress 2011, Poster 3355
- 8 Calverley PMA et al. ERS-Congress 2011, Poster 248
- 9 Rennard et al. Respir Res 2011; 12: 18
- 10 The REACT Trial. <http://www.ad-hoc-news.de/press-release-nycomed-announce-react-study-to--/deNEWS/22031739>
- 11 Fachinformation Daxas® 500 µg Filmtabletten, Stand Januar 2012

Quelle: Symposium „Roflumilast in real life“ anlässlich des 118. DGIM-Kongresses am 14. April 2012 in Wiesbaden, Veranstalter: Nycomed, ein Unternehmen der Takeda Gruppe

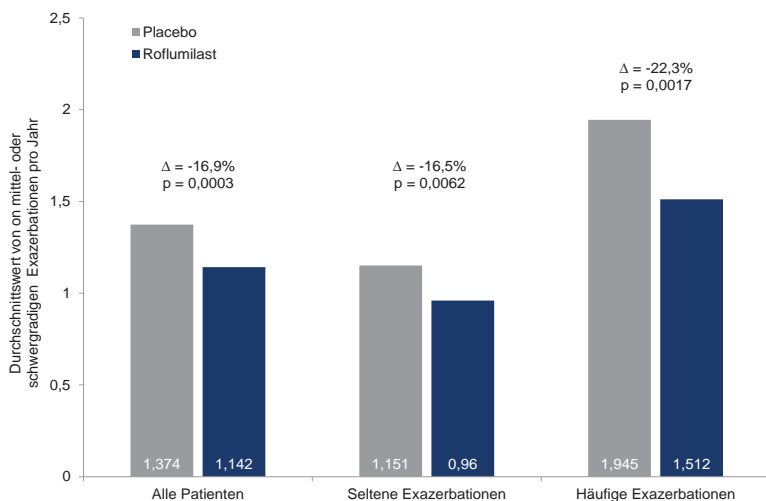


Abb. 1: Besonders Patienten mit häufigen Exazerbationen profitieren von einer Roflumilast-Behandlung [modifiziert nach 6].

Herausgeber und Verlag:

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
Rotherstraße 21
10245 Berlin
Telefon 030 / 47 03 14-32
Telefax 030 / 47 03 14-44
medreview@wiley.com
www.blackwell.de

Chefredaktion:

Alexandra Pearl

Redaktion und Berichte:

Elke Klug

Anzeigenleitung:

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
Rita Mattutat
Tel.: 030 / 47 03 14-30
Fax: 030 / 47 03 14-44
rita.mattutat@wiley.com

Media Beratung:

Miryam Preußner
Tel.: 06201 / 606-127
miryam.preusser@wiley.com

**Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,
Sonderdrucke und Sonderausgaben:**

Kerstin Kaminsky
Bornfelsgasse 13, 65589 Hadamar
Tel.: 06433 / 94 90 935
Fax: 06433 / 94 90 936
kerstin.kaminsky@t-online.de

Produktion:

Schröders Agentur, Berlin

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm. Für ihren Inhalt sind allein die jeweiligen Autoren bzw. Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 2011/2012

Nr. 6, 13. Jahrgang, Mai 2012
ISSN 1615-777X (Printversion)
ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. MwSt.
Abonnement: € 140,- zzgl. MwSt.



IW – Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V.

www.medreviews.de



Philippe Furger, Mireille Schaufelberger

Algorithmen quick für den Hausarzt

2011, 220 S.
ISBN: 9783131664419
Preis: 49,99 €

Soforthilfe für den Hausarzt

- Konkrete Hilfestellung bei den alltäglichen medizinischen Problemen: Über 50 häufige und bedeutende Symptome, die zum Arztbesuch führen
- Schnelle und effektive Lösungen: Flussdiagramme zur systematischen Abklärung und Differenzialdiagnose; Begleittext zu jedem Algorithmus
- Maximale Sicherheit: Evidenzbasierte und präzise Handlungsvorschriften zu den wichtigsten Befunden und Symptomen. In Zusammenarbeit mit dem Berner Institut für Hausarztmedizin
- Plus: Anhang mit über 50 relevanten Scores, Skalen und klinischen Tests



KALENDER

14.–16.06. 2012

13. Jahrestagung des Bundesverbandes Deutscher Ernährungsmediziner e.V. (BDEM)
Nürnberg
www.bdem.de

15.–16.06. 2012

39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. „Lebensdauer oder Lebensqualität? Rehabilitationsziele beim älteren und multimorbiden Herzpatienten“
Berlin
www.dgpr2012

31.08.–01.09. 2012

Frankfurter Gerinnungssymposium
Frankfurt am Main
www.gerinnungssymposium-frankfurt.de

Christian Prinz

Basiswissen Innere Medizin

2012, XIV, 402 S.
ISBN 978-3-642-12376-4
Preis: 29,95 €

Viel Stoff und wenig Zeit – am besten hilft da die sinnvolle Kombination aus kurzen Erklärungen, Aufzählungen und vielen Abbildungen. Das Basiswissen Innere Medizin ist ideal zum Durcharbeiten und bietet in einem überschaubaren Umfang alles, was für die Prüfung wichtig ist. Damit ist die Innere Medizin auch bei Zeitmangel kein Problem! Prüfungsnah: Die in den Hammerexamina geprüften Themen sind mit Icons markiert, damit von vornherein klar ist, was schon geprüft wurde.

Übersichtlich: Die Gliederung und der didaktisch sehr gut aufbereitete Inhalt mit zahlreichen Abbildungen führen zielsicher durch Vorlesung und Prüfung. Praktisch: Für den praktischen Bezug sorgt ein Fallquiz mit authentischen Fällen.



12.09.–15.09. 2012

41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.
Mainz
www.angiologie2012.de

19.–22.09. 2012

40. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
Bochum
www.dgrh-kongress

27.–29.09. 2012

4. Deutscher Influenza-Kongress mit internationaler Beteiligung
Jahrestagung der DVV
Erfurt
www.dvv-ev.de/Influenza-Kongress

