

30. 4. bis 3. 5. 2011

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

Wiesbaden,
Rhein-Main-Hallen



Bewertung und Behandlung internistischer Krankheitsbilder

Leitthema Lebensphasen

Hendrik Lehnert, Lübeck

Liebe Kolleginnen und Kollegen, erstmals haben wir uns mit dem Thema Lebensphasen ein Leitthema für den Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) gewählt. Die verschiedenen Lebensphasen eines Patienten spielen eine wichtige Rolle bei der Bewertung von internistischen Erkrankungen.

Hereditäre Erkrankungen haben Auswirkungen in jeder Lebensphase eines Patienten und müssen bei der Diagnose von internistischen Krankheitsbildern mit in das Kalkül gezogen werden. Internisten sehen zunehmend ehemals pädiatrische Patienten, die noch vor 30 Jahren das Erwachsenenalter nicht erreicht hätten und den Internisten vor neue Herausforderungen stellen. Die Kommunikation von Pädiatern und Internisten ist hier unerlässlich, damit eine für den Patienten zufriedenstellende Transition zum „Arzt für Erwachsene“ stattfinden kann.

Hauptthemen 2011

Das Leitthema Lebensphasen wird in den Hauptthemen des Kongresses reflektiert. Insbesondere die Themen Stoffwechselmedizin und Autoimmunerkrankungen müssen den Lebenszyklus ihres Patienten bei ihren Behandlungsentscheidungen berücksichtigen. Auch in der personalisierten Therapie in der Onkologie werden gerade Alter und Komorbiditäten des Patienten heute in zunehmenden Maße bei der Therapieauswahl mit in Betracht gezogen. Die klinische Epidemiologie ist ebenfalls ein Gebiet der Medizin, bei dem die unterschiedlichen Lebensphasen des Patienten einen wichtigen Einfluss haben.

Veränderte Kongressstruktur

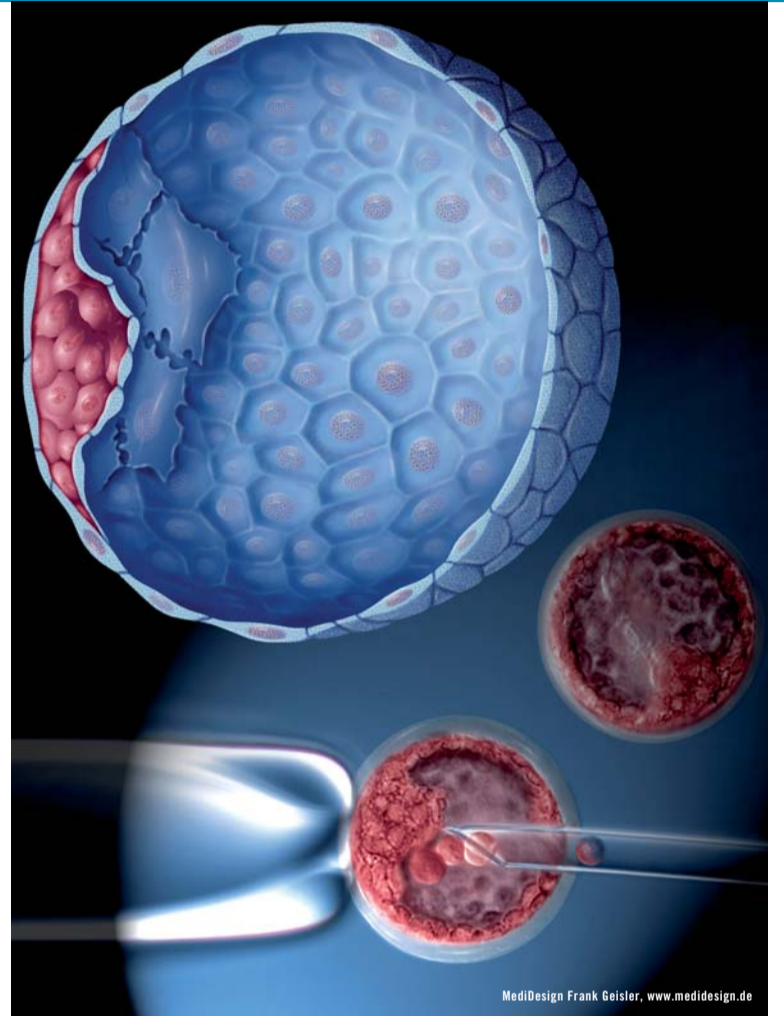
Die Veränderungen in der Kongressstruktur, die mit dem 116. Kongress im vergangenen Jahr begonnen wurden, werden in einer sehr klaren und eindeutigen Weise fortgeschrieben. Erstmals auf unserem Kongress ist das Kongressformat auf vier vollständige Tage „verschlankt“. Alle Kongressteilnehmer haben somit auch die Möglichkeit, am letzten Kongresstag noch ihren Heimatort stressfrei zu erreichen. Dies bedeutet damit, dass mit dem Samstagvormittag das komplette Kongressprogramm beginnt, und wir damit auch auf den Mittwoch verzichten. Darüber hinaus erfolgen innerhalb dieser neuen Kongresskonzeption eine deutliche Straffung der Struktur und eine bessere Übersichtlichkeit der Veranstaltungsblöcke und -formen. Nach einem sehr klaren Definitionsschema bietet die Jahrestagung folgende Veranstaltungsformen an:

- Translationale und klinische Symposien; auch zahlreiche Board-Symposien mit Simulationen der Prozesse klinischer Entscheidungsfindung,
- Plenarvorträge,
- Year-in-Review,
- Case-Management-Symposien,
- Meet-the-Expert-Sitzungen,
- Tutorials,
- Postersitzungen.

Darüber hinaus sind zahlreiche Industriesymposien wie bisher in den Kongress integriert. Ein besonderes Augenmerk wird im kommenden Jahr in Wiesbaden auf fallorientierte Sitzungen und Diskussionen gelegt. Dem trägt die Durchführung von so genannten Board-Symposien, Case-Management-Symposien oder auch den beliebten Veranstaltungen „Wie hätten Sie es gemacht“ Rechnung. Unverändert gilt, dass die Diskussion spannender Fälle die Basis für das Wiedererkennen und damit eine erfolgreiche Diagnostik und Therapie darstellt. Besonders interaktiv werden die erstmalig durchgeführten Meet-the-Expert-Veranstaltungen sein, in denen unter vollständigem Verzicht auf Frontalunterricht interaktiv relevante Probleme der Inneren Medizin diskutiert werden.

Wissenschaftlicher Nachwuchs

Ein wesentliches Primat des Internistenkongresses ist die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses, und dies aus mehreren Gründen: zum einen



MediDesign Frank Geisler, www.medidesign.de

erleben wir auch in der Inneren Medizin einen Nachwuchsmangel und müssen alle Anstrengungen unternehmen, um das Fach in seiner gesamten Breite und Attraktivität den jetzigen und zukünftigen internistischen jungen Kolleginnen und Kollegen zu vermitteln; zum anderen gilt es auch, den wissenschaftlich motivierten Nachwuchs zu fördern und Perspektiven der Verbindung von hervorragender klinischer und wissenschaftlicher Arbeit aufzuzeigen. Dem dienen im Wesentlichen zwei Veranstaltungsformen auf dem Kongress. Zum einen das Chances-Programm, innerhalb dessen Ausbildungsgänge, Darstellung der Schwerpunkte und konkrete Probleme in der Klinik und Praxis diskutiert werden. Zum anderen werden am Montag und Dienstag Postersitzungen „konkurrenzfrei“ durchgeführt, um dem wissenschaftlichen Nachwuchs den notwendigen Platz und Raum zu geben. Auch für eine wohldosierte kalorische Stärkung ist während der Postersitzungen gesorgt. Hier freuen wir uns besonders auf eine rege Teilnahme aller, insbesondere auch der erfahrenen Kollegen, bei der Diskussion neuer Forschungsergebnisse.

Get-Together-Fest und mehr

Die neue Kongressstruktur hat auch zu – wie wir finden – attraktiven Veränderungen des Rahmenprogramms geführt. Da der Kongress nun am Samstagmorgen beginnt und am Dienstagnachmittag endet, wird statt der traditionellen Posterparty am Dienstagabend nun am Samstagabend ein großes Get-Together-Fest im Kurhaus stattfinden. Ein Kongresshöhepunkt wird wie immer die Festveranstaltung am Sonntagabend sein; freuen Sie sich auf interessante Redner und eine herausragende musikalische „Umrahmung“. Ein kulturelles Highlight wird am Montagabend im Rahmen der Wiesbadener Maifestspiele stattfinden.

In diesem MedReport finden Sie eine Vorstellung interessanter Kongressthemen, die den Tenor des diesjährigen Kongresses der DGIM repräsentieren.



Prof. Dr.
Hendrik Lehnert
Kongresspräsident

Lipidologie aktuell

HDL und Triglyceride:
Neue Leitlinien

Gerald Klose, Bremen

Während neue Leitlinien sicher eine Konsequenz der letzten Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists zum Stellenwert intensiverer Statintherapie sein müssen, wird erst vom Ausgang laufender Studien abhängen, ob sich Evidenz und Empfehlungsgrad für die Behandlung jenseits von LDL-Cholesterin ändern. Gegenstand gegenwärtiger Leitlinien mit Bezug auf Lipidtherapie sind seltener Fettstoffwechselstörungen im engeren Sinn wie beispielsweise Leitlinien des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) oder die zurzeit vorbereitete Neuauflage der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Häufiger finden sich Hinweise zur Lipidtherapie in Fachgesellschaftsleitlinien wegen des Beitrags zur Prävention vaskulärer Erkrankungen, zum Beispiel der Kardiologie, Diabetologie oder Neurologie.

Besondere Beachtung erfahren die auf Expertenkonsens, Adult Treatment Panel III, oder ATP III basierenden Empfehlungen des National Cholesterol Education Program (NCEP), die zuletzt 2004 aktualisiert wurden (Circulation 2004; 110:227-239). Ihr Schwerpunkt liegt auf der Empfehlung, risikobasierte LDL-Zielwerte anzustreben, d. h. LDL-Cholesterin <100 mg/dl oder <70 mg/dl in Hochrisikokategorien wie der KHK, und der Begründung des ebenfalls unter diese Therapieempfehlung fallenden so genannten KHK-Risiko-Äquivalents Diabetes mellitus.

Der Risikobedeutung von durch erhöhte Triglyceride (TG) und vermindertem HDL-C charakterisierten Dyslipidämien wird mit einer Zielwertempfehlung für Non-HDL-Cholesterin von +30 mg/dl zum jeweiligen LDL-Cholesterin-Zielwert Rechnung getragen und mit der Möglichkeit zur Anwendung von Fibraten oder Nikotinsäure verbunden, ein erkennbar abgeschwächter Empfehlungsgrad.

Gibt es für die Therapie erniedrigter HDL und erhöhter Triglyceride inzwischen stärkere Argumente?

Daten zur therapeutischen Evidenz sind kaum hinzugekommen. Wenn diese teilweise praktisch eher widerlegt erscheint, wie beispielsweise in der FIELD- oder ACCORD-Lipid-Studie für Fenofibrat, müssen hierzu allerdings entscheidend beitragende Aspekte analysiert werden, nämlich Design oder Durchführung dieser Studien. Hieraus folgt dann „absence of evidence is not evidence of absence“. Bekanntlich wurde in beiden Studien mit Fenofibrat allein (FIELD) oder in Kombination mit Statinen bei Typ-2-Diabetikern (ACCORD-Lipid) keine Positivität des primären Endpunkts erreicht. Eine Aussagefähigkeit zu HDL und Triglyceriden als therapeutisches Ziel wurde damit allerdings auch verfehlt, entweder wegen fehlender Wirksamkeit der Intervention oder wegen für diese Frage zu niedriger Prävalenz der atherogenen Dyslipidämie. Nur bei 17 % der ACCORD-Lipid-Studienteilnehmer lag diese in relevantem Umfang vor.

In der neuen Leitlinie der ESC (European Society of Cardiology) für Patienten mit myokardialer Revascularisation aus dem vergangenen Jahr wurde im Abschnitt zur Sekundärprävention für die Lipidtherapie Klasse I Evidenz und Empfehlungsgrad A für „High-dose lipid lowering drugs ... indicated in all patients regardless of lipid levels, unless contraindicated ...“ aufgeführt. Etwas verwirrend mag sein, dass die „lipid lowering drugs“ in dieser Aussage nicht spezifiziert wurden, wohl aber im Weiteren der evidenzbasierte Empfehlungsgrad von Fibraten und Nikotinsäure in die Kategorien IIaB beziehungsweise IIbB rutschte.

Vom Ausgang der AIM-HIGH-Studie (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL-C/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes) erwarten die Autoren eine fundamentale Erweiterung der Therapieempfehlungen mit Lipidsenkern. Studien-Hypothese ist die Überlegenheit antidylipeidämischer Kombinationstherapie (Simvastatin plus verzögert freigesetztes Niacin) gegenüber einer Statin-Monothera-



Prof. Dr. Gerald Klose

pie in der Sekundärprävention bei vaskulären Hochrisikopatienten mit atherogener Dyslipidämie. Mit Abschluss der Teilnehmer-Rekrutierung sind zwei aktuellen Publikationen im AM Heart Journal Details zum Design der Studie und die Ausgangscharakteristika der Patienten zu entnehmen. Wesentlich für das erwartete positive Ergebnis sind die sowohl hinsichtlich vaskulärer Vorerkrankungen wie auch hinsichtlich Dyslipidämie gezielten Einschlusskriterien, die jetzt 3414 Patienten erfüllen. Der Abschluss der Studie wird im September 2012 erwartet. Eine evidenzbasierten Leitlinien inhärente Limitation ist deren Zentrierung auf Populationen, nicht auf den einzelnen Patienten. Für jeden Arzt besteht daher ein verpflichtendes Ermessen für die Therapie jenseits evidenzbasierter Leitlinien in zahllosen klinischen Konstellationen. Die eine atherogene Dyslipidämie auszeichnende Verminderung von HDL-Cholesterin, so genannten kleinen dichten LDL („small dense“ LDL) und erhöhten Triglyceriden bei bereits klinisch als Hochrisiko charakterisierten Patienten ist eine davon.

Im Falle therapeutischer Konsequenzen aus erniedrigtem HDL-Cholesterin bestehen große Erwartungen für die neuen CETP-Hemmer, die nicht durch „off target“-Effekte wie Blutdruckerhöhung unter dem eingestellten Torcetrapib belastet sind. Nachdem die DEFINE-Studie Lipidwirksamkeit und Verträglichkeit von Anacetrapib zeigen konnte, wird Endgültigeres zu diesem Behandlungsprinzip das Ergebnis der REVEAL-Studie sein.

Gegenüber klinischen Endpunkten als Surrogat aufgefasste Parameter wie gefäßbiologische Befunde können dabei helfen, Patienten möglichst früher therapeutische Vorteile zukommen zu lassen. Schon für den

nächsten Kongress der ESC in diesem Sommer werden Ergebnisse zur Wirksamkeit des CETP-Hemmers Dalcetrapib auf gefäßanatomische Parameter mittels IMT-Messung (Carotiden) und IVUS (Koronarien) erwartet (dal-PLAQUE-2-Studie). Ebenso interessant werden zu diesem Zeitpunkt Untersuchungen zur Endothelfunktion unter Dalcetrapib sein (dal-VESSEL).

Zusammenfassung

Die Betonung LDL-Cholesterin wirksamer Therapie wird in kommenden evidenzbasierten Leitlinien hinsichtlich der Behandlungsintensität bei Risikopatienten noch verstärkt. Neue Leitlinien zu HDL-Cholesterin und Triglyceriden bestehen ansatzweise als Expertenkonsens. Erheblicher Erkenntnisgewinn aus neuen kontrollierten Studien mit HDL- und TG-wirksamen Maßnahmen wird zu einer ergänzenden Therapieausrichtung zur Behandlung des residualen Risikos über Statine hinaus führen.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Gerald Klose
Gemeinschaftspraxis Dres. T. Beckenbauer und S. Maierhof
Am Markt 11
28195 Bremen
klose.bremen@t-online.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 30. April 2011
13.15–14.45 Uhr
Museum

Lipidologie: aktuell – kontrovers
Vorsitz: K. Winkler (Freiburg),
A. Weizel (München)

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Biologicals – aktueller Stand
und Perspektive

Andreas Sturm, Berlin

Das zunehmende Verständnis der Pathophysiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) hat zu einer Erweiterung des therapeutischen Portefeuilles und gezielteren medikamentösen Therapien geführt. Bei der Behandlung von M. Crohn und Colitis ulcerosa ist es nicht nur wichtig, die richtigen Medikamente zum richtigen Zeitpunkt einzusetzen, sondern auch während des Therapieverlaufes durch eine Optimierung der medikamentösen Therapie eine höchstmögliche Kontrolle der Erkrankungsaktivität zu erreichen. Dabei sind die Voraussetzungen für eine Therapieoptimierung nicht nur die optimale Patientenselektion für ein bestimmte Therapie, sondern auch das rechtzeitige Erkennen von Behandlungserfolgen und -versagen mit einer entsprechenden Veränderung der bestehenden Therapie oder Abbruch der Therapie und Erwägung von Alternativen.

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stehen im Anfang der Erkrankung entzündliche Veränderungen der Mukosa und Darmwand im Vordergrund. Um die Entwicklung von Strikturen, Stenosen, Fisteln oder anderen Komplikationen zu verhindern, ist es notwendig, früh diese Entzündung effektiv zu kontrollieren. Es konnte in diesem

Zusammenhang gezeigt werden, dass die Ansprechraten von TNF α -Inhibitoren desto höher sind, je früher im Krankheitsverlauf sie eingesetzt werden (Ananthakrishnan AN et al. Am J Gastroenterol 2010; 105:183-5). Auch sprechen die Patienten, die endoskopisch mukosale Läsionen haben oder eine Erhöhung des CRP, besser auf eine Anti-TNF α -Therapie

an als Patienten ohne Zeichen einer lokalen oder systemischen Entzündung.

Patienten mit schwerem Verlauf frühzeitig identifizieren

Eine Reihe von epidemiologischen und klinischen Studien haben in den letzten Jahren Prädiktoren eines komplizierten Verlaufs des Morbus



Prof. Dr. Andreas Sturm

Crohns definiert. Dabei sind sowohl die Erkrankungslokalisationen wie z. B. ein rektaler Befall, ein ausgeprägter Befall des Dünndarms oder des oberen Gastrointestinaltraktes sowie besondere Verhaltensmuster der Erkrankung wie die Ausbildung von Fisteln, ein frühes Auftreten von Strikturen oder tiefen Ulzerationen prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines komplizierenden Verlaufes mit der Notwendigkeit späterer größerer abdominal-chirurgischer Eingriffe (Beaugerie L et al. Gastroenterology 2006; 130:650-656; Loly C et al. Scand J Gastroenterol 2008; 43:948-54). Dabei reicht das Vorhandensein von zwei dieser Faktoren aus, um mit einer 70- bis 90%igen Wahrscheinlichkeit eine notwendige Operation vorherzusagen (Beaugerie L et al. Gastroenterology 2006; 130:650-656). Daher ist es notwendig, Patienten mit einem anzunehmenden schweren Verlauf ihrer Erkrankung frühzeitig zu identifizieren und hier eine intensiviertere Therapie zu initiieren. Für die Colitis ulcerosa sind entsprechende Prädiktoren des Krankheitsverlaufes noch nicht ausreichend etabliert, um hier-

aus Behandlungsrichtlinien ableiten zu können.

Die empfohlene Anfangsdosis für Infliximab liegt bei 5 mg/kg Körpergewicht mit einer Wiederholung in Woche 2 und 6. Die Erhaltungstherapie wird alle acht Wochen appliziert (Fachinformation Infliximab). Adalimumab wird in den meisten Fällen mit 160 mg gestartet, nach zwei Wochen mit 80 mg fortgesetzt und dann mit 40 mg alle zwei Wochen weiter gegeben (Fachinformation Adalimumab). Für Patienten, die bislang keine immunsuppressive Therapien erhalten haben, konnte zumindest für Infliximab in der SONIC-Studie gezeigt werden, dass der gleichzeitige Beginn mit einer Thiopurin-Therapie im Sinne einer Kombinationstherapie das klinische Ansprechen im Vergleich zu einer Azathioprin- oder Infliximab-Monotherapie signifikant steigert (Colombel JF et al. NEJM 2010; 362:1383-95). Bei Patienten, bei denen eine Therapieerweiterung mit TNF α -Blockern aufgrund einer Unwirksamkeit einer bisherigen immunsuppressiven Therapie initi-

FORTSETZUNG VON SEITE 2

Biologicals – aktueller Stand und Perspektive

iert wurde, wird die Notwendigkeit der Fortsetzung dieser immunsuppressiven Therapiekontrovers diskutiert. Es konnte zwar gezeigt werden, dass die Antikörperspiegel gegen Infliximab durch eine Begleittherapie mit Azathioprin signifikant geringer sind als bei Patienten mit einer Infliximab-Monotherapie, der klinische Verlauf war jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen diesen beiden Gruppen (Lichtenstein G et al. *Alim. Pharmacol Ther* 2009; 1365-2036).

Nichtansprechen auf eine Anti-TNF α -Therapie

Bei einem primären Nichtansprechen auf eine Anti-TNF α -Therapie sollte erneut die Erkrankungsaktivität bestätigt, Komplikationen wie z. B. Strikturen oder ein Abszess ausgeschlossen und chirurgische Therapieoptionen geprüft werden (Dignass A et al. *JCC* 2010; 4:7-101). Bei Nichtansprechen des Patienten innerhalb von zwölf Wochen sollte nach Ausschluss von chirurgischen Möglichkeiten der Wechsel des TNF α -Inhibitors in Erwägung gezogen werden (Dignass A et al. *JCC* 2010; 4:7-101). Bei einem frühen Ansprechen (Woche 2 bis Woche 6) und anschließendem Nachlassen des Ansprechens, ist zu empfehlen, die Adalimumab-Dosis auf eine wöchentliche Gabe (Fachinformation Adalimumab) zu erhöhen bzw. die Infliximab-Dosis entweder in der Dosis zu erhöhen (Fachinformation Infliximab) oder das Intervall zu verkürzen (Schnitzler et al. *GUT* 2009; 58:492-500). Bei diesen Therapieentscheidungen kann zusätzlich die Bestimmung des TNF α -Blocker-Talspiegels und der Antikörper helfen. Sind bei einem Patienten, der einen Wirkverlust unter einem TNF α -Blocker erlebt die Talspiegel hoch, erscheint die Umstellung auf einen anderen TNF α -Blocker nicht sinnvoll. Im Gegensatz hierzu profitieren Patienten mit niedrigen Talspiegeln und hohen Antikörperspiegeln unter der Therapie von einer Umstellung des TNF α -Blockers (Afif W et al. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:1133-9).

Therapiedauer

Bei einem Morbus Crohn handelt es sich – wie auch bei der Colitis ulcerosa – um eine chronische Erkrankung deren Ursachen zurzeit nicht kausal behandelt werden können. Daher stellt sich – wie bei allen chronischen Erkrankungen – die Frage, ob und wann eine effektive Therapie unterbrochen oder abgesetzt werden kann oder sollte. In Bezug auf die Azathioprintherapie konnte gezeigt werden, dass nicht die Länge der remissionsfreien Zeit entscheidend ist, sondern dass das Vorhandensein einer CRP-Erhöhung, eine lange vorherige Steroideinnahme oder eine Anämie das rasche Wiederauftreten von entzündlichen Veränderungen vorhersagt (Oussalah A et al. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1142-9). In Bezug auf die Infliximabtherapie konnte die STORI-

Studie zeigen, dass bei Patienten, die unter Fortsetzung der Azathioprintherapie mindestens ein Jahr mit Infliximab behandelt wurden und mindestens ein halbes Jahr in klinischer Remission waren, ebenfalls die Kriterien einer persistierenden endoskopischen Entzündung, eines erhöhten CRP, eine leichte Anämie oder eine Anamnese mit einer langjährigen Steroideinnahme oder Operationen prädiktive Faktoren des Wiederauftretens der entzündlichen

Aktivität sind (Louis E et al. *DDW* 2009; Abstract 961). Ob diese Patienten mit persistierenden lokalen oder systemischen Zeichen einer Entzündung, trotz klinischer Remission, lebenslang mit Thiopurinen oder TNF α -Blockern behandelt werden müssen, ist unklar. Im Sinne einer Kontrolle der Erkrankungsaktivität und Vermeidung wiederkehrender Erkrankungsschübe zeigt sich aber zurzeit keine sinnvolle medikamentöse Alternative.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Andreas Sturm
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Hepatologie, Gastroenterologie,
Endokrinologie und Stoffwechsel
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Andreas.Sturm@charite.de

PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 1. Mai 2011
08.15–09.45 Uhr
Saal 6/1

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Vorsitz: E. Stange (Stuttgart),
K. Fellermann (Lübeck)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Montag, 2. Mai 2011
17.15–18.15 Uhr
Saal 7
Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

SYMPOSIUM

Brennpunkt Herz – aktuelle Therapieoptionen bei Hochrisikopatienten

Vorsitz: Prof. Dr. Jörg Kreuzer, Limburg; Prof. Dr. Roland Willenbrock, Halle

Programm

17.15 Uhr

Lipidsenkende Therapie bei hohem kardiovaskulären Risiko – Gewicht der klinischen Evidenz

Prof. Dr. Jörg Kreuzer, Limburg

17.35 Uhr

Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt – Rationale für eine konsequente Aldosteronblockade

Prof. Dr. Matthias Pauschinger, Nürnberg

17.55 Uhr

Studienlage zur chronischen Herzinsuffizienz – Was gibt es Neues?

Prof. Dr. Roland Willenbrock, Halle

Mit freundlicher Unterstützung der Pfizer Pharma GmbH



VERANSTALTUNGSHINWEIS

Sonntag, 1. Mai 2011
13.15–14.15 Uhr
Saal 12 B/C
Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

SYMPOSIUM

CEUS Update: Neues zur Kontrastmittelsonographie

Vorsitz: Prof. Dr. Christoph F. Dietrich, Bad Mergentheim

Programm

13.15 Uhr

CEUS am Pankreas

Prof. Dr. Christoph F. Dietrich, Bad Mergentheim

13.35 Uhr

Endokavitärer Einsatz von Ultraschallkontrastmittel

Dr. Wolfgang Blank, Reutlingen

13.55 Uhr

Metastasendetektion beim kolorektalen Karzinom (DEGUM-Multizenterstudie)

Prof. Dr. Thomas Bernatik, Erlangen

Mit freundlicher Unterstützung der Bracco Imaging Deutschland GmbH



Bewusstseinsstörungen

Metabolische Ursachen

K. Alexander Iwen, Lübeck



Dr. K. Alexander Iwen

Bewusstseinsstörungen sind ein häufiges Leitsymptom bei einer Vielzahl metabolischer Entgleisungen. Eine Bewusstseinsstörung muss immer als wichtiges Warnsymptom wahrgenommen werden, eine rasche Identifizierung der Ursache kann lebensrettend sein. Dieser Vortrag wird sich daher auf die schnelle und korrekte Diagnose der metabolischen Enzephalopathie (ME) fokussieren. Grundlegende Therapiemaßnahmen werden ebenfalls aufgezeigt, eine detaillierte Diskussion differenzierter Therapieschemata würde den Rahmen jedoch sprengen. Die Pathomechanismen einer ME sind vielfältig und umfassen Veränderungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, einen Mangel an metabolischen Substraten (Glukose,

Tab. 1: Wichtige Laborparameter.

Elektrolyte: Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, PO₄³⁻, ggf. Serumosmolalität
Metabolite: Blutzucker, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, Laktat, Ammoniak
Proteine und Enzyme: CRP, Albumin, Transaminasen, ggf. Gesamtprotein
Endokrinologie: TSH, ggf. freies T₄ und T₃, Kortisol
Blutgasanalyse inkl. Anionenlücke
Globalparameter der plasmatischen Gerinnung
(Differenzial-)Blutbild
Blutkulturen bei Infektzeichen

Aminosäuren, ...), eine Dysbalance aktivierender und inhibitorischer Neurotransmitter, Störungen der zerebralen Perfusion und Gewebezxygenierung, neurotoxische Metabolite, inflammatorische Zytokine und Temperaturregulationsstörungen. Das klinische Bild einer ME ist meist unspezifisch, umfasst sowohl quanti-

Tab. 2: Übersicht metabolischer Ursachen für Bewusstseinsstörungen.

Elektrolytstörungen

- Hyponatriämie, Hypernatriämie
- Hyperkalzämie
- Schwere Hypophosphatämie

Glykämische Entgleisungen

- Hypoglykämie
- Ketoazidotisches Coma diabeticum
- Hyperosmolares Coma diabeticum

Schwere Endokrinopathien

- Schwere Hypothyreose / myxödematöses Koma
- Hypokortisolismus und hypophysäres Koma

Urämische Enzephalopathie

Hepatische Enzephalopathie

Wernicke-Enzephalopathie

Alkoholentzugssyndrom

Septische Enzephalopathie

Störungen der Makrozirkulation und des Gasaustausches (Ischämie, Hypoxämie, Hypo- und Hyperkapnie, hypertensive Enzephalopathie)

Weitere seltene Ursachen (Auswahl)

- akute hepatische Porphyrie
- Mitochondriopathien

tative (Vigilanzminderung) als auch qualitative Veränderungen (Bewusstseinsstrübung) und ist im Verlauf variabel. Die klinische Untersuchung fokussiert auf mentale-kognitive Symptome, Hirnnervenfunktion, motorische Defizite und Zeichen der vegetativen Instabilität. Orientierende Laboruntersuchungen sind oftmals wegweisend (Tab. 1). Eine zerebrale Bildgebung ist bei Unklarheiten großzügig indiziert.

Die wichtigsten metabolischen Enzephalopathieformen umfassen Elektrolytstörungen (insbesondere Hyponatriämie), glykämische Entgleisungen, adrenale und thyreoidale Endokrinopathien sowie septische, hepatische, urämische und Wernicke-Enzephalopathie (Tab. 2).

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. K. Alexander Iwen
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Medizinische Klinik I
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
alexander.iwen@uk-sh.de

PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 1. Mai 2011
08.15–09.45 Uhr
Saal 11 B

Bewusstseinsstörung

Vorsitz: T. Zilker (München),
P. Walger (Bonn)

Stoffwechsel

Schilddrüsenhormoneinstellung und Übergewicht

Karl-Michael Derwahl, Berlin



Prof. Dr. Karl-Michael Derwahl

Viele Patienten, die wegen einer Hyperthyreose bei einer autonomen Knotenstruma oder einem Morbus Basedow operiert oder mit Radiojod therapiert werden, klagen nach ablativer Therapie unter einer Levothyroxintherapie über eine Gewichtszunahme. Gelegentlich wird die Gewichtszunahme mit einer weiteren Erhöhung der Hormondosis ärztlicherseits beantwortet, ohne dass es dadurch zu einer Gewichtsreduktion kommt. Andererseits kommt es bei Patienten, die wegen einer Hypothyreose z. B. bei einer Autoimmuntthyreoiditis mit L-T₄ behandelt werden, nur zu einer geringen Gewichtsabnahme. Häufig fragen deshalb Patienten vor einer Levothyroxin-Substitution nach einer möglichen Gewichtszunahme („Machen Schilddrüsenhormone dick?“).

Duale Wirkung von Schilddrüsenhormonen

T₃ stimuliert den ventromedialen Nucleus im Hypothalamus, regt so den Appetit an und steigert die Nahrungsaufnahme. Dieser Effekt ist konzentrationsabhängig, aber unabhängig von der metabolischen T₃-Wirkung.

Andererseits steigern Schilddrüsenhormone die Wärmeproduktion des Körpers. Durch den Energieumsatz kommt es zu einer Freisetzung von

Wärme, wobei etwa 30 % des Energieumsatzes unter Ruhebedingungen (so genannter Grundumsatz) von Schilddrüsenhormonen abhängt. Dementsprechend kommt es bei Schilddrüsendysfunktionen zu einer Veränderung von Grundumsatz und der basalen Wärmeproduktion. Der thermogenetische Effekt von Schilddrüsenhormonen ist aufgrund der T₃-Wirkung am Hypothalamus eng assoziiert mit einem gesteigerten Appetit, einer vermehrten Nah-

rungsaufnahme und einer Zunahme der Fettmasse, der so genannten Lipogenese. Die duale Wirkung von T₃ sichert somit die Energiezufuhr und verhindert den Gewichtsverlust.

Wirkung von T₃ bei Hyperthyreose und Hypothyreose

Während der minimale Energieumsatz durch Schilddrüsenhormone nicht beeinflusst wird, führt eine

FORTSETZUNG AUF SEITE 5

Hyperthyreose zu einer Erhöhung der basalen Thermogenese und damit des Grundumsatzes und umgekehrt eine Hypothyreose zu einer Verminderung der basalen Thermogenese und des Grundumsatzes. Bei der Hyperthyreose wird über eine Steigerung des Appetits und dadurch der Nahrungsaufnahme sowie durch eine gesteigerte Lipogenese der Gewichtsverlust begrenzt. Diese Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf die Lipogenese wird über eine Stimulation lipogenetischer Enzyme vermittelt. Dies erklärt die Tatsache, dass der Patient mit einer latenten Hyperthyreose nur selten Gewicht verliert oder z. B. Patienten nach einer Operation oder Radiojodtherapie wegen einer hyperthyreoten Knotenstruma unter Substitutionstherapie trotz euthyreoter Stoffwechsellage nicht selten über eine Gewichtszunahme klagen (s. unten). Bei der Hypothyreose werden die basale Thermogenese und damit der Grundumsatz signifikant reduziert. Durch eine periphere Vasokonstriktion wirkt der Organismus dem Wärmeverlust entgegen. Dies erklärt die für die Hypothyreose typische Kälteintoleranz.

Problem Gewichtszunahme unter Levothyroxin-Substitution

In der Praxis stößt ein Patient, der unter Levothyroxintherapie über eine Gewichtszunahme klagt, häufig auf Unverständnis, wenn die gemessenen Schilddrüsenparameter im Referenzbereich liegen. Dieses Problem einer unerwünschten und unerwarteten Gewichtszunahme unter LT4-Therapie findet sich regelmäßig bei Patienten, die wegen einer Hyperthyreose (Autonomie, Morbus Basedow) operiert oder mit Radiojodtherapiert werden. Wenn dann die Levothyroxintherapie auf Patientenwunsch hin weiter erhöht wird, führt dies unter Umständen sogar zu einer weiteren Gewichtszunahme des Patienten.

Pathophysiologisch erklärt sich diese Gewichtszunahme über eine appetitsteigernde Wirkung von Schilddrüsenhormonen, die zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme und zu einer Zunahme der Lipogenese führt. Der biologische Mechanismus einer Appetitsteigerung, der bereits in der Phase der Hyperthyreose einsetzt, soll dem Gewichtsverlust bei manifester Hyperthyreose entgegen wirken. Der zentral induzierte, appetitsteigernde Effekt wird dabei durch die periphere, Energieverbrauchsteigernde Wirkung von Schilddrüsenhormonen nicht kompensiert. Erst bei einer schweren Hyperthyreose überwiegt der metabolische Effekt und es kommt in der Bilanz real zu einer Gewichtsabnahme.

Bei Patienten, die unter einer Substitutionstherapie mit Levothyroxin über eine Gewichtszunahme klagen, ist bei gezielter Nachfrage nach veränderten Essgewohnheiten nicht selten zu erfahren, dass sich bereits in der vorausgegangenen Phase einer latenten Hyperthyreose eine Appetit-

steigerung entwickelt hat, die aber angesichts der gesteigerten metabolischen Wirkung von T3 nicht zu einer Gewichtszunahme bzw. bei einer schweren Hyperthyreose sogar zu einer Gewichtsabnahme geführt hat. Für die klinische Praxis bedeutet das, dass es erst dann zu einer Gewichtskonstanz bzw. einem nicht weiter steigenden Gewicht kommt, wenn die gesteigerte Nahrungsaufnahme wieder reduziert wird. Bei Patienten mit einer Gewichtszunahme unter Levothyroxin ist es deshalb wichtig,

nicht die Zunahme des Gewichts mit einer Steigerung der Levothyroxindosis zu beantworten, sondern zunächst anamnestisch Veränderungen des Appetits und der Nahrungsaufnahme zu ergründen und ggf. diätetische Hinweise zu geben.

Eine LT4-Substitution zur Behandlung einer Hypothyreose führt dagegen nicht zu einer Gewichtszunahme. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte allerdings, dass es unter LT4-Therapie bei diesen Patienten nur zu einer sehr geringen Abnahme der

Fettmasse kommt. Der (leichte) Gewichtsverlust bis zum Erreichen der Euthyreose ist bei diesen Patienten im Wesentlichen auf einen Verlust an extrazellulärer Flüssigkeit (Myxödem) zurückzuführen.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Karl-Michael Derwahl
 St. Hedwig Kliniken
 Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité
 Klinik für Innere Medizin
 Große Hamburger Straße 5–11
 10115 Berlin

PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 1. Mai 2011
 10.15–11.45 Uhr
 Halle 1

**BDI: Sektion
 Endokrinologie/Diabetologie**
 Vorsitz: M. Schott (Düsseldorf),
 M. Derwahl (Berlin)

Gibt es eine pharmakologische Perspektive?

Morbide Adipositas

Andreas Hamann, Bad Nauheim



Prof. Dr.
Andreas Hamann

Adipositas ist eine chronische Erkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für Begleiterkrankungen und Mortalität einhergeht. Große Analysen zum Zusammenhang von Übergewicht und Mortalität zeigen eine Zunahme des Sterblichkeitsrisikos um jeweils zirka 30–40 % pro 5 kg/m² Zunahme des Body Mass Index (BMI) über dem günstigsten Bereich von 22,5–25 kg/m². Alle Begleiterkrankungen der Adipositas lassen sich durch eine Gewichtsreduktion lindern oder gar beseitigen. Hierauf begründet sich auch die Empfehlung in deutschen und internationalen Leitlinien, wonach grundsätzlich ab einem BMI ≥ 30 kg/m² und bei Vorhandensein von Begleiterkrankungen bereits ab einem BMI ≥ 25 kg/m² eine Gewichtsreduktion angestrebt werden sollte.

Der Typ-2-Diabetes ist die am engsten mit der Adipositas assoziierte Komorbidität. Folglich profitiert ein gestörter Glukosestoffwechsel besonders von einer Adipositas-therapie. Dieses wurde nicht zuletzt durch mehrere Präventionsstudien deutlich, in denen mittels Lebensstilintervention und einer Gewichtsabnahme von 3,5–5,5 kg bei Menschen mit gestörter Glukosetoleranz eine Verminderung des Diabetesrisikos um 60 % erreicht werden konnte. Auch ein manifester Diabetes lässt sich insbesondere zu Beginn der Erkrankung durch eine moderate Gewichtsreduktion deutlich verbessern, erkennbar beispielsweise an einer HbA_{1c}-Absenkung von 2 % nach 4,5 kg Gewichtsabnahme bei den Patienten der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Folglich ist die Verminderung des Ausgangsgewichts um 5–10 % ein für die meisten adipösen Patienten zunächst ange-

strebtes Therapieziel. Ist die Lebensstilmodifikation alleine nicht erfolgreich, so käme prinzipiell eine adjuvante Pharmakotherapie in Betracht. Nach den aktuellen Leitlinien kann die Indikation für eine adjuvante medikamentöse Unterstützung der Gewichtsreduktion gestellt werden, wenn die mit den o. g. Maßnahmen erzielte Gewichtsreduktion nicht mindestens 5 kg in 3–6 Monaten betrug. Dieses gilt generell für adipöse Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m², für Patienten mit Diabetes oder anderen mit dem Übergewicht assoziierten Erkrankungen bereits ab einem BMI ≥ 27 kg/m².

Gestiegene Anforderungen für die Zulassung von Antiadiposita

Nachdem der Wirkstoff Rimonabant wegen psychischer Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde, war zuletzt in der Leitlinie zur Therapie von Adipositas unter den medika-

mentösen Optionen nur noch Orlistat und Sibutramin aufgeführt. Bereits im Jahr 2009 wurden die Ergebnisse der SCOUT-Studie (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial) bekannt, in welcher der Effekt von Sibutramin auf Mortalität und andere harte Endpunkte bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten untersucht wurde. Unter der Therapie mit Sibutramin kam es mit 11,4 % häufiger zu kardiovaskulären Ereignissen als in der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe (10,0 %). Patienten unter der Behandlung mit Sibutramin hatten somit ein signifikant um 16 % erhöhtes Risiko hinsichtlich eines primären Endpunkts. Diese Daten führten letztlich Anfang 2010 zum Ruhen der Zulassung von Sibutramin, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht mehr als positiv gewertet wurde. Somit ist von den einst in der Leitlinie empfohlenen Präparaten mittlerweile nur noch

Orlistat für die Indikation Adipositas zugelassen. Die Substanz bewirkt jedoch über ein Jahr nur zirka 2–3 kg zusätzlichen Gewichtsverlust im Vergleich zu Placebo und wird folglich nur in geringem Umfang über längere Zeit verordnet. Es ist nicht zu erwarten, dass in naher Zukunft gute Alternativen zur Verfügung stehen werden. Nicht zuletzt beeinflusst durch die Erkenntnisse zum Sibutramin gab es in kurzer Folge seitens der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA negative Voten zu drei neuen Antiadiposita auf Grundlage der eingereichten Studien- und Sicherheitsdaten. Diese Entscheidungen der FDA betrafen die Zweierkombinationen Phentermin/Topiramamat und Naltrexon/Bupropion sowie den Wirkstoff Lorcaserin.

Die Anforderungen für die Zulassung von Antiadiposita sind eindeutig gestiegen. Nicht nur wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis seitens der Aufsichtsbehörden zunehmend kritischer beurteilt und hohe Hürden hinsichtlich der Sicherheit verlangt. Auch gibt es striktere Vorgaben hinsichtlich der Effektivität auf das Körpergewicht: Innerhalb einer Studie muss bei 30 % der Patienten eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 % beobachtet werden und nach einem Jahr muss die mittlere Gewichtsabnahme mehr als 5 % betragen. Nach diesem Kriterium würde auch Orlistat vermutlich nach heutigen Regularien keine Zulassung mehr für die Indikation Adipositas erhalten. Potential für die Unterstützung einer Gewichtsabnahme haben am ehesten noch die GLP1-Analoga, für die in etlichen Studien ein günstiger Effekt auf das Körpergewicht

gezeigt werden konnte. Diese Präparate sind jedoch primär für die Indikation Typ-2-Diabetes zugelassen und nicht für die Behandlung von Adipositas.

Fazit

Durch geeignete Pharmaka ließe sich sicher die Chance erhöhen, das Therapieziel einer Abnahme von 5 % des Ausgangsgewichts bei mehr adipösen Patienten zu erreichen, als dies mit einer reinen Lebensstilintervention möglich ist. Bei morbidem Adipositas jedoch, d. h. bei einem BMI ≥ 40 kg/m², haben Pharmaka zumeist einen zu geringen Effekt, um eine klinisch relevante Gewichtsreduktion zu erreichen. Hier wird in fernerer Zukunft vielleicht eine Kombination verschiedener Pharmaka infrage kommen, die aber gegenwärtig nicht in Sicht ist.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Andreas Hamann
Diabetes-Klinik Bad Nauheim GmbH
Kerckhoff-Campus für Herz- und
Gefäßmedizin
Ludwigstraße 37–39
61231 Bad Nauheim
andreas.hamann@pitzer-kliniken.de

PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 1. Mai 2011
08.15–09.45 Uhr
Saal 7

State of the Art in der Therapie der morbidem Adipositas

Vorsitz: B. Schultes (Rorschach, CH),
T. Horbach (Schwabach)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Dienstag, 3. Mai 2011
10.15–11.45 Uhr
Saal 2C
Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

INDUSTRIE-SYMPOSIUM

Management der oralen Antikoagulation – Effizienz in der Klinik und im niedergelassenen Bereich

Vorsitz: Dr. Artur Bernado, Gais, CH

Programm

10.15 Uhr

Vorteile der INR-Bestimmung bei Patienten mit akutem Verdacht auf Schlaganfall in der Notfallambulanz/Stroke Unit

Prof. Dr. Roland Veltkamp, Heidelberg

10.45 Uhr

Optionen des INR-Monitorings von Gerinnungspatienten im niedergelassenen Bereich

Dr. Alfred Krämer, Siegen



VERANSTALTUNGSHINWEIS

Dienstag, 3. Mai 2011
13.15–14.45 Uhr
Saal 2C
Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

INDUSTRIE-SYMPOSIUM

Biomarker bei rheumatologischen Erkrankungen – hilfreich in Therapie und Prävention?

Vorsitz: Prof. Dr. Kay Brune, Erlangen

Programm

13.15 Uhr

Marker für Knochenveränderungen bei Rheumatoider Arthritis

Prof. Dr. Georg Schett, Erlangen

13.45 Uhr

NT-proBNP als Risikoprädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen

Prof. Dr. Kay Brune, Erlangen

14.15 Uhr

Biomarker und personalisierte Medizin in der Rheumatologie: Stellenwert von aCCP und RF in der B-Zell-Therapie

Priv.-Doz. Dr. Eugen Feist, Berlin



ANKÜNDIGUNG

27. bis 30. April 2011
in Mannheim

77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

VERANSTALTER

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e. V.
Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf
Tel.: +49 (0)211 600692-0
info@dgk.org

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß
Universitätsklinikum Göttingen
Herzzentrum
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Tel.: +49-551-396351
hasenfus@med.uni-goettingen.de

KONGRESSORGANISATION DER GESELLSCHAFT

Elke Vasilescu · Andrea Wieland ·
Sabrina Hamm
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e. V.
Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf
Tel.: +49-211-600692-31 /-34 /-37,
kongress@dgk.org

<http://ft2011.dgk.org>

Schlaganfall Depression als Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor

Jürgen Eggers, Lübeck



Dr. Jürgen Eggers

Eine Depression erhöht die Morbidität für einen ersten Schlaganfall deutlich und zusätzlich die Wahrscheinlichkeit, an den Folgen des Schlaganfalles zu versterben. Neben Faktoren wie unzureichender Medikamenten-Compliance und ungesundem Verhalten ist dies möglicherweise durch einen direkten neurohumoralen Einfluss auf Entzündungsparameter und Plättchenaktivierung zurückzuführen. Eine antidepressive Therapie scheint keine Schlaganfälle zu verhüten, aber es gibt erste Hinweise, dass hierdurch die Häufigkeit der Post-Stroke-Depression gesenkt werden kann.

Das Vorliegen einer Depression bedingt eine erhöhte Morbidität für das Auftreten eines Schlaganfalles: dies ist nicht zuletzt durch Resultate aus der Framingham-Studie bekannt. Hier konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalles oder einer TIA bei unter 65-Jährigen während der bis zu achtjährigen Nachbeobachtungszeit um rund das Vierfache im Vergleich zu den Nicht-Depressiven erhöht war. Bei diesem Resultat bliebe es nach Korrektur für Schlaganfall-Risikofaktoren und Bildung (Abb. 1). Andere Studien, die ebenfalls auf sehr großen Fallzahlen und langem Follow-up basierten, konnten einen altersunabhängigen Effekt der Depression auf die Schlaganfallmorbidity zeigen. Eine generalisierte Arteriosklerose bei Hochbetagten geht zwar mit kognitiven Einbußen einher, aber nicht mit Depression.

Unter anderem deshalb kann der Zusammenhang zwischen Depression und erhöhter Schlaganfallrate nicht ohne weiteres damit erklärt werden, dass beide etwa Folge einer gemeinsamen Grunderkrankung wie der Arteriosklerose wären. Auch wie ausgeprägt die depressive Störung ist, hat Einfluss auf die Schlaganfallmorbidity: je ausgeprägter, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten eines Schlaganfalles. Auch die Mortalität bei Schlaganfall ist bei Depression erhöht (Abb. 2).

Ursachen der erhöhten Morbidität

Es scheint festzustehen, dass bei Depressiven neben Verhaltensmustern, die mit erhöhtem vaskulärem Risiko einhergehen wie z. B. eine ungenügende Compliance für die verschriebenen Medikation zur Behandlung von Risikofaktoren wie

Hypertonus, eine verringerte körperliche Aktivität, auch andere Faktoren eine Rolle spielen. So unterliegen Depressive zusätzlich einem allgemeinen autonomen Arousal mit veränderter Herzfrequenz-Variabilität. Es ist eine Eigenschaft von Depressiven, das eine Fehlregulation noradrenerger und vergesellschafteter Systeme nach stressvollen Stimuli verzögert zu einer Rückkehr zur basalen Aktivität führt. Der Sympathikotonus ist bei Depressiven erhöht. Auch die Plättchenaktivierung ist bei Majordepression erhöht. Diese persistiert auch, wenn unter antidepressiver Medikation die depressiven Symptome gebessert sind. Allerdings finden sich für Citalopram Hinweise, dass neben der bekanntermaßen durch dieses Medikament gegebenen Plättchenaktivierung auch die Nitritoxyd-Produktion gesteigert wird, was möglicherweise in einem zusätzlichen endothelprotektiven Effekt resultiert. Insgesamt fehlt aber der Nachweis, dass SSRI über eine Reduktion der depressiven Symptome die Schlaganfall-Mortalität verändern (weder weniger Schlaganfälle als auch keine vermehrte Inzidenz von Hirnblutungen durch die Hemmung der Plättchenaggregation). Dasselbe gilt für die Substanzgruppe der Antidepressiva allgemein. Zusätzlich sind die Leukozytenzahl, das CRP und das Fibrinogen bei Depressiven (ohne Anhalt für das Vorliegen einer Koronaren Herzerkrankung als Arteriosklerosemarker) erhöht. Für das Auftreten eines akuten Koronareignisses ist mittlerweile auch der Zusammenhang von hochsensitivem CRP und Depression nachgewiesen (Daten aus dem MONICA-KORA-Projekt), dieser Nachweis gelang hingegen für diese Kombination für Schlaganfälle bisher nicht.

Depression nach Schlaganfall ist häufig und erhöht die Mortalität nach Schlaganfall

Ein gutes Drittel von vor einem Schlaganfall Nicht-Depressiven entwickelt nach einem Schlaganfall eine Depression. Das Vorliegen einer Post-Stroke-Depression erhöht die Mortalität der betroffenen Patienten im Verlauf.

Helfen Antidepressiva bei Post-Stroke Depression?

Es finden sich erste Hinweise aus kleineren Studien, dass eine antidepressive Therapie, u. a. mit SSRI bei nicht depressiven Schlaganfallpatienten

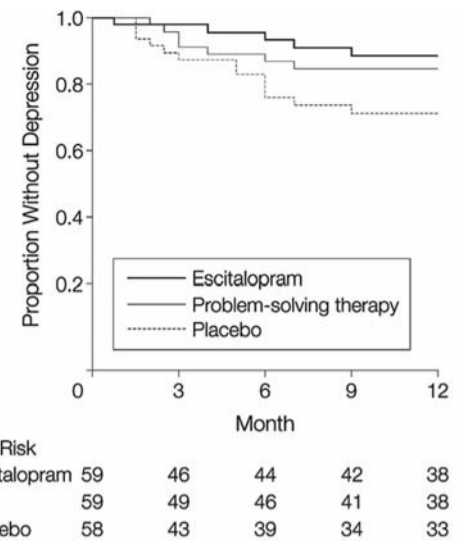


Abb. 3: Reduktion der Post-Stroke-Depression durch SSRI (Robinson RG et al. JAMA 2008; 299:2391-2400).

das Auftreten einer Post-Stroke-Depression reduzieren kann (Abb. 3). Eine große randomisierte klinische Studie zu diesem Thema fehlt jedoch noch.

Verbesserung der motorischen Rehabilitation nach Schlaganfall durch SSRI

Als ein weiteres Argument für die Gabe von Antidepressiva nach Schlaganfall kann die Verbesserung der motorischen Fähigkeiten durch den SSRI Fluoxetin angesehen werden, wie in einer randomisierten klinischen Studie (FLAME) vor kurzem nachgewiesen wurde. Bei der Behandlung mit einem SSRI sollte jedoch die Genese des Schlaganfalles in die Gesamtbetrachtung einbezogen werden, da es unter dieser Behandlung zu einer Plättchenfunktionsstörung kommen kann. Insgesamt ist die Problematik der Depression als Morbiditätsfaktor für

einen Schlaganfall relevant, wenn man die Lebenszeitinzidenz einer Depression von knapp 13 % bedenkt.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Jürgen Eggers, FAHA
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck, Klinik für Neurologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
juergen.eggers@neuro.uni-luebeck.de

PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 1 Mai 2011
10.15–11.45 Uhr
Saal 2A

Depression als Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor
Vorsitz: W. Herzog (Heidelberg),
U. Schweiger (Lübeck)

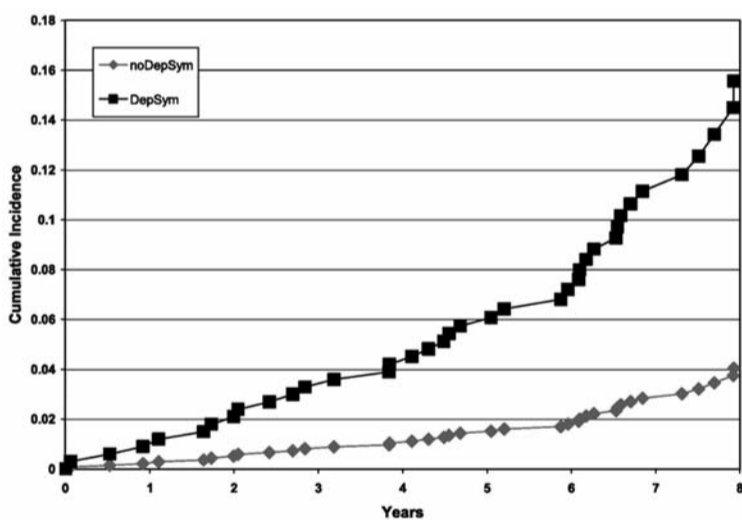


Abb. 1: Framingham-Studie. Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung kumulativen Inzidenz von Schlaganfällen in Depressiven versus Nicht-Depressiven unter 65 Jahre (Kimberly J et al. Stroke 2007; 38:16-21).

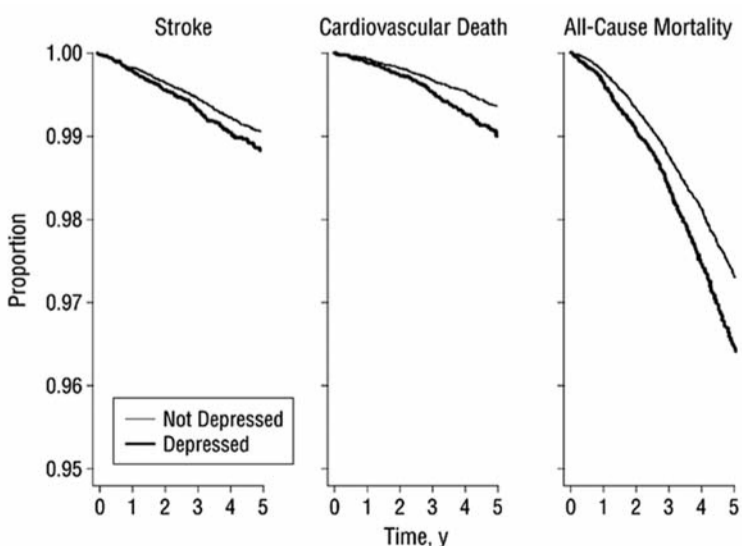


Abb. 2: Kaplan-Meier Überlebenskurve für Patienten mit und ohne depressive Symptome. (Wassersherthel-Smoller S. Arch Intern Med. 2004;164:289-298).

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Dienstag, 3. Mai 2011
13.15–14.15 Uhr
Saal 11 A
Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

SYMPOSIUM

Prucaloprid*: Präzisionswerkzeug am Serotoninrezeptor

Vorsitz: Prof. Dr. med. Peter Layer, Hamburg

Programm

13.15 Uhr
Serotonerge Rezeptoren und Darmfunktionen
Prof. Dr. rer. nat. Michael Schemann, Freising-Weihenstephan

13.30 Uhr
Chronische Obstipation: Lifestyle-bedingte Befindlichkeitsstörung oder Erkrankung mit hohem Leidensdruck?
Priv.-Doz. Dr. med. Jutta Keller, Hamburg

13.45 Uhr
Präzise Diagnostik bei chronischer Obstipation
Prof. Dr. med. Thomas Frieling, Krefeld

14.00 Uhr
Therapie der chronischen Obstipation 2011
Prof. Dr. med. Peter Layer, Hamburg

* Den Pflichttext finden Sie auf der Seite 5 in der Anzeige.

Mit freundlicher Unterstützung der
Shire Deutschland GmbH



Versorgungsforschung

Leben Demenzkranke zu Hause länger als im Heim?

Daniel Lankers, Köln & Stefan G. Schröder, Güstrow

Die Demenz-Inzidenz nimmt im Rahmen demographischer Umwälzungen noch etwa drei Jahrzehnte kontinuierlich zu. So werden in Deutschland um 2040 etwa 2,5 Millionen Demenzkranke leben, die meisten pflegebedürftig. Die Zahl jüngerer Menschen nimmt unterdessen ab. In Kombination zweier an sich segensreicher Phänomene – gestiegene Lebenserwartung und „Pillen-Knick“ – ergibt sich diese Konsequenz. Die sozialmedizinischen Implikationen dieses Faktums werden uns allmählich bewusst: Wie sollen demenzbetroffene Familien zukünftig überhaupt noch adäquat betreut und begleitet werden? Und: Wer soll Pflege und Therapie bezahlen?

Um uns Antworten auf diese brennenden medizinischen und ökonomischen Fragen nähern zu können, benötigen wir evidenzbasiertes Wissen um den Krankheitsverlauf. Keinesfalls dürfen wir dabei den soziokulturellen und ethischen Kontext vergessen, innerhalb dessen der Verteilungskampf um medizinisch-ökonomische Ressourcen stattfindet.

Als Praktiker haben wir uns gefragt, wie es bei unseren früheren ambulanten Demenzpatienten wohl weitergegangen ist. Wie lange haben sie noch gelebt? Wovon hing ihre Lebenserwartung ab? Die konkrete Fragestellung der hier vorgestellten Achse unserer Follow-up-Studie lautete: Leben Demenzkranke zu Hause länger als im Heim?

Follow-up-Studie

Von 173 ambulanten Patienten mit nach ICD-10 diagnostizierter Alzheimer- oder vaskulärer Demenz (F00, F01) wurden aus den Ambulanzakten klinische und soziale Daten erfasst. Allesamt handelt es sich um Demenzkranke, die in der gerontopsychiatrisch-universitären „Bochumer Alzheimer-Ambulanz mit Angehörigensprechstunde“ (gegründet 1995) gemeinsam mit der örtlichen Alzheimer-Gesellschaft betreut worden waren. Die Wohnform zum Zeitpunkt der ambulanten Betreuung (Altenheim oder zu Hause) wurde festgehalten. Dabei zeigte sich erwartungsgemäß (Abb. 1), dass sich die Seniorenheimbewohner überwiegend bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung be-



Daniel Lankers

Priv.-Doz. Dr. Stefan G. Schröder

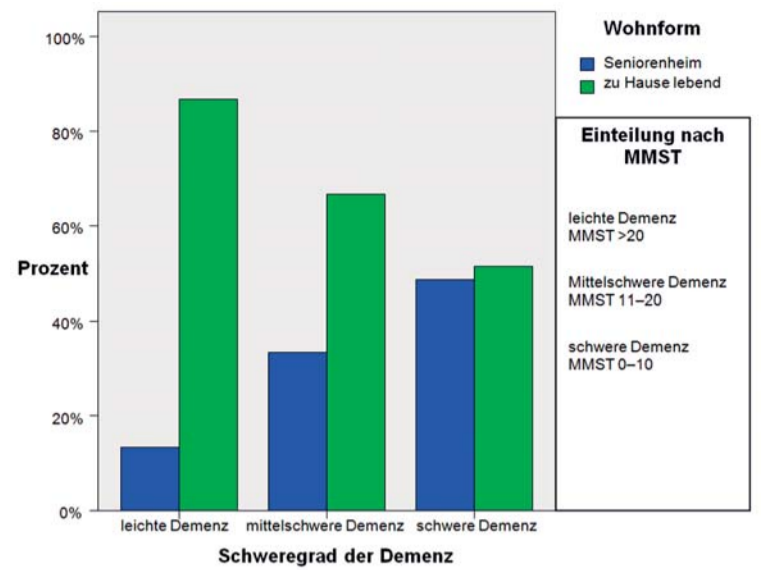


Abb. 1: Im Seniorenheim leben relativ mehr Patienten in höheren Demenzstadien als zu Hause.

fanden. Diesen Umstand mussten wir bei der Auswertung adjustierend berücksichtigen, da die Sterblichkeit naturgemäß in späteren Krankheitsstadien höher ist.

Im Mittel acht Jahre nach ambulantem Erstkontakt wurden die Familienangehörigen telefonisch kontaktiert, über die Studie aufgeklärt und nach dem weiteren Verlauf der Demenzerkrankung befragt. Bei verstorbenen Patienten wurde das Todesdatum ermittelt. Die Überlebenszeiten wurden mit der entsprechenden Wohnform korreliert. Unter Anwendung des Cox-Modells wurden so Sterberisiken ermittelt. Der Bestimmung der medianen Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Wohnform diente die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier.

ken im Angehörigengespräch die praktische Bedeutung, die Familien besser beraten und stützen zu können. Die Hälfte der pflegenden Angehörigen erleidet eine reaktive Depression, so dass eine rationale Kräfteinteilung auf ihrem Pflegemarathon ratsam ist. Können die Angehörigen besser medizinische und eigene Grenzen erkennen und sich auf dieser rationalen Grundlage für oder gegen eine häusliche oder eine institutionelle pflegerische Versorgung entscheiden, hätte dies auch primärprophylaktischen Wert für die Gesundheit der Angehörigen als Hoch-Risiko-Gruppe psychiatrischer Morbidität.

Unsere Ergebnisse wurden an einer relativ kleinen, nicht repräsentativen Stichprobe erhoben. Sie sind die

- sensorische Deprivation verkürzt das Leben,
- verhaltensauffälligere Patienten kommen im Sinne einer Negativselektion öfter ins Seniorenheim und weisen möglicherweise per se ungünstigere Verläufe auf.

Demenz-Versorgungsforschung bietet eine Vielzahl von wichtigen Fragestellungen. Longitudinale Demenzstudien sind nicht allein auf die Überlebenszeit zu fokussieren, sondern zusätzlich auf die Lebensqualität.

Literaturverzeichnis in: Daniel Lankers, Sebastian Kissler, Sebastian D. Hötte, Harald J. Freyberger, Stefan G. Schröder. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie 2010; 43:254-258

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Stefan G. Schröder
KMG Klinikum Güstrow GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Rostock
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Schwerpunkt Beziehungs- und Entwicklungsmedizin
Friedrich-Trendelenburg-Allee 1
18273 Güstrow
s.schroeder@kmg-kliniken.de

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Montag, 2. Mai 2011
10.15–11.45 Uhr
Saal 6/1
Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

SYMPOSIUM

Stress und Prognose bei Herzerkrankungen – neue Biomarker in der Kardiologischen Routine

Vorsitz: Prof. Dr. Christian W. Hamm, Bad Nauheim;
Prof. Dr. Hugo A. Katus, Heidelberg

Programm

10.15 Uhr
Schlüsselstellen im Prozess der Notfallversorgung für den Einsatz neuer Biomarker
Prof. Dr. Martin Möckel, Berlin

10.45 Uhr
Copeptin zum frühen Rule-Out beim ACS – Erfahrungen der CPU der Universität Heidelberg
Prof. Dr. Evangelos Giannitsis, Heidelberg

11.15 Uhr
Biomarker in der Prognose und Sekundärprävention kardialer Erkrankungen
Prof. Dr. Stefan Blankenberg, Mainz

Mit freundlicher Unterstützung der B-R-A-H-M-S GmbH

Thermo
SCIENTIFIC

Part of Thermo Fisher Scientific

Überlebenszeit nach Wohnform

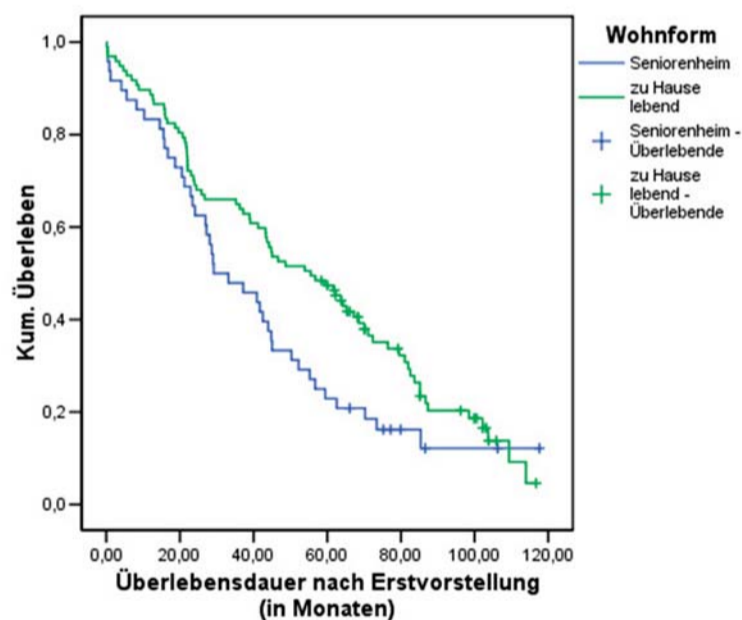


Abb. 2: Demenzkranke sterben im Seniorenheim früher (im adjustierten Vergleich).

In dieser Darstellung zeigt sich schon graphisch (Abb. 2), dass ein Unterschied in der Überlebenszeit Demenzkranker je nach Wohnform (zu Hause oder Seniorenheim) besteht. Dieser Unterschied erreicht mit einem p-Wert von 0,047 auch statistische Signifikanz. Alters-, Geschlechts- und Schweregradadjustiert hatten Seniorenheimbewohner ein um 53,1 % höheres relatives Sterberisiko (Hazard Ratio) als zu Hause Betreute. Auch leben demenzkranke Frauen unserer Kohorte länger als demenzkranke Männer. Allgemein hat die Abschätzung der Überlebenszeiten von Demenzkran-

ersten dieser Art und bedürfen zunächst der Replikation durch eine unabhängige Forschergruppe, bevor Schlussfolgerungen gezogen werden. Das schmälert nicht die Brisanz unseres Befundes. Bei einer Bestätigung unseres Ergebnisses müssten auch grundsätzliche Fragen der Betreuung von Demenzerkrankten im Seniorenheim zur Sprache kommen. In prospektiv angelegten Folgestudien sollten hypostasierte Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit überprüft werden:

- neuroleptikainduzierte somatische Komplikationen verkürzen das Leben,

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 30. April 2011
13.15–14.45 Uhr
Saal 1A/1

Versorgungsformen geriatrischer Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung
Vorsitz: W. Hewer (Rottweil),
H. Fiebel (Haar)

INFO

Das umfangreiche
MedReport-Archiv
im Internet:

www.medreports.de

Infektiöse Erkrankungen

Der bakterielle Harnwegsinfekt

Frank Eitner, Aachen



Prof. Dr. Frank Eitner

Harnwegsinfekte gehören zu den häufigsten antibiotisch behandelten Erkrankungen Erwachsener. Das empfohlene diagnostische und therapeutische Vorgehen hängt entscheidend von den klinischen Symptomen und den Patientencharakteristika ab. Ein unkritischer Einsatz von Breitspektrumantibiotika für unkomplizierte Harnwegsinfekte schafft zunehmende Resistenzen, die den Einsatz dieser Antibiotika für schwere Infektionen gefährden. Vor diesem Hintergrund gewinnt der rationelle und gezielte Einsatz von Antibiotika zur Behandlung von Harnwegsinfekten zunehmend an Bedeutung. Die aktuelle deutsche interdisziplinäre S3-Leitlinie „Harnwegsinfektionen“ bietet detaillierte Informationen zu Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (AWMF-Register-Nr. 043/044).

Bei den Harnwegsinfektionen wird zwischen unkomplizierten und komplizierten, unteren und oberen bzw. akuten und rezidivierenden Erkrankungen unterschieden (Tab. 1). Eine gezielte Anamnese erhebt die klinischen Symptome und anamnestische Risikofaktoren: Dysurie, Pollakisurie, imperativer Harndrang, verstärkte oder neu aufgetretene Inkontinenz, Makrohämaturie, suprapubischer Schmerz, Flankenschmerzen, Fieber, Geruch und/oder Trübung des Urins, frühere Harnwegsinfektionen, Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf, u. a. Immunsuppressiva, Diabetiker mit instabiler Stoffwechsellage. Der Goldstandard zur Diagnose einer Harnwegsinfektion ist bei entsprechender Anamnese und typischen Beschwerden die Untersuchung des Mittelstrahlurins (quantitative Urinkultur mit Erregeridentifikation und -empfindlichkeitsprüfung). Bei einer unkomplizierten unteren Harnwegsinfektion bei ansonsten gesunden, nicht schwangeren Frauen ist eine routinemäßige Urinkultur vor Therapiebeginn nicht erforderlich, da mit einer Heilung innerhalb weniger Tage zu rechnen ist und keine Konsequenzen aus dem Kulturergebnis gezogen werden.

Antibiotische Therapie

Häufigster Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen ist *Escherichia coli* (zirka 75 %), gefolgt von *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus saprophyticus* (jeweils <5 %) (Naber KG. Euro Uro 2008). Andere Erreger sind selten. Enterokokken werden am häufigsten bei Mischinfektionen gefunden, ihre

Pathogenität bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist unsicher. Die Erregerempfindlichkeit ist stark substanzabhängig. Unkomplizierte untere Harnwegsinfektionen, auch rezidivierend verursachen keine gravierenden Komplikationen (Ferry SA. Scan J Infect Dis 2004). Die Indikation zur antibiotischen Therapie dient dem Abklingen der klinischen Symptome. Bei der akuten unkomplizierten oberen Harnwegsinfektion soll eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich zum Einsatz kommen.

Bei der Auswahl eines Antibiotikums zur Therapie von Harnwegsinfektionen sind folgende Kriterien zu berücksichtigen: individuelles Risiko des Patienten, Erregerspektrum und Antibiotikaempfindlichkeit, Effektivität der antimikrobiellen Substanz, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten und/oder die Allgemeinheit. Mögliche unerwünschte Effekte einer antibiotischen Therapie von Harnwegsinfektionen sind insbesondere die Selektion multiresistenter Erreger und das Auftreten von *Clostridium difficile*-assoziiertes Colitis. Zunehmende lokale Resistenzen gram-negativer Uropathogene werden neben Ampicillin und Cotrimoxazol insbesondere auch für Fluorchinolone und Cephalosporine berichtet. Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen ist die Resistenzrate von *Escherichia coli* gegenüber den meisten Antibiotika deutlich erhöht.

Die aktuellen deutschen Leitlinien stellen bei der Auswahl der Antibio-

tika zur Therapie unkomplizierter unterer Harnwegsinfekte bei ansonsten gesunden Frauen einen Paradigmenwechsel dar. Als Mittel der ersten Wahl werden Fosfomycin und Nitrofurantoin empfohlen (Tab. 2). Generell vermieden werden zur empirischen antibiotischen Therapie von Harnwegsinfekten sollten Beta-Laktam-Antibiotika (Ampicillin, Amoxicillin) wegen hoher Resistenzraten. Unter den Chinolonen ist Moxifloxacin wegen nicht ausreichender Wirkspiegel im Urin ungeeignet für die Therapie von Harnwegsinfektionen.

Bei oberen Harnwegsinfektionen sind die Gyrasehemmer Ciprofloxacin und Levofloxacin die Substanzen der ersten Wahl. Leichte bis moderate Verläufe können oral für 7–10 Tage behandelt werden. Schwere Verlaufsformen sollten initial intravenös behandelt werden; eine orale Sequenztherapie kann sich nach klinischer Besserung anschließen. Die Therapie und Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen bei ansonsten gesunden Frauen ist weiterhin in vielen Fällen eine Herausforderung im klinischen Alltag. Bei postmenopausalen Frauen kann die vaginale Applikation von Östrogenen die Rezidivrate reduzieren. Die systemische Applikation von Östrogenen ist dagegen unwirksam. Für den Einsatz von Cranberry-Produkten gibt es keine standardisierte Produktion im Sinne eines Medizinproduktes und keine Dosierempfehlungen. Im Alltag werden viele Therapieabbrüche beobachtet; wesentliche Gründe für den Therapieabbruch sind der Geschmack, die

Tab. 2: Empfohlene empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten unteren Harnwegsinfektion (nach AWMF-S3-Leitlinie 043/044).

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
Mittel der ersten Wahl		
Fosfomycintrometamol	3000 mg 1x	1 Tag
Nitrofurantoin	50 mg 4x tgl.	7 Tage
Nitrofurantoin retard	100 mg 2x tgl.	5 Tage
Mittel der zweiten Wahl		
Ciprofloxacin	250 mg 2x tgl.	3 Tage
Ciprofloxacin retard	500 mg 1x tgl.	3 Tage
Levofloxacin	250 mg 1x tgl.	3 Tage
Norfloxacin	400 mg 2x tgl.	3 Tage
Ofloxacin	200 mg 2x tgl.	3 Tage
Cefpodoximproxetil	100 mg 2x tgl.	3 Tage
Bei lokaler E.coli-Resistenz <20 %		
Cotrimoxazol	160/800 mg 2x tgl.	3 Tage
Trimethoprim	200 mg 2x tgl.	5 Tage

Kalorienzufuhr und die Kosten. Hilfreich in der Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen kann auch die Ansäuerung des Urin-pH-Wertes, z. B. mit L-Methionin oder Vitamin C sein. Zur antibiotischen Therapie rezidivierender Harnwegsinfektionen eignen sich grundsätzlich drei unterschiedliche Ansätze: eine kontinuierliche, niedrigdosierte Dauerprophylaxe, die postkoitale Einmaltherapie bei Geschlechtsverkehr-assoziierten Rezidiven und die Selbstmedikation bei typischer Symptomatik.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Frank Eitner
Klinikum der RWTH Aachen
Medizinische Klinik II
Pauwelsstraße 30
52057 Aachen
feitner@ukaachen.de

PROGRAMMHINWEIS

Montag, 2. Mai 2011
10.15–11.45 Uhr
Saal 2C

Infektiöse Erkrankungen der Niere und Harnwege

Vorsitz: M. Fischereder (München),
B. Krefl (Hildesheim)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Montag, 2. Mai 2011
10.15–11.45 Uhr
Saal 7
Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

SYMPOSIUM

PDE4-Hemmung – eine neue Option in der COPD-Therapie!

Vorsitz: Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Marburg

Programm

10.15 Uhr

Begrüßung und Einleitung

Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Marburg

10.20 Uhr

Die COPD als systemische Erkrankung und ihre Komorbiditäten

Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Marburg

10.45 Uhr

PDE4-Hemmung in der COPD-Therapie

Prof. Dr. Helgo Magnussen, Großhansdorf

11.10 Uhr

Roflumilast in der klinischen Praxis

Prof. Dr. Roland Buhl, Mainz

11.35 Uhr

Diskussion

Mit freundlicher Unterstützung der
Nycomed Deutschland GmbH



Tab. 1: Definitionen der unterschiedlichen Verlaufsformen von Harnwegsinfektionen.

Unkomplizierte Harnwegsinfektion:

keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien im Harntrakt, keine relevanten Begleiterkrankungen, die eine Harnwegsinfektion bzw. gravierende Komplikationen begünstigen.

Komplizierte Harnwegsinfektion:

alle Harnwegsinfekte bei Kindern und älteren Männern; Vorliegen von funktionellen oder anatomischen Besonderheiten im Harntrakt; relevante Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus bei instabiler Stoffwechselsituation und bei manifesten diabetischen Spät-komplikationen; immunsupprimierte Patienten); Zustand nach Anlage eines Urinkatheters; stationäre Krankenhausbehandlung innerhalb der letzten zwei Wochen.

Untere Harnwegsinfektion (Zystitis):

akute Symptome begrenzen sich auf den unteren Harntrakt, z. B. neu aufgetretene Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse.

Obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis):

akute Symptome beinhalten zusätzlich Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber >38°C.

Rezidivierende Harnwegsinfektion:

≥ 2 symptomatische Episoden pro Halbjahr oder ≥ 3 symptomatische Episoden pro Jahr.

State of the Art

Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms

Axel Heidenreich, Aachen



Prof. Dr. Axel Heidenreich

Das Nierenzellkarzinom (NZK) repräsentiert den fünfthäufigsten bösartigen Tumor des Menschen. Auch wenn in den vergangenen Jahren aufgrund der häufig durchgeführten abdominalen Routinesonografien das Nierenzellkarzinom häufiger zufällig in einem sehr frühen Stadium diagnostiziert wird, weisen zum Zeitpunkt der Diagnose 20 % der Patienten bereits Metastasen auf. Weitere 20–30 % der Patienten entwickeln im postoperativen Verlauf systemische Metastasen. Trotz Fortentwicklungen der medikamentösen Therapieoptionen stellt die, dem individuellen Tumorbefund adäquate Tumorchirurgie die einzige kurative Therapiemöglichkeit dar.

Präoperative bildgebende Diagnostik

Zielsetzung der bildgebenden Diagnostik ist (1) die Differenzierung benignen von malignen Raumforderungen, (2) die Beurteilung von Tumorgröße, -lokalisation und intrarenaler Extension, (3) der Nachweis lokoregionärer Lymphknoten- oder systemischer Metastasen, (4) der Nachweis eines V. renalis oder eines V. cava Thrombus.

Die Computertomografie (CT) stellt weiterhin die Methode der Wahl dar, um einen benignen von einem malignen Tumor zu differenzieren. Über 90 % der NZK weisen nach intravenöser Kontrastmittelgabe einen Dichteanstieg von im Mittel 115 Hounsfield Einheiten (HU) auf; häufig lassen sich nach Kontrastmittelgabe intratumorale Nekrosezonen erkennen.

Problematisch stellt sich noch immer die Identifikation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen bei einer für die Detektion limitierenden Größe von mindestens 4 mm dar. Die falsch negative Rate wird mit 10 % beschrieben, die falsch positive Rate beträgt insbesondere aufgrund der häufigen Tumor begleitenden reaktiven Hyperplasie der regionalen Lymphknoten 20–43 %. Abhängig von der lokalen Tumorgröße und der intrarenalen Lokalisation des Primärtumors kann die ipsilaterale Nebenniere in 2–30 % der Patienten metastatisch befallen sein – Befunde, die mit hoher Sensitivität und Spezifität über die präoperative CT, ggfs. Kernspintomografie erkannt werden können.

Für die Operationsplanung bei großen renalen Tumoren wesentlich ist die Frage nach einem synchronen Tumorthrombus der Nierenvene oder der V. cava inferior. Bezüglich der Nierenvenebeteiligung ist ein 3-Phasen-CT ausreichend, bezüglich der exakten Beurteilung der Beteiligung der V. cava und der kranialen Extension muss eine Kernspintomografie angefertigt werden.

Radikale Tumornephrektomie

Die radikale Tumornephrektomie stellt die Therapie der Wahl bei unilateralen Nierentumoren >10 cm dar und wird über eine retroperitonealen, transperitonealen oder laparoskopischen Zugang durchgeführt. Die radikale laparoskopische Tumornephrektomie hat sich als Operationstechnik der Wahl für alle rena-

len T1/2-Tumoren durchgesetzt, die nicht der Organerhaltung zugeführt werden können. Bei großen Tumoren oder Tumoren mit Beteiligung der V. renalis oder der V. cava inferior ist die offene Operationstechnik weiterhin als Standard anzusehen.

Die von Robson et al. geprägte klassische radikale Tumornephrektomie beinhaltet die synchrone Entfernung der tumortragenden Niere innerhalb der Fettkapsel, der ipsilateralen Nebenniere, dem anhaftenden Peritoneum und der lokoregionären Lymphknoten. Die Operationstechnik hat sich heutzutage aufgrund der in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle inzidentellen Tumordiagnose mit relativ kleinem Primärtumor dahingehend gewandelt, dass eine synchrone Adrenalektomie nur noch bei auffälligem Befund der Nebenniere in der präoperativen CT-Diagnostik, bei einem bereits bildgebend gesicherten T3-Tumor und bei Nachweis synchroner systemischer Metastasen durchgeführt wird. Die genannten Konstellationen sind mit einem adrenalen Metastasierungsrisko von bis zu 10 % assoziiert, während bei dem typischen T1/2-Tumoren eine Nebennierenmetastase in maximal 2 % nachweisbar ist.

Die ehemals propagierte extendierte retroperitoneale Lymphadenektomie hat im operativen Konzept auf dem Boden der Ergebnisse aktueller prospektiv randomisierter klinischer Phase-III-Studien keine Berechtigung mehr. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen beträgt bei organbegrenztem Primärtumor und ausgedehnter Lymphadenektomie 3,3 % im Vergleich zu 1,5 % bei alleiniger lokoregionärer Lymphadenektomie. Ein Überlebensbenefit ist mit der ausgedehnten Lymphadenektomie weder bei organbegrenztem noch bei lokal fortgeschrittenem Nierentumor assoziiert, wohl aber eine signifikante Verlängerung der Operationszeit und der stationären Verweildauer.

Die Heilungsraten nach radikaler Tumornephrektomie sind abhängig vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Primärdiagnose und variieren von 92 % für die pT1/2-Tumoren über 75 % und 37 % für die pT3a- und pT3b-Tumoren bis hin zu 7 % und 0 % für die pT4- und pN1-Karzinome. Aufgrund der derzeit vorliegenden Daten existieren keine signifikanten Differenzen in Bezug auf die 5-Jahresüberlebensrate zwischen der

offen und der laparoskopischen radikalen Nephrektomie.

Organerhaltende Nierentumorchirurgie

Die organerhaltende Enukleationsresektion von Nierentumoren oder die Nierenteilresektion stellen bei gesunder kontralateraler Niere die Therapie der Wahl bei Nierenzellkarzinomen <10 cm im Sinne einer elektiven Indikation dar. Bei Nierentumoren in Einzelnieren besteht unabhängig von der Größe des Tumors eine imperative Indikation zum Organerhalt, wenn immer Nierenparenchym für eine ausreichende Nierenfunktion ohne Notwendigkeit der postoperativen Dialyse gesichert werden kann. Eine Nephrektomie bei Tumoren <7 cm entspricht nicht mehr den aktuellen Leitlinien.

Die Resektion des Tumors erfolgt nach Inzision der Capsula renalis mit einem Sicherheitsabstand von 1–2 mm. Der frühe geübte Sicherheitsabstand von 1–2 cm opfert unnötig gesundes, funktionsfähiges Nierenparenchym und ist nicht mit einer höheren Rezidivfreiheit verbunden. Unabdingbare Voraussetzung für eine Rezidivfreiheit ist jedoch die im Schnellschnitt dokumentierte R0-Resektion.

Die Enukleationsresektion in offener operativer Technik repräsentiert derzeit den Standard der organerhaltenden Chirurgie insbesondere bei Patienten unter imperativer Indikation. Die laparoskopische Operationstechnik kann bei kleinen, günstig in der Peripherie gelegenen Tumoren zur Anwendung kommen, bedarf aber einer großen operativen Erfahrung in der Laparoskopie, um ähnliche hohe onkologische Kontrollraten und ähnlich geringe Komplikationsraten zu erreichen wie die offene Operationstechnik.

Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei R0-Resektion und organbegrenztem pT1/2-Tumor bei 95 % und unterscheidet sich nicht signifikant von den Ergebnissen der radikalen Tumornephrektomie (Tab. 1). Die onkologischen Langzeitergebnisse der laparoskopischen Nierentumorenenukleation können bei geringen Patientenkollektiven mit geringem mittlerem Follow-up nicht sicher abschließend beurteilt werden. Die perioperativen Komplikationsraten der laparoskopischen Nierentumorenenukleation sind jedoch nicht zu unterschätzen: in aktuellen Serien weisen zirka 33 % der Patienten min-

destens eine Komplikation auf, von denen 5,5 % intraoperativ, 12 % unmittelbar postoperativ und 15,5 % als Spätkomplikationen auftraten. An urologischen Komplikationen standen die signifikante Blutung in 9,5 % und eine Urinfistel in 4,5 % der Patienten im Vordergrund.

Zytoreduktive Tumornephrektomie

Die Rolle und der mögliche therapeutische Nutzen einer radikalen Nephrektomie bei synchroner Metastasierung wurden über lange Zeit kontrovers diskutiert. Nachdem zuvor kleine retrospektive Studien einen möglichen Benefit der radikalen Tumorchirurgie bei Patienten mit günstigen Prognosefaktoren haben vermuten lassen, konnte dieser Eindruck in den beiden prospektiv randomisierten Studien, EORTC 30947 und SWOG 8949 bestätigt werden. Die radikale Tumornephrektomie gefolgt von einer systemischen Immuntherapie mit Interferon- α führte gegenüber der alleinigen Immuntherapie zu einem Überlebensbenefit von drei Monaten (11,1 versus 8,1 Monate) bzw. 10 Monaten (17 versus 7 Monate). Eine Metaanalyse beider Studien dokumentiert ein mittleres Überleben von 13,6 Monaten für die zytoreduktive Nephrektomie im Vergleich zu 7,8 Monaten für die alleinige immunmodulatorische Therapie. Die zytoreduktive Chirurgie stellt derzeit den Standard für Patienten in einem guten Allgemeinzustand mit vorwiegend pulmonalen und lymphogenen Metastasen dar.

III-Thromben sind subhepatisch bis in Höhe der Lebervenen gelegen und erfordern einen komplexen operativen Zugang, um die V. cava inferior bis in den intrathorakalen Bereich zugänglich zu machen. Level-IV-Thromben erreichen mit der kranialen Spitze den rechten Vorhof und bedürfen einer fein abgestimmten interdisziplinären Operationsstrategie; in aller Regel ist ein extrakorporaler Kreislauf notwendig, um eine blutungsarme Operation zu gewährleisten.

Die Komplikationsraten der radikalen Nephrektomie mit Thrombektomie sind im Wesentlichen abhängig von der kranialen Extension des Thrombus. Während sich die intra- und perioperativen Komplikationsraten der Level-I- und -II-Thromben kaum von der primären Nephrektomie unterscheiden, kann die Resektion der Level-III- und -IV-Thromben doch mit einer signifikanten Rate von Kurz- und Langzeitkomplikationen vergesellschaftet sein. Im Vordergrund stehen dabei Myokardinfarkt (1–2 %), Lungenembolie (1–2 %) und die zerebrale Ischämie (1–2 %); die perioperative Mortalität liegt bei bis zu 2 %.

Die 5-Jahresüberlebensraten der Nierentumoren mit V. cava Beteiligung liegt in Abhängigkeit von der kranialen Thrombusausdehnung zwischen 30 und 72 %, sofern keine lokoregionären oder systemischen Metastasen vorliegen. Die Prognose der Patienten mit einer entsprechenden Metastasierung und Cavathrom-

Tab. 1: Ergebnisse der organerhaltenden offenen Nierentumorchirurgie; PFS = progressionsfreies Überleben.

Autor	n	PFS, %	Lokalrezidiv, %	Follow-up, Monate
Moll et al., 1993	142	98	1,4	35
Lerner et al., 2000	185	89	5,9	40
Steinbach et al., 1995	121	90	4,1	44
Hafez et al., 1999	485	92	3,2	47
Belldegrun et al., 1999	146	93	2,7	74

Operative Therapie der Nierenzellkarzinome mit V. cava Thrombus

Zirka 10 % der Patienten mit NZK weisen einen Tumorthrombus der V. cava inferior auf, der in 2 % der Patienten bis in den rechten Vorhof extendieren kann. Wesentliche Grundlage einer effektiven und unter kurativer Intention indizierten Operation ist eine suffiziente präoperative bildgebende Diagnostik, die eindeutig die Frage nach der (1) kranialen Extension des Tumorthrombus, (2) der Invasion oder Infiltration der Cavawand, (3) der Präsenz von lokoregionären oder systemischen Metastasen beantworten muss.

Abhängig von der kranialen Extension des Tumorthrombus ist der operative Zugangsweg bzw. ein interdisziplinäres operatives Vorgehen zu planen. Die überwiegende Mehrzahl der Level-I-Thromben benötigt keine besonderen operationstechnischen Voraussetzungen. Level-II-Thromben sind definitionsgemäß subhepatisch, aber kaudal der Lebervenen gelegen und erfordern ein transperitoneales Vorgehen. Level-

bus ist bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 13–17 % infaust, so dass die Indikation zur radikalen Tumorchirurgie sehr zurückhaltend gestellt werden sollte.

Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Die Prognose der Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom (mNZK) ist nach wie vor schlecht und kann anhand des Motzer Scores objektiviert werden. Der Motzer Score fasst die fünf prognostischen Parameter Performance Status, LDH >1,5-fach der Norm, Hämoglobin unter der Norm, korrigiertes Kalzium >10 mg/dl und Intervall zwischen Nephrektomie und Metastase <1 Jahr in ein Punktesystem zusammen, dass streng mit der Prognose unter Systemtherapie korreliert. Liegen keine ungünstigen Prognosefaktoren vor, liegt das mittlere Überleben bei 19,9 Monaten. Liegen ≤ 2 oder ≥ 3 Prognosefaktoren vor, reduziert sich das mittlere Überleben auf 10,3 bzw. 3,9 Monate.

Entsprechend der aktuellen Studienlage und der Leitlinienempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für

Übersicht

Neue antithrombozytäre Therapien in der Kardiologie

Horst Neubauer, Bochum



Dr. Horst Neubauer

Für die Behandlung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK), aber auch AVK oder TIA bzw. Apoplex ist die Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern von besonderer Bedeutung. Neben dem gut belegten und der lange bekannten Funktion von ASS und Clopidogrel, gibt es nun neue interessante Medikamente mit einem schnellen Wirkbeginn und besserem Wirkeffekt.

Vor dem Hintergrund, dass mit Ticagrelor (Brilique®) seit Anfang dieses Jahres und knapp zwei Jahre zuvor mit Prasugrel (Efient®) neue plättchenhemmende Medikamente verfügbar sind, ist ein differenzierter Einsatz möglich, aber gleichzeitig wird durch die Therapieoptionen die Wahl für den womöglich besten Thrombozytenfunktionshemmer schwieriger.

Der folgende Beitrag charakterisiert die unterschiedlichen Medikamente und stellt eine Übersicht für den Einsatz in Abhängigkeit von der Grunderkrankung dar. Insbesondere wird auch dargestellt, welche Patienten von den neuen Medikamenten ganz besonders profitieren (Abb. 1).

Indikationen und Dauer der plättchenhemmenden Therapie sowie Auswahl der Substanzen

Unverändert ist die Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin® 100 mg/d) die Basis der (in der Regel lebenslangen) Sekundärprävention der KHK. In begründeten Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit, gastrointestinale Ulcera) wird anstelle von ASS die Verwendung von Clopidogrel (ggf. Generika) empfohlen. Dies trifft auch für Patienten mit AVK oder nach TIA-Apoplex zu.

Nach elektiven Koronarinterventionen (stabile KHK) mit Implantation eines unbeschichteten Stents („bare metal stent“ = BMS) wird zusätzlich zur Dauermedikation mit ASS die Einnahme von Clopidogrel für vier Wochen und nach Implantation

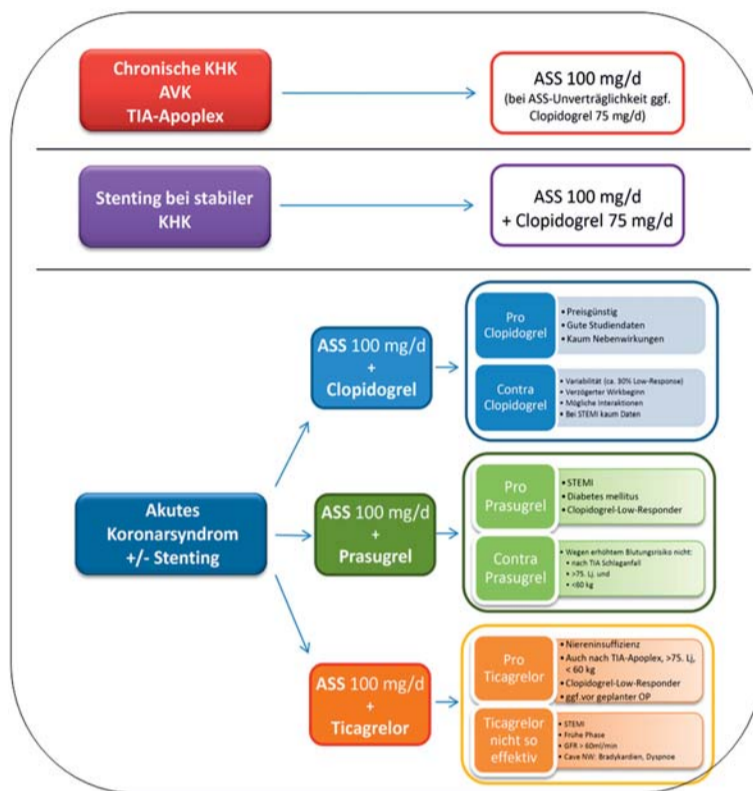


Abb. 1: Übersicht der Indikationen und Auswahl der plättchenhemmenden Therapie.

eines Medikamenten-beschichteten Stents („drugelutingstent“ = DES) für mindestens sechs, besser zwölf Monate empfohlen. Anschließend sollte die Therapie mit ASS 100 mg/d weitergeführt werden.

Im Unterschied zur stabilen KHK, besteht die plättchenhemmende Therapie beim akuten Koronarsyndrom (ACS: instabile Angina pectoris oder NSTEMI), unabhängig ob eine Stentimplantation mit BMS oder DES erfolgt, aus einer Kombinationstherapie aus ASS und entweder

Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor für mindestens 12 Monate.

Informationen zu den einzelnen plättchenhemmenden Substanzen (P2Y12-Rezeptor-Hemmer)

Clopidogrel (600 mg Startdosis, dann 75 mg täglich) gehört zu den Thienopyridinen und ist eine inaktive Substanz, die in der Leber durch zwei Metabolisierungsschritte aktiviert wird. Ein Nachteil sind die individuelle Variabilität (zirka 30 % Low-Responder) sowie der verzögerte

beiden anderen Therapieansätze progressionsfreie (3,7 versus 1,9 Monate) und das Gesamtüberleben (10,9 versus 7,3 Monate) gegenüber Interferon- α dokumentiert wurde. Interessanterweise ergab sich in einer Subgruppenanalyse ebenfalls ein signifikanter Benefit für Temsirolimus in der Therapie mNZK nicht hellzelliger Histologie.

Für die Zweitlinientherapie nach Sunitinib, Bevacizumab oder Temsirolimus kommen verschiedene Therapieansätze in Betracht, die bis dato aber noch nicht in prospektiv randomisierten klinischen Phase-III-Studien getestet wurden, so dass nur ein niedriges Evidenzlevel für die auszusprechenden Empfehlungen vorhanden ist. Die beiden mTKI Sorafenib und Pazopanib führen nach Sunitinib oder Bevacizumab zu einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufes in zwei Drittel der Patienten. Das progressionsfreie Intervall wird aufgrund

Wirkbeginn (2 h bei 600 mg, 6 h bei 300 mg Startdosis). Aufgrund der hepatischen Aktivierung sind mögliche Interaktionen beispielsweise mit einer Begleitmedikation durch Protonenpumpenhemmer möglich, jedoch in Praxis wahrscheinlich nicht relevant. Eine kritische Überprüfung der Indikation für eine PPI-Therapie wird empfohlen und ggf. die Umstellung auf Pantoprazol (mit dem geringsten CYP2C19-Interaktionspotential). Es ist auch wichtig zu wissen, dass für die Behandlung von Patienten nach ST-Hebungsmyokardinfarkten (STEMI) kaum Studiendaten für Clopidogrel vorliegen. Die verfügbaren Clopidogrel-Salze (Clopidogrel-Hydrogensulfat = Plavix®/Iscover® oder Nachfolgepräparate: Clopidogrel-Besylat, -HCL) sind in der Plättchenhemmung vergleichbar wirksam, auch wenn möglicherweise individuelle Unterschiede bestehen können. Es ist jedoch anzumerken, dass nur Clopidogrel-Hydrogensulfat in randomisierten Studien untersucht wurde, die Nachfolgepräparate lediglich den Beweis der gleichen Bioverfügbarkeiten erbringen mussten. Aus Kostengründen setzen sich in der Praxis die Nachfolgepräparate allerdings immer mehr durch.

Prasugrel (60 mg Startdosis, dann 10 mg täglich) ist auch ein Thienopyridin, benötigt aber nur einen hepatischen Aktivierungsschritt (vorwiegend über CYP3A4 und CYP2B6). Der Vorteil sind ein schnellerer Wirkbeginn (innerhalb von 30 min) und eine effektivere Thrombozytenhemmung. Der Nachteil hiervon sind allerdings vermehrte Blutungskomplikationen. Insbesondere für die Subgruppe der Patienten mit einer früheren TIA oder Schlaganfall wurde dies in der TRITON-Studie beobachtet (absolute Kontraindikation), aber auch bei älteren Patienten (>75 Jahre) und bei Untergewichtigen (<60 kg) (relative Kontraindikationen), weshalb Prasugrel bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden sollte. In Subgruppenauswertungen wurde für die Therapie mit Prasugrel ein Vorteil bei

Patienten mit einem STEMI, Diabetes mellitus oder mit Stentthrombosen gesehen. Ticagrelor gehört zu einer neuen Gruppe von direkten reversiblen thrombozytären ADP-Hemmern. Die Substanz ist schon aktiv und benötigt im Gegensatz zu den Thienopyridinen keine hepatische Aktivierung. Ähnlich wie bei Prasugrel kommt es bei Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel zu einer effektiveren und schnelleren thrombozytenhemmenden Wirkung. Der Abbau erfolgt in der Leber über der Cytochrom CYP3A4-System, so dass ggf. Wechselwirkungen zu beachten sind. Weiterhin bestehen – wahrscheinlich aufgrund einer Ähnlichkeit zu Adenosin – Nebenwirkungen in Form von einer Dyspnoesymptomatik und von Pausen im LZ-EKG. Vorteile für Ticagrelor ergeben sich entsprechend der Auswertungen der PLATO-Studie insbesondere für Patienten mit Niereninsuffizienz und im Langzeitverlauf. Es bestehen im Gegensatz zu Prasugrel keine Kontraindikationen für Patienten nach TIA-Apoplex oder >75. Lebensjahr bzw. <60 kg.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Horst Neubauer
Ruhr-Universität-Bochum
St. Josef Hospital
Kardiovaskuläres Zentrum
Gudrunstraße 56
44791 Bochum
Horst.Neubauer@rub.de

PROGRAMMHINWEIS

Montag, 2. Mai 2011
10.15–11.45 Uhr
Saal 2B

Über Blutungen und blutgerinnungshemmende Substanzen

Vorsitz: G. Gerken (Essen),
D. Bach (Krefeld)

FORTSETZUNG VON SEITE 10 Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms

Urologie stellen Sunitinib, Bevacizumab mit Interferon- α oder Pazopanib die Erstlinientherapie der Wahl für Patienten mit einem mNZK günstiger und intermediärer Prognose dar. Für alle drei Substanzen zeigte sich in prospektiv randomisierten klinischen Phase-III-Studien gegenüber Interferon (Sunitinib und Bevacizumab) oder Placebo (Pazopanib) eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 5,1 auf 11,2 Monate bzw. von 2,8 auf 11,2 Monate. Das Gesamtüberleben wurde durch keine der Therapie statistisch signifikant verlängert; lediglich in der Sunitinibgruppe erreichte die Überlebensverlängerung von 21,8 auf 26,4 Monate fast eine Signifikanz ($p = 0,051$). Für die

therapie, dem Ausmaß der Metastasierung und den Komorbiditäten des Patienten abhängig gemacht werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Axel Heidenreich
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Klinik und Poliklinik für Urologie
EURO Prostatazentrum Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
aheidenreich@ukaachen.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 30. April 2011
08.15–09.45 Uhr
Halle 4

Klinisch-nephrologische Probleme in der Onkologie

Vorsitz: T. Benzing (Köln),
A. Schwarz (Hannover)

ALLGEMEINE HINWEISE

30. April bis 3. Mai 2011 in Wiesbaden

117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V.**KONGRESSPRÄSIDENT**

Prof. Dr. Hendrik Lehnert, FRCP, FACP

Dorina Henze

dorina.henze@uk-sh.de

KONGRESSSEKRETARIAT

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Campus Lübeck

Medizinische Klinik I/Sekretariat

Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

www.uk-sh.de

Brigitta Krauss-Tessarotto

brigitta.krauss@uk-sh.de

www.dgim2011.de

**KONGRESSAGENTUR (PCO)**

m:con – mannheim:congress GmbH

Rosengartenplatz 2

68161 Mannheim

www.mcon-mannheim.de

ANKÜNDIGUNG

14. bis 17. April 2012 in Wiesbaden

118. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V.**KONGRESSPRÄSIDENT**

Prof. Dr. Joachim Mössner

Gastroenterologie und Rheumatologie

Liebigstraße 20, 04103 Leipzig

Cornelia.Pruefer@medizin.uni-leipzig.de

Janet.Herrmann@medizin.uni-leipzig.de

KONGRESSSEKRETARIAT

Universitätsklinikum Leipzig AöR

Department für Innere Medizin,

Neurologie und Dermatologie

Klinik und Poliklinik für

KONGRESSORGANISATION (PCO)

m:con – mannheim:congress GmbH

Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

A company of John Wiley & Sons, Inc.

Rotherstraße 21, 10245 Berlin

Tel.: 030 / 47 0 31-432

Fax: 030 / 47 0 31-444

medreports@wiley.com

www.blackwell.de

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Hendrik Lehnert

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)

apearl@wiley.com

REDAKTION

Bettina Baierl (-431)

bettina.baierl@wiley.com

ANZEIGEN

Rita Mattutat (-430)

rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)

barbara.beyer@wiley.com

VERLAGSREPRÄSENTANZ

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

z.Zt. gültige

Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.

Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.

(45 Ausgaben jährlich)

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

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

Nr. 10/ 35. Jahrgang

Berlin, im April 2011

ISSN 0934-3148 (Printversion)

ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

