

MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 7-2011

30. 4. bis 3. 5. 2011 in Wiesbaden

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

Nephrologischer Notfall: HUS

Ernährungsberatung bei Leberzirrhose?

Neuanwendung des OTSC®



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

**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 12/2011

Nr. 7, 12. Jahrgang, Juni 2011
 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.
 1/2011

www.medreviews.de



INHALT

Neuer Anspruch an die Innere Medizin im 21. Jahrhundert:
Der Arzt als Lebensphasen-Begleiter
 Interview mit dem Kongresspräsidenten Prof. Dr. Hendrik Lehnert 2

Studenten haben ein negativ geprägtes Altersbild
Was wissen Medizinstudierende über gelingendes Altern?
 Birgitta Weltermann, Sven Benson, Stefan Gesenhues 4

Besseres Verständnis der Pathophysiologie durch 3D-MAGMA:
Eine neue Methode zur Messung der Dünndarmmotilität
 Jörg Felber 5

Die Lebensqualität kann verbessert werden
Einfluss einer Ernährungsberatung bei Patienten mit Leberzirrhose
 Heiko Vollmer 6

Neue Anwendung des „over-the-scope-clip“ – OTSC®
Endoskopischer Fistelverschluss
 Cornelia Diening 8

Novoseven® ist wirksam bei endoskopisch unstillbarer gastrointestinaler Blutung
Gentechnisch hergestellter aktivierter Gerinnungsfaktor VII kann lebensrettend sein
 Janus Slonka, Bettina Kemkes-Matthes 12

„Lipidomprofiling“ detektiert geschlechtsspezifische Unterschiede
Veränderungen des Plasmalipidoms bei Adipositas und Insulinresistenz
 Jürgen Gräßler 14

Verbesserte Heilungschancen
Ösophaguskarzinom – kurative Therapie
 Florian Lordick 17

Unterschätztes Risiko
Schlechte Prognose chronischer Nierenerkrankungen
 Kai-Uwe Eckardt 18

Bildgebende Diagnostik in der Nephrologie –
Wichtige sonografische Befunde der Niere
 Bernd Krumme 19

Nephrologischer Notfall:
Das hämolytisch-urämische Syndrom
 Matthias Girndt 20

Virus in *Ixodes ricinus* nach 15 Jahren erneut isoliert
FSME-Virus bei Menschen und Zecken in M/V
 Silvius Frimmel 22

SONDERBERICHTE

Chronische Obstipation wirksam behandeln
Prucaloprid: Präzisionswerkzeug am Serotoninrezeptor 16

Kardialer Biomarker schließt diagnostische Lücke
Zeitgewinn durch Copeptin 24

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Die Behandlung chronischer Schmerzen braucht ein neues Therapiekonzept
Mit Palexia retard den Alltag wieder meistern 10

HIV-Therapie
Duale Therapie aus Lopinavir/r und Raltegravir zeigt klinische Wirksamkeit über 96 Wochen 11

Lang wirksame Insulinanaloge auf dem Prüfstand
Levemir: Mehr Verordnungssicherheit für Ärzte, klinische und praktische Vorteile für Patienten 13

Neuer Anspruch an die Innere Medizin im 21. Jahrhundert: Der Arzt als Lebensphasen-Begleiter

Unter dem Leitthema „Lebensphasen“ fand Anfang Mai unter der Leitung von Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert, Lübeck, der diesjährige Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin statt. Mehr als 8000 Teilnehmer waren der Einladung in die hessische Landeshauptstadt gefolgt, um die Gelegenheit zur umfassenden Fortbildung, mit Kontaktmöglichkeiten zu Experten aus allen Bereichen der Inneren Medizin, auch jenseits des eigenen Fachgebietes wahrzunehmen. Als wissenschaftlicher Querschnittskongress vermittelte der traditionell in Wiesbaden veranstaltete Jour fixe der Internisten Fortschritte in der Klinik, aber auch neueste Erkenntnisse aus der Wissenschaft in der Inneren Medizin. Schwerpunktthemen waren in diesem Jahr die Stoffwechselmedizin, personalisierte Therapie in der Onkologie, Immunität und Entzündung sowie klinische Epidemiologie. Im Mittelpunkt von zahlreichen Symposien, Plenarvorträgen, Year-in-Review-Sitzungen und Tutorials standen große Volkskrankheiten wie Adipositas, Diabetes und Hypertonie ebenso wie neue Therapieprinzipien und die Diskussion über Alltagstauglichkeit der Evidenz-basierten Medizin. Mit umfänglichem Raum für wissenschaftliche Präsentationen des Nachwuchses wurde ein breiter Bogen der Inneren Medizin gespannt. Im Anschluss an den diesjährigen Internistenkongress hatte MedReview Gelegenheit zu einem Interview mit dem Kongresspräsidenten Prof. Hendrik Lehnert.

» Herr Professor Lehnert, in Ihrer Rede anlässlich des Festabends des Kongresses erläuterten Sie dessen diesjähriges Motto, das sog. Lebensphasenkonzept.

Welche Take home-Messages ergeben sich für den Internisten im Klinik- und Praxisalltag aus den formulierten Erkenntnissen z. B. zur Epigenetik und zur Sicht auf „neue Erwerbsbiografien“?



Prof. Dr. Hendrik Lehnert

Ich hatte in meiner Rede auf die Bedeutung wichtiger früher Lebensereignisse für die Entwicklung chronischer Erkrankungen hingewiesen. So gibt es nicht nur epidemiologische Erkenntnisse, dass ein niedriges Geburtsgewicht einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK, eines Apoplexes oder auch von Diabetes mellitus darstellt; auch ein hohes Geburtsgewicht hat eine wichtige Bedeutung für die Entwicklung von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen im späteren Leben.

Das übergeordnete Motto des diesjährigen Kongresses aber waren die Lebensphasen. Vor dem Hintergrund der einzelnen Lebensphasen bekommen epigenetische Erkenntnisse nochmals eine ganz andere, wichtige Bedeutung. Eine Berücksichtigung dieser Aspekte bereits in der Pädiatrie durch entsprechende Präventiv-Maßnahmen kann dazu führen, chronische Erkrankungen im Erwachsenen-Alter vielleicht sogar zu verhindern. In der internistischen Praxis hilft

die Information des niedrigen Geburtsgewichts dabei, z. B. die Diagnose Adipositas in den geeigneten Kontext zu stellen. Der Präventiv-Aspekt gewinnt nochmals an Bedeutung, wenn man sich vor Augen führt, dass die Entwicklung eines Mamma-Karzinoms mit einem erhöhten Geburtsgewicht assoziiert ist. Die Betreuung der schwangeren Frau auch in Bezug auf Gewichtszunahme kann später sogar ihrem Kind helfen, sein Malignomrisiko zu reduzieren. Mit anderen Worten, das Motto der Lebensphasen erweitert sich vor dem Hintergrund der Epigenetik sogar zu einem generationsübergreifenden Konzept.

Die Erwerbsbiographie umfasst derzeit den Zeitraum zwischen dem 30. und 60. Jahr. Angesichts der zunehmenden Lebenserwartung muss über neue Ansätze nachgedacht werden. Hierzu gehört beispielsweise die Verlängerung der Erwerbsjahre, aber auch die aktive und kreative Gestaltung der zusätzlich gewonnenen Jahre. Darunter können zum Beispiel die Notwendigkeit eines lebenslangen Lernens, die eigenverantwortliche Aufteilung der Lebensarbeitszeit oder die zunehmend flexiblere Gestaltung der Lebensphasen für Familie, Arbeit, Bildung und gesellschaftliches Engagement verstanden werden.

» Was bedeutet das „klare Bekenntnis zur Individualität des Kranken im Kontext seiner Geschichte“ vor dem Hintergrund einer Evidenz-basierten Medizin?

Grundlage jeder ärztlichen Tätigkeit muss das Evidenz-basierte Arbeiten sein und bleiben. Aber die Evidenz von Studien erlaubt uns

häufig mehrere mögliche Therapie-Ansätze, unter denen der Arzt unter Berücksichtigung der Individualität des Patienten entscheiden muss. Hier kommt z. B. auch das Konzept der personalisierten Therapie in der Onkologie zum Tragen. Der Onkologie wird unter Berücksichtigung der Wünsche des Patienten, seines biologischen Alters und seiner Komorbiditäten ein ganz auf ihn zugeschnittenes Therapie-Konzept entworfen.

» Sie setzten sich u. a. auch mit der Digitalisierung und Beschleunigung in der ärztlichen Berufswelt auseinander.

Wie sollen Ärzte zwischen Renditeerwartungen privatwirtschaftlich strukturierter Konzerne, Zielvereinbarungen mit persönlichen Bonussystemen für Chefärzte und immer weniger Personal bei immer kränkeren Patienten die „Langsamkeit entdecken“?

Der Patient muss zwingend wieder der unmittelbare Fokus unserer Tätigkeit werden. Ärzte stehen häufig zwischen den betriebswirtschaftlichen Anforderungen, Patienten schnell entlassen zu müssen und ihrem ethischen Anspruch, einen Patienten gut zu versorgen. Wichtig ist hier eine Delegation von arztfremden Tätigkeiten, so dass sich der Arzt wieder auf seine ursprüngliche Berufung konzentrieren kann. In diesem Zusammenhang kann eine Digitalisierung der Medizin-Welt durchaus auch hilfreich sein – der schnelle Zugang zu Krankenakten und bildgebenden Verfahren kann durchaus helfen, sich rasch einen gründlichen Zugang zum Patienten zu schaffen. Aber in der Beschäftigung mit seinen Patienten und deren Familien, in der interdisziplinären Zusammenarbeit mit den Kollegen, wäre eine Verlangsamung eine Wohltat für alle Beteiligten.

» Was muss geschehen, damit eine „moderne Unternehmensphilosophie“, die vor allem auch die Mitarbeiter motiviert, nicht nur die Homepage eines Unternehmens schmückt, sondern wirklich gelebt wird?

Indem man Worten auch Taten folgen lässt. In vielen Firmen außerhalb der Medizin ist es beispielsweise üblich, Mitarbeiter an den erwirtschafteten Erträgen zu beteiligen. Nicht zuletzt trägt auch eine gute Infrastruktur, wie z. B. ein Betriebskindergarten für alle Mitarbeiter, dazu bei, dass man sich mit dem Unternehmen gut identifizieren kann. Vor allem aber helfen ein gutes Betriebsklima, das ein faires Miteinander

fördert und transparente Entscheidungsprozesse dabei, dass man sich als Teil eines Ganzen fühlen kann.

▶ *In vielen Veranstaltungen des Kongresses tauchte in verschiedenen Zusammenhängen der Begriff „Ärztmangel“, u. a. in der Podiumsdiskussion mit Minister Rösler, in der es um Nachwuchsförderung/Weiterbildung (fehlende Ausbilder) ging, aber auch bei Problemen der Versorgungsstruktur Stadt/Land (Honorarsystem, unattraktive Praxisbedingungen) und bei Fragen der Qualitätssicherung/Fehlerkultur in Kliniken (Personalmangel). Gäbe es mehr gut weitergebildete Ärzte, würden sich vermutlich viele dieser Probleme lösen lassen.*

Welche Maßnahmen halten Sie für geeignet, um dem Mangel zu begegnen?

Diese Probleme haben m. E. weniger mit der guten Ausbildung der Ärzte zu tun – obwohl sie natürlich unabdingbar ist. Auch ausgezeichnet ausgebildete Ärzte können einen Personalmangel nur bis zu einem bedingten Punkt kompensieren – und häufig zu Lasten des Arztes und seiner Familie. Der Anteil an Studienabgängern, die entweder nie den ärztlichen Beruf ergreifen oder aber ins Ausland gehen, ist alarmierend. Wir müssen uns überlegen, wie es dazu kommt, dass der Studierende der Medizin in seiner Ausbildung beschließt, nicht in dem Beruf arbeiten zu wollen, für den er ausgebildet wurde – oder zumindest nicht in Deutschland arbeiten zu wollen. Ganz klar: Wenn wir einen Jungmediziner auf's Land bringen möchten, müssen wir diese Stelle für ihn attraktiver machen: durch höhere Kompensationen, durch Erleichterungen bei der Praxis-Übernahme, etc. Ein undurchsichtiges Honorarsystem, bei dem u. a. erst nach Jahren bekannt wird, wie viel ein niedergelassener Mediziner eingenommen hat, verunsichert zudem ungemein.

▶ *Was muss Ihrer Meinung nach ein Klinikdirektor tun, um die Fachrichtung Innere Medizin für Absolventen/Absolventinnen attraktiv zu machen?*

Die Innere Medizin mit ihren vielen Subspezialisierungen ist ein hochinteressantes Fach, das traditionell viele Studienabgänger anzog. Gerade in der Inneren Medizin macht die Forschung rasante Fortschritte, so dass nicht zu erwarten ist, dass das Fach Innere Medizin per se an Attraktivität verlieren wird. Was allerdings dringend verbessert werden muss, sind die Rahmenbedingungen. Gerade von jungen Ärzten wird vielfach immer noch erwartet, dass sie viele unbezahlte Überstunden ableisten, um arztfremde Tätigkeiten wie Blutentnahmen,

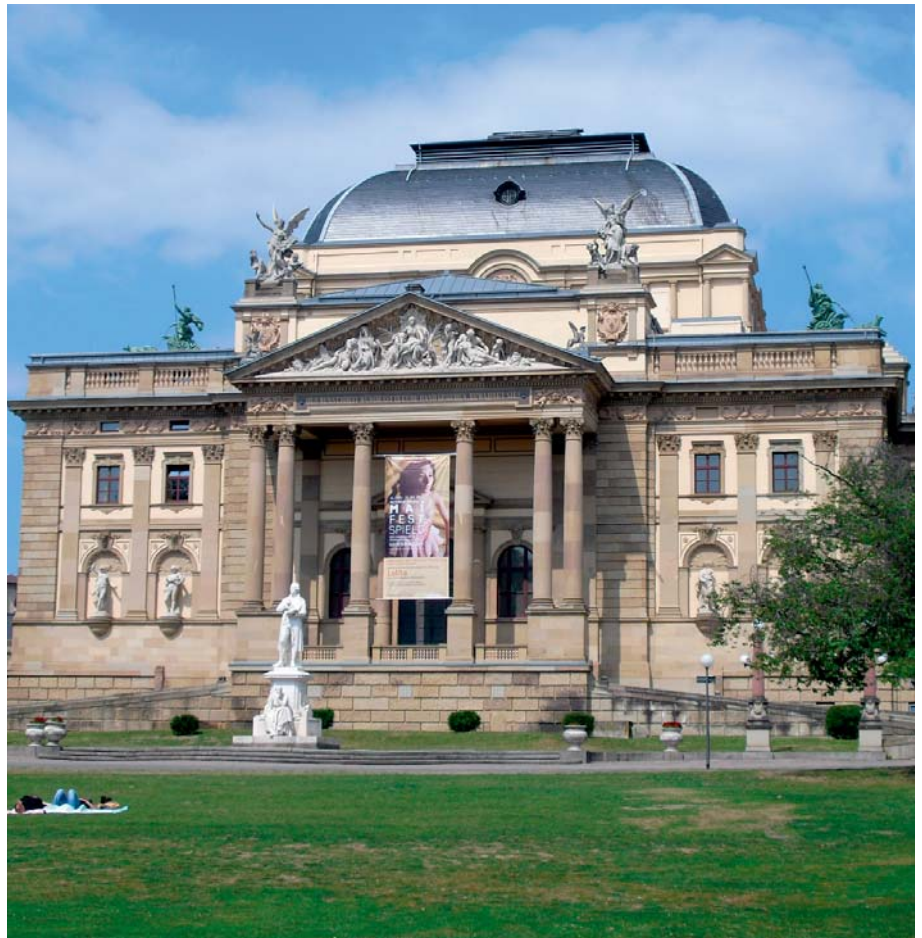
administrative Tätigkeiten und beispielsweise Kodierungen auszuführen. Wenn wir den jungen Arzt ausschließlich die Arbeiten ausführen lassen, für die er ausgebildet wurde, wird seine Arbeitszufriedenheit deutlich steigen. Nicht zuletzt trägt auch eine gerechte Kompensation der vielen Wochenend- und Feiertagdienste in Freizeitausgleich dazu bei, dass der Mitarbeiter sich wieder ausreichend erholen kann. Die zunehmenden Zahlen für Burn-out bei Ärzten sind diesbezüglich als deutliches Warnsignal zu werten. Zu nennen ist auch eine durchweg strukturierte Weiterbildung mit lange vorher festgesetzten Rotationen. Wichtig ist, dass gerade die jungen Assistenzärzte einen Mentor zur Seite haben, mit dem sie Alltagsprobleme, aber auch wichtige Karriereentscheidungen besprechen können. Nicht zu vergessen sind regelmäßige Zielvereinbarungsgespräche mit den Vorgesetzten, die erheblich dazu beitragen können, dass sich der Arzt in Weiterbildung gut orientieren kann.

Wenn man von der Feminisierung der Medizin spricht, ist auch hier die Verbesserung der Rahmenbedingungen dringend notwen-

dig. Andere Länder, die ihren Mitarbeitern automatisch an die Arbeitszeiten der Mitarbeiter angepasste Kindergartenplätze zur Verfügung stellen, machen es vor. Auch für männliche Mitarbeiter sollte es möglich sein, aktiv in der Kindererziehung mitzuwirken. Festgesetzte Zeiten für bestimmte Arbeitsabläufe auf der Station können auch dazu beitragen, dass ein Teilzeit-Mitarbeiter pünktlich den Arbeitsplatz verlassen kann. Die Erlaubnis zur Flexibilität beim Ausmaß der Teilzeit kann dabei helfen, dass ein Mitarbeiter eine Rotation, z. B. die Intensivstations-Zeit, in Vollzeit absolvieren kann, um beispielsweise nach diesem Einsatz wieder auf eine halbe Stelle reduzieren zu können. Frauen, die Teilzeit gearbeitet haben und arbeiten, sollte dennoch nicht der Karriereweg beschnitten werden. Wir benötigen dringend mehr Frauen in leitenden Positionen.

Vielen Dank, Herr Professor Lehnert, für das Gespräch.

Die Fragen stellte Elke Klug



In den Kongresspausen lud der Kurpark die Teilnehmer zum Genießen des herrlichen Frühlingswetters ein. Am Abend des ersten Kongresstages hatten Kulturliebhaber die Gelegenheit, die Eröffnung der Internationalen Mai Festspiele des Hessischen Staatstheaters in Wiesbaden mit einer Internationalen Ballettgala zu besuchen.

Foto: Klug



Priv.-Doz. Dr. Birgitta Weltermann, MPH (USA)

Studenten haben ein negativ geprägtes Altersbild Was wissen Medizinstudierende über gelingendes Altern?

Birgitta Weltermann¹, Sven Benson², Stefan Gesenhues¹, Essen

Angesichts der demographischen Entwicklung besteht die Notwendigkeit, Medizinstudierende über das Spektrum des Alterns zu unterrichten. Um zu verstehen, was Studierende intuitiv über gelingendes Altern wissen und welche Lehrinhalte explizit vermittelt werden müssen, führten wir eine fragebogenbasierte Querschnittsstudie durch. Darin wurden Aspekte des gelingenden Alterns basierend auf statistischen Daten und gerontopsychologischen Konzepten erfragt.

Methoden

Medizinstudierende des 3. vorklinischen und des 5. klinischen Semesters wurden zu Beginn einer Lehrpflichtveranstaltung gebeten, auf einer Ordinalskala mit fünf Optionen (5-10-25-50-75%) folgendes einzuschätzen:

- 1) Wie viel Prozent der über 70-Jährigen sind mit dem Leben zufrieden? (Korrekt: 83 %)
- 2) Wie viel Prozent der über 70-Jährigen denken häufig über Tod und Sterben nach? (Korrekt: 5 %)

Daneben wurden Faktoren für ein gelingendes Alter erfasst („Nennen Sie Faktoren, die ein ‚gelingendes Altern‘ begünstigen“). Die Antworten wurden mit Hilfe einer Wort-Content-Methode in fünf Kategorien gruppiert. Der Einfluss von Geschlecht, Alter und Vorerfahrung mit Senioren wurde mittels χ^2 -Test analysiert.

Ergebnisse

Insgesamt nahmen 147 Medizinstudierende an der Befragung teil. Dies entsprach 50 % des vorklinischen und 41 % des klinischen Semesters. Studierende beider Studienabschnitte unterschätzten den Anteil der zufriedenen Senioren (19 % gaben die richtige Antwort) und überschätzten das Nachdenken über das Lebensende bei Senioren deutlich: Nur zwei Teilnehmer (1,4 %) gaben die korrekte Antwort.

Die inhaltsanalytische Auswertung ergab eine starke Berücksichtigung der Themenbereiche „Lebensumfeld“ (89,7 %) und „körperlicher Zustand/Pflege“ (70,1 %), während die Aspekte „Status und Absicherung“ (41,1 %), „Eigenständigkeit“ (30,6 %) und „Individuelle Lebensbewertung“ (13,8 %) seltener genannt wurden. Ein Effekt von Alter, Geschlecht oder Vorerfahrung war nicht nachweisbar.

Diskussion

Medizinstudierende des vorklinischen und klinischen Abschnitts zeigten ein eher negativ geprägtes Altersbild. Hinsichtlich begünstigender Faktoren für gelingendes Altern fokussierten Studierende insbesondere auf körperliche und soziale Bereiche, während Aspekte der Reminiszenz und Lebensbewertung, die eine zentrale Entwicklungsaufgabe des Seniorenalters darstellen, nur wenig berücksichtigt wurden. Angesichts der demographischen Entwicklung ist es sinnvoll, Medizinstudierende für die verschiedenen Aspekte gelingenden Alters zu sensibilisieren.

REFERENZEN

- Deutsches Zentrum für Altersfragen. Statistisches Informationssystem Gerostat. www.gerostat.de
- Weltermann B, Romanova D, Gesenhues S. Welche Vorstellungen haben Studierende der Medizin über das Leben von Senioren in Deutschland. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 2008;84:149-152

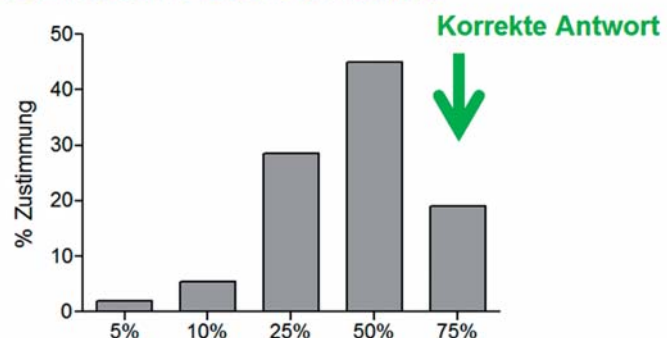
¹ Institut für Allgemeinmedizin

² Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie

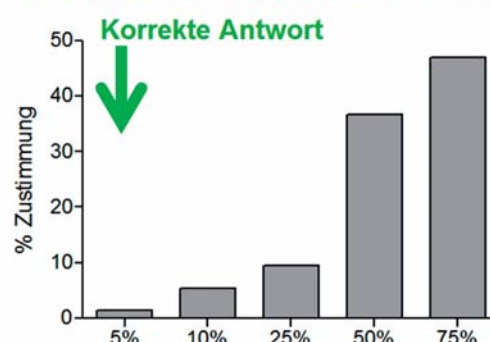
KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Birgitta Weltermann, MPH (USA)
Institut für Allgemeinmedizin
Universität Duisburg-Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen
[Birgitta.weltermann@uk-essen.de](mailto:birgitta.weltermann@uk-essen.de)

Wieviel Prozent der über 70-Jährigen ist mit dem Leben zufrieden?



Wieviel Prozent der über 70-Jährigen denkt häufig über Tod und Sterben nach?





Dr. Jörg Felber

Besseres Verständnis der Pathophysiologie durch 3D-MAGMA: Eine neue Methode zur Messung der Dünndarmmotilität

J. Felber et al.^{*}, Jena

Diarrhö stellt ein häufiges Problem im klinischen Alltag dar und kann zum einen durch Veränderungen in der Absorption und Sekretion von Flüssigkeiten, zum anderen aber auch durch Veränderungen der Dünn- oder Dickdarmmotilität erklärt werden. Die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Methoden zur Messung der Darmmotilität sind begrenzt. Die beiden derzeit gebräuchlichsten Verfahren sind die Manometrie und die Transit-Szintigrafie.

Bei 20 gesunden Probanden und sieben Patienten mit infektiöser Diarrhö (ID) wurde die Dünndarmmotilität mittels des hochauflösenden, magnetischen Erkennungssystems 3D-MAGMA gemessen. Es handelt sich dabei um eine neuartige Technik, die es erlaubt, mittels über dem Patienten angebrachter Sensoren die Bewegungen einer magnetischen Kapsel mit hoher Genauigkeit im 3-dimensionalen Raum zu verfolgen.

Ergebnisse

Die Schrittmacherfrequenz von Patienten mit ID (median: 10,6; min-max: 8,4–11,8; [cpm]) unterschied sich nicht von der gesunder Probanden (median: 10,7; min-max: 8,4–12,9). Die Kapsel legte in der ersten Stunde nach Verlassen des Magens bei ID Patienten tendenziell eine größere Strecke zurück (Probanden: median: 150; min-max: 82–262; ID: median: 175; min-max: 135–315; [cm]).

Die Geschwindigkeit der Kapsel und der Zeitanteil der Peaks ($> 0,2$ cm/s) war im Duodenum bei allen Teilnehmern höher als im Jejunum. Bei Patienten mit ID zeigte sich eine Zunahme der starken Peaks ($> 0,5$ cm/s) im Jejunum. Hingegen konnten diese starken Peaks bei der Kontrollgruppe im Jejunum so gut wie nicht nachgewiesen werden.

Für beide Gruppen fand sich eine negative Korrelation für den Zeitanteil der Peaks ($> 0,2$ cm/s) und der Zeit, die die Kapsel im Duodenum verbrachte (controls: $r_s = -0,95$; $p < 0,0001$; ID: $r_s = -0,91$; $p = 0,004$). Während dies für die Kontrollgruppe auch im Jejunum gezeigt werden konnte, verlor sich die Korrelation für die ID Gruppe (controls: $r_s = -0,91$; $p < 0,0001$; ID: $r_s = -0,62$; $p = 0,14$).

Schlussfolgerungen

Veränderungen der Dünndarmmotilität spielen eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung von Diarrhö bei Patienten mit

Gastroenteritis. Insbesondere der distale Dünndarm scheint dabei von Bedeutung zu sein. Untersuchungen des Dünndarms mittels 3D-MAGMA verbessern das Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie bei diesen Patienten.

LITERATUR

- 1 Spiller R.; Role of motility in chronic diarrhoea. Neurogastroenterol Motil. 2006 Dec;18(12):1045-55.
- 2 Grybäck P, et al; Scintigraphy of the small intestine: a simplified standard for study of transit. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Jan;29(1):39-45.
- 3 Hocke M, et al; Every slow-wave impulse is associated with motor activity of the human stomach. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009 Apr; 296(4):G709-16.

* S. Paetzold², H. Richert³, A. Stallmach¹

- 1 Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Uniklinikum Jena
- 2 Zentrum für Innere Medizin, Klinikum Altenburger Land, Altenburg
- 3 Innovent Technologieentwicklung, Jena

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Jörg Felber
Universitätsklinikum Jena
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bachstraße 18
07743 Jena
Joerg.felber@med.uni-jena.de

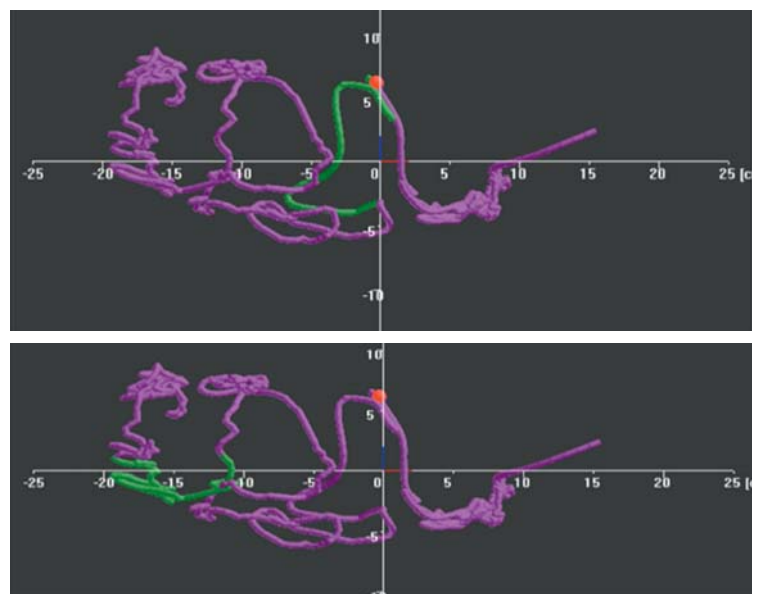


Abb. 1-2: 3D-Abbildung der zurückgelegten Entfernung (lila) der Kapsel (rot-blau). Die grüne Markierung in Abb. 1 zeigt das Duodenum bis zum Treitzschen Band. In Abb. 2 ist der zweite Abschnitt (130–160 cm) im Jejunum dargestellt.



Dr. Heiko Vollmer

Die Lebensqualität kann verbessert werden

Einfluss einer Ernährungsberatung bei Patienten mit Leberzirrhose

Heiko Vollmer et al.*, Heilbronn

Metabolische Veränderungen und Malnutrition führen bei Patienten mit Leberzirrhose zu einer Verschlechterung des Ernährungsstatus. Folgen sind eine erhöhte Komplikationsrate und Mortalität und auch eine Verschlechterung der Lebensqualität. Wir untersuchten den Einfluss einer einmaligen Ernährungsberatung auf die kurzfristige Ereignisrate und Lebensqualität bei Patienten mit Leberzirrhose.

Vom 01.11.2009-02.04.2010 wurden 86 konsekutive Patienten mit Leberzirrhose bei ihrer stationären Aufnahme erfasst und je nach Aufnahmedatum in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe randomisiert. Zur Charakterisierung aller Patienten wurden Geschlecht, Alter, Ätiologie der Zirrhose, Ernährungsstatus (BMI, Trizephhautfaltdicke), Komplikationen (Aszites, Ödeme, Ösophagusvarizen, portale Gastropathie und hepatische Enzephalopathie) sowie Child Pugh Score erfasst. Ausschlusskriterien waren Coma hepaticum, Malignom, Diabetes mellitus und fehlendes Einverständnis. Mit einem in Anlehnung an SF 12 erstellten Fragebogen wurde die Lebensqualität aller Patienten beschrieben. Bei Zuordnung in die Interventionsgruppe erfolgte

darüber hinaus eine Ernährungsintervention in Form einer einmaligen Ernährungsberatung nach einem standardisierten Curriculum, das den individuellen Status der Patienten berücksichtigte.

Jeweils acht Wochen nach Aufnahmeerfolg erfolgte im Rahmen des Follow-up erneut die Erhebung des Lebensqualitätsbogens und die Erfassung der medizinischen Ereignisrate, die als ungeplanter Arztbesuch aufgrund von Komplikationen der Leberzirrhose wie Aszites, Blutung, hepatische Enzephalopathie und Infektion definiert war.

Ergebnisse

Im genannten Zeitraum wurden 86 Patienten mit Leberzirrhose stationär aufgenommen. Nach Anwendung der Ausschluss-

kriterien wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen und je 20 in die Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert. Beide Gruppen unterschieden sich bezogen auf die klinische Charakterisierung nicht. 33 Patienten konnten im Follow-Up nachuntersucht werden. In der Interventionsgruppe traten bei fünf von 16 und in der Kontrollgruppe bei neun von 17 Patienten medizinische Ereignisse auf, was statistisch nicht signifikant unterschiedlich war. Bezogen auf die Fragen des Lebensqualitätsbogens ergab sich bei Gleichverteilung zu Beginn ein signifikantes Vorteil in der Interventionsgruppe in den Teilbereichen Schmerz, psychisches Wohlbefinden und Vitalität.

Zusammenfassung

In Korrelation zum Schweregrad der Erkrankung kommt es bei vielen Patienten mit Leberzirrhose zu einer prognostisch bedeutsamen Verschlechterung des Ernährungszustandes. Eine einmalige Ernährungsberatung

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand

Mit diesem Fragebogen möchten wir die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes ermitteln. Die Fragen beziehen sich auf Ihr Gefühl und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Die Fragen beziehen sich auf die **letzten 4 Wochen**. Bitte beantworten Sie die Fragen, indem Sie die Antwortmöglichkeiten ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand generell beschreiben?

Ausgezeichnet Sehr gut Gut Weniger gut Schlecht

Haben Sie infolge ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Probleme bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Aktivitäten zu Hause bzw. im Beruf?

2. Ich konnte nur bestimmte Sachen tun

Ja Nein

3. Ich habe weniger geschafft wie ich wollte

Ja Nein

Sind sie bei folgenden beschriebenen Tätigkeiten durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

4. mehrere Treppenabsätze steigen

Ja, stark eingeschränkt Ja, etwas eingeschränkt Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

5. mittelschwere Tätigkeiten, z. B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen

Ja, stark eingeschränkt Ja, etwas eingeschränkt Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

6. Inwieweit haben Ihre Schmerzen Sie in den letzten Wochen bei der Erledigung der Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf eingeschränkt?

Überhaupt nicht ein bisschen mäßig ziemlich sehr

Hatten Sie in den vergangenen Wochen Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Aktivitäten im Beruf oder zu Hause aufgrund seelischer Probleme?

7. Ich habe nicht so viel geschafft wie ich wollte

Ja Nein

8. Ich konnte nicht so gewissenhaft wie normalerweise arbeiten

Ja Nein

Wie fühlten Sie sich in den letzten 4 Wochen? (Häufigkeit)

9. entmutigt und traurig

immer meistens ziemlich oft manchmal selten nie

10. ruhig und gelassen

immer meistens ziemlich oft manchmal selten nie

11. voller Energie

immer meistens ziemlich oft manchmal selten nie

12. Wie häufig haben Ihre körperlichen u./o. seelischen Probleme Kontakte zu Mitmenschen eingeschränkt (z.B. Ausgehen, Besuche)

immer meistens manchmal selten nie

Abb. 1

Tab. 1: Allgemeine Empfehlung zur Ernährung bei Leberzirrhose. Übersicht auf der Basis der Literatur und Leitlinien.

	Energiezufuhr Kcal/kg/d	Protein g/kg/d	Kohlenhydrate g/kg/d	Fett g/kg/d	Flüssigkeit l/d	NaCl g	Mikronährstoffe
Leberzirrhose ohne Malnutrition und ohne Komplikationen	35	1,3–1,5	4–5	1–1,5			Vit. B-Komplex Vit. B ₁₂
Leberzirrhose mit Malnutrition	35–40	1,5–2	3–4	2–2,5	2–2,5		Folsäure Vit. C
Leberzirrhose mit Malnutrition und Aszites	35–40	1,5–2	3–4	2–2,5	1–1,5	<3	Zink Magnesium
Leberzirrhose mit Malnutrition und Enzephalopathie	>25	0,3–0,5 VKA	2,5–3,5	1–1,5			Bei Ikterus: Vit. A, D, E, K

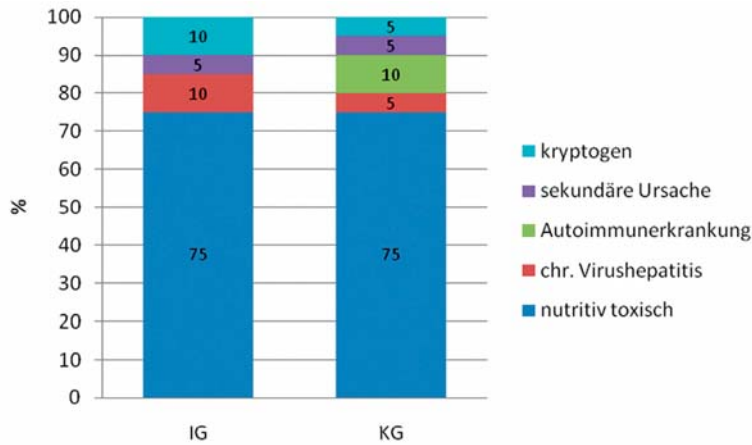


Abb. 2: Studienkollektiv – Ätiologie der Leberzirrhose.

kann die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflussen. Signifikante Effekte auf die medizinische Ereignisrate zeigten sich in unserem kleinen Patientenkollektiv nicht.

* W. Börner², W. Merkle², U. Weickert¹

¹ Medizinische Klinik II, SLK-Klinikum am Gesundbrunnen, Heilbronn

² Hochschule Anhalt, Fachbereich Landwirtschaft, Ökotröphologie und Landschaftsentwicklung

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Heiko Vollmer

Med. Klinik II

Am Gesundbrunnen 20-26

74078 Heilbronn

Heiko.Vollmer@slk-kliniken.de



Dr. Cornelia Diening

Neue Anwendung des „over-the-scope-clip“ – OTSC® Endoskopischer Fistelverschluss

Cornelia Diening et al.*, Mönchengladbach

Der „over-the-scope-clip“ (OTSC®) ist ein seit kurzem verfügbares Verfahren, welches es dem Endoskopiker ermöglicht, mit einem großen krallenähnlichen Clip intestinale Vollwanddefekte zu schließen und schwere Blutungen zu stillen. In unserer Posterpräsentation im Rahmen des 117. Kongresses der DGIM berichteten wir über die erstmalige Anwendung dieser Methode zum endoskopischen Verschluss einer chronischen Fistel des unteren Gastrointestinaltraktes.

Ein 64-jähriger Patient erlitt im Anschluss an eine Sigmaresektion mit kompliziertem postoperativem Verlauf wiederholt subphrenische Abszesse. Zweimal waren Therapien mit perkutaner Drainage und Spülung primär erfolgreich; es kam jedoch auch zwei Mal im Intervall zu einem erneuten Rezidivabszess. Schließlich zeigte sich radiologisch eine Fistelung aus dem Colon descendens in die Abszesshöhle. Diese konnte dann durch die Injektion von Indigo Blau über die perkutane Drainage auch endoskopisch gesichtet und als Fistel durch Farbaustritt gesichert werden. Nach Retraktion der Fistelöffnung mit der „Ankerzange“ des OTSC-Systems® erfolgte die komplikationslose endoskopische Applikation des OTSC® auf die Fistelöffnung. Innerhalb von vier Tagen konnte radiologisch und durch erneute Farbinjektion der erfolgreiche Fistelverschluss ge-

sichert werden. Die in situ belassene perkutane Drainage konnte nun langsam retrahiert und nach 10 Tagen komplett entfernt werden. Ein neuerlicher Rezidivabszess trat nicht auf.

Kasuistik

Bei dem 64-jährigen Patienten mit Adipositas, Diabetes mellitus und kardiovaskulären Komorbiditäten wird 2005 eine Sigmaresektion bei Divertikulitis durchgeführt. Der postoperative Verlauf entwickelt sich kompliziert mit Anastomosenrevision und Ileostomaanlage.

2006 wird das Ileostoma zurückverlegt, es treten Komplikation in Form eines Bauchdeckenabszesses auf.

2007 entwickelt sich ein erneuter Bauchdeckenabszess.

Im Dezember 2009 stellt sich der Patient

erneut mit dem Nachweis eines subphrenischen Abszesses vor: Es erfolgt eine externe CT-gesteuerte Abszessdrainage ohne Fistelnachweis, nach systemischer Antibiotikagabe und Spülung der Abszesshöhle normalisieren sich die Entzündungszeichen und die Drainage wird entfernt.

Im Mai 2010 erleidet der Patient einen Rezidivabszess – erneut wird eine externe Drainage angelegt, nachfolgend verbessern sich die Entzündungsparameter. Dieses Mal wird jedoch ein 3 mm breiter und 5 cm langer Fistelkanal ins Colon descendens nachgewiesen. (Abb. 1a, b)

Nach frustraner mehrwöchiger Lavage-Therapie erfolgte die erstmalige Vorstellung des Patienten in unserer Klinik nach einem endoskopisch-interventionellen Therapieansatz. In der Koloskopie zeigte sich in der Tat ein kleiner Mucosadefekt mit zentraler Öffnung im Colon descendens ca. 30 cm ab ano.

Nach Injektion von 2 %iger Indigoblau-Salzlösung in die externe Drainage wird die Fistelöffnung angefärbt (Abb. 1c). In gleicher Sitzung wird der OTSC® (Abb. 2a) auf das Endoskop montiert und die Fistelöffnung

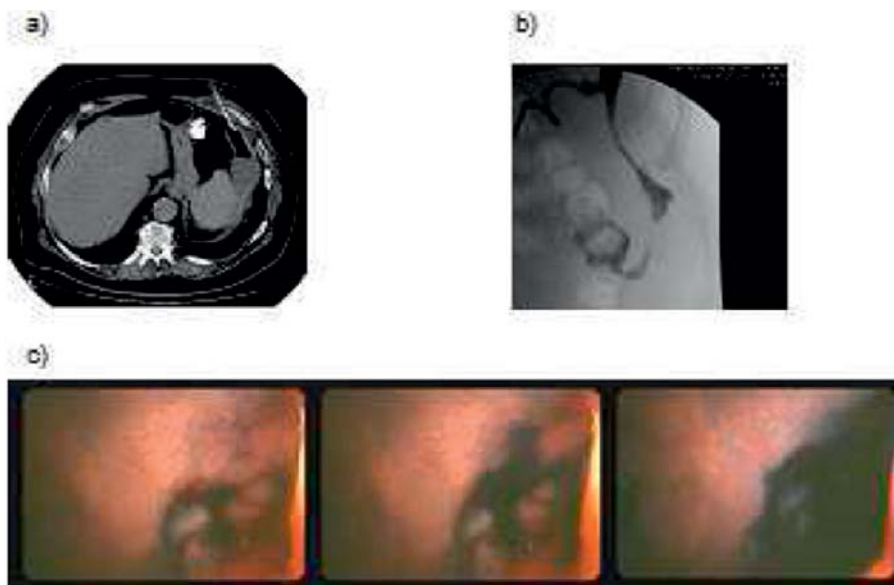


Abb. 1: Abszesshöhle im linken Oberbauch gezeigt durch eine Computertomographie a) mit Fistelung in das Colon descendens – Röntgenkontrastmittel-Untersuchung mit Durchleuchtung, b) und Endoskopische Darstellung der Fistelöffnung nach Einspritzen von Farblösung durch die externe Drainage c).



Abb. 2: a) OTSC® mit OTSC®-Deckel auf das Endoskop montiert. b) Ankerzange mit zurückgezogenen und entfalteten Zangen, wie sie in die Fistelöffnung platziert werden (Ovesco, Tübingen, Deutschland)

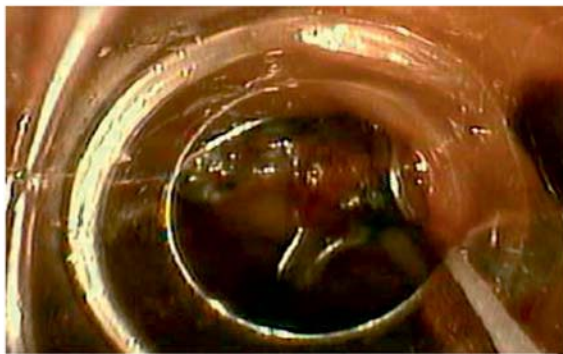


Abb.3: OTSC® auf der internen Fistelöffnung direkt nach Platzierung.

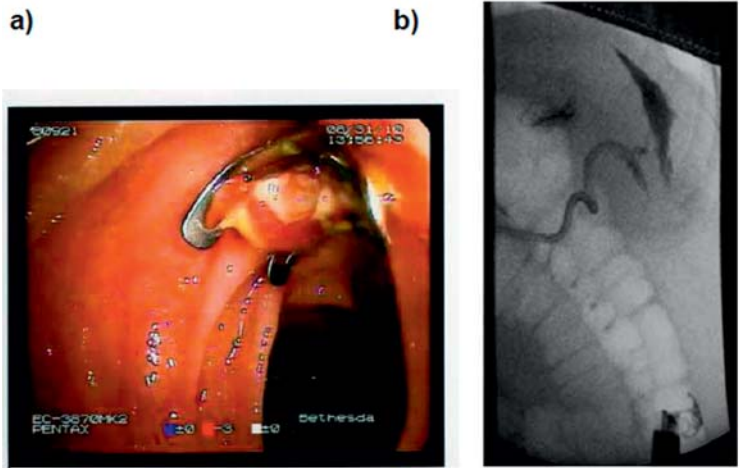


Abb. 4: OTSC® auf der internen Fistelöffnung nach vier Tagen in situ – kein Durchtritt von Farblösung oder Kontrastmittel in der Endoskopie a) und Radiographie b).

mit der Ankerapplikationshilfe retrahiert (Abb. 2b). Die Applikation des OTSC® auf die Fistelöffnung erfolgt komplikationslos (Abb. 3).

Der Patient wird drei Tage engmaschig überwacht, dabei wird die externe Drainage in situ mit zweimal täglicher Spülung belassen. Nach vier Tagen ergibt die erneute Endoskopie: Der OTSC® befindet sich in situ mit Granulationsgewebe; es entwickeln sich weder eine Nekrose, eine Infektion noch eine Blutung oder Perforation/Penetration (Abb. 4a). Die Injektion von KM und Indigoblau in die externe Drainage zeigen sowohl koloskopisch als auch radiologisch einen vollständigen Fistelverschluss und eine deutliche Schrumpfung der früheren Abszesshöhle (Abb. 4b).

Die Drainage-Spülung wird weitere 10 Tage mit Retraktion der Drainage bis 14 Tage

nach OTSC®-Platzierung fortgeführt. Dann kann die externe Drainage nach abschließender Röntgenuntersuchung mit Nachweis eines kompletten Verschlusses der Abszesshöhle vollständig entfernt werden. Seitdem ist der Patient rezidivfrei.

Fazit

Die vorgestellte Kasuistik beschreibt erstmalig den Einsatz des OTSC® zum endoskopischen Verschluss einer Fistel des unteren Gastrointestinaltraktes. Die Verwendung des OTSC® führt einfach und sicher zu einem erfolgreichen und dauerhaften Verschluss einer chronischen Fistel, die frustran und wiederholt durch konservative Behandlungsansätze mit externer Drainage und antibiotischer Therapie behandelt wurde. Zukünftig sollte in weiteren Multicenterstudien die Anwendung des Verfahrens bei

subphrenischen oder retroperitonealen Fistelverschlüssen oder interventionelle endoskopische Fistelbehandlungen bei Morbus Crohn geprüft werden.

* C. Althoff², B. Dülpers¹ und J. Grossmann¹
¹ Medizinische Klinik, Evangelisches Krankenhaus Bethesda Mönchengladbach gGmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der RWTH Aachen
² Gemeinschaftspraxis für Radiologie am Bethesda, Mönchengladbach

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Cornelia Diening
 Evangelisches Krankenhaus
 Bethesda Mönchengladbach GmbH
 Akademisches Lehrkrankenhaus der RWTH Aachen
 Medizinische Klinik
 Ludwig-Weber-Straße 15
 41061 Mönchengladbach
 connydi@gmx.de

Wissenschaftliche Preise der DGIM gehen nach Hannover und Freiburg

Ansteckungsgefahr von Hepatitis-C-Viren bislang unterschätzt

Hepatitis-C-Viren, die Erreger einer schweren Leberentzündung, bleiben außerhalb des Körpers wesentlich länger infektiös als bisher angenommen. Bei Raumtemperatur sei das Virus noch nach 28 Tagen ansteckend, bei vier Grad Celsius sogar noch nach 150 Tagen. Zudem überlebt es nicht nur, wie bisher angenommen, in sichtbaren Verunreinigungen mit menschlichem Blutserum. Auch auf vermeintlich sauberen Oberflächen wie Plastik, Stahl oder auf Handschuhen verbirgt es sich. Dies konnte **Dr. med. Sandra Ciesek** von der Medizinischen

schon Hochschule Hannover jetzt mit einem neuen Zellkulturmodell zeigen. Ihre Tests ergaben außerdem, dass die Viren eine oberflächliche Reinigung mit mehreren Desinfektionsmitteln überstehen. Für ihre Erkenntnisse zeichnete die Deutsche Stiftung Innere Medizin (DSIM) die Medizinerin im Rahmen des 117. Internistenkongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) mit dem **Präventionspreis der DGIM** aus. Der Preis ist mit 10.000 Euro dotiert.

Die Studie: <http://jid.oxfordjournals.org/content/201/12/1859.full>.

Wichtiger Mechanismus für Spender-Empfänger-Erkrankung bei Leukämiebehandlung aufgeklärt

Mit Stammzellen können Ärzte den Blutkrebs Leukämie häufig heilen. Doch die Spenderzellen vernichten nicht nur die Krebszellen, sie greifen auch gesunde Zellen des Empfängers an. Warum diese sogenannte Graft-versus-Host-Erkrankung mitunter lebensbedrohlich verläuft, haben Wissenschaftler jetzt erforscht. Für die in der Zeitschrift *Nature Medicine* veröffentlichten Erkenntnisse zeichnet die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) **Privatdozent Dr. Robert Zeiser** vom Universitätsklinikum

Freiburg mit dem **Theodor-Freirichs-Preis 2011** aus. Die DGIM verlieh den mit 30.000 Euro dotierten Preis im Rahmen der Festlichen Abendveranstaltung ihres 117. Kongresses am 1. Mai 2011 in Wiesbaden.

Die ausgezeichnete Studie: Wilhelm K, Ganesan J, Müller T, Dürr C, Grimm M, Beilhack A, Kreml CD, Sorichter S, Gerlach UV, Jüttner E, Zerweck A, Gärtner F, Pellegatti P, Di Virgilio F, Ferrari D, Kambham N, Fisch P, Finke J, Idzko M, Zeiser R. Graft-versus-host disease is enhanced by extracellular ATP activating P2X7R. *Nature Medicine* 2010; 16(12):1434-8URL

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Die Behandlung chronischer Schmerzen braucht ein neues Therapie-Konzept Mit Palexia® retard den Alltag wieder meistern

Seit Oktober 2010 ist mit Tapentadol (Palexia® retard) ein Analgetikum mit einem neuartigen Wirkmechanismus verfügbar. Es eignet sich hervorragend zur mechanismen-orientierten Therapie chronischer Schmerzen, da es μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus (MOR) und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung (NRI) in einem Molekül vereint und somit unabhängig davon, ob er Schmerz nozizeptiv, neuropathisch oder gemischt ist, wirkt. Im Vergleich zu klassischen starken Opioiden treten mit Tapentadol bei gleicher analgetischer Wirksamkeit erheblich weniger Nebenwirkungen auf.

Chronische Schmerzen sind eine komplexe Herausforderung für den Arzt: Physiologische Ursachenforschung nach dem zugrunde liegenden Schmerzmechanismus und sensible, auf „Zwischentöne“ achtende Kommunikation mit dem Betroffenen gehören ebenso zum Management des Schmerzpatienten wie die individuelle Auswahl eines geeigneten Medikaments und der Umgang mit Therapieversagen oder Behandlungsabbruch wegen Nebenwirkungen.

Neue Erkenntnisse zur Schmerzentstehung und Schmerzpathologie haben in jüngster Zeit zu einer veränderten Sicht- und Herangehensweise und gleichzeitig zur Entwicklung innovativer Substanzen zur Schmerzbekämpfung geführt. Orientierte man sich bisher meist am WHO-Stufenschema, „so wissen wir inzwischen, dass dieses Schema den Anforderungen der Therapie nicht gerecht wird“, sagte Dr. Reinhard Sittl, Erlangen. „Wir müssen mehr mechanismen-orientiert denken und diese Ansätze in unsere Therapieentscheidung mit einfließen lassen.“ Dabei müssen Schmerzcharakter und Symptome sowie zugrunde liegende Mechanismen – nozizeptiv bzw. neuropathisch bedingt – berücksichtigt und dann die Medikation mit dem passenden Wirkprinzip ausgewählt werden. Das Problem: Bei vielen Krankheitsbildern treten gemischte Schmerzzustände auf, die sich schwer zuordnen lassen.

Tapentadol, der erste Vertreter einer

neuen pharmakologischen Medikamentenklasse – der MOR-NRI, setzt genau hier an.

Neuartiger Schmerzmechanismus

Die Studiendaten haben gezeigt, dass Tapentadol mit dem synergistischen Wirkmechanismus sowohl bei nozizeptiven als auch bei neuropathischen Schmerzen wirksam ist: Bei letzteren, bei denen die afferenten Fasern und damit viele der präsynaptischen spinalen μ -Rezeptoren degeneriert sind, gewinnt der noradrenerge Mechanismus an Bedeutung, im Falle nozizeptiver Schmerzen dagegen die μ -Wirkung. [2]

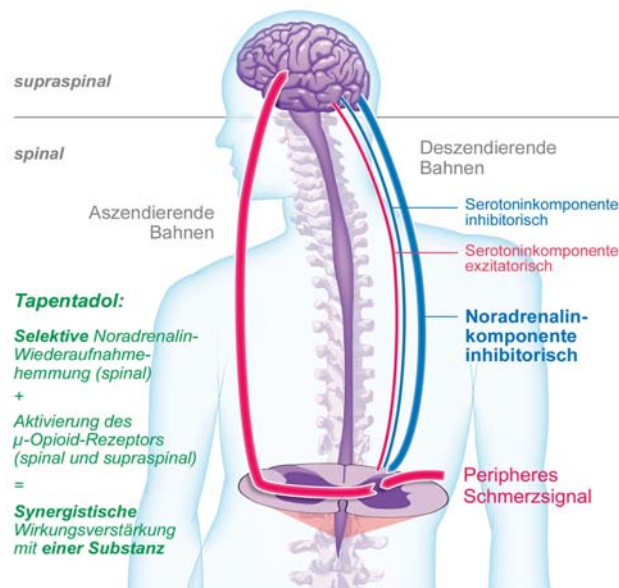
Man geht davon aus, dass Tapenta-

dol aufgrund dieser Tatsache auch bei Mixed-Pain-Syndromen wirksam ist. Bestätigt wurde diese Annahme auch durch die Ergebnisse einer Phase III-b-Studie bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. Tapentadol reduzierte die Schmerzen sowohl bei Patienten mit, als auch bei Patienten ohne neuropathische Komponente gleichermaßen. [3]

Entscheidend für erfolgreiche Schmerzbehandlung: Wirksamkeit und Lebensqualität

Häufig befinden sich Arzt und Patient in einem Teufelskreis: Unzureichende Schmerzlinderung bei guter Verträglichkeit führt zur Dosiserhöhung. Höhere Dosen verbessern zwar die Wirksamkeit, sind aber oft mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden. Ab einem gewissen Punkt kommt es zur Unverträglichkeit und die schmerzlindernde Dosis muss wieder reduziert werden. Die Lebensqualität des Patienten wird sich wieder verschlechtern. Um diesen Teufelskreis zu durch-

brechen, geht es in der Schmerztherapie um mehr als Wirksamkeit: Es geht um Lebensqualität. Kann der Patient seinen Alltag wieder meistern? Sind die Nebenwirkungen erträglich? Ist das Analgetikum mit anderen Medikamenten kombinierbar und somit für multimorbide Patienten geeignet? All diese Faktoren gilt es zu berücksichtigen und „wir müssen unsere Patienten ganzheitlich betrachten und vor Beginn der Therapie individuelle Behandlungsziele festlegen, denn nicht bei jedem Patienten kann eine völlige Schmerzfreiheit erreicht werden“, berichtete Dr. Johannes Horlemann, niedergelassener Allgemeinarzt aus Kevelaer. Mit neuen Wirkstoffen wie Tapentadol können wir die Patientencompliance verbessern. Vor allem bei Rückenschmerzpatienten habe ich gute Erfahrungen gemacht.“ In den Studien zur Lebensqualität punktete die neue Therapieoption in allen Bereichen. Bei der Beurteilung der körperlichen Funktion, der körperlichen Schmerzen, der Vitalität und der sozialen Funktionsfähigkeit erzielte Tapentadol sogar signifikant bessere Werte als das klassische Opioid Oxycodon. [4]



Quellen:

- 1 Meet the Expert „Therapie von chronischen starken Schmerzen: Worauf kommt es an?“, 2. Mai 2011, Wiesbaden; Veranstalter: Grüenthal GmbH
- 2 Schröder et al. EurJPain 2010;14: 814-821
- 3 Steigerwald et al., Abstract vom New York School of Regional Anesthesia World Anesthesia Congress (NWAC), 11.-15. April 2011 in Italien
- 4 Lange B et al. Advances in Therapy 2010;27(6):381-399

Bund stärkt Forschung in kleinen Medizintechnik-Firmen

Zukunftskonferenz in Berlin/Braun: „Wir wollen die Patientenversorgung verbessern“

Kleine und mittlere Unternehmen der Medizintechnikbranche sollen einen besseren Zugang zur Forschungsförderung erhalten. Der parlamentarische Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung Helge Braun gab bei der Zukunftskonferenz Medizintechnik in Berlin bekannt, dass jährlich 10

Millionen Euro für die neue Fördermaßnahme „KMU-innovativ – Medizintechnik“ bereitgestellt werden. Diese Maßnahme ist Teil des erfolgreichen Förderkonzepts „KMU-innovativ“, das bereits seit 2007 Forschungsaktivitäten in kleineren Unternehmen unterstützt. „Wir wollen Innovationsprozesse

beschleunigen, die Medizintechnik-Industrie stärken und die Patientenversorgung verbessern“, sagte Braun. In vielen Bereichen der Spitzenforschung sind kleine und mittlere Unternehmen die Vorreiter des technologischen Fortschritts. Die damit verbundenen wirtschaftlichen Risiken sind für sie allerdings häufig

schwer zu schultern. Mit „KMU-innovativ“ vereinfacht das BMBF die Beantragung und Bewilligung von Fördermitteln für diese Unternehmen.

Nähere Informationen:
www.zukunftskonferenz-medizintechnik.de

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

HIV-Therapie:

Duale Therapie aus Lopinavir/r und Raltegravir zeigt klinische Wirksamkeit über 96 Wochen

Wie die aktuellen 96-Wochen-Daten der PROGRESS-Studie [1] zeigen, ermöglicht die Kombination von Lopinavir/r (Kaletra®) mit Raltegravir bei therapienaiven HIV-Patienten ein ähnliches virologisches und immunologisches Ansprechen wie eine Kombination aus Lopinavir/r und der NRTI-Kombination Tenofovir plus Emtricitabin (TDF/FTC). Die Ergebnisse wurden am 9. April im Rahmen der Pan-American Conference on Infectious Diseases in Punta del Este, Uruguay, vorgestellt.

„Da Menschen dank der großen Fortschritte im Bereich medikamentöser Therapien heute länger mit einer HIV-Infektion leben können, besteht ein erhöhter Bedarf für neue Behandlungsregime, die langfristig wirksam und dabei sicher und verträglich sind“, so Dr. med. Stefan Simianer, Medical Director, Abbott Deutschland. „Die Daten der PROGRESS-Studie deuten darauf hin, dass die Kombination aus Lopinavir/r und Raltegravir künftig eine Therapiealternative für Patienten sein könnte, für die Nukleosidanaloga aufgrund eines virologischen Versagens oder aufgrund von Nebenwirkungen keine Behandlungsoption sind.“

PROGRESS (PROtease/InteGRasE Simplification Study) war eine 96-wöchige randomisierte, offene Pilotstudie, in der die Sicherheit und Verträglichkeit einer dualen Therapie aus Lopinavir/r und Raltegravir (RAL) mit der einer konventionellen Tripeltherapie aus Lopinavir/r und TDF/FTC verglichen wurde. Während 101 der insgesamt 206 therapienaiven HIV-Patienten Lopinavir/r (400/100 mg BID) und RAL

(400 mg BID) erhielten, wurden die anderen 105 mit derselben Dosierung des Proteaseinhibitors plus TDF/FTC (300/200 mg BID) behandelt.

Nach 96 Wochen wies ein vergleichbarer Anteil der Patienten in den beiden Studienarmen eine nicht mehr nachweisbare Viruslast von <40 HIV-RNA-Kopien/ml auf. Nach den strengen FDA-TVLOR-Kriterien war dies bei 66,3 % der Patienten unter der dualen Therapie und bei 68,6 % der Patienten im Ver-

gleichsarm der Fall (p=0,767). Auch von den Patienten beider Gruppen, die nach 96 Wochen noch an der Studie teilnahmen, lag zu diesem Zeitpunkt ein vergleichbarer Anteil unter der Nachweisgrenze (Observed-Data-Analyse: 88,9 % vs. 85,2 %). Mit einem mittleren Anstieg der CD4-Zellzahl von 281/µl unter der NRTI-sparenden bzw. 296,4/µl unter der Tripeltherapie zeigte sich im immunologischen Ansprechen ebenfalls kein signifikanter Unterschied (p=0,598).

Auch das Nebenwirkungsprofil beider Therapien war ähnlich, wobei Diarrhoe bei den Patienten unter der dualen Therapie seltener auftrat (7,9 % vs. 16,2 %). Signifikante Unterschiede in den Laborparametern betrafen lediglich die Erhöhung der CPK-Werte (Lopinavir/r/RAL:

19,8 %; Lopinavir/r/TDF/FTC: 8,7 %). 5 % der Patienten unter der dualen Therapie im Vergleich zu 3,8 % unter der Tripeltherapie brachen die Studie aufgrund unerwünschter oder HIV-assoziiertes Ereignisse vorzeitig ab.

„Lopinavir/r ist der am umfangreichsten untersuchte Proteaseinhibitor auf dem Markt. Es ist wichtig, neue Möglichkeiten der Kombination von Lopinavir/r mit anderen Wirkstoffen zu untersuchen, um ihren langfristigen Einfluss auf die HIV-Behandlung zu erforschen“, sagt Scott C. Brun, M.D., Divisional Vice President, Infectious Disease Development, Global Pharmaceutical Research and Development, Abbott. „Die 96-Wochen-Daten von PROGRESS sind ein weiterer Beleg dafür, dass das Potenzial an Kombinationsmöglichkeiten noch nicht ausgeschöpft ist.“

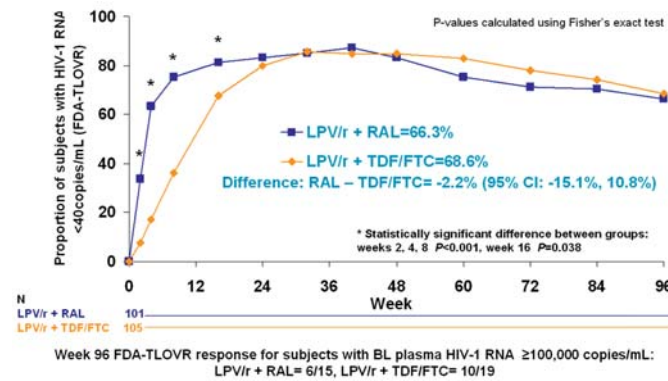


Abb. 1: LPV/r + RAL zeigt Nicht-Unterlegenheit zu LPV/r + TDF/FTC nach 96 Wochen bei therapienaiven Patienten.

LITERATUR

- 1 Soto-Malave R et al. Congreso Panamericano De Infectología 2011, Punta del Este, Abstract S03-17

Weitere Informationen:

Abbott Deutschland
 Franziska Theobald
 Max-Planck-Ring 2
 65205 Wiesbaden
 T.: 06122 – 58 3331
 F.: 06122 – 58 2820
 Franziska.Theobald@abbott.com

MEDNEWS

Cardio Berlin hat Geschlechterspezifität bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Fokus

„Einen wichtigen Impuls auch für die geschlechterspezifische Forschung“ nennt Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek, Leiterin des Instituts für Geschlechterforschung in der Medizin an der Charité, die Entscheidung des internationalen Gutachtergremiums, Berlin mit der Charité - Universitätsmedizin Berlin, dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und dem Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) zu einem von insgesamt sieben Standorten des

Deutschen Zentrums für Herz-Kreislaufforschung (DZHK) zu bestimmen. Die drei Partner wollen ihre Herz-Kreislauf- und Stoffwechselforschung unter dem Stichwort »Cardio Berlin« bündeln. Das Vorhaben, so die Koordinatorin des Berliner Antrages, habe ausdrücklich auch die Unterschiede bei Männern und Frauen in Bezug auf kardiologische Erkrankungen im Fokus und man könne jetzt verstärkt mit neuen Erkenntnissen bezüglich der Geschlechterunterschiede

zwischen Männern und Frauen bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen rechnen. Die sieben Standorte sind neben Berlin, Frankfurt, Göttingen, Greifswald, Hamburg/Kiel/Lübeck, Heidelberg/Mannheim und München. Finanziert wird das DZHK wie die weiteren Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung zu 90 % vom Bund und zu 10 % von den Ländern. Weitere Informationen zum Netzwerk: www.gendermed.info



Dr. Janus Slonka

Novoseven® ist wirksam bei endoskopisch unstillbarer gastrointestinaler Blutung

Gentechnisch hergestellter aktivierter Gerinnungsfaktor VII kann lebensrettend sein

Janus Slonka, Bettina Kemkes-Matthes, Marburg

Gastrointestinale Blutungen können Hb-wirksam sein und Transfusionen bis hin zur Massivtransfusion erfordern. Bei Patienten mit seltenen Blutgruppen kann es dabei zu Versorgungsengpässen mit Erythrozytenkonzentraten kommen, insbesondere wenn erythrozytäre Antikörper nachweisbar sind und das Ausweichen auf inkompatible Präparate verhindern. Eine Alternative ist der Einsatz von Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa, Novoseven®).

In einer Posterpräsentation im Rahmen des 117. Internistenkongresses berichteten wir über einen gastrointestinal massiv blutenden Patienten mit Blutgruppe 0 Rh (D) neg., bei dem erythrozytäre Antikörper der Spezifität Anti-D vorlagen. Die Blutstillung konnte endoskopisch sowie mit konventionellen Gerinnungspräparaten nicht erreicht werden, so dass bei geringer Anzahl von kompatiblen Erythrozytenkonzentraten ein Therapieversuch mit NovoSeven® früh im Verlauf durchgeführt wurde.

Fallbericht

Ein männlicher, 60 kg schwerer, 44-jähriger Patient erlitt eine akute Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt. In seiner Vorgeschichte waren bekannt:

- Dezember 1993: Erstdiagnose akuter lymphatischer Leukämie

- April 1994: Hochdosis-Chemotherapie und autologe Knochenmarktransplantation (KMT)
- August 1995: Rezidiv
- November 1995: HLA-identische allogene KMT, limitierte chronische graft-versus-host (GVH) Erkrankung
- Juni 2005: p-ANCA assoziierte Vaskulitis mit pulmonalem Syndrom und Nierenversagen
- November 2005: Zweietagen-Beinvenenthrombose; Anti-Phospholipid Antikörper (anti-β2-glycoprotein), Beginn der Behandlung mit Phenprocoumon
- Februar 2010: Diagnose squamöszelliges Zungenkarzinoms, perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)

Am 27.03.2010 um 03:30 begann bei dem Patienten eine transanale Blutung mit Hämoglobinabfall von 120 auf 85 g/l (Abb. 1).

Die notfallmäßige Sigmokoloskopie zeigte eine diffuse Schleimhautentzündung, die Kontrolluntersuchung eine pseudomembranöse Kolitis in Sinne einer Clostridium difficile-Infektion. Die Quelle der Blutung konnte allerdings nicht lokalisiert werden, eine endoskopische Intervention war nicht möglich. Eine Pankolektomie als therapeutische Option wurde bereits diskutiert. Trotz Normalisierung der plasmatischen Gerinnung nach Substitution von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB), Fibrinogen (FBR) und Thrombozyten konnte kein Sistieren der Blutung erreicht werden.

Im Gegensatz zu all diesen Maßnahmen führte die einzelne Applikation von NovoSeven® umgehend zu dauerhafter Blutstillung.

Diagnostik und Therapie

Der Patient hatte Blutgruppe 0 Rh (D) negativ, Rhesus ccddee. 1994 wurden irreguläre erythrozytäre Antikörper der Spezifität Anti-D diagnostiziert, die 1995 nicht mehr nachweisbar waren. Es folgten eine autologe und allogene Knochenmarktransplantation. Beim Vorliegen freier erythrozytärer Auto-

Abb: Laborparameter und Therapie

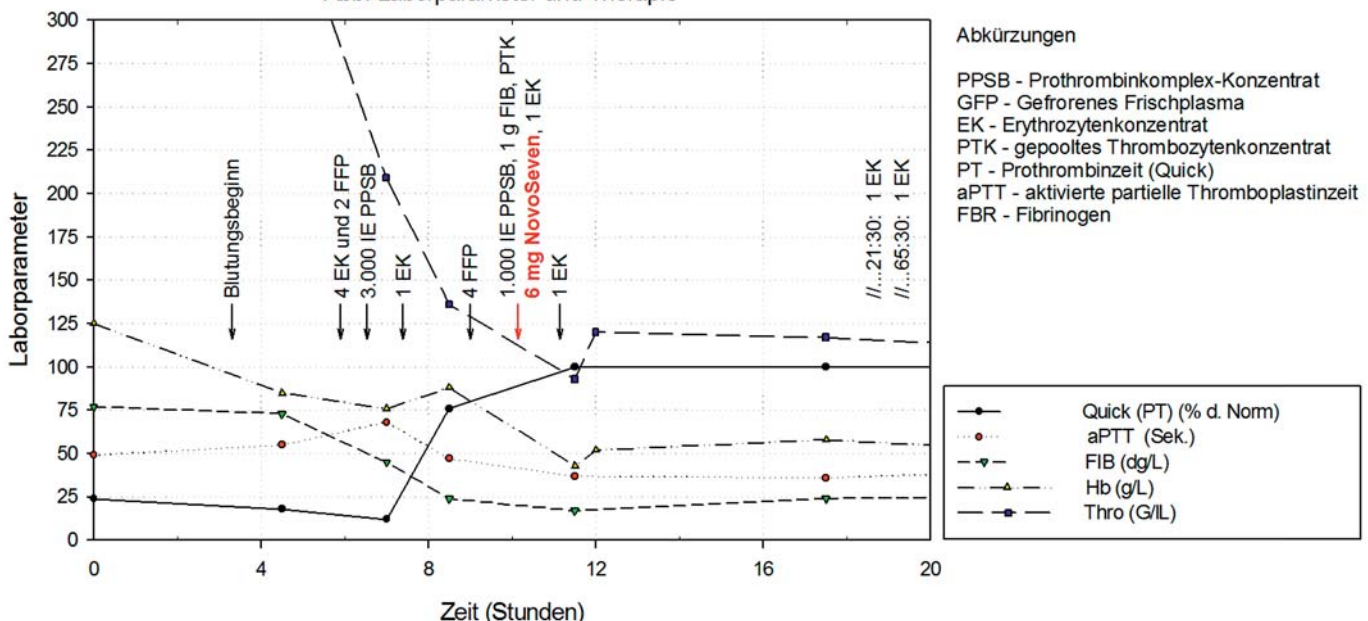


Abb. 1: Laborparameter und Therapie

antikörper vom Wärmetyp (37 °C) konnte 2005 Anti-D nicht ausgeschlossen werden. Der Antikörpersuchtest 2010 war negativ. Bei Blutungsbeginn am 27.03.2010 um 03:00 kam es zu Hämoglobinabfall von 125 auf 85 g/L. Die plasmatischen Gerinnungswerte waren der Marcumar-Therapie entsprechend verändert: Prothrombinzeit (Quick) (PT) 18 %, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) 55 sec., FBR 7.3 g/l, Thrombozytenzahl 380 G/L. Um 06:00 wurden vier Erythrozytenkonzentrate und 3.000 IE PPSB substituiert, die Gerinnungsparameter normalisierten sich (PT 76 %, aPTT 47 sec., FBR 2.4 g/l), es kam jedoch nicht zum Sistieren der Blutung. Um 07:21 wurden 4 FFP, 1 Erythrozytenkonzentrat, um 10.00 Uhr 1000 IE PPSB, 2 g FBR, 1 gepooltes Thrombozytenkonzentrat (PTK) substituiert. Aufgrund anhaltender Blutung wurde dann 6 mg NovoSeven® verabreicht. Die Blutung sistierte umgehend. Die Gerinnungspara-

meter blieben normal ohne weitere Substitution (um 12:00 und 17:30: PT >100 %; >100 %, aPTT 37 sec.; 36 sec., FBR 1,7 g/l; 2,4 g/l). Am Folgetag wurde aufgrund Darmschleimhautulzeration einmalig Faktor XIII substituiert. Es kam zu keinen weiteren Blutungsereignissen.

Fazit

Es bestand eine lebensbedrohliche gastrointestinalen Blutung, die trotz Korrektur Phenprocoumon-bedingter Gerinnungsstörung nicht sistierte. Eine endoskopische Intervention war bei nicht auffindbarer Blutungsquelle unmöglich. Erythrozytäre Antikörper führten zu einem dramatischen Mangel an kompatiblen Erythrozytenkonzentraten. Da in Literatur über Wirksamkeit von NovoSeven® in unbeherrschbaren Blutungen berichtet wird, wurde das Medikament früh im Verlauf eingesetzt. Nach einer einmaligen Dosis von 6 mg NovoSeven® (100 µg/kg Kör-

pergewicht) kam es zu einem sofortigen und anhaltenden Stillstand der Blutung. Wir schließen daraus: Früher Einsatz von NovoSeven® zu Behandlung gastrointestinaler Blutungen kann sinnvoll sein, insbesondere bei Versagen konventioneller Substitutionstherapie, fehlender Möglichkeit endoskopischer Intervention oder bei Versorgungsengpässen mit Erythrozytenkonzentraten.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Janus Slonka
Klinikum der Philipps-Universität Marburg /
Giessen
Standort Marburg
Zentrum für Transfusionsmedizin und
Hämotherapie
35033 Marburg
slonka@med.uni-marburg.de

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Lang wirksame Insulinanaloga auf dem Prüfstand

Levemir®: Mehr Verordnungssicherheit für Ärzte, klinische und praktische Vorteile für Patienten

Viele Menschen mit Typ 2 Diabetes können mit einem einmal täglich verabreichten Basalinsulin wie Levemir® (Insulindetemir) zusätzlich zu ihren oralen Antidiabetika einfach, effektiv und sicher die in den Leitlinien geforderten Therapieziele erreichen. Das Basalinsulin führt neben einer besseren Kontrolle des Nüchternblutzucker-Spiegels auch zu einem insgesamt besseren Blutzuckertagesprofil, erklärte Dr. Marcel Kaiser, Frankfurt, auf einer Veranstaltung, die am 1. Mai 2011 in Wiesbaden stattfand [1].

Mehrere Studien belegen, dass die zur Verfügung stehenden Basalinsuline – humanes Basalinsulin (NPH-Insulin) sowie die modernen Insulinanaloga Insulindetemir und Insulinglargin – zu einer vergleichbaren Senkung des HbA_{1c}-Wertes führen.[2,3,4] Ein deutlicher Unterschied zwischen NPH-Insulin und den modernen Insulinanaloga Insulindetemir und Insulinglargin liegt allerdings im Hypoglykämierisiko. Hintergrund scheint die unterschiedliche Freisetzungskinetik der Insuline zu sein: Moderne Insulinanaloga, haben ein langes, flaches und weniger variables Wirkprofil als NPH-Insulin. Diese optimierte Freisetzungskinetik geht einher mit einem geringeren nächtlichen Hypoglykämierisiko für Patienten mit Typ 1

Diabetes unter den modernen Insulinen, so Kaiser. Dies bestätigen sowohl klinische als auch Beobachtungsstudien bei Typ 2 Diabetes. [2,7] Kaiser unterstrich dabei, dass eine Hypoglykämie mehr bedeutet als nur ein niedriger Blutzuckerwert: So leiden die Patienten unter unangenehmen Symptomen oder auch hämodynamischen Auswirkungen eines niedrigen Blutzuckerspiegels [5]. „Jede Hypoglykämie, besonders in der Nacht, belastet den Patienten und kann eine adäquate Dosissteigerung und damit eine effektive Therapie verhindern“, betonte Kaiser. Diese Aussage steht in Einklang mit den aktualisierten Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft [6] „Ein weiteres wichtiges Argument

spricht für den Einsatz moderner Basalinsuline: Im Gegensatz zu NPH-Insulin müssen die Insulinkartuschen bei modernen Basalinsulinen vor der Verwendung nicht mehr geschwenkt werden, erläuterte Kaiser. Die klare Lösung zum Beispiel von Insulindetemir kann direkt injiziert werden. Damit entfällt ein wesentlicher Handhabungsfehler.“

AMNOG stellt Berücksichtigung von Rabatten sicher

Dass auch aus Kostensicht nichts gegen die Forderung von Kaiser spricht, machte der Gesundheitsökonom Professor Dr. Bernd Brüggengjürgen, Celle, klar. So hat Novo Nordisk für Insulindetemir Versorgungswahlverträge mit 154 Kassen abgeschlossen, die gewährleisten, dass Levemir® und NPH-Insulin kostengleich sind. Damit ist Levemir® für 95 % der GKV-Versicherten uneingeschränkt verordnungsfähig. Brüggengjürgen stellte auch das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) vor. Durch die Neuregelung der arztbezogenen Berücksich-

tigung von Rabatten wird erreicht, dass die Kostenvorteile, die Krankenkassen durch Rabattverträge erzielen, bei der Richtgrößenprüfung vorab zugunsten des Arztes bei der Ermittlung der Verordnungskosten berücksichtigt werden. Dies schafft mehr Verordnungssicherheit für Ärzte; denn dem Budget des Arztes werden damit nur die tatsächlich entstandenen Kosten belastet und nicht die Listenpreise.

Quellen:

- 1 Media-Lunch „Lang wirksame Insulinanaloga auf dem Prüfstand“ Die medizinische Perspektive / Die Kosten-Perspektive, 1. Mai 2011, Wiesbaden; Veranstalter: Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz
- 2 Philis-Tsimikas A Clin Thera 2006;28:1569-1581
- 3 Hermansen K et al. Diabetes Care 2006;29(6):1269-1274
- 4 Riddle MC et al. Diabetes Care 2003;26:3080-3086
- 5 Fisher BM et al. Diabetologia 1987;30:841-845
- 6 Matthaei S et al. Diabetologia 2010;53 Suppl.2:127-132
- 7 Fajardo Montaña C et al. Diabet Med 2008;25:916-923



Prof. Dr. Jürgen Gräßler

„Lipidomprofiling“ detektiert geschlechtsspezifische Unterschiede

Veränderungen des Plasmalipidoms bei Adipositas und Insulinresistenz

Jürgen Gräßler et al.^{*}, Dresden

Dyslipoproteinämie, Adipositas und Insulinresistenz sind integrative Bestandteile des Metabolischen Syndroms. Gegenstand unserer Untersuchung war die Frage, inwieweit Veränderungen des lipidomischen Profils bei Adipositas und Insulinresistenz geschlechtsspezifisch sind.

Mittels „top-down shotgun profiling“ auf einem LTQ Orbitrap Hybrid Massenspektrometer wurden 95 Plasmalipidspecies aus 10 Lipidklassen bei 108 Männern und 78 Frauen analysiert. (Methode siehe [1])

Die geschlechtsabhängigen Daten wurden in vier Gruppen unterteilt:

Gruppe 1: BMI < 27,5 kg/m², HOMA < 3,5

Gruppe 2: BMI < 27,5 kg/m², HOMA ≥ 3,5

Gruppe 3: BMI ≥ 27,5 kg/m², HOMA < 3,5

Gruppe 4: BMI ≥ 27,5 kg/m², HOMA ≥ 3,5

Berechnung des HOMA-Index (homeostasis model assessment of insulin resistance): (Nüchtern-Insulin [μU/mL] x Nüchtern-Glucose [mM]) / 22,5.

Die basalen Charakteristika der Gruppen sind in Tabelle 1 (A, B) dargestellt.

Folgende Lipidklassen wurden analysiert: Cholesterol (Chol), Cholesterolester (CE), Diacylglycerole (DAG); Lysophosphatidylcholine (LPC), Phosphatidylcholine (PC), Ether-Phosphatidylcholine (PC-O), Phosphatidylethanolamine (PE), Ether-Phosphatidylethanolamine (PE-O), Sphingomyeline (SM), Triacylglycerole (TAG).

PC-, PC-O- und LPC-Spezies wurden anhand des Intensitätsquotienten ihrer Peaks zum Peak des internen Standards PC-O 18:0/-O 18:0; PE- und PE-O-Spezies – zum Peak des internen Standards PE-O 20:0/-O

20:0; und die SM-Spezies – zum Peak des internen Standards SM 35:1 quantifiziert. Die Abundanz der einzelnen TAG-, DAG- und CE-Spezies wurde durch Division ihrer absoluten Intensität durch den Mittelwert der absoluten Intensität dreier interner Standards ermittelt. Die Abundanz des freien Cholesterols wurde mittels der Intensität des positiv geladenen Ammoniumaddukts bei m/z 404.3892 bestimmt. Als integriertes Maß für die Abundanz von CE wurde die Intensität des Peaks bei m/z 369.3521 (Cholesterolreste) angesehen.

Die statistischen Analysen wurden mittels univariater Varianzanalysen (ANOVA) und anschließenden multiplen Mittelwertvergleichen (Bonferroni) durchgeführt.

Ergebnisse

• Adipöse Männer mit und ohne Insulinresistenz hatten signifikant höhere Triglyceridwerte (TG) als schlanke Männer ohne Insulinresistenz. Bei Männern war die Insulinresistenz mit niedrigerem HDL-Cholesterol assoziiert. (Tab. 1A)

• Männer mit einem BMI > 27,5 kg/m² wiesen höhere Gesamtkonzentrationen an TAG, DAG, Cholesterolresten und LPC auf. (Abb. 1)

Spezifische Effekte eines HOMA-Anstiegs

auf die Lipidklassen wurden nicht gefunden.

• Die Analyse des BMI-Effekts auf einzelne Lipidspezies ergab einen hochsignifikanten Anstieg selektiver TAG und DAG Spezies (z. B. TAG [52:2], [54:1]; DAG [36:2]), sowie der LPC-Metabolite [16:0] und [18:1]. (Abb. 3)

Interessant ist, dass ein Anstieg des HOMA bei schlanken Männern mit einem höheren Gehalt an PE-O [37:7] und SM [38:1] assoziiert war. (Abb. 3)

• Im Gegensatz zu Männern weisen nur Frauen mit HOMA-Werten > 3,5 signifikant erhöhte Plasma-TG und niedrigere HDL-C-Werte auf. Adipöse Frauen mit einem HOMA < 3,5 hatten signifikant höhere Gesamt- und LDL-Cholesterolwerte als schlanke Frauen mit einem HOMA < 3,5. (Tab. 1B)

• Ähnlich wie bei den Männern, war ein BMI-Anstieg bei Frauen mit höheren Gesamtkonzentrationen von TAG's, DAG's und Cholesterolresten assoziiert, nicht aber mit höheren LPC's. (Abb. 2)

• Darüber hinaus wurden bei adipösen Frauen ebenfalls signifikant erhöhte Konzentrationen von CE's, PC's, PC-O's und SM's beobachtet. (Abb. 2)

• Bei schlanken Frauen war der HOMA-Anstieg vergesellschaftet mit höheren Spiegeln von Chol [18:2], TAG [52:2] und TAG [54:1]. (Abb. 4)

Ein Anstieg des BMI ohne HOMA-Anstieg wurde mit höheren Werten für Chol [18:2], PC [34:2], PC-O [34:1] und [34:2], sowie SM

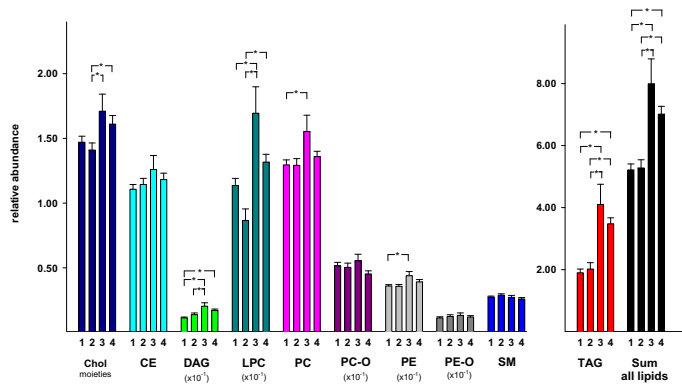


Abb.1: Effekt von BMI und HOMA auf den Gehalt einzelner Lipidklassen im Plasma bei Männern.

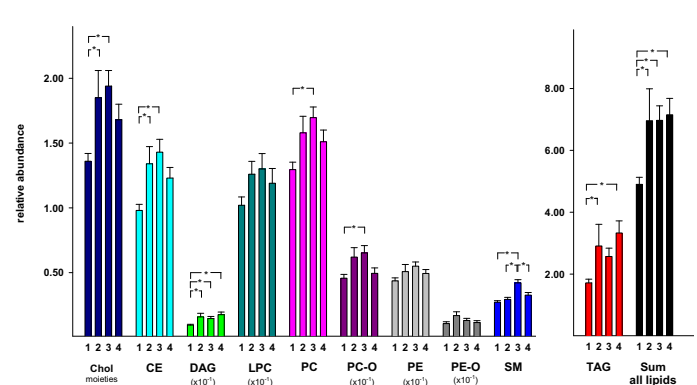


Abb.2: Effekt von BMI und HOMA auf den Gehalt einzelner Lipidklassen im Plasma bei Frauen.

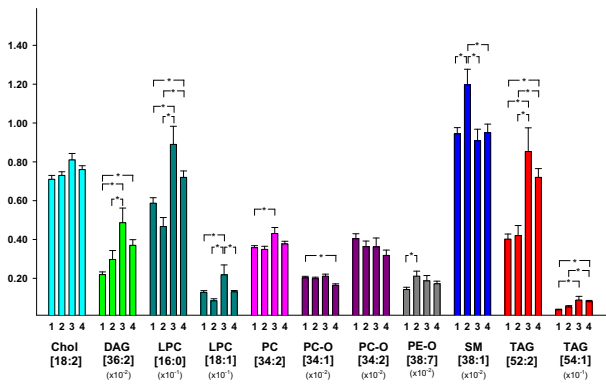


Abb.3: Effekt von BMI und HOMA auf den Gehalt einzelner Lipidspezies im Plasma bei Männern.

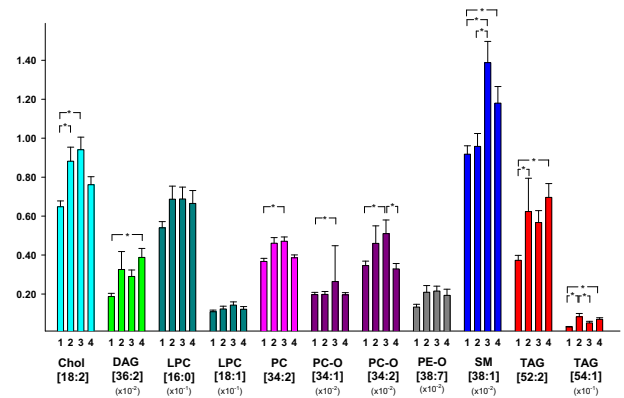


Abb.4: Effekt von BMI und HOMA auf den Gehalt einzelner Lipidspezies im Plasma bei Frauen.

Tab. 1a: Basale Charakteristik der Studienpopulation – Männer.

		Gruppe 1 n=58	Gruppe 2 n=15	Gruppe 3 n=9	Gruppe 4 n=26	ANOVA p	Bonferroni p ≤ 0,05
Alter [Jahren]	MW	50,8	55,0	50,6	56,9	n.s.	
	95% KI	46,4–55,3	47,3–62,7	41,5–59,7	52,8–60,9		
BMI [kg/m ²]	MW	24,4	25,9	30,0	30,2	<0,001	1 vs. 2–4
	95% KI	23,8–24,9	25,3–26,4	28,8–31,2	29,4–31,1		2 vs. 3;4
WHR	MW	0,90	0,94	1,00	0,98	<0,001	1 vs. 3;4
	95% KI	0,89–0,92	0,92–0,97	0,94–1,05	0,96–1,01		
HOMA	MW	2,0	6,9	2,4	5,9	<0,001	1 vs. 2;4
	95% KI	1,8–2,2	3,6–10,1	2,0–2,9	4,2–7,6		3 vs. 4
TG [mM]	MW	1,12	1,41	1,96	1,78	<0,001	1 vs. 3;4
	95% KI	0,97–1,26	1,14–1,69	1,16–2,75	1,55–2,01		
Gesamt-C [mM]	MW	5,18	5,05	5,20	5,25	n.s.	
	95% KI	4,94–5,42	4,66–5,43	4,59–5,82	4,86–5,65		
HDL-C [mM]	MW	1,60	1,33	1,52	1,24	<0,001	1 vs. 2;4
	95% KI	1,51–1,69	1,20–1,47	1,21–1,84	1,15–1,34		
LDL-C [mM]	MW	3,34	3,35	3,11	3,50	n.s.	
	95% KI	3,11–3,56	2,99–3,70	2,27–3,95	3,13–3,87		

Tab. 1b: Basale Charakteristik der Studienpopulation – Frauen.

		Gruppe 1 n=45	Gruppe 2 n=7	Gruppe 3 n=11	Gruppe 4 n=15	ANOVA p	Bonferroni p ≤ 0,05
Alter [Jahren]	MW	49,7	59,3	59,5	60,7	0,019	1 vs. 4
	95% KI	44,7–54,7	53,2–65,3	51,5–67,4	57,1–64,3		
BMI [kg/m ²]	MW	23,1	24,7	31,5	34,1	<0,001	1 vs. 3;4
	95% KI	22,3–23,8	22,4–27,0	28,3–34,7	31,2–37,0		2 vs. 3;4
WHR	MW	0,83	0,87	0,87	0,90	0,001	1 vs. 4
	95% KI	0,81–0,85	0,82–0,92	0,83–0,92	0,87–0,93		
HOMA	MW	2,1	4,8	2,6	5,7	<0,001	1 vs. 2;4
	95% KI	1,9–2,3	3,4–6,1	2,3–3,0	4,7–6,6		3 vs. 4
TG [mM]	MW	0,98	1,33	1,21	1,78	<0,001	1 vs. 4
	95% KI	0,87–1,08	0,77–1,88	0,96–1,46	1,34–2,22		3 vs. 4
Gesamt-C [mM]	MW	5,06	5,58	6,36	5,79	0,002	1 vs. 3
	95% KI	4,79–5,34	4,94–6,22	5,57–7,14	5,02–6,56		
HDL-C [mM]	MW	1,89	1,83	1,90	1,52	0,035	1 vs. 4
	95% KI	1,77–2,01	1,39–2,27	1,52–2,28	1,35–1,70		
LDL-C [mM]	MW	3,06	3,54	4,21	3,86	0,003	1 vs. 3;4
	95% KI	2,79–3,33	2,75–4,33	3,39–5,02	3,15–4,57		

[38:1] begleitet. (Abb. 4)

- Bei Männern und Frauen wurde eine Tendenz von niedrigeren PC-O-Werten bei gleichzeitig steigenden BMI- und HOMA-Werten beobachtet. (Abb. 2, 4)

Schlussfolgerung

Mittels „top-down shotgun“ Lipidomics konnte gezeigt werden, dass zunehmende Insulinresistenz bei schlanken Männern mit Anstiegen von spezifischen CE- und TAG-Metaboliten einherging. Die Insulinresistenz bei adipösen Männern wurde von einem spezifischen Abfall von LPC-Metaboliten, bei adipösen Frauen von PC-O-Metaboliten begleitet.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Veränderungen der Lipidprofile bei Adipositas und Insulinresistenz stark geschlechtsabhängig sind. Das „Lipidomprofiling“ stellt damit ein neues und wertvolles Instrument für eine vertiefte Risikoabschätzung dar, das bei der Suche nach neuen Biomarkern zusätzliche Informationen liefern kann.

LITERATUR

1 Graessler J, Schwudke D, Schwarz PE, Herzog R, Shevchenko A, Bornstein SR. Top-down lipidomics reveals ether lipid deficiency in blood plasma of hypertensive patients. PLoS One. 2009 Jul 15;4(7):e6261.

* Dominik Schwudke², Peter E.H. Schwarz¹, Ronny Herzog^{1,2}, Kai Schuhmann^{1,2}, Andrej Shevchenko², Stefan R. Bornstein¹

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden,

² Max Planck Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Jürgen Gräßler
 Bereich Pathologische Biochemie
 Med. Klinik und Poliklinik III
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 An der Technischen Universität Dresden
 Fetscherstr. 74
 01307 Dresden
 Juergen.graessler@uniklinikum-dresden.de

SONDERBERICHT

Chronische Obstipation wirksam behandeln

Prucaloprid: Präzisionswerkzeug am Serotoninrezeptor

Chronische Obstipation – bei dieser weit verbreiteten Volkskrankheit, von der überwiegend Frauen betroffen sind, handelt es sich keineswegs nur um eine Befindlichkeitsstörung. Die Verschlechterung der Darmfunktion hat echten Krankheitswert, sie erfordert eine gezielte Diagnostik und eine den Symptomen angepasste Therapie. Mit dem neuartigen Prokinetikum Resolor® (Prucaloprid), einem selektiven 5-HT4-Rezeptoragonisten, steht jetzt ein Medikament zur Verfügung, das die Darmmotilität wirksam steigert.

Der Transport der Nahrung im Darm wird gesteuert durch das enterische Nervensystem, das sowohl hemmende als auch aktivierende Impulse vermittelt. Einer der zentralen Modulatoren der peristaltischen Aktivität ist der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT), erläuterte Prof. Dr. Michael Schemann von der TU München. Darüber hinaus beeinflusst Serotonin die Funktionen der Schleimhaut.

Dualer Wirkmechanismus bewirkt gesteigerte Darmperistaltik

Muskulatur, Epithel und Darmnervensystem exprimieren verschiedene serotonerge Rezeptoren, über die die Darmfunktion beeinflusst wird. Der 5-HT₃ Rezeptor vermittelt schnelle, aber transiente Antworten. Daneben werden im Humandarm die metabotropen Rezeptoren 5-HT_{1A}, 5-HT_{1P}, 5-HT_{2B}, 5-HT₄ und 5-HT₇ exprimiert. Die 5-HT₄ vermittelte Stimulation durch Prucaloprid basiert auf einem dualen Wirkprinzip, bestehend aus der Aktivierung myogener und nervaler Mechanismen. Eine myogene Hemmung der Muskulatur, verbunden mit einer nervalen Stimulation scheint Grundlage der gesteigerten Darmperistaltik zu sein. Durch präsynaptische Aktivierung kommt es zu einer erhöhten Freisetzung des erregenden Transmitters Acetylcholin. Dadurch hat Prucaloprid das Potenzial, die Darmmotilität zu steigern und kann als Prokinetikum eingesetzt werden, so Schemann.

Präzise Diagnostik wichtig

Bei der Diagnostik der chronischen Obstipation ist es wesentlich, zwischen subjektiven und objektiven Beschwerden genau zu unterscheiden, sagte Prof. Dr. Thomas Frieling, Direktor der Medizinischen Klinik II des Helios Klinikums, Krefeld. Für die Unterscheidung von harmlosen und krankhaften

Problemen ist es wichtig, nach dem Vorliegen noch anderer Symptome zu fragen. Nach wissenschaftlichen Kriterien wird die chronische Verstopfung anhand der Rom III Konsensuskonferenz definiert.

Bei der Diagnose ist eine genaue Anamnese ebenso wichtig wie das Führen eines Stuhl- und Ernährungstagebuchs. Hierdurch kann meist bereits zwischen einer Obstipation durch verlangsamte Dickdarmpassage (slow-transit constipation) und einer Obstipation durch anorektale Entleerungsstörung (outlet obstruction) unterschieden werden. Auch die ausführliche körperliche Untersuchung mit Inspektion und Austastung des Anorektums kann bereits verschiedene lokale Funktionsstörungen aufdecken. Wichtig ist die Klärung, ob eine sekundäre Obstipation vorliegen könnte.

Moderne Therapie der Obstipation

Für die Therapie empfiehlt Prof. Dr. Peter Layer vom Israelitischen Krankenhaus in Hamburg ein Stufenkonzept. An erster Stelle muss dabei immer eine Änderung der

Lebensgewohnheiten stehen. Bei unzureichender Wirkung entsprechender Basismaßnahmen können ergänzend und bedarfsadaptiert Laxantien eingesetzt werden.

Prokinetika als neue Option

Bei Ineffektivität der oben genannten Maßnahmen bieten sich Prokinetika vom Typ der 5-HT₄-Rezeptoragonisten als exzellente Therapieoption an, so Layer. Derzeit ist als einziger Vertreter dieser Substanzklasse Prucaloprid verfügbar, das für die chronische Obstipation bei Frauen, bei denen Laxantien keine ausreichende Wirkung erzielen, zugelassen ist. In der Mehrzahl der Fälle wird damit eine erhebliche Verbesserung von Stuhlfrequenz und Symptomen der Obstipation erreicht. Aufgrund der extrem hohen Selektivität für den 5-HT₄-Rezeptor besteht eine hohe Sicherheit vor Nebenwirkungen durch unspezifische Wechselwirkungen an anderen Rezeptoren. Die Effektivität von Prucaloprid konnte in drei großen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen werden. Dabei verbesserte sich unter der Therapie nicht nur die Darmmotilität, sondern signifikant auch die Lebensqualität bei hoher Sicherheit und guter Verträglichkeit des Prokinetikums.

Quelle: Symposium „Prucaloprid: Präzisionswerkzeug am Serotoninrezeptor“, am 03. Mai 2011 in Wiesbaden, Shire Deutschland.

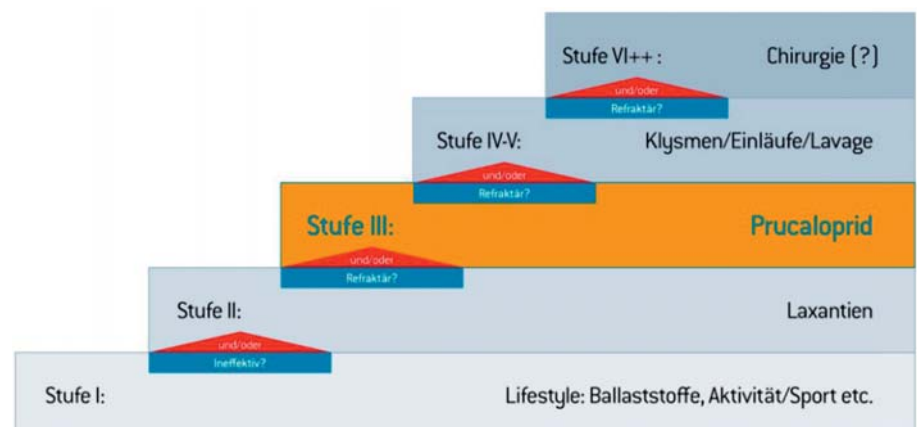


Abb. 1: Stufentherapie bei Obstipation (nach Dr. med. Viola Andresen und Prof. Dr. med. Peter Layer, Israelitisches Krankenhaus, Hamburg, Oktober 2010).



Priv.-Doz. Dr. Florian Lordick

Verbesserte Heilungschancen Ösophaguskarzinom – kurative Therapie

Florian Lordick, Braunschweig

Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophago-gastralen Übergangs nahmen in den zurückliegenden drei Jahrzehnten deutlich an Häufigkeit zu. Sie stellen mittlerweile eine der häufigen Krebsursachen dar. Plattenepithelkarzinome des Ösophagus hingegen zeigen eine leicht abnehmende Inzidenz. Die Prognose ist je nach Krankheitsstadium unterschiedlich. Durch interdisziplinäre multimodale Behandlung und wachsende Expertise an spezialisierten Zentren lässt sich die Prognose jedoch mittlerweile verbessern [2].

Die Prognose der selten im frühen Stadium I diagnostizierten Karzinome ist günstig. Die Therapie kann in ausgewählten, auf die Mukosa begrenzten Fällen, endoskopisch erfolgen. Alternativ bietet die chirurgische Resektion in den frühen Stadien gute Heilungschancen. In den Stadien II und III hingegen ist die Prognose kritisch. Lokale Rezidive und Fernmetastasen treten im Verlauf häufig auf. Das 5-Jahres-Überleben betrug historisch lediglich 20–30 % [1].

Multimodale Therapiekonzepte

Randomisierte Studien zeigen, dass neoadjuvante, d. h. bereits präoperativ begonnene Chemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit Adenokarzinomen des distalen Ösophagus und des ösophago-gastralen Übergangs führt. Aufgrund aktueller Metaanalysen werden Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus mit präoperativer Chemotherapie, an einigen Zentren auch mit Chemo- plus simultaner Radiotherapie vorbehandelt [3].

Die kombinierte Chemo-Radiotherapie hat im direkten Vergleich noch keine eindeutige Besserung der Prognose gegenüber der alleinigen Chemotherapie erbracht, führt aber zu einer Erhöhung der postoperativen Komplikations- und möglicherweise auch Letalitätssrate. Deshalb gilt vielen Zentren die prä- bzw. perioperative Chemotherapie als Standard.

Die jüngst publizierten deutschen S3-Leitlinien empfehlen bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des gastro-ösophagealen Übergangs ab Vorliegen einer endosonographisch dokumentierten T3 Kategorie (Tumor mit Wanddurchdringung, ohne Infiltration von Nachbarorganen) oder bei resektabler T4 Kategorie die perioperative

Chemotherapie oder präoperative Chemo- plus Radiotherapie [4].

Bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus gilt die präoperative Chemoradiotherapie als Standard [3]. Für lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome stellt sich die Frage, in welchen Fällen eine Resektion durchgeführt werden muss, und wann eine Strahlen- plus Chemotherapie auch ohne Operation zu ausreichend sicheren Ergebnissen führt. Vergleichende Studien zeigten zum Teil ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenschancen [5]. In dieser Frage könnten künftig die funktionelle Bildgebung und molekulare Prognoseparameter die Grundlage für eine rationale Entscheidungsfindung bilden. Aktuell gilt, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ohne limitierende kardio-pulmonale, hepatische oder anderweitige Komorbidität einer Resektion zugeführt werden sollten, wenn ein resektables Tumorstadium vorliegt. Ab Tumorkategorie T3 ist eine neoadjuvante simultane Chemo-Radiotherapie zu empfehlen [3].

Ausblick

Trotz der generell verbesserten Ergebnisse durch multimodale Therapiekonzepte erhält ein Teil der neoadjuvant behandelten Patienten leider eine individuell wenig effektive und potenziell Nebenwirkungen verursachende Therapie.

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit [18F] Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) bietet die Chance, durch sequenzielle Messung der Tumor-Glucoseanreicherung früh im Verlauf das Ansprechen auf eine Chemotherapie zu beurteilen und die Prognose des Patienten vorherzusagen. Bei Patienten, die nicht auf eine Therapie ansprechen, besteht somit die Möglichkeit, frühzeitig das

therapeutische Procedere zu modifizieren und dem Patienten alternative Therapiekonzepte anzubieten [6]. Solche innovativen Konzepte werden derzeit im Rahmen von Studien geprüft, gehören aber noch nicht zum Standard der multimodalen Therapie von Ösophaguskarzinomen [7].

Zusätzlich zur Chemotherapie wird der Einsatz biologisch zielgerichteter Substanzen bei resektablen Ösophaguskarzinomen im Rahmen klinischer Studien geprüft. Interessant aus vorausgegangenen Therapie-Studien bei metastasierten Karzinomen des oberen Intestinaltrakts erscheinen vor allem die Hemmung der Rezeptoren Her-1 und Her-2 aus der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-Gruppe (EGFR) durch die monoklonalen Antikörper Cetuximab (anti Her-1) [8,9] und Trastuzumab (anti Her-2) [10]. Diese zielgerichteten Medikamente werden nun auch in der perioperativen Therapie überprüft.

Fazit

Durch qualitativ hochwertige Zentrumschirurgie und die konsequente Nutzung perioperativer Therapieoptionen kann die Prognose von Patienten mit lokalisierten Ösophaguskarzinomen verbessert werden. Weitere Fortschritte sind zu erhoffen von der Optimierung der Therapiesteuerung durch funktionelles Imaging sowie von der Integration molekular zielgerichteter Medikamente in die perioperative Therapie.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Florian Lordick
Chefarzt Medizinische Klinik III
(Hämatologie und Onkologie)
Klinikum Braunschweig
Celler Straße 38
38114 Braunschweig
medklinik3@klinikum-braunschweig.de



Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt

Unterschätztes Risiko

Schlechte Prognose chronischer Nierenerkrankungen

Kai-Uwe Eckardt, Erlangen

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurde lange Zeit überwiegend das Risiko einer möglichen Dialysepflichtigkeit gesehen. Heute weiß man, dass das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und Komplikationen bei Niereninsuffizienz viel höher ist als das der Dialysepflicht. Die meisten Patienten versterben frühzeitig an kardiovaskulären Erkrankungen, bevor sie dialysepflichtig werden. Diese Erkenntnisse basieren auf epidemiologischen Untersuchungen der letzten 5 bis 10 Jahre, die durch eine einheitliche Definition und Stadieneinteilung von Nierenerkrankungen möglich wurden. Neue Forschungsergebnisse unterstreichen eine direkte Beteiligung von pathophysiologischen Prozessen in der Niere an der Entstehung und Progression von Gefäßveränderungen. Für die Praxis bedeutet das, dass jeder Patient mit einer Nierenerkrankung als Hochrisikopatient eingestuft werden muss und intensive Sekundärprävention erhalten sollte.

Die Funktion der normalen Nieren ist dadurch gekennzeichnet, dass in den Nierenkörperchen, von denen jede Niere etwa 1 Million besitzt, pro Tag ca. 180 l Primärharn filtriert werden, wobei korpuskuläre Bestandteile und Eiweißmoleküle weitgehend zurückgehalten werden. 99 % des Primärharnvolumens werden während der Passage durch das Tubulussystem rückresorbiert unter komplexer Anpassung durch eine Kombination von Rückresorptions- und Sekretionsprozessen. Geringe Mengen an Albumin, die normalerweise durch den glomerulären Filter hindurchtreten, werden während der Passage des Urins im proximalen Tubulus ebenfalls rückresorbiert. Darauf aufbauend werden Nierenerkrankungen in erster Linie anhand von zwei Kriterien definiert:

1. Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)
2. Pathologisch erhöhte Ausscheidung von Eiweiß

Für die Bestimmung der GFR spielt im klinischen Alltag nach wie vor die Messung des Serumkreatininwertes die größte Rolle. Die Beziehung zwischen der GFR und dem Serumkreatinin hängt von der Muskelmasse ab. Mit Hilfe von Formeln, die das Alter und das Geschlecht als Surrogatparameter für die Muskelmasse heranziehen, kann die GFR mit hinreichender Genauigkeit aus einzelnen Serumkreatininwerten abgeschätzt werden. Derzeit wird dazu überwiegend die sogenannte MDRD-Formel verwandt, die aber zukünftig vermutlich durch die genauere CKD EPI-Formel abgelöst wird. Als

Parameter einer erhöhten Eiweißausscheidung wird die Albuminausscheidung herangezogen. Wird die Albuminkonzentration in einer Urin-Einzelprobe in Bezug gesetzt zur Kreatininkonzentration, ergeben sich Werte, die zahlenmäßig in etwa der Ausscheidung über 24 Stunden entsprechen. Der Bereich von 30–300 mg Albumin/g Kreatinin gilt als sogenannte „Mikroalbuminurie“, darüber liegende Konzentrationen werden als Makroalbuminurie klassifiziert.

Bisherige Stadieneinteilung zu einseitig – neue Leitlinien in Vorbereitung

Die Diagnose einer Nierenerkrankung setzt voraus, dass es entweder Zeichen für eine strukturelle oder funktionelle Schädigung der Niere gibt (in der Regel Albuminurie) oder die GFR unter 60 ml/min/1,73 m² liegt. Je nach Wert der GFR werden derzeit fünf Stadien unterschieden mit GFR-Bereichen > 90 (Stadium 1), 60–89 (Stadium 2), 30–59 (Stadium 3), 15–29 (Stadium 4) und < 15 oder Dialysepflichtigkeit (Stadium 5).

Die Anwendung dieser Kriterien auf unterschiedliche Populationen weltweit hat gezeigt, dass die Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen bei 10–15 % liegt. Sie ist stark altersabhängig und beträgt bei den über 60-jährigen mindestens 30 %, wobei das Stadium 3 am häufigsten ist. Diese unerwartet hohe Prävalenz hat Fragen nach der Bedeutung einer so definierten Nierenerkrankung aufkommen lassen.

Um dies zu beantworten, wurde kürzlich eine weltweite Metaanalyse mit 45 internationalen Beobachtungsstudien und über

1,5 Mio. Probanden durchgeführt. Dabei zeigte sich sehr klar, dass das Mortalitätsrisiko, aber auch das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und renale Endpunkte sowohl mit Abfall der GFR (ab Werten zwischen 75 und 60 ml/min/1,73 m²) und mit Zunahme der Albuminurie (ab Werten von < 10 mg/g Kreatinin) progressiv ansteigt. Reduzierte GFR und Albuminurie verhalten sich dabei als multiplikative Risikofaktoren. Für Studienteilnehmer > 65 Jahre waren diese Zusammenhänge prinzipiell ähnlich. Diese Daten bestätigen eindrucksvoll die derzeitigen Grenzwerte für die Definition einer Nierenerkrankung. Sie zeigen aber auch, dass die bisherige, primär auf GFR-Kategorien basierende Stadieneinteilung zu einseitig ist und in Zukunft neben der GFR-Einschränkung auch das Ausmaß der Albuminurie herangezogen werden sollte. Entsprechende internationale Leitlinien werden derzeit erstellt.

Kardiovaskuläre Mortalität steigt mit Stadium der Nierenerkrankung

Ob das Risiko eines progredienten Nierenfunktionsverlustes bis hin zur Dialysepflichtigkeit oder kardiovaskuläre Risiken für einzelne Patienten relevanter sind, ist schwierig abzuschätzen. Grundsätzlich gilt, dass das Risiko der Dialysepflichtigkeit höher ist bei jüngeren Patienten und niedrigerer GFR, während bei älteren Patienten und vergleichsweise besser erhaltener GFR das kardiovaskuläre Risiko überwiegt. Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Niereninsuffizienz sind deutlich häufiger, verlaufen schwerer und manifestieren sich sowohl unter klinischen als auch unter pathologisch-anatomischen Kriterien in mancherlei Hinsicht anders.

So lässt sich beispielsweise in Autopsiestudien eine mit dem Schweregrad der GFR-Reduktion zunehmende Arteriosklerose- und Stenoserate in den Koronarien nachweisen. Die Mortalität nach einem Myokardinfarkt steht in eindrucksvollem Zusammenhang mit der GFR. Allein die Mortalität im Krankenhaus steigt von < 2 % bei normaler GFR auf > 20 % im Stadium 4 einer Nierenerkrankung. Ähnliche Zusammenhänge gelten für den Schlag-

anfall. Auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit verläuft bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich schwerer. Was die Manifestationsunterschiede bei kardiovaskulären Erkrankungen betrifft, so steht die ausgeprägte Verkalkungsneigung der Gefäße im Vordergrund, die sowohl die Intima als auch die Media betrifft.

Fatale kardio-renale Assoziationen – Die Pathomechanismen sind noch Forschungsgegenstand

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass das erhöhte kardiovaskuläre Risiko nicht durch traditionelle Risikofaktoren erklärbar ist. Die Anwendung des Framingham-Scores bei Patienten mit Niereninsuffizienz ergibt Werte, die deutlich unter den tatsächlichen Ereignisraten liegen. Es wird deshalb vermutet, dass zusätzliche, mit der Nierenerkrankung in Verbindung stehende Risikofaktoren, wie beispielsweise gesteigerter oxidativer Stress, Proteinmodifikationen, endotheliale Dysfunktionen und Sympathikusaktivierung eine wichtige Rolle spielen. Von besonderer Bedeutung sind vermutlich Störungen im Mineralstoffwechsel. Neue Erkenntnisse weisen darauf hin, dass insbesondere die Phosphatausscheidung in der Niere komplexer reguliert wird, als bislang vermutet. In dem Zusammenhang wurde beispielsweise ein „Anti-Aging“-Gen in der Niere entdeckt, das in Anknüpfung an die griechische Göttin, die den Lebensfaden spinnt, „Klotho“ genannt wurde. Die Ausschaltung von „Klotho“ im Tierexperiment führt zu verkürzter Lebensdauer, akzelerierter Arteriosklerose, Verkalkungen und Knochenveränderungen – alles Merkmale, die

sich auch bei chronischer Nierenerkrankung finden. Umgekehrt resultiert eine Überexpression von „Klotho“ in verlängerter Lebensdauer. Im Verlauf einer Nierenerkrankung lässt sich schon sehr frühzeitig eine Reduktion der renalen Klotho-Synthese nachweisen. Dieser und andere Mechanismen könnten zukünftig neue Therapieansätze bieten.

Bislang ist das Patientenmanagement auf etablierte konventionelle Strategien angewiesen. Dazu gehören Veränderungen im Lebensstil, eine konsequente Behandlung der arteriellen Hypertonie (Zielblutdruck insgesamt < 140/90 mmHg und < 130/80 mmHg bei Proteinurie), in der Regel unter Verwendung eines ACE-Hemmers oder Angiotensinrezeptorblockers, gute Stoffwechsellkontrolle bei Diabetikern sowie die Behandlung der Hypercholesterinämie mit Statinen. Bei fortgeschrittener Nierenerkrankung muss die Behandlung spezifischer Komplikationen wie Hyperphosphatämie und symptomatische Anämie hinzukommen. Daneben ist besonders bedeutsam, dass Patienten in jeder klinischen Situation als Hochrisikopatienten identifiziert werden. Eine Untersuchung an nahezu 400.000 Patienten im Veterans Administration-System der USA hat gezeigt, dass chronische Nierenerkrankung mit signifikant erhöhtem Patientenrisiko assoziiert ist, darunter ein 60 % erhöhtes Risiko von Anästhesiekomplikationen, ein nahezu 5-fach erhöhtes Risiko für postoperative Hüftfrakturen und 40 %ige Risikoerhöhen für postoperatives Lungenversagen und Sepsis. Auch Infektionen in Folge der Behandlung treten bei Nierenerkrankungen mehr als doppelt so häufig auf.

Kohortenstudie soll offene Fragen beantworten helfen

Für die Identifizierung der Mechanismen, die der fatalen Assoziation von Nierenerkrankungen mit Herz-Kreislaufkrankungen zugrunde liegt, ist es wesentlich zu wissen, ob tatsächlich die Niere über eigenständige pathophysiologische Mechanismen daran beteiligt ist, oder ob Nierenerkrankung einerseits und kardiovaskuläre Erkrankungen andererseits beide Ausdruck übergeordneter vaskulärer Prozesse sind.

Jüngste genomweite Assoziationsstudien zeigen, dass Gene, die zu einer Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Albuminurie prädisponieren, primär renal exprimierte Proteine sind und zwar interessanter Weise vor allem tubulär exprimierte Proteine.

Insgesamt bilden neue Befunde zur chronischen Nierenerkrankung ein konzeptionelles Gerüst, das schon vielfach mit harten Fakten untermauert ist. Dennoch sind viele Fragen offen, die weitere Untersuchungen notwendig machen. Die German Chronic Kidney Disease-Studie (GCKD-Studie – www.gckd.de) leistet dazu als nationale Kohortenstudie einen Beitrag, indem sie 5.000 Patienten in Deutschland unter nephrologischer Betreuung erfasst und bis zu 10 Jahre nachbeobachtet.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt
Medizinische Klinik 4
Universitätsklinikum Erlangen und
Klinikum Nürnberg
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
med4@uk-erlangen.de



Prof. Dr. Bernd Krumme

Bildgebende Diagnostik in der Nephrologie

Wichtige sonografische Befunde der Niere

Bernd Krumme, Wiesbaden

Die Ultraschalldiagnostik hat sich in vielen Bereichen der Inneren Medizin im letzten Jahrzehnt enorm weiter entwickelt. Mittlerweile kommen mit guten Mittelklasse-Geräten die herkömmliche farbkodierte Duplexsonographie, die Amplitudengesteuerte Duplexsonographie sowie die Kontrastmittelsonographie immer häufiger auch in nephrologischen Fragestellungen zur Anwendung. Nichts desto trotz ist aber die herkömmliche B-Bildsonographie zunächst die Grundlage für die weitere Diagnostik von Nierenerkrankungen und renalen Tumoren und wird zumindest in Deutschland von den Nephrologen selbst durchgeführt.

Ganz einfache Kriterien, wie Nierengröße, Echogenität des Nierenparenchyms und die Nierencortex-Dicke helfen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Mikrohämaturie und/oder Proteinurie für die Entscheidung zur diagnostischen Nierenbiopsie. Die Biopsietechnik wurde durch die Ultraschall-gesteuerte Technik ebenfalls ent-

scheidend verbessert, so dass die Komplikationsrate entscheidend gesenkt werden konnte. Mittlerweile gilt es auch nicht mehr als streng kontraindiziert, Nierentumoren, die in ihrer Dignität unklar sind oder bei Patienten mit Zweitumoren, mittels Ultraschall-Steuerung zu punktieren.

In einer entsprechenden Arbeit von Maturen et al. (AJR 2007; 188:563-570) wurden 152 Nierentumoren mit einer extrem niedrigen Komplikationsrate biopsiert, ohne dass nach einem Follow-up von 9,7 Monaten Hinweise für eine Tumorausbreitung nachweisbar waren. Zudem können Angehörige und Patienten mit familiärer polyzystischer Nierenerkrankung ausreichend sicher mit dem Ultraschall diagnostiziert und entsprechend für die weitere Lebensplanung beraten werden.

In einer kürzlich publizierten Studie von Pei et al. (J Am Soc Nephrol 2009; 20:205-212) wurden sonographische Kriterien an 948

Personen mit erhöhtem ADPKD-Risiko neu überarbeitet und mittels Gentest überprüft. Mit einer sonographischen Nachweisgrenze von Nierenzysten > 1 cm konnte in unterschiedlichen Altersklassen eine polyzystische Nierenerkrankung mit einer Sensitivität von 85 %–100 % und einer Spezifität von 98 %–100 % nachgewiesen werden.

Letztlich hat die Sonographie der nativen Nieren bei Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation einen hohen Stellenwert, da insbesondere Patienten mit nicht ADPKD-assoziierten renalen Erkrankungen und polyzystischer Nierendegeneration ein erhöhtes Risiko für zystische Nierenzellkarzinome entwickeln.

In einer retrospektiven Studie an 561 nierentransplantierten Patienten konnten A. Schwarz et al. (Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 750-756) zeigen, dass von 129 Patienten mit polyzystischer Nierendegeneration 25

Patienten (19,4 %) im Verlauf ein Nierenzellkarzinom entwickelt hatten, während dies bei den übrigen 432 Patienten nur in zwei Fällen (0,46 %) nachweisbar war. Somit bedürfen Patienten mit polyzystischer Nierendegeneration nach Nierentransplantation der besonders aufmerksamen sonographischen Kontrolle.

Somit ergeben sich auch mit dem herkömmlichen Ultraschall der Nieren immer wichtige Fragestellungen im nephrologischen Alltag, die auf dem Kongress der DGIM erörtert wurden.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Bernd Krumme
Deutsche Klinik für Diagnostik (DKD)
Fachbereich Nephrologie und Hypertensiologie
von-Leyden-Straße 23
65191 Wiesbaden
krumme@nephrologie-wiesbaden.de



Prof. Dr. Matthias Girndt

Nephrologischer Notfall: Das hämolytisch-urämische Syndrom

Matthias Girndt, Halle/Saale

Das Thema HUS hat kurz nach dem diesjährigen Internistenkongress mit dem Auftreten einer aggressiven Variante des EHEC-Keims in Norddeutschland unerwartete Brisanz und Aktualität erlangt. Aus neueren Erkenntnissen zur Pathophysiologie des idiopathischen HUS konnten hierbei alternative Behandlungsformen wie z. B. mit Eculizumab abgeleitet werden. Der folgende Artikel beschäftigt sich mit dem nicht-infektiösen HUS und seiner Therapie.

Das Krankheitsbild

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine schwere, renal betonte Verlaufsform aus dem Spektrum der thrombotischen Mikroangiopathien. Es hat enge klinische Beziehung zur thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP), so dass lange davon ausgegangen wurde, es handle sich um Ausprägungen der gleichen Erkrankung. Aufgrund neuerer Erkenntnisse können wir beide nun pathogenetisch unterscheiden. Die Diagnosestellung des Formenkreises erfolgt zunächst klinisch. Bei Coombs-test-negativer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und entweder renaler oder zerebraler Symptomatik sowie Auffinden von Fragmentozyten im Blutausschicht

kann und muss die Diagnose gestellt und rasch die Therapie eingeleitet werden. Differenzialdiagnostisch ist die disseminierte intravasale Koagulation bei Sepsis abzugrenzen. Beim HUS findet die Organschädigung durch Mikrothrombusbildung vor allem im Bereich der Nieren statt, bei der TTP stehen hingegen zentralnervöse Störungen im Vordergrund. Die klinische Symptomatik ist jedoch nicht spezifisch, es werden auch Übergänge zwischen beiden Phänomenen beobachtet.

Hiervon abzugrenzen ist das sog. „klassische“ hämolytisch-urämische Syndrom, welches durch die aktuelle EHEC-Epidemie in großer Zahl bei Erwachsenen auftrat. Diese mit Durchfallerkrankung aufgrund einer

Infektion mit Shigatoxin-bildenden Erregern einhergehende Form kennt man sonst überwiegend bei Kindern.

Pathophysiologie

Inzwischen ist eine pathophysiologische Abgrenzung der beiden Krankheitsentitäten HUS und TTP möglich geworden. Die TTP entsteht durch Fehlfunktionen der Protease, die für die Spaltung des von Willebrand-Faktors (vWF) verantwortlich ist. Diese Protease (ADAMTS13) wird entweder auf genetischer Basis zu wenig gebildet, oder ihre Wirksamkeit wird durch Autoantikörper blockiert. Ein Fehlen dieser Protease führt zu ungehinderter Bildung von Plättchenthromben in der Mikrostrombahn.

Hinter dem HUS verbergen sich hingegen zahlreiche unterschiedliche Veränderungen, die alle mit der Regulation des Komplementsystems verbunden sind. Sie alle führen dazu, dass unter einer Belastung, zum Beispiel durch Infektionen, die Regulation des Komplementsystems aus der Kontrolle gerät.

Folge ist eine komplementbedingte Endothelschädigung, die Bildung von Anaphylatoxinen sowie eine Granulozytenaktivierung. Dadurch kommt es zur Thrombozytenaktivierung, Thrombusbildung und somit Mikroangiopathie.

Warum dies beim HUS ganz überwiegend die renalen Arteriolen und Kapillaren betrifft, ist bisher nicht klar. In der Nierenbiopsie ist dieser Vorgang eindrucksvoll zu erkennen. Man sieht kapilläre Mikrothromben, massive Endothelzellschwellung und Proliferation sowie Kapillarverlegung. Typisches Zeichen sind die blutleeren, mit hyalinem Material angefüllten glomerulären Kapillaren. Die thrombotischen Mikroangiopathien können durch zahlreiche äußere Einflüsse symptomatisch werden. So kommen sekundäre Formen nach Infektionen, Medikamenten und in der Schwangerschaft vor.

Therapie

Die Therapie der Wahl bei der thrombotischen Mikroangiopathie ist die sofortige Plasmapherese. Hiervon ausgenommen ist lediglich das klassische Diarrhoe-assoziierte HUS beim Kind. Dies gilt zunächst unabhängig von der exakten pathogenetischen Form sowohl für HUS als auch TTP. Bei den Erkrankungen, die auf unzureichender Produktion oder Dysfunktionalität eines Komplementfaktors oder der von Willebrand-Protease beruhen, wird die Erkrankung durch Zufuhr großer Mengen an Frischplasma, das dieses fehlende Protein enthält, eingedämmt. Die Erkrankungsformen, die auf Autoantikörpern gegen regulatorische Proteine beruhen, profitieren von der Entfernung der pathogenetisch relevanten Immunglobuline.

Die frühzeitige Einleitung der Plasmaaustauschbehandlung ist heute unverzichtbarer Standard, hierdurch konnte die Sterblichkeit in der Akutphase von 90 auf etwa 25 % gesenkt werden. Bei klinischer Diagnose des nicht Diarrhoe-assoziierten HUS ist daher innerhalb von 24 h mit der Plasmapherese-Therapie zu beginnen und das 1,5–2-fache des Plasmavolumens auszutauschen. Als Substitut ist Frischplasma oder Vollplasmaderivat zu wählen, weil nur dies die möglicherweise fehlenden Plasmaproteinkomponenten enthält. Je nach Krankheitsverlauf wird die Plasmapherese-Behandlung zunächst fünf Tage lang täglich, in schweren Fällen sogar zweimal täglich durchgeführt. Steigen die Thrombozytenzahlen über 100.000/µl an, so kann eine Therapieunterbrechung erwogen werden. Ansonsten wird die Behandlung in der zweiten und dritten Woche fünfmal wöchentlich, danach drei-

mal wöchentlich fortgesetzt, bis eine Remission eintritt. Mitunter können sehr intensive und wochenlange Behandlungen erforderlich sein.

Wir wissen heute, dass das Ansprechen auf die Plasmapherese und die Prognose der Erkrankung davon abhängen, welche molekulare Störung vorliegt. Es ist somit bei idiopathischem HUS unbedingt zu empfehlen, eine molekulargenetische Diagnostik durchzuführen. Zur Therapieeinleitung können die Ergebnisse nicht abgewartet werden, sie sind jedoch bedeutsam für die langfristige Prognose und für die Aussichten einer möglichen Nierentransplantation. So hat sich gezeigt, dass bei Mutationen des Komplementfaktors H die Prognose auch nach Überleben der Akutphase besonders schlecht ist, die überwiegende Mehrzahl der Patienten wird dialysepflichtig. Leider ist auch die Rekurrenz nach Transplantation mit 80–90 % besonders häufig. Bei dieser Form kann daher die Transplantation nicht empfohlen werden. Im Gegensatz dazu ist die langfristige Prognose z. B. bei Mutationen des MCP Proteins eher günstig und auch die Rekurrenz nach Transplantation selten. In vielen Fallserien und Untersuchungen zum Thema wurden Kortikosteroide als Begleittherapie eingesetzt. Es ist schwierig, den unabhängigen Nutzen der Steroide solide zu bewerten. Wahrscheinlich ist, dass sie insbesondere bei den Antikörper-vermittelten Formen einen Effekt haben. Für diese Fälle gibt es darüber hinaus Berichte über positive Effekte einer Kombination aus Steroiden und MMF sowie über den Einsatz von Rituximab. Diese Ansätze können die Plasmapherese jedoch nicht ersetzen.

Nach Abklingen der akuten Krankheits-symptomatik ist in der Regel keine langfristige Rezidivprophylaxe erforderlich. Rezidive kommen zwar vor, häufig durch Infektionen oder äußerer Ereignisse getriggert. Dass sie durch eine Therapie im Intervall verhindert werden können, ist jedoch nicht belegt.

Eculizumab ist ein Antikörper gegen den Komplementfaktor C5. Er ist zugelassen für die Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie. Aufgrund der Bedeutung des Komplementsystems für die Auslösung des HUS wurde Eculizumab auch in der Akuttherapie der thrombotischen Mikroangiopathien erprobt. Die Ergebnisse sind vielversprechend, wenngleich die Fallzahlen noch ausgesprochen gering sind.

Zusammenfassung

HUS und TTP sind pathophysiologisch unterscheidbare Krankheiten aus dem Spektrum der thrombotischen Mikroangiopathien.

Klinisch steht bei HUS eher die renale, bei der TTP eher die neurologische Symptomatik im Vordergrund. Abzugrenzen sind die Sepsis-assoziierte disseminierte intravasale Koagulation sowie das Diarrhoe-assoziierte HUS, ausgelöst durch Shigatoxin produzierende *E. coli*.

Bei den thrombotischen Mikroangiopathien ist die Therapie der Wahl der Plasmaaustausch, zunächst unabhängig von der pathophysiologischen Form. Wir wissen heute, dass aus prognostischer Sicht eine molekulargenetische Einordnung des idiopathischen HUS ratsam ist. Dies kann jedoch immer erst retrospektiv erfolgen. Die Plasmapherese-Therapie hat die Prognose der seltenen Erkrankungen dramatisch verbessert. Dennoch kommt es zu Rezidiven. Je nach molekulargenetischer Form ist die Prognose beim HUS hinsichtlich der Nierenfunktion als auch quo ad vitam weiterhin ernst. Rezidive nach Transplantation sind häufig, auch hierbei unterscheiden sich die verschiedenen Varianten.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Matthias Girmdt
Direktor der Klinik für Innere Medizin II
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle (Saale)
matthias.girmdt@medizin.uni-halle.de

DGIM INTERN

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin hat neuen Vorstand

Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) ist ab sofort **Professor Dr. med. Joachim Mössner**. Der Internist und Gastroenterologe vom Universitätsklinikum Leipzig löst damit Professor Dr. med. Hendrik Lehnert im Amt ab. Professor Mössner gestaltet als Kongresspräsident den Internistenkongress 2012. Sein Rahmenthema „Krankheit, Gene und Umwelt“ reflektiert die komplexen Zusammenhänge bei der Entstehung von Krankheiten. Als Hauptthemen hat Mössner Genetische Diagnostik, Adipositas, Herzinsuffizienz, Multimorbidität im Alter und Onkologie des Verdauungstraktes gewählt.

118. Internistenkongress
14. bis 17. April 2012 in Wiesbaden



Dr. Silvius Frimmel

Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus in *Ixodes ricinus* nach 15 Jahren erneut isoliert

FSME-Virus bei Menschen und Zecken in M/V

Silvius Frimmel, Rostock¹ et al.*

Zwischen 1960 und 1985 war die Frühsommer-Meningoenzephalitis in Mecklenburg-Vorpommern (M/V) endemisch. 1992 wurden zuletzt natürliche FSME-Herde in Zecken beschrieben. Zwischen 1992 und 2003 war eine Gesamtanzahl von 16.089 in Mecklenburg-Vorpommern gesammelten Zecken FSME-Virus-negativ, daher galt das nordöstliche Bundesland als frei von FSME [1, 2, 7]. Überraschenderweise trat 2004 erstmals nach 19 Jahren ein autochthoner Fall von FSME auf.

Das FSME-Virus ist das bedeutendste humanpathogene Arbovirus („arthropode borne virus“) Zentraleuropas. Die Zahl der humanen FSME-Infektionen hat sich in Europa seit 1983 mehr als verdreifacht. In Deutschland stieg die Zahl der FSME-Risikogebiete zwischen 2004 und 2008 von 96 auf 136 an [4, 9]. Milde Wintertemperaturen und Veränderungen des Wildbestandes können die Verbreitung von *Ixodes ricinus* begünstigen und haben damit zusätzlich zum Freizeitverhalten und der Durchimpfungsrate der Bevölkerung einen Einfluss auf das vermehrte Auftreten von FSME [6, 1]. In Endemiegebieten in Deutschland wurde das FSME-Virus bei 0,5–2 % der nüchternen Zecken und bei 7–20 % der vollgesogenen Zecken nachgewiesen. Das lässt darauf schließen, dass die Blutmahlzeit zu einer Virusvermehrung in der Zecke führt [8].

FSME-Nachweis in Zecken

Der autochthone FSME-Fall 2004 in Mecklenburg-Vorpommern trat nahe dem Woblitz-See (Neustrelitz) auf und wurde von Fällen aus Boldekow (nahe Anklam) und Thiessow (Rügen) gefolgt (Abb. 2) [2]. Aufgrund der wieder aufgetretenen autochthonen Fälle suchten wir erneut gezielt nach FSME-Virus-Herden. Um die Chancen für einen Virusnachweis zu erhöhen, wurde ein Teil der Zecken erst nach einer Blutmahlzeit untersucht. In jeder der drei Regionen, in der ein Fall von FSME beschrieben wurde, wurden zwischen Februar und Mai 2007 *Ixodes ricinus* Nymphen durch „flagging“ gesammelt (Abb. 3). Je 50 nüchterne Zecken aus jeder Region wurden aufgearbeitet. Weitere 50 Nymphen aus jeder Region wurden zur Blutmahlzeit an Mäuse angesetzt. Je

zehn *Ixodes ricinus*-Nymphen wurden in einer Kammer auf dem Rücken einer Maus befestigt.

Jede Zecke wurde einzeln homogenisiert. Die RNA-Isolierung erfolgte mit dem DNeasy® blood and tissue kit (Qiagen, Hilden, Deutschland). Nach Isolation wurde eine nested RT-PCR mit den Primern Pp1 (5'-GCG TTT GCT TCG GAC AGC ATT AGC-3) und Pp2 (5'-TCG GAC AGC ATT AGC AGC GGT TGG-3) sowie Pm1 (5'-GCG TCT TCG TTG CGG TCT CTT TCG-3) und Pm2 (5' TGC GGT CTC TTT CGA CAC TCG TCG-3) durchgeführt [5]. Die amplifizierte DNA wurde sequenziert (MWG-Biotech, Ebersberg, Deutschland). Die DNA-Sequenzanalyse wurde mittels BLAST®-Version 2.2.18 und MEGA 4.0 durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 11.0-. Die FSME-Virus-Prävalenz in gesogenen und nüchternen Nymphen jeder Region wurde mittels Fishers-Exact-Test verglichen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 250 *Ixodes ricinus* Nymphen einzeln aufgearbeitet. RNA wurde aus



Abb. 1: *Ixodes ricinus* Männchen auf vollgesogenem Weibchen. © CDC

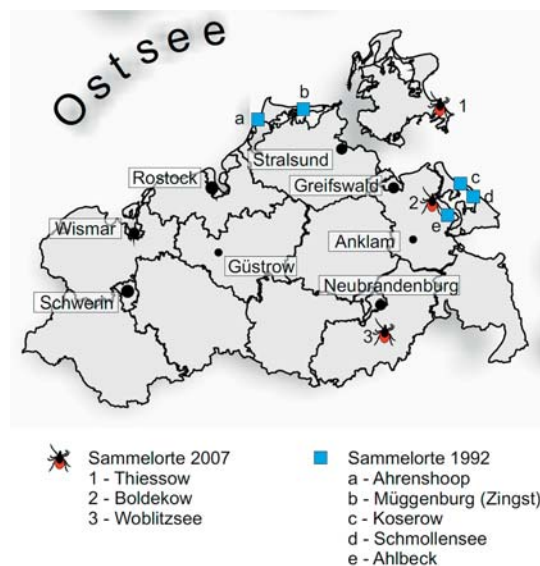


Abb. 2: Fangorte 2007 und Klinische Fälle 2004-2006; Sammelorte 1992.



Abb. 3: Flagging.

```

Re1   TTCGGACAGC ATTAGCAGCG GTTGGTTTGA AAGAGATATT CTTTGTTC TACCAGTCGT A02210
Wu01
Wu09
Wu10
Wf5.5
Tu30
Tf16.2

```

```

61   GAACGTGTTG AGAAAAAGAC AGCTTAGGAG AACAAAGAGCT GGGATGGTC AAGAAGGCCA A02210
Wu01  .T...CTG... ..C. ....G... ..C. ....A...
Wu09  ..C...C... ..C. ....C. ....A...
Wf5.5  ..C...C... ..C. ....C. ....A...
Tu30  ..C...C... ..G... ..C. ....C. ....G...
Tf16.2 ..G...C... ..G... ..C. ....C. ....G...

```

```

121  TCCTGAAAGG TAAGGGGGG GGTCCCCCTC GACGAGTGTC GAAAGAGACC GCAA A02210
Wu01  ..A... ..C... ..C... ..C... ..C... ..C...
Wu09  ..T... ..C... ..C... ..C... ..C... ..C...
Wu10  ..C... ..C... ..C... ..C... ..C... ..C...
Wf5.5  ..C... ..C... ..C... ..C... ..C... ..C...
Tu30  ..A... ..C... ..G... ..C... ..A... ..A...
Tf16.2 ..C... ..C... ..C... ..C... ..A... ..A...

```

Abb. 4: RNA-Sequenzen verglichen mit dem FSME-Stamm A02210 (Neudoerfl) (nach 1)

Legende:

Re Referenzstamm A02210 Neudoerfl
Wu Woblitzsee, nüchterne Zecke
Wf Woblitzsee, gesogene Zecke
Tu Thiessow/Rügen nüchterne Zecke
Tf Thiessow/Rügen gesogene Zecke
... zum Referenzstamm homologe Basen
unterstrichen sind die Bindestellen der Primer

50 ungesogenen Zecken jeder der drei Regionen und aus den an Mäusen erfolgreich gesogenen Zecken vom Woblitzsee (27 Zecken), aus Thiessow (39 Zecken) und aus Boldekow (34 Zecken) isoliert.

Sechs Zecken (2,4 %) waren FSME-Viruspositiv. Dabei konnte bei drei nüchternen (6 %) und einer gesogenen (3,7 %) Nymphe vom Woblitzsee, einer nüchternen (2 %) und einer gesogenen (2,6 %) Nymphe aus Thiessow FSME-Virus RNA nachgewiesen werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Virusprävalenz von nüchternen und gesogenen Zecken ($p > 0,05$).

Die Sequenzen wiesen eine Homologie von 92–99 % für den Neudoerfl-Stamm (U27495.1; A02210) des europäischen FSME-Subtyps auf (Abb. 4).

Diskussion

Das erneute Auftreten von FSME-Erkrankungen beim Menschen in Mecklenburg-Vorpommern nach 19 Jahren zeigt, dass FSME-Herde auch nach vielen Jahren nicht erlöschen oder erneut von infizierten Zecken besiedelt werden. Möglicherweise ist in den letzten Jahren bei Meningoencephaliden die FSME differenzialdiagnostisch nicht berücksichtigt und so übersehen worden [1]. Der erste Nachweis des FSME-Virus in Zecken in Mecklenburg-Vorpommern seit 15 Jahren könnte durch die wärmeren Wintertemperaturen erklärt werden, die eine höhere Aktivität der Zecken und so eine höhere Anzahl von Zeckenstich-Expositio-

nen bedingten [1, 6]. Der Winter 2006/2007 war der wärmste Winter in Deutschland seit der Einführung der jährlichen Temperaturstatistik im Jahr 1901 [3].

Der fehlende Nachweis von FSME in mehr als 16.000 Zecken von 1992 bis 2004 kann auch dadurch erklärt werden, dass das Virus fokal auftritt und die Sammelgebiete diese streng umschriebenen, z. T. sehr kleinen Herdgebiete, nicht umfassten [1].

Wir konnten zeigen, dass in „Nicht-Risikogebieten“ natürliche FSME-Virus-Herde entweder unerkannt über lange Zeit persistieren oder auch nach Jahren wieder aktiv werden können. Es wird hier deutlich, dass Endemiegebiete einer viralen Zoonose wie der FSME nur durch Untersuchung aller Teilnehmer an diesem komplexen Geschehen (Erreger, Wirte, Vektoren) hinreichend beschrieben werden können, um dann auf wissenschaftlicher Grundlage Abwehrstrategien zu entwickeln [1, 10].

* Anja Krienke¹, Diana Riebold¹, Micha Löbermann¹, Martina Littmann², Karin Fiedler², Christine Klaus³, Jochen Süß³, Emil Christian Reisinger¹

¹ Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universität Rostock

² Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg Vorpommern, Rostock

³ Friedrich-Loeffler-Institut Jena, Nationales Referenzlabor für durch Zecken übertragene Erkrankungen, Jena

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Silvius Frimmel
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Sektion Nephrologie
Universität Rostock
E.-Heydemannstr. 6
18055 Rostock
silvius.frimmel@med.uni-rostock.de

BUCHTIPP

A.Hahn, S. Alban, Th. Dingermann, M. Habs
M. Hagenmeyer, M. Schubert-Zsilavec
M. Ullmann

Botanicals in Nahrungsergänzungsmitteln

Leitfaden für den Einsatz von pflanzlichen Zubereitungen

Karger 2011
ISBN 978-3-8055-9662-6

Jede Woche kommen in Deutschland rund 70 neue Nahrungsergänzungsmittel (NEM) in den Handel. Um in diesem unübersichtlichen Markt eine bessere Transparenz zu schaffen, hat eine Expertengruppe unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Hahn anhand von Beispielen die Probleme um NEM konkretisiert, die rechtlichen Rahmenbedingungen beleuchtet und Vorschläge zur einheitlichen Deklaration dieser Produkte erarbeitet.

SONDERBERICHT

Kardialer Biomarker schließt diagnostische Lücke Zeitgewinn durch Copeptin

Die Möglichkeit, kardiovaskuläre Mechanismen in körperlichen Stresssituationen biochemisch abzubilden, hat zur Entwicklung von Testsystemen für neue Biomarker geführt. Mit ihrer Hilfe können, z. B. bei Verdacht auf einen Herzinfarkt, in einem frühen Stadium Schlussfolgerungen für den weiteren Behandlungsverlauf eines bestimmten Patienten gezogen werden. Wie kann ein früh sensitiver Biomarker zur Prozessoptimierung beitragen? Welche Daten aus der Biomarkerforschung sind gesichert, welche Rolle spielen sie schon jetzt in der klinischen Routine? Mit solchen und vielen weiteren aktuellen Fragen zum Thema Biomarker beschäftigten sich die Referenten in einem Symposium im Rahmen des DGIM-Kongresses in Wiesbaden. Fazit: Zum richtigen Zeitpunkt angewandt und sachkundig interpretiert, können die neuen diagnostischen Tools lebensrettend sein.

Vaskulärer Stress, die plötzliche Ausschüttung von Hormonen mit Wirkungen auf verschiedene Endorgane, signalisiert im Körper eine gefährliche, evtl. lebensbedrohliche Situation. Ein solches, für die Akutphase von Herzerkrankungen identifiziertes Stress-Hormon ist Vasopressin, das möglicherweise auch im Herzen exprimiert wird [1], erläuterte Prof. Dr. Martin Möckel, Berlin. Ursprünglich schwer messbar, kann man mit dem C-terminalen Teil des Vasopressins, dem sog. Copeptin, diesen Stress jetzt biochemisch abbilden und daraus entsprechende Schlussfolgerungen für das weitere Vorgehen ziehen. Und zwar sehr viel früher als z. B. mittels standardmäßiger Troponin-Bestimmung, das sich erst viel später verändert. Copeptin ist schnell, sehr sensitiv und ohne große Vorbereitung mit einem Sandwich-Immunoassay nachweisbar. [2] Damit ist es bestens geeignet z. B. für den frühen Ausschluss eines Herzinfarktes. Denn bei einem Infarkt ist der vaskuläre Stress sehr hoch, ist er nicht zu messen, hat kein Infarkt stattgefunden.

Das Konzept, in der kardiologischen Akut- und Notfallversorgung Biomarker anzuwenden, basiert auf neuen Erkenntnissen zu den Mechanismen im Herz-Kreislaufsystem. Man betrachtet das Herz nicht nur als „Kompressionspumpe“, sondern auch als „multizelluläre Gewebepumpe“, erläuterte Möckel. Deren Zustand lässt sich anhand hämodynamischer Werte, die einen akuten Myokardinfarkt oder eine Herzinsuffizienz charakterisieren, ablesen. Diese Werte sind mit Biomarkern wie Peptiden, Endothelin oder eben auch Copeptin messbar.

Es konnte nachgewiesen werden, dass bei negativem Copeptin zusammen mit einer negativen Troponin-Messung der frühzeiti-

ge Ausschluss eines akuten MI möglich ist. Dieser Vorteil bringt in der Notfallsituation den entscheidenden Zeitgewinn, betonte Möckel. Denn bei bis zu einem Drittel der Patienten mit Verdacht auf ACS ist das EKG nicht aussagekräftig, das Troponin steigt als Indikator für die kardiale Nekrose erst verzögert an. Mit einem verkürzten Procedere in der erweiterten Frühdiagnostik, das einen akuten Herzinfarkt „in der Grauzone“ vor dem Troponinanstieg ausschließt, könne man die Sicherheit des Patienten erhöhen und nicht zuletzt erheblich Zeit und Kosten sparen. Damit kann die derzeit noch bestehende diagnostische Lücke im komplexen Algorithmus der Akutversorgung eines ASC geschlossen werden.

Fazit

Im Prozess der kardialen Notfallversorgung gewinnen Biomarker zunehmend an Bedeutung. Nach wie vor beruht die Diagnostik des ACS auf der initialen Kurzanamnese, dem EKG und dem kardialen Troponin. Mit der Einführungen der sensitiven bzw. hochsensitiven Troponine hat der Kardiologe ein exzellentes diagnostisches Tool an der Hand: Für ein schnelles Rule out - bei Patienten mit nicht-diagnostischem EKG und negativem Troponin - bietet Copeptin als Surrogatmarker für Vasopressin das Potenzial, Troponin sinnvoll zu ergänzen, resümierte Möckel.

Copeptin zum frühen Rule out beim ACS – Erfahrungen von der CPU der Universität Heidelberg

Das von Prof. Möckel beschriebene Potenzial von Troponin/HsTroponin und die Kombination mit Copeptin in der frühen Diagnostik des ACS bestätigte Prof. Dr. Evangelos

Giannitsis, Heidelberg. Er ergänzte, dass aus den Untersuchungen, in denen die Performance verschiedener Ischämie marker verglichen wurde, hervorgeht, dass die additive Bestimmung eines Nekrose markers zusätzlich zu hochsensitivem Troponin T initial keinen zusätzlichen Nutzen in der Frühdiagnostik hat.

Die Vorteile von Copeptin lassen sich auch in der klinischen Realität in Heidelberg sehr gut beobachten: Ein in seine Klinik mit typischen Brustschmerzen eingelieferter Patient ohne spezifische EKG-Veränderungen zeigte bei Aufnahme negative Troponin-Werte. Das Copeptin war zu diesem Zeitpunkt auffällig hoch – ein Hinweis auf extremen endogenen Stress und damit die Notwendigkeit weiterer Abklärung. In gleichem Maße, wie in den Folgemessungen das hochsensitive Troponin anstieg, fiel Copeptin wieder ab.

Wissenschaftlich belegt wurde die hilfreiche Zeitkinetik von Copeptin bereits 2009 in der im JACC publizierten Arbeit von Reichlin und Müller [3]. Sie untersuchten 487 Patienten mit Thoraxschmerz in der Notaufnahme hinsichtlich der Ansprache auf Copeptin. Bei Patienten, die sich früh nach Schmerzbeginn vorgestellt hatten, waren relativ hohe Copeptinspiegel gemessen worden, während Troponin noch nicht nachweisbar war. Je länger der Zeitpunkt des Schmerzbeginns seit der Aufnahme zurücklag, desto geringer war die Copeptinkonzentration, während gleichzeitig die Troponin T-Konzentration anstieg. Diese unterschiedliche Kinetik hat einen additiven diagnostischen Wert bei der Detektion des akuten Myokardinfarktes.

In der ROC-Analyse betrug die AUC in der ersten Blutprobe nach Aufnahme für Troponin allein 0,86, stieg in Kombination mit Copeptin jedoch auf 0,97 an. Erst die Kombination von Troponin mit Copeptin verbessert also die Performance für den frühen Rule out entscheidend. Der negativ prädiktive Wert für akuten Myokardinfarkt bei Aufnahme lag bei 99,7 % (Abb. 1), ermittelt durch einen initial negativen Troponinwert, kombiniert mit einem Copeptin Cut off-Wert von 14 pmol/l. In der ROC-Analyse zeigte sich aber auch, dass der unspezifische Marker Copeptin für sich allein nicht so gut abschneidet.

Die für das Copeptin erhobenen Befunde

wurden in einer weiteren Studie (n=1386 Patienten mit nicht-kardialen Thoraxschmerz, instabiler Angina pectoris bzw. Infarkt) von Keller und Blankenberg bestätigt [4]. Auch hier konnte eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Performance bei Kombination von Troponin T und Copeptin nachgewiesen werden. Insbesondere in der ganz frühen Phase nach Aufnahme, d.h. innerhalb von drei Stunden nach Einsetzen des Schmerzes, habe man einen deutlichen diagnostischen Zugewinn, erläuterte Giannitsis.

Eine eigene aktuelle Studie auf der Heidelberger CPU ergänzt die oben beschriebene Datenlage zur Evaluation von Copeptin als effizienten Biomarker in der frühen Infarkt-diagnostik. Eingeschlossen waren 503 Patienten mit ACS, die den durchschnittlichen Risikopatienten mit 94 Punkten nach GRACE-Score repräsentierten, und innerhalb von sechs Stunden nach Schmerzbeginn eingeliefert wurden. Giannitsis et al. konnten hierin ebenfalls nachweisen, dass durch die Kombination von hochsensitivem Troponin T und Copeptin mit einem > 99 %igem Vorhersagewert der Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts zuverlässig möglich ist. Insgesamt hätten 208 Patienten mit Copeptin-Werten unter 14 pmol/l ausgeschlossen werden können, die keinen Infarkt erlitten hatten.

Biomarker in der Prognose und Sekundärprävention kardialer Erkrankungen

„Prognosen sind schwierig, besonders, wenn sie die Zukunft betreffen“ Niels Bohr

Obwohl sich kardiale Biomarker wie MRproADM inzwischen auch als sehr gut geeignet für die Risikostratifizierung erwiesen haben, sind bei der Evaluation der Risikoprädiktion sowohl auf Populationsebene im Rahmen der Primärprävention, als auch für erkrankte Personen für die Sekundärprävention noch viele Fragen offen. Potenziell könnten sie, so demonstrierte Prof. Dr. Stefan Blankenberg, Mainz, zukünftig der Früherkennung subklinischer Erkrankungen dienen. Ideal wäre, wenn man einen Biomarker identifizieren könnte, der für eine frühe individuelle Therapieselektion geeignet wäre. Copeptin könnte hier ein Beispiel sein. Dabei müsse man aber sehr genau definieren, welche Population man betrachtet – allgemeine Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse und Komorbiditäten der Patienten verändern die Werte der Marker und die Interpretationsspielräume.

Im Rahmen der Risikostratifizierung für die Sekundärprävention bei stabiler Angina pec-

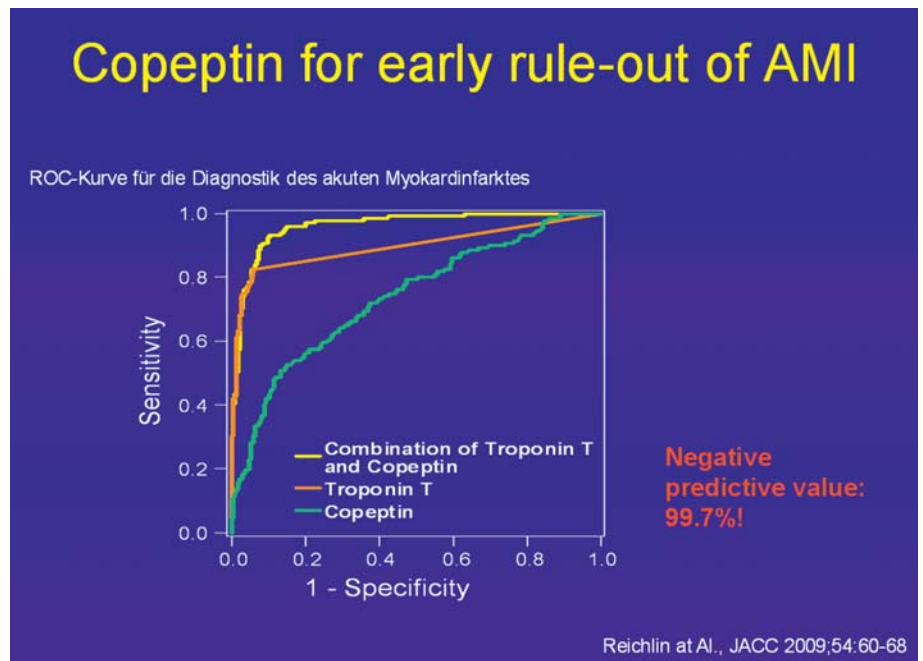


Abb. 1: Der negativ prädiktive Wert für die Kombination von Troponin T und Copeptin lag bei 99,7 %.

toris gehe es darum, herauszufinden, ob und wenn ja welcher Marker zu den bereits etablierten Multimarkermodellen zusätzliche Informationen zu den „simplem“ Markern über ein zu erwartendes sekundäres kardiovaskuläres Ereignis liefert, so Blankenberg. Entsprechende Untersuchungen haben gezeigt, dass unter der Vielzahl infrage kommenden Marker als Risikoprädiktor letztendlich Cystatin C, GDF 15, das MRproANP, MRproADM und NTproBNP potenziell geeignet sind. Die Kombination der TOP 5, so konnte gezeigt werden, bringt jedoch keinen wesentlichen Zusatzgewinn für die Risikoprädiktion.

Eine sehr starke Assoziation mit einem zukünftigen kardiovaskulären Ereignis zeigte hochsensitives Troponin T, das in Zusammenhang mit der Risikoprädiktion weniger als positiv/negativ-Test sondern vielmehr als kontinuierliche Variable zu betrachten sei, erklärte der Experte.

Auch bezüglich der Fragestellung zum Populationsscreening zur Risikostratifizierung geht es darum, ob ein Biomarker in der Lage ist, die Sensitivität und Spezifität des besten verfügbaren Modells noch zu verbessern. Die zweite interessante Frage ist, ob mit einem Biomarker eine Reklassifizierung des Risikos möglich wird – das wiederum hätte direkte therapeutische Konsequenzen.

Um viele dieser Fragen zu beantworten, läuft zurzeit in einem großen Zusammenschluss europäischer Populationskohorten ein Studienprogramm mit mehr als 250.000 Proben, in der eine Reihe von Markern, darunter Lipidmarker, Marker mit vaskulärer Funktion, mit neurohumoraler Aktivität, auch

NTproBNP und MRproADM, hinsichtlich der Risikoprädiktion evaluiert werden. Es zeigte sich bisher, dass die Vorhersage der kardiovaskulären Mortalität und der Inzidenz der Herzinsuffizienz mit den Werten des Troponin T kontinuierlich in Einklang stand. Eine noch bessere Performance zeigte in einer folgenden Untersuchung von 14.000 Personen mit einem 20 Jahres Follow up das hochsensitive Troponin I, und zwar in Bereichen, die bis vor kurzem noch gar nicht messbar waren.

Elke Klug, Berlin

- 1 Hupf H et al. Circ Res 1999
- 2 Morgenthaler NG et al. Trends Endocrinol Metab 2008
- 3 Reichlin T et al. J Am Coll Cardiol 2009
- 4 Keller T et al. J Am Coll Cardiol 2010

Quelle: Symposium „Stress und Prognose bei Herzkrankheiten – neue Biomarker in der Kardiologischen Routine“, am 02. Mail 2011 in Wiesbaden, Veranstalter: Thermo Fisher Scientific