

Current congress

Rhein-Main-Hallen, Wiesbaden

26.–29.04.2014



Bild: Wiesbaden Marketing GmbH



Bild: Rhein-Main-Hallen GmbH

10 Altersforschung

Der demografische Wandel ist eine große Herausforderung, bietet aber auch große Chancen. Die biomedizinische Altersforschung kann hier einen wichtigen Beitrag leisten: Ein Verständnis der molekularen Ursachen des Alterns ist eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung von Therapien für eine verbesserte Gesundheit im Alter.

12 Virushepatitiden A–E

Die Therapie viraler Hepatitiden hat sich in den letzten 15 Jahren kontinuierlich verändert und erfährt aktuell mit der Einführung interferonfreier Therapien für die Hepatitis C eine erneute Revolution.

17 Wiesbaden

Die Heidenmauer ist Wiesbadens bekanntestes und ältestes Bauwerk aus der Römerzeit. Neben ihrer imposanten Architektur lädt die hessische Landeshauptstadt mit ihrer Vielfalt von Grünanlagen und durch ihr elegantes Flair zum Flanieren ein.

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, liebe Gäste,

ich freue mich sehr, Sie im Namen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zum 120. Kongress der DGIM vom 26.–29. April 2014 in Wiesbaden begrüßen zu dürfen. Der 120. Internistenkongress wird in der Tradition seiner Vorgängerkongresse stehen und Ihnen ein umfangreiches Wissenschafts- und Fortbildungsprogramm präsentieren. Die seit 2010 abgeänderte Zeitstruktur des Kongresses mit der vollen Einbeziehung des Samstages und des Sonntages in das wissenschaftliche Programm eröffnet verbesserte Möglichkeiten, an unserem Kongress teilzunehmen.

Der Jahreskongress der DGIM hat sich in den letzten Jahren zu einem – wenn nicht dem – führenden Kongress für die ärztliche Fort- und Weiterbildung der gesamten Inneren Medizin entwickelt. Gerade deshalb hat das Kongressteam 2014 das Leitthema „Forschung wird zur Medizin“ gewählt. Dieses soll zeigen, wie wesentlich doch die Innere Medizin mit all ihren Schwerpunkten in den letzten Jahren und Jahrzehnten von der medizinischen Grundlagenforschung profitiert hat.

Dem Leitthema des Kongresses folgend werden in diesem Jahr besonders praxisnahe nationale Großforschungsverbände mit translationalem Charakter vorgestellt. Zudem wird in interdisziplinär angelegten Symposien auf Innovationen und Neuerungen zur Therapie internistischer Krankheitsbilder eingegangen. Dabei werden aktuelle Neuzulassungen innovativer

Medikamente einer kritischen Bewertung unterzogen. Die Hauptthemen des Kongresses umfassen neben Infektionskrankheiten und Viszeralmedizin unter anderem auch Ernährungsmedizin sowie Interdisziplinäre Onkologie. In den Hauptthemen wird dem Leitthema folgend ärztliche Fortbildung auf höchstem Niveau angestrebt.

Neben den Veranstaltungen der Partnergesellschaft Bund Deutscher Internisten (BDI) werden die verschiedenen regionalen Gesellschaften für Innere Medizin und die Schwerpunktgesellschaften klinisch relevante Fortschritte auf ihrem jeweiligen Gebiet aufzeigen. Wie bei wichtigen internationalen Kongressen, auf denen „A Year in Review“ etablierte Veranstaltungen sind, hat sich auch beim DGIM Kongress die Präsentation der Jahreshighlights bewährt, in denen Fortschritte aus den Schwerpunktgesellschaften berichtet werden.

Daneben ist es der DGIM immer schon ein großes Anliegen, den wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern. Die Innere Medizin muss als Königsdisziplin weiterentwickelt werden, dazu gehört auch, sie für Studenten und Berufsanfänger attraktiv zu halten. Eine besondere Herausforderung ist dabei der zunehmende Anteil des weiblichen wissenschaftlichen Nachwuchses. Auf dem diesjährigen Kongress wird daher das Forum für junge Mediziner „Chances“ für Assistenten in der Weiterbildung und Medizinstudenten erneut

die Möglichkeit bieten, über wissenschaftliche, berufspolitische und alltägliche Fragen miteinander zu diskutieren und sich mit erfahrenen Kollegen auszutauschen. Zudem wird sich die DGIM auch um Mitglieder in anderen bisher vernachlässigten Bereichen intensiv kümmern. Wenn sich Mitglieder der DGIM als Oberärzte um eine leitende Position in einem Krankenhaus bemühen, fühlen sie sich oft mit ihren Problemen und Fragen bei Berufungsverhandlungen bezüglich der Ausstattung und der Vertragsgestaltung im Stich gelassen. Daher wird auf diesem Kongress ein besonderes Symposium zum Thema: „Wie werde und wie bleibe ich Chefarzt?“ stattfinden.

Die klinischen und wissenschaftlichen Programmpunkte werden ebenfalls wieder von einem Patiententag und von zahlreichen attraktiven gesellschaftlichen Rahmenveranstaltungen flankiert, die die Möglichkeit für anregende Gespräche abseits des wissenschaftlichen Programms bieten. In diesem Sinne freuen sich der Vorstand und die Geschäftsstelle der DGIM sowie das Kongressteam 2014, mit Ihnen spannende und lehrreiche Kongresstage in Wiesbaden zu verbringen!

Herzliche Grüße
Ihr
Univ.-Prof. Dr. Michael P. Manns
Kongresspräsident



Schnelligkeit trifft Ausdauer: Mit dualer Power gegen BPH

Die benigne Prostat hyperplasie (BPH) hat viele Gesichter. Starker Harndrang und das Gefühl, häufig zur Toilette zu müssen, aber auch ein schwacher Harnstrahl oder Harntropfen sind Indikatoren für die Erkrankung. Betroffene müssen nachts häufig raus, wodurch sie unruhig schlafen. Die Konsequenz für die Patienten: Sie sind tagsüber eingeschränkt, weil ihre Gedanken ständig um die Frage „Wo ist die nächste Toilette?“ kreisen und nachts finden sie kaum Ruhe. Ihre Lebensqualität verschlechtert sich nachhaltig. Die BPH ist die häufigste Erkrankung der Prostata. Bereits bei rund 30% der 41- bis 50-jährigen Männer und bei fast der Hälfte der über 50- bis 60-jährigen liegt eine BPH vor [1, 2]. Das Ausmaß der Beschwerden wird durch die Engung der Harnröhre beziehungsweise den eingeschränkten Harnfluss aus der Harnblase bestimmt [3]. Die Prostata kann das 5- bis 6-Fache ihres Normalgewichts erreichen. Die Ursachen der BPH-Erkrankung sind nicht vollständig geklärt. Faktoren wie Alter, Familienanamnese und das Sexualhormon Testosteron spielen eine wichtige Rolle [3]. In erster Linie beeinflusst Dihydrotestosteron (DHT) das Wachstum der Geschlechtsdrüse. DHT wird in der Prostata aus Testosteron mithilfe des Enzyms 5-Alpha-Reduktase gebildet.

Behandlungsmöglichkeiten der BPH

Kontrolliertes Abwarten („watchful waiting“) mit Verhaltensmodifikation: Bei sehr leichten Verläufen einer BPH kann durch eine Änderung der Lebensgewohnheiten zunächst auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden. Jährliche Kontrolluntersuchungen stellen das Erfassen einer möglichen symptomatischen BPH-Progression sicher.

Phytopharmaka: Bei leichten BPH-Symptomen werden oft Pflanzenextrakte von Kürbiskernen, der Sägepalme oder anderen Pflanzen eingesetzt. Allerdings ist die symptomatische Wirksamkeit von entsprechenden Präparaten durch klinische Studien nicht belegt [4].

Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten (Alpha-Blocker): Wirken entspannend auf die glatte Muskulatur (Gefäße, Harnblasenboden, Prostata, oberer Teil der Harnröhre) und sorgen dadurch für eine schnelle Symptomlinderung. Das Prostatavolumen wird durch Alpha-Blocker jedoch nicht reduziert. **5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARI):** Hemmen die 5-Alpha-Reduktase, das Enzym, das die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT) katalysiert. DHT wird eine bedeutende Rolle für die Pathogenese des Prostatawachstums zugeschrieben. Das Prostatavolumen wird durch 5-ARI reduziert und damit die Ursache der BPH-Erkrankung behandelt.

Weitere Komplikationen aufgrund des Fortschreitens einer BPH, wie akuter Harnverhalt oder Operationen, können vermieden werden [5]. **Kombinationstherapie aus Alpha-Blocker und 5-ARI:** Für die Therapie aus dem Alpha-Blocker Tamsulosin und dem 5-ARI Dutasterid (DUODART®) liegt die beste klinische Evidenz von Wirkstoffkombinationen in der BPH-Behandlung vor. In der CombAT*-Studie erreichte der Alpha-Blocker Tamsulosin eine schnelle Reduktion der BPH-Symptome, die in Kombination mit dem 5-ARI Dutasterid langanhaltend erhalten werden konnte [5].

Operation: Bei einer sehr fortgeschrittenen BPH hilft oftmals nur noch eine Operation. Die häufigste Methode ist die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P). **Neue Verfahren:** Laserbehandlungen und minimalinvasive Operationen werden an bestimmten Zentren als eine Therapieoption angeboten.

Dualer medikamentöser Wirkansatz macht den Unterschied bei der BPH-Therapie

Die moderne Generation der BPH-Therapie vereint die Stärken der jeweiligen Wirkstoffe und ist schnell (Alpha-Blocker, z. B. Tamsu-

losin) und langanhaltend (5-ARI, z. B. Dutasterid) zugleich.

Nach einer Untersuchung von Prof. Dr. Francesco Montorsi, Präsident der European Association of Urology (EAU), bevorzugten signifikant mehr Studienteilnehmer eine medikamentöse Kombinationstherapie aus Tamsulosin und Dutasterid gegenüber den beiden Monotherapien [6]. Mit dieser dualen Power wurden die BPH-Symptome auch ursächlich bekämpft und die folgenden Therapieziele erreicht: schnelle Symptomverbesserung, langanhaltende Symptomkontrolle mit Risikoreduktion von akutem Harnverhalt sowie BPH-bedingter

Weitere wissenschaftliche Informationen zum Thema BPH erfahren Sie beim Symposium am Sonntag, 27. April 2014, 12:00–13:30 Uhr, Saal 2C

Das Osteoporose- und BPH-Einmaleins für Ihre tägliche Praxis

Prof. Dr. med. Heide Siggelkow, Göttingen
Prof. Dr. med. Heiko Wunderlich, Eisenach

Operation und Verbesserung der Lebensqualität.

Literatur

- 1 Napalkov P et al. Urology 1995; 46: 41–46
- 2 McVary KT. Am J Manag Care 2006; 12: 122–128
- 3 Levy A et al. Clin J Med 2007; 24: 15–20
- 4 Barry MJ et al. JAMA 2011; 306: 1344–1351
- 5 Roehrborn CG et al. Eur Urol 2010; 57: 123–131
- 6 Montorsi F et al. Int J Clin Pract 2010; 64: 1042–1051

Quelle: nach Informationen der GlaxoSmithKline GmbH, München

* CombAT = Combination of Avodart® and Tamsulosin

Infektionen bei hämato-onkologischen Patienten

Kenntnisse aus mehreren Fachdisziplinen für optimale Versorgung notwendig



M. Kochanek

Infektionen zählen zu den häufigsten Komplikationen bei Patienten mit hämato-onkologischen Neoplasien. Aufgrund der medizinischen und demografischen Entwicklungen ist zu erwarten, dass bei dieser Patienten-

tengruppe die Anzahl derjenigen mit schweren Infektionen zunehmen wird. Die optimale Versorgung der Patienten setzt jedoch umfangreiche Kenntnisse aus mehreren medizinischen Fachbereichen voraus, konstatiert Dr. Matthias Kochanek, Köln.

das Infektionsrisiko bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation auch noch nach der Phase der Neutropenie deutlich erhöht. Der Abstand zur letzten Chemotherapie beziehungsweise Stammzelltransplantation liefert weitere hilfreiche Hinweise dafür, die Differenzialdiagnose weiter einzuschränken.

Risiko bakterieller und viraler Infektionen

Bakterielle Infektionen treten während der Phase der Aplasie gehäuft auf, während das Risiko für virale Infektionen hauptsächlich von der Schwere des Immun-

defekts der T-Zell-vermittelten Immunabwehr bestimmt wird. Daher sind insbesondere Patienten nach allogener Stammzelltransplantation oder nach Therapien, die mit einer Hemmung der T-Zell-Immunität verbunden sind (z.B. Purinanaloga oder T-Zell-depletierende Antikörper) einem erhöhten Risiko für Virusinfektionen ausgesetzt.

Behandlung von Infektionen erfordert interdisziplinäre Zusammenarbeit

Die Behandlung von Infektionen bei hämato-onkologischen Patienten erfordert daher in besonderem

Maße eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Infektiologen und anderen Fachdisziplinen. Die Wahl der infektiologischen Therapie wird bei hämato-onkologischen Patienten zudem dadurch kompliziert, dass diese Patientengruppe bereits häufig eine antimikrobielle Prophylaxe bekommt oder bereits antimikrobiell vorbehandelt ist und aufgrund der vielen Begleitmedikamente eine Vielzahl von Medikamenteninteraktionen zu beachten sind. Außerdem kommt erschwerend hinzu, dass bei den Patienten häufig mehrere Infektionen zeitgleich oder sequenziell

auftreten. Die Entscheidungsfindung für das optimale Behandlungskonzept basiert daher auf Kenntnissen der hämato-onkologischen Grunderkrankungen und deren Therapieoptionen sowie einem breiten infektiologischen Wissen.

Dr. Matthias Kochanek, Internistische Intensivstation, Klinik I für Innere Medizin, Klinikum der Universität zu Köln

Dienstag, 29. April 2014

Infektion bei Immunsuppression
10:00–11:30 Uhr, Saal 6/2
(11:06–11:30 Uhr: Infektionen beim transplantierten Patienten)

Infektionen bei Patienten mit hämato-onkologischen Neoplasien tragen wesentlich zur Morbidität und Letalität bei. Die Gründe für das erhöhte Infektionsrisiko sind multifaktoriell. Es ist zum einen durch die Grunderkrankungen selbst bedingt als auch Folge der therapiebedingten Schädigung des Immunsystems.

Die Kenntnis von Risikofaktoren ist bei der Differenzialdiagnose hilfreich

Eine Reihe klinischer Risikofaktoren beeinflusst die Entstehung und den Verlauf von Infektionen bei hämato-onkologischen Patienten. Die Kenntnis dieser Risikofaktoren ist hinsichtlich der Differenzialdiagnose bei Patienten mit einer vermuteten Infektion hilfreich. Dabei sind der Schweregrad und die zu erwartende Dauer der Neutropenie die wichtigsten Risikofaktoren für Infektionen. Im Gegensatz zu Patienten nach konventioneller Chemotherapie ist

Impressum

Redaktionsleitung

Stephanie Schikora (V.i.S.d.P.)
Tel. 0711/8931-440

Redaktion

Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout

Christine List

Verantwortlich für den Anzeigenteil

Thieme.media
Pharmedia Anzeigen- und
Verlagsservice GmbH
Conny Winter (Anzeigenleitung)
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart
oder
Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart
Tel. 0711/8931-509
Fax. 0711/8931-563
Conny.Winter@pharmedia.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 12,
gültig seit 1.10.2013

Druck

Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag

Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie“ stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums.

Mikrobiota und metabolisches Syndrom

Ansatz für neue Therapien?



H. Tilg

Die unendliche Vielfalt der Mikrobiota mit mehr als 100 Billionen Mitspielern hat gerade bei metabolischen Erkrankungen großes Interesse geweckt. Nicht nur bei Adipositas, sondern auch

bei Typ-2-Diabetes treten wie zuletzt gezeigt massive Verschiebungen in der Mikrobiota auf. Damit könnte diese noch sehr „geheime Welt“ entscheidend zu diesen Erkrankungen beitragen und in Zukunft auch ein Ansatz neuer Therapien sein, berichtet Univ.-Prof. Herbert Tilg, Innsbruck.

Der menschliche Verdauungstrakt beinhaltet eine unheimlich komplexe Mikrowelt, die sich aus mindestens 10^{14} Bakterien, Phagen und Viren zusammensetzt. Diese Mikroorganismen generieren eine Biomasse von etwa 1,5 kg und beinhalten ein Genom (Mikrobiom), das 100-fach dem des menschlichen Genoms entspricht. Jüngste Forschungsarbeiten zeigen, dass dieses Mikrobiom entscheidende Stoffwechselfunktionen in Gesundheit und Krankheit ausübt. Modernste molekulare Methoden haben es in den letzten Jahren ermöglicht, diese Vielfalt kennenzulernen. Momentan wird vermutet, dass jedes Individuum mindestens 1000 verschiedene bakterielle Spezies im Verdauungstrakt besitzt.

Mikrobiota und Adipositas

Viele experimentelle und klinische Studien haben zuletzt gezeigt, dass die Mikrobiota bei Adipositas grundlegend verändert ist. In einer faszinierenden Studie an Zwillingen wurde herausgefunden, dass Adipositas auf keimfreie Mäuse übertragen werden kann [1]. In dieser Untersuchung von eineiigen Zwillingen, die diskordant bezüglich Adipositas waren, entwickelten sich nur bei solchen Mäusen eine Fettsucht und metabolische Veränderungen, die die Mikrobiota des adipösen Zwillings erhielten.

Veränderte Mikrobiota kann zu systemischer Entzündung beitragen

Darüber hinaus konnten humane Studien aus Frankreich nachweisen, dass in der Mikrobiota von adipösen Menschen mit Insulinresistenz und Fettleber eine sogenannte „low bacterial richness“ und ein „low gene count“ vorliegen [2]. Bei diesen Individuen war auch die systemische Inflammation vermehrt erhöht. Dies suggeriert, dass eine veränderte Mikrobiota zur systemischen Entzündung beitragen kann und damit proentzündlich agiert. Dies unterstützt ebenfalls die Hypothese, dass die „Low-grade“-Inflammation, wie sie bei Adipositas und metabolischem Syndrom beobachtet wird, ihren Ausgang im Gastrointestinaltrakt nehmen könnte.

Mikrobiota und Typ-2-Diabetes

Nachdem zahlreiche Studien bei Adipositas bereits gezeigt hatten, dass eine sogenannte „gut signature“ bezüglich der Mikrobiota

vorliegt, wurden entsprechende Studien bei Typ-2-Diabetes dringend erwartet. Zuletzt wurden in dieser Hinsicht 2 Arbeiten in Nature veröffentlicht, die dieser Frage nachgingen [3, 4]. Eine erste metagenomweite Assoziationsstudie aus China zeigte, dass bei Typ-2-Diabetespatienten in der Tat eine intestinale Dysbiose auftritt, charakterisiert durch eine verminderte Anzahl von butyratproduzierenden Keimen wie Roseburia intestinalis und Faecalibacterium prausnitzii. Dieser „Phänotyp“ war von Hinweisen begleitet, dass in dieser veränderten Mikrobiota vermehrt oxidativer Stress vorlag, was einem proinflammatorischen Grundtonus entspricht. Insgesamt – und das ist durchaus faszinierend – waren etwa 3% aller mikrobiellen Gene bei Typ-2-Diabetespatienten verändert.

Butyratstoffwechsel rückt immer mehr in den Fokus der Forschung

Eine etwas später publizierte Studie aus Skandinavien [4] kam zwar zu geringfügig unterschiedlichen Ergebnissen, was durch eine deutlich andere Patientenpopulation erklärbar war, zeigte jedoch eindeutig, dass wiederum butyratproduzierende Keime vermindert waren. Damit rückt der Butyratstoffwechsel immer mehr in den Fokus der Forschung. Zudem fand sich erneut ein deutlich proinflammatorischer Tonus in der Mikrobiota von Typ-2-Diabetespatienten. Daher kann zusammengefasst werden, dass auch bei Typ-2-Diabetespatienten eine „gut signature“ in ihrer Mikrobiota vorliegt.

Andere Hinweise für eine Assoziation von Mikrobiota mit Diabetes

Rezente Forschungsarbeiten belegen, dass Metformin die Mikrobiota im Tiermodell beeinflussen kann und zu einer Vermehrung von Akkermansia muciniphila führt. Tatsächlich werden durch die Administration von Akkermansia muciniphila im Tierexperiment verschiedene Stoffwechselfunktionen wie Glukose- und Insulintoleranz verbessert. Damit ist diese ein erster Ansatz für ein „Metabolo-probiotikum“. Zudem konnte in anderen faszinierenden Studien gezeigt werden, dass sich die Mikrobiota im Rahmen des Gestationsdiabetes im Laufe der Schwangerschaft massiv verändert. Die Transplantation dieser prodiabetischen Mikrobiota auf keimfreie Mäuse führte wiederum zu massiven Stoffwechseleränderungen wie Adipositas und Insulinresistenz bei den Mäusen.

Mikrobiota und Stoffwechsel als „Hot Topic“ biomedizinischer Forschung

Die Mikrobiota spielt möglicherweise sowohl bei der Entstehung von Adipositas und Typ-2-Diabetes als auch bei der späteren Krankheitserhaltung eine Rolle. Die Vielfaltigkeit der Mikrobiota nimmt bei Adipositas ab und die Mikrobiota verändert ihre Interaktionsmöglichkeiten mit dem Wirt. Auch Studien bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) haben gezeigt, dass eine deutliche Dysbiose auftritt. Die

hierbei modifizierte Mikrobiota verändert ihr biologisches Verhalten und agiert häufig proentzündlich. Sie ist offensichtlich in der Lage, verschiedene Zielgewebe wie die Leber oder das Fettgewebe zu infizieren. Heute wird auch von „metabolischer Infektion“ gesprochen. Über verschiedenste Interaktionen mit dem Immunsystem steuert diese proentzündliche Mikrobiota anschließend offenbar Entzündungsprozesse im ganzen Körper. Zusammenfassend haben sich Mikrobiota und Stoffwechsel als „Hot Topic“ in der biomedizinischen Forschung etabliert.

Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg, Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, Innsbruck, Österreich

Literatur

- 1 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science 2013; 341: 1241214
- 2 Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature 2013; 500: 541–546
- 3 Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature 2012; 490: 55–60
- 4 Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature 2013; 498: 99–103

Samstag, 26. April 2014

Darm aktuell: Mikrobiota und Probiotika
14:30–16:00 Uhr, Saal 2C
(14:52–15:14 Uhr: Mikrobiota und metabolisches Syndrom)

Forum der Industrie

Kognitive Defizite bei hepatischer Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine metabolisch bedingte Funktionsstörung des zentralen Nervensystems, die im Rahmen von akuten oder chronischen Lebererkrankungen auftritt. Bei Patienten mit Zirrhose weist die HE akute, aber reversible sowie chronische Komponenten auf. Die minimale HE ist durch eine beeinträchtigte Leistungsfähigkeit trotz normalem mentalen Status gekennzeichnet. Bei minimaler HE kann eine Therapie mit Wirkstoffen wie Rifaximin kognitive Störungen vollständig korrigieren.

Fragestellung

Patienten mit minimaler HE haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer episodischen HE („overt hepatic encephalopathy“, OHE). Es gibt einige Hinweise darauf, dass die mit der OHE assoziierte metabolische Entgleisung zu einer chronischen neurologischen Schädigung führen kann, die nicht ohne Weiteres reversibel ist. Unklar ist allerdings, ob kognitive

Defizite nach Ausheilung mentaler Statusveränderungen bei Patienten mit OHE fortbestehen. Bajaj JS et al. gingen daher dieser Frage in einer Studie nach [1].

Methoden

Die Autoren untersuchten die kognitive Funktion von Patienten mit Zirrhose mittels psychometrischer Tests (NCT-A und -B, ICT). Zwei Querschnittsstudien (A und B) verglichen die Daten von stabilen Zirrhosepatienten mit oder ohne vorherige OHE-Episode. Die kognitive Leistungsfähigkeit bestimmten die Autoren anschließend prospektiv vor und nach der ersten OHE-Episode. Patienten mit vorheriger OHE wurden nur in die Studie aufgenommen, wenn sie mit Laktulose oder Rifaximin angemessen behandelt wurden, die Medikamente regelmäßig einnahmen und ihr mentaler Status normal war.

Ergebnisse

In Studie A mit insgesamt 226 Zirrhosepatienten trat bei 54 im Vor-

feld eine OHE auf, 120 Patienten hatten eine minimale HE und 52 keine. Trotz eines normalen mentalen Status bei der Gabe von Laktulose nach OHE waren die Patienten mit Zirrhose nach den Ergebnissen aller Tests kognitiv beeinträchtigt. In Studie B wurden zusätzlich 50 Patienten mit mehr als einer dokumentierten OHE-Episode während der Nachbeobachtung aufgenommen. Hier korrelierte die Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund einer OHE mit der Schwere der residualen Beeinträchtigung. In der prospektiven Studie (59 Zirrhosepatienten ohne OHE) trat bei insgesamt 15 eine OHE auf. Bei diesen verschlechterte sich das Ergebnis im ICT-Test nach OHE signifikant; bei den 44 Patienten ohne OHE verschlechterte sich die kognitive Funktion in seriellen Tests nicht.

Folgerungen

Bei Zirrhosepatienten sind OHE-Episoden mit anhaltenden und kumulativen Defiziten unter anderem des Arbeitsgedächtnisses

und Lerndefiziten assoziiert. Zusammenfassend zeigt die Studie, dass die Störungen der kognitiven Funktion auch nach der ersten OHE-Episode trotz adäquater Therapie und Erreichen eines normalen mentalen Zustandes fortbestehen. Die Autoren haben Belege für bleibende funktionelle und auch morphologisch sichtbare Schäden nach HE-Episoden gefunden. Man muss also heute davon ausgehen, dass nach jeder HE-Episode minimale Residualschäden verbleiben oder zumindest verbleiben können. Insofern ähneln diese neuen Befunde den Folgen rezidivierender Hypoglykämien oder wiederholter zerebraler Krampfanfälle – Folgeschäden, die auf jeden Fall verhindert werden müssen.

Literatur

- 1 Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. Gastroenterology 2010; 138: 2332–2340

Quelle: nach Informationen der Norgine GmbH, Marburg

Mittags-Symposium

Montag, 28.04.2014
12:30–13:30 Uhr
Raum: 2c

Stopp der zunehmenden Verdummung

Der hepatischen Enzephalopathie mehr Aufmerksamkeit schenken

Vorsitz & Moderation:

Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem, Frankfurt

Referenten:

Stiefkind der Hepatologie – Hepatische Enzephalopathie: Der HE mehr Aufmerksamkeit schenken

Prof. Dr. med. Marcus Schuchmann, Konstanz

Episoden der HE führen zu irreversiblen neurologischen Störungen: Die Last der Beschwerden

Prof. Dr. med. Manfred Gross, München

Das Leiden einer HE-Patientin: Kasuistik aus dem niedergelassenen Bereich

Dr. med. Margrit Hollenz, Rödental

Therapieziele der HE-Prophylaxe: Episoden vermeiden – Lebensqualität verbessern – Mortalität senken

Prof. Dr. med. Jochen Labenz, Siegen

Akuter Myokardinfarkt

Management in der Notaufnahmestation



T. Rassaf



M. Kelm

Unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom“ werden die instabile Angina, der Nicht-ST-Elevationsmyokardinfarkt (NSTEMI) und der ST-Elevationsmyokardinfarkt (STEMI) zusammengefasst. Da es sich hierbei um lebensbedrohliche Erkrankungen handelt, sind die schnelle und effiziente Diagnostik sowie eine zielorientierte Therapie unabdingbar. Eine besondere Herausforderung sind Patienten, die sich mit einer

atypischen Beschwerdesymptomatik vorstellen. Zur optimalen Versorgung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurden in den letzten Jahren Chest Pain Units (CPU) etabliert. Doch wie sieht das optimale Management von Patienten mit akutem Myokardinfarkt in der Notaufnahmestation/CPU aus? Und welche diagnostischen und therapeutischen Schritte müssen eingehalten werden? Diese Fragen erläutern hier Prof. Tienush Rassaf und Prof. Malte Kelm, Düsseldorf.

ST-Streckenhebungen liegt ein STEMI vor. Hier ist eine sofortige Koronardiagnostik/-intervention im Herzkatheterlabor notwendig. In diesem Fall wird die Diagnose über die typische Symptomatik und das EKG gestellt. Die Bestimmung kardialer Marker (i.e. Troponin) darf nicht abgewartet werden.

Echokardiografie bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom

Bei allen anderen Patienten müssen die klinische Beschwerdesymptomatik und kardiale Biomarker (hsTn, CK, CKMb) zusammen mit EKG-Veränderungen bewertet werden. Das sogenannte „Rapid-rule-out“-Protokoll (Abb. 1) zum schnellen Ausschluss eines akuten Infarktes mit Bestimmung von hochsensitivem Troponin (hsTn) bei Aufnahme und nach 3 Stunden wird empfohlen [1]. Bei jedem Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom sollte eine Echokardiografie durchgeführt werden, um die globale linksventrikuläre Funktion einzuschätzen und regionale Wandbewegungsstörungen zu diagnostizieren. Darüber hinaus ist die klinische Untersuchung und Einschät-

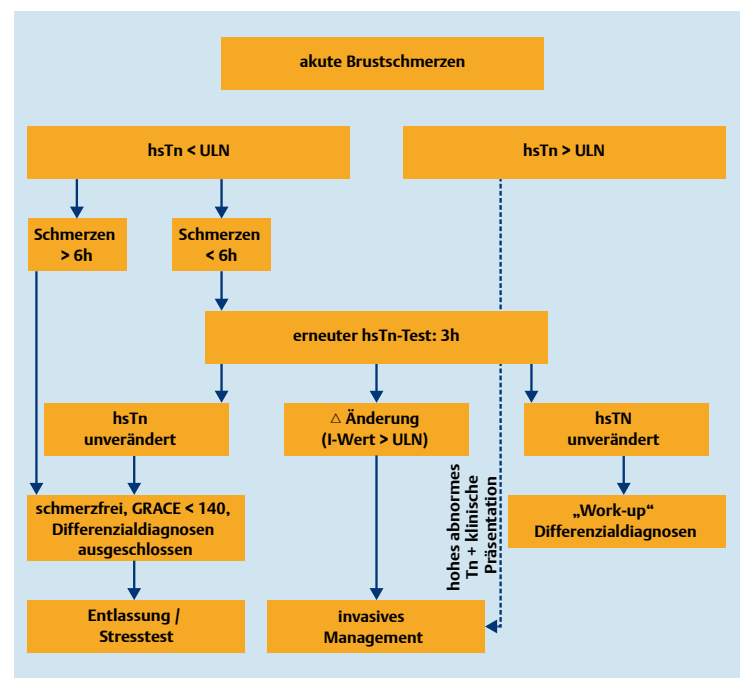


Abb. 1 „Rapid-rule-out“-Protokoll zum schnellen Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms mit hochsensitivem Troponin.

Quelle: nach [1]

(GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events, hsTn = hochsensitives Troponin, Tn = Troponin, ULN = „upper limit of normal, 99th percentile“ von gesunden Kontrollen)

zung des Patienten durch den Arzt unabdingbar. Unterstützt werden sollte dies durch validierte Scores, wie zum Beispiel den GRACE-Risk-Score (GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events).

Welche Patienten sind eine Herausforderung?

Frauen, Patienten mit Diabetes und ältere Patienten sind oft eine besondere Herausforderung für

den behandelnden Arzt in der Notaufnahme/CPU. Diese Patienten stellen sich häufig nicht mit den typischen retrosternalen Brustschmerzen vor, sondern klagen eher über Dyspnoe, Übelkeit und abdominelle Beschwerden. Hier ist besondere Vorsicht geraten, damit die Grunderkrankung, das heißt der akute Myokardinfarkt, nicht übersehen wird.



Das Ziel einer CPU ist, den akuten oder neu aufgetretenen unklaren Thoraxschmerz schnell und zielgerichtet abzuklären. Bei jedem Patienten, der sich mit Brustschmerzen in der Notaufnahme/CPU vorstellt, muss innerhalb von 10 min ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben und durch einen Arzt ausgewertet werden. Bei dokumentierten

Quelle: Thieme Verlagsgruppe; T. Möller

Darmkrebsvorsorge

Wie und wann, und wie kann die Akzeptanz verbessert werden?



T. Gress

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms steigt ab einem Alter von 50 Jahren deutlich an [1, 2], sodass mit der Darmkrebsvorsorge für die asymptomatische Bevölkerung ab einem Alter von 50 Jahren begonnen werden sollte. Seitdem die Ergebnisse nach kurativen Operationen kolorektaler Karzinome bei über 74-jährigen mit denen von Patienten im Alter zwischen 50 und 74 Jahren vergleichbar sind [3], wird keine obere Altersgrenze festgelegt. Die Sinnhaftigkeit der Durchführung einer Darmkrebsvorsorge sollte dann in Rücksprache mit dem Patienten unter Prüfung des biologischen Alters und eventuell vorhandener Komorbiditäten erfolgen, berichtet Prof. Thomas Gress, Marburg.

Bei erstgradigen Angehörigen von Indexpatienten mit kolorektalem Karzinom oder bekanntem Kolonadenom sollte die Vorsorge früher begonnen werden. So sollte eine Koloskopie 10 Jahre vor dem Auftreten des Karzinoms beim Indexpatienten durchgeführt werden,

spätestens aber im Alter von 40–45 Jahren.

Koloskopie ist in Europa der Goldstandard zur Früherkennung

Ausgehend von allen Maßnahmen zur Früherkennung kolorektaler Neoplasien besitzt die Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität und ist in Europa der Goldstandard. Auch nicht blutende Karzinome und Adenome können mit hoher Sensitivität nachgewiesen und im besten Fall abgetragen werden. Durch die Abtragung kann die Adenom-Karzinom-Sequenz unterbrochen werden, sodass die durch das kolorektale Karzinom bedingte Mortalität gesenkt wird [4].

Koloskopie und Sigmoidoskopie senken die Kolonkarzinominzidenz

Fünf Jahre nach einer unauffälligen Koloskopie zeigen sich keine Karzinome, keine schweren Dysplasien sowie keine villösen oder tubulovillösen Histologien [5]. Daher muss bei einem unauffälligen Befund die Koloskopie erst nach 10 Jahren wiederholt werden. Personen, bei denen eine Koloskopie nicht infrage kommt oder die die Koloskopie ablehnen, kann eine Sigmoidoskopie angeboten werden. Diese ist der Koloskopie aufgrund der geringeren Reichweite unterlegen, senkt aber ebenfalls die Kolonkarzinominzidenz. Zusätzlich zur Sigmoidoskopie sollte eine jährliche Untersuchung nach okkultem Blut im Stuhl (fäkaler okkult Bluttest, FOBT) durchgeführt werden.

Wann werden radiologische Verfahren eingesetzt?

Radiologische Verfahren wie die CT- und die MR-Kolonografie sollten für die Darmkrebsvorsorge in der asymptomatischen Bevölkerung nicht eingesetzt werden. Die Indikation bleibt Patienten vorbehalten, bei denen aus bestimmten Gründen eine komplette Koloskopie zum Beispiel aufgrund von Adhäsionen nicht durchgeführt werden kann. Das Gleiche gilt für die Kapselkoloskopie.

Jährliche FOBTs, wenn eine Koloskopie nicht möglich ist

Bei Personen mit einem durchschnittlichen Darmkrebsrisiko, die keine Koloskopie wünschen, sollten FOBTs jährlich ab einem Alter von 50 Jahren eingesetzt werden. Hierbei steht neben dem klassischen Guajak-Test (gFOBT) inzwischen ein immunologischer FOBT (iFOBT) mit nachgewiesener hoher Spezifität (>90%) und Sensitivität zur Verfügung. Dieser ist sehr kosteneffektiv und kann ebenfalls durchgeführt werden. Der iFOBT ist jedoch zur Zeit noch nicht als Kassenleistung anerkannt, könnte jedoch zunehmend bedeutsamer werden [6]. Genetische Stuhltests sowie der M2-PK-Stuhltest sollten nicht für die Darmkrebsvorsorge in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden.

Studien belegen reduzierte Mortalität durch Vorsorgeuntersuchung

Drei kürzlich veröffentlichte Studien mit langen Nachsorgeintervallen von bis zu 30 Jahren haben die Wirksamkeit der Kolonkarzinomvorsorge hinsichtlich der Senkung der Mortalität durch das Kolonkarzinom belegt:

- In der National Polyp Study konnte durch ein auf FOBT, Sigmoidoskopie oder Bariumkontrasteinlauf basierendes Screeningverfahren die Mortalität aufgrund kolorektaler

Karzinome um 53% gesenkt werden [4].

- In der Minnesota Colon Cancer Control Study wurde mit einem jährlichen FOBT-Test die Mortalität aufgrund kolorektaler Karzinome um 32% reduziert [7].
- Die Nurses Health Study zeigt bei 88902 Teilnehmern, dass die Mortalität aufgrund von Kolonkarzinomen durch die Sigmoidoskopie um 41% und durch die Koloskopie um 68% sinkt [8].

Keine Zweifel hinsichtlich der Wirksamkeit der Vorsorge

Zusammenfassend gibt es keine Zweifel hinsichtlich der Wirksamkeit der Kolonkarzinomvorsorge, die in Deutschland mit einem landesweiten Koloskopie-Screening-Programm im Oktober 2002 eingeführt wurde und jedem Individuum ab 55 Jahre eine Koloskopie ermöglicht. Bedauerlicherweise nehmen nur 17,2% der berechtigten Frauen und 15,5% der berechtigten Männer dieses Angebot zur Vorsorge wahr [9]. Die wichtigste Aufgabe für Ärzte ist, durch entsprechende Aufklärung und Informationsveranstaltungen der Bevölkerung den Nutzen dieses Programms näherzubringen und Vorbehalte oder Ängste auszuräumen. Die in Deutschland gültigen Empfehlungen zur Kolonkarzinomvorsorge wurden kürzlich in einer S3-Leitlinie aktualisiert [10].

Quelle: Thieme Verlagsgruppe; R. Stockinger



Grundvoraussetzungen für eine optimale Versorgung

Besondere Strukturen wie die Präsenz eines Kardiologen, die 24-h-Herzkatheterbereitschaft, die enge Zusammenarbeit mit dem Rettungsdienst der Feuerwehr und besonders auch die Kooperation mit den anderen Fachdisziplinen (z.B. Radiologie, Intensivmedizin) vor Ort sind die Grundvoraussetzungen für eine optimale Versorgung des Infarktpatienten.

Prof. Dr. Tienush Rassaf und Prof. Dr. Malte Kelm, Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Literatur

- 1 ESC. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32: 2999–3054

Samstag, 26. April 2014

Kardiologische Notfälle in der Intensivmedizin
16:30–18:00 Uhr, Saal 6/1
(16:30–16:52 Uhr: Management des akuten Myokardinfarktes in der Notaufnahme)

Referenz- versus Zielwert: Harnsäure dauerhaft unter 6 mg/dl senken

Bei Patienten mit symptomatischer Hyperurikämie empfehlen die aktuellen Leitlinien des American College of Rheumatology (ACR) als Minimalziel eine dauerhafte Harnsäuresenkung unter 6 mg/dl (360 µmol/l), in schweren Fällen sogar unter 5 mg/dl, um die Folgen und Risiken der Erkrankung zu reduzieren und weitere Gichtanfälle zu vermeiden [1]. Auch die Arbeitsgruppe für Gicht der Europäischen Liga gegen Rheumatismus (EULAR) unterstreicht in ihrer evidenzbasierten Empfehlung, die Serum-Harnsäure auf einen Zielwert ≤ 6 mg/dl (≤ 360 µmol/l) zu senken [2]. Dieser in den Leitlinien empfohlene Zielwert weicht jedoch zum Teil sehr deutlich von den definierten Referenzbereichen ab, die von den Laboren angegeben werden, da der Zielwert dort bisher keine Berücksichtigung findet.

Referenzbereiche schwanken

Wie Dr. med. Christian Thode, Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Fachbereichsleiter Laboratoriumsmedizin der amedes erklärt, stützen sich die meisten Labore

bei der Festlegung der Referenzbereiche für die Harnsäure auf Angaben ihres Reagenzienherstellers, da diese in Referenzbereichsstudien ermittelt wurden und die verwendeten Testsysteme international zugelassen und zertifiziert sind.

Je nachdem, welche Studie der Reagenzienhersteller heranzieht, schwankt der Referenzbereich zusätzlich. Es gibt Systeme, die sich auf amerikanische Studien stützen und für Männer beispielsweise einen Referenzbereich von 3,5–7,2 mg/dl angeben [3], während andere basierend auf einer europäischen Studie einen Referenzbereich für Männer von 3,4–7,0 mg/dl ausweisen [4].

Ein männlicher Patient mit symptomatischer Hyperurikämie mit einem Harnsäurewert von 7 mg/dl liegt demnach laut Laborbefund innerhalb des Referenzbereiches einer Population Gesunder. Jedoch können sich bei Patienten mit symptomatischer Hyperurikämie bereits bei einem dauerhaft erhöhten Harnsäurewert über 6 mg/dl Harnsäurekristalle im Körper ablagern. Diese wieder-

rum können die Gelenke schädigen oder zu Nierensteinen führen und zum schnellen Fortschreiten der Erkrankung beitragen [5]. Anhand des Laborbefundes bemerken viele Ärzte daher unter Umständen im Praxisalltag nicht, wie risikoreich ein Ergebnis von 7 mg/dl für Patienten mit symptomatischer Hyperurikämie sein kann.

Empfohlener Harnsäure-Zielwert: 6 mg/dl

Im Gegensatz zu den Referenzwerten der Labore ist der von der EULAR empfohlene Harnsäurezielwert, der sich an der physikalischen Löslichkeit der Harnsäure orientiert, nicht variabel [2]. Deshalb sollte dieser bei der Behandlung der Patienten mit symptomatischer Hyperurikämie angestrebt werden. Schließlich kann nur ein konstanter Harnsäurewert ≤ 6 mg/dl bewirken, dass Harnsäure in Lösung geht und die Neubildung von Uratkristallen verhindert wird. Deshalb wird in der EULAR-Empfehlung dazu geraten, die Harnsäure im Serum auf diesen Zielwert zu sen-

ken [1]. Zudem können dann bestehende Harnsäurekristalle bei Patienten mit symptomatischer Hyperurikämie in der Regel aufgelöst werden.

Literatur

- 1 Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 10: 1431–1446
- 2 Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312–1324
- 3 Painter PC et al. Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 1838pp
- 4 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1240–1243
- 5 Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology* 2009; 48: ii9–ii14

Quelle: nach Informationen der Berlin-Chemie AG, Berlin

Prof. Dr. Thomas Gress, Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und Infektiologie, Universitätsklinikum Marburg & Philipps-Universität Marburg

Literatur

- 1 Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterol* 1997; 112: 594–642
- 2 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1781–1785

- 3 Zhang B, Fattah A, Nakama H. Characteristics and survival rate of elderly patients with colorectal cancer detected by immunochemical occult blood screening. *Hepato-gastroenterol* 2000; 47: 414–418
- 4 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687–696
- 5 Rex DK, Cummings OW, Helper DJ et al. 5-year incidence of adenomas

after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons [see comment]. *Gastroenterol* 1996; 111: 1178–1181

- 6 Brüchert T, Giersiepen K. Darmkrebsvorsorge: Angebot sollte reformiert werden. *Dtsch Arztebl* 2014; 111: A 19–22
- 7 Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1106–1114
- 8 Nishihara R, Wu K, Lochhead P et

al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1095–1105

- 9 Pox CP, Altenhofen L, Brenner H et al. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterol* 2012; 142: 1460–1467
- 10 Pox C, Aretz S, Bischoff SC et al. [S3-guideline colorectal cancer version 1.0]. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 753–854

Dienstag, 29. April 2014

Kolonkarzinom – Von Prävention zur Therapie
08:00–09:30 Uhr, Halle 1
(08:00–08:22 Uhr: Kolorektales Karzinom Vorsorge: Wie und wann und wie kann die Akzeptanz verbessert werden?)

Demografischer Wandel

Welche Lösungen hat die Altersforschung?



K. L. Rudolph

Der demografische Wandel ist eine große Herausforderung unserer Zeit. Er bietet aber auch große Chancen. Wenn es gelingt, die „Gesundheitsspanne“ – die Zeit des gesunden Alterns der Menschen – zu verlängern, können Belastungen der Gesellschaft, die aufgrund des demografischen Wandels entstehen, minimiert und gleichzeitig die Chancen genutzt werden, die das Wissen und die Erfahrung alter Menschen für die Weiterentwicklung der Gesellschaft haben können. Die biomedizinische Altersforschung kann hier einen wichtigen Beitrag leisten. Letztendlich ist ein Verständnis der molekularen Ursachen des Alterns eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung von Therapien, die auf eine Verbesserung der Gesundheit im Alter zielen, konstatiert Prof. K. Lenhard Rudolph, Jena.

Quelle Portraitfoto: Leibniz-Institut für Altersforschung, Fritz-Lipmann-Institut e.V. © 2013 Sven Döring/Agentur Focus

Quelle Portraitfoto: Leibniz-Institut für Altersforschung, Fritz-Lipmann-Institut e.V. © 2013 Sven Döring/Agentur Focus

Aus medizinischer Sicht sind zum einen das Nachlassen des Erhalts und der Regenerationsfähigkeit funktionsfähiger Organe und zum anderen der exponentielle Anstieg von altersassoziierten Krankheiten und Alterskrebs die beiden Hauptprobleme des Alterns. Für beide Bereiche scheint das Altern von körpereigenen Stammzellen der erwachsenen Gewebe, den „adulten Stammzellen“, eine wichtige Rolle zu spielen.

Im Alter verlieren Stammzellen an Funktion

Adulte Stammzellen tragen grundlegend zur täglichen Erneuerung

und Regeneration von Organen und Geweben bei. Im Alter verlieren die Stammzellen jedoch an Funktion. Das zeigen klinische Beobachtungen: Bei Patienten mit Blutkrebs treten beispielsweise Probleme bei der Neubildung des Blutes auf, wenn zur Knochenmarktransplantation Stammzellen verwendet werden, die von älteren Spendern stammen. Auch Untersuchungen an alternden Mäusen haben ergeben, dass sich die Funktion von adulten Stamm-

zellen in verschiedenen Geweben und Organen abhängig vom Alter vermindert. Betroffen sind sowohl die Stammzellen des Blutes als auch Muskelstammzellen, neuronale Stammzellen, Leberstammzellen und Hautstammzellen.

Ungleichgewicht in der Fähigkeit zur Differenzierung

Nicht immer geht der altersabhängige Verlust der Stammzellfunktion mit einer verminderten Zahl an Stammzellen einher. Während



Forum der Industrie

Prävention ambulant erworbener Pneumonien bei Erwachsenen

Zur Prävention einer ersten Episode einer ambulant erworbenen Pneumonie („Community-Acquired Pneumonia“, CAP) ist ein 13-valenter adsorbierter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar 13®) wirksam. Dies belegen erste Ergebnisse der CAPiTA¹-Studie, die anlässlich des 9. Internationalen Symposiums zu Pneumokokken und Pneumokokken-Erkrankungen (ISPPD) in Hyderabad, Indien, vorgestellt wurden. In der Wirksamkeitsstudie CAPiTA konnte durch die Immunisierung mit dem 13-valen-

ten Konjugatimpfstoff eine signifikante Reduktion von Impfstoff-Serotyp bedingter CAP sowie nichtbakteriämischer/nichtinvasiver Impfstoff-Serotyp bedingter CAP erreicht werden. CAPiTA ist die bislang größte Impfstoffwirksamkeitsstudie bei Erwachsenen und schloss circa 85 000 Teilnehmer ab 65 Jahren ein.

Ergebnisse der CAPiTA-Studie bestätigen Wirksamkeit des Konjugatimpfstoffes

Die doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte CAPiTA-Studie erreichte sowohl ihren primären Endpunkt (Prävention einer Impfstoff-Serotyp bedingten CAP) als auch die beiden sekun-

dären Endpunkte (Prävention einer nichtbakteriämischen/nichtinvasiven Impfstoff-Serotyp bedingten CAP bzw. Prävention einer Impfstoff-Serotyp bedingten invasiven Pneumokokken-Erkrankung [IPD]). Die Studienergebnisse zeigen die signifikante Reduktion eines ersten Auftretens einer Impfstoff-Serotyp bedingten CAP um 45,56% bei den mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff geimpften Studienteilnehmern im Vergleich zur Placebogruppe (p=0,0006). In der Impfstoffgruppe gab es 45% weniger nichtbakteriämische/nichtinvasive Impfstoff-Serotyp bedingte CAP (p=0,0067) und 75% weniger erste Episoden einer Impfstoff-Serotyp bedingten IPD (p=0,0005) als bei

den Studienteilnehmern, die Placebo erhalten hatten. Die Sicherheit und Verträglichkeit des Konjugatimpfstoffes, die in der CAPiTA-Studie beobachtet wurde, entspricht den Daten aus vorherigen Studien mit Erwachsenen.

Weitere Auswertungen zeigen noch bis zu 4 Jahre nach der Impfung mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff die Reduktion einer Impfstoff-Serotyp bedingten CAP, einer nichtbakteriämischen/nichtinvasiven Impfstoff-Serotyp bedingten CAP beziehungsweise einer Impfstoff-Serotyp bedingten IPD im Impfstoffstudienarm.

Die Ergebnisse der CAPiTA-Studie werden auch eine entschei-

dende Rolle bei Überlegungen zu möglichen neuen oder überarbeiteten Empfehlungen zur Erwachsenenimpfung mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff spielen. „Der Altersdurchschnitt der Bevölkerung nimmt weiter zu, was voraussichtlich auch zu mehr Krankenhauseinweisungen durch Pneumokokken-Pneumonien führen wird“, sagt Professor Dr. med. Christof von Eiff, Leiter der Medizin bei Pfizer Vaccines in Deutschland. „Die Ergebnisse der CAPiTA-Studie sind vor allem für ältere Personen von Bedeutung, da bei ihnen das Immunsystem altersbedingt nachlässt und sie anfälliger für Infektionen sind.“

¹ CAPiTA = Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults

Forum der Industrie

Beim Gallengangskarzinom gibt es erheblichen Fortschrittsbedarf

Die Patientenzahlen steigen kontinuierlich an, doch die Prognose ist beim Gallengangskarzinom (CCA) nach wie vor schlecht. Wird der Tumor nicht sehr früh erkannt, was nur bei wenigen Patienten der Fall ist, so ist eine komplette Resektion und damit ein kurativer Ansatz nicht mehr möglich. Hoffnungen setzen die Mediziner nun auf die Entwicklung zielgerichteter Wirkstoffe, die das Tumorstadium forcierende Signalketten durchbrechen. Ein zweiter Ansatz ist die optimierte Therapie von Erkrankungen, wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), die das Risiko für ein cholangiozelluläres Karzinom (CCA) steigern. Um rund 400% ist die Häufigkeit des CCA in den vergangenen 10 Jahren in Deutschland gestiegen. „Den Grund für diese Entwicklung kennen wir noch nicht“, berichtete Prof. Dr. Nisar P. Malek, Universitätsklinikum Tübingen, bei einem Workshop der Falk Foundation e.V. im Vorfeld des Jahrestreffens der German Association of the Study of the Liver (GASL).

Trotz der stetig steigenden Inzidenz ist das CCA ein seltener Tumor, wengleich es sich um die zweithäufigste Krebserkrankung im hepatobiliären System handelt. Je nach Tumorlokalisation kann ein intrahepatisches, ein perihiläres oder ein distales CCA vorliegen. Der Tumor kann sich dabei entsprechend seiner Lokalisation aus unterschiedlichen Zelllinien entwickeln (Tab. 1).

PSC – Risikofaktor für ein Cholangiokarzinom

Es gibt verschiedene Risikofaktoren für ein CCA, wobei in der westlichen Welt vor allem die PSC von Bedeutung ist, berichtete Prof. Dr. Ulrich Beuers, Universitätsklinikum Amsterdam. Seinen Aussagen zufolge liegt das Risiko, ein CCA zu entwickeln, bei PSC-Patienten bei 0,5–1,5% pro Jahr, die Lebenszeitprävalenz beträgt rund 10%. Weitere Risikofaktoren sind das Vorliegen von Gallensteinen sowie Leberegelkrankungen, die jedoch hierzulande eine untergeordnete Bedeutung haben. Lange

Tab. 1 Lokalisation des Cholangiokarzinoms (CCA) im hepatobiliären System.

Lokalisation	Häufigkeit
intrahepatisches CCA	8%
perihiläres CCA	50%
distales CCA	42%

wurde zudem angenommen, dass die Entwicklung des CCA stets mit einer Cholestase assoziiert ist. Diese ist aber keinesfalls eine „conditio sine qua non“, so Beuers. Vielmehr kann sich der Tumor offenbar auch ohne Cholestase entwickeln, wengleich diese ebenso wie andere Lebererkrankungen bis hin zur Leberzirrhose zu den prädisponierenden Faktoren gehört. Erheblichen Bedarf für Fortschritte gibt es sowohl bei der Diagnostik als auch der Therapie des CCA. Denn der Tumor wird in aller Regel erst vergleichsweise spät erkannt. Ist jedoch eine vollständige Resektion nicht mehr möglich, so ist die Prognose der Patienten schlecht. „Die Mortalität ist hoch“, so Malek.

Hoffnung auf Entwicklung einer „Targeted Therapy“

Die Standardtherapie besteht in der Behandlung mit Gemcitabin und Cisplatin. Moderne zielgerichtete Medikamente, die in der Lage sind, gezielt die das Tumorstadium vorantreibenden Signalkaskaden zu durchbrechen, gibt es bislang beim CCA nicht. Hoffnungen auf Fortschritte bei der Therapie gründen sich deshalb unter anderem auf ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen. Das soll die Möglichkeit eröffnen, die beteiligten Signalwege besser zu charakterisieren und durch innovative Medikamente durchbrechen zu können – nach dem Prinzip der „Targeted Therapy“, das sich bei anderen Tumoren bereits als erfolgreich erwiesen hat.

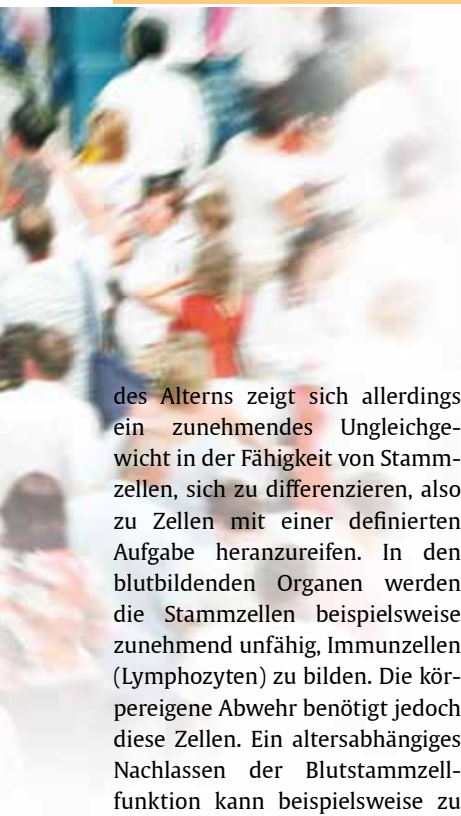
„Wir kennen bereits verschiedene an der CCA-Entwicklung beteiligte Signalwege“, erläuterte PD Dr. Ruben R. Plentz, Universitätsklinikum Tübingen. Als Beispiel nannte er:

- den Hedgehog-Signalweg,
- die Polo-like-Kinase-2,
- die Signalkaskade Notch,
- die Histone-Deacetylase-6,
- den L-Typ-Aminosäure-Transporter-1 und
- Capsaicin.

Die Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen nährt Hoffnungen, gezielt in das Krankheitsgeschehen eingreifen, das Tumorstadium hemmen und so die Prognose der Patienten bessern zu können.

Kann die PSC-Therapie dem Gallengangskarzinom vorbeugen?

Unabhängig von Fortschritten bei der Therapie richtet sich ein zweiter Ansatz darauf, durch die Beeinflussung der Risikofaktoren der Tumorentstehung vorzubeugen. Dies gilt insbesondere für die PSC, wengleich auch bei dieser Erkrankung therapeutische Fortschritte dringend geboten sind, wie Prof. Dr. Michael Trauner, Medizinische Universität Wien, darlegte. Denn während die Be-



Quelle: Fotolia, adisa

des Alterns zeigt sich allerdings ein zunehmendes Ungleichgewicht in der Fähigkeit von Stammzellen, sich zu differenzieren, also zu Zellen mit einer definierten Aufgabe heranzureifen. In den blutbildenden Organen werden die Stammzellen beispielsweise zunehmend unfähig, Immunzellen (Lymphozyten) zu bilden. Die körpereigene Abwehr benötigt jedoch diese Zellen. Ein altersabhängiges Nachlassen der Blutstammzellfunktion kann beispielsweise zu

einer erhöhten Infektanfälligkeit beitragen. Zudem hat das Immunsystem die Aufgabe, alte und geschädigte Zellen aus dem Körper zu entfernen. Lässt diese Fähigkeit nach, beschleunigt sich der Alternsprozess. Auch Krebs kann hierdurch vermehrt entstehen.

Alternde Stammzelle als Ursprung der Krebsentstehung

Die alternde Stammzelle kann aber auch selbst der Ursprung der Krebsentstehung sein. Bösartige Tumoren entstehen in der Regel aus Zellen, in denen sich mehrere genetische Veränderungen (Mutationen) anhäufen. Dies führt letzt-

endlich dazu, dass sich die Zellen unkontrolliert teilen und andere Organsysteme zerstören. Stammzellen haben ein besonders hohes Risiko, Mutationen anzusammeln. Denn Stammzellen sind die langlebigen Zellen in zellteilungsaktiven Organen. Neue Untersuchungen zeigen, dass alternde Stammzellen dieselben Mutationen anhäufen, die auch in bösartigen Tumoren auftreten. Die klonale Selektion von mutierten Stammzellen erscheint somit als kritische Vorstufe der Tumorentstehung in alten Geweben. In Zukunft könnte es möglich werden, gefährliche Mutationen in Stammzellen zu er-

kennen, bevor Krebs entsteht. Mit gezielten Therapien ließen sich geschädigte Stammzellen entfernen. Solche Ansätze könnten die Krebstherapie revolutionieren.

Wichtiges Ziel: Verständnis über das Altern von Stammzellen

Zusammengefasst deuten die wissenschaftlichen Erkenntnisse zunehmend darauf hin, dass die altersabhängigen Veränderungen von adulten Stammzellen zum Funktionsverlust von Geweben und Organen sowie zur Krebsentstehung entscheidend beitragen. Die molekularen Mechanismen des Alterns

von Stammzellen zu verstehen, ist daher eines der wichtigsten Ziele. Dieses Wissen wird eine Grundlage bieten, um medizinische Therapien zur Verbesserung der Gesundheit und zur Reduktion des Krebsrisikos im Alter zu entwickeln.

Prof. Dr. K. Lenhard Rudolph,
Leibniz Institut für Altersforschung –
Fritz-Lipmann Institut e. V. (FLI), Jena

Dienstag, 29. April 2014

Plenarsitzung

11:45–12:15 Uhr, Halle 1
(11:45–12:15 Uhr: Lösungen der
Altersforschung für den demografischen Wandel)

Literatur

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Disease. CDC Pink Book 2011; 16: 233–248
- Weltgesundheitsorganisation (WHO). 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO Position Paper. Wkly Epidemiol Rec 2008; 83: 373–384
- Weltgesundheitsorganisation (WHO). Immunization, Vaccines and Biologicals. Pneumococcal Vaccines. April 2003. Wkly Epidemiol Rec 2003; 78: 97–120
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Fachinformation Prevenar 13®; Stand: November 2013

Quelle: nach Informationen der
Pfizer Pharma GmbH, Berlin

handlung mit Ursodesoxycholsäure (UDC, z.B. Ursofalk®) bei der primär biliären Zirrhose (PBC) Standard ist und die Prognose der Patienten nachhaltig bessert, ist der Stellenwert der Gallensäure bei der PSC umstritten.

Aber auch in diesem Bereich kündigen sich Neuerungen an, denn es ist nach Trauner ein Derivat der UDC, die nor-Ursodesoxycholsäure, in Entwicklung. Nor-UDC wurde bereits umfassend in Tiermodellen erprobt, und es ist eine erste große klinische Studie in Vorbereitung. Die experimentellen Befunde deuten auf im Vergleich zur ursprünglichen UDC deutlich stärkere antiproliferative, antifibrotische und antiinflammatorische Eigenschaften der nor-UDC hin, was verbesserte Therapieeffekte erwarten lässt. Das könnte mit dazu beitragen, die hohe und weiter steigende Inzidenz des CCA einzudämmen.

Quelle: nach dem Falk Workshop
„Pathophysiology and Treatment of
Cholangiocarcinoma“, 23.–24. Januar
2014 in Tübingen, unterstützt von der
Falk Foundation e. V., Freiburg

Virushepatitiden A–E

Was ist neu für die Praxis?



H. Wedemeyer

Die Therapie viraler Hepatitiden hat sich in den letzten 15 Jahren kontinuierlich verändert und erfährt aktuell mit der Einführung interferonfreier Therapien für die Hepatitis C eine erneute Revolution. Prof. Heiner Wedemeyer, Hannover, fasst hier die wesentlichen Entwicklungen der letzten Jahre zusammen.

Quelle: Fotolia; 4designersart

Hepatitis-A-Ausbrüche kommen auch in Deutschland immer wieder vor; selten tritt dabei ein Leberversagen auf.

Hepatitis A: spezifische antivirale Therapie existiert nicht

Eine spezifische antivirale Therapie bei Hepatitis A existiert nicht. Die Impfung gegen das Hepatitis-A-Virus (HAV) ist praktisch immer erfolgreich und wird für alle Patienten mit chronischen Lebererkrankungen empfohlen. Ausreichende Impftiter scheinen für mindestens 20–30 Jahre zu bestehen, sodass keine Auffrischungsimpfungen notwendig sind. Im Grundlagenbereich gab es im letzten Jahr zum HAV eine bahnbrechende Publikation, die zeigte, dass das „nackte“ HAV Wirtsmembranen aus Exosomen zur eigenen Hülle macht und damit in bestimmten Situationen Antikörpererkennung umgehen kann [1].

Hepatitis B: gut etablierte Leitlinien zur Behandlung liegen vor

In den letzten Jahren wurden gut etablierte Leitlinien zur Behandlung der Hepatitis B publiziert, die auch weiterhin Gültigkeit besitzen (DGVS: [2]; EASL: [3]). Grundsätzlich werden 2 verschiedene Behandlungskonzepte unterschieden: Zum einen kann durch potente Polymeraseinhibitoren des Hepatitis-B-Virus (HBV) eine effektive Hemmung der Virusreplikation erreicht werden, wobei die Resistenzentwicklung mit den hochpotenten Substanzen Entecavir und Tenofovir praktisch nicht mehr problematisch ist. Allerdings benötigen die meisten Patienten aktuell eine lebenslange Therapie; eine Beendigung der Nucleos(t)idanalogue Therapie ist derzeit nur in Ausnahmefällen möglich.

Zeitlich limitierte Therapie ist bei Hepatitis B möglich

Im letzten Jahr wurde in mehreren Studien gezeigt, dass eine erfolgreiche Langzeittherapie der Hepatitis B mit der Rückbildung von frühen Leberzirrhosen und einer Reduktion der Bildung von hepatozellulären Karzinomen assoziiert ist. Weiterhin kann eine Therapie mit pegyliertem Interferon-alpha (pegIFN-alpha) erwogen werden. Damit ist eine zeitlich limitierte Therapie möglich. Zudem ist bei

einigen Patienten nicht nur eine HBV-DNA-Reduktion, sondern sogar ein Verlust des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg) ein realistischer klinischer Endpunkt, was einer serologischen Ausheilung entspricht. Zukünftige Herausforderungen betreffen die Entwicklung einer personalisierten Therapie der chronischen Hepatitis B durch die Kombination beider Therapiekonzepte. Als eine vielversprechende Methode zur Individualisierung der Behandlungsdauer wird die quantitative HBsAg-Messung diskutiert.

Hepatitis C: Entwicklung neuer direkt antiviraler Medikamente

Mit der Entwicklung zahlreicher neuer direkt antiviraler Medikamente ist eine neue Epoche in der Therapie der chronischen Hepatitis C angebrochen. Vor weniger als 3 Jahren hatte die Einführung der Tripletherapie von pegIFN-alpha, Ribavirin und einem Proteaseinhibitor bereits eine erste Verbesserung der Heilungschancen hervorgebracht, die allerdings mit einer zum Teil ausgeprägten Toxizität verbunden war. Im Januar 2014 wurde nun ein hochpotenter nukleotidischer Polymeraseinhibitor (Sofosbuvir) gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zugelassen, der in Kombination mit Ribavirin erstmals eine interferonfreie Therapie zumindest für die HCV-Genotypen 2 und 3 sowie im Falle einer Interferon-Kontraindikation auch für die anderen Genotypen ermöglicht.

Hepatitis-C-Therapie erfährt dramatischen Umbruch

Im Laufe des Jahres 2014 werden voraussichtlich weitere direkt antivirale Substanzen zugelassen (der Proteaseinhibitor Simeprevir und der NS5A-Inhibitor Daclatasvir), wodurch die therapeutischen Möglichkeiten weiter verbessert werden. Anfang 2015 werden anschließend 2 neue Kombinationstherapien erwartet, die eine Ausheilung der HCV-Infektion bei fast jedem Patienten innerhalb von 3 bis maximal 6 Monaten Therapie ohne Interferone ermöglichen werden (mehrere aktuelle Arbeiten im NEJM; [4]). Die Hepatitis-C-Therapie erfährt somit einen dramatischen Umbruch. Es lohnt sich nun besonders, Personen mit einer HCV-Infektion durch Screeningprogramme zu identifizieren, damit die langfristige HCV assoziierte Morbidität und Mortalität verhindert werden kann.

Hepatitis D: schwerste Form der chronischen Virushepatitis

Die chronische Hepatitis D gilt als die schwerste Form der chronischen Virushepatitis, da im Verlauf ein besonders hohes Risiko für eine Leberzirrhose und Leberzellkarzinome besteht. Die Hepatitis D kann nur als Koinfektion bei Hepatitis B auftreten. Die einzige wirksame Therapieoption ist pegIFN-

alpha. Eine große Studie des Kompetenznetzes Hepatitis hat hier aktuell gezeigt, dass etwa ein Drittel der Patienten von einer Therapie von bis zu 2 Jahren profitieren.

Hepatitis E: Infektionen vermutlich häufiger als angenommen

Infektionen mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) sind in Deutschland wahrscheinlich sehr viel häufiger als bisher angenommen, da zoonotische Übertragungen zum Beispiel durch den Verzehr von nicht ausreichend erhitztem Schweinefleisch möglich sind. Während bei immunkompetenten Personen eine HEV-Infektion in der Regel zur klinisch unauffälligen Serokonversion oder zu einer akuten, selbstlimitierenden Hepatitis führt, wurden in den letzten Jahren zahlreiche Fälle einer chronischen HEV-Infektion, assoziiert mit progressiver Lebererkrankung, bei verschiedenen Kohorten von immunsupprimierten Personen wie zum Beispiel Personen mit Organtransplantation beschrieben. Eine Ribavirin-Monotherapie ist effektiv und sollte über 3–5 Monate durchgeführt werden [5]. Vor 2 Jahren wurde in China ein Impfstoff gegen Hepatitis E zugelassen, der allerdings in Europa bisher nicht verfügbar ist. HEV-Infektionen wurden ganz aktuell auch mit neurologischen Symptomen und dem Auftreten von Guillain-Barré-Syndromen in Zusammenhang gebracht [6].

Der Autor dankt Dr. Svenja Hardtke für editorische Unterstützung.

Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Literatur

- Feng Z, Hensley L, McKnight KL et al. A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. *Nature* 2013; 496: 367–371
- Cornberg M, Protzer U, Petersen J et al. AWMF. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline]. *Z Gastroenterol*; 49: 871–930
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167–185
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*; 370: 211–221
- Pischke S, Hardtke S, Bode U et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013; 33: 722–726
- van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD et al. Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014; 82: 491–497

Dienstag, 29. April 2014

Highlights Gastroenterologie und Hepatologie – Was ist neu für die Praxis?
10:00–11:30 Uhr, Halle 1
(10:00–10:30 Uhr: Virushepatitiden von A–E)

Akutes Leberversagen

Von der Erstdiagnose bis zur Transplantation



A. Canbay

In der klinischen Praxis ist das akute Leberversagen (ALV) trotz intensivmedizinischer Versorgung eine große Herausforderung.

Sobald die Ursache für das Leberversagen klar ist, können unter Umständen spezifische Therapien eingeleitet werden. Daher ist eine rasche Abklärung der Ätiologie essenziell. Parallel hierzu muss eine Abwägung für oder gegen eine mögliche Lebertransplantation erfolgen. Verschiedene Prognose-Scores können diese Entscheidung unterstützen, konstatiert Prof. Ali Canbay, Duisburg/Essen.

Tritt ein plötzlicher Leberfunktionsverlust auf, ohne dass eine chronische Grunderkrankung der

Leber vorliegt, spricht man von ALV. Erkennbar ist ein Leberversagen durch meist sehr deutlich erhöhte Werte der Serumtransaminasen, vor allem jedoch durch eine Koagulopathie (INR > 1,5), die in aktuellen Definitionen sowohl der amerikanischen als auch der deutschen „Acute Liver Failure Study Group“ im Vordergrund steht. In älteren Definitionen wurde die hepatische Enzephalopathie miteinbezogen. Diese tritt jedoch nicht immer auf und ist nur selten ein eindeutiges Zeichen für die Schwere des Verlaufs.

Etwa 155 ALV-Fälle pro Jahr in Deutschland

Aktuelle Zahlen der „Acute Liver Failure Study Group Germany“ (ALFSGG) belaufen sich auf etwa 155 Fälle pro Jahr in Deutschland [1]. Wahrscheinlich ist die Dunkelziffer jedoch viel höher, da nicht alle Patienten frühzeitig in ein Transplantationszentrum überwiesen werden. Mechanistisch beruht das ALV auf einem rapiden, weitreichenden Zelltod der Hepa-

Krebsforschung und Onkologie auf

Verständnis der molekularen Mechanismen



O. D. Wiestler

Kaum ein Gebiet der biomedizinischen Forschung hat in jüngerer Zeit so markante Fortschritte zu verzeichnen wie die Krebsforschung und die Krebsmedizin. Aufbauend auf rasanten Fortschritten der zellulären und molekularen Biologie, der Genomforschung, der Systembiologie oder der Immunologie ist es gelungen, für die Mehrzahl der menschlichen Tumorerkrankungen ein relativ weitreichendes Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen zu erreichen. Die Aufklärung wichtiger Pathogenesewege hat auch dazu geführt, dass

in zunehmendem Maße zielgerichtete und hochspezifisch wirksame Therapeutika für Tumorerkrankungen entwickelt werden können. Diese pathogenetisch relevanten, spezifisch angreifenden Behandlungen stellen ein neues Paradigma in der Therapie von Krebserkrankungen dar, berichtet Prof. Otmar D. Wiestler, Heidelberg.

Durch die spektakulären Fortschritte der Hochdurchsatzgenomsequenzierung und der Bioinformatik ist es möglich geworden, eine komplette Analyse gesamter Genome und Exome in Geweben einzelner Patienten durchzuführen. Im Rahmen des International Cancer Genome Consortiums (ICGC) ist ein weltweites Netzwerk damit beschäftigt, bei 25000 Patienten mit den 50 gängigsten Tumorentitäten solche Ganzgenomsequenzierungen durchzuführen. Diese Arbeiten haben sich zum einen als Fundgrube zum Nachweis komplexer Muster genetischer und epigenetischer Veränderungen erwiesen. Zum anderen zeigen sie in sehr eindrücklicher Weise, dass es zwischen Patienten

mit identischen histopathologischen Tumorentitäten erhebliche individuelle Abweichungen im molekularen Läsionsprofil gibt.

Wirkliche individualisierte Krebsmedizin zeichnet sich ab

Diese Unterschiede sind offensichtlich auch für die große Variabilität in den klinischen Verläufen und im Ansprechen auf verfügbare Therapieprotokolle verantwortlich. Mit den neuesten Gerätegenerationen und den hocheffizienten Ansätzen der Bioinformatik können Gesamtgenomanalysen an menschlichen Tumorproben mit einem bioinformatischen Profilmuster mittlerweile in 2–3 Wochen durchgeführt werden. Damit lassen sich diese Untersuchungen in zunehmendem Maße für eine molekulare Stratifizierung von Patienten einsetzen. Aufbauend auf der damit gewonnenen umfassenden Information und

¹ INFORM = Individualized therapy For Relapsed Malignancies in childhood

tozyten, wodurch die Funktion des Organs stark vermindert wird. Kann die Regeneration der verbliebenen Leberzellen diesen Verlust ausgleichen, ist das ALV grundsätzlich reversibel. Ist die zerstörte Lebermasse jedoch zu groß, oder kann die Schädigung des Gewebes nicht aufgehalten werden, bleibt die Lebertransplantation als letzte und oft einzige Therapieoption.

Vergiftungen und virale Ursachen können meist konservativ behandelt werden

Vielfältige Ursachen können das ALV auslösen. Während in den frühen 1980er Jahren die akute Hepatitis-B-Infektion als wichtigster Auslöser galt, vollzieht sich weltweit ein allmählicher Wandel in den Ätiologien. In Nordeuropa und den USA wird aktuell die akute Intoxikation mit Paracetamol als häufigste Ursache angegeben. Generell ist eine Medikamententoxizität in Industrienationen häufiger anzutreffen. In Südeuropa sowie in Afrika und Asien dagegen spielen die akuten Virushe-

Quelle: Fotolia; S. Kaulitzki

Tab. 1 Spezifische Therapie des akuten Leberversagens.

Ursache	Therapie	Dosis
Paracetamol	N-Azetilzystein	600 mg/kg/Tag Gesamtdosis
Knollenblätterpilz	Silibinin	250 mg/kg/Tag 20–50 mg/kg/Tag
Hepatitis B	Entecavir Tenofovir	0,5–1,0 mg/Tag 245 mg/Tag
HELLP/AFLP	Entbindung/Seccio	
Autoimmunhepatitis	Prednison	1–2 mg/kg/Tag
Budd-Chiari	TIPSS/chirurgischer Shunt	

(HELLP = „hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count“; AFLP = „acute fatty liver of pregnancy“; TIPSS = transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt)

patitiden, vor allem das Hepatitis-B-Virus (HBV), weiterhin die dominierende Rolle.

Spezifische Therapien können eine Transplantation abwenden

Für einige Ursachen sind spezifische Therapien verfügbar, die bei Erfolg eine Transplantation abwenden können. Hierzu zählen medikamenteninduziertes ALV, insbesondere Paracetamol, andere Vergiftungen (z. B. Knollenblätterpilz), die fulminante Hepatitis B, das HELPP-Syndrom (HELLP: „hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count“), die autoimmune Hepatitis und in gewisser Weise das Budd-Chiari-Syndrom. Neuere antivirale Therapien mit hoher Potenz und Resistenzbarriere sind vor allem bei akuter HBV-

Infektion sehr effektiv. In Tabelle 1 sind spezifische Therapien bei ALV nach Ursachen angegeben.

Wann transplantieren? Welcher Patient braucht eine Transplantleber?

Neben der Identifikation der ALV-Ursache steht die zweite kritische Entscheidung des Kliniklers: Kann oder muss eine Lebertransplantation erfolgen, um das ALV erfolgreich zu behandeln? Hierbei sollte jede Möglichkeit ohne Transplantation genutzt werden, da ein gewisses Operationsrisiko besteht. Darüber hinaus haben Folgekomplikationen durch eine lebenslange Immunsuppression oder postoperative Gallengangskomplikationen eine hohe Morbidität und eine erhöhte Mortalität zur Folge. Zudem stehen bereits jetzt

zu wenige Organe für Lebertransplantationen zur Verfügung und viele Organe sind marginal. Durch die zunehmende Verbreitung von Übergewicht und Komorbiditäten (nichtalkoholische Fettlebererkrankung) wird die Qualität der Organe vermutlich in den nächsten Jahren abnehmen.

Patienten sollten möglichst früh im Verlauf identifiziert werden

Daher sollten solche Patienten möglichst früh im Verlauf identifiziert werden, die ohne eine Transplantation nicht überleben würden. Diesen muss ebenso schnell ein Organ zugewiesen werden, da sich das ALV meist rapide verschlechtert, wenn keine konservative Therapie möglich ist. Diverse Scoring-Systeme stehen als Entscheidungshilfe zur Verfügung, wobei in Deutschland der MELD-Score (MELD: Model for End-stage Liver Disease) maßgeblich ist. Doch auch dieser kann nur schlecht prognostizieren, welche Patienten ohne Transplantation

überleben würden. Hier sind neue Ansätze mit gezieltem Einsatz alternativer Marker gefragt [2].

Prof. Dr. Ali Canbay, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

Literatur

- 1 Hadem J, Tacke F, Bruns T et al. Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 664–669
- 2 Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P et al. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. J Hepatol 2010; 53: 639–647

Samstag, 26. April 2014

Vorgehen bei gastroenterologischen Patienten auf der Intensivstation
08:00–09:30 Uhr, Halle 1
(09:06–09:30 Uhr: Von der Erst-diagnose des akuten Leberversagens bis zur Transplantation)

dem Weg zur individualisierten Krebsmedizin

ermöglicht zielgerichtete Entwicklung von Therapeutika

der kontinuierlich ansteigenden Zahl maßgeschneiderter Therapien zeichnet sich eine wirkliche individualisierte Krebsmedizin ab. Am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg werden diese Analysen bereits im großen Stil durchgeführt. Wir planen bis zum Ende des Jahres 2015 jedem Patienten eine Sequenzierung des Gesamtgenoms als Stratifizierungsbasis anzubieten.

Krebsimmuntherapie erfährt derzeit eine bemerkenswerte Renaissance

Interessante Perspektiven eröffnen diese Ansätze auch für das Gebiet der Krebsimmuntherapie, das derzeit eine bemerkenswerte Renaissance erfährt. Komplettenomse-

quenzen können dazu herangezogen werden, individuelle Tumorantigene beim einzelnen Patienten zu identifizieren und zur Herstellung von Peptidvakzinen zu nutzen. Kombiniert mit hochwirksamen immunregulatorischen Antikörpern wie Anti-CTLA-4 oder Anti-PD-1 zeichnen sich völlig neue Möglichkeiten einer maßgeschneiderten immunologischen Behandlung ab.

Worin liegt das größte Zukunftspotenzial?

Im Hinblick auf die hohe Adaptionsfähigkeit von Tumorzellen und ihre erhebliche Neigung zur Ausprägung von Therapieresistenz liegt das größte Zukunftspotenzial allerdings in der für den Patienten

individuell zusammengestellten intelligenten Kombination herkömmlicher und neuer Therapieverfahren. Eine effiziente Realisierung dieses Ansatzes hat das Potenzial, hochmaligne und erst in einem späten Tumorstadium diagnostizierte Krebserkrankungen über längere Phasen effizient zu kontrollieren und in ein chronisches, gut beherrschbares Stadium der Erkrankung zu überführen. Hierin liegt die größte Herausforderung für unser Gebiet in der kommenden Phase. Dies betrifft unter anderem Bronchialkarzinome, Pankreaskarzinome, maligne Gliome und zahlreiche fortgeschrittene metastasierte Tumorerkrankungen. Im Verbund des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebs-



DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

50 Jahre – Forschen für ein Leben ohne Krebs

forschung (DKTK), einer langfristigen Partnerschaft des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) mit 7 ausgewählten universitätsmedizinischen Partnerstandorten, wird ein solcher Ansatz bereits bundesweit bei Kindern mit Tumorzidiven erprobt (INFORM-Studie).

Individualisierte Prävention als weitere Herausforderung

Als Ziel einer individualisierten Krebsmedizin steht momentan die maßgeschneiderte Tumorbehandlung ganz im Vordergrund. Neue molekulare Erkenntnisse eröffnen jedoch auch faszinierende Zu-

kunftsansichten für eine individuelle Risikoerfassung und eine individualisierte Früherkennung von Tumorerkrankungen. Auch dieses wichtige Ziel muss von unserem Gebiet intensiv erforscht und in der Praxis umgesetzt werden.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Otmar D. Wiestler, Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg

Montag, 28. April 2014

Plenarsitzung
11:45–12:15 Uhr, Halle 1
(11:45–12:15 Uhr: Krebsforschung und Onkologie auf dem Weg zur individualisierten Krebsmedizin)

Die Wahrheit über Adipositas

Wie erfolgreich sind Gewichtsreduktionsprogramme?



Wohl kein anderes medizinisches Thema ist in den Medien mehr präsent als Übergewicht/Adipositas. Diäten sind immer angesagt – egal ob zum Jahresbeginn, wenn die guten Vorsätze noch greifen, im Frühling mit Beginn der Fastenzeit oder im Sommer, wenn der Urlaub bevorsteht und eine Bikinifigur gefragt ist. Die Nachfrage nach, aber auch das Angebot an Gewichtsreduktionsprogrammen ist aufgrund der hohen Adipositasprävalenz riesig. Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) zeigte, dass 67% der Männer und 53% der Frauen übergewichtig und 23% der Männer sowie 24% der Frauen adipös sind [1], berichtet Dr. Christina Holzapfel, München.

C. Holzapfel
Quelle Portraitfoto:
Stobrawe, Klinikum
r. d. Isar, München

Das vielfältige und große Angebot an Gewichtsreduktionsprogrammen lässt kaum verwundern, dass es sowohl für Ärzte als auch für Patienten schwierig ist, ein geeignetes Programm auszuwählen. Gerade Maßnahmen ohne wissenschaftliche Evidenz werden gerne

bevorzugt, da diese meist eine hohe Gewichtsreduktion in kurzer Zeit versprechen. Evidenzbasierte Programme gibt es vergleichsweise wenig in Deutschland. Ein gutes Gewichtsreduktionsprogramm basiert auf einem multidisziplinären Ansatz und zielt auf eine nachhaltige Lebensstiländerung ab. Generell stehen jedoch die persönlichen Bedürfnisse der Betroffenen im Vordergrund, da deren Berücksich-

tigung die praktische Umsetzung erleichtert und die Therapietreue fördert.

Grundsätzlich gibt es 4 Ansätze zur Therapie von Übergewicht / Adipositas

Die Auswahl einer Methode zur Gewichtsreduktion hängt in erster Linie vom Ausgangsgewicht, von der Anamnese und von den Vorlieben sowie Möglichkeiten der Betroffenen ab. Grundsätzlich gibt es 4 Ansätze zur Therapie der Adipositas:

1. konservative Maßnahmen (Lebensstiländerung und Verhaltensmodifikation),
2. Formuladiät/Mahlzeitenersatzstrategie,
3. Medikamente und
4. bariatrische Chirurgie.

Während die konservativen Maßnahmen meist über Gewichtsreduktionsprogramme vermittelt werden und die Basis jeder Adipo-

sitastherapie sind, können Formuladiäten für begrenzte Perioden ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 kg/m² eingesetzt werden. Im Rahmen einer medikamentösen Therapie kann in Deutschland derzeit nur Orlistat – ein Lipasehemmer – eingesetzt werden, weshalb diese Möglichkeit eine eher untergeordnete Rolle spielt. Ein bariatrischer Eingriff kommt für Personen mit einem BMI ab 40 oder ab 35 kg/m² mit Folgeerkrankungen infrage.

Wie erfolgreich sind konservative Therapiemaßnahmen?

Wie erfolgreich konservative Therapiemaßnahmen sind, lässt sich aufgrund der unzureichenden Definition von Erfolg nicht eindeutig beantworten und hängt stark von individuellen Therapiezielen ab. Wissenschaftlich fundierte und evaluierte Gewichtsreduk-

tionsprogramme (z.B. Weight Watchers, M.O.B.I.L.I.S., „Ich nehme ab“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährung), die sich durch einen multidisziplinären Ansatz auszeichnen und auch von der Deutschen Adipositas-Gesellschaft in der Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas empfohlen werden, führen meist zu einer moderaten Gewichtsreduktion von etwa 5 kg nach einem Jahr, wobei die Gewichtsreduktion zwischen den Individuen stark variiert. Eine moderate Gewichtsreduktion ist jedoch bereits mit positiven Effekten auf den Stoffwechsel verbunden. In der Look-AHEAD¹-Studie konnte gezeigt werden, dass eine geringe Gewichtsabnahme den HbA_{1c}-Wert senkt [2]. Ebenso wird



Neue immunotherapeutische Ansätze bei HIV

Welche Faktoren können zu einer Kontrolle der HIV-1-Infektion beitragen?



Die HIV-1-Infektion ist eine chronisch verlaufende, virale Infektion. Nach Angaben des Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) sind weltweit derzeit etwa 35 Millionen Menschen mit humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und in 2012 traten 2,3 Millionen Neuinfektionen auf. Ungefähr 1,6 Millionen Menschen mit HIV-1 starben in 2012, zumeist im südlichen Afrika, wo in einigen Regionen mehr als ein Drittel der Bevölkerung mit HIV-1 infiziert ist. Insgesamt ist die Morbidität und die Mortalität aufgrund von HIV-1 in den letzten Jahren dank des erweiterten Zugangs zur antiretroviralen Therapie zurückgegangen. In Deutschland lebten Ende 2012 nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts 78 000 Menschen mit einer HIV-1-Infektion, berichtet Prof. Marcus Altfeld, Hamburg.

M. Altfeld

Bei der überwiegenden Mehrzahl der infizierten Patienten manifestiert sich die chronische Erkrank-

ung durch einen kontinuierlichen Verlust von CD4+-T-Zellen, der schließlich zu einer Immun-

defizienz führt. Durch eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie kann dieser Prozess gestoppt werden. Zudem nimmt die CD4+-T-Zellzahl unter Therapie wieder zu.

Genetische Faktoren können zur Kontrolle der HIV-1-Infektion beitragen

Ein geringer Anteil von Patienten (<1% der mit HIV-1 infizierten Menschen) kann jedoch die HIV-1-Replikation auch ohne Medikamente erfolgreich kontrollieren. Diese sogenannten „elite controllers“ haben Viruslasten im Plasma, die unterhalb der Nachweisgrenze für die meisten konventionellen Tests liegen (<50 Kopien HIV-1-RNA pro ml), und behalten stabile

CD4+-T-Zellzahlen. Die Identifikation der Faktoren, die zu dieser „Elite-Kontrolle“ der HIV-1-Infektion führen, ist derzeit das Ziel vieler Studien. Erste Ergebnisse haben gezeigt, dass genetische Faktoren und die Qualität der viruspezifischen Immunantwort zu einer Kontrolle der HIV-1-Infektion beitragen können.

Ziele für immunotherapeutische Ansätze

Genetische Studien in großen Kohorten von „elite controllers“ haben gezeigt, dass bestimmte HLA-Klasse-I-Allele (HLA: humanes Leukozytenantigen) signifikant mit einer Kontrolle der HIV-1-Infektion assoziiert sind [1]. Neben CD8+-T-Zellen können auch natürliche Killerzellen über aktivierende und inhibitorische Rezeptoren virale Bestandteile erkennen, die durch HLA-Klasse-I-Moleküle präsentiert werden und HIV-1 infizierte Zellen abtöten [2]. Diese beiden Arme des zellulären Immunsystems bieten sich daher als Ziele für immunotherapeutische Ansätze an. Zudem wurde kürzlich gezeigt, dass ebenfalls antivirale Antikörper in mit simianem/humanem Immundefizienz-Virus (SHIV) infizierten Affen die Viruslast dramatisch reduzieren können [3]. Diese Ansätze müssen nun in Studien mit HIV-1-Patienten getestet werden. Eine Induktion von HIV-1 spezifischen CD4+-T-Zellen durch therapeutische Impfungen kann zudem die zelluläre und die humorale Immunantwort gegen HIV-1 stärken [4], sodass derzeit einige Studien kombinierte Ansätze von immunotherapeutischen Interventi-

onen bei infizierten Patienten untersuchen.

Heilung der HIV-1-Infektion sehr selten, aber möglich

Darüber hinaus erfuhren immunotherapeutische Interventionen in der HIV-1-Infektion im Kontext neuerer kurativer Therapieansätze besondere Aufmerksamkeit. In 2 Fällen, dem sogenannten „Berlin-Patient“ und dem „Mississippi-Kind“, konnte das HI-Virus nach Knochenmarktransplantation beziehungsweise sehr frühem Therapiebeginn der HIV-1-Infektion nach Geburt wahrscheinlich eliminiert werden [5, 6]. Diese Einzelfälle haben gezeigt, dass eine Heilung der HIV-1-Infektion unter sehr seltenen und besonderen Umständen möglich sein kann. In experimentellen Versuchen mit humanisierten Mäusen konnte HIV-1 zudem aus infizierten Zellen mithilfe einer Tre-Rekombinase herausgeschnitten werden [7]. Therapieansätze, die nicht nur eine Kontrolle der chronisch persistierenden HIV-1-Infektion, sondern möglicherweise sogar eine langfristige Elimination des Virus und eine „Heilung“ der Infektion anstreben, erhielten durch diese und weitere innovative Studien neuen Aufwind.

Prof. Dr. Marcus Altfeld,
Abteilung Virus Immunologie,
Heinrich Pette Institut,
Leibniz Institute for Experimental
Virology, Hamburg



Quelle: istockphoto

der Blutdruck pro Kilogramm Gewichtsabnahme um etwa 1 mmHg gesenkt [3].

Energiedefizit ist für die Gewichtsabnahme ausschlaggebend

Obwohl die persönlichen Beratungsgespräche in der Adipositas-therapie eine zentrale Rolle einnehmen, sind auch telefon- und internetbasierte Gewichtsmanagementprogramme eine wirksame Alternative zu „Face-to-Face“-Interventionen. Häufig wird die Frage nach der Makro-nährstoffzusammensetzung einer Diät diskutiert. Studien der letzten

Jahre haben gezeigt, dass nicht die Kostform per se, sondern die Energiezufuhr beziehungsweise das Energiedefizit für eine Gewichtsabnahme ausschlaggebend ist [4].

Individuelle Bedürfnisse und Ziele müssen im Auge behalten werden

Auch wenn konservative Therapiemaßnahmen im Mittel nur eine moderate Gewichtsreduktion erzielen, können multidisziplinäre Gewichtsreduktionsprogramme

empfohlen werden, die die Komponenten Ernährung, Bewegung und Verhalten einschließen und auf eine nachhaltige Lebensstiländerung abzielen. Die individuellen Bedürfnisse und Ziele der Betroffenen müssen beim Gewichtsmanagement stets im Auge behalten werden.

Dr. Christina Holzapfel,
Kompetenznetz Adipositas,
Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität München

Literatur

- 1 Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). Bundesgesundheitsbl 2012; 55: 980–990
- 2 Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med 2010; 170: 1566–1575
- 3 Neter JE, Stam BE, Kok FJ et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003; 42: 878–884
- 4 Sacks FM, Bray GA, Carey VJ et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med 2009; 360: 859–873

Montag, 28. April 2014

Die Wahrheit über Adipositas
08:00–09:30 Uhr, Saal 12 B/C
(08:22–08:44 Uhr: Wie erfolgreich sind Gewichtsreduktionsprogramme?)



Quelle: Fotolia; fotoliaxrender

Literatur

- 1 International HIV Controllers Study, Pereyra F, Jia X, McLaren PJ et al. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. Science 2010; 330: 1551–1557
- 2 Alter G, Heckerman D, Schneidewind A et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. Nature 2011; 476: 96–100
- 3 Barouch DH1, Whitney JB, Moldt B et al. Therapeutic efficacy of potent neutralizing HIV-1-specific monoclonal antibodies in SHIV-infected rhesus monkeys. Nature 2013; 503: 224–228
- 4 Lichterfeld M1, Gandhi RT, Simmons RP et al. Induction of strong HIV-1-specific CD4+ T-cell responses using an HIV-1 gp120/NefTat vaccine adjuvanted with AS02A in antiretroviral-treated HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 59: 1–9
- 5 Persaud D1, Gay H, Ziemniak C et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. N Engl J Med 2013; 369: 1828–1835
- 6 Allers K1, Hütter G, Hofmann J et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. Blood 2011; 117: 2791–2799
- 7 Hauber I1, Hofmann-Sieber H, Chemnitz J et al. Highly significant antiviral activity of HIV-1 LTR-specific tre-recombinase in humanized mice. PLoS Pathog 2013; 9: e1003587

Sonntag, 27. April 2014

Highlights Infektiologie
14:00–15:30 Uhr, Saal 7
(14:00–14:18 Uhr: Neue immunotherapeutische Ansätze in der HIV-1-Infektion)

Tabakentwöhnung als wichtigste Präventionsmaßnahme

Wann nehmen wir sie endlich ernst?



T. Raupach

Tabakrauchen ist die führende vermeidbare Todesursache. Daher hat die Lancet Action Group die Bekämpfung der Tabakepidemie zur weltweit obersten Priorität erklärt [1]. In Deutschland spielt die Tabakkontrolle jedoch zumeist eine untergeordnete Rolle. Dadurch bleibt vielen Patienten eine entscheidende lebensrettende Intervention – die Unterstützung bei der Tabakentwöhnung – versagt. PD Tobias Raupach, Göttingen, berichtet hier, wer für eine adäquate Versorgung rauchender Patienten verantwortlich ist und was geschehen müsste, damit diese Akteure ihrer Verantwortung auch gerecht werden.

Die bislang größte Studie zu den Auswirkungen des Rauchens beziehungsweise eines Rauchstopps auf die Lebenserwartung ist die British Doctors Study [2]. Diese prospektive Untersuchung an knapp 35 000 Ärztinnen und Ärzten und einem Follow-up von 50 Jahren lieferte 2 wesentliche Erkenntnisse: Zum einen sterben

Raucher im Schnitt 10 Jahre früher als Nichtraucher. Zum anderen lässt sich jedoch die Lebenserwartung von Rauchern durch einen Rauchstopp deutlich steigern – selbst dann, wenn jemand das Rauchen erst mit 60 Jahren aufgibt. Die Million Women Study kam zu dem gleichen Ergebnis. Hier zeigte sich zudem, dass Frauen ihr Mortalitätsrisiko aufgrund einer rauchbedingten Erkrankung um bis zu 90% senken können, wenn sie vor dem 40. Lebensjahr mit dem Rauchen aufhören [3].

Diskussion über Sinnhaftigkeit eines Rauchstopps erübrigt sich

Angesichts dieser Daten erübrigt sich jegliche Diskussion über die Sinnhaftigkeit eines Rauchstopps für Patienten. Uneinigkeit besteht allerdings darüber, wer dafür ver-

antwortlich ist, dass rauchende Patienten bei der Entwöhnung adäquat unterstützt werden. Die Effektivität ärztlicher und pflegerischer Interventionen sowie unterschiedlicher pharmakologischer Ansätze ist gut belegt. Seitens der Politik müssen die Rahmenbedingungen dafür geschaffen werden, dass sich mehr Raucher von ihrer Sucht befreien und weniger junge Menschen von Tabakprodukten abhängig werden.

Keine Infrastruktur für effektive Versorgung rauchender Patienten

Mit der Ratifizierung der WHO Framework Convention on Tobacco Control hat sich Deutschland bereits im Dezember 2004 dazu verpflichtet, entsprechende Maßnahmen zu ergreifen. Allerdings lässt sich die bisherige Umsetzung bestenfalls als zaghaft bezeichnen. Insbesondere wurde immer noch keine Infrastruktur für eine effektive Versorgung rauchender Patienten geschaffen. Eine wesentliche Voraussetzung hierfür wäre eine fundierte Auseinandersetzung mit den theoretischen und praktischen Aspekten der Tabakentwöhnung im Medizinstudium. Einer Befragung von 20 000 deutschen Medizinstudenten zufolge findet diese Ausbildung so gut wie nicht statt [4].

Wird Forschung zur Tabakentwöhnung ausreichend wahrgenommen?

Offenbar ist allerdings nicht nur die medizinische Lehre defizitär. Auch die in Deutschland durchgeführte Forschung auf diesem Gebiet schöpft ihr Potenzial nicht komplett aus – oder sie wird nicht ausreichend wahrgenommen. Es fällt zumindest auf, dass der Präventionspreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) seit 2000 zwar für Arbeiten zur Adipositas, zum Diabetes, zur Hepatitis, zum Alport-Syndrom, zu PDGF-Rezeptoren (PDGF: „platelet-derived growth factor“) und zum Genlocus 3q22.3 vergeben wurde, jedoch nie für eine Arbeit zur Tabakentwöhnung.

Gemeinsame Verantwortung für leitliniengerechte Unterstützung

Alle zuvor genannten Akteure – Ärzte, medizinisches Assistenzpersonal, Politiker, Lehrende im Medizinstudium und Wissenschaftler – tragen demnach gemeinsam die Verantwortung dafür, dass Raucher bei der Tabakentwöhnung leitliniengerecht unterstützt werden. Die oben beschriebenen Defizite werfen die Frage auf, welche Bedingungen erfüllt sein müssten, damit die Tabakentwöhnung in Deutschland endlich

den Stellenwert bekommt, der von der Lancet Action Group gefordert wird. Neben der konsequenten Umsetzung der Empfehlungen der WHO-Rahmenkonvention durch die Politik erscheint eine Diskussion über das Rollenverständnis von Ärztinnen, Ärzten und medizinischem Assistenzpersonal dringend erforderlich.

PD Dr. Tobias Raupach, MME, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen

Literatur

- 1 Beaglehole R, Bonita R, Horton R et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011; 377: 1438–1447
- 2 Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519
- 3 Pirie K, Peto R, Reeves GK et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013; 381: 133–141
- 4 Raupach T, Strobel L, Beard E et al. German medical students' beliefs about the effectiveness of different methods of stopping smoking. *Nicotine Tob Res* 2013; 15: 1892–1901

Samstag, 26. April 2014

Screening und Prävention häufiger Tumorerkrankungen
16:30–18:00 Uhr, Halle 1
(17:36–18:00 Uhr: Die Tabakentwöhnung ist die wichtigste Präventionsmaßnahme – wann nehmen wir sie endlich ernst?)

Biomarker bei akutem Leberversagen

Zelltodbiomarker zur frühzeitigen Beurteilung des Krankheitsverlaufes möglicherweise vielversprechend



H. Bantel

Das akute Leberversagen (ALV) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die durch einen plötzlichen und raschen Leberzelluntergang mit konsekutivem Verlust der Leberfunktion und der Entwicklung einer hepatischen

Enzephalopathie bei nicht vorher bestehender Lebererkrankung gekennzeichnet ist. Als potenziell lebensrettende Maßnahme bleibt häufig nur die hochdringliche Lebertransplantation, betont Prof. Heike Bantel, Hannover.

Eine klinische Herausforderung ist die präzise Einschätzung der Schwere und des Krankheitsverlaufes, die für die Indikationsstellung zur Lebertransplantation (LTx) notwendig ist. Es gilt, Patienten, die schnellstmöglich eine LTx benötigen, von solchen Patienten zu differenzieren, bei denen unter supportiver Therapie eine Leberregeneration möglich ist, da eine LTx zu Folgekomplika-

tionen mit erhöhter Mortalität führen kann.

Identifikation von Biomarkern als Ziel wissenschaftlicher Initiativen

Derzeit werden zur Einschätzung der ALV-Prognose neben der Ätiologie verschiedene Kriterien/Scores (z.B. King's-College-Kriterien, Clichy-Kriterien oder Model for End-Stage Liver Disease [MELD-Score]) im klinischen Alltag benutzt, die die Einschränkung der Leberfunktion und damit assoziierte Komplikationen widerspiegeln [1]. Ein wesentliches Ziel wissenschaftlicher Initiativen besteht darin, Biomarker zu identifizieren, die eine möglichst frühzeitige Beurteilung des Krankheitsverlaufes und der Notwendigkeit einer LTx bei ALV ermöglichen. Kürzlich publizierte Studien zeigen, dass sich der serologische Nachweis von Zelltodbiomarkern dabei als vielversprechend erweisen könnte [2–5].

Programmierter Zelltod spielt bei ALV eine bedeutende Rolle

Der als Apoptose bezeichnete programmierte Zelltod spielt bei ALV eine bedeutende Rolle [2]. Im Mittelpunkt aller Apoptose-

prozesse stehen Proteasen der Caspasefamilie, die als eigentliche Vollstreckerenzyme wichtige Proteine der Zellfunktion und des Zellgerüsts spalten und den Zelltod verursachen. Zu den Caspasesubstraten zählt auch das Intermediärfilamentprotein Zytokeratin 18 (CK-18), das von Hepatozyten exprimiert und während der Hepatozytenapoptose von Caspasen in Fragmente gespalten wird, die im Serum mittels eines enzymgekoppelten Immunoassays (ELISA; M30) nachweisbar sind [3].

Bei ALV sind hohe CK-18-Spiegel im Serum nachweisbar

Ein weiterer ELISA (M65) weist sowohl Caspase gespaltenes als auch ungespaltenes (Gesamt-)CK-18 und damit den apoptotischen und den nekrotischen Zelltod nach [3]. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit ALV deutlich höhere Serumspiegel von Caspase gespaltenem und Gesamt-CK-18 im Vergleich zu gesunden Personen haben. Dabei waren bei Patienten, die im Verlauf eine Lebertransplantation benötigten beziehungsweise starben, im Vergleich zu Patienten mit spontaner Leberregeneration

höhere Werte für Gesamt-CK-18 im Serum nachweisbar [3].

Zelltodbiomarker könnten rasche Entscheidungsfindung unterstützen

Die Vorhersage des klinischen Verlaufes beziehungsweise der Notwendigkeit einer Lebertransplantation war mit der Kombination von Caspase gespaltenem CK-18 mit Bilirubin, International Normalized Ratio (INR), Phosphor und Enzephalopathiegrad im Vergleich zu den etablierten King's-College-Kriterien oder dem MELD-Score besser [4]. In ähnlicher Weise konnte durch den Austausch von Bilirubin mit Gesamt-CK-18 in der Formel zur Berechnung des MELD-Scores eine bessere prognostische Performance (höhere Sensitivität und Spezifität) im Vergleich zum konventionellen MELD-Score erzielt werden [5]. Zelltodbiomarker könnten somit zukünftig die erforderliche rasche Entscheidungsfindung bezüglich der Notwendigkeit einer Lebertransplantation in Ergänzung zu den herkömmlichen Parametern und Scores unterstützen. Prospektive Studien werden zeigen, inwieweit diese Zelltodbiomarker zur frühen Beurteilung des

Krankheitsverlaufes bei ALV geeignet sind und konventionelle Scores ergänzen oder ersetzen können.

Prof. Dr. Heike Bantel, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Literatur

- 1 Canbay A, Tacke F, Hadem J et al. Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 714–720
- 2 Bantel H, Schulze-Osthoff K. Mechanisms of cell death in acute liver failure. *Front Physiol* 2012; 3: 79
- 3 Volkmann X, Anstaett M, Hadem J et al. Caspase activation is associated with spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology* 2008; 47: 1624–1633
- 4 Rutherford A, King LY, Hynan LS et al. ALF Study Group. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterol* 2012; 143: 1237–1243
- 5 Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P et al. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol* 2010; 53: 639–647

Samstag, 26. April 2014

Immungestriggerte Mechanismen in der Intensivmedizin
10:00–11:30 Uhr, Saal 1A/2
(10:44–11:06 Uhr: Biomarker bei akutem Leberversagen)

Wiesbaden



Nerotalanlage



Marktkirche



Hessisches Staatstheater



Schloss Biebrich



Kurhaus



Hessischer Landtag

Bilder: Wiesbaden Marketing GmbH

Sehenswertes

Elegantes Flair, imposante Architektur und eine Vielfalt von Parks und Grünanlagen prägen das Erscheinungsbild der hessischen Landeshauptstadt. Die günstige Lage zwischen Taunus und Rhein sowie die Nähe zum Weinbaugebiet Rheingau sind gute Gründe, Wiesbaden einen Besuch abzustatten.

Die Internationalen Maifestspiele am Hessischen Staatstheater, das Rheingau-Musikfestival, Open-Air-Konzerte sowie verschiedene Ausstellungen locken jedes Jahr Kultur- und Kunstinteressierte nach Wiesbaden. Viele städtische Ausstellungsorte und private Galerien sind in der Vermittlung zeitgenössischer Kunst engagiert. Die Stadt verleiht seit 1991 den Alexej von Jawlensky-Preis. Der Preis ist nach einem Künstler benannt, der sich in seiner letzten Schaffensperiode in Wiesbaden aufhielt.

Quelle: Wiesbaden Marketing

Schloss Biebrich

Der prachtvolle 3-flügelige Barockbau wurde zwischen 1700 und 1750 unmittelbar am Rheinufer des Wiesbadener Stadtteils Biebrich errichtet. Das Schloss zählt zu den bedeutendsten Barock-Schlössern entlang des Rheins und war die barocke Residenz der Fürsten und späteren Herzöge von Nassau. Ursprünglich war das Schloss lediglich als kleines Sommerhaus für die Fürsten gedacht, bevor das Bedürfnis nach Repräsentation größer wurde. Heute wird es von der Hessischen Landesregierung zu Repräsentationszwecken genutzt und ist zudem Schauplatz zahlreicher Tagungen und festlicher Veranstaltungen aller Art.

Nerotalanlage

Aus der Innenstadt Wiesbadens heraus gelangt man über die Nerotalanlage an den Haltepunkt der Nerobergbahn und an den Beginn des Nerotals. Das Nerotal ist eines der bedeutendsten Täler für die Wiesbadener Naherholung. Die Nerotalanlagen erstrecken sich auf einer Länge von etwa 1 km und umfassen eine Fläche von etwa 5,7 ha. Die Parkanlage wird im Norden vom Nerotal mit der Nerobergbahn und im Süden vom Kriegerdenkmal sowie der Taunusstraße begrenzt und vom Schwarzbach durchflossen. Das Tal ist ein wichtiges Bindeglied zwischen bebauten Bereichen mit Grünanlagen und der freien Landschaft mit ausgedehnten Waldflächen.

Kurhaus

Das Kurhaus der hessischen Landeshauptstadt bildet den Mittelpunkt des Wiesbadener Kurecks am Ende der Wilhelmstraße und gehört zu den prunkvollsten Festbauten Deutschlands. Der Bau umfasst 10 Säle und Salons verschiedener Größen und unterschiedlicher Stile, Restaurants und die Spielbank Wiesbaden und ist der gesellschaftliche Mittelpunkt der Stadt. Zahlreiche Veranstaltungen finden hier einen repräsentativen Rahmen. Hinter dem Kurhaus erstreckt sich der weitläufige Kurpark, der zum Flanieren in den Konzertpausen einlädt.

Marktkirche

Die neugotische Marktkirche ist mit 98 m das höchste Bauwerk und die evangelische Hauptkirche Wiesbadens. Die äußere Gesamtlänge der Kirche beträgt rund 60 m. Die Kirche wurde in den Jahren 1853–1862 von Carl Boos als Nassauer Landesdom am Schlossplatz erbaut und war seinerzeit der größte mit Backstein verkleidete Bau des Herzogtums Nassau. Die ursprüngliche Gestalt der Kirche ist bis heute noch weitgehend erhalten.

Hessischer Landtag

Seit seiner ersten Sitzung im Dezember 1946 befindet sich der Sitz des Landtags im ehemaligen Stadtschloss der nassauischen Herzöge am Schlossplatz in Wiesbaden. Die ehemalige Residenz der Herzöge von Nassau besitzt eine prächtige Innenausstattung, geprägt von Wand- und Deckenmalereien im Stil der klassischen Antike. In 2008 wurde das neue Plenarsaalgebäude in Betrieb genommen, das Platz für die an den Plenarsitzungen interessierten Besucher bietet.

Hessisches Staatstheater

Das Hessische Staatstheater ist ein Fünfsparten-Haus. In mehr als 40 Inszenierungen in jeder Spielzeit (Oper, Schauspiel und Ballett) werden klassische Werke, modernes Musiktheater und Stücke der dramatischen Gegenwartsliteratur gezeigt. Hinzu kommen Veranstaltungen der „musik-theater-werkstatt“, Liederabende im Foyer des Großen Hauses, Lesungen und literarische Veranstaltungsreihen im Kleinen Haus und Studio oder Late Nights in der Wartburg.

Heiße Quellen

Schon vor 2000 Jahren sprudelten an der Stelle des späteren Wiesbadens 26 heiße Quellen mit heilender Wirkung. Nachdem sich einst die Römer dort niedergelassen

hatten (Giebelinschrift am Kurhausportal: „AQUIS MATTIACIS“), waren es später die Grafen von Nassau, die der Ansiedlung „Wisibada“ zur ersten Blüte verhelfen. Badehäuser und Herbergen zogen damals viele Gesundheitsgläubige an. Unter preußischer Herrschaft wird Wiesbaden Weltkurstadt. Schlösser, Residenzen und vornehme Hotels beherrschen das Stadtbild. In Wiesbaden treffen sich europäischer Adel, Dichter und Denker. Kaiser Wilhelm II. besucht Wiesbaden häufig („Kaiserstadt“). Durch die Entwicklungen seit dem Ersten Weltkrieg verlor Wiesbaden seine einstige Bedeutung als „Weltkurstadt“.

Seit 1945 siedelten sich in der hessischen Landeshauptstadt Behörden, Verlage, Versicherungen sowie Betriebe der Filmindustrie an. Darüber hinaus dokumentieren zahlreiche Gebäude, Einrichtungen und Veranstaltungen Wiesbadens Bedeutung als Kur- und Kongressstadt.

Heute lädt die Wilhelmstraße mit ihren Geschäften und Passagen zum Einkaufsbummel ein. Angeschlossen ist der alte Stadtkern mit Marktplatz, Rathaus und dem „Schiffchen“, in dem sich Weinlokale und Restaurants befinden. Geht man vom Kurhaus in nördliche Richtung, um mit der wasserbetriebenen Zahnradbahn zum Neroberg hinaufzufahren, stößt man auf die Taunusstraße, eine wichtige Anlaufstelle für Antiquitäten- und Kunstliebhaber, die hier ganz sicher fündig werden. Vom Neroberg aus sieht man die Kuppel der Russischen Kirche und schaut über die Stadt, den Rhein bis nach Mainz.

Quelle: Wiesbaden Marketing

Genießenswertes

Die Ente im Hotel Nassauer Hof

Kaiser-Friedrich-Platz 3–4, 65183 Wiesbaden
Tel.: 0611/133-666, Fax: 0611/133-632
Öffnungszeiten Restaurant: Di–Fr 18:00–22:30 Uhr, Sa 12:00–15:00 Uhr und 18:00–22:30 Uhr
Öffnungszeiten Bistro: Di–Sa 12:00–15:00 Uhr und 18:00–22:30 Uhr

Seit vielen Jahren wird dieses Gourmetrestaurant mit einem Michelin-Stern ausgezeichnet. Alternativ bietet sich ein Besuch im gleichnamigen Bistro an. Dort serviert der freundliche Service hausgemachte Bratwurst, Weinbergschnecken oder Lachstatar. Zwölf offene Weine werden ausgeschenkt, 11 offene Champagner und außerdem eine exquisite Auswahl deutsch-französisch-italienischer Tropfen.

Gollner's Restaurant / Burg Sonnenberg

Am Schlossberg 20, 65191 Wiesbaden
Tel.: 0611/541409, Fax: 0611/543900
Öffnungszeiten: tgl. 12:00–14:30 Uhr, 18:00–24:00 Uhr, Di Ruhetag

Feinschmecker wissen dieses Restaurant auf der Burg Sonnenberg zu schätzen. Hervorzuheben ist die umfangreiche Weinkarte, in der auch ganz exklusive Tropfen aufgeführt sind. Internationale Küche: vom kleinen Gericht bis zum Feinschmeckermenü.

Landhaus Diedert

Am Kloster Klarenthal 9, 65195 Wiesbaden
Tel.: 0611/1846600, Fax: 0611/18466030
Öffnungszeiten: tgl. mittags und abends, Sa ab 18:00 Uhr, Mo Ruhetag

Hier wird sehr jahreszeitenabhängig gekocht, was frische Produkte sowie Abwechslung auf dem Teller bedeutet (regionale Küche und kulinarische Köstlichkeiten). Die Karte hält über 170 Weine bereit.

Domäne Mechtildshausen

65205 Wiesbaden-Erbenheim
Tel.: 0611/7374660, Fax: 0611/7374679
Öffnungszeiten: Di–Sa: mittags und abends, So: nur mittags

Ehemaliges kaiserliches Versorgungsgut. Jetzt Gourmetrestaurant in elegantem Ambiente. Kompetenter, freundlicher Service. Küche: international, leicht, regional. Sehr gutes Preis-/Leistungsverhältnis, ausgezeichnete Weinkarte, biologische Landwirtschaft.

Restaurant Trüffel

Webergasse 6–8, 65183 Wiesbaden
Tel.: 0611/99055-30, Fax: 0611/99055-55-11
Öffnungszeiten: Mo–Sa 07:00–23:00 Uhr, warme Küche von 12:00–15:00 Uhr und 17:30–22:00 Uhr

International bekannte Rot- und Weißweine, außergewöhnliche Menüs und delikate kleinere Speisen können im Restaurant Trüffel geordert werden. Mittags gibt es ein 3-Gänge-Business-Menü.

Erlebnenswertes

„CIRCLE OF FITHS“ –
hans w. koch
(Klangausstellung)
21.03.–27.04.2014
Kunsthau, Schulberg 10

Frühlingsfest
25.04.–28.04.2014;
Fr, Sa, Mo 12:00–23:00 Uhr,
So 14:00–23:00 Uhr
Elsässer Platz

Schöne Mannheims
„Das neue Programm 2014“
(Musik-Kabarett)
26.04.2014; 20:00 Uhr
thalhaus – Kultur für Wiesbaden,
Nerotat 18

Facettenreiches Wiesbaden
Stadtrundgang zum
Kennenlernen
26.04.2014; 10:30 Uhr
(ca. 1,5–2 Std.)
Treffpunkt: Tourist Information,
Marktplatz 1

Frau Contra Bass
„Comes Love –
American Songbook
revisited“ – Stimme und Bass
27.04.2014; 19:00 Uhr
thalhaus – Kultur für Wiesbaden,
Nerotat 18

Wiesbaden –
Die Bade- und Luxus-
stadt des 19. Jahrhun-
derts (Stadtführung)
27.04.2014; 15:00 Uhr
(ca. 2 Std.)
Treffpunkt: Kranzplatz am Koch-
brunnen

10. Meisterkonzert –
Albrecht Mayer (Klassik)
28.04.2014; 20:00 Uhr
Kurhaus, Friedrich-von-Thiersch-
Saal, Kurhausplatz 1

Poetry Slam 43
29.04.2014; 20:00 Uhr
kuenstlerhaus43,
Obere Webergasse 43

Hypothyreose im höheren Alter

Diagnose gestaltet sich im Alter schwieriger



C. Terkamp

Schilddrüsenerkrankungen sind die häufigsten endokrinologischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, deren Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter noch einmal steigt. Über neue Erkenntnisse zum klinischen Verlauf, zum kardiovaskulären Risiko und insbesondere zu Behandlungsindikationen und Behandlungsmodalitäten der manifesten und subklinischen Hypothyreose im höheren Alter berichtet hier Dr. Christoph Terkamp, Hannover.

Schilddrüsenerkrankungen sind die häufigsten endokrinologischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, deren Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter noch einmal steigt. Über neue Erkenntnisse zum klinischen Verlauf, zum

Die klinische Diagnose einer Hypothyreose gestaltet sich bei älteren Personen schwieriger als bei jüngeren, da einige Symptome der Hypothyreose wie Müdigkeit, Schwäche, Obstipation, Kälteintoleranz und Haarausfall auch dem Alterungsprozess per se zugeschrieben werden können und daher leicht übersehen werden [1].

Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei manifester Hypothyreose

Eine manifeste Hypothyreose lässt sich im Alter von über 65

Jahren bei 0,6–6,0% aller Patienten diagnostizieren und ist meist durch eine autoimmune Thyreoiditis bedingt [1, 2]. Die manifeste Hypothyreose ist auch im Alter mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert und sollte durch eine Substitution mit L-Thyroxin behandelt werden [3]. Bei jüngeren Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen kann meist mit einer L-Thyroxin-Dosis von 1,6µg/kg Körpergewicht begonnen werden [3]. Dagegen ist bei älteren Patienten ein sofortiger Beginn mit der vollen Substitutionsdosis mit kardialen Ischämien und Arrhythmien, insbesondere bei vorbekannten kar-

diovaskulären Erkrankungen, assoziiert [1]. Daher sollte die Therapie bei älteren Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen mit 50µg L-Thyroxin/Tag begonnen, alle 4–6 Wochen in Abhängigkeit von Klinik und Labor angepasst und gegebenenfalls gesteigert werden [3].

Subklinische Hypothyreose bei älteren Patienten deutlich häufiger

Eine subklinische Hypothyreose lässt sich bei älteren Patienten mit einer Prävalenz von etwa 15% [2] noch deutlich häufiger als eine ma-

nifeste Hypothyreose diagnostizieren und sollte ab einem Thyreotropin-Wert (TSH) >10µU/ml aufgrund der erhöhten kardiovaskulären Mortalität auch bei älteren Patienten substituiert werden [3]. In der US amerikanischen Cardiovascular Health Study konnte kürzlich an 459 Patienten ≥65 Jahre mit basal nicht substituiertes subklinischer Hypothyreose gezeigt werden, dass 46% der Patienten mit initialem TSH von 4,5–6,9µU/ml und 10% der Patienten mit initialem TSH von 7,0–9,9µU/ml über 2 Jahre in eine Euthyreose remittierten. Dabei war die Remissionsrate für Thyreoperoxidase-Autoantikörper (TPO-AK) negative Patienten mit 48% signifikant höher als die 15%ige Remissionsrate für TPO positive Patienten [3].

Im Alter sollten höhere TSH-Zielspiegel gewählt werden

Darüber hinaus konnte der bei jüngeren Erwachsenen relativ gut etablierte negative Effekt einer subklinischen Hypothyreose auf kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität bei älteren Menschen bisher weder in Metaanalysen [4] noch in einzelnen Studien, wie zum Beispiel der bereits erwähnten Cardiovascular Health Study [5], nachgewiesen werden. Daher sollte die Behandlung einer subklinischen Hypothyreose bei älteren Patienten mit einem TSH von 4–10µU/ml nur nach Kontrolle des TSH-Spiegels nach 3–6 Monaten zum Ausschluss einer nur transienten Erhöhung [2] und lediglich unter Berücksichtigung des individuellen Patienten mit seinen etwaigen hypothyreosetypischen Symptomen sowie seiner möglichen Schilddrüsenerkrankungen erfolgen [4]. Aufgrund des im Alter physiologisch leicht ansteigenden TSH-Spiegels sollten bei der Substitution zudem höhere TSH-Zielspiegel gewählt werden als bei jüngeren Patienten [6].

Dr. Christoph Terkamp, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Literatur

- Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas* 2011; 70: 5–9
- Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM et al. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1962–1969
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 18: 988–1028
- Pasqualetti G, Tognini S, Polini A et al. Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2256–2266
- Hyland KA, Arnold AM, Lee JS et al. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 533–540
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–1154

Sonntag, 27. April 2014

Schilddrüse und Alter
14:00–15:30 Uhr, Saal 2B
(14:44–15:06 Uhr: Hypothyreose im höheren Alter)