

Der Internist

Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten
Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Weniger ist mehr ...

- ... in der hausärztlich-internistischen Praxis
- ... in der Infektiologie
- ... in der Kardiologie und Angiologie
- ... in der Geriatrie
- Problem Überversorgung

ARZNEIMITTELTHERAPIE

CAR-T-Zellen als Arzneimittel für neuartige Therapien

SELTENE ERKRANKUNGEN

Europäisches Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen

Systemischer Lupus erythematodes (SLE)



Es ist an der Zeit für
eine fixe Dreifachtherapie
bei Ihren symptomatischen
COPD-Patienten.*



Für Ihre symptomatischen COPD-Patienten*
unter ICS/LABA mit Exazerbationsrisiko

Heute. Morgen. TRELEGY

TRELEGY ELLIPTA
fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

* Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einem ICS/LABA oder einem LAMA/LABA nicht ausreichend eingestellt sind¹

ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer β_2 -Agonist; LAMA: lang wirkender muskarinischer Antagonist

1. Trelegy Ellipta Fachinformation, September 2020.

Auswahl klinisch relevanter Sicherheitsinformationen zu TRELEGY ELLIPTA:

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe

Warnhinweise: Nicht zur Asthma-Behandlung und der Behandlung akuter Asthmasymptome, eines akuten Bronchospasmus oder akuter COPD Exazerbation anwenden. Zunahme von Pneumonien. Vorsichtige Anwendung bei schweren kardiovaskulären Komorbiditäten, Harnverhalt oder Engwinkelglaukom. Kann paradoxen Bronchospasmus verursachen.

Nebenwirkungen: u.a. Pneumonien, Candidiasis, Frakturen, Infektionen der oberen Atemwege sowie der Harnwege, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Husten.

Für eine vollständige Auflistung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe die Fachinformation.

Trelegy Ellipta 92 Mikrogramm/55 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Wirkstoff: 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid (entsprechend 55 Mikrogramm Umeclidinium) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat), zudem etwa 25 mg Lactose Monohydrat. **Zusammensetzung:** Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid (entsprechend 55 Mikrogramm Umeclidinium) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat), zudem etwa 25 mg Lactose Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2 Agonisten oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2 Agonisten und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe. Lactose-Monohydrat oder Magnesiumstearat. **Nebenwirkungen: Häufig:** Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Influenza, Nasopharyngitis, Candidiasis im Mund und Rachenraum, Harnwegsinfektion, Kopfschmerzen, Husten, Schmerzen im Oropharynx, Obstipation, Arthralgie, Rückenschmerzen. **Gellegentlich:** Virale Infektion der Atemwege, Supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Tachykardie, Vorhofflimmern, Dysphonie, trockener Mund, Frakturen. **Selten:** Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria und Hautausschlag. **Unbekannte Häufigkeit:** Verschwommenes Sehen. Die genauen Häufigkeiten sind nicht bekannt. **Verschreibungspflichtig. Stand:** September 2020. [GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 81675 München, de.gsk.com](http://www.gsk.com)

Weitere Informationen über das Arzneimittel: Dosierung und Art der Anwendung: Die empfohlene Dosis beträgt eine Inhalation jeden Tag jeweils zur gleichen Tageszeit. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Trelegy Ellipta sollte nicht bei Patienten mit Asthma zur Behandlung von akuten Episoden eines Bronchospasmus oder zur Behandlung einer akuten COPD-Exazerbation (d. h. als Notfallmedikation) angewendet werden. Nach der Anwendung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol kann ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortigem Giemen und Kurzatmigkeit auftreten. Vorsichtige Anwendung bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen, Thyreotoxikose, unkorrigierter Hypokaliämie oder bei Patienten mit einer Prädisposition zu niedrigen Serumkaliumspiegeln, mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion, mit Lungentuberkulose oder mit chronischen oder unbehandelten Infektionen und mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte. Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die über einen langen Zeitraum verschrieben werden. Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhausweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Weitere Informationen siehe Fachinformation. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> zu melden.

Trelegy wurde in Zusammenarbeit mit **INNOVIVA** entwickelt. Trelegy ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK Unternehmens-Gruppe.

© 2021 GSK group of companies. All rights reserved.

PM-DE-FU-ADVT-210001 02.2021

Schwerpunkt

Redaktion: S. Schellong, Dresden

Weniger ist mehr

S. M. Schellong

- 341 Einführung zum Thema: Weniger ist mehr

T. Gamstätter

- 343 Problem Überversorgung. Definition und Lösungsansätze

M. Schorrlepp · D. Burchert

- 354 Weniger ist mehr ... in der hausärztlich-internistischen Praxis. Subklinische Hypothyreose, Hyperurikämie, Routine-EKG und NT-proBNP als ausgewählte Beispiele

U. Thiem · H. J. Heppner · C. Sieber

- 363 Weniger kann mehr sein – Beispiele zur Medikation bei älteren und geriatrischen Patienten aus aktuellen Studien

A. Fathi · A. Hennigs · M. M. Addo

- 373 Weniger ist mehr ... in der Infektiologie

G. Hasenfuß · S. Schellong

- 379 Weniger ist mehr in Kardiologie und Angiologie

CME Zertifizierte Fortbildung

M. Aringer · M. Schneider

- 385 Systemischer Lupus erythematodes

- 395 Fragebogen



- 397 **Mitteilungen des Berufsverbandes Deutscher Internisten (BDI)**

- 412 **Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**

Kasuistiken

J. Pfeifer · H. Sairawan · M. Wegener · S. Philippou · K. Meletiadis

- 424 Außergewöhnlich schmerzhaftes Ulcus cruris bei einem 81-jährigen Patienten – eine interdisziplinäre Herausforderung

V. J. Keim · G. Zachmann · G. Faller · T. Zöpf

- 433 Seit 3 Wochen bestehende intestinale Beschwerden bei einem 67-jährigen Patienten mit chronischen Arthralgien

Seltene Erkrankungen

L. Schulz · M. Sebode · C. Schramm · A. W. Lohse

- 441 Europäisches Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER)

Arzneimitteltherapie*U. Köhl · H. Abken***449 CAR-T-Zellen als Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)****Klinische Studien***F. Herth · S. Nitschmann***458 Mortalität des Lungenkarzinoms****Verschiedenes****Termine****Impressum**

Titelbild: © fotodrobik / stock.adobe.com



© golubovy / stock.adobe.com

Informationen für Autoren

www.springermedizin.de/Autoren**Manuskripteinreichung Kasuistiken**

Herr Prof. Dr. H. Haller
Klinik für Nieren- und Hochdruck-
erkrankungen,
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
nephrologie@mh-hannover.de

Ihr Kontakt**Monika Taghiani**

Tel.: 06221 – 345-4036
eMail: monika.taghiani@springer.com
www.springermedizin.de/
der-internist

Geben Sie Ihrem Wissen Raum – schreiben Sie einen Beitrag!

Mit einer Publikation in *Der Internist* erreichen Sie auf einen Schlag den Großteil der Internisten in Deutschland. Nutzen Sie das Organ des Berufsverband deutscher Internisten und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und teilen Sie Ihre Erkenntnisse mit mehr als 44.000 Abonnenten der Zeitschrift!

Wir unterstützen Sie von Anfang an

- Qualitätssicherung durch Reviewverfahren
- Ausgewiesenes Fachlektorat (deutsch/englisch) und persönliche Unterstützung bei allen redaktionellen Fragen
- Schnelle Online-First-Veröffentlichung, ab dann zitierbar!
- Optimale Verbreitung gedruckt und online über SpringerMedizin.de und SpringerLink
- Personalisiertes Autoren-PDF und Belegheft
- Als Autor erhalten Sie exklusiv 50 % Rabatt auf alle Zeitschrifteninhalte auf SpringerMedizin.de + eine gedruckte Zeitschrift Ihrer Wahl!



▲ Autorenhinweise auf
[www.springermedizin.de/](http://www.springermedizin.de/Autoren)
Autoren

Bei Herzinsuffizienz an ATTR-CM denken!^{1,2}

- ▶ Die **Hälfte** der Herzinsuffizienz-Patienten haben eine HFpEF.³
- ▶ Bis zu **13,3 %** dieser Patienten weisen eine ATTR-CM auf.⁴

Red Flags⁵



Anamnese: Bilaterales Karpaltunnelsyndrom, Lumbalstenose



CV-körperliche Untersuchung: Kurzatmigkeit, Ödeme



ECHO: Herzwandverdickung ≥ 12 mm



EKG: Niedervoltage



Labor: Deutliche Erhöhung von NT-proBNP



Erfahren Sie hier mehr zur Diagnose und Therapie der ATTR-CM:

www.pfizerpro.de/Therapiegebiet_ATTR-Amyloidose

**Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten e.V.
Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.**

Herausgeber / Editors

Prof. Dr. M. Hallek, Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, CIO Centrum für integrierte Onkologie Köln Bonn, Köln

Prof. Dr. H. Haller, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover

Prof. Dr. G. Hasenfuß, Georg-August-Universität, Herzzentrum Göttingen, Göttingen

Prof. Dr. W. Hiddemann, Klinikum der Universität München-Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München

Prof. Dr. M.P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover

Prof. Dr. E. Märker-Hermann, HSK Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH, Klinik Innere Medizin IV, Wiesbaden

Prof. Dr. J. Mössner, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Dept. für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig

Prof. Dr. M. Reincke, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik – Innenstadt, München

Prof. Dr. B. Salzberger, Universitätsklinikum Regensburg, Klinik I für Innere Medizin, Regensburg

Prof. Dr. S.M. Schellong, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, II. Medizinische Klinik, Dresden

Prof. Dr. C.C. Sieber, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns, Nürnberg

Prof. Dr. C.F. Vogelmeier, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Klinik für Innere Medizin, Marburg

Prof. Dr. T. Welte, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover

**CME Zertifizierte Fortbildung /
Continuing Medical Education**

Prof. Dr. G. Hasenfuß, Göttingen

Prof. Dr. E. Märker-Hermann, Wiesbaden

Prof. Dr. J. Mössner, Leipzig

Prof. Dr. A. Neubauer, Marburg

Arzneimitteltherapie / Drug Therapy

Prof. Dr. M. Wehling, Mannheim

Kasuistiken / Case Reports

Prof. Dr. H. Haller, Hannover

Prof. Dr. B. Salzberger, Regensburg

Prof. Dr. C.C. Sieber, Nürnberg

Seltene Erkrankungen / Rare Diseases

Prof. Dr. J.R. Schäfer, Marburg

Klinische Studien / Clinical Studies

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. C. Bokemeyer, Hamburg

Prof. Dr. M. Hallek, Köln

Prof. Dr. C. Jacobshagen, Karlsruhe

Prof. Dr. W. Lehmacher, Köln

Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Bad Nauheim

Prof. Dr. H. Wedemeyer, Hannover

Prof. Dr. M. Wehling, Mannheim

Für den Berufsverband Deutscher Internisten

Christine Neumann-Grutzeck, Hamburg

Für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Prof. Dr. S. M. Schellong, Dresden (Vorsitzender)

Prof. Dr. G. Ertl, Würzburg (Mitteilungen)

Begründet von / Founded by

G. Budelmann · H. von Kress · H. Reinwein · W. Ruge · H. Schwiegl · F. Valentin

Zielsetzung der Zeitschrift

Der Internist ist ein international angesehenes Publikationsorgan und widmet sich allen Aspekten der Inneren Medizin. Die Zeitschrift richtet sich an niedergelassene und in der Klinik tätige Internisten sowie an internistisch besonders interessierte Praktiker und Allgemeinmediziner. Im Vordergrund stehen Prävention, diagnostische Vorgehensweisen und Komplikationsmanagement sowie moderne Therapiestrategien.

Umfassende Übersichtsarbeiten zu einem aktuellen Schwerpunktthema sind das Kernstück jeder Ausgabe. Im Mittelpunkt steht gesichertes Wissen mit hoher Relevanz für die tägliche Arbeit – der Leser erhält konkrete Handlungsempfehlungen.

Kasuistiken zeigen interessante Fallbeispiele und ungewöhnliche Krankheits- bzw. Behandlungsverläufe.

Beiträge der Rubrik „CME Zertifizierte Fortbildung“ bieten gesicherte Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung und machen ärztliche Erfahrung für die tägliche Praxis nutzbar. Nach Lektüre der Beiträge kann der Leser sein erworbenes Wissen überprüfen und online CME-Punkte erhalten. Die Rubrik orientiert sich an der Weiterbildungsordnung des Fachgebiets.

Aims & Scope

Der Internist is an internationally respected journal dealing with all aspects of internal medicine. The journal serves both the scientific exchange and the continuing education of internists working in practical or clinical environments as well as of general practitioners who are particularly interested in internal medicine. The focus is on the topics of prevention, diagnostic approaches, management of complications, and current therapy strategies. Comprehensive reviews on a specific topical issue focus on providing evidenced based information on diagnostics and therapy.

Case reports feature interesting cases and aim at optimizing diagnostic and therapeutic strategies.

Review articles under the rubric “Continuing Medical Education” present verified results of scientific research and their integration into daily practice.

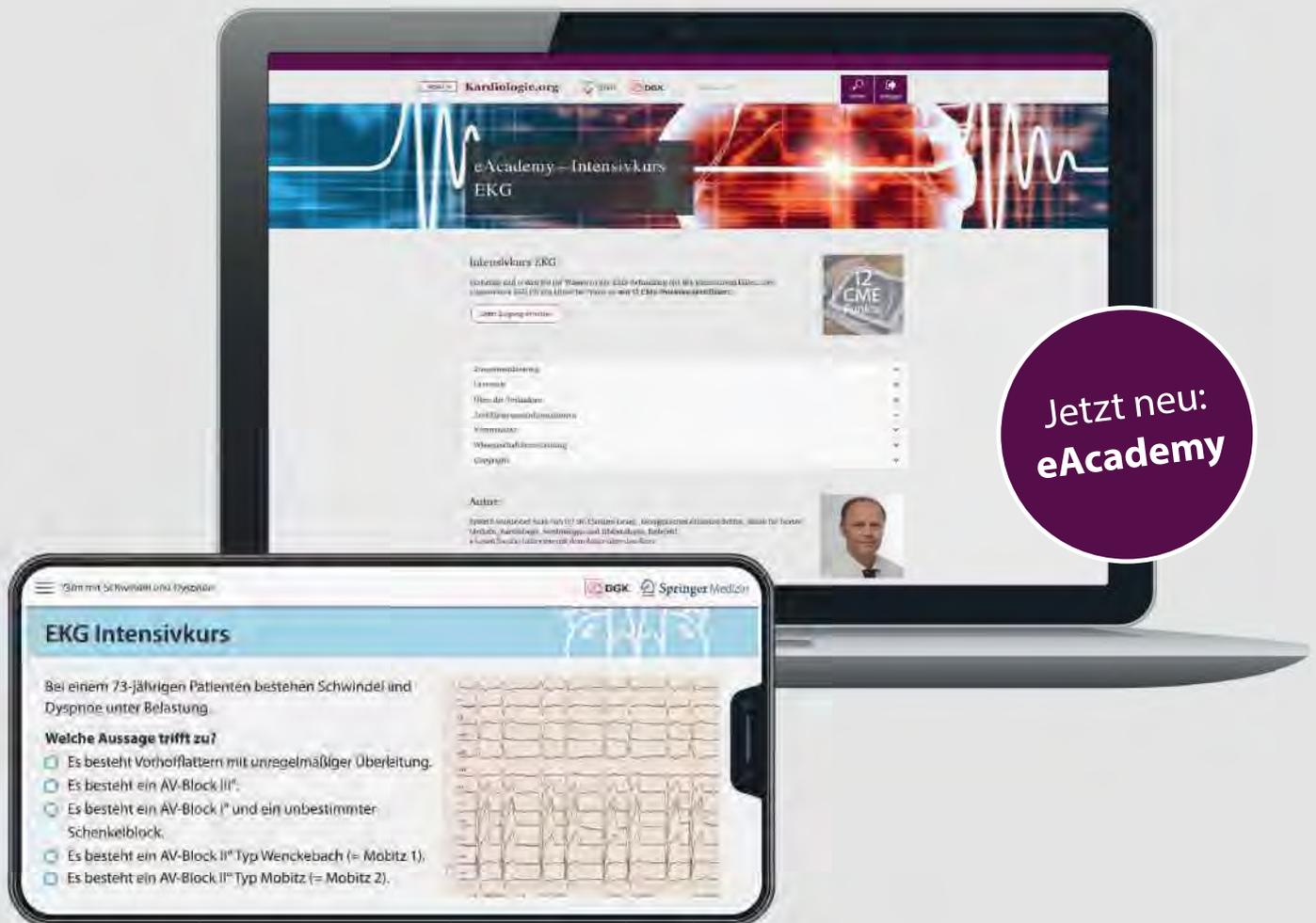
Review: All articles of *Der Internist* are reviewed.

Declaration of Helsinki: All manuscripts submitted for publication presenting results from studies on probands or patients must comply with the Declaration of Helsinki.

Indexed in Science Citation Index Expanded, Medline, EMBASE and Scopus

Kardiologie.org

Fundiert in der Kardiologie. Smart in der Fortbildung.



Jetzt neu für Sie:

- Digitale Fortbildung in der Kardiologie
- Intensivkurs EKG mit 12 CME-Punkten
- CME-zertifizierte Webinare der DKG Akademie
- Regelmäßig neue CME-Fortbildungen



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



BNK

Bundesverband
Niedergelassener
Kardiologen



Springer Medizin

VERKÜRZEN SIE DIE GENESUNGSZEIT

Bei hospitalisierten COVID-19-Patienten
vs. Placebo-Behandlung*¹

Behandeln Sie frühzeitig mit VEKLURY® #1-3

VEKLURY® verkürzte die Genesungszeit
signifikant im Median um 5 Tage in der
gesamten Patientenpopulation vs. Placebo.*¹

VEKLURY® (Remdesivir) wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn).^{2,3}

KI: Konfidenzintervall; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019.

* Mediane Genesungszeit VEKLURY® (n=541) vs. Placebo (n=521): 10 Tage vs. 15 Tage (Relatives Risiko für Genesung 1,29; 95%-KI 1,12 – 1,49; p < 0,001). Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Genesung, die entweder durch die Entlassung aus dem Krankenhaus oder durch einen Krankenhausaufenthalt nur zum Zweck der Infektionskontrolle definiert war. Genesungsraten größer als 1 weisen auf einen Nutzen von VEKLURY® hin.¹

Referenzen:

1. Beigel JH, et al. N Engl J Med. 2020; 383: 1813–1826.
2. Fachinformation Veklury®; 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Dezember 2020).
3. Fachinformation Veklury®; 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Dezember 2020).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Veklury® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Veklury® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Remdesivir. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Remdesivir (Konzentrat: 5 mg/ml; Pulver: 5 mg/ml nach Rekonstitution). Sonstige Bestandteile: Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke (im Konzentrat enthalten). **Anwendungsgebiet:** Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID 19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körper-

gewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweis:** Enthält Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9). **Nebenwirkungen: Sehr häufig (≥ 1/10):** Erhöhte Transaminasen. **Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10):** Kopfschmerzen, Übelkeit, Hautausschlag. **Selten**

(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000): Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktion. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** 1 Durchstechflasche. Verschreibungspflichtig. **Stand:** Dezember 2020. **Pharmazeutischer Unternehmer:** GILEAD Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. **Repräsentant in Deutschland:** GILEAD Sciences GmbH, D-82152 Martinsried b. München.

Weitere Informationen finden Sie auf www.gileadcovid19.de

Weniger ist mehr

Liebe Leserin, lieber Leser,

es ist gute Tradition, dass sich die April-Ausgabe von *Der Internist* eng auf das Leitthema der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) bezieht. Schon lange bevor Corona in der Welt war und begonnen hat, alle anderen Themen zu dominieren, hatte ich für die Tagung 2021 das Leitthema „Weniger ist mehr“ vorgesehen. Nun könnte es zynisch erscheinen, vor dem Hintergrund einer medizinischen Versorgungskrise, wie sie in vielen Ländern in der Coronapandemie eingetreten ist, einem „Weniger“ in der Medizin das Wort zu reden. Aber im Gegenteil: Die Aktualität des noch vor der Pandemie geplanten Kongressschwerpunkts hat sich durch die jüngste Entwicklung eher noch zugespitzt.

» In den kommenden Jahren wird weniger Geld für Gesundheitsleistungen zur Verfügung stehen

Unser Gesundheitswesen wird in den kommenden Jahren veränderte Rahmenbedingungen vorfinden: Durch den Rückgang der wirtschaftlichen Tätigkeit in der Pandemie wird die Grundlohnsumme in Deutschland sinken. Da an ihr die Krankenversicherungsbeiträge hängen, die Beitragssätze der verbliebenen sozialversicherungspflichtigen Einkommen aber nicht im selben Maße angehoben werden können, wird weniger Geld für Gesundheitsleistungen zur Verfügung stehen. Eine Kompensation aus Steuermitteln ist bei gesunkenem Steueraufkommen nicht zu erwarten

und für die Balance des Gesamtsystems auch nicht unbedingt wünschenswert. Aber bereits vor der Krise gab es die Wahrnehmung, dass das Gesundheitswesen an vielen Stellen unterfinanziert sei. Die pauschal immer wieder erhobene Forderung, „die Politik“ solle der gefühlten Unterfinanzierung doch endlich abhelfen, blieb schon zuvor und wird weiter ohne Wirkung bleiben, da „die Politik“ zur Finanzierung zusätzlicher Ausgaben keine anderen als die bereits genannten Instrumente hat.

Drängender als bisher stellt sich also die Frage: Welche Leistungen sind verzichtbar und welche nicht, um tatsächliche Bedarfe zu decken und die vorhandenen Ressourcen – auch kurzfristig – an die richtige Stelle zu bringen? Die Ärzteschaft ist gut beraten, sich selbst auf die Suche nach Antworten zu machen, anstatt darauf zu warten, dass von außen mithilfe verschiedener Verordnungsmechanismen Maßnahmen in Geltung gesetzt werden. Denn es soll ja nicht um Rationierung im Sinne einer überregulierten Gesundheitsversorgung gehen oder um Verbote unter einem Spardiktat der Kostenträger, das heißt nicht um ein Weniger an Ressourcen. Vielmehr geht es um die fachliche Einsicht in ein Zuviel an Leistungen, das durch keine Evidenz gestützt wird, dem häufig genug sogar solide Evidenz entgegensteht.

Die DGIM hat die 2011 vom American Board of Internal Medicine gestartete Initiative „Choosing wisely“ vor einigen Jahren unter der Überschrift „Klug entscheiden“ aufgegriffen und weiterentwickelt. Ein wiederkehrender Inhalt der inzwischen mehr als 150 einzelnen Empfehlungen aus allen internistischen Schwerpunkten besteht darin, auf diagnostische oder therapeutische Maß-

nahmen gezielt zu verzichten. Dies war auch die ursprüngliche Stoßrichtung von „Choosing wisely“. Seit mehr als zehn Jahren gibt es unter dem Slogan „Less is more“ eine Vielzahl von Initiativen, die genau diesen Aspekt in der Medizin betonen wollen. Die seriösesten von ihnen werden getragen von anerkannten medizinischen Fachzeitschriften wie dem *British Medical Journal*, dem *Journal of the American Medical Association* oder den *Archives of Internal Medicine*.

» Verschiedene Klugentscheiden-Empfehlungen animieren zum gezielten Verzicht auf medizinische Maßnahmen

Die DGIM-Jahrestagung 2021 widmet sich in einer Vielzahl von Symposien diesem Thema. Der Schwerpunkt der vorliegenden Ausgabe von *Der Internist* unterstützt und ergänzt diese Beschäftigung, indem er für vier Bereiche der Inneren Medizin und für wiederkehrende klinische Präsentationen aufzeigt, welcher Nutzen für unsere Patient:innen – und damit indirekt auch für die Solidargemeinschaft der Versicherten – entstehen kann, wenn mit Bedacht weniger statt mehr gemacht wird. Weniger vor allem in der Diagnostik, aber durchaus auch weniger an therapeutischen Prozeduren. Die vier exemplarisch herausgegriffenen Bereiche sind die Hausarztmedizin, die Altersmedizin, die Infektionsmedizin und die Herz-Kreislauf-Medizin. Dabei handelt es sich tatsächlich nur um Beispiele. Jede und jeder wird bei der Lektüre merken, dass es im eigenen Betätigungsfeld viel mehr als die hier geschilderten Einzelmaßnahmen gibt, die bei nähe-

rer Betrachtung einer genauso kritischen Überprüfung bedürfen und wahrscheinlich entbehrlich sind.

Der Schwerpunkt wird eingeleitet von einem Hintergrundbeitrag, der die ja bereits differenziert ausgearbeiteten Theoreme zum Phänomen der Überversorgung in den wichtigsten Facetten kurz beleuchtet. Der Autor ist wissenschaftlicher Mitarbeiter der DGIM und widmet sich seit längerer Zeit diesem Thema, das er in verschiedene Aktivitäten unserer Fachgesellschaft fundiert einbringt.

Ich danke allen Autor:innen, dass sie sich auf dieses spannende, aber immer wieder auch heikle Thema eingelassen haben, und wünsche den Leser:innen durch die Lektüre direkten Gewinn für die tägliche Arbeit, aber auch Anregung zur eigenen Weiterbeschäftigung mit „Weniger ist mehr“.

Ihr



Sebastian Schellong

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. S. M. Schellong

Medizinische Klinik, Städtisches Klinikum Dresden

Friedrichstraße 41, 01069 Dresden, Deutschland

sebastian.schellong@klinikum-dresden.de

Interessenkonflikt. S.M. Schellong gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Strahlentherapie bei Lungenkrebs: Wie lässt sich das Risiko für kardiale Ereignisse weiter minimieren?

Eine aktuelle Studie definiert konkrete Schwellenwerte, ab wann für Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs mit und ohne vorbestehende KHK ein erhöhtes Risiko für kardiale Folgeerkrankungen nach Strahlentherapie besteht.

Die Strahlentherapie ist eine etablierte Therapie, die auch in vielen Fällen bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen („non small lung cancer“/NSCLC) zum Einsatz kommt. Wenn der linke Lungenflügel betroffen ist, erfolgt die Bestrahlung des linken und mittleren Brustkorbs (linksthorakal und mediastinal), was zu strahlenbedingten Veränderungen am Herzen führen kann. Zu nennen sind hier u.a. das Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK), von strahlenbedingten Klappenerkrankungen oder auch einer Herzinsuffizienz. Doch das Risiko ist abhängig von der Strahlendosis und dem Bestrahlungsfeld. Eine aktuelle Studie zeigte, dass die Strahlendosis und das Strahlenvolumen am vorderen absteigenden Ast der linken Herzkranzarterie (Ramus interventricularis anterior) bei bisher herzgesunden Menschen mit NSCLC als Schwellenwert zur Risikostratifizierung herangezogen werden kann.

Bei der aktuellen in „JAMA Oncology“ publizierten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenauswertung von 701 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 65 Jahre, 50,8 % waren männlich. Nach Adjustierung gegen eine vorbestehende KHK und andere prognostische Faktoren zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Dosisexpositionsvolumen am Ramus interventricularis anterior und schweren Koronarereignissen in Folge der Therapie. Bei Bestrahlung von 10 % und mehr des vorderen absteigenden Asts der linken Herzkranzarterie mit 15 Gy oder mehr kam es zu signifikant mehr kardialen Ereignissen, auch Todesfällen, als unterhalb dieses Schwellenwerts. Diese Assoziation wurde bei Patientinnen und Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen beobachtet, sie bestand jedoch nicht bei jenen mit vorbestehender KHK. Bei diesen vorerkrankten Patienten kam es hingegen bei Bestrahlung von 1 % und mehr des linken Ventrikels mit 15 Gy zu einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse.

„Das Wegweisende an dieser Studie ist, dass sie konkrete Schwellenwerte aufzeigt, ab wann für Patienten mit und ohne vorbestehende KHK ein erhöhtes Risiko für kardiale Folgeerkrankungen besteht. Diese Schwellenwerte müssen allerdings noch prospektiv-randomisiert überprüft werden“, erklärt Univ.-Prof. Dr. Stephanie E. Combs, Pressesprecherin der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). „Sie geben uns aber bereits jetzt eine erste Orientierung, wie wir durch eine optimierte Bestrahlungsplanung unter Berücksichtigung bestimmter kardialer Substrukturen das Risiko für strahlenbedingten Langzeitveränderungen am Herz reduzieren können.“

Dennoch seien chronische Nebenwirkungen am Herzen nie ganz auszuschließen und können auch als Langzeitfolge auftreten, da immer mehr Lungenkrebspatientinnen und -patienten durch die Kombination von Strahlentherapie, Chemotherapie und Immuntherapie eine gute Überlebensprognose haben und oft in eine Art chronische Erkrankung überführt werden können, so dass sie viele Jahre mit der Krebserkrankung leben. „Das Management von kardialen Langzeitfolgen nimmt daher einen zunehmend wichtigen Stellenwert ein“, so die Expertin.

Literatur:

Atkins K M, Chaunzwa TL, Lamba N et al (2020) Association of Left Anterior Descending Coronary Artery Radiation Dose With Major Adverse Cardiac Events and Mortality in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6332

Quelle:

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V., www.degro.org

Internist 2021 · 62:343–353
https://doi.org/10.1007/s00108-021-00957-7
Angenommen: 20. Januar 2021
Online publiziert: 13. Februar 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Redaktion

T. Gamstätter, Wiesbaden
S. Schellong, Dresden

T. Gamstätter

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM), Wiesbaden, Deutschland

Problem Überversorgung

Definition und Lösungsansätze

Überversorgung ist eine bedeutende Manifestation ineffektiver Medizin (engl. „waste“), die Schäden hervorruft und zu unverhältnismäßigem Verbrauch begrenzter Ressourcen führt [6]. Die Ursachen für Überversorgung sind vielfältig und multidimensional (für eine breitere Übersicht: [64]).

Einleitung

Der Einsatz verzichtbarer Diagnostik und Therapie setzt Patienten Gefahren aus, die *a priori* nur schwer überschaubar sind und *a posteriori* oftmals nur schwer abgebildert werden können [44]. Andererseits könnte die Identifikation und Deimplementierung solcher Maßnahmen, die fallbezogen keinen oder nur marginalen Nutzen erbringen, benötigte Mittel freisetzen, um die Qualität der allgemeinen medizinischen Versorgung zu steigern, Versorgungslücken abzubauen und die Ressourcengerechtigkeit im Gesundheitssystem zu erhöhen [3, 6, 13, 15].

Für die meisten Handlungsfelder der inneren Medizin in Deutschland ist das genaue Ausmaß des patienten- und systembezogenen Schadens durch Überversorgung nicht erfasst. Auch fehlt der interdisziplinäre Konsens dazu, wie das Problem der Überversorgung im Einzelnen zu adressieren ist. Dies ist einerseits den Herausforderungen in Definition und Identifikation von Überversorgung geschuldet und andererseits der noch – im Gegensatz zur Unterversorgung – ungenügenden Priorisierung

in Forschung, Qualitätssicherung und Leitlinienarbeit [41].

» Wesentlich ist die transparente und wissenschaftliche Annäherung an das Problem der Überversorgung

Unter Ärzten und Patienten wecken die ökonomischen Facetten des Themas die Sorge vor wirtschaftlich motivierter Rationierung [62]. Wesentlich ist daher eine transparente und wissenschaftliche Annäherung an das Problem, in deren Zentrum das Patientenwohl und die Stärkung der Arzt-Patient-Beziehung steht [29, 47]. Eine evidenzbasierte Herangehensweise impliziert auch, eine übersteigerte Darstellung des Problems sowie möglicher Lösungsansätze zu vermeiden [35, 62].

Begriffsbestimmung

Dem Begriff Überversorgung wird eine geringe Identifikationskraft für Ärzte und Patienten nachgesagt, weshalb er für die Erzeugung von Aufmerksamkeit und eine öffentlichkeitswirksame Agenda zur Verbesserung der Qualität medizinischer Versorgung nur bedingt geeignet ist [50]. Internationale Initiativen gegen Überversorgung, ausgehend von medizinischen Fachgesellschaften und renommierten Journalen, setzen daher auf pointiertere, aber durchaus nicht weniger präzise Formulierungen wie „less is more“ [23], „too much medicine“ [71]

oder „choosing wisely“ [9] bzw. „klug entscheiden“ [14].

Je nach Kontext kann der Begriff „Überversorgung“ unterschiedliche Bedeutungen haben [7, 65]. In der Bedarfsplanung z. B. wird Überversorgung zu meist im Sinne von Überkapazitäten, also einem Missverhältnis zwischen Versorgungsangebot und Versorgungsbedarf, verstanden [63]. In der klinischen Lesart beschreibt der Begriff die ungünstige Nutzen-Schaden-Bilanz einer einzelnen Maßnahme. Die (englischsprachige) Literatur untergliedert das Konzept der Überversorgung durch eine Reihe von Termini mit zusätzlicher Trennschärfe (Tab. 1).

Infobox Beispiel für Überversorgung: Verschreibungskaskade

Bei einer „Verschreibungskaskade“ werden aufgetretene Nebenwirkungen eines Arzneimittels als Symptome einer vermeintlichen Erkrankung fehlgedeutet [50]. Anstatt das auslösende Arzneimittel abzusetzen, erfolgen auf den initialen diagnostischen Fehler (überflüssige Tests und (wirkungslose) Therapievorsuche. Eine typische Verschreibungskaskade ist der Einsatz von Schleifendiuretika zur „Therapie“ von Unterschenkelödemen, die als häufige Nebenwirkung einer Therapie mit Kalziumkanalblockern vom Dihydropyridintyp auftreten. Diese medikamentös bedingten Ödeme sind Folge einer arteriolen Dilatation und zeigen keine diuretika-responsive Hypervolämie an [66].

Tab. 1 Glossar relevanter Begriffe zum Thema Überversorgung^a

Überbegriff	Verwandte Begriffe	Szenario	Kommentar
Überversorgung	„Overuse“ (seltener auch: „inappropriate care“ oder „overutilization“)	Unter Umständen wurde eine medizinische Maßnahme angewandt, deren Schadenspotenzial den möglichen Nutzen übertraf	Übergeordnetes Qualitätsproblem, dem die nachfolgenden Begriffe untergeordnet werden können
	„Low-value care“		Betont den ungerechtfertigten Ressourcenmehraufwand und anfallende Zusatzkosten durch Überversorgung
	„Overtreatment“		Betont die übermäßige Intensität einer Maßnahme
	„Overtesting“		Übermäßige, nicht angemessene Durchführung von Diagnostik
	„Overmedicalization“	Was vormals als ein (noch) gesunder Zustand galt, wird nunmehr als Erkrankung aufgefasst. Jedoch liegt keine nutzbringende Behandlung vor	Ausweitung von Krankheitsdefinitionen auf nichtbehandlungsbedürftige Konstellationen als soziales Phänomen
	„Disease mongering“		Interessengetriebenes Einwirken auf die Ausweitung von Krankheitsdefinitionen
	Überkapazität	Im System besteht ein Missverhältnis zwischen Versorgungsbedarf und -angebot	Dimension der Bedarfsplanung im Gesundheitswesen
Unterversorgung	„Underuse“	Es wurde die Chance vertan, eine medizinische Maßnahme durchzuführen, die für einen Patienten zu einem günstigen Ergebnis geführt hätte	Mangelnder Transfer evidenzbasierter Maßnahmen in die klinische Praxis
Fehlversorgung	„Misuse“	Einem Patienten entging der volle Nutzen einer angemessenen medizinischen Maßnahme, da vermeidbare Komplikationen aufgetreten sind	Übergeordnetes Problem der Qualitätssicherung und Patientensicherheit
	„Misdiagnosis“	Eine Erkrankung wurde falsch diagnostiziert	Eine Form eines medizinischen Fehlers
Adäquate Versorgung	„Appropriate care“ (seltener auch: „right care“)	Gesundheit und Wohlbefinden werden durch benötigte, erwünschte, wirksame, finanzierbare, gerecht verteilte und verantwortungsbewusst erbrachte medizinische Leistungen optimiert	Idealzustand der evidenzbasierten Medizin
	„High-value care“	Die Evidenz einer medizinischen Maßnahme zeigt hinlänglich einen Nettonutzen an. Die zusätzlich aufzubringenden Ressourcen gewähren einen (über-)proportionalen Zusatznutzen gegenüber Alternativen	
	Nutzen	Eine Maßnahme erbringt positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu einer Nicht- oder Scheinbehandlung	Termini der gesetzlich geregelten Nutzenbewertung (SGB V), vorzugsweise basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien
	Zusatznutzen	Eine Maßnahme erbringt positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu einer anderen aktiven oder etablierten Maßnahme	

^aAdaptiert von Kale und Korenstein [37], Elshaug et al. [19] sowie Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [33]

Wann gilt eine Maßnahme als Überversorgung?

Als Überversorgung gelten Maßnahmen, deren Schadenspotenzial unter speziellen Umständen den möglichen Nutzen für einen individuellen Patienten übersteigt [10]. Die Risiken für Patienten infolge von Überversorgung entwickeln sich „stromabwärts“ in Kaskaden [44]. Hierbei sind Patienten nicht allein durch die unmittelbaren körperlichen oder psychischen Folgen einzelner Maßnahmen gefährdet. Oftmals können sich

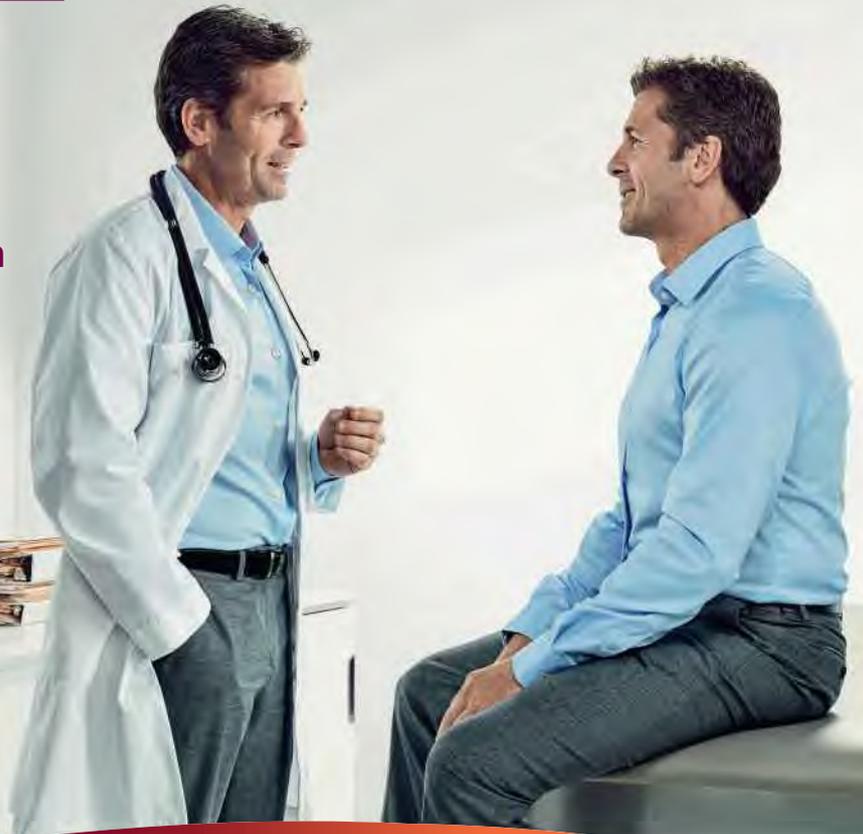
Verkettungen von inadäquaten Indikationsstellungen, Tests und Verfahren anschließen. Klassische Beispiele sind Diagnostik- und Verschreibungskaskaden (Infobox).

Ferner ist wesentlich, dass die betreffende Maßnahme a) in der klinischen Praxis auch in einer gewissen Häufigkeit erfolgt und b) für Ärzte und Patienten ohne höhere Hürden verfügbar bzw. zugelassen ist. Dies grenzt Überversorgung gegenüber ineffektiven experimentellen Behandlungsformen ab [56]. Die Maß-

nahme sollte des Weiteren nicht formal kontraindiziert sein.

Für die meisten medizinischen Maßnahmen ist nicht quantifiziert, wie häufig sie ungerechtfertigt erbracht werden. Auch kann für eine bestimmte Maßnahme nicht pauschal angenommen werden, dass ihre Erbringung in jedem Fall eine Überversorgung darstellt. Umgekehrt können mehrheitlich sichere und erprobte Maßnahmen für besondere Patientengruppen mit übermäßigen Risiken einhergehen. So kann z. B. das parallele Befolgen mehrerer Leitlinien

Hand aufs Herz,
für sich selbst würden Sie auch
auf **Wirksamkeit & Sicherheit^{1*}**
vertrauen.



ELIQUIS[®] verbindet beides:

- bessere **Wirksamkeit vs. Warfarin¹**
- weniger **schwere Blutungen vs. Warfarin¹**

* ELIQUIS[®] (Apixaban): Ein oraler, direkter Faktor-Xa-Inhibitor. ELIQUIS ist indiziert zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF[#]-Patienten und bietet gleichzeitig eine signifikant überlegene Reduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien und weniger schwere Blutungen vs. Warfarin^{1,2}

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren.

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. 2. aktuelle Fachinformation ELIQUIS

ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten. **ELIQUIS 5 mg** Filmtabletten. **Wirkstoff:** Apixaban. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 2,5 mg bzw. 5 mg Apixaban. Sonst. Bestandteile: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin, ELIQUIS 2,5 mg zusätzlich: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O; ELIQUIS 5 mg zusätzlich: Eisen(III)-oxid. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe v. Schlaganfällen u. systemischen Embolien bei erw. Pat. mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern u. einem o. mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall o. TIA in der Anamnese, Alter ≥75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥II), Behandlung v. tiefen Venenthrombosen (TVT) u. Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe v. rezidivierenden TVT und LE bei Erw. ELIQUIS 2,5 mg zusätzlich: Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erw. Pat. nach elektiven Hüft- o. Kniegelenkersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o.e.d. sonst. Bestandteile; akute klinisch relevante Blutung; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. Läsionen o. klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden (z.B. akute o. kürzl. aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien m. hohem Blutungsrisiko, kürzl. aufgetretene Hirn- o. Rückenmarksverletzungen, kürzl. erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark o. Augen, kürzl. aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte o. vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen o. größere intraspinale o. intrazerebrale vaskuläre Anomalien). Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulanzen z.B. UFH, niedermol. Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen außer bei Umstellung der Antikoagulation oder mit UFH in Dosen um die Durchgängigkeit e. zentralvenösen o. arteriellen Katheters zu erhalten oder während einer Katheterablation. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Anämie, Thrombozytopenie; Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung); Blutungen, Hämatome, Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs); Epistaxis; Übelkeit, Gastrointestinale Blutung, Blutung im Mundraum, Rektalblutung, Zahnfleischblutung; erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase; Hautausschlag; Hämaturie; Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung; Kontusion. **Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, Pruritus; Gehirnblutung; Intraabdominalblutung; Hämoptyse; Hämorrhoidalblutung, Hämatochezie; abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin; Alopezie, Muskelblutung; Blutung an der Applikationsstelle; Okkultes Blut positiv; Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung, Traumatische Blutung. **Selten:** Blutung der Atemwege; Retroperitoneale Blutung. **Nicht bekannt:** Angioödem. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867, Irland. Version 12

bei Multimorbidität zu Polypharmazie mit problematischen Arzneimittelkombinationen führen [17, 32]. Hier kommt auch zum Tragen, dass in Leitlinien Negativempfehlungen („Soll-nicht-/Sollte-nicht“-Formulierungen bzw. „starke/schwache Empfehlung dagegen“) gegenüber Positivempfehlungen noch verhältnismäßig selten formuliert werden [48]. Auch liegen für Negativempfehlungen selten aktuelle Angaben zur Punktprävalenz in Deutschland vor: Handelt es sich überhaupt (noch) um Probleme, die in der Praxis in relevanter Häufigkeit vorkommen?

Binnen der letzten Jahre wächst die Zahl an strukturierten Übersichtsarbeiten, die Evidenz zu nicht bzw. nicht mehr angemessenen medizinischen Maßnahmen zusammentragen [35, 51]. Einen wesentlichen Orientierungspunkt können Studien liefern, in denen sich eine etablierte Therapie als unwirksam gegenüber einer weniger invasiven Alternative erwies [59]. Solche Studien sind zumeist durch ein primär pragmatisches Design [20] gekennzeichnet und werden aufgrund ihrer „negativen“ Ergebnisse gemäß einem Vorschlag als „medical reversals“ bezeichnet [58]. Eine aktuelle Übersicht konnte 396 solcher „medical reversals“ über unterschiedliche medizinische Fachgebiete identifizieren [28]. Auffällig ist, dass viele dieser Maßnahmen trotz „negativer“ Evidenz noch über Jahre in der Praxis eingesetzt und erst mit relativ hoher Latenz verlassen werden [59].

Auch bedeutsame Nebenwirkungen können den Nutzen einer Maßnahme infrage stellen. Nebenwirkungen werden in interventionellen Studien allerdings nur unvollständig erfasst. Daher können Daten aus Observationsstudien sowie unpublizierte Daten trotz des immanenten Risikos für „confounding“ eine wichtige Rolle in der Identifikation von Risiksignalen zukommen (hierzu methodisch: [24, 33, 55]).

Beobachtete regionale Versorgungsunterschiede sowie Versorgungsunterschiede zwischen vergleichbaren Leistungserbringern, die auch für Deutschland nachgewiesen wurden [52, 53], können Rückschlüsse auf Unter- oder Überversorgung ermöglichen [18, 74]. Empirische Untersuchungen haben al-

lerdings gezeigt, dass zwischen Versorgungsunterschieden und Überversorgung nicht immer eine eindeutige Relation besteht [8, 65].

In die Bilanzierung von Nutzen und Schaden einer Maßnahme sollten zusätzlich zu den Effektmaßen aus klinischen Studien unbedingt Patientenpräferenzen einfließen, deren Wertevorstellungen sowie eine gesellschaftliche Dimension, die eine Ressourcenallokation im Interesse der Allgemeinheit berücksichtigt [69].

Häufiger Spezialfall: Überdiagnose

Überdiagnose (engl. „overdiagnosis“) beschreibt die Detektion einer Erkrankung, die über die Lebenszeit eines Patienten asymptomatisch oder nur sehr langsam progredient bzw. ohne relevant beeinträchtigende Folgen verblieben wäre [37]. Auf Überdiagnose kann „stromabwärts“ Überversorgung folgen, z. B. wenn eine überdiagnostizierte Erkrankung in der Folge behandelt wird: Die betroffenen Patienten erfahren keinen krankheitsbezogenen Nutzen ihrer Therapie, werden allerdings dem Risiko für Nebenwirkungen ausgesetzt (2 Beispiele dazu im Beitrag von Schellong und Hasenfuß in diesem Heft).

» Auf Überdiagnose kann „stromabwärts“ Überversorgung folgen

Überdiagnose resultiert aus der inadäquaten Durchführung diagnostischer Tests (z. B. bei der Testung von Patienten mit zu geringer Vortestwahrscheinlichkeit) sowie der Ausdehnung von Krankheitsdefinitionen auf zuvor als „gesund“ erachtete Populationen (z. B. Herabsetzung von Schwellenwerten für Surrogatparameter). Wird die Wirksamkeit einer Maßnahme mithilfe von nichtvaliden Surrogatparametern gemessen, können therapeutische „Scheinerfolge“ resultieren und Risiken übersehen werden (z. B. zu aggressive Blutzuckerziele bei kritischer Erkrankung [1]).

Überdiagnose resultiert ferner regelhaft aus Früherkennungsprogrammen

Internist 2021 · 62:343–353
<https://doi.org/10.1007/s00108-021-00957-7>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

T. Gamstätter

Problem Überversorgung. Definition und Lösungsansätze

Zusammenfassung

Qualitativ hochwertige medizinische Versorgung sowie die Konzepte einer „patientenzentrierten Medizin“ und einer „Präzisionsmedizin“ implizieren ärztliches Bewusstsein über Maßnahmen, die für bestimmte Patienten in einem bestimmten Kontext „zu viel“ und damit nicht angemessen sind. Dem Arzt kommt die zentrale Rolle eines „Stewards“ gesellschaftlich verantworteter Ressourcen zu. Zahlreiche Einflussfaktoren können eine ärztliche Weichenstellung für ein „Zuviel an Medizin“ bewirken. Wie lässt sich Überversorgung erkennen und vermeiden? Wann ist ein „Weniger“ an Medizin für einen individuellen Patienten die bessere Medizin?

Schlüsselwörter

Präzisionsmedizin · Medizin und Ökonomie · Patientenzentrierte Medizin · Patientensicherheit · Gesundheitsressourcen · Rolle des Arztes · Medizin und Ökonomie

The problem of medical overuse. Finding a definition and solutions

Abstract

High-quality medical care including the concepts of “patient-centered medicine” and “precision medicine” imply medical awareness of measures that are “too much” and thus not appropriate for certain patients in a certain context. Physicians occupy a central role as stewards of limited social resources. Numerous influencing factors can cause a cascading into medical overuse. How to identify and avoid overuse? When is “less medicine” the better medicine for an individual patient?

Keywords

Precision medicine · Medicine and economics · Ökonomie · Patient-centered care · Patient safety · Health resources · Physicians' role



Jetzt wieder
lieferbar!

Masken schützen – leider nicht vor Gürtelrose

Mehr als 95% der über 60-Jährigen tragen das Varicella-Zoster-Virus in sich.¹ Eine Impfung mit Shingrix kann Ihre Patienten mit einer außergewöhnlichen Wirksamkeit **von über 90%** gegen diese schwere Erkrankung schützen.^{2,3,4}

Die STIKO empfiehlt eine Impfung mit dem Totimpfstoff **für alle Personen ab 60 Jahren**, bei definierten **Risikogruppen[#] bereits ab 50 Jahren.⁵**

**Sprechen Sie Ihre Patienten
jetzt an!**

Mehr Informationen finden Sie unter www.shingrix.de

Risikogruppen: Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit z. B. Patienten mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, HIV-Infektion, Rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus.

1. P. Wutzler et al., Vaccine 2002;20:121–124. – 2. SHINGRIX Fachinformation. GlaxoSmithKline; Stand August 2020. – 3. Cunningham et al., N Engl J Med 2016;375(11):1019–32. – 4. Lal H et al., N Engl J Med. 2015; 372(22):2087–96. – 5. Epid Bull 50/18.

Für eine vollständige Auflistung der Kontraindikation, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe Fachinformation.

Shingrix
Wirkstoff: Shingrix Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension, Herpes-Zoster-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert). **Zusammensetzung:** Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml): 50µg Varizella Zoster Virus Glykoprotein-E-Antigen, hergestellt in immortalisierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO); adjuvantiert mit AS01_B, dieses enthält: 50 µg Pflanzenextrakt aus *Quillaja saponaria* Molina, Fraktion 21 (QS-21) und 50 µg 3-O-Desacyl-4'-monophosphoryl-Lipid A (MPL) aus *Salmonella minnesota*. **Sonstige Bestandteile:** Saccharose, Polysorbat 80, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Kaliummonohydrogenphosphat, Colfosceriloleat (DOPC), Cholesterol, Natriumchlorid, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Aktive Immunisierung zur Vorbeugung von Herpes Zoster (HZ) und postzosterischer Neuralgie (PZN) bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter und bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit erhöhtem Risiko für einen Herpes zoster. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder sonstige Bestandteile des Impfstoffes. Akute, schwere, fiebrige Erkrankung. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschmerzen, gastrointestinales Beschwerden (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und/oder Bauchschmerzen), Myalgie, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötung, Schwellung), Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber. Häufig: Pruritus an der Injektionsstelle, Unwohlsein. Gelegentlich: Lymphadenopathie, Arthralgie. Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem. **Verschreibungspflichtig. Stand:** August 2020. **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München. de.gsk.com**

Weitere Informationen über das Arzneimittel: Dosierung: Als i.m. Injektion: 2x 1 Dosis (0,5 ml) mit einem Abstand von 2 Monaten. Falls erforderlich, kann die zweite Dosis im Abstand von 2 bis 6 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden. Bei Personen, die krankheitsbedingt oder durch eine Therapie immundefizient oder immunsupprimiert sind oder werden könnten und die von einem kürzeren Impfschema profitieren würden, kann die zweite Dosis 1 bis 2 Monate nach der ersten Dosis verabreicht werden. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Der Impfstoff darf nicht intravasal oder intradermal verabreicht werden. Es kann als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. **Weitere Informationen siehe Fachinformation. Nebenwirkungen melden Sie bitte ggf. bei der GSK-Hotline: 0800-1223355.**

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de zu melden.



[37]. Ein sinnvolles Früherkennungsprogramm begrenzt die Diagnostik auf Populationen mit einem verhältnismäßig hohen spezifischen Risiko (hohe Vortestwahrscheinlichkeit), um die Nutzenbilanz der früheren Krankheitserkennung gegenüber den Folgen von Überdiagnose zu verbessern. Die vermehrte Falldetektion durch ein Screening ist dann rechtfertigbar, wenn nachgeordnete Therapien und Abläufe krankheits- und patientenbezogene Endpunkte (z. B. Mortalität, Morbidität und krankheitsbezogene Lebensqualität) effektiv verbessern können. Überdiagnose ist bisher v. a. für das Screening auf Krebserkrankungen [73], allerdings sehr viel weniger für Früherkennungsmaßnahmen zu nichtonkologischen Fragestellungen quantifiziert [34]. Für wesentliche internistische Fragestellungen, zu denen ein populationsbasiertes Screening symptomfreier Personen systematisch untersucht wurde, fiel eine Nutzenbilanz negativ aus [4, 25, 36].

Fehleinschätzungen bei Ärzten und Patienten

Sowohl Ärzte als auch Patienten neigen dazu, den Nutzen medizinischer Maßnahmen zu überschätzen und Risiken zu unterschätzen [43].

In einem systematischen Review quantitativer Studien zur Erwartungshaltung von Patienten gegenüber Nutzen und Risiken diverser diagnostischer, präventiver und therapeutischer Maßnahmen zeigten Patienten nur selten eine realistische Vorstellung zu Pro und Contra der für sie bestimmten Verfahren [30]. In einem als „optimism bias“ [68] bekannten Phänomen sehen sich Patienten persönlich weniger durch gesundheitliche Risiken gefährdet als andere Personen [72].

» In der Hausarztpraxis können entscheidende Weichen gegen Überversorgung gestellt werden

Empfehlungen von Haus- und Fachärzten haben ein hohes Gewicht bei Patienten und könnten ein effektiver Hebel gegen Überversorgung sein [42]. Konfron-

tiert mit der Erwartungshaltung von Patienten, findet allerdings eine Weichenstellung gegen die Durchführung medizinischer Maßnahmen in der Hausarztpraxis häufig nicht statt: In einer amerikanischen Untersuchung kamen Primärärzten den Erwartungen von Patienten an den Praxisbesuch zumeist entgegen [38]. Dies traf insbesondere für direkt geäußerte Wünsche der Patienten nach Testverfahren und Arzneimittelverordnungen zu.

Empirische Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Sorge vor möglichen rechtlichen Folgen bei Unterlassung ärztlichen Handelns in bedeutsamer Weise beeinflusst und Überversorgung begünstigt (engl. „defensive medicine“) [5, 40]. Nach aktuellen Analysen ist dies jedoch vermutlich eine in ihrem Ausmaß eher überschätzte Ursache für Überversorgung. Nur rund 2 % der Gesundheitsausgaben werden auf „defensive medicine“ zurückgeführt [64].

In der ärztlichen Aus-, Weiter- und Fortbildung wird dem Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge zumeist ein höheres Gewicht eingeräumt als der empirischen Probabilistik der evidenzbasierten Medizin. Dies fördert eine kognitive Prägung von Ärzten (engl. „cognitive bias“), die Überversorgung begünstigt [43, 67]: Wenn ein Mechanismus pathophysiologisch plausibel ist, so muss er doch wohl auch wirksam sein [57]. Die Übertragung theoretisch plausibler Wirkmechanismen in klinisch effektive Therapien, d. h. die Vorhersagbarkeit der Effektgröße einer Maßnahme in randomisierten, kontrollierten Studien, gelingt jedoch nur selten [22, 45]. Eine systematische Untersuchung konnte zeigen, dass vielversprechende Therapieansätze aus Phase-I- und Phase-II-Studien zu rund 90 % in Phase-III-Studien scheitern [26].

Eigene Vorerfahrungen prägen das Verschreibungsverhalten von Ärzten wesentlich. Hierbei besteht das Risiko, Unterschiede zwischen Patienten zu übersehen und Vorerfahrungen auf ungeeignete Konstellationen zu extrapolieren [64]. Auch neigen Ärzte dazu, den zu erwartenden Effekt einer eingesetzten medizinischen Maßnahme zu überschätzen [31]. Im Allgemeinen ist der therapeutische Effekt medizinischer

Interventionen auf wesentliche Endpunkte jedoch gering bzw. die „number needed to treat“ (NNT) hoch [54]. Eher selten finden sich starke Effekte bzw. hochwirksame Interventionen (z. B. Präexpositionsprophylaxe der „Human-immunodeficiency-virus“ [HIV]-Infektion in Hochrisikopopulationen [60]).

Maßnahmen gegen Überversorgung

Auf Systemebene entfalten einzelne Rahmenbedingungen in Deutschland gegenüber Vergleichsnationen durchaus protektive Wirkung gegen Überversorgung (z. B. kein direktes Marketing verschreibungspflichtiger Arzneimittel an Konsumenten [46]). Andere wiederum begünstigen Überversorgung (z. B. die starre Abgrenzung der Versorgungssektoren und die Leistungserbringung im Wettbewerb). Spezifische Defizite stellen Qualitätsinitiativen darüber hinaus vor Herausforderungen. Zu nennen sind u. a. fehlende Anreize zur Priorisierung von Überversorgung in der Forschung [75], eine immer noch mangelhaft entwickelte digitale Infrastruktur im deutschen Gesundheitswesen sowie eine fortbestehende Intransparenz bezüglich relevanter Interessenkonflikte von Entscheidungsträgern.

Dennoch lassen sich gezielte Maßnahmen benennen.

- Für den übermäßigen Einsatz von Antibiotika konnte die Tragweite des resultierenden systemweiten Schadens, u. a. durch Resistenzentwicklung mikrobieller Erreger, binnen weniger Jahre eindrucksvoll entschlüsselt werden [61]. Mit der Antibiotic Stewardship ist hieraus musterhaft eine evidenzbasiert nutzbringende, multifaktorielle Gegenstrategie entstanden, die mittlerweile allgemeine Akzeptanz genießt ([16]; s. hierzu auch den Beitrag Fathi et al. im vorliegenden Heft).
- Die Anwendung einfach verständlicher Entscheidungshilfen für Patienten als Teil eines „shared decision-making“ (SDM) im Arzt-Patient-Gespräch kann das Risikoverständnis erhöhen und Wertevorstellungen angemessen berücksichtigen [2, 70].

VITAMIN-D-MANGEL

DECUROL® 25.000 I.E.
(Klinikpackung mit 48 Hartkapseln)

DOSIERUNG

Die empfohlene Dosis ist 1 Kapsel (25.000 I.E.) pro Woche. Nach einem Monat sollte eine niedrigere Dosierung in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel von 25 Hydroxycalciferol (25(OH)D), von der Schwere der Krankheit und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung, in Betracht gezogen werden.

- Enthält kein **ERDNUSSÖL** oder **SORBITOL** wie einige andere verschreibungspflichtige Vitamin D Produkte
- Enthält Olivenöl (sicher und neutral)
- Ist in mehr als 10 europäischen Länder erhältlich



Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Decurol®25.000 I.E., Hartkapseln enthält 0,625 mg Colecalciferol, entsprechend 25.000 I.E. Vitamin D. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: all-rac-alpha-Tocopherolacetat, Raffiniertes Olivenöl, Kapselhülle: Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Zur Anfangsbehandlung von symptomatischem Vitamin D Mangel bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Hypercalcämie und/oder Hypercalciurie, Nephrolithiasis, Schwer eingeschränkte Nierenfunktion, Hypervitaminose D, Pseudo-hypoparathyreoidismus. **Dosierung:** Die empfohlene Dosis ist 1 Kapsel (25.000 I.E.) pro Woche. Nach einem Monat sollte eine niedrigere Dosierung in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel von 25 Hydroxycalciferol (25(OH)D), von der Schwere der Krankheit und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung in Betracht gezogen werden. Alternativ können nationale Empfehlungen zur Behandlung von Vitamin D Mangel-zuständen befolgt werden. Die Anwendung von Decurol®25.000 I.E. Hartkapseln wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen. Im Falle einer Hypercalcämie oder von Anzeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion muss die Dosis verringert oder die Behandlung unterbrochen werden. Decurol®25.000 I.E., Hartkapseln ist bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert. **Nebenwirkungen:** Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem oder Larynxödem, Hypercalcämie, Hypercalciurie, Verstopfung, Flatulenz, Übelkeit, Bauchschmerzen, Magenschmerzen, Durchfall, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Ausschlag, Urtikaria. Lesen Sie zuerst die gesamte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel bevor Sie Decurol®25.000 I.E. Hartkapseln verschreiben. Stand: November 2020.

Zur information: info@galephar.de

Inhaber der Zulassung:
Laboratoires SMB S.A., Rue de la Pastorale 26-28, 1080 Brüssel, Belgien



- Ein risikobewusstes, proaktives Management der Medikation eines Patienten kann eine gezielte Reduktion von Arzneimitteln mit fraglichem Nutzen bewirken (engl. „deprescribing“) [12]. Hierbei kommt dem Hausarzt eine Schlüsselrolle zu.
- Für die Arzneitherapie im Krankenhaus versprechen komplexe Systemstrategien (z. B. „closed-loop medication management“, CLMM) eine Prozessoptimierung und die Reduktion übermäßiger Verordnungen [21].

Die digitale Transformation des Gesundheitswesens bietet die Möglichkeit, Strategien zur Vermeidung von Überversorgung zu entwickeln und zu implementieren. Die digitale Patientenakte, einschließlich elektronischer Verordnungs- und Unterstützungssysteme, kann die Verordnung unnötiger Diagnostik und Therapien verhindern, evidenzbasierte Entscheidungshilfen und Leitlinienempfehlungen kontextgebunden anbieten und transsektorale Hürden zwischen Haus-, Fach- und Klinikärzten abbauen [49].

» Beim Deprescribing kommt dem Hausarzt eine Schlüsselrolle zu

Leitliniengruppen und Fachgesellschaften sollten sich validierter Prozesse bedienen, um Maßnahmen ihres Geltungsbereichs zu identifizieren, die sich für eine Deintensivierung anbieten [39]. Begleitende Anpassungen in Leistungskatalog und Abrechenbarkeit können die Wirksamkeit von Empfehlungen gegen Überversorgung steigern [27].

Initiativen wie „Klug entscheiden“ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) sollten verstärkte Anstrengungen zur Implementierung und zur Evaluation von „Don't“-Empfehlungen in der klinischen Praxis anstoßen. Musterbeispiele liefert z. B. die Initiative Choosing Wisely Canada, die neben einem Implementation Research Network auch bereits eine mehrstufige Zertifizierung für Krankenhäuser etabliert hat

(„Becoming a choosing wisely Canada hospital“, [11]).

Fazit für die Praxis

- Das Thema **Überversorgung** betrifft zunächst und v. a. die **Patientensicherheit**. **Ökonomische Aspekte spielen eine sekundäre Rolle und zwar eher in Form von Ressourcenschonung und Verteilungsgerechtigkeit als von Rationierung.**
- **Überversorgung** initiiert **bedeutsame diagnostische und therapeutische Folgekaskaden, die im Nachhinein nur schwer abgemildert werden können.**
- **Ärzte stehen in der Rolle von Treuhändern und Verwaltern begrenzter, gesellschaftlich verantworteter Ressourcen und sind in ihrem Tun daher zu einer kritischen Grundhaltung der Vorsicht und Folgeabschätzung angehalten.**
- **Überversorgung als Forschungsthema sowie die Implementierung und Evaluation von Gegenmaßnahmen sollten verstärkte wissenschaftliche Aufmerksamkeit erhalten.**

Korrespondenzadresse

Dr. T. Gamstätter

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Irenenstr. 1, 65189 Wiesbaden, Deutschland
tgamstaetter@dgim.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Gamstätter gibt an: wissenschaftlicher Mitarbeiter der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM); Beitragender zur Initiative Klug entscheiden der DGIM; Leitlinien-Mandat für die DGIM zur S2k-Leitlinie Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität; Forschungsförderung durch den Innovationsfonds des G-BA und das BMG.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. (2009) Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 360:1283–1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>

2. Agoritsas T, Heen AF, Brandt L et al (2015) Decision aids that really promote shared decision making: the pace quickens. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7624>
3. Berwick DM (2017) Avoiding overuse—the next quality frontier. *Lancet* 390:102–104. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32570-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32570-3)
4. Birtwhistle R, Morissette K, Dickinson JA et al (2019) Recommendation on screening adults for asymptomatic thyroid dysfunction in primary care. *Can Med Assoc J* 191:E1274–E1280. <https://doi.org/10.1503/cmaj.190395>
5. Bishop TF, Federman AD, Keyhani S (2010) Physicians' views on defensive medicine: a national survey. *Arch Intern Med* 170:1081–1083. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.155>
6. Brownlee S, Chalkidou K, Doust J et al (2017) Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet* 390:156–168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32585-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32585-5)
7. Carter SM, Rogers W, Heath I et al (2015) The challenge of overdiagnosis begins with its definition. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.h869>
8. Casparie AF (1996) The ambiguous relationship between practice variation and appropriateness of care: an agenda for further research. *Health Policy* 35:247–265. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(95\)00787-3](https://doi.org/10.1016/0168-8510(95)00787-3)
9. Cassel CK (2012) Choosing wisely: helping physicians and patients make smart decisions about their care. *JAMA* 307:1801. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.476>
10. Chassin MR, Galvin RW, National Roundtable on Health Care Quality (1998) The urgent need to improve health care quality: institute of medicine national roundtable on health care quality. *JAMA* 280:1000–1005. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.1000>
11. Choosing Wisely Canada Implementing choosing wisely Canada recommendations. <https://choosingwiselycanada.org/implementation/>. Zugriffen: 16. Dez. 2020
12. Christensen M, Lundh A (2016) Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008986.pub3>
13. Culyer AJ (1992) The morality of efficiency in health care—some uncomfortable implications. *Health Econ* 1:7–18. <https://doi.org/10.1002/hec.4730010105>
14. DGIM (2019) <https://www.klug-entscheiden.com/>. Zugriffen: 25. Febr. 2020
15. Dhruva SS, Redberg RF (2020) A successful but underused strategy for reducing low-value care: stop paying for it. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7142>
16. Doron S, Davidson LE (2011) Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc* 86:1113–1123. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>
17. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M et al (2015) Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.h949>
18. Elshaug AG, Moss JR, Littlejohns P et al (2009) Identifying existing health care services that do not provide value for money. *Med J Aust* 190:269–273. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02394.x>
19. Elshaug AG, Rosenthal MB, Lavis JN et al (2017) Levers for addressing medical underuse and overuse: achieving high-value health care. *Lancet* 390:191–202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32586-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32586-7)

BEI CED:

FRÜHER ist besser.

Jetzt auch
RWE-
bestätigt¹

STELARA[®] von Anfang an.

STÄRKE.

Hohe Wirksamkeit^{**}
vor allem als
First-Line-Biologikum^{2,3}

VERTRAUEN.

Konsistentes
Sicherheitsprofil^{4,5}

FREIHEIT.

Flexible
Applikation^{+6,7}

Janssen-Cilag GmbH
www.stelara.de

⁺Empfohlen wird die Anwendung von STELARA[®] alle 12 Wochen (q12w). Bei unzureichendem Ansprechen 8 Wochen nach der ersten Injektion oder Verlust des Ansprechens bei einer Dosierung alle 12 Wochen kann STELARA[®] alternativ alle 8 Wochen (q8w) verabreicht werden. ^{**}MC: Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score <150 über 44 Wochen in der IM-UNITI-Studie mit Stelara 90 mg s.c. ^{*}CU: Symptomatische Remission ist definiert als Mayo Subscore „Stuhlfrequenz“ von 0 oder 1 und Subscore „rektale Blutung“ von 0 über 44 Wochen in der UNIFI-Studie mit Stelara 90 mg s.c.

1. Alric H et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51:948-957. 2. Sandborn WJ et al. DDW 2017, Chicago, Illinois, USA; Poster Su1889. 3. Sands BE et al. DDW 2020 #1885. 4. Sands BE et al. UEGW 2019 #LB01. 5. Sandborn WJ et al. UEGW 2020 Abstract #OP110. 6. Aktuelle Fachinformation STELARA[®] 45/90 mg Injektionslösung. 7. Aktuelle Fachinformation STELARA[®] 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

STELARA[®] 45 mg Injektionslösung, STELARA[®] 45 mg/- 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, STELARA[®] 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Ustekinumab. **Zusammensetzung:** 1 Durchstechfl. enth. 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml bzw. 130 mg Ustekinumab in 26 ml. 1 Fertigspritze enth. 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml bzw. 90 mg Ustekinumab in 1,0 ml. Sonst. Bestandt.: 45 mg Durchstechfl. bzw. 45 mg/- 90 mg Fertigspritze: Histidin, Histidinmonohydrochlorid-monohydrat, Polysorbat 80, Sacrose, Wasser f. Injektionszw. 130 mg Durchstechfl.: EDTA Natrium Salz Dihydrat, Histidin, Histidinmonohydrochlorid-monohydrat, Methionin, Polysorbat 80, Sacrose, Wasser für Injektionszw. **Anw. geb.:** STELARA[®] ist für d. Bhdlg. erw. Pat. mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen and. syst. Therapien einschli. Ciclosporin, Methotrexat o. PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind o. nicht vertragen wurden. STELARA[®] ist für d. Bhdlg. mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis b. Kindern u. Jugendl. ab 6 Jahren indiziert, d. unzureich. auf and. systemische Therapien o. Phototherapien angesprochen o. sie nicht vertragen haben. STELARA[®] ist allein o. in Komb. m. Methotrexat für d. Bhdlg. d. aktiven psoriatis. Arthritis b. erw. Pat. indiziert, wenn d. Ansprechen auf e. vorherige nicht-biolog. krankheitsmodifiz. antirheumat. (DMARD) Therapie unzureich. gewesen ist. STELARA[®] ist indiziert für d. Bhdlg. erw. Pat. mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konv. Therapie o. einen d. Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureich. angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen o. eine Unverträglichk. o. eine Kontraindik. gg. eine entspr. Bhdlg. aufweisen. STELARA[®] ist indiziert für d. Bhdlg. erw. Pat. mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konv. Therapie o. auf ein Biologikum unzureich. angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen o. eine Unverträglichk. o. eine Kontraindik. gg. eine entspr. Bhdlg. aufweisen. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Ustekinumab o. and. Bestandt.; klin. relevante aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose); Schwangerschaft; Stillzeit (b. Entschgd. üb. Aussetzen d. Stillens währ. d. Bhdlg. u. bis zu 15 Wo. danach od. Aussetzen d. Therapie m. STELARA[®] muss Nutzen d. Stillens für d. Kind m. Nutzen d. Therapie für d. Frau abgewogen werden). **Bes. Warnhinw. u. Vorsichtsmaßnahmen:** Um d. Rückverfolgbar. b. biolog. Arzneim. zu verbessern, sollen Name u. Chargenbez. d. verabreich. Produktes deutl. protokoll. werden; b. Pat. mit chron. Infekt. od. einer rezidiv. Infektion in d. Anamnese soll STELARA[®] m. Vors. angew. werden. Immunsuppressiva wie STELARA[®] können d. Risiko v. malign. Tumoren u. d. Risiko v. Infekt. erhöhen u. latente Infekt. reaktivieren. Pat. mit malign. Tumoren (auch in d. Vorgesch.) Bhdlg. v. latenter Tuberkulose muss vor Verabreich. v. STELARA[®] eingeleitet werden. Anti-Tuberkulose-Bhdlg. soll vor Verabr. v. STELARA[®] b. Pat. m. Anamnese v. latenter od. aktiv. Tuberkulose in Betracht gezogen werden, bei denen ein angem. Bhdlg.verlauf nicht bestätigt werden kann. Pat. sollen angewiesen werden, mediz. Rat einzuholen, wenn Anzeichen od. Sympt. e. Infektion auftreten. Alle Pat., bes. diejenigen üb. 60 J. sow. Pat. m. e. läng. immunsuppr. Ther. od. PUVA-Bhdlg. in d. Anamnese, sollen hinsichtl. d. Auftr. v. nicht-melanozyt. Hautkrebs überw. werden. Bei anaphylakt. od. and. schweren Überempfindl.reakt. soll d. Verabreich. v. STELARA[®] sofort abgebrochen u. e. geeign. Therapie eingeleitet werden. B. Auftr. v. allerg. Alveolitis, eosinoph. Pneumonie u. nicht-infekt. organisierender Pneum. soll STELARA[®] abgesetzt u. e. entspr. Ther. eingeleitet werden, sofern e. Infekt. ausgeschl. wurde. Latexüberempfindl., Lebendvirus- od. Lebendbakterienimpfstoffe (z. B. Bazillus Calmette-Guérin (BCG)) sollen nicht gleichzeitig m. STELARA[®] verabreicht werden. Vor e. Impfung muss d. Anw. von STELARA[®] mind. 15 Wo. ausgesetzt werden u. kann frühestens 2 Wo. danach wieder aufgenommen werden. Vorsicht, wenn gleichzeitig and. Immunsupp. angewendet werden o. wenn e. Wechsel v. and. biolog. Immunsupp. erwogen wird. Immunther. gg. e. Allergie, b. Auftr. e. exfoliat. Dermatitis (Erythrodermie) o. erythroderm. Psoriasis muss e. angemess. Ther. eingeleitet u. b. Verd. auf e. Arzneim.reakt. soll STELARA[®] abgesetzt werden. Ältere Pat., Frauen I, gebärfäh. Alter müssen währ. d. Anw. u. für mind. 15 Wo. nach d. Bhdlg. e. zuverläss. Verhütungsmeth. verw. **Nebenwirk.:** erw. Pat.: Häufig: Infekt. d. oberen Atemw., Nasopharyng., Sinusitis, Schwindel, Kopfschm., Oropharyngeale Schmerzen, Diarrhö, Nausea, Erbr., Pruritus, Rückenschm., Myalgie, Arthralgie, Müdigk., Erythem an d. Injekt.stelle, Schmerzen an d. Injekt.stelle. **Gelgentl.:** Cellulitis, dentale Infekt., Herpes zoster, Infekt. d. unteren Atemw., Virusinfekt. d. oberen Atemw., vulvovag. Pilzinfekt., Überempfindl.reakt. (einschl. Hautausschlag, Urtikaria), Depress., Facialisparese, verst. Nase, pustulöse Psoriasis, Exfoliat. d. Haut, Akne, Reakt. an d. Injekt.stelle (einschl. Hämorrhagie, Hämatom, Verhärtung, Schwellung u. Pruritus), Asthenie. **Selten:** schwerw. Überempfindl.reakt. (einschl. Anaphylaxie, Angioödem), allerg. Alveolitis, eosinoph. Pneumonie, exfoliat. Dermatitis (Erythrodermie). **Sehr selten:** organisierende Pneum. pädiatr. Pat.; Die in e. Phase-III-Studie berichteten unerwünscht. Ereign. waren denjen. ähnlich, d. in vorangeg. Studien b. Erw. m. Plaque-Psoriasis beob. wurden. **Verschreibungspflichtig. Pharmaz. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 02/20

20. Ford I, Norrie J (2016) Pragmatic Trials. *New England Journal of Medicine* 375(5):454–463. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1510059>
21. Franklin BD, O'Grady K, Donyai P et al (2007) The impact of a closed-loop electronic prescribing and administration system on prescribing errors, administration errors and staff time: a before-and-after study. *BMJ Qual Saf* 16:279–284. <https://doi.org/10.1136/qshc.2006.019497>
22. Freedman LP, Cockburn IM, Simcoe TS (2015) The economics of reproducibility in preclinical research. *PLoS Biol* 13:e1002165. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002165>
23. Grady D (2010) Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med* 170:749. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.90>
24. Grandt D, Gamstatter T, Folsch UR (2020) Entwicklung von Empfehlungen zum Management von Arzneimitteltherapie bei Multimorbiditat. *Dtsch Med Wochenschr* 145:1504–1508. <https://doi.org/10.1055/a-1234-9684>
25. Groulx S, Limburg H, Doull M et al (2020) Guideline on screening for esophageal adenocarcinoma in patients with chronic gastroesophageal reflux disease. *Can Med Assoc J* 192:E768–E777. <https://doi.org/10.1503/cmaj.190814>
26. Hay M, Thomas DW, Craighead JL et al (2014) Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol* 32:40–51. <https://doi.org/10.1038/nbt.2786>
27. Henderson J, Bouck Z, Holleman R et al (2020) Comparison of payment changes and choosing wisely recommendations for use of low-value laboratory tests in the United States and Canada. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7143>
28. Herrera-Perez D, Haslam A, Crain T et al (2019) A comprehensive review of randomized clinical trials in three medical journals reveals 396 medical reversals. *Elife* 8:e45183. <https://doi.org/10.7554/eLife.45183>
29. Hicks LK (2015) Reframing overuse in health care: time to focus on the harms. *J Oncol Pract* 11:168–170. <https://doi.org/10.1200/JOP.2015.004283>
30. Hoffmann TC, Del Mar C (2015) Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med* 175:274–286. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.6016>
31. Hoffmann TC, Del Mar C (2017) Clinicians' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests. *JAMA Intern Med* 177:407–407. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.8254>
32. Hughes LD, McMurdo MET, Guthrie B (2013) Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* 42:62–69. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs100>
33. IQWiG (05.11.2020) Allgemeine Methoden – Version 6.0.:291
34. Jenniskens K, de Groot JAH, Reitsma JB et al (2017) Overdiagnosis across medical disciplines: a scoping review. *BMJ Open* 7:e18448. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018448>
35. Johansson M, Bero L, Bonfill X et al (2019) Cochrane Sustainable Healthcare: evidence for action on too much medicine. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000143>
36. Jonas DE, Feltner C, Amick HR et al (2014) Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 161:336–346. <https://doi.org/10.7326/M14-0530>
37. Kale MS, Korenstein D (2018) Overdiagnosis in primary care: framing the problem and finding solutions. *BMJ* 362:k2820. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2820>
38. Keitz SA (2007) Behind closed doors: management of patient expectations in primary care practices. *Arch Intern Med* 167:445. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.5.445>
39. Kerr EA, Klammer ML, Markovitz AA et al (2020) Identifying recommendations for stopping or scaling back unnecessary routine services in primary care. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4001>
40. Kessler D, McClellan M (1996) Do doctors practice defensive medicine? *Q J Econ* 111:353–390. <https://doi.org/10.2307/2946682>
41. Keyhani S, Siu AL (2008) The underuse of overuse research. *Health Serv Res* 43:1923–1930. <https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2008.00920.x>
42. Kim C, Wright FC, Look Hong NJ, Groot G, Helyer L, Meiers P, Lynn QM, Urquhart R, Warburton R, Gagliardi AR (2018) Patient and provider experiences with active surveillance: A scoping review. *PLoS ONE* 13:e192097–e192097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192097>
43. Korenstein D (2019) Medical overuse as a physician cognitive error: looking under the hood. *JAMA Intern Med* 179:26–27. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5136>
44. Korenstein D, Keyhani S, Troy A et al (2018) Development of a conceptual map of negative consequences for patients of overuse of medical tests and treatments. *JAMA Intern Med* 178:1401–1401. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3573>
45. Leenaars C, Kouwenaar C, Stafleu F et al (2019) Animal to human translation: a systematic scoping review of reported concordance rates. *J Transl Med* 17:223–223. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1976-2>
46. Liang BA, Mackey T (2011) Reforming direct-to-consumer advertising. *Nat Biotechnol* 29:397–400. <https://doi.org/10.1038/nbt.1865>
47. Liao JM, Schapira MS, Navathe AS et al (2017) The effect of emphasizing patient, societal, and institutional harms of inappropriate antibiotic prescribing on physician support of financial penalties: a randomized trial. *Ann Intern Med* 167:215–216. <https://doi.org/10.7326/L17-0102>
48. Markovitz AA, Hofer TP, Froehlich W et al (2018) An examination of deintensification recommendations in clinical practice guidelines: stepping up or scaling back? *JAMA Intern Med* 178:414–416. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.7198>
49. Martins CMS, da Costa Teixeira AS, de Azevedo LFR et al (2017) The effect of a test ordering software intervention on the prescription of unnecessary laboratory tests—a randomized controlled trial. *BMC Med Inform Decis Mak* 17:20. <https://doi.org/10.1186/s12911-017-0416-6>
50. Morgan DJ, Brownlee S, Leppin AL et al (2015) Setting a research agenda for medical overuse. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4534>
51. Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER et al (2019) 2019 update on medical overuse: a review. *JAMA Intern Med* 179:1568. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.3842>
52. Nolting H-D, Zich K (2014) Regionale Versorgungsunterschiede in Deutschland. *Public Health Forum*. <https://doi.org/10.1016/j.phf.2014.03.006>
53. OECD (2017) Tackling wasteful spending on health
54. Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JPA (2012) Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA* 308:1676–1684. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13444>
55. Peryer G, Golder S, Junqueira DLM et al (2019) Chapter 19: adverse effects. In: *Cochrane Handb. Syst. Rev. Interv.*, 2. Aufl. John Wiley & Sons, Chichester, S493–506
56. Prasad V (2016) Translation failure and medical reversal: two sides to the same coin. *Eur J Cancer* 52:197–200. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.024>
57. Prasad V, Ho N (2014) Why do we continue to adopt medical practices based on pathophysiology alone when we should be insisting on clinical trials? *J Clin Epidemiol* 67:361–363. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.11.009>
58. Prasad V, Gall V, Cifu A (2011) The frequency of medical reversal. *Arch Intern Med* 171:1675–1676. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.295>
59. Prasad V, Cifu A, Ioannidis JPA (2012) Reversals of established medical practices: evidence to abandon ship. *JAMA* 307:37–38. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1960>
60. Riddell JIV, Amico KR, Mayer KH (2018) HIV preexposure prophylaxis: a review. *JAMA* 319:1261–1268. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1917>
61. Rochford C, Sridhar D, Woods N et al (2018) Global governance of antimicrobial resistance. *Lancet* 391:1976–1978. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31117-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31117-6)
62. Rosenbaum L (2017) The less-is-more crusade—are we overmedicalizing or oversimplifying? *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmms1713248>
63. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2018) Bedarfsge-rechte Steuerung der Gesundheitsversorgung
64. Saini V, Garcia-Armesto S, Klemperer D et al (2017) Drivers of poor medical care. *Lancet* 390:178–190. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30947-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30947-3)
65. Sanmartin C, Murphy K, Choptain N, Conner-Spady B, McLaren L, Bohm E, Noseworthy T et al (2008) Appropriateness of healthcare interventions: concepts and scoping of the published literature. *International journal of technology assessment in health care* 24(3):342
66. Savage RD, Visentin JD, Bronskill SE, Wang X, Gruneir A, Giannakeas V, Guan J et al (2020) Evaluation of a Common Prescribing Cascade of Calcium Channel Blockers and Diuretics in Older Adults With Hypertension. *JAMA Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7087>
67. Scott IA, Soon J, Elshaug AG, Lindner R (2017) Countering cognitive biases in minimising low value care. *Med J Aust* 206:407–411. <https://doi.org/10.5694/mja16.00999>
68. Sharot T (2011) The optimism bias. *Curr Biol* 21:R941–R945. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.10.030>
69. Sharpe VA, Faden AI (1996) Appropriateness in patient care: a new conceptual framework. *Milbank Q* 74:115–138. <https://doi.org/10.2307/3350435>
70. Stacey D, Legare F, Lewis K et al (2017) Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001431.pub5>
71. The BMJ (Hrsg) Too much medicine. <https://www.bmj.com/too-much-medicine>. Zugegriffen: 16. Okt. 2020

72. Weinstein ND (1987) Unrealistic optimism about susceptibility to health problems: conclusions from a community-wide sample. *J Behav Med* 10:481–500. <https://doi.org/10.1007/BF00846146>
73. Welch HG, Black WC (2010) Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 102:605–613. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq099>
74. Wennberg JE (2002) Unwarranted variations in healthcare delivery: implications for academic medical centres. *BMJ* 325:961–964. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7370.961>
75. Wissenschaftsrat (2018) Empfehlungen zu Klinischen Studien

Prof. Dr. Thomas Bein **Ins Mark getroffen**

Was meine Krebserkrankung für mich als Intensivmediziner bedeutet

München: Droemer Knaur Verlag 2021, 1. Auflage, 224 S., (ISBN: 978-3-426-27854-3), 18,00 EUR

Gesundheit ist dann präsent, wenn man nicht über sie nachdenkt. So hat es der Philosoph Hans-Georg Gadamer treffend beschrieben.

Wir Ärzte*innen können dies nur bestäti-



gen. Im klinischen Alltag ist uns die eigene Gesundheit selbstverständlich, Krankheit ist das Problem der anderen. Ein Problem,

das wir lösen wollen, täglich, mit ganz unterschiedlichen Ansätzen. Doch was ist, wenn wir plötzlich gezwungen sind, die Rollen zu tauschen? Wenn die Nadeln sich gegen uns richten, aggressive Medikamente in uns eindringen, wenn uns nur noch schlecht ist, und - vor allem - wenn wir selbst nicht mehr einschätzen können, was auf uns zukommt?

Thomas Bein hat dies durchlebt.

Eindrucksvoll beschreibt er in seinem neuen Buch „Ins Mark getroffen – Was meine Krebserkrankung für mich als Intensivmediziner bedeutet“ seine persönlichen Beobachtungen, Erfahrungen und Gedanken. Selbst jahrelang als Intensivmediziner mit hochtechnisierter Medizin vertraut, wird er nun zum Patienten in einer Hochleistungsmedizin. Eine Routine-Untersuchung bei der Betriebsärztin, ein simples Blutbild, ein auffälliger Wert verändert alles. Dem geübten Überbringer von guten wie schlechten Nachrichten wird nun eine schlechte Nachricht überbracht. Im Angebot gibt es dazu einen Schlachtplan, mit vielen Wenn und Aber, der Ausgang ungewiss, verborgen in Statistiken.

In den fünf Jahren seiner Behandlung analysiert und reflektiert Thomas Bein ganz unterschiedliche Aspekte und Thematiken der modernen Medizin wie auch Fragen des Lebens. Als Intensivmediziner und studierter Ethiker richtet er seinen analytischen Blick auf wichtige Thematiken der modernen Medizin und des Menschseins. Was macht eigentlich einen guten Arzt aus, was ist Empathie

und warum benutzen wir eine militaristische Sprache im Zusammenhang mit Krebs, sind nur einige seiner Überlegungen zu Beginn der Behandlung. Eine Stammzelltransplantation, die Erfahrungen der Isolation und viele Tage der Ungewissheit führen zu tief gehenden Reflexionen über das Leben, über Tod und Krankheit.

Erstaunlich ist, wie leicht all der schwere Tobak zu lesen ist. Sprachlich ist das Buch ein wahrer Genuss. Wer philosophische Exkurse mag, wer ein bisschen Lebenshilfe gerne mitnimmt, wer sich Gedanken macht über das eigene Wirken als Arzt oder Ärztin, über die tägliche Arbeit mit Patienten in einem getriebenen klinischen Alltag, der wird aus diesem Bericht wertvolle Informationen und Erkenntnisse ziehen. Es ist ein aufrichtiges Plädoyer für eine humane Medizin.

J. Briegel (München)

Internist 2021 · 62:354–362
https://doi.org/10.1007/s00108-021-00956-8
Angenommen: 20. Januar 2021
Online publiziert: 18. Februar 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion

T. Gamstätter, Wiesbaden
S. Schellong, Dresden

M. Schorrlepp¹ · D. Burchert²

¹ Gesundheitszentrum am Juxplatz, Mainz, Deutschland

² Diabetologische Schwerpunktpraxis, Mainz, Deutschland

Weniger ist mehr ... in der hausärztlich-internistischen Praxis

Subklinische Hypothyreose, Hyperurikämie, Routine-EKG und NT-proBNP als ausgewählte Beispiele

Im Jahr 2019 waren ca. 16.000 Internist:innen in der hausärztlichen Versorgung tätig, fast ein Drittel aller Hausärzte [1]. Sie tragen wesentlich zur Primärversorgung bei und sind mitverantwortlich für die beste Behandlung der Patienten. Die beste Behandlung ist nicht gleichzusetzen mit viel Behandlung. Oft ist weniger mehr. Um das umsetzen zu können, bedarf es belastbarer Informationen aus unabhängigen Studien. Die Behandlung der subklinischen Hypothyreose (SH) und der Hyperurikämie (HU) sowie die Durchführung eines EKG gehören zur Routine. Einige Arbeiten der letzten Jahre werden im Folgenden besprochen werden und praktische Handlungsempfehlungen geben.

Therapie der subklinischen Hypothyreose des Älteren

Hintergrund. Schilddrüsenmedikamente gehören zu den Top 10 der Arzneimittelverordnungen in Deutschland. Im Jahr 2019 wurden laut GKV-Arzneimittelreport ca. 29,5 Mio. Verordnungen über Schilddrüsentherapeutika ausgestellt, davon allein 8,5 Mio. Verordnungen von hausärztlichen Internist:innen. Insgesamt ca. 6 Mio. Verordnungen betreffen Patienten >80 Jahre [2–4].

Fragestellung. Profitieren ältere Patienten mit SH von einer Therapie mit Levothyroxin?

In der europäischen Multizenterstudie von Stott et al. („Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism“ [TRUST Trial]) wurden 737 Patienten >65 Jahre mit einem wiederholt gemessenen Wert des thyroïdstimulierenden Hormons (TSH) von 4,6–19,99 mIU/l (freie Schilddrüsenhormone normwertig) entweder beginnend mit Levothyroxin, 50 µg (oder 25 µg bei vorliegender koronarer Herzkrankheit [KHK] oder Körpergewicht <50 kg), oder Placebo behandelt, mit dem Ziel den TSH-Wert in den Bereich 0,4–4,59 mIU/l zu senken. Die Dosisanpassung erfolgte computergesteuert. Das Ergebnis der TSH-Kontrollen war den Studienteilnehmern, den Untersuchern und den behandelnden Ärzten nicht bekannt. Die Symptomatik der Studienteilnehmer (primärer Endpunkt) wurde zu Studienbeginn und nach 12 Monaten mithilfe validierter Fragebogen (Thyroid-Related Quality-of-Life Patient Reported Outcome Measure [ThyPRO] und des Tiredness Score) ermittelt. Als sekundäre Endpunkte wurden die Lebensqualität ermittelt (EQ-D5), Blutdruck, Gewicht, Muskelkraft gemessen sowie die kognitiven Fähigkeiten getestet [5].

Merke. Von 2674 gescreenten Teilnehmern wurden 1645 ausgeschlossen, weil sie in der Laborkontrolle spontan wieder normale TSH-Werte hatten. Es kann also erwartet werden, dass sich ein einmalig erhöhter TSH-Wert bei mehr als der Hälfte der älteren Patienten spontan normalisiert.

Die beiden Gruppen waren gut balanciert. Die mittlere Levothyroxindosis nach einem Jahr betrug 50 µg. In der Verumgruppe wurde eine mittlere TSH-Senkung auf 3,63 mIU/l erreicht, in der Placebogruppe auf 5,48 mIU/l. Es konnte kein Unterschied bei schilddrüsen-spezifischen Symptomen und im Müdigkeits-Score festgestellt werden. Es zeigte sich kein Unterschied schwerwiegender Krankheitsereignisse (Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Frakturen, Osteoporose).

Merke. Um eine SH laborchemisch effektiv zu behandeln (Ziel-TSH-Wert <4,6 mIU/l) reichte in dieser Studie eine mittlere Dosierung von Levothyroxin 50 µg aus. Im Umkehrschluss kann eine bestehende Medikation bei älteren Patienten mit 50 µg Levothyroxin kritisch hinsichtlich eines möglichen Deprescribing hinterfragt werden.

Unsicherheiten der Studie. 1) Ein TSH-Grenzwert von 4,6 mIU/l wird von einigen Autoren als zu hoch eingeschätzt und ein Wert <2,5 mIU/l gefordert. Es

**DER FRÜHE
VOGEL
FÄNGT DEN
WURM.**

Jetzt handeln!

ist nicht sicher auszuschließen, dass eine intensivere Behandlung vorteilhafter ist. Möglicherweise ist diese aber auch mit mehr Nebenwirkungen verbunden. 2) Nur wenige Studienteilnehmer hatten einen TSH-Wert >10 mIU/l. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Gruppe von einer Therapie mehr profitieren kann. 3) Die Symptomlast der Probanden zu Beginn der Studie war gering. Möglicherweise können Betroffene mit höherer Symptomlast von einer Therapie mit Levothyroxin profitieren (konnte in der sekundären Analyse von de Montmollin et al. nicht bestätigt werden; s. unten). 4) Es wurden keine schilddrüsen-spezifischen Antikörper gemessen. Patienten mit positivem Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern und eher fortschreitender Hypothyreose könnten von einer Therapie mit Levothyroxin profitieren. 5) Wegen zu geringer statistischer Power kann die Studie keine Aussage hinsichtlich der Verhinderung oder auch der Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse treffen [5].

Die sekundäre Analyse des TRUST Trial von de Montmollin et al. 2020 und die gepoolte Analyse von 2 „randomized controlled trials“ (RCT; TRUST und IMEO) von Mooijaart et al. 2019 konnte auch in der Gruppe der über 80-jährigen mit höherer Symptomlast keinen signifikanten Benefit feststellen. Nebenwirkungen unter Levothyroxin traten im Vergleich zu Placebo nicht häufiger auf [6, 7].

Die klinische Praxisleitlinienempfehlung von Bekkering et al. 2019, basierend auf einem „systematic review“ von 21 RCT mit insgesamt 2292 Patienten, bekräftigt diese Ergebnisse auch für jüngere Patienten und empfiehlt sehr deutlich, auf eine Therapie der SH zu verzichten. Ausgenommen davon sind Patienten jünger als 30 Jahre, Patienten mit schwerer Symptomlast und Schwangere [8].

» Der Einsatz von Levothyroxin beim älteren Patienten ist sehr gut abzuwägen

Fazit. Die Behandlung der SH des älteren Patienten (über 65 Jahre) ist nicht effektiv, scheint aber auch keine schweren Neben-

wirkungen zu verursachen. Der Einsatz von Levothyroxin sollte sehr gut abgewogen werden, ein Therapieversuch nach 6 bis 8 Wochen durch Anamnese und ggf. laborchemisch sehr kritisch überprüft werden. Eine bestehende Medikation mit Levothyroxin sollte regelmäßig kritisch hinterfragt werden.

Therapie der Hyperurikämie schützt die Organe?

Hintergrund. Erhöhte Serum-Harnsäure-Werte wurden immer wieder mit den verschiedensten klinischen Endpunkten in Verbindung gebracht (kardiovaskulär, metabolisch, renal, neurologisch u. a.). Die Ergebnisse diverser Metaanalysen und RCT waren nicht einheitlich. Im Jahr 2019 wurden in Deutschland 6,29 Mio. Verordnungen von Allopurinol im GKV-Bereich ausgewiesen [2].

Fragestellung. Profitieren Patienten mit HU von einer medikamentösen Harnsäuresenkung? Profitieren Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz von einer medikamentösen Harnsäuresenkung mit Allopurinol hinsichtlich Erhalts der Nierenfunktion?

» Indikationskriterien der sekundär präventiven Therapie der HU sind Gicht und Nephrolithiasis

Zum Thema HU und klinische Endpunkte wurden in die Arbeit von Li et al. 2017 aus 4608 identifizierten Veröffentlichungen 101 Publikationen (Metaanalysen, systematische Reviews, „Mendelian randomisation studies“) eingeschlossen und ausgewertet. Zwischen erhöhten Harnsäurewerten und kardiovaskulären und renalen Erkrankungen konnte in den Beobachtungsstudien und RCT im Sinne von Surrogatparametern kein überzeugender kausaler Zusammenhang gefunden werden. Für Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und erhöhte Sterblichkeit an KHK konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Überzeugende Evidenz konnte nur für den Zusammenhang von erhöhten Harnsäure-

rewerten sowohl mit Gichtarthritis als auch mit Nephrolithiasis hergestellt werden [9].

Badve et al. 2020 untersuchten prospektiv den Effekt einer harnsäuresenkenden Therapie auf die Entwicklung der chronischen Niereninsuffizienz. In dem Multizenter-RCT mit 369 Patienten in den „Chronic-kidney-disease“ (CKD)-Stadien 3+4 und ohne Gichtarthritis konnte durch die Behandlung mit Allopurinol im Vergleich zu Placebo der Serum-Harnsäure-Wert von 8 auf 5 mg/dl gesenkt werden, einen Einfluss auf die Nierenfunktion („estimated glomerular filtration rate“, eGFR) hatte das allerdings nicht (eGFR $-3,33$ ml vs. $-3,23$ ml, „mean difference“ $-0,10$, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] $-1,18-0,97$, $p=0,85$, [10]).

Die Verträglichkeit einer Therapie mit Allopurinol ist gut; die Kosten sind übersichtlich. Dennoch kann Allopurinol der Auslöser des seltenen Allopurinolhypersensitivitäts- oder Steven-Johnson-Syndroms mit Todesfolge sein.

Fazit. Die sekundär präventive Therapie der Hyperurikämie sollte sich streng an die Indikationen Gicht und Nephrolithiasis halten. Die Behandlung der HU bei chronischer Niereninsuffizienz zum Erhalt der Nierenfunktion ist nicht effektiv. Eine asymptotische HU soll nicht primär präventiv medikamentös behandelt werden.

Routine-EKG beim Check-up?

Hintergrund. Im Rahmen regelmäßiger Gesundheitsuntersuchungen beim Hausarzt werden oft routinemäßig Ruhe-EKG-Untersuchungen durchgeführt. Wie oft wird das gemacht, und welchen gesundheitlich positiven oder negativen Effekt bewirkt das?

» Folgemaßnahmen nach nichtindiziertem Routine-EKG können schadhaft sein

Die kanadische Arbeitsgruppe um Bhattia untersuchte von 2010 bis 2015 im Rahmen einer populationsbasierten retrospektiven Kohortenstudie die Krankenversicherungsdaten von ca. 3,6 Mio.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



XELEVIA® VELMETIA®

Sitagliptin: Stark^{1,2} & etabliert*, wenn Metformin allein nicht ausreicht.[§]



1 Als Add-on zu Metformin.

2 Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al for the Sitagliptin Study 020 Group: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006; 29:2638–2643

* Lauer Taxe: Markteinführung von Xelevia® April 2008 und von Velmetia® September 2008.

§ Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, wenn eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Velmetia® ist auch bei

Patienten, die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden, indiziert. Wenn Sitagliptin als Add-on zu Metformin gegeben wurde, war die Inzidenz von Hypoglykämien ähnlich der unter Placebo. Patienten mit einer Kombination Sulfonylharnstoff plus Xelevia® oder Velmetia® bzw. Patienten mit einer Kombination Xelevia® oder Velmetia® plus Insulin können ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien haben, eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- bzw. Insulin-Dosierung kann nötig sein. Fachinformation Xelevia®, Stand 05/2020; Fachinformation Velmetia®, Stand 09/2020. **Vor der Verordnung von Xelevia® oder Velmetia® bitte die Fachinformation lesen.**

XELEVIA® Filmtabletten 25 mg/50 mg/100 mg Wirkstoff: Sitagliptin. **VELMETIA® 50 mg/850 mg Filmtabletten VELMETIA® 50 mg/1000 mg Filmtabletten Wirkstoff:** Sitagliptin und Metforminhydrochlorid. **Zus:** Arznei. **wirks. Bestandt.:** XELEVIA®: 1 Tbl. enth. Sitagliptinphosphat-Monohydrat, entspr. 25 mg, 50 mg od. 100 mg Sitagliptin. VELMETIA® 50 mg/850 mg Filmtabletten bzw. VELMETIA® 50 mg/1000 mg Filmtabletten: Jede Tbl. enth. Sitagliptinphosphat-Monohydrat, entspr. 50 mg Sitagliptin, u. 850 mg bzw. 1000 mg Metforminhydrochlorid. **Sonst. Bestandt.:** XELEVIA®: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Calciumhydrogenphosphat (E 341), Croscarmellose-Natrium (E 468), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Poly(vinylalkohol), Macrogol (3350), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). VELMETIA® 50 mg/850 mg Filmtabletten bzw. VELMETIA® 50 mg/1000 mg Filmtabletten: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Povidon K29/32 (E 1201), Natriumdodecylsulfat, Natriumstearylfumarat, Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172). **Anw.:** XELEVIA®: B. erw. Pat. mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbes. d. Blutzuckerkontr. indiziert. **Als Monother.** b. Pat., b. denen Diät u. Beweg. allein d. Blutzucker nicht ausreichend senken u. für d. Metformin aufgr. v. Gegenanz. od. Unverträglichk. nicht geeignet ist. **Als orale 2-Fachther.** in Komb. mit: Metformin, wenn Diät u. Beweg. plus e. Monother. mit Metformin d. Blutzucker nicht ausreichend senken; e. Sulfonylharnstoff, wenn Diät u. Beweg. plus e. Monother. mit e. Sulfonylharnstoff in d. höchsten vertragenen Dosen d. Blutzucker nicht ausreichend senken u. wenn Metformin aufgr. v. Gegenanz. od. Unverträglichk. nicht geeignet ist; e. PPARγ-Agonisten (d. h. e. Thiazolidindion), wenn d. Anw. e. PPARγ-Agonisten angebracht ist u. Diät u. Beweg. plus Monother. mit e. PPARγ-Agonisten d. Blutzucker nicht ausreichend senken. **Als orale 3-Fachther.** in Komb. mit: e. Sulfonylharnstoff u. Metformin, wenn Diät u. Bewegung plus e. 2-Fachther. mit diesen Arzneim. d. Blutzucker nicht ausreichend senken; e. PPARγ-Agonisten u. Metformin, wenn d. Anw. e. PPARγ-Agonisten angebracht ist u. Diät u. Beweg. plus e. 2-Fachther. mit diesen Arzneim. d. Blutzucker nicht ausreichend senken. **Zusätzl. zu Insulin (mit/ohne Metformin),** wenn Diät u. Beweg. sowie e. stabile Insulindos. d. Blutzucker nicht ausreichend senken. VELMETIA®: Für erw. Pat. mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzl. zu Diät u. Beweg. in folg. Fällen indiziert: Zur Verbes. d. Blutzuckerkontr. b. Pat., b. denen e. Monother. mit Metformin in d. höchsten vertragenen Dosen d. Blutzucker nicht ausreichend senkt od. d. bereits mit d. Komb. v. Sitagliptin u. Metformin behandelt werden; in Komb. mit e. Sulfonylharnstoff (z. B. als 3-Fachther.) od. e. PPARγ-Agonisten (d. h. e. Thiazolidindion) b. Pat., b. denen eine Komb. aus jeweils höchster vertragener Dosis Metformin u. e. Sulfonylharnstoffs bzw. PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, d. Blutzucker zu senken; in Komb. mit Insulin (d. h. als 3-Fachther.) b. Pat., b. denen e. stabile Insulindosis u. Metformin allein d. Blutzucker nicht ausreichend senken. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. den/die Wirkstoffe/ od. e. d. sonst. Bestandt. **Zusätzl. für VELMETIA®:** Jede Art v. akut. metab. Azidose (z. B. Laktatazidose, diabet. Ketoazidose); diabet. Präkoma; schwere Niereninsuff. (GFR < 30 ml/min); akute Erkrank., welche d. Nierenfunkt. beeinträchtigt, können (wie Dehydratation, schwere Infekt., Schock, intravask. Gabe v. jodhalt. Kontrastmitteln); akute od. chron. Erkrank., d. e. Gewebhypoxie verursachen können (wie Herz- od. Lungeninsuff., kürzl. erlittener Myokardinfarkt, Schock); Leberfunkt.-stör.; akute

Alkoholvergiftung, Alkoholisimus, Stillzeit. **Vors. bet:** Pankreatitis in d. Vorgeschichte. Gleichz. Anw. von Sulfonylharnstoff od. Insulin. **Nicht anw.:** Typ-1-Diabetiker, Schwangersch. **Zusätzl. b. XELEVIA®:** Pat. mit schwerer Leberfunkt.-stör., Pat. mit Nierenfunkt.-stör. (GFR < 45 ml/min), Pat. mit einer Nierenerk. im Endstadium (GFR < 15 ml/min), einschl. derer d. Hämö- od. Peritonealdialyse benötigen. **Nicht anw.:** diabet. Ketoazidose, Stillzeit. **Zusätzl. b. VELMETIA®:** Älteren Pat. Pat. mit Risikofakt. f. Laktatazidose (wie Verschlecht. der Nierenfunkt., überm. Alkoholkonsum, Leberfunkt.-stör., schlecht eingest. Diabetes, Ketose, langes Fasten, m. Hypoxie assoziierte Erkrank., Komb. m. Arznelm., die Laktatazidose verursachen können), Komb. m. Arznelm., die die Nierenfunkt. akut beeinträchtigen können. Operationen. **Nebenv.:** XELEVIA®: Häufig: Hypoglykämie. Kopfschm. **Gelegentl.:** Schwindel, Obstipation, Pruritus. **Selten:** Thrombozytopenie. **Häufigkeit nicht bekannt:** Überempf.-reakt. einschl. anaphylaktischer Reakt. Interstit. Lungenkrankh. Erbr.; akute Pankreatitis; let./nicht let. hämorrhag. u. nekrotisierende Pankreatitis, Angiodörm; Hautausschlag; Urtikaria; kut. Vasculitis; exfoliat. Hauterkr. einschl. SJS; bullöses Pemphigoid. Arthralgie; Myalgie; Rückenschm.; Arthropathie. Nierenfunkt.-stör.; akutes Nierenversagen. **Zusätzl. ungeachtet e. Kausalsammenh.:** Infekt. d. oberen Atemwege; Nasopharyngitis. Osteoarthritis. Schm. in d. Gliedmaßen. **Zusätzl. häufiger in Studien mit Kombinationsther.:** Hypoglykämien (sehr häufig mit Sulfonylharnstoffen u. Metformin); Influenza (häufig mit Insulin [mit od. ohne Metformin]); Übelk. u. Erbr. (häufig mit Metformin); Flatulenz (häufig mit Metformin od. Pioglitazon); Obstipation (häufig mit Sulfonylharnstoffen u. Metformin); periph. Ödeme (häufig mit Pioglitazon od. d. Komb. v. Pioglitazon u. Metformin); Somnolenz u. Diarrhö (gelegentl. mit Metformin), Mundtrockenh. (gelegentl. mit Insulin [mit od. ohne Metformin]). VELMETIA®: Häufig: Hypoglykämie. Übelk.; Flatulenz; Erbr. **Gelegentl.:** Somnolenz. Diarrhö; Obstipation; Schm. im Oberbauch, Pruritus. **Selten:** Thrombozytopenie. **Häufigkeit nicht bekannt:** Überempf.-keitsreakt. einschl. anaphylaktischer Reakt. Interstitielle Lungenkrankheit. Akute Pankreatitis; letale u. nicht letale hämorrhagische u. nekrotisierende Pankreatitis, Angiodörm; Hautausschlag; Urtikaria; kutane Vasculitis; exfoliative Hauterkr. einschl. SJS; bullöses Pemphigoid. Arthralgie; Myalgie; Schm. in d. Extremitäten; Rückenschm.; Arthropathie. Nierenfunkt.-stör.; akutes Nierenversagen. **Zusätzl. in Studien in Komb. mit anderen Antidiabetika:** Hypoglykämien (sehr häufig mit Sulfonylharnstoffen od. Insulin), Obstipation (häufig mit Sulfonylharnstoffen), periphere Ödeme (häufig mit Pioglitazon), Kopfschm. u. Mundtrockenh. (gelegentl. mit Insulin). **Zusätzl. in klin. Studien mit Sitagliptin-Monother.:** Kopfschm., Hypoglykämie, Obstipation, Schwindel, **ungeachtet e. Kausalsammenh.:** Infekt. d. oberen Atemwege; Nasopharyngitis; Osteoarthritis, Schm. in d. Extremitäten. **Zusätzl. in klin. Studien u. nach Markteinführung mit Metformin-Monother.:** Sehr häufig: Gastrointest. Symptome (wie Übelk., Erbr., Diarrhö, Schm. im Oberbauch, Appetitverlust). Häufig: metallischer Geschmack. **Sehr selten:** Laktatazidose; Leberfunkt.-stör.; Hepatitis; Urtikaria; Erythem; Pruritus. Vitamin-B₁₂-Mangel (z. B. megaloblastäre Anämie). **Hinw.:** Vor Behandl.-beginn u. in regelm. Abständen GFR ermitteln. **Verschreibungspflichtig.** Stand: 05/2020 (XELEVIA®), 09/2020 (VELMETIA®) **Bitte lesen Sie vor Verordnung von XELEVIA® bzw. VELMETIA® die Fachinformation!** Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande Lokaler Ansprechpartner: BERLIN-CHEMIE AG, Glienicker Weg 125, 12489 Berlin

M. Schorrlepp · D. Burchert

Weniger ist mehr ... in der hausärztlich-internistischen Praxis. Subklinische Hypothyreose, Hyperurikämie, Routine-EKG und NT-proBNP als ausgewählte Beispiele**Zusammenfassung**

Übersversorgung von Patienten in der hausärztlichen Praxis ist ein bekanntes Phänomen und betrifft die tägliche Arbeit von ca. 16.000 Internist:innen in der hausärztlichen Versorgung in Deutschland. Um den Patienten unnötige Therapien und Maßnahmen zu ersparen, müssen diese regelmäßig kritisch hinterfragt werden. Die subklinische Hypothyreose (SH) und die Hyperurikämie (HU) sind häufige Laborkonstellationen. Die ausgewählten Arbeiten von Stott et al., Montmollin et al. sowie Mooijaart et al. konnten zeigen, dass eine Behandlung der SH beim älteren Patienten nicht effektiv ist. Die Therapie der HU ist nach den Untersuchungen von Li et al. sowie Badve et al. nur im

Rahmen der Behandlung der Gichtarthritis und bei der Nephrolithiasis sinnvoll und hat auf die Entwicklung der chronischen Niereninsuffizienz keinen Einfluss. Die kanadische Arbeitsgruppe um Bhatia zeigte, dass das oft bei Gesundheitsuntersuchungen (Check-up) durchgeführte Routine-EKG mehr Folgeuntersuchungen nach sich zog, ohne dass sich die Gruppen mit und ohne EKG hinsichtlich „major adverse cardiac events“ (MACE) unterschieden. Die laborchemische Analyse des „N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“ (NT-proBNP) zur Steuerung der Therapie einer Herzinsuffizienz ist im Vergleich zur üblichen Behandlung nach der Untersuchung von Felker et al.

nicht effektiver, sodass darauf verzichtet werden kann. „Choosing wisely“, „less is more“ und die „Klug-entscheiden“-Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin sind Initiativen, die den Prozess zur Vermeidung von Übersversorgung in kurzer und prägnanter Form allen Behandlern zugänglich machen.

Schlüsselwörter

Medizinische Übersversorgung · Subklinische Hypothyreose · Hyperurikämie · Elektrokardiographie · „Brain natriuretic peptide“

Less is more... in the general practitioner's internistic surgery. Subclinical hypothyroidism, hyperuricemia, routine ECG and NT-proBNP as selected examples**Abstract**

Exceeding the need for care in general practitioner (GP) practices is a known problem that affects the work of approximately 16,000 specialists for internal medicine in the family practice context every day in Germany. In order to spare patients unnecessary treatment and measures, these must be critically questioned on a regular basis. Subclinical hypothyroidism (SH) and hyperuricemia (HU) are frequent laboratory constellations. The selected articles by Stott et al., de Montmollin et al. and Mooijaart et al. could show that treatment of SH in older patients is not effective. Furthermore, according to the

studies of Li et al. and Badve et al. treatment of HU is only beneficial in the treatment of gout and nephrolithiasis and has no influence on the development of chronic kidney disease. The Canadian group of Bhatia demonstrated that the ECG for low-risk patients that is often part of health check-ups in Canada, usually results in more follow-up examinations without the groups with and without ECG differing with respect to major adverse cardiac events (MACE). Laboratory chemical analysis of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for managing the treatment of heart failure is also not more

effective than traditional treatment methods according to Felker et al., therefore, it can be discarded. „Choosing wisely“, „Less is more“ and the „Klug entscheiden (Smart decisions)“ recommendations by the German Society for Internal Medicine are initiatives that make the process of avoiding overprovision of care accessible for all practitioners in a short and concise form.

Keywords

Medical overuse · Subclinical hypothyroidism · Hyperuricemia · Electrocardiography · Brain natriuretic peptide

Patienten, die mindestens einmal in diesem Zeitraum eine jährliche Gesundheitsuntersuchung („annual health examination“) beim Hausarzt („primary care physician“) in Anspruch nahmen. Bei 21,5 % der kardial nichtvorbelasteten Patienten wurde in diesem Rahmen ein Ruhe-EKG erstellt. Innerhalb der 8036 ausführenden Ärztinnen und Ärzten schwankte das Verhältnis an Patienten, die ein Ruhe-EKG erhielten, von 1,1 bis 94,9 %. Patienten mit EKG erhielten signifikant häufiger kardiologische Folgeuntersuchungen („stress testing“, adjustierte „odds ratio“ [aOR] 6,5; trans-

thorakales Echokardiogramm [TTE] aOR 7,1), Konsultationen (aOR 5,4) und kardiologische Eingriffe (OR 5,14, 95 %-KI 5,07–5,21, $p < 0,001$). Die Rate an Todesfällen (0,19 % vs. 0,16 %), kardial bedingten Krankenhausaufnahmen (0,46 % vs. 0,12 %) und Koronarinterventionen (0,2 % vs. 0,04 %) war in beiden Kohorten (\pm EKG) gering [11].

In Deutschland wäre eine solche Studie nicht möglich, da die EKG-Untersuchung keine Einzelleistung darstellt und somit in den Abrechnungsdaten nicht sichtbar wird. Dennoch wird oft im Rahmen von Gesundheitsuntersu-

chungen ein Ruhe-EKG ohne klinische Indikation erstellt, manchmal nur, um die Patientenzufriedenheit zu erhöhen. Dass das auch belastende Folgeuntersuchungen nach sich ziehen kann, zeigt diese Studie.

Fazit. Routine-EKG-Untersuchungen bei kardial nichtvorbelasteten Patienten im Rahmen von Gesundheitsuntersuchungen gehen mit Folgeuntersuchungen einher, die zusätzlichen Aufwand verursachen, risikobehaftet sind und auch schädlich sein können, ohne relevante Krankheitsereignisse zu verhindern. Das be-

BESTE AUSSICHTEN!

**FSME*-Schutz nach nur 2 Impfungen¹
mit FSME-IMMUN, dem führenden
FSME-Impfstoff²**

Denken Sie auch an den Langzeitschutz mit der 3. Impfung,
5-12 Monate nach der 2. Impfdosis^{3,4,5}

- **Schutz vor den häufigsten FSME-Subtypen** (europäisch, sibirisch, fernöstlich)^{3,4,6}
- **Zugelassen auch für subkutane Gabe** bei Personen mit Blutungsstörungen oder Personen mit prophylaktischer Antikoagulationstherapie^{3,4}
- **Ganzjährig zuverlässige Lieferung**** für die Einhaltung der Impftermine
- **Lange Laufzeiten (Haltbarkeit)**** für eine sichere Planung



pfizerpro.de/fsme



* Frühsommer-Meningoenzephalitis. ** Pfizer Data on file.

1) Serokonversionsrate im NT-Test (Cut-Off: $\geq 1:10$): 97,4% bzw. 89,0% 21 Tagen nach 2. Dosis bei Personen im Alter von 16 bis 49 Jahren bzw. ≥ 50 Jahren. Schnellimmunsierungsschema, siehe Fachinformation FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene, Stand Januar 2020. 2) Meistverkaufter FSME-Impfstoff in Deutschland: IQVIA Data, Stand November 2020. 3) Fachinformation FSME-IMMUN 0,25 ml Junior, Stand September 2018. 4) Fachinformation FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene, Stand Januar 2020. 5) 1. Auffrischimpfung nach 3 Jahren. 6) Örlinger K et al. A tick-borne encephalitis virus based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. The Journal of Infectious Diseases (2011), 203:1556-64.

b-073ifj-sui-0

FSME-IMMUN 0,25 ml Junior, Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze Wirkstoff: Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Impfstoff (Ganzvirus, inaktiviert) **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Impfdosis (0,25 ml) enth. 1,2 µg FSME-Virus (Stamm Neudorf), adsorb. a. hydratis. Aluminiumhydroxid (0,35 mg Al³⁺) u. hergest. i. Hühnerembryonal-Fibroblastenzellen (CEF-Zellen). **Sonst. Bestandteile:** Humanalbumin, Natriumchlorid, Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat, Saccharose, Wasser f. Inj.-zwecke, hydratis. Aluminiumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Aktive Immunis. gg. FSME b. Kdrn. u. Jugendl. i. Alter v. 1 - 15 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff, e. d. sonst. Bestand. od. e. d. Produktionsrückstände (Formaldehyd, Neomycin, Gentamycin, Protaminsulfat); weitere Kreuzallergien m. and. Aminoglykosiden mögl. Schwere Überempfg. gg. Eiprotein, Hühner-eiweiß. Bei moderaten od. schweren akuten Erkrank. (m. od. o. Fieber) FSME-Impfung verschieben. **Nebenwirkungen:** NW in klin. Studien: *Sehr häufig:* Reakt. a. d. Inj.-stelle; z. B. Schmerzen a. d. Inj.-stelle. *Häufig:* vermind. Appetit, Unruhe, Schlafstör., Kopfschmerz, Übelk., Erbr., Myalgie, Pyrexie, Müdigk., Krankheitsgefühl, Reakt. a. d. Inj.-stelle wie: Schwell., Verhär., Rötung. *Gelegentlich:* Lymphadenopathie, Bauchschmerzen, Arthralgie, Schüttelfrost. *Selten:* Wahrnehmungsstör., Benommenh., Schwindel, Diarrhöe, Dyspepsie, Urtikaria, Juckreiz a. d. Inj.-stelle. Weitere NW n. Markteinf.: *Selten:* anaphylaktische Reakt., Überempfindlichkeitsreakt., Enzephalitis, Krämpfe (einschl. Fieberkrämpfe), Meningismus, Polyneuropathie, Bewegungsstör. (Halbseitenlähm., -vollständ. Lähmung, Neuritis), Guillain-Barré-Syndr., Sehverschlechter., Photophobie, Augenschmerzen, Tinnitus, Dyspnoe, Hautausschlag (erythematös, makulär-papulär, vesikulär), Erythem, Juckreiz, Hyperhidrosis, Nackenschmerzen, muskuloskeletale Steifigk. (einschl. Nackensteifigk.), Schmerzen i. d. Extremitäten, Gangstör., grippeähn. Sympt., Asthenie, Ödeme. Weitere Informationen s. Fach-u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Juni 2017

b-073ifj-sui-05

FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene, Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze Wirkstoff: Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Impfstoff (Ganzvirus, inaktiviert) **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Impfdosis (0,5 ml) enth. 2,4 µg FSME-Virus (Stamm Neudorf), adsorb. a. hydratis. Aluminiumhydroxid (0,35 mg Al³⁺) u. hergest. i. Hühnerembryonal-Fibroblastenzellen (CEF-Zellen). **Sonst. Bestandteile:** Humanalbumin, Natriumchlorid, Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat, Saccharose, Wasser f. Inj.-zwecke, hydratis. Aluminiumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Aktive Immunis. gg. FSME b. Pers. ab 16 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff, e. d. sonst. Bestand. od. e. d. Produktionsrückstände (Formaldehyd, Neomycin, Gentamycin, Protaminsulfat); weitere Kreuzallergien m. and. Aminoglykosiden mögl. Schwere Überempfg. gg. Eirotein, Hühner-eiweiß. Bei moderaten od. schweren akuten Erkrank. (m. od. o. Fieber) FSME-Impfung verschieben. **Nebenwirkungen:** NW in klin. Studien: *Sehr häufig:* Reakt. a. d. Inj.-stelle; z. B. Schmerzen, *Häufig:* Kopfschmerz, Übelk., Myalgie, Arthralgie, Müdigk., Krankheitsgefühl. *Gelegentlich:* Lymphadenopathie, Erbr., Pyrexie, Blutungen a. d. Inj.-stelle. *Selten:* Überempfg., Schläfrigk., Schwindel (nach 1. Impfung), Durchfall, Bauchschmerzen, Reakt. a. d. Inj.-stelle wie: Rötung, Verhär., Schwell., Juckreiz, Missemphnd., Wärmegefühl. Weitere NW n. Markteinf.: *Selten:* Herpes zoster (b. präexpon. Pat.), Auftreten od. Verschlimmer. v. Autoimmunerkrank. (z. B. MS), anaphylaktische Reakt., demyelinis. Erkrank. (akute dissemin. Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndr., Myelitis, Myelitis transversa), Enzephalitis, Krämpfe, asept. Meningitis, Meningismus, Stör. d. Sinnesempfind. u. Bewegungsstör. (Gesichtslähm., Lähmung/Parese, Neuritis, Hypästhesie, Parästhesie), Neuralgie, Sehnervendenzünd., Benommenheit, Sehverschlechter., Lichtscheu, Augenschmerzen, Tinnitus, Tachykardie, Dyspnoe, Urtikaria, Hautausschlag (erythematös, makulo-papulös), Juckreiz, Dermatitis, Erythem, Hyperhidrosis, Rückenschmerzen, Gelenkschwell., Nackenschmerzen, muskuloskeletale Steifigk. (einschl. Nackensteifigk.), Schmerzen i. d. Extremitäten, Gangstör., Schüttelfrost, grippeähn. Sympt., Asthenie, Ödeme, Bewegungseinschränk. e. Gelenks a. d. Inj.-stelle wie Gelenkschmerz, Knötchen u. Entzünd. Weitere Informationen s. Fach-u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Januar 2020

trifft nicht die klinisch indizierten EKG-Untersuchungen.

NT-proBNP/BNP zur Therapiesteuerung der Herzinsuffizienz?

Hintergrund. Seit Langem wird untersucht, ob die Therapie der Herzinsuffizienz anhand des laborchemischen Markers „N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“ (NT-proBNP) gegenüber der rein klinischen Verlaufskontrolle verbessert werden kann. Die mithilfe des NT-proBNP kontrollierte Therapie der Herzinsuffizienz schien einen positiven Effekt zu haben bei jüngeren Patienten mit „heart failure with reduced ejection fraction“ (HFrEF) und ohne Begleiterkrankungen. Bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen und auch bei „heart failure with preserved ejection fraction“ (HFpEF) zeigte sich kein positiver Effekt [12–15].

In der randomisierten (nichtverblindeten) klinischen Studie von Felker et al. erhielten Patienten (Alter 51 bis 72 Jahre, Ø 60 Jahre) mit manifester Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, EF <40%) in der Interventionsgruppe ($n=446$) für 12 Monate eine Therapiesteuerung anhand des NT-proBNP-Plasma-Spiegels. Die Kontrollgruppe ($n=448$) erhielt eine Behandlung nach Leitlinie und bewusst keine NT-proBNP-Messungen während des Beobachtungszeitraumes. Primärer Endpunkt nach 15 Monaten war die Kombination aus Hospitalisation wegen kardialer Dekompensation und kardiovaskulärer Mortalität. Der sekundäre Studienendpunkt umfasste Tod jedweder Ursache, jede Krankenhausaufnahme im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz, Zahl der Tage mit Verhinderung von Hospitalisierung sowie unerwünschte Wirkungen im Rahmen der Therapietitration. Die intensive Behandlungsgruppe hatte als Behandlungsziel eine Titration des NT-proBNP unter 1000 pg/ml [16].

Es fand sich kein Unterschied zwischen der NT-proBNP-gestützten Therapiestrategie gegenüber der leitliniengerechten Standardbehandlung („hazard ratio“ [HR] 0,98, 95%-KI 0,79–1,22, $p=0,88$). Die kardiovaskuläre Mortalität unterschied sich nicht zwischen

den Studiengruppen (12% vs. 13%, HR 0,94, 95%-KI 0,65–1,37, $p=0,75$). Es fanden sich keine Unterschiede in den sekundären Endpunkten.

Die intensivere Therapie mit dem Ziel einer NT-proBNP-Titration unter 1000 pg/ml – 46% der Patienten erreichten dieses Ziel – führte nicht zu mehr Therapieebenenwirkungen (Hypotension, symptomatische Bradykardie, Hyperkaliämie oder Verschlechterung einer Niereninsuffizienz) als in der Kontrollgruppe. Interessanterweise hatten aber auch in der Kontrollgruppe 40% der Probanden nach 12 Monaten ebenfalls einen NT-proBNP-Wert unter 1000 pg/ml. In der Gruppe mit intensiverer Therapie hatten nach 12 Monaten nur 55% der Patienten die Angiotensinkonversionsenzym(ACE)- oder AT₁-Blocker-Zieldosis und nur 48% die β -Blocker-Zieldosis erreicht. In der Kontrollgruppe waren dies 45% für die ACE-/AT₁-Hemmer-Zieldosis und 53% für die β -Blocker-Zieldosis nach Leitlinie.

» Die Analyse des NT-proBNP zur Steuerung der Therapie einer Herzinsuffizienz ist verzichtbar

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen [17] konnten in dieser Studie die medikamentösen Zieldosierungen (ACE-Hemmer/ β -Blocker) nur z. T. erreicht werden. Symptomatische Hypotonie und Bradykardie sind nicht selten die Ursachen, wenn die angestrebte Maximaldosierung bei älteren Patienten nicht erreicht werden kann. Warum in dem untersuchten jüngeren Kollektiv bei guter Verträglichkeit die Dosis nicht voll ausgereizt werden konnte, bleibt unklar.

Bemerkenswert sind die über das übliche Maß hinausgehenden häufigen ärztlichen Kontrollen in beiden Gruppen gewesen. Eine stärkere Anbindung der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz mithilfe engmaschiger klinischer Visiten und Therapieüberprüfungen könnte die Ergebnisse der Therapie verbessern.

Fazit. Der Serummarker NT-proBNP zur Therapiesteuerung bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit redu-

zierter Ejektionsfraktion (HFrEF) führte nicht zu einem besseren Therapieergebnis in dieser Hochrisikogruppe.

Fazit für die Praxis

- In der ärztlichen Praxis müssen tagtäglich zahlreiche diagnostische und therapeutische Entscheidungen getroffen werden. Viele dieser Entscheidungen basieren auf Erfahrung, Routine und weil es schon immer so gemacht wurde.
- Davon abzuweichen ist mühevoll. Es gehört jedoch zu den vornehmlichen ärztlichen Fähigkeiten, das eigene Handeln immer wieder zu hinterfragen. Manche gut gemeinten Leistungen bringen bei kritischer Betrachtung keinen Zusatzgewinn an Information oder an Gesundheit für den Patienten, sondern können darüber hinaus sogar schädlich sein.
- Zu Beginn mag es ein Mehraufwand sein, den Patienten zu erklären, warum weniger mehr ist, und dass der Beweggrund kein wirtschaftlicher ist. Im Verlauf wird es das Vertrauen der Patienten in die Kompetenz und das Handeln des betreuenden hausärztlichen Internist:innen stärken.

Korrespondenzadresse



Dr. M. Schorrlepp
Gesundheitszentrum am
Juxplatz
Kapellenstr. 7, 55124 Mainz,
Deutschland
info@praxis-schorrlepp.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Schorrlepp und D. Burchert geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. KBV (2020) Statistische Informationen aus dem Bundesarztregister, Bundesgebiet insgesamt, Stand 31.12.2019. KBV, Berlin
2. Wissenschaftliches Institut der AOK (2020) Der GKV-Arzneimittelmarkt: Klassifikation, Methodik

RS85 Prestige

A Real Revolution

EzHRI™

HRI (Hepato Renal Index) ist ein Index zur Quantifizierung von Lebersteatose durch Vergleich der Echogenität von Leberparenchym und Nierenkortex.

Besuchen Sie unser Symposium auf dem 127.DGIM:
Montag, 19.04.2021
13:00 – 14:00 Uhr
Thema: Ultraschall
Leberdiagnostik



X4 Datenübertragungsrate*
für schnelle Bildraten



X4 Prozessorleistung*
für qualitativ hochwertige Bilder



X2 Grafikprozessor*
für schnelles Rendering

*Im Vergleich zum Samsung RS85 Ultraschallsystem

www.samsunghealthcare.com/de

Fortgeschrittene Intelligenz für zuverlässige Beurteilung

Die RS85 Prestige wurde mit neuartigen Features revolutioniert. Brillante Bildqualität und fortschrittliche intelligente Technologien zur Echtzeit-Navigation und Quantifizierung unterstützen Sie bei der Diagnostik herausfordernder Fälle, während das benutzerfreundliche System Ihren Aufwand in der täglichen Routine optimiert.

RS85 Prestige

Möchten Sie unsere RS85 Prestige unverbindlich in einer Demo kennen lernen? Melden Sie sich bei unserem Kundenservice. Ihr zuständiger Vertriebsmitarbeiter wird sich dann umgehend mit Ihnen in Verbindung setzen.

Tel.: 06196 93 40 246* | E-Mail: hme@samsung.de | Website: www.samsunghealthcare.com/de/contact

*Kosten laut Konditionen des Vertragspartners für Festnetzanschlüsse und Mobilfunkanschlüsse.

www.samsunghealthcare.com/de

SAMSUNG

und Ergebnisse 2020. Wissenschaftliches Institut der AOK, Berlin (Angepasste Version vom 18.08.2020.)

3. Iwen KA, Brabant G (2020) Therapie mit Schilddrüsenhormonen im Alter. Internist 61:541–548
4. Peters RP (2017) Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 376:2556–2565
5. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM et al (2017) Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 376(26):2534–2544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603825>
6. de Montmollin M, Feller M, Beglinger S et al (2020) L-Thyroxine therapy for older adults with subclinical hypothyroidism and hypothyroid symptoms: secondary analysis of a randomized trial. Ann Intern Med. <https://doi.org/10.7326/M19-3193>
7. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ et al (2019) Association between Levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. JAMA 322(20):1977. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17274>
8. Bekkering GE, Agoristas T, Lytvyn L et al (2019) Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2006>
9. Li X, Meng X, Timofeeva M et al (2017) Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. BMJ 357:j2376. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2376>
10. Badve SV, Pascoe EM, Tiku A et al (2020) Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 382(26):2504–2513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915833>
11. Bhatia RS, Bouck Z, Ivers NM et al (2017) Electrocardiograms in low-risk patients undergoing an annual health examination. JAMA Intern Med 177(9):1326–1333. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2649>
12. Pfisterer M, Buser P et al (2009) BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the trial of intensified vs standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF) randomized trial. JAMA 301(4):383–392
13. Brunner-La Rocca HP, Eurlings L et al (2015) Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. Eur J Heart Fail 17:1252–1261
14. Maeder MT, Rickenbacher P et al (2013) N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the trial of Intensified vs. standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). Eur J Heart Fail 15:1148–1156
15. Troughton RW, Frampton CM et al (2014) Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. Eur Heart J 35(23):1559–1567
16. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF et al (2017) Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 318(8):713–720. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10565>
17. Berger J, Moertel D et al (2010) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm prospective. J Am Coll Cardiol 55(7):645–653

„Pulverabenteuer“ in der Diabetes-Diagnostik gefährdet Patientensicherheit

In Deutschland wurden bisher jedes Jahr etwa eine halbe Million Glukose-Fertiglösungen für den oGTT-Belastungstest verkauft. Hinzu kommen schätzungsweise einige hunderttausend Glukoselösungen, die von Apotheken, Praxen oder Kliniken selbst angefertigt werden. „In der Diabetes-Diagnostik besteht ein großer Bedarf an Glukoselösungen“, berichtet Professor Dr. rer. nat. Lutz Heinemann, Vorsitzender der Kommission „Labordiagnostik in der Diabetologie der DDG & DGKL“. Umso wichtiger sei es, dass diese qualitätsgesichert hergestellt werden und zuverlässige Ergebnisse liefern. Davon hängt die Gesundheit von jährlich hunderttausenden Patienten ab. „Besonders wichtig ist eine sichere Durchführung dieses diagnostischen Tests beim Screening auf Schwangerschaftsdiabetes (GDM), um Mutter und ungeborenes Kind nicht zu gefährden“, so Heinemann.

Das letzte Fertigarzneimittel ist inzwischen außer Handel und nur noch begrenzt verfügbar. Daher gilt es, die reibungslose Versorgung mit einer qualitätsgesicherten Glukoselösung sicherzustellen. In einem kürzlich veröffentlichten Positionspapier hat die DDG die Problematik dargelegt und einen Vorschlag für die standardisierte Herstellung einer zuverlässigen Glukose-Lösung durch die Apotheken nach dem Deutschen Arzneimittel-Codex gemacht. „Wir haben damit die Weichen für eine sichere Umstellung von einem industriell hergestellten Glukose-Präparat auf eine gleichwertig manuell herzustellende Lösung gestellt. Es ist jedoch notwendig, diesen Mehraufwand, der in Apotheken und Praxen entsteht, mit einem kostendeckenden Preis zu honorieren“, fordert der Mitverfasser des Positionspapiers Manfred Krüger. Er ist Apotheker und Mitglied der Kommission „Apotheker in der Diabetologie“ (BAK/DDG).

Die DDG setzt sich daher für eine grundsätzliche Überprüfung der bestehenden Vereinbarungen zwischen Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen hinsichtlich der Erstattung der oGTT-Glukoselösung ein. „Nur so können wir den standardisierten Rezepturvorschlag in der Breite nutzbar machen und vermeiden, dass die Lösun-

gen in Eigenregie hergestellt werden und schlimmstenfalls zu falschen Diagnosen und schweren Zwischenfällen führen“, betont Dr. med. Nikolaus Scheper, Vorsitzender des Bundesverbands Niedergelassener Diabetologen e.V. (BVND). Denn als pragmatische Alternative werde vielfach Glukosepulver in der Praxis selbst abgewogen und mit Wasser aufgelöst oder eine von der lokalen Apotheke per Rezepturverordnung oder -anforderung hergestellte Glukoselösung eingesetzt. „Die Herstellung in der Praxis ist potenziell mit Qualitätsproblemen behaftet, die wir in früheren Stellungnahmen dargelegt haben“, ergänzt Heinemann.

Seit Jahren weist die DDG auf den durch die Selbst-Anmischung erhöhten organisatorischen Aufwand für die Behandelnden und insbesondere auf gesundheitliche Risiken für die Patientinnen und Patienten hin. „Wir brauchen endlich eine standardisierte und bundeseinheitliche Regelung zur Erstattung der Kosten für diese Glukoselösung durch alle Krankenkassen, um die Behandelnden zu entlasten und unseren ärztlichen Versorgungsauftrag auf wissenschaftlich gesicherter Grundlage zu gewährleisten“, sind sich die Experten einig.

Quelle: www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

Internist 2021 · 62:363–372
https://doi.org/10.1007/s00108-021-00981-7
Angenommen: 1. Februar 2021
Online publiziert: 25. Februar 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion

T. Gamstätter, Wiesbaden
S. Schellong, Dresden

U. Thiem^{1,2} · H. J. Heppner^{3,4,5} · C. Sieber^{5,6}

¹ Lehrstuhl für Geriatrie und Gerontologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Zentrum für Altersmedizin, Medizinisch-Geriatriische Klinik, Albertinen-Haus, Hamburg, Deutschland

³ Lehrstuhl für Geriatrie, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Witten, Deutschland

⁴ Klinik für Geriatrie mit Tagesklinik, Helios Klinikum, Schwelm, Deutschland

⁵ Lehrstuhl für Innere Medizin und Geriatrie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

⁶ Department für Innere Medizin, Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Schweiz

Weniger kann mehr sein – Beispiele zur Medikation bei älteren und geriatrischen Patienten aus aktuellen Studien

Multimedikation, das heißt die Verordnung von 5 oder mehr unterschiedlichen Arzneimitteln zur medikamentösen Behandlung, ist ein typisches Problem geriatrischer Patienten. Zwei der wichtigsten Merkmale, die den geriatrischen Patienten definieren, sind gleichzeitig auch Risikofaktoren für Multimedikation, nämlich hohes Lebensalter und vorliegende Multimorbidität [19]. Weitere Faktoren, die mit Multimedikation einhergehen, sind unter anderem weibliches Geschlecht, Demenz als führende Komorbidität und die Versorgung in einer Pflegeeinrichtung [19]. Medikationsassoziierte Probleme im Kontext von Multimedikation sind so häufig, dass die Problematik sogar als neues geriatrisches Syndrom diskutiert wird [25].

» Es besteht ein Zusammenhang zwischen Multimedikation und reduzierter Lebensqualität

Multimedikation ist für geriatrische Patienten mit unterschiedlichen negativen Gesundheitsfolgen assoziiert. So werden unter anderem eine erhöhte Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen (oft im Zusammenhang mit Arzneimittelinteraktionen [15]), vermehrte Krankenhausaufenthalte und eine Erhöhung der

Mortalität diskutiert [7]. Multimedikation ist vergesellschaftet mit Medikationsfehlern und potenziell inadäquater Medikation (PIM), aber auch mit medikamentöser Unterversorgung, beispielsweise in der Schmerzbehandlung [8]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Multimedikation und reduzierter Lebensqualität. Seit Neuestem wird auch ein Zusammenhang zwischen eingeschränkten funktionellen Fähigkeiten und Multimedikation diskutiert, wobei von komplexen, wechselseitigen Einflüssen ausgegangen wird [5, 13].

Angesichts der Bedeutung des Problems haben einzelne Konsensgruppen und geriatrische Fachgesellschaften Empfehlungen erstellt, wie Multimedikation bei geriatrischen Patienten begrenzt und Medikation reduziert und abgesetzt werden kann [4, 17]. Dabei wird im Allgemeinen ein mehrschrittiges Vorgehen empfohlen, das folgende Aspekte berücksichtigt:

- Wünsche und Vorstellungen des Betroffenen
- Vorliegende funktionelle Fähigkeiten
- Therapietreue
- Symptomlast
- Belastungen durch die Therapie
- Therapiebedingte unerwünschte Wirkungen
- Lebensqualität

Auch in anderen Fachbereichen wird zunehmend die Notwendigkeit der Begrenzung von Multimedikation gesehen [16].

Ein Problem der vorgenannten Empfehlungen ist, dass für viele medikamentöse Therapien hochwertige Evidenz aus Studien bei Erwachsenen bzw. nichtgeriatrischen Älteren vorliegt, aber vergleichsweise wenig Evidenz zur Reduktion von Multimedikation und zum Absetzen von Medikamenten. Der vorliegende Beitrag skizziert anhand aktueller Studien, in welchen Bereichen der medikamentösen Therapie geriatrischer Patienten eine Therapiebegrenzung bzw. ein Absetzen von Medikamenten sinnvoll sein kann und in welchen Bereichen sich neue Evidenz für patientenrelevante Verbesserungen durch die Reduktion von Multimedikation oder das Absetzen spezieller Medikamente andeutet.

Potenziell inadäquate Medikation bei Älteren

Patienten, die im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthalts behandelt werden, erhalten in der Akutphase der Behandlung häufig zusätzliche Medikamente. Nicht immer erfolgt nach Abschluss der Akutbehandlung eine kritische Überprüfung der weiter zu verordnenden Medikation. Das erhöht

das Risiko für die (Weiter-)Verordnung einer PIM, das heißt von Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen, die bei älteren Menschen in der Nutzen-Risiko-Abwägung als ungünstig gelten.

Weir et al. [26] berichten in ihrer Untersuchung zur Verordnung von potenziell nicht geeigneten Medikamenten und deren Fortführung nach der Krankenhausentlassung, dass sich dadurch das Risiko unerwünschter Ereignisse erhöht. Im Beobachtungszeitraum wurden über 2400 Patienten erfasst und analysiert. Es handelte sich um eine prospektive Kohortenstudie in Quebec (Kanada), basierend auf den erhobenen Daten und dem Abgleich mit der Provincial Health Database. Die Ergebnisse zeigen, dass bei zwei Drittel der Patienten zumindest eine PIM bei Entlassung verordnet war, bei etwa der Hälfte eine inadäquate Medikation aus Voraufenthalten weitergeführt wurde und etwa ein Drittel mindestens ein neues potenziell inadäquates Medikament während des stationären Aufenthalts verordnet bekam. Innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung entwickelten 9 % der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Von ihnen wurden 36 % in der Notaufnahme vorstellig oder erneut stationär aufgenommen oder verstarben. Die Neuverordnung eines PIM und dessen Weiterführung führten zu einem um 21 % höheren Risiko unerwünschter Arzneimittelereignisse und zu einem um 5 % erhöhten Risiko einer daraus resultierenden Behandlung in der Notaufnahme, einer Wiederaufnahme im Krankenhaus oder gar des Versterbens. Die am häufigsten betroffenen Substanzgruppen waren Benzodiazepine (ohne rechtfertigende Indikation), Protonenpumpeninhibitoren (ohne Nachweis eines hämorrhagischen oder peptischen Ulkus) und selektive α 1-Blocker (z. B. Tamsulosin zur Hypertoniebehandlung ohne Nachweis einer Prostatahypertrophie). Die Autoren fordern wegen des hohen Anteils von Patienten mit mindestens einer PIM, dass ein regelhafter Prozess der Medikationsprüfung bei Entlassung aus der stationären Behandlung etabliert werden sollte.

Auch im Langzeitverlauf lässt sich die Verordnung von PIM, gemessen anhand der Beers-Kriterien, belegen. Roux et al.

[24] beschreiben, dass auch ein Jahr nach der Verordnung von PIM noch gut ein Viertel der Patienten diese Medikamente einnimmt. Besonders auffällig war die Verordnungsdauer von einem Jahr und mehr bei Antipsychotika mit 43,9 % und bei Protonenpumpeninhibitoren mit 36 %. In der Langzeitverordnung erhöhen Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Pneumonie, *Clostridioides-difficile*-Enterokolitis und Frakturen [20]. Die betroffenen Patienten waren überwiegend männlich und wiesen eine hohe Anzahl an Nebenerkrankungen und Medikamenten auf. Demenz, Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen waren im Besonderen zu finden. So zeigt diese Population der retrospektiven Kohortenstudie basierend auf Auswertungen des Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (Kanada) bei einem medianen Alter von 74 Jahren, dass vor allem die Gruppe der über 85-Jährigen dem Risiko ausgesetzt ist, dass die inadäquate Medikation weitergeführt wird.

» Die Weiterführung oder Neuverordnung einer PIM ist mit negativen Folgen assoziiert

Der Zusammenhang zwischen PIM, Frakturen und resultierender Einschränkung der Funktionalität und Alltagsfähigkeit geriatrischer Patienten lässt sich auch in der Studie von Nagai et al. [21] erkennen. In die retrospektive Kohortenstudie wurden 253 Patienten eingeschlossen, die stationär zur operativen Versorgung einer distalen Radiusfraktur aufgenommen werden mussten. Neben demografischen Daten wurden Komorbiditäten und die Begleitmedikation erhoben. PIM wurden mithilfe der Kriterien des Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP) und des Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (START; [9]) identifiziert. Auffällige Medikamentengruppen waren Schlafmittel, Antipsychotika, Antidepressiva und Steroide. Als Ergebnis konnten die Autoren festhalten, dass die Anzahl der nicht adäquat verordneten Medikamente die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Funktionalität

im Alltag deutlich reduzierte und ein erhöhtes Risiko für nachfolgende Stürze bedeutete.

Merke. Die Verordnung einer PIM ist auch bei Entlassung aus einem stationären Aufenthalt häufig. Die Weiterführung und/oder Neuverordnung einer PIM ist mit negativen Folgen assoziiert, unter anderem mit vermehrten unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Vitamin D

Vitamin D – und speziell ein Mangel in höherem Alter – ist seit Jahren in der Diskussion [18]. Ein Mangel wird mit einer zunehmenden Zahl von altersabhängigen Krankheiten in Verbindung gebracht. Was mit Knochenstatus und Frakturrisiko begann, erweiterte sich auf weitere Gebiete, etwa Tumorerkrankungen [11, 14] oder kognitive Einbußen [6], allerdings mit divergierenden Resultaten. Das Pendel hat sich deshalb in letzter Zeit wieder in die Gegenrichtung bewegt, Vitamin D bleibt aber ein trendiges Thema [1]. Kontroversen mögen dadurch bedingt sein, dass nicht immer klar definiert wurde, welcher Personenkreis – unabhängig vom chronologischen Alter – gemeint war und auch untersucht wurde.

In diesem Sinne ist die aktuelle Studie DO-HEALTH wichtig [2], in der untersucht wurde, inwieweit die Substitution von Vitamin D, Omega-3-Fettsäuren oder ein körperliches Aktivitätsprogramm, allein oder in Kombination sechs Gesundheitsparameter bei älteren, zu Hause lebenden („community-dwelling“) Personen beeinflussen kann. In dieser prospektiven doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten Studie wurden über 3 Jahre mehr als 2100 Personen im Alter von >70 Jahren untersucht. Alle hatten keine größeren Gesundheitsprobleme in den letzten 5 Jahren vor Studieneinschluss und verfügten über genügend Mobilität und kognitive Fähigkeiten, um an der Studie teilnehmen zu können.

Untersucht wurden acht Therapiearme:

- 2000 IU/Tag Vitamin D₃
- 1 g/Tag Omega-3-Fettsäuren
- Krafttraining

NEU!
Remsima[®] SC:
Jetzt auch
als Quartals-
packung!*



Verschiedene Infliximab-
Formulierungen bei
CED – welche Switches
sind möglich?
QR-CODE SCANNEN – ANTWORT KENNEN!



Gut aufgestellt in die Zukunft – mit Infliximab von Celltrion

*REMSIMA[®] 120 mg Injektionslösung im Fertigpen (6 ST): PZN 16505653
REMSIMA[®] 120 mg Injektionslösung in Fertigspr. (6 ST): PZN 16505676

Remsima[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Remsima[®] 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Remsima[®] 120 mg Injektionslösung im Fertigpen.
Wirkstoff: Infliximab. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksame Bestandteile:* Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab, nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab, eine 1-ml-Einzeldosis-Fertigspritze/ein 1-ml-Einzeldosen-Fertigpen enthält 120 mg Infliximab. Infliximab ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. *Sonstige Bestandteile:* **Remsima 100 mg:** Sacrose, Polysorbat 80, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat. **Remsima 120 mg:** Essigsäure, Natriumacetat-Trihydrat, Sorbitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **Rheumatoide Arthritis (Erw.):** In Komb. m. Methotrexat (MTX) zur Redukt. d. Symptomatik u. Verbess. d. körperl. Funkt.-fähigk. bei: Pat. m. aktiver Erkrank., d. nur unzureich. auf DMARDs, einschl. MTX, angespr. haben; MTX-naiven Pat. od. Pat., die nicht mit and. DMARDs vorbehandelt wurden, m. schwergradiger, aktiver u. fortschreitender Erkrank. **M. Crohn: Erw.:** Behandl. eines mäßig- bis schwergradig aktiven M. Crohn bei Pat., die trotz eines vollständ. u. adäquaten Ther.-zyklus m. einem Kortikosteroid u./od. einem Immunsuppress. nicht angesprochen haben, od. b. Unverträglichk. od. Kontraind. f. solche Ther. Behandl. v. aktivem M. Crohn m. Fistelbild. bei Pat., die trotz eines vollständ. u. adäquaten Ther.-zyklus m. einer konvent. Behandl. (einschl. Antibiotika, Drainage u. immunsuppr. Ther.) nicht angesprochen haben. **Colitis ulcerosa:** Bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa b. erw. Pat. die auf eine konvent. Ther., einschl. Kortikosteroide u. 6-MP od. AZA, unzureich. angesprochen haben, od. bei Unverträglichk. od. Kontraind. f. solche Ther. **Ankylosierende Spondylitis:** Bei schwerwiegender aktiver ankylosierender Spondylitis bei Erw., die auf eine konvent. Ther. unzureich. angesprochen haben, od. bei Unverträglichk. od. Kontraind. f. solche Ther. **Psoriasis-Arthritis:** Bei aktiver u. fortschreitender Psoriasis-Arthritis bei Erw., wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Ther. unzureichend gewesen ist. Verabreich. in Komb. m. MTX od. als Monother. bei Pat., die eine Unverträgl. gg. MTX zeigen od. bei denen MTX kontraind. ist. **Psoriasis:** Bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erw., die auf eine and. system. Ther. (einschl. Ciclosporin, MTX od. PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Kontraind. ist od. nicht vertragen wird. **Zusätzlich ist Remsima 100 mg indiziert bei:** M. Crohn bei Kdr. u. Jugendl. (6-17 J.); Behandl. eines schwergradigen, aktiven M. Crohn bei Pat., die nicht auf eine konvent. Ther., einschl. Kortikosteroid, Immunmodulator u. primäre Ernährungsther. angesprochen haben, od. bei Unverträglichk. od. Kontraind. f. solche Ther. Nur in Komb. mit konvent. Immunsuppress. Ther. untersucht. **Colitis ulcerosa bei Kdrn. u. Jugendl. (6-17 J.):** bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei Pat., die auf eine konvent. Ther., einschl. Kortikosteroide u. 6-MP od. AZA, unzureich. angesprochen haben, od. bei Unverträglichk. od. Kontraind. f. solche Ther. **Gegenanzeigen:** Überempf.-keit ggü. murinen Proteinen, Tuberkulose od. and. schwere Infekt. wie Sepsis, Abszesse u. opportunist. Infekt., mäßiggradige od. schwere Herzinsuff. (NYHA-Klasse III/IV). **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Virusinfekt. (z. B. Influenza, Herpes-Virus-Infekt.), Kopfschm., Infekt. d. ob. Respirat.-trakts, Sinusitis, Abdominalschm., Übelk., infus.-bedingte Reakt., Schm. **Häufig:** Bakt. Infekt. (z. B. Sepsis, Cellulitis, Abszess), Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphadenopathie, allerg. Reakt. des Respirat.-trakts, Depress., Schlaflosigkeit, Schwindel/Benommenh., Hypästhesie, Parästhesie, Konjunktivitis, Tachykardie, Herzklopfen, Hypotonie, Hypertonie, Ekchymose, Hitzevall., Erröten, Infekt. des unt. Respirat.-trakts (z. B. Bronchitis, Pneumonie), Dyspnoe, Epistaxis, Gastrointestinalblut., Diarrhö, Dyspepsie, gastroösophag. Reflux, Obstipat., Leberfunkt.-stör., erhöhte Transaminasen, Neuauft. od. Verschlecht. e. Psoriasis, einschl. pustulös. Formen (primär palmar/plantar), Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Hyperhidrose, Hauttrockenhe., Pilzdermatitis, Ekzem, Alopezie, Harnwegsinfekt., thorakale Schm., Ermüd., Fieber, Reakt. an d. Inj.-stelle, Frösteln, Ödem. **Gelgentl.:** Tuberkulose (einschl. Milliartuberkulose u. extrapulmon. Lokalisat.; manchmal tödl.); Pilzinfekt. (z. B. Candidose, Onychomykose), Thrombozytopenie, Lymphopenie, Lymphozytose, anaphylaktische Reakt., Lupus-ähnl. Syndr., Serumkrankh. od. Serumkrankh.-ähnl. Reakt., Amnesie, Agitat., Verwirrth., Somnolenz, Nervosität, Krampfanf., Neuropathie, Keratitis, periorbitales Ödem, Hordeolum, Herzinsuff. (Neuauftritt. od. Verschlimm.), Arrhythmie (in einig. Fällen m. tödl. Verlauf); Synkope, Bradykardie, periph. Ischämie, Thrombophlebitis, Hämatom, Lungenödem, Bronchospasmus, Pleuritis, Pleuraerguss, Darmwandperforat., Darmstenose, Divertikulitis, Pankreatitis, Chelitis, Hepatitis, Leberzellschaden, Cholezystitis, Blasenbild., Seborrhö, Rosacea, Hautpapillome, Hyperkeratose, Pigmentanomalie, Arthralgie, Myalgie, Rückenschm., Pyelonephritis, Vaginitis, verzög. Wundheil., Nachweis v. Autoantikörpern. **Selten:** Meningitis, opportunist. Infekt. (wie invasive Pilzinfekt. [Pneumocystose, Histoplasmose, Aspergillose, Kokzidioidomykose, Kryptokokkose, Blastomykose], bakt. Infekt. [atyp. mykobakt., Listeriose, Salmonellose], Virusinfekt. [Cytomegalievirus]), parasitäre Infekt., Reaktivier. e. Hepatitis B (einige tödl. verlaufend), Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, M. Hodgkin, Leukämie, Melanom, Zervixkarzinom, Agranulozytose (einschl. bei Sgl., die in utero ggü. Infliximab exponiert wurden), thrombot.-thrombozytopen. Purpura, Panzytopenie, hämolyt. Anämie, idiopath. thrombozytopen. Purpura, anaphylakt. Schock, Vaskulitis, Sarkoid-ähnl. Reakt., Apathie, Myelitis transversa, demyelinisier. Erkrank. des ZNS (MS-art. Erkrank. u. Optikusneuritis), periph. demyelinisier. Erkrank. (z. B. Guillain-Barré-Syndr., chron.-entzündl. demyelinisier. Polyneuropathie u. multifokale motor. Neuropathie), Endophthalmitis, Zyanose, Perikarderguss, Kreislaufversagen, Petechien, Gefäßspasmus, interstit. Lungenerkrank. (einschl. schnell fortschreit. Erkrank., Lungenfibrose u. Pneumonitis), Autoimmunhepatitis, Ikterus, TEN, SJS, Erythema multiforme, Furunkulose, lineare blasenbildende IgA-Dermatose (LAD), akute generalis. exanthematische Pustulose (AGEP), lichenoid. Reakt., granulomatöse Läsion, Komplementsystemstör. **Nicht bek.:** Durchbruchinfekt. nach Impfung (nach Exposition in utero ggü. Infliximab) einschl. boviner Tuberkulose (disseminierte BCG-Infekt., u.U. tödl. verlaufend), Hepatosplen. T-Zell-Lymphome (v. a. b. Adolesz. u. jungen erw. Männern m. M. Crohn od. Colitis ulcerosa), Merkelzell-Karzinom, Kaposi-Sarkom, Apoplektischer Insult in engem zeitl. Zusammenh. m. d. Infus. Vorübergeh. Sehverlust während od. innerh. v. 2 Std. nach Infus., myokard. Ischämie/Herzinfarkt (in einig. Fällen m. tödl. Verlauf); Leberversagen, Verschlimm. d. Sympt. e. Dermatomyositis. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Stand der Information: 10/2020. Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest, Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Ungarn.

- Vitamin D₃ und Krafttraining
- Omega-3-Fettsäuren und Krafttraining
- Vitamin D₃ und Omega-3-Fettsäuren
- Alle drei Therapieoptionen zusammen
- Placebo

Endpunkte waren folgende sechs Gesundheitsparameter:

- Systolischer Blutdruck
- Diastolischer Blutdruck
- Mobilität nach Short Physical Performance Battery (SPPB)
- Kognition nach Montreal Cognitive Assessment (MoCa)
- Nichtvertebrale Frakturen
- Infektionen

Diese Endpunkte wurden gewählt, weil für all diese Parameter frühere Studien positive Resultate berichtet hatten. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Personen betrug 75 Jahre, 62 % waren weiblich, 88 % beendigten die Studie, eine für diese Altersgruppe über einen längeren Untersuchungszeitraum sehr hohe Zahl und wegen des Untersuchungsfensters auch klinisch relevante Periode.

Insgesamt fand sich in keinem der gewählten Endpunkte und für keine der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied verglichen mit Placebo. Ein wichtiger Punkt der Studie war die Effektivität einer Vitamin-D-Substitution in höherer Dosierung (2000 IU/Tag), die hier speziell kommentiert werden soll. Interessant – aber nicht Fokus der vorliegenden Besprechung – war die Tendenz zu weniger Infektionen unter einer Omega-3-Fettsäure-Substitution. Dies ist auch wichtig, weil aufgrund der vielen Untersuchungsarme die einzelnen Gruppengrößen doch eventuell zu niedrig ausfielen, um einen signifikanten Unterschied zu belegen.

Obleich eine „negative“ Studie, zeigt diese Arbeit doch Wichtiges auf. Der funktionelle physische Status der Studienteilnehmer war – gemessen an der SPPG – gut (mit 11/12 Punkten). Weiter durften die Studienteilnehmer unabhängig von der Vitamin-D₃-Substitution als Intervention auch sonst bis 800 IU/Tag zu sich nehmen (ethische Bedingung für die Akzeptanz des Studiendesigns).

Internist 2021 · 62:363–372 <https://doi.org/10.1007/s00108-021-00981-7>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

U. Thiem · H. J. Heppner · C. Sieber

Weniger kann mehr sein – Beispiele zur Medikation bei älteren und geriatrischen Patienten aus aktuellen Studien

Zusammenfassung

Multimedikation, das heißt die Verordnung von 5 oder mehr unterschiedlichen Arzneimitteln zur medikamentösen Behandlung, ist ein typisches Problem älterer und geriatrischer Patienten. Sie prädisponiert zu unterschiedlichen negativen Gesundheitsfolgen, so etwa unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Arzneimittelinteraktionen, potenziell inadäquater Medikation, reduzierten funktionellen Fähigkeiten, vermehrten Krankenhausaufenthalten und einer Erhöhung der Mortalität. Verschiedene Konsensgruppen und Fachgesellschaften haben Empfehlungen erstellt, wie Multimedikation bei geriatrischen Patienten gehandhabt werden kann. Wenngleich die Begrenzung von Multimedikation allgemein als notwendig

erachtet wird, fehlt in vielen Bereichen noch Evidenz, Multimedikation bei geriatrischen Patienten zu begrenzen und Medikation zu reduzieren und abzusetzen. In diesem Beitrag werden anhand aktueller Beispielstudien zu potenziell inadäquater Medikation, Vitamin-D-Substitution und Psychopharmaka Handlungsfelder aufgezeigt, in denen eine kritische Prüfung der verordneten Medikation, eine kritische Prüfung von Indikationen sowie ein Absetzen von Wirkstoffen angezeigt erscheinen.

Schlüsselwörter

Geriatrie · Polypharmazie · Potenziell inadäquate Medikation · Vitamin D · Psychopharmaka

Less can be more—Examples on medication in older and geriatric patients from current studies

Abstract

Polypharmacy, i.e. the prescription of five or more different drugs for medicinal treatment, is a typical problem in older and geriatric patients. Polypharmacy predisposes to different negative health sequelae, such as undesired side effects, drug interactions, potentially inappropriate medication, reduced functional abilities, increased hospitalization and increased mortality. Various consensus groups and specialist societies have developed recommendations on how to handle polypharmacy in geriatric patients. Although concepts to reduce the number of drugs are considered necessary, in many areas there is a lack of evidence on how

to limit polypharmacy in geriatric patients and to reduce and discontinue medication. This article presents examples of recent studies dealing with potentially inappropriate medication, vitamin D substitution and antipsychotic drugs, which show how to critically appraise a prescribed medication, to critically check the indications for drugs and to discontinue drug use.

Keywords

Geriatrics · Polypharmacy · Potentially inappropriate medication · Vitamin D · Antipsychotic agents

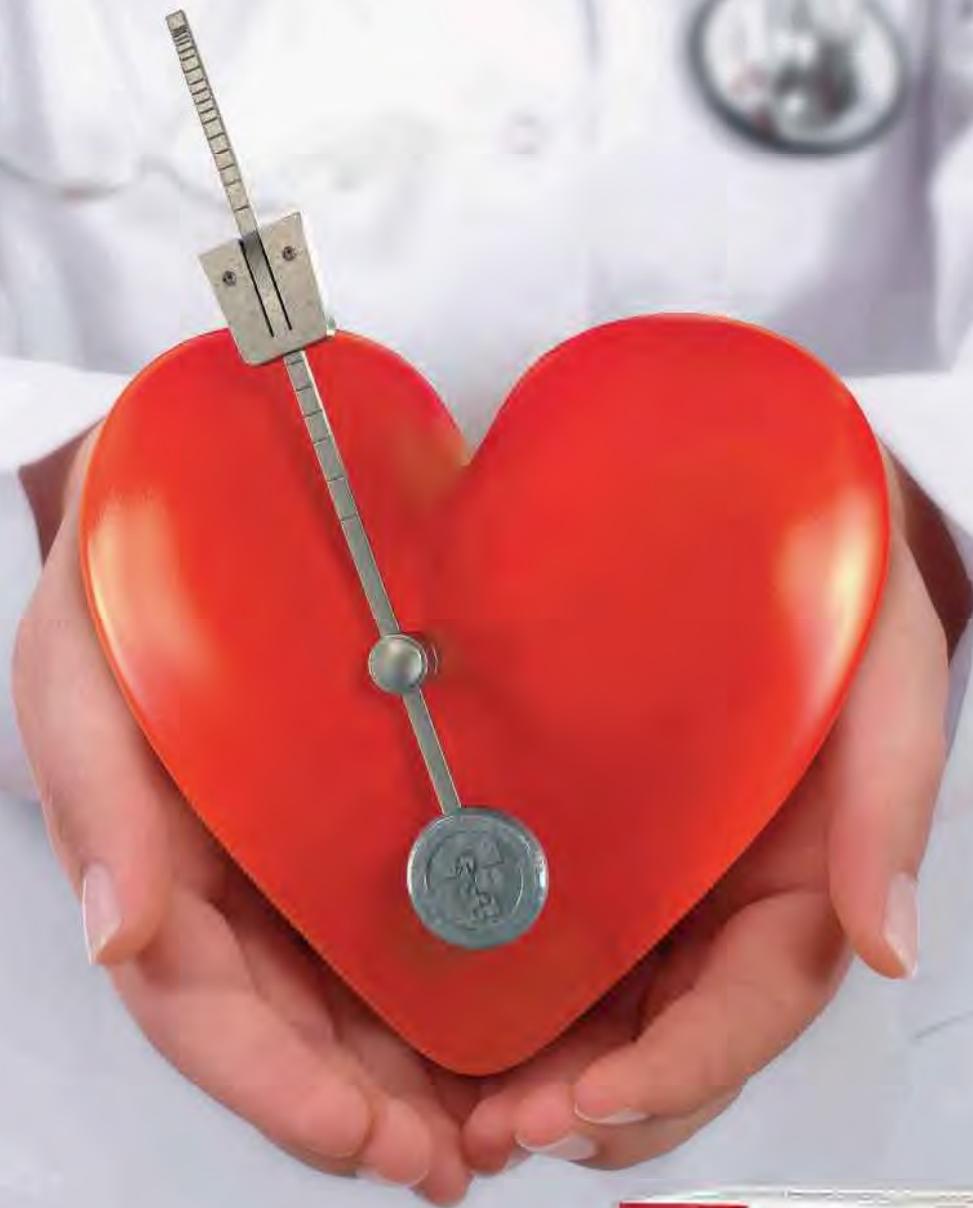
Diese Vitamin-D-Dosis wird bereits im Bereich der Knochengesundheit als adäquat empfohlen. Darüber hinaus zeigten bei Studienbeginn „nur“ 50 % der Studienteilnehmer überhaupt einen Vitamin-D-Mangel, ein recht niedriger Prozentsatz für diese Altersgruppe. Bei Studienende nach 3 Jahren lag in der Verum- wie auch Placebogruppe der massenspektroskopisch bestimmte mittlere Vitaminspiegel über dem Grenzwert von 20 ng/ml, der ein Vitamin-D-Defizit anzeigt. Insgesamt handelte es sich

demnach um ein Kollektiv sehr rüstiger, das heißt selektierter älterer, zu Hause lebender Menschen, was bislang nicht in dieser Stringenz untersucht wurde.

» Keine Bevölkerungsgruppe ist so breit gefächert wie die der Seniorinnen und Senioren

Diese Arbeit ist dahingehend interessant, dass sie entgegen der Ausgangshypothese nicht positiv ausfiel, aber dennoch

Bringen Sie Ihre Patienten in Takt.



Herz im Takt dank Tromcardin® complex

- Basistherapie bei Herzerkrankungen, insbesondere Herzrhythmusstörungen
- bewährte Elektrolyt-Kombination mit herzwichtigen Mikronährstoffen
- budgetneutrale Empfehlung auf Grünem Rezept
- 2x2 Tabletten täglich



Trommsdorff



www.tromcardin.de

Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät)

 Made in Germany

hochrangig publiziert wurde. Nur so kann nämlich ein „deprescribing“ evidenzbasiert erfolgen für auch schon propagierte Therapiestrategien, auch wenn die Datenlage kontrovers ist. Ähnliches geschieht aktuell auch bei der Frage einer Statintherapie bei (hoch-)betagten Menschen [3]. Die Studie lässt dennoch die Frage offen, inwieweit vulnerable, geriatrische Patienten Vitamin D₃ als Substitution zu sich nehmen sollten. Hier wird exemplarisch aufgezeigt, dass die Wahl des Studienkollektivs essenziell ist bzw. noch prägnanter: Keine Bevölkerungsgruppe ist so breit gefächert wie die der Seniorinnen und Senioren. Dies wird in den meisten Studien – ohnehin rar in dieser Altersgruppe – nicht berücksichtigt.

Merke. Eine Vitamin-D-Supplementierung von 2000 IU/Tag über mehrere Jahre – mit oder ohne zusätzliches körperliches Aktivitätsprogramm – zeigt für diverse klinische Endpunkte keine Wirkung bei betagten, zu Hause lebenden Personen in guter Funktionalität.

Psychotrope Medikation bei in Pflegeeinrichtungen versorgten Senioren

Schon seit Langem ist bekannt, dass den in Pflegeeinrichtungen versorgten Senioren sehr häufig eine psychotrope Medikation verordnet wird [15]. Dabei besteht ein Zusammenhang zu kognitiven Einschränkungen und Demenzen, die ein häufiger Grund für die Versorgung in einer Pflegeeinrichtung sind. In einer Vielzahl von Studien wurde belegt, dass eine psychotrope Multimedikation mit negativen Folgen für so therapierte Patienten einhergeht. Unter anderem finden sich reduzierte Alltagsaktivitäten, eine Einschränkung der Mobilität und eine erhöhte Sturzgefahr. Wenngleich nicht zweifelsfrei zu beweisen, wird auch eine Einschränkung der Lebensqualität durch psychotrope Multimedikation angenommen. Während die genannten Assoziationen bereits länger bekannt sind, ist bisher unklar, welche Maßnahmen zu einer Reduktion der psychotropen Medikation führen können.

Die jüngst publizierte COSMOS-Studie [10] widmet sich der Frage, ob mit einer aus unterschiedlichen Komponenten bestehenden Intervention die psychiatrische Medikation von Senioren in Pflegeeinrichtungen reduziert werden kann, ohne vermehrt psychiatrische Auffälligkeiten zu provozieren. Dazu wurden in Norwegen 33 Seniorenheime mit insgesamt 67 Stationen in eine Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert. Die Intervention bestand aus den Komponenten Kommunikation und vorausschauende Pflegeplanung, systematisches Schmerzmanagement, Sichtung der Medikation unter kollegialem Mentoring, Organisation von Alltagsaktivitäten und Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten. Insgesamt 428 Senioren wurden in der Studie beobachtet und ausgewertet.

» Die Reduktion von Psychopharmaka kann klinisch relevant für die Betroffenen und deren Umfeld sein

Die eingeschlossenen Personen waren im Schnitt 86 Jahre alt, 76 % davon Frauen. Zwei Drittel der Personen litten an einer ärztlich diagnostizierten Demenz, drei Viertel der Teilnehmer nahmen Psychopharmaka ein, 16 % sogar mehr als 3 psychotrope Medikamente. Im Ergebnis ließ sich im Verlauf von 4 Monaten durch die kombinierte Intervention der Anteil an Personen mit psychotroper Medikation reduzieren. So lag in der Interventionsgruppe der Anteil, der zu Studienabschluss mindestens ein Psychopharmakon weniger einnahm, bei ungefähr einem Drittel, im Vergleich zu etwa 14 % in der Kontrollgruppe. Am meisten reduziert wurden Sedativa und Antidepressiva. Auch andere Parameter, wie die Gesamtzahl einzunehmender Medikamente, wurden durch die Intervention reduziert. Auf funktioneller Ebene fand sich bei Personen der Interventionsgruppe zu Studienende eine bessere Fähigkeit zur Selbstversorgung, während sich diese in der Kontrollgruppe verschlechterte. Unterschiede in Bezug auf unerwünsch-

te Wirkungen, Krankenhauseinweisungen und Ähnliches zeigten sich nicht.

Trotz methodischer Schwächen zeigt die COSMOS-Studie zum einen, dass sogar mit hochaltrigen und sehr vulnerablen, geriatrischen Kollektiven, wie hier mit Bewohnern von Seniorenheimen, Interventionsstudien möglich sind. Zum anderen legen die Ergebnisse nahe, dass die Reduktion von Psychopharmaka mit einer Verbesserung von Alltagsaktivitäten und Selbstversorgungsfähigkeit einhergeht, also tatsächlich klinische Relevanz für die Betroffenen und deren Umfeld haben kann. Die Ergebnisse ermutigen dazu, den Einsatz von Psychopharmaka bei Senioren in Pflegeeinrichtungen kritischer zu prüfen und auch aus funktionellen Erwägungen heraus deren Anwendung zu reduzieren.

Merke. Eine mehrteilige Intervention, unter anderem mit vorausschauender Pflegeplanung, Schmerzmanagement, kritischer Prüfung der Medikation und Organisation von Alltagsaktivitäten, konnte bei Senioren in Pflegeeinrichtungen die Anzahl verabreichter Psychopharmaka reduzieren – ohne Nachteile bezüglich des psychischen Befindens, aber mit Verbesserung der Alltagsaktivitäten.

Kritische Nutzen-Risiko-Bewertung der Medikation älterer und geriatrischer Patienten

Der Wunsch, einzelne Erkrankungen optimal medikamentös zu behandeln, führt bei Akkumulation multipler chronischer Krankheiten im Lebensverlauf notwendigerweise zu Multimedikation. Schlüssige Konzepte, Multimedikation zu vermeiden oder zu begrenzen, ohne dem Patienten eine wichtige und notwendige Medikation vorzuenthalten, zeichnen sich erst in Ansätzen ab. Gleichwohl gibt es etliche Aspekte, die exemplarisch in den hier skizzierten aktuellen Studien dargestellt wurden.

So ist der Versorgungsbereich (Setting) bedeutsam, in dem eine Medikation verabreicht wird. Akutmedizinische Notwendigkeiten müssen ebenso berücksichtigt werden wie die Notwen-

A photograph of a female doctor with long brown hair, wearing a white lab coat over a patterned blouse, smiling warmly at a patient. The patient is seen from the back, wearing a blue and white striped shirt. They are sitting at a table in a bright, clinical setting.

” Menschen interessieren mich mehr als Zahlen. Wie geht die Rechnung trotzdem auf?

Was auch immer Sie bewegt, sprechen Sie mit uns:
apobank.de/fuer-aerzte



deutsche apotheker-
und ärztebank

digkeit, chronische Verordnungen regelmäßig kritisch zu prüfen. Das Hauptziel bleibt, Überversorgung zu vermeiden und die Zahl der Verordnungen zu verringern, aber auch Unterversorgung zu identifizieren und sinnvolle Verordnungen unabhängig von der Anzahl der vorliegenden Substanzen anzuwenden. Daher braucht es für den praktischen und klinischen Alltag Instrumente und Entscheidungshilfen, die einfach angewendet werden können. Im Kontext der PIM können das Listen sein, beispielsweise die Fit-for-the-Aged(FORTA)-Liste [23], PRISCUS-Liste [12] oder die STOPP/START-Kriterien [22]. Voraussetzung ist, dass sich ein Risikobewusstsein bei behandelnden Ärzten sowie bei Patienten und Angehörigen einstellt, sodass der Nutzen von Verordnungen gegen Nachteile und den möglichen Schaden abgewogen und im Zweifel eine Entscheidung gegen eine bestimmte Medikation gefällt werden kann.

Die dargestellten Studien zeigen, dass die Wahl des Studienkollektivs ein wichtiger Aspekt der Beurteilung ist. Keine Bevölkerungsgruppe ist so breit gefächert wie die der Seniorinnen und Senioren. Viele Studien werden aus unterschiedlichen Gründen vor allem mit relativ gesunden, funktionell unabhängigen Älteren durchgeführt – mit allen Nachteilen für die Übertragbarkeit auf funktionell eingeschränkte, echt geriatrische Kollektive. Darum ist der vermehrte Einschluss geriatrischer Patienten in Arzneimittelstudien ebenso anzustreben wie die Berücksichtigung typisch geriatrischer Parameter wie „frailty“, Sarkopenie, Mobilität oder Kognition. Die kritische Diskussion um alltagsrelevante funktionelle Einschränkungen durch Medikation sowie die Besserung von Alltagskompetenz durch Reduktion funktionell nachteiliger Medikation gehört ebenfalls dazu.

Es zeichnet sich ab, dass mit zunehmender Evidenz das Bild wirksamer Interventionen mit für die Betroffenen spürbaren und symptomatisch wie funktionell relevanten Auswirkungen klarer wird. Dies ist gerade für die in der Bevölkerung zunehmende Gruppe der Älteren und Hochbetagten sowie für in der Alltagsfunktion eingeschränk-

te, geriatrische Patienten zu wünschen. Schließlich wird nur hochwertige Evidenz dazu führen, nutzbringende und notwendige Medikation von entbehrlicher und sogar schädlicher Medikation zu trennen. Erst dies wird ermöglichen, Multimedikation wirksam und ohne Nachteil für den Patienten zu reduzieren und zu begrenzen.

Merke. Aktuelle Studien zeigen Handlungsfelder auf, in denen eine kritische Prüfung der verordneten Medikation, eine kritische Prüfung von Indikationen sowie ein Absetzen von Wirkstoffen indiziert erscheinen.

Fazit für die Praxis

- **Multimedikation ist ein typisches Problem in der medizinischen Behandlung älterer Menschen und funktionell eingeschränkter, geriatrischer Patienten.**
- **Aktuelle Beispielstudien zu potenziell inadäquater Medikation, Vitamin-D-Substitution und Psychopharmaka zeigen Handlungsfelder auf, in denen eine kritische Prüfung der verordneten Medikation, eine kritische Prüfung von Indikationen sowie ein Absetzen von Wirkstoffen indiziert erscheinen.**
- **Die Ergebnisse aktueller Studien lassen für die Zukunft evidenzbasierte Empfehlungen zum Umgang mit und zur Reduktion von Multimedikation bei Älteren erwarten.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. U. Thiem
Zentrum für Altersmedizin, Medizinisch-Geriatrische Klinik, Albertinen-Haus
Sellhopsweg 18–22, 22459 Hamburg,
Deutschland
ulrich.thiem@albertinen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Thiem: Forschungsunterstützung vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), Langbehn-Stiftung (Hamburg); Vortragshonorare und/oder Reisekosten vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), BANSS-Stiftung (Biedenkopf),

Institut für Allgemeinmedizin (Universität Frankfurt), Fa. MediConsult GmbH (Hamburg), Fa. Novartis (Nürnberg). H.J. Heppner: Forschungsunterstützung von Thermo Fisher Scientific, Forschungskolleg Geriatrie der Robert Bosch Stiftung, Wissenschaftsforum Geriatrie, Deutsche Bank, Innovationsfonds des G-BA; Vortragshonorare von Pfizer Pharma, Bayer Health Care, Bayerische Landesärztekammer (München), AO Trauma Europe, Novartis. C. Sieber: Vorträge und/oder Beratung für folgende Firmen: Abbott, Braun, Danone, Fresenius, Nestlé, Novartis, Nutricia, Pfizer, Roche.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

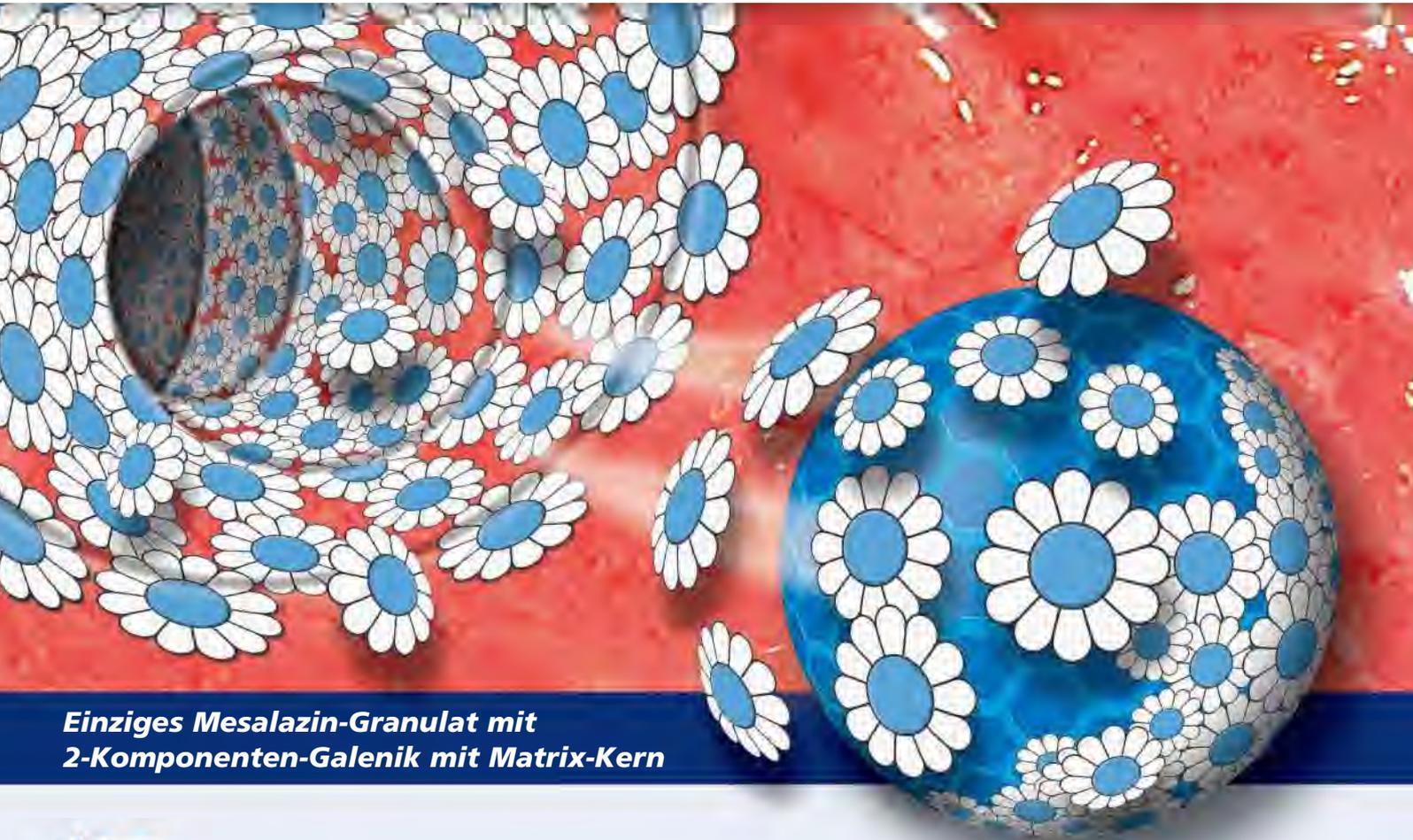
Literatur

1. Bischoff-Ferrari HA (2020) Hype about vitamin D substitution: what remains? *Internist (Berl)* 61:1196–1203
2. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R et al (2020) Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA* 324:1855–1868
3. Borne E, Meyer N, Rybarczyk-Vigouret MC et al (2019) Potential statin overuse in older patients: a retrospective cross-sectional study using French health insurance databases. *Drugs Aging* 36:947–955
4. Boyd C, Smith CD, Masoudi FA et al (2019) Decision making for older adults with multiple chronic conditions: executive summary for the American Geriatrics Society guiding principles on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc* 67:665–673
5. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Ferrucci L et al (2019) Multimorbidity and functional impairment: bidirectional interplay, synergistic effects and common pathways. *J Intern Med* 285:255–271
6. Chai B, Gao F, Wu R et al (2019) Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol* 19:284
7. Davies LE, Spiers G, Kingston A et al (2020) Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. *J Am Med Dir Assoc* 21:181–187
8. Fried TR, Mecca MC (2019) Medication appropriateness in vulnerable older adults: healthy skepticism of appropriate polypharmacy. *J Am Geriatr Soc* 67:1123–1127
9. Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al (2008) STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46:72–83
10. Gedde MH, Husebo BS, Mannseth J et al (2020) Less is more: the impact of deprescribing psychotropic drugs on behavioral and psychological symptoms and daily functioning in nursing home patients. Results from the cluster-randomized controlled COSMOS trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.004>
11. Goulão B, Stewart F, Ford JA et al (2018) Cancer and vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 107:652–663

Colitis ulcerosa

Salofalk® Granu-Stix® 3g

macht den Unterschied



**Einziges Mesalazin-Granulat mit
2-Komponenten-Galenik mit Matrix-Kern**

- Zuverlässige Freisetzung im gesamten Kolon bis zum Rektum
- Hohe Wirksamkeit auch bei Proktosigmoiditis: 86 % in Remission*
- 3 g-Beutel für die komfortable Therapie: 1x täglich 1 Beutel

1x täglich 3g

*Kruis et al. Gut. 2009;58(2):233-40.

Salofalk® Granu-Stix® 500mg/1000mg/1,5g/3g; Salofalk® 250mg/500mg/1g magensaftresistente Tabletten; Salofalk® 250mg/500mg/1g Suppositorien; Salofalk® 2g/30ml bzw. 4g/60ml Klysmen; Salofalk® 1g Rektalschaum. Wirkstoff: Mesalazin.

Zusammensetzung: 1 Btl. Salofalk® Granu-Stix® 500mg/1000mg/1,5g/3g enthält: Arzneil. wirks. Bestandteile: 500 mg/1000 mg/1,5 g/3 g Mesalazin. Sonstige Bestandteile: Aspartam (E 951), Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Citronensäure, hochdisp. Siliciumdioxid, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) (MW: ca. 135000) (Eudragit L 100), Methylcellulose, mikrok. Cellulose, Polyacrylat-Dispersion 40 % (Eudragit NE 40 D; enthält 2 % Nonoxinol 100), Povidon K 25, Simecon, Sorbinsäure (Ph.Eur.), Talkum, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat, Vanille-Custard-Aroma (enthält Sucrose). 1 Btl. Salofalk® 250mg/500mg/1g enthält: Arzneil. wirks. Bestandteile: 250 mg/500 mg/1 g Mesalazin. Sonstige Bestandteile: Calciumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), hochdisp. Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) (= Eudragit L), mikrokristalline Cellulose, Povidon K 25, Talkum, Titandioxid (E 171); zusätzl. Salofalk® 250mg/500mg Tbl.: basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.) (= Eudragit E), Glycin, Natriumcarbonat; zusätzl. Salofalk® 500mg/1g Tbl.: Croscarmellose-Natrium; zusätzl. Salofalk® 1g Tbl.: Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph.Eur.). 1 Supp. Salofalk® 250mg/500mg/1g enthält: Arzneil. wirks. Bestandteile: 250 mg/500 mg/1 g Mesalazin. Sonstige Bestandteile: Hartfett; zusätzl. Salofalk® 500mg Supp.: Cetylalkohol (Ph.Eur.), Docusat-Natrium. 1 Klysm Salofalk® 2g/30ml bzw. 4g/60ml enthält: Arzneil. wirks. Bestandteile: 2 g bzw. 4 g Mesalazin. Sonstige Bestandteile: Carbomer 35000, Kaliumacetat, Kaliummetabisulfit (Ph.Eur.) (E 224), Natriumbenzoat (E 211), Natriumedetat (Ph.Eur.), ger. Wasser, Xanthangummi. 1 Sprühstoß Salofalk® 1g Rektalschaum enthält: Arzneil. wirks. Bestandteil: 1 g Mesalazin. Sonstige Bestandteile: Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (E 223), Polysorbit 60, Propylenglycol, Treibgase: Butan, Propan, 2-Methylpropan. **Anwendungsgebiete:** Salofalk® Granu-Stix® 500mg/1000mg/1,5g/3g; Akutbeh. u. Rezidivprophylaxe Colitis ulcerosa. Salofalk® 250mg/500mg Tbl.: Akutbeh. und Rezidivprophylaxe Colitis ulcerosa. Akutbeh. Morbus Crohn. Salofalk® 1g Tbl.: Akutbeh. milder bis mittelschwerer Colitis ulcerosa. Salofalk® 250mg/500mg/1g Supp.: Akutbeh. (1g: leichter bis mittelschwerer) Colitis ulcerosa, die auf das Rektum beschränkt ist. Zusatzl. Salofalk® 250mg Supp.: Rezidivprophylaxe Colitis ulcerosa. Salofalk® 2g/30ml Klysmen: Akutbeh. leichter bis mittelschwerer entzündl. Erkrank. des Dickdarms (Colitis ulcerosa), die auf das Rektum und Colon sigmoideum beschränkt sind. Salofalk® 4g/60ml Klysmen: Akutbeh. Colitis ulcerosa. Salofalk® 1g Rektalschaum: Beh. von leichter aktiver Colitis ulcerosa des Sigmoids und Rektums. **Gegenanzeigen:** Pat. mit bekannter Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff, Salicylate oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere Leber- u. Nierenfunktionsstörungen. **Vorsicht bei:** Salofalk® Klysmen u. Rektalschaum: Bei empfindlichen Personen (bes. mit Asthma- oder Allergievergeschichte) wegen Gehalt an Sulfit, Natriumbenzoat. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Nutzen-Risiko-Abwägung. **Nebenwirkungen:** Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, akute Pankreatitis, veränderte Leberfunktionsparameter (Transaminasen u. Cholestaseparameter erhöht), veränderte Pankreasenzyme (Lipase und Amylase erhöht), Eosinophilenzahl erhöht. Schwindel, Myo- u. Perikarditis, cholestatische Hepatitis, Lichtempfindlichkeit, Arthralgie, Kraftlosigkeit, Müdigkeit. Blutbildveränderungen (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie), Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergisches Exanthem, Medikamentenfieber, Lupus-erythematodes-Syndrom, Pankolitis, periphere Neuropathie, allergische u. fibrotische Lungenreaktionen (einschl. Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus, Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Lungeninfiltrat, Pneumonitis), Hepatitis, Alopezie, Myalgie, Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuter u. chron. interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz, Oligospermie (reversibel), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Nephrolithiasis. Zusatzl.: Salofalk® Rektalschaum: Abdominales Spannungsgefühl, Analbeschwerden, Reizung am Verabreichungsort, schmerzhafter Stuhldrang. Salofalk® 1g Supp.: Verstopfung. **Packungsgrößen:** Salofalk® Granu-Stix® 500mg: 50 Btl. (N1), 100 Btl. (N2), 300 Btl. (N3); Salofalk® Granu-Stix® 1000mg: 50 Btl. (N1), 100 Btl. (N2), 150 Btl. (N3); Salofalk® Granu-Stix® 1,5g: 35 Btl. (N1), 100 Btl. (N2); Salofalk® Granu-Stix® 3g: 20 Btl. (N1), 50 Btl. (N2), 100 Btl. (N3). Salofalk® 250mg Tbl.: 120 Tbl. (N2), 400 Tbl. (N3); Salofalk® 500mg Tbl.: 50 Tbl. (N1), 100 Tbl. (N2), 300 Tbl. (N3); Salofalk® 1g Tbl.: 50 Tbl. (N1), 100 Tbl. (N2), 150 Tbl. (N3). Salofalk® 250mg Supp.: 10 Supp. (N1), 30 Supp. (N2), 120 Supp. (N3); Salofalk® 500mg Supp.: 10 Supp. (N1), 30 Supp. (N2), 120 Supp. (N3); Salofalk® 1g Supp.: 10 Supp. (N1), 30 Supp. (N2), 90 Supp. (N3). Salofalk® 2g/30ml Klysmen: 7 Klys. (N1), 21 Klys. (N2); Salofalk® 4g/60ml Klysmen: 7 Klys. (N1), 21 Klys. (N2). Salofalk® 1g Rektalschaum: 1 Dose (N1), 4 Dosen (N3). Verschreibungspflichtig. Stand: 01/2021

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

www.dr-falk-pharma.de

12. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA (2010) Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 107:543–551
13. Katsimpris A, Linseisen J, Meisinger C et al (2019) The association between polypharmacy and physical function in older adults: a systematic review. *J Gen Intern Med* 34:1865–1873
14. Keum N, Lee DH, Greenwood DC et al (2019) Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 30:733–743
15. Kratz T, Diefenbacher A (2019) Psychopharmacological treatment in older people: avoiding drug interactions and polypharmacy. *Dtsch Arztebl Int* 116:508–518
16. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P et al (2019) Deprescribing in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 73:2584–2595
17. Liao SJ, Lalic S, Sluggett JK et al (2020) Medication management in frail older people: consensus principles for clinical practice, research, and education. *J Am Med Dir Assoc* 22(1):43–49
18. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C et al (2019) Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 180:P23–P54
19. Mielke N, Huscher D, Douros A et al (2020) Self-reported medication in community-dwelling older adults in Germany: results from the Berlin Initiative Study. *BMC Geriatr* 20:22
20. Moriarty F, Bennett K, Cahir C et al (2016) Characterizing potentially inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in older people in primary care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc* 64:e291–e296
21. Nagai T, Nagaoka M, Tanimoto K et al (2020) Relationship between potentially inappropriate medications and functional prognosis in elderly patients with distal radius fracture: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res* 15:321
22. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S et al (2015) STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 44:213–218
23. Pazan F, Weiss C, Wehling M (2019) The FORTA (Fit FOR The Aged) list 2018: third version of a validated clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging* 36:481–484
24. Roux B, Sirois C, Simard M et al (2020) One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol* 86:1062–1080
25. Stevenson JM, Davies JG, Martin FC (2019) Medication-related harm: a geriatric syndrome. *Age Ageing* 49:7–11
26. Weir DL, Lee TC, McDonald EG et al (2020) Both new and chronic potentially inappropriate medications continued at hospital discharge are associated with increased risk of adverse events. *J Am Geriatr Soc* 68:1184–1192

Erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Diabetes mellitus: Regelmäßige Bewegung beugt Knochenabbau und Sturzgefahr vor

Menschen mit Diabetes Typ 1 und Typ 2 haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und dadurch wiederum auch für Knochenbrüche. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter. Häufig erleiden Senior*innen einen Knochenbruch infolge eines Sturzes. Ein Oberschenkelhalsbruch zum Beispiel kann zu Immobilität, Lungenentzündung oder Langzeitbehinderung führen. Mögliche Ursachen für Osteoporose können neben zu wenig Bewegung ein instabil eingestellter Stoffwechsel mit über längerer Zeit erhöhten Glukosespiegeln sowie Vitamin-D-Mangel sein. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe empfiehlt Menschen mit Diabetes mellitus, sich trotz des Lockdowns regelmäßig zu bewegen und die steigenden Temperaturen für körperliche Aktivität im Freien zu nutzen.

Nachdem Deutschland von einer Kältewelle mit viel Schnee und Eis geprägt war, steigen die Temperaturen nun frühlinghaft an und laden zu Spaziergängen, Joggen, Radfahren und anderen Aktivitäten an der frischen Luft ein. Für Menschen mit Diabetes Typ 1 oder Typ 2 ist regelmäßige Bewegung sehr wichtig. Denn Diabetes mellitus kann den Knochenabbau beschleunigen und infolgedessen Knochenbrüche begünstigen. „Das ist zum Beispiel der Fall, wenn Menschen mit Diabetes sich nur wenig bewegen und zudem einen instabil eingestellten Stoffwechsel mit hohen Glukosespiegeln aufweisen“, sagt Professor Dr. med. Thomas Haak, Vorstandsmitglied von diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe und Chefarzt am Diabetes Zentrum Mergentheim. Auch ein Vitamin-D-Mangel kann Ursache einer Osteoporose sein. Vitamin D sorgt dafür, dass Kalzium aus der Nahrung leichter über den Darm aufgenommen und in die Knochen eingelagert wird. „Einen Vitamin-D-Mangel findet man häufig bei Senior*innen, aber auch unabhängig vom Alter bei Menschen mit Diabetes“, erklärt Professor Haak. Ärzt*innen können über einen Bluttest feststellen, ob ein Vitamin-D-Mangel vorliegt und zudem auch die Stoffwechseleinstellung überprüfen.

Der Körper stellt einen großen Teil von Vitamin D in Verbindung mit Sonnenlicht über die Haut selbst her. „Deshalb empfehlen wir besonders auch älteren Menschen mit Diabetes, jetzt mit zunehmendem Tageslicht und steigenden Temperaturen wieder regelmäßig draußen aktiv zu sein. Das fördert sowohl die Vitamin-D-Bildung als auch die Knochenstabilität“, so Professor Haak. Außerdem könne Bewegung einer Demenz vorbeugen oder die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen zumindest zeitlich verzögern. Wichtig sei darüber hinaus, auf eine Vitamin-D- und kalziumreiche Ernährung zu achten. Als reich an Vitamin D gelten Seefisch wie Hering oder Lachs. Auch in Eiern, Pilzen und Leber ist es enthalten. Kalziumreich sind unter anderem Milch- und Sojaprodukte, Obst, Gemüse und Nüsse.

Originalpublikation:

Frailty and Risk of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes; Guowei Li et al.; *Diabetes Care* 2019 Jan; dc181965.
<https://doi.org/10.2337/dc18-1965>

Quelle: www.diabetesde.org

Internist 2021 · 62:373–378
https://doi.org/10.1007/s00108-021-00967-5
Angenommen: 22. Januar 2021
Online publiziert: 12. Februar 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion

T. Gamstätter, Wiesbaden
S. Schellong, Dresden

A. Fathi · A. Hennigs · M. M. Addo

Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion Infektiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Weniger ist mehr ... in der Infektiologie

Im Jahr 2019 erklärte die Weltgesundheitsorganisation die Zunahme an antimikrobiellen Resistenzentwicklungen zu den Top 10 globalen Gefahren für die öffentliche Gesundheit [25]. Haupttreiber dieser zunehmenden Resistenzentwicklung ist der nicht indikationsgerechte Gebrauch von Antibiotika, bedingt durch eine inadäquate Diagnostik und Therapie von Infektionserkrankungen. Im Fokus des vorliegenden Beitrags liegen daher Bereiche der Infektiologie, in denen durch ein „Weniger“ an diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ein „Mehr“ für PatientInnen und das Gesundheitssystem erreicht werden kann.

Optimierung diagnostischer Maßnahmen

Harnwegsinfektionen (HWI) zählen zu den häufigsten ambulanten und stationären Infektionen [7]. Hiervon abzugrenzen sind asymptomatische Bakteriurien (ASB), definiert als positive Urinkultur ohne klinische Zeichen eines HWI. Das Vorkommen von ASB ist insbesondere bei Frauen, Diabetespatientinnen und Älteren häufig und schwankt je nach Patientenpopulation: Während bei bis zu 5 % der jungen, nichtschwangeren Frauen eine ASB nachgewiesen werden kann, erhöht sich der Anteil auf bis zu 50 % bei Bewohnerinnen von

Pflegeeinrichtungen; bei PatientInnen, die auf den permanenten Gebrauch von transurethralen Urinkathetern angewiesen ist, beträgt der Anteil bis zu 100 % [15].

» Unnötige Urinkultivierungen bedingen eine Überdiagnostik und -therapie der ASB

In nationalen und internationalen Leitlinien besteht ein starker Konsens, dass eine ASB – außer bei Schwangeren und vor urologischen Eingriffen – nicht antibiotisch behandelt werden sollte [4, 15]. Trotzdem bleibt die ASB weiterhin ein häufiger Grund für einen inadäquaten Einsatz von Antibiotika. So ergab eine 2019 veröffentlichte US-amerikanische multizentrische, retrospektive Studie, dass in über 80 % der untersuchten stationären Fälle (2259 von 2733) PatientInnen, bei denen eine positive Urinkultur, jedoch keine Symptome oder Hinweise auf einen HWI oder andere Infektionen vorlagen, eine antibiotische Therapie erhielten [17].

Folgen einer inadäquaten Therapie

Diese weit verbreitete Praxis trägt maßgeblich zur unnötigen Verschreibung von Antibiotika bei und ist gleich in vielerlei Hinsicht problematisch. Zum einen birgt der Einsatz von Antibiotika im Rahmen einer ASB keinen Vorteil für den/die PatientIn. In einem systematischen Review der Cochrane Collaboration zeigte sich in einer Analyse von 9 randomisierten

kontrollierten Studien, dass eine antibiotische Therapie der ASB im Vergleich zu einer Placebobehandlung oder keiner Behandlung weder einen Benefit in Bezug auf die Entwicklung von Komplikationen wie Pyelonephritis oder Urosepsis noch auf den Endpunkt Tod hatte. Nicht einmal die Zahl (symptomatischer) HWI ließen sich mit der Therapie einer ASB reduzieren [26].

Noch bedenklicher als der fehlende Nutzen sind die möglichen Schäden, die die PatientInnen erleiden können. Es ist naheliegend, dass unerwünschte Medikamentennebenwirkungen durch Antibiotikagebrauch vermehrt auftreten; außerdem müssen insbesondere die gesteigerten Risiken erwähnt werden, eine *Clostridioide-difficile*-Infektion zu entwickeln und die antimikrobielle Resistenzentwicklung zu erhöhen [5]. Weiterhin wurde gezeigt, dass sich die inadäquate Therapie der ASB negativ auf die Länge des Krankenhausaufenthalts auswirkt [17]. Neben den nachteiligen Folgen für den/die Einzelnen/ Einzelne stellt die inadäquate Antibiotikatherapie der ASB aufgrund ihres hohen Vorkommens außerdem eine unnötige finanzielle Belastung des Gesundheitssystems dar.

Die Negativempfehlung, eine ASB nicht antimikrobiell zu behandeln, hat in Leitlinien nicht nur einen hohen Evidenzgrad, sondern mittlerweile aufgrund ihrer weiterhin großen Relevanz Einkehr in diverse „Klugentscheiden“ („Choosing-wisely“)-Initiativen erhalten, die es sich u.a. zum Ziel gemacht haben, unnötige – und potenziell schädliche – diagnostische und therapeutische Praktiken zu identifizie-

Die Autoren A. Fathi und A. Hennigs haben zu gleichen Teilen zur vorliegenden Arbeit beigetragen.

Tab. 1 Indikationen zur Gewinnung einer Urinkultur

Symptomatische PatientInnen	a) PatientInnen mit typischen Symptomen einer HWI (nicht bei Frauen mit V. a. unkomplizierte Zystitis), z. B. Flankenschmerzen, Dysurie, Pollakisurie, suprapubische Schmerzen b) Sepsis mit unklarem Fokus, Fieber unklarer Ursache, Abklärung eines veränderten Mentalstatus zusammen mit einer laborchemischen Entzündungskonstellation (im Sinne eines septischen Geschehens)
Symptomfreie PatientInnen	Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie nur in Ausnahmefällen indiziert a) Ggf. bei Schwangeren (Risiko der Entwicklung einer HWI erhöht) b) Vor urologischen Eingriffen (Interventionen, die mit einer möglichen Verletzung des Urothels eingehen, z. B. transurethrale Prostataresektion) c) Ggf. spezielle Indikationen (diskutiert beispielsweise vor Nierentransplantation)

HWI Harnwegsinfektion

ren und zu reduzieren. So wurde die Antibiotikatherapie bei ASB im Rahmen der „Klug-entscheiden“-Kampagne der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) als einer der 10 wichtigsten Bereiche der Überversorgung herausgestellt [12]. Auch international wird der Negativempfehlung eine hohe Priorität zugesprochen [14, 16].

Diagnostic-Stewardship-Empfehlungen

Die Unterscheidung zwischen ASB und HWI kann jedoch im klinischen Alltag, insbesondere bei multimorbiden PatientInnen und jenen mit kognitiver Einschränkung oder Bewusstseinsstörungen – beispielsweise durch demenzielle Entwicklungen oder aufgrund des Akutzustands – eine Herausforderung darstellen. Neben der hohen Prävalenz asymptomatischer Bakteriurien spielen hier außerdem Kontaminationen beim Gewinn von Urinkulturen eine Rolle. Daher ist bereits die adäquate Indikationsstellung zur Gewinnung einer Urinkultur wichtig und sollte, bis auf oben genannte Ausnahmen, nur bei klinischem Verdacht auf einen HWI erfolgen (■ Tab. 1; [5]).

» Urinkultivierungen sollten nur bei klarer diagnostischer Indikation erfolgen

In diesem Zusammenhang werden verschiedene Interventionen zur Reduktion inadäquater und/oder nichtindizierter Diagnostik diskutiert und unter dem Begriff der „Diagnostic Stewardship“

subsumiert. Neben Personalschulungen, zum einen zur richtigen Indikationsstellung der Gewinnung einer Urinkultur, zum anderen zur korrekten Probenentnahme, werden u. a. folgende Maßnahmen evaluiert (zusammengefasst von Claeys et al. [2]):

- Feedback-Mechanismen über die Indikationsstellung zur Diagnostik (z. B. von dem/der Mikrobiologen/Mikrobiologin an den/die KlinikerIn),
- aktive Angabe der klinischen Indikation bei Anforderung einer Urinkultur;
- Implementierung von Algorithmen, nach denen angeforderte Urinkulturen nur angelegt werden, wenn vorbestimmte Kriterien (z. B. Nachweis von Leukozyten durch Urinteststreifen) erfüllt werden, und
- selektive Befundmitteilungen (z. B. lediglich die Mitteilung, dass eine Mischkultur vorliegt, statt der Nennung der einzelnen Pathogene).

Schon vergleichsweise einfache Interventionen können signifikante Verbesserungen erzielen. In einer multizentrischen amerikanischen Studie konnten Watson et al. zeigen, dass die Notwendigkeit einer Angabe der Indikation für eine Urindiagnostik zusammen mit einer hierdurch getriggerten entsprechenden diagnostischen Empfehlung die Zahl der Anforderungen von Urinkulturen um 40 % senken konnte. Auch der Gebrauch von Antibiotika und hiermit einhergehende Kosten konnten durch diese Intervention eindrücklich reduziert werden (um 15 % bzw. über 535.000 USD/Jahr, [24]).

Diagnostic und Antibiotic Stewardship gehen hier also miteinander einher.

Blutkulturen in der Diagnostik

Auch für andere Infektionserkrankungen spielt die adäquate Indikationsstellung zur Diagnostik eine entscheidende Rolle zur Vermeidung von adversen Konsequenzen für PatientInnen sowie unnötigen Kosten. Die Entnahme von Blutproben zur Kultivierung dient dem Nachweis einer Bakteriämie und ist daher im Rahmen der Abklärung einer Vielzahl von Infektionserkrankungen, sofern diese mit einer mindestens moderaten Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Bakteriämie einhergehen, zur Erregeridentifikation und zum Nachweis einer systemischen Infektion indiziert [6]. Auch in bestimmten Bereichen der Blutkulturdiagnostik kommt es zu einer Überversorgung, wie beispielsweise im Rahmen der Diagnostik und Therapie des unkomplizierten Erysipels, das keine Indikation für die Gewinnung von Blutkulturen darstellt [9]. Es muss jedoch betont werden, dass bei adäquater Indikation und Entnahme die wiederholte Gewinnung von Blutkulturen die Erfolgchancen des Erregernachweises erhöht und daher empfohlen wird – denn Bakteriämien sind häufig nur intermittierend nachweisbar, und oft liegt lediglich eine niedrige Erregerkonzentration vor. Mindestens 2 separate Sets je eines anaeroben und aeroben Blutkulturenpaars werden für die Standarddiagnostik gefordert, jedoch konnte gezeigt werden, dass sich die Sensitivität des Erregernachweises durch die Gewinnung von 4 Blutkulturpaaren von 90–94 % auf >99 % steigern lässt [11]. Die wiederholte Asservierung von multiplen Blutkulturpaaren unter optimalen Bedingungen (u. a. suffiziente Pausierung der antibiotischen Therapie) kann deshalb zum Nachweis bzw. Ausschluss von Kunstklappen- und Implantatinfektionen notwendig sein und wird z. B. in der Endokarditisdiagnostik gefordert (3 bis 5 Blutkulturpaare, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zu Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis [3]). In dieser Situation

gilt daher tatsächlich einmal „mehr ist mehr“.

Optimierung der Therapie

Während das Problem der Überdiagnostik im stationären Setting besonders prävalent ist, kommt im ambulanten Bereich der richtigen Indikationsstellung zur Therapie in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik eine besondere Bedeutung zu.

Adäquate Indikationsstellung zur Therapie

In einer großen Registerstudie in den USA wurden 29.000 zufällig ausgewählte ambulante Patientenbehandlungen hinsichtlich der Häufigkeit und der Indikation von antibiotischen Therapien untersucht [19]. In einem nicht unwesentlichen Anteil von Patientenkontakten, nämlich in 13,2 %, wurde ein Antibiotikum verschrieben. Bei einer jährlichen Anzahl von 990 Mio. Arztkontakten entspricht dies ca. 130 Mio. Antibiotikaverschreibungen/Jahr. Die Autoren stellten fest, dass nur in 57 % der Fälle eine adäquate Indikation (nach Aktenlage) vorgelegen hatte. Es wurden 25 % der Antibiotika mit inadäquater Indikation verschrieben, bei 18 % war der Grund der Rezeptierung unklar. Hochgerechnet postulieren die Autoren, dass 24 Mio. Antibiotika ohne eine dokumentierte und 32 Mio. mit inadäquater Indikation rezeptiert wurden. Am häufigsten wurden Chinolone mit inadäquater Indikation verschrieben (knapp 40 % inadäquat, 20 % ohne Indikationsangabe). Dies ist insbesondere problematisch, da diese Arzneimittelgruppe mit einem besonders hohen Nebenwirkungspotenzial assoziiert ist. In Deutschland sind in den letzten Jahren mehrere „Rote-Hand-Briefe“ veröffentlicht wurden (u. a. [1]), die den Einsatz von Chinolonen deutlich eingeschränkt haben. Besondere Vorsicht sollte bei älteren Menschen angewendet werden.

Eine ähnliche Untersuchung von Antibiotikaverschreibungen gibt es aus Deutschland [27]. Hier wurden über Krankenkassendaten 2,6 Mio. Patientenkontakte analysiert. Es konnte festgestellt

werden, dass im Median 6,5 Antibiotika/100 Patienten verschrieben wurden. Auch hier zählte Ciprofloxacin bei Allgemeinmediziner, Urologen und Internisten zu den am häufigsten verschriebenen Antibiotika. Eine Aufschlüsselung nach Diagnosen zeigt, dass Chinolone am häufigsten bei HWI und Atemwegsinfektion verschrieben werden. Leitliniengerecht sind in beiden Fällen andere Medikamente als erste und zweite Wahl empfohlen [4, 20].

Außerdem wurde beobachtet, dass die Verschreibungsfrequenz in den Wintermonaten 50 % höher war als in den Sommermonaten; dies wurde dem vermehrten Auftreten von respiratorischen Infektionen zugeschrieben. Da die meisten oberen Atemwegsinfektionen viral bedingt sind, wurde bei dieser Indikation am häufigsten eine inadäquate Antibiotikatherapie durchgeführt [27].

» Obere Atemwegsinfektionen sind eine häufige Ursache inadäquater Antibiotikatherapie

Diese beiden Untersuchungen aus grundsätzlich unterschiedlichen Gesundheitssystemen zeigen eindrücklich, dass im Bereich der leitliniengerechten antiinfektiven Therapie unabhängig von der geografischen Region noch deutlicher Verbesserungsbedarf besteht.

Adäquate Therapieauswahl

Sobald eine adäquate Therapieindikation gestellt ist, besteht eine weitere wichtige Maßnahme zur Therapieoptimierung in der Auswahl des richtigen Antibiotikums. Aufgrund der guten Wirksamkeit und eines insgesamt günstigen Nebenwirkungsprofils sind β -Lactame häufig Therapeutika der ersten Wahl. Eine dokumentierte Penicillinallergie führt aller-

Alteingesessene, außergewöhnlich umsatzstarke Praxis für Allgemeinmedizin

(4 Kassensitze),

mit internistisch-geriatrischem Schwerpunkt – durch Betreuung von zahlreichen Pflegeheim-Patienten

in norddeutscher Großstadt aus Altersgründen kurzfristig abzugeben.

Mobil: 0171/5318971

E-Mail: winffah@web.de

dings oft zu einer Behandlung mit alternativen Therapeutika. Die Penicillinallergie ist die häufigste in Patientenakten dokumentierte Allergie und bei bis zu 20 % der stationären Patienten vermerkt [21]. Oft erfolgt die Dokumentation ohne eine genaue Anamnese.

Systematische Untersuchungen konnten zeigen, dass ein Teil dieser Patienten entweder nie eine echte allergische Reaktion hatte, sondern vielmehr Unverträglichkeiten als allergische Reaktion bewertet wurden. Eine andere große Patientengruppe beschreibt allergische Reaktionen, die so weit in der Vergangenheit zurückliegen, dass die allergische Disposition mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr vorliegt [21]. Diese Informationen lassen sich durch eine wenig aufwendige Anamnese erheben; ein Beispiel für eine strukturierte Anamnese findet sich bei Shenoy et al. [21].

Hervorzuheben sind v. a. das genaue Erfragen der allergischen Reaktion und ihres Zeitpunkts. Bei einer der häufigsten Antworten, „Ausschlag“, sollte weiter differenziert werden, um die Art der Hautreaktion einzuschätzen. Sofortreaktionen wie Urtikaria sind IgE-vermittelte allergische Reaktionen und als schwerwiegender zu bewerten als der typische makulopapulöse Ausschlag, der nach einigen Tagen Therapiedauer auftritt. Des Weiteren sollte erhoben werden, ob es Anzeichen einer schweren allergischen Hautreaktion, wie z. B. des Stevens-Johnson-Syndroms, gab (blasenbildende Hautreaktion oder Beteiligung der Schleimhäute) – hier ist jedwede weitere Allergiediagnostik kontraindiziert. Bei unklaren allergischen Reaktionen, die länger als 10 Jahre zurückliegen, oder Niedrigrisikoanamnese (z. B. Juckreiz ohne Ausschlag) kann eine beobachtete Reexposition ohne weitere Testung vertretbar sein [21]. Bei anamnestischen Angaben mit mittlerem Risiko sollte eine allergologische Testung durchgeführt werden.

Fakt ist, dass Patienten einer dokumentierten Penicillinallergie deutlich häufiger alternative Antibiotika, allen voran Chinolone, Glykopeptide und Clindamycin, verordnet bekommen; alle 3 sind Medikamentenklassen mit einem deutlich schlechteren Nebenwirkungsprofil als die β -Lactame [21].

Internist 2021 · 62:373–378 <https://doi.org/10.1007/s00108-021-00967-5>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

A. Fathi · A. Hennigs · M. M. Addo

Weniger ist mehr ... in der Infektiologie

Zusammenfassung

Hintergrund. Die zunehmende antimikrobielle Resistenzentwicklung stellt eine der größten Gefahren für das Gesundheitswesen dar und wird zu einem relevanten Anteil durch fehlindizierte Antibiotikatherapien bedingt.

Ziel der Arbeit. Fokus des vorliegenden Beitrags ist es, Gebiete in der infektiologischen Diagnostik und Therapie zu identifizieren, in der eine Überversorgung stattfindet und Handlungsempfehlungen zur ihrer Vermeidung auszusprechen.

Material und Methoden. Im Rahmen einer Literaturrecherche identifizierten die Autorinnen aktuelle und relevante Studien zum Thema der Überversorgung in der Infektiologie. Dabei wurden insbesondere Beiträge internationaler „Less-is-more“-Initiativen eingeschlossen. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt auf Bereichen, in denen es durch eine Reduktion diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen zur Optimierung der Ergebnisse für die PatientInnen kommt.

Ergebnisse. Eine Überversorgung im Bereich der Diagnostik und Therapie von

Infektionserkrankungen führt in vielen Fällen nicht nur zu einer unnötigen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems und ist nicht zielführend, sie kann darüber hinaus das Risiko der antimikrobiellen Resistenzentwicklung steigern und adverse Konsequenzen für PatientInnen zur Folge haben.

Diskussion. Eine korrekte Indikationsstellung sowie die fokussierte Auswahl und adäquate Applikation antimikrobieller Substanzen ist ausschlaggebend, um die bestmögliche medizinische Versorgung zu gewährleisten. Diagnostic- und Antibiotic-Stewardship-Maßnahmen, die in Zusammenarbeit mit InfektiologInnen implementiert werden sollten, können helfen, Bereiche der Über- und Fehlversorgung aufzuzeigen und zu reduzieren.

Schlüsselwörter

Medizinische Überversorgung · „Antimicrobial stewardship“ · Asymptomatische Bakteriurie · Penicillinallergie · Nosokomiale Infektionen

Less is more... in infectious diseases

Abstract

Background. The increasing development of antimicrobial resistance has been identified as one of the greatest threats to public health and is caused to a relevant extent by falsely indicated antibiotic treatment.

Objective. The main aim of this article is to identify areas in infectious disease diagnostics and treatment where overuse occurs and to provide recommendations on how to avoid it.

Material and methods. The authors identified current and relevant studies on the topic of medical overuse in infectious diseases via a literature search. In particular, contributions from international “less is more” initiatives were included. The focus was on areas in which a reduction of diagnostic and therapeutic measures leads to an optimization of patient outcomes.

Results. In many cases overuse in the context of diagnostics and treatment of infectious

diseases not only leads to an unnecessary financial burden on the healthcare system and is not beneficial but can also increase the risk of development of antimicrobial resistance and have adverse consequences for patients.

Conclusion. Correct indications as well as focused selection and adequate application of antimicrobial agents is crucial to provide the best possible medical care. Diagnostic and antibiotic stewardship measures, which should be implemented in collaboration with infectious disease specialists, can help to identify and reduce areas of overuse and misuse.

Keywords

Medical overuse · Antimicrobial stewardship · Asymptomatic bacteriuria · Penicillin allergy · Nosocomial infections

Die Untersuchung eines onkologischen Kollektivs von >4000 Patienten zeigte, dass Patienten mit einer dokumentierten Penicillinallergie eine längere Verweildauer, signifikant häufiger *Clostridoides-difficile*-Infektionen sowie eine höhere 30-Tage- und 180-Tage-Mortalität hatten als die Vergleichsgruppe ohne Akten-eintrag einer Allergie [8]. Es lohnt sich also, eine anamnestiche Allergie genauer zu hinterfragen, da allein durch eine strukturierte Anamnese die Diagnose „Penicillinallergie“ bei einem Teil der Patienten entkräftigt werden kann, auch ohne das Vorhandensein einer allergologischen Fachabteilung mit dementsprechenden Testungen (IgE-Radio-Allergo-Sorbent-Test und Hauttestungen, [21]).

» Die häufige Fehldiagnose „Penicillinallergie“ gefährdet die optimale Therapie

Der Benefit für den Patienten ist unmittelbar und extrem wertvoll, da nicht nur die akute Antibiotikatherapie optimiert wird, sondern auch in Zukunft die Klasse der Penicilline für die Behandlung von Infektionen zur Verfügung steht.

Vermeidung inadäquater Applikationsformen

Im Verlauf ihres Krankenhausaufenthalts erhalten 30–70 % aller stationären Patienten eine periphere Venenverweilkanüle (pVK, [10]), häufig bereits in der Notaufnahme im Rahmen der ersten Blutentnahme.

Diese können nicht nur lokale Komplikationen wie z. B. eine Thrombophlebitis hervorrufen, sondern auch schwerwiegendere Probleme, wie z. B. Blutstrominfektionen (BSI), verursachen, die mit einer Rate von ca. 0,1 % katheterassoziiert sind [13]. Dies ist trotz des geringen prozentualen Anteils aufgrund der großen Zahl der gelegten pVK ein ernstzunehmendes nosokomiales Problem. Eine Untersuchung von 150 BSI, die durch venöse Katheter bedingt waren, zeigte, dass diese zu gleichen Teilen mit pVK und Zentralvenenkathetern (ZVK) assoziiert waren [18]. Infektionen von pVK wurden allerdings signifikant häufiger durch *Staphy-*

lococcus aureus verursacht (53 % vs. 33 % bei ZVK). In einigen Fällen der *Staphylococcus-aureus*-Gruppe kam es zu septischen Komplikationen (Arthritis, Endokarditis, sekundäre Peritonitis); die Mortalität betrug 19 %.

Eine kleinere Punktprävalenzanalyse (PPA) in einem englischen Krankenhaus zeigte 2006, dass über die Hälfte der stationären Patienten eine Venenverweilkanüle erhielten. Zum Zeitpunkt der PPA hatten 10 % der Patienten bereits eine Komplikation durch die pVK, bei 23 % wurde die pVK nie genutzt, bei 46 % war die letzte Nutzung > 24 h her [22]. Daher muss die Indikation einer pVK bei jeder Visite überprüft und nicht mehr benötigte pVK müssen zeitnah entfernt werden. Hierdurch lassen sich nosokomiale Komplikationen mit einfachen Maßnahmen reduzieren.

Ist ein intravenöser Zugang zwingend erforderlich, können die Lage und die Art der Anlage das Infektionsrisiko beeinflussen. Assoziiert mit einem höheren Risiko für eine pVK-assoziierte BSI mit *Staphylococcus aureus* ist die Lage in der Ellenbeuge (vs. Hand, „odds ratio“ [OR] 6,5) oder die Anlage der pVK in der Notaufnahme (OR 6,0, [23]). Daher empfiehlt das Robert Koch-Institut den Wechsel einer in einer Notfallsituation gelegten pVK innerhalb von 24 h unter Einhaltung von Antiseptik und Händehygiene [10].

Wie oben beschrieben, ist deswegen die erste Maßnahme zur Prävention, nichtbenötigte pVK zu entfernen. Orale verabreichbare Alternativen der verordneten Medikamente müssen überprüft werden.

Fazit für die Praxis

- Die antibiotische Therapie ohne bzw. mit inadäquater Indikation bedingt den Anstieg von antimikrobiellen Resistenzen und kann zu direkten Patientenschäden führen. Eine fokussierte Diagnostik hilft, unnötige Therapien zu verhindern.
- Eine Antibiotikatherapie ist bei bakteriellen Infektionen indiziert. Häufige Fehldiagnosen sind bakterielle Besiedlungen (z. B. asymptomatische

Bakteriurien) oder virale Erkrankungen (z. B. obere Atemwegsinfektion).

- Eine Penicillinallergie ist häufig eine Fehldiagnose. Durch eine genaue Anamnese kann diese oft revidiert werden. Die PatientInnen können so von einer β -Lactam-Therapie profitieren, die oft Therapie der ersten Wahl ist.
- Jeder periphere oder zentrale intravenöse Katheter stellt ein Risiko für eine nosokomiale Infektion dar. Die Indikation einer Venenverweilkanüle sollte daher im stationären Verlauf regelmäßig überprüft werden. Medikamente mit guter oraler Bioverfügbarkeit sollten bei fehlenden Kontraindikationen immer oralisiert werden.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Fathi
Medizinische Klinik und
Poliklinik, Sektion Infektiologie,
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg,
Deutschland
a.fathi@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Fathi, A. Hennigs und M.M. Addo geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autorinnen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Bfarm (2019) Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen
2. Claeys KC, Blanco N, Morgan DJ et al (2019) Advances and challenges in the diagnosis and treatment of urinary tract infections: the need for diagnostic stewardship. *Curr Infect Dis Rep* 21:11
3. Deutsche_Gesellschaft_Für_Kardiologie (2005) Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis
4. Deutsche_Gesellschaft_Für_Urologie (2017) Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Aktualisierung 2017. Langversion. AWMF Register-Nr. 043/044

Darm und Gehirn



Veränderungen des Dickdarm-Mikrobioms sind ein relativ neuer Forschungszweig in Neurologie und Psychiatrie. Die Untersuchung der Interaktion

zwischen gastrointestinalem Trakt, sowie enterischem und zentralem Nervensystem gehört mittlerweile zu den sich sehr schnell entwickelnden Forschungsgebieten. Da das Abbilden aller Aspekte dazu in einem Themenheft unmöglich ist, wurden in *Der Nervenarzt 12/2020* vier Krankheitsentitäten – zwei aus der Neurologie und zwei aus der Psychiatrie – für Sie ausgewählt. Für betroffene Patienten ist die Thematik dieses Sonderheftes hochattraktiv, da sie sich von der Wissenschaft die Entwicklung diätetischer Maßnahmen erhoffen, mit denen der Verlauf neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen verzögert oder sogar verhindert werden kann.

- Die Rolle des Darmmikrobioms beim idiopathischen Parkinson-Syndrom
- Mikrobiota und Multiple Sklerose
- Darmflora und Depression
- Darmmikrobiom und Anorexia nervosa

Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med – den maßgeschneiderten Fortbildungsabos von Springer Medizin – haben Sie Zugriff auf alle Inhalte von SpringerMedizin.de. Sie können schnell und komfortabel in den für Sie relevanten Zeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos zu e.Med finden Sie auf springermedizin.de unter „Abos“

5. Dougherty DF, Rickwa J, Guy D et al (2020) Reducing inappropriate urine cultures through a culture standardization program. *Am J Infect Control* 48:656–662
6. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB et al (2020) Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. *Clin Infect Dis* 71:1339–1347
7. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M et al (2015) Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 13:269–284
8. Huang KG, Cluzet V, Hamilton K et al (2018) The impact of reported beta-lactam allergy in hospitalized patients with hematologic malignancies requiring antibiotics. *Clin Infect Dis* 67:27–33
9. Klausing BT, Tillman SD, Wright PW et al (2016) The influence of contaminated urine cultures in inpatient and emergency department settings. *Am J Infect Control* 44:1166–1167
10. Krinko (2017) Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. Teil 2 – Periphervenöse Verweilkanülen und arterielle Katheter. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60:207–215
11. Lee A, Mirrett S, Reller LB et al (2007) Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 45:3546–3548
12. Lehmann C, Berner R, Bogner JR et al (2017) The “Choosing Wisely” initiative in infectious diseases. *Infection* 45:263–268
13. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ (2006) The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 81:1159–1171
14. Morgan DJ, Croft LD, Deloney V et al (2016) Choosing wisely in healthcare epidemiology and antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:755–760
15. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al (2005) Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 40:643–654
16. Pasqualotto AC, Almeida CS, Kliemann DA et al (2019) Top 10 evidence-based recommendations from the Brazilian Society of Infectious Diseases for the Choosing Wisely Project. *Braz J Infect Dis* 23:331–335
17. Petty LA, Vaughn VM, Flanders SA et al (2019) Risk factors and outcomes associated with treatment of asymptomatic bacteriuria in hospitalized patients. *JAMA Intern Med.* <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2871>
18. Pujol M, Hornero A, Saballs M et al (2007) Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. *J Hosp Infect* 67:22–29
19. Ray MJ, Tallman GB, Bearden DT et al (2019) Antibiotic prescribing without documented indication in ambulatory care clinics: national cross sectional study. *BMJ* 367:l6461
20. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, De Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T (2016) S3-Leitlinie. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie.* <https://doi.org/10.1055/s-0042-101873>
21. Shenoy ES, Macy E, Rowe T et al (2019) Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA* 321:188–199
22. Thomas A, Hayes P, Lockie T et al (2006) Venflons: why can't we resist putting them in? *J Hosp Infect* 63:108–109
23. Trinh TT, Chan PA, Edwards O et al (2011) Peripheral venous catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32:579–583
24. Watson KJ, Trautner B, Russo H et al (2020) Using clinical decision support to improve urine culture diagnostic stewardship, antimicrobial stewardship, and financial cost: a multicenter experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 41:564–570
25. WHO (2019) Ten threats to global health 2019
26. Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT et al (2015) Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009534.pub2>
27. Zweigner J, Meyer E, Gastmeier P et al (2018) Rate of antibiotic prescriptions in German outpatient care—are the guidelines followed or are they still exceeded? *GMS Hyg Infect Control* 13:Doc4

Internist 2021 · 62:379–384
https://doi.org/10.1007/s00108-021-00982-6
Angenommen: 1. Februar 2021
Online publiziert: 2. März 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Redaktion

T. Gamstätter, Wiesbaden
S. Schellong, Dresden

G. Hasenfuß¹ · S. Schellong²

¹ Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Herzzentrum Göttingen, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

² 2. Medizinische Klinik, Städtisches Klinikum Dresden, Dresden, Deutschland

Weniger ist mehr in Kardiologie und Angiologie

Katheterbehandlung von Koronarstenosen

„Klug entscheiden“ ist eine Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM) zusammen mit ihren assoziierten Fachgesellschaften mit dem Ziel, die Indikationsqualität zu verbessern. Klug-entscheiden-Empfehlungen (KEE) werden von einer interdisziplinären Kommission nach definierten Kriterien erarbeitet und verabschiedet.

Eine der ersten veröffentlichten KEE der DGIM im Jahr 2016 adressierte die interventionelle Behandlung von Koronarstenosen bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom und hat folgenden Wortlaut „Bei asymptomatischen Patienten ohne Nachweis einer myokardialen Ischämie respektive ohne Nachweis eines hämodynamisch signifikanten Stenosegrads soll auf eine Behandlung von Koronarstenosen mittels perkutaner Koronarintervention verzichtet werden“ [1]. Diese Empfehlung adressiert die bisher häufige Praxis, nicht nur hochgradige Koronarstenosen, sondern auch intermediäre Stenosen (40–70 % Diagnosebasierte) interventionell zu behandeln (in der Regel mit Dilatation und Applikation eines medikamentenfreisetzungsfähigen Stents), unabhängig davon, ob eine Ischämie nachgewiesen bzw. die hämodynamische Relevanz der Stenose überprüft wurde.

Dies geschieht, obwohl bekannt ist, dass der Nutzen einer Revaskularisierung umso höher ist, je größer das Ausmaß der Ischämie vor der Intervention war [2]. Zweitens ist bekannt, dass bei intermediären Stenosen die Vorhersage einer hämodynamischen Relevanz rein aufgrund

des optischen Befunds sehr schwierig ist [3]. Eine quantitative Beurteilung der Relevanz einer Koronarstenose ist durch Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) möglich, da sie auf der Evaluation der Koronarphysiologie beruht. Klassischerweise erfolgt dies über einen koronaren Führungsdraht mit integriertem Drucksensor. Dieser Sensor erlaubt eine Druckmessung distal und proximal der Stenose nach medikamentös induzierter maximaler Vasodilatation (beispielsweise durch intrakoronares Adenosin). Mittlerweile gibt es zahlreiche methodische Variationen bis hin zur nichtinvasiven Approximation der FFR im Rahmen einer koronaren Computertomographie [4].

» Nur wenn die Indikation stimmt, kann auch ein gutes Ergebnis im Sinne der Patienten erzielt werden

Eine aktuelle Publikation bestätigt die KEE von 2016 und unterstreicht die klinische und prognostische Relevanz der FFR-Messung [5]. Die Autoren analysierten über 5 Jahre ein Register in Ontario, Kanada, und schlossen 9106 Patienten in ihre Datenerfassung ein. Die meisten hatten eine stabile koronare Herzkrankheit und alle bekamen eine FFR-Messung, die bei 2693 Patienten eine Ischämie-relevanz der Stenose ergab. Es erfolgte die Randomisierung von Patienten mit und ohne pathologische FFR in eine Interventions- und eine Nichtinterventionsgruppe. Der primäre zusammengesetzte

Endpunkt beinhaltete Tod, Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris und Notfallrevaskularisierung mit Analysen nach 30 Tagen, einem Jahr und 5 Jahren. Bei pathologischer FFR (relevante Stenose) war die Inzidenz des primären Endpunkts in der Gruppe mit Intervention um signifikante 33–53 % reduziert. Umgekehrt war in der Gruppe ohne pathologische FFR die Inzidenz des primären Endpunkts in der Gruppe mit Intervention um 37–110 % erhöht. Mit anderen Worten: Wenn eine nichtrelevante Koronarstenose interventionell behandelt wird, sind die Komplikationen inklusive Sterblichkeit signifikant höher als in der konservativ behandelten Gruppe. Dies veranschaulicht deutlich, dass Überversorgung mit einem klaren Nachteil für den Patienten verbunden sein kann. Gleichwohl ist bekannt, dass bei 65 % aller koronarangiographisch intermediären Stenosen allein auf der Basis des visuellen Befunds eine Intervention durchgeführt wird [6]. Bei chronischem Koronarsyndrom (früher auch stabile Angina pectoris) ist also vor Intervention an intermediären Stenosen ein Nachweis der Stenoserelevanz zu führen. Dies gilt nicht für die führende Läsion eines akuten Koronarsyndroms, wo in der Regel eine Intervention zur Behandlung der Plaqueruptur mit einer Prognoseverbesserung vergesellschaftet ist.

Die aktuelle Publikation [5] veranschaulicht eindrucksvoll die Relevanz der Indikationsqualität. Nur wenn die Indikation stimmt, kann auch ein gutes Ergebnis im Sinne der Patienten erzielt werden.

Tab. 1 Gesicherte, ungesicherte und falsche Indikationen zur Duplexsonographie der Halsgefäße

Falsche Indikationen	Ungesicherte Indikationen	Gesicherte Indikationen
Schwindel	Screening bei symptomatischer Atherosklerose anderer Gefäßprovinzen	Amaurosis fugax
Synkope	Screening auf Atherosklerose bei asymptomatischen Patienten	Transitorische ischämische Attacke
	Screening vor Herzoperation	Schlaganfall
	Screening vor anderen Operationen	„Drop attack“
		Verdacht auf Dissektion
	Lokale Veränderungen	
	Strömungsgeräusch	

Tab. 2 Panel sinnvoller Parameter zur Thrombophilietestung

Parameter	Gerinnungsabhängig	Normalwert/Referenzbereich
<i>Hereditäre Thrombophilie</i>		
APC-Resistenz	Ja	> 2,3
Faktor-V-Leiden (PCR)	Nein	Wildtyp
Prothrombin-20210-Mutation (PCR)	Nein	Wildtyp
Antithrombin	Ja	70–140 %
Protein C	Ja	70–140 %
Protein S	Ja	70–140 %
<i>Antiphospholipidantikörpersyndrom</i>		
Lupusantikoagulans (dRVVT)	Ja	< 1,37
Cardiolipin-AK, IgG (ELISA)	Nein	< 19 E ^a
Cardiolipin-AK, IgM (ELISA)	Nein	< 10 E ^a
β1-Glykoprotein-1-AK (ELISA)	Nein	< 7 E ^a

^aDie Grenzen der Referenzbereiche können in verschiedenen Labors unterschiedlich angegeben werden

AK Antikörper, APC aktiviertes Protein C, dRVVT „dilute Russell’s viper venom time“, ELISA „enzyme-linked immunosorbent assay“, IgG Immunglobulin G, IgM Immunglobulin M, PCR Polymerase-Kettenreaktion

Duplexsonographie der Halsgefäße

Die Duplexsonographie der Halsgefäße ist in der Niederlassung wie auch im Krankenhaus eine häufige Untersuchung. Die Indikationsstellung wird dadurch begünstigt, dass es sich um eine nichtinvasive Methode handelt, die bei kundiger Durchführung einen aussagekräftigen und handlungsleitenden Befund liefern kann [7, 8]. Die Zahl der Anforderungen ist daher so hoch, dass ambulant wie stationär Wartezeiten entstehen. Sie erwecken den Eindruck einer Mangelsituation und erzeugen damit den Wunsch nach Ausweitung der Untersuchungskapazität. In Wirklichkeit ist es aber so, dass jeder Mangel sofort beseitigt wäre, würde man sich auf die gesicherten

Indikationen zu dieser Untersuchung beschränken. Darüber hinaus könnten Diagnostik- und Behandlungskaskaden unterbunden werden, die nicht nur unnötig Ressourcen binden, sondern ein Schadenspotenzial für Patienten bergen.

Symptomatische Karotisstenose

Die Unangemessenheit der derzeitigen Praxis wird unmittelbar deutlich, wenn man vom Ergebnis her denkt. Die einzigen unstrittig zu revaskularisierenden Befunde an den hirnzuführenden Arterien sind die mittel- (50- bis 70%ige) und die hochgradige (> 70%ige), symptomatische Stenose der abgangsnahen A. carotis interna. Die einzigen unstrittig gerechtfertigten Indikationen zur Duplexsonographie der Halsgefäße sind

daher Ischämiesymptome stromabwärts der A. carotis interna, das heißt Amaurosis fugax, transitorische ischämische Attacke (TIA) und ein Schlaganfall im Stromgebiet der A. cerebri media, gegebenenfalls noch der A. cerebri anterior. Ischämiesyndrome des hinteren Hirnkreislaufs (A. vertebralis und basilaris mit Seiten- und Endästen) erfordern ebenfalls die Untersuchung der hirnzuführenden Gefäße, auch wenn sich hier selten oder nie eine Indikation zur Revaskularisierung ergibt. In jedem Fall ist aber für die unstrittigen Indikationen die Reihenfolge entscheidend: Zunächst muss aufgrund von Anamnese, klinischer Untersuchung und Schnittbildgebung klar sein, dass es sich um ein ischämisches Ereignis handelt; erst dann folgt die Ursachensuche. Ein klinisch unbewiesener Schlaganfall wird nicht dadurch wahrscheinlicher, dass hirnzuführende Gefäße Stenosen aufweisen. Diese Überlegung hat die wohlverstandene Einschränkung, dass sich Amaurosis fugax, TIA und „drop attack“ morphologisch nicht „beweisen“ lassen; hier zählen Anamnese und Verlauf.

» Klinische Präsentationen, die nicht Teil eines zerebralen Ischämiesyndroms sind, stellen keine Indikation dar

Im Umkehrschluss lässt sich festhalten, dass klinische Präsentationen, die nicht Teil eines zerebralen Ischämiesyndroms sind, keine Indikation darstellen. Dazu gehören in erster Linie Schwindel und Synkope – leider die weitaus häufigsten Anforderungen in der täglichen Praxis [9]. Natürlich kann ein akut aufgetretener Schwindel Symptom eines Schlaganfalls im hinteren Stromgebiet sein. Der Weg vom Symptom zur Diagnose führt über die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Neurologie zur Schnittbildgebung, aber nicht von der Anamnese zur Duplexsonographie. Die allerhäufigste Schwindelform ist der phobische Schwindel oder „Täuel im Alter“. Hier kann beim besten Willen keine Verbindung zu einer Veränderung der hirnzuführenden Gefäße hergestellt werden, sodass die Untersuchung

überflüssig ist. Bezüglich der Synkope ergibt sich schon aus der Definition, dass die Duplexsonographie nichts beitragen kann: Pathophysiologische Grundlage ist die vorübergehende und vollständige – eben nicht territoriale – Minderdurchblutung des Gehirns.

Zwischen den gesichert gerechtfertigten und den gesichert nicht gerechtfertigten Indikationen hat sich eine breite Zone von zweifelhaften Indikationen etabliert, die unter dem Stichwort „Screening“ zusammengefasst werden können (Tab. 1). Wieder vom Untersuchungsergebnis her gedacht, geht es um zwei Fragen:

- Bietet die Detektion einer asymptomatischen Karotisstenose einen Vorteil für Patienten?
- Bietet die Detektion atherosklerotischer Läsionen der A. carotis einen zusätzlichen Nutzen bei der Schätzung des kardiovaskulären Risikos?

Asymptomatische Karotisstenose

Es ist hier nicht der Raum, die verfügbaren Daten zur Behandlung der asymptomatischen Karotisstenose zu referieren; die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aus dem Jahr 2020 ist diesbezüglich sehr detailliert [10]. Zweifel am – ohnehin eingeschränkten – Wert der Revaskularisierung und damit des Screenings nährt jedoch ein Ländervergleich: Während in Deutschland mehr als 70 % aller Karotiseingriffe an asymptomatischen Patienten durchgeführt werden, sind es in Dänemark – einem nicht nur benachbarten, sondern in vielerlei Hinsicht sehr ähnlichen Land – nahezu 0%. Die Deutung dieses gravierenden Unterschieds berührt Grundsatzfragen, die an die Konstruktion eines jeweiligen Gesundheitswesens zu richten sind [11]. Bezogen auf die Indikationsstellung zum Screening auf Karotisstenose, stärkt er aber eine denkbar restriktive Haltung. Sie beinhaltet vor allem die Bereitschaft, die gesamte Kette an Zusatzuntersuchungen und Indikationssprechstunden speziell ausgewiesenen *neurologischen* Fachabteilungen zu überantworten, die ohne eigenes prozedurales Interesse alle

Internist 2021 · 62:379–384 <https://doi.org/10.1007/s00108-021-00982-6>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

G. Hasenfuß · S. Schellong

Weniger ist mehr in Kardiologie und Angiologie

Zusammenfassung

In der Herz-Kreislauf-Medizin als einem der umfangreichsten Leistungsbereiche des Gesundheitswesens lassen sich zahlreiche Beispiele für Überdiagnostik und Übertherapie finden. Der vorliegende Beitrag greift drei davon heraus, eines aus der Kardiologie und zwei aus der Gefäßmedizin. Beim Thema der chronischen koronaren Herzkrankheit geht es um den verlässlichen Ischämienachweis vor koronaren Interventionen. In den Abschnitten über die Duplexsonographie der Halsgefäße und die Thrombophiliediagnostik wird erörtert, welche validen klinischen

Fragestellungen überhaupt die Durchführung dieser Untersuchungen rechtfertigen. Das Schadenspotenzial der Überdiagnostik liegt in diesen beiden Fällen sowohl beim unnötigen Ressourcenverbrauch als auch – viel bedeutsamer – in der sich anschließenden Übertherapie. Die wenigen angemessenen Indikationen werden konkret beschrieben.

Schlüsselwörter

Koronare Herzkrankheit · Koronarintervention · Duplexsonographie/Karotiden · Thrombophilietestung · Überdiagnostik

Less is more in cardiology and angiology

Abstract

Cardiovascular medicine is one of the most resource-consuming parts of the healthcare system and many examples of overdiagnostic and overtreatment can be found. The present article presents just three of these, one from cardiology and two from vascular medicine. The topic of chronic coronary heart disease concerns the unequivocal proof of ischemia before a coronary intervention. The sections on Duplex sonography of the cervical blood vessels and the diagnostics of thrombophilia describe which valid clinical problems may justify the performance of

these examinations at all. The potential for harm caused by overdiagnostics in both cases lies not only in the unnecessary use of resources but, more importantly, in the subsequent overtreatment. The few appropriate indications are described in detail.

Keywords

Coronary heart disease · Coronary intervention · Ultrasonography, Doppler, duplex/carotid arteries · Thrombophilia/screening · Overdiagnosis

differenzierten Kriterien für die Entscheidungsfindung in Ansatz bringen [12]. In der derzeitigen Situation in Deutschland ist dies der einzige Weg, Patienten vor im ökonomischen Wettbewerb gefundenen Indikationen zur Revaskularisierung zu bewahren [13].

Eine typische Situation für ein Screening auf asymptomatische Karotisstenose ist die sogenannte Umfelddiagnostik bei Patienten, die eine klinisch manifeste Atherosklerose an anderer Stelle haben, das heißt eine koronare Herzkrankheit oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Der beim ersten Hinsehen gut gemeinte und ehrenwerte Ansatz, möglichst gründlich und umfassend vorzugehen, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass es sich um eine Screeninguntersuchung handelt, für deren Nutzen es keine

überzeugende Evidenz gibt [14]. Die Zahl an notwendigen Screeninguntersuchungen, die über eine gewisse Zahl von Eingriffen einen einzigen Schlaganfall verhindern würde, ist riesig. Randomisierte Studien zu diesem Thema liegen nicht vor.

Ebenfalls häufig ist das Screening vor Operationen unter Herz-Lungen-Maschine, das von vielen Kardiochirurgen gefordert wird. In der Vergangenheit konnte jedoch weder für den Zusammenhang von asymptomatischer Karotisstenose und postoperativem Schlaganfall noch für den Nutzen einer vorgeschalteten Karotidoperation ein Beweis erbracht werden. Da es inzwischen leitlinienfester Konsens ist, eine asymptomatische Karotisstenose präoperativ nicht zu versorgen [10], lässt sich bezweifeln, dass die

Tab. 3 Negativliste möglicher, aber nicht sinnvoller Parameter zur Thrombophilietestung

Parameter	Testprinzip
<i>MTHFR</i> -Mutation 677 C > G	PCR
PAI-1-5G-Homozygotie	PCR
FSAP-Mutation Marburg 1	PCR
Faktor-V-HR2-Mutation	PCR
Prothrombin-19911-Mutation	PCR
Protein Z	Aktivitätstest
Faktor VIII	Aktivitätstest
Faktor IX	Aktivitätstest
Plasminogen	Aktivitätstest

FSAP Faktor-VII-aktivierende Protease, *MTHFR* Methylentetrahydrofolatreduktase, *PAI-1* Plasminogenaktivatorinhibitor 1, *PCR* Polymerase-Kettenreaktion

vorbereitende Screeninguntersuchung sinnvoll ist.

Schätzung des kardiovaskulären Risikos

Eine häufige Indikation zur Duplexsonographie der Karotis ist die Schätzung des kardiovaskulären Risikos. Zugrunde liegen systematische Beobachtungen an großen Kohorten, die einen Zusammenhang zwischen geringen atherosklerotischen Veränderungen der extrakraniellen Karotisstrombahn und späteren kardiovaskulären Ereignissen belegt haben. Besondere Aufmerksamkeit hat dabei die sogenannte Intima-Media-Dicke als Risikomarker erfahren.

So gut untermauert diese Beobachtungen auch sind [15], so vage bleiben die Schlussfolgerungen, die daraus zu ziehen sind. Insbesondere ist ungeklärt, wie sich diese Art der Risikoschätzung zu den länger existierenden, an wesentlich höheren Patientenzahlen fortlaufend validierten Scores (US-amerikanischer Framingham-Score [16], europäischer Heart-Score [17]) verhält: Können diese durch jene ersetzt werden? Erhöht jene das von diesen bereits ermittelte Risiko? Zuletzt geht es immer um die Frage des Zielwerts für Low-density-lipoprotein (LDL)-Cholesterin, da Nikotinentwöhnung, Diabeteskontrolle und Einstellung des Blutdrucks ohnehin Basismaßnahmen für alle Risikoklassen sind.

Die jüngste Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) zur Hyperlipidämie hat 2019 jede Systematik durchbrochen, indem sie alle Personen, die in irgendeinem bildgebenden Verfahren

irgendeine atherosklerotische Veränderung aufweisen, der höchsten Risikoklasse mit einem Ziel-LDL-Cholesterin von < 55 mg/dl zuweist [18]. Ein Zahlenwerk zur Begründung dieser allein auf Bildgebung fußenden Risikoeinstufung bleibt die Leitlinie allerdings ebenso schuldig wie die Auskunft auf die Frage, bei welcher Gelegenheit die Bildgebung durchgeführt wird oder werden soll. Aus diesen Gründen wäre es vernünftig, die Duplexsonographie aus der Schätzung des kardiovaskulären Risikos in der Primärprävention herauszulassen und statt dessen mit den traditionellen Parametern Alter, Geschlecht, Nikotin, Blutdruck, Diabetes und LDL-Cholesterin zu arbeiten. Mit ausführlicher und sachgerechter Begründung hat der Spitzenverband des Medizinischen Diensts vom Angebot der Karotisduplexsonographie als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) abgeraten [19]. Umso weniger sollte sie mit dieser Indikation zu Lasten der Versicherungsgemeinschaft beauftragt und durchgeführt werden.

Thrombophilietestung

Allgemeine Regeln

Vor der Indikationsstellung zu einer im Labor anzufordernden Thrombophilietestung ist es immer wieder sinnvoll, sich die wesentlichen Begriffe vor Augen zu führen. Hereditäre Thrombophilien sind Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antithrombinmangel, Faktor-V-Leiden-Mutation und Prothrombin-20210-Mutation; sie treten familiär auf [20]. Die wesentliche erworbene Thrombophilie

ist das Antiphospholipidantikörpersyndrom; es tritt individuell ohne Erbgang auf [21]. Eine weitere wesentliche Unterscheidung ist: Schwache Thrombophilien sind die heterozygoten Formen der Faktor-V-Leiden-Mutation und der Prothrombin-20210-Mutation; sie sind häufig, beeinflussen klinische Entscheidungen aber selten oder nie. Als starke Thrombophilien werden die homozygoten Formen der Faktor-V-Leiden-Mutation und der Prothrombin-20210-Mutation sowie die sogenannten Compound-Thrombophilien eingeordnet, zudem das Antiphospholipidantikörpersyndrom; sie sind selten, beeinflussen therapeutische Entscheidungen aber durchaus. Eine variable Thrombophilie verursachen die Defizienzen von Protein C, Protein S und Antithrombin, da sowohl die Menge als auch die Funktion des jeweiligen Proteins verringert sein kann, und beides in unterschiedlichem Ausmaß (■ Tab. 2).

Es existiert eine Vielzahl von genetischen Varianten weiterer Proteine (■ Tab. 3), deren thrombophile Potenz so schwach ist – oder sogar umstritten –, dass nach ihnen nicht gefahndet werden sollte. Sie bilden geradezu eine Negativliste von Laborparametern, da ihre Bestimmung ohne klinische Relevanz ist, aber ein hohes Potenzial für Beunruhigung und Angst bei Patienten hat. Labore, die unter der pauschalen Anforderung „Thrombophilietestung erbeten“ diese Parameter mitbestimmen, müssen mit dem Vorwurf leben, ihren Geschäftssinn über ihr ärztliches Gewissen zu stellen. Anforderer sollten streng darauf achten, dass keine Wiederholungen vorkommen.

In ■ Tab. 2 ist angegeben, welche Parameter unter der Behandlung mit Gerinnungshemmern verfälscht werden. Da es auch mithilfe der globalen Gerinnungstests Quick und partielle Thromboplastinzeit nicht möglich ist, alle Varianten einer bestehenden Antikoagulation zu erkennen, liegt es in der Verantwortung des Anforderers, dies anzuzeigen; besser ist es natürlich, die Anforderung gänzlich zu vermeiden, da das Ergebnis ohnehin nicht interpretiert werden kann. Für die Diagnose des Antiphospholipidantikörpersyndroms gilt, dass sie nur gestellt

werden darf, wenn die hinweisenden Laborparameter bei einer Kontrollmessung im Abstand von 12 Monaten wiederum pathologisch sind [22].

Patienten mit venöser Thromboembolie

Bei der weit überwiegenden Zahl von Patienten mit Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie ist es nicht erforderlich, eine Thrombophilietestung vornehmen zu lassen [23]. Die hereditären, starken Thrombophilien geben sich zu erkennen durch eine positive Familienanamnese und eine deutlich frühere Manifestation als der Durchschnitt aller Episoden von venöser Thromboembolie (VTE). Das Antiphospholipidantikörpersyndrom hat ebenfalls einen starken Häufigkeitsgipfel in der dritten und vierten Lebensdekade; zudem sind Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer. Damit ist die Zielgruppe klar umrissen: Patienten in der ersten Lebenshälfte mit idiopathischer Episode und positiver Familienanamnese, bei Frauen auch ohne Familienanamnese. Diese Zielgruppe ist klein. Der Abnahmezeitpunkt ist das Ende der Regeldauer einer Antikoagulation, das heißt nach 3 oder 6 Monaten. Hier kann eine Pause für die Bestimmung auch der antikoagulanzen-sensitiven Parameter gemacht werden. Vorher ist eine klinische Entscheidung, die man von der Thrombophilietestung abhängig machen würde, gar nicht notwendig [24].

Auch in der ersten Lebenshälfte ist die Entscheidung für oder gegen eine verlängerte Antikoagulation von einem ganzen Bündel möglicher Kriterien abhängig. Die häufigen, schwachen Thrombophilien spielen hier gar keine Rolle. Die Testung auf eine starke Thrombophilie dagegen dient eher der Klärung ungewöhnlicher klinischer Konstellationen wie rezidivierender idiopathischer VTE oder einer Thrombose mit ungewöhnlicher Lokalisation.

Gesunde Personen

Grundsätzlich gilt: Teste keine Gesunden! Ausnahmen von dieser Regel sind selten. Sie betreffen zunächst Familien mit einer auffälligen Häufung von VTE-

Ereignissen. In diesen Familien findet man nicht selten stark ausgeprägte Defizienzen von Protein C, Protein S oder Antithrombin. Nachdem diese Familien in den vergangenen Jahrzehnten bereits überwiegend identifiziert wurden, ist hier keine echte Detektivarbeit mehr zu leisten. Vielmehr geht es um die gezielte Beratung der Familienangehörigen in Risikosituationen. Hier stehen der geplante Beginn einer oralen Kontrazeption und eine geplante Schwangerschaft hervor. Die damit verbundenen Fragestellungen sind so sensibel, dass sie von hämostaseologischen Spezialambulanzen bearbeitet werden sollten. Derselbe Ratschlag muss gegeben werden, wenn außerhalb solcher Familien eine Einschätzung des VTE-Risikos vor einer Schwangerschaft vorgenommen werden soll. Das bedeutet vor allen Dingen, dass nicht schon der Hausarzt oder Gynäkologe eine Thrombophilietestung veranlasst, um die zu beratende Frau mit den – möglicherweise verwirrenden – Ergebnissen in einer Spezialprechstunde vorzustellen. Auf keinen Fall soll bei bereits eingetretener Schwangerschaft getestet werden, da manche Parameter dann verfälscht werden. Die richtige Reihenfolge ist, vor der geplanten Schwangerschaft den Beratungsbedarf zu identifizieren und alles Weitere der Spezialprechstunde zu überlassen. Wie differenziert dann vorgegangen werden muss, verdeutlicht das jüngste Positionspapier der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zu diesem Thema [25].

Patienten mit einer zurückliegenden VTE-Episode möchten ihren Familienangehörigen, insbesondere ihren Kindern, eine ähnliche Erkrankung gern ersparen und wünschen daher die Testung der gesunden, häufig noch sehr kleinen Kinder. Diesem Verlangen sollte man bereits in der hausärztlichen Versorgung entgegenreten. Die Testung schafft keine zusätzliche Sicherheit, sondern bei positivem Test nur Verunsicherung. Die Beruhigung bei negativem Test ist nur scheinbar, da Risikosituationen auch ohne Thrombophilie durch eine VTE-Prophylaxe leitliniengerecht abgedeckt werden müssen.

Fazit für die Praxis

- Eine aktuelle Studie bestätigt die schon früher ausgesprochene Klugentscheiden-Empfehlung, dass Koronarstenosen beim chronischen Koronarsyndrom nur dann per Intervention behandelt werden sollen, wenn sie symptomatisch sind und ihre ischämieinduzierende hämodynamische Relevanz bewiesen wurde, beispielsweise durch Bestimmung der fraktionellen Flussreserve.
- Die Duplexsonographie der Halsgefäße ist im strengen Sinne nur zur Abklärung einer klinisch symptomatischen retinalen oder zerebralen Ischämie sinnvoll. Die Detektion asymptomatischer Veränderungen ist von zweifelhaftem Wert.
- Eine Thrombophiliediagnostik ist nur in wenigen Fällen der venösen Thromboembolie relevant für weitere Entscheidungen. Bei nicht erkrankten Personen besteht nur in seltenen, gut definierten Ausnahmesituationen eine Indikation.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. S. Schellong

2. Medizinische Klinik, Städtisches Klinikum Dresden
Friedrichstraße 41, 01069 Dresden,
Deutschland
sebastian.schellong@klinikum-dresden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Hasenfuß und S. Schellong geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Baldus S, Werdan K, Levenson B, Kuck KH (2016) Klug entscheiden: ... in der Kardiologie. Dtsch Arztebl 113:A1312–A1315
2. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS (2003) Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 107:2900–2907

3. White CW, Wright CB, Doty DB et al (1984) Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 310:819–824
4. Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M et al (2020) Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol* 17:427–450
5. Sud M, Han L, Koh M et al (2020) Association between adherence to fractional flow reserve treatment thresholds and major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *JAMA* 324:2406–2414
6. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B et al (2010) Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 55:2816–2821
7. Schellong S, Schneider M (1999) Hirnversorgende Gefäße. In: Wuppermann T (Hrsg) *Ultraschallkurs Gefäße*. Urban & Fischer, München, Jena, S 37–75
8. Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M (2010) Ultraschallkriterien zur Gradiierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosiierungsgrade. *Ultraschall in Med* 31:251–257
9. Schellong SM, Gerk U, Machetanz J, Pabst F, Simonis G (2015) Schwindel und Synkope: Eine klinisch orientierte Hinführung zum Problem. *Internist* 56:6–11
10. Eckstein H-H, Kühnl A, Berkefeld J et al (2020) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. 2. Auflage. AWMF-Registernummer: 004-028. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_03.pdf. Zugegriffen: 14.1.2021
11. Pornak S, Meyer T, Raspe H (2011) Die Dänische Debatte über Prioritätensetzung in der Medizin – Charakteristika und Ergebnisse. *Gesundheitswesen* 73:680–687
12. Gaba K, Ringleb PA, Halliday A (2018) Asymptomatic carotid stenosis: intervention or best medical therapy? *Curr Neurol Neurosci Rep* 18:80
13. Schumm-Draeger PM, Kapitzka T, Mann K, Fölsch U, Müller-Wieland D (2017) Ökonomisierung in der Medizin. Rückhalt für ärztliches Handeln. *Dtsch Arztebl* 114:2338–2340
14. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ et al (2018) Management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 55:3–81
15. Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A et al (2015) Long-term mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: implications for statin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 50:573–582
16. MDCalc (2021) Framingham risk score for hard coronary heart disease. <https://www.mdcalc.com/framingham-risk-score-hard-coronary-heart-disease>. Zugegriffen: 14.1.2021
17. <http://www.heartscore.org/eu/low/Pages/Welcome.aspx>. Zugegriffen: 14.1.2021
18. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) (2020) 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111–188
19. IGeL Monitor Ultraschall der Halsschlagadern zur Schlaganfallvorsorge. igel-monitor.de. Zugegriffen: 14.1.2021
20. Middeldorp S (2016) Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1:1–9
21. Linnemann B (2018) Antiphospholipid syndrome—an update. *Vasa* 47:451–464
22. Linnemann B, Hart C (2019) Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie* 39:49–61
23. Dt. Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (2015) Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf. Zugegriffen: 14.1.2021
24. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA et al (2016) Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 41(1):154–164
25. Hart C, Bauersachs R, Scholz U, Zotz R, Bergmann F, Rott H, Linnemann B (2020) Prevention of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium with a special focus on women with hereditary thrombophilia or prior VTE-position paper of the working group in women's health of the society of thrombosis and haemostasis (GTH). *Hamostaseologie* 40:572–590

Machen Sie sich fit mit dem „Facharzt-Training Innere Medizin“!

Bereiten Sie sich auf die Facharztprüfung vor oder möchten Sie Ihr fachspezifisches Wissen mit typischen Fallbeispielen aus der Inneren Medizin auffrischen? Dann sind die Sonderhefte von *Der Internist* „Facharzt-Training Innere Medizin“ genau das Richtige für Sie.



Sie finden in diesen Heften:

- Typische, alltagsnahe Fallbeispiele, systematisch und aktuell aufbereitet mit Prüfungsfragen und deren Antworten
- Kompaktes Wissen aus allen Fachbereichen der Inneren Medizin
- Sonderheft 1 erscheint im März, weitere Sonderhefte folgen in Kürze
- Von Expertinnen und Experten für Sie geplant, geschrieben und begutachtet
- Herausgegeben vom wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Bestellen Sie „Facharzt-Training Innere Medizin“ Sonderheft 1 zum Preis von 44 Euro unter Angabe des Aktionscodes C0019640 bei Marie-Luise.Witschel@springer.com

Internist 2021 · 62:385–396
<https://doi.org/10.1007/s00108-021-00948-8>
Angenommen: 8. Januar 2021
Online publiziert: 29. Januar 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Wissenschaftliche Leitung

G. Hasenfuß, Göttingen
H. Lehnert, Salzburg
E. Märker-Hermann, Wiesbaden
J. Mössner, Leipzig (Schriftleitung)
A. Neubauer, Marburg

CME

Zertifizierte Fortbildung

Systemischer Lupus erythematodes

Martin Aringer¹ · Matthias Schneider²

¹ Bereich Rheumatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III und Universitäts-Centrum für Autoimmun- und Rheumatische Erkrankungen (UCARE), Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Deutschland

² Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung

Getrieben durch die Neigung zur Bildung verschiedenster Autoantikörper ist der systemische Lupus erythematodes (SLE) eine hoch variable Erkrankung. Das führt zeitweise zu einem übertriebenen Respekt vor der Komplexität des Krankheitsbilds und zu Unsicherheit im Umgang mit betroffenen Patientinnen und Patienten. Heute lassen sich aber die wichtigsten Maßnahmen in Diagnose und Management der Erkrankung auf ein übersichtliches Ausmaß herunterbrechen. Dabei helfen die neuen Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zum SLE und die gemeinsam von EULAR und der European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA) entwickelten Empfehlungen zur Lupusnephritis, aber auch die neuen Klassifikationskriterien von EULAR und American College of Rheumatology (ACR). In diesem Beitrag werden die Kernpunkte dieser Publikationen zusammengefasst und ein zeitgemäßes SLE-Management vermittelt. So gemanagt ist der SLE in der Regel sehr gut behandelbar.

Schlüsselwörter

Systemischer Lupus erythematodes/Klassifikation · Hydroxychloroquin · Arzneimitteltherapie/„treat to target“ · Lupusnephritis · Schwangerschaft

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- haben Sie ein Arbeitsmodell für den Umgang mit dem systemischen Lupus erythematodes (SLE).
- kennen Sie die neuen Klassifikationskriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) von 2019 und ihre Grenzen.
- sind Sie mit den wichtigsten Basismaßnahmen bei SLE vertraut.
- verstehen Sie die Umsetzung des Treat-to-target-Prinzips im SLE-Management.
- wissen Sie um die eingesetzten Medikamente und deren teils fehlende Zulassung.

Einleitung

Der systemische Lupus erythematosus (SLE) ist eine durchaus seltene **systemische Autoimmunerkrankung** mit einer sehr variablen klinischen Ausprägung. Etwa jede 1000. Frau und jeder 10.000. Mann ist betroffen. Das bedeutet nur auf den ersten Blick, dass Diagnose und Management besonders kompliziert sein müssen. Für die meisten Situationen existieren klare, **transparente Empfehlungen**. Dazu tragen auch die neuen Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zum SLE [1] und die neuen gemeinsamen Empfehlungen von EULAR und European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA) bei [2]. Auch die **neuen Klassifikationskriterien** von EULAR und American College of Rheumatology (ACR; [3]) sind klinisch und zeigen die Differenzierung zu anderen Erkrankungen. Ziel dieses CME-Beitrags ist es, den aktuellen Stand klar und verständlich darzustellen und den SLE vielleicht auch etwas zu „entzaubern“ – ihn aus der Welt des Eigenartigen und Unheimlichen zu holen, damit Patientinnen und Patienten gut behandelt werden.

Pathophysiologie

Ganz ohne Immunologie ist der SLE in seiner Vielfältigkeit schwer zu fassen. Charakteristisch für die Erkrankung ist eine Neigung zu einer Vielzahl unterschiedlicher **Autoantikörper**. Dazu gehören fast immer auch Antikörper gegen DNA und/oder RNA bzw. DNA- und RNA-bindende Proteine (Histone bzw. Ro, La, Sm, U1-Ribonukleoprotein [U1-RNP]; [4]). Die SLE-Autoantikörper zerstören und beeinflussen in der Folge Zellen – oder sie bilden **Immunkomplexe**, die sich beispielsweise an Basalmembranen anlagern und über die **Komplementaktivierung** zur Entzündung führen. Beispiele für direkte Antikörpereffekte sind

- Zytopenien durch Abräumung der Blutzellen:
 - Leukopenie,
 - Lymphopenie,
 - Thrombopenie,
 - hämolytische Anämie;
- bestimmte neuropsychiatrische Manifestationen durch Beeinflussung der Funktion von Neuronen:
 - Delir,
 - Psychose,
 - Chorea;
- durch Antiphospholipidantikörper verursachte Thrombosen bei Aktivierung von Endothelzellen und Thrombozyten.

Alle **entzündlichen Manifestationen** (Nephritis, Arthritis, Hautlupus, Serositis, Vaskulitis) sind letztlich eher Folge von Immunkomplexen. Weibliches Geschlecht (de facto ein zweites X-Chromosom, auch beim Klinefelter-Syndrom), bestimmte Virusinfektionen (Epstein-Barr-Virus) und ein verstärkter Interferoneinfluss (durch Mutationen oder direkte Therapie) erhöhen das Risiko eines SLE – neben einer Reihe von Genen, die das Risiko von Autoimmunerkrankungen generell erhöhen.

Systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a highly variable disease driven by the tendency to form very different types of antibody. This sometimes leads to an exaggerated respect for the complexity of the disease symptoms and to uncertainty in dealing with affected patients; however, nowadays the most important measures in the diagnosis and management of the disease can be broken down to a manageable extent. In this respect, the new recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR) on SLE and the recommendations on lupus nephritis jointly developed by EULAR and the European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA) are helpful, as are the new classification criteria from EULAR and the American College of Rheumatology (ACR). In this article the core points of these publications are summarized and contemporary SLE management is presented. As a rule, SLE can be effectively treated when managed in this way.

Keywords

Lupus erythematosus/classification · Hydroxychloroquine · Drug therapy/treat to target · Lupus nephritis · Pregnancy

► Merke

Die **variablen SLE-Manifestationen** sind dadurch erklärbar, dass sie durch **unterschiedlichste Autoantikörper und Immunkomplexe** verursacht sind.

Die neuen EULAR/ACR-Klassifikationskriterien

Die im September 2019 erschienenen EULAR/ACR-Klassifikationskriterien sind in der Erkennung eines SLE besser als die bisherigen SLE-Kriterien [3, 5]. Klassifikationskriterien sind aber nicht für die Diagnose, sondern für die Wissenschaft (Einschluss in Studien) gemacht. Ihre Erfüllung ist für die Diagnose weder notwendig noch hinreichend. Dennoch lassen sich aus den Klassifikationskriterien Informationen auch für die Klinik ziehen – auch bei der Klassifikation ist das Ziel ja, die Erkrankung möglichst gut zu definieren, wenn auch auf Gruppenniveau und mit einer ziemlich eingeschränkten Zahl an Informationen.

Die neuen Kriterien verlangen (jemals) positive **antinukleäre Antikörper** (ANA) als Eingangskriterium – definiert als Titer von mindestens 1:80 auf Zellen der humanen Epithelzelllinie HEp-2 oder als positiver äquivalenter Test. Fast alle Patientinnen und Patienten mit SLE haben positive ANA [6]. Die einzelnen Kriterien sind bereits von früheren Kriterien bekannt, neu ist nur **nichtinfektiöses Fieber**, das beim frühen SLE relativ häufig ist. Lymphopenie und Photosensitivität wurden eliminiert, weil sie nicht genug eindeutige Hinweise auf einen SLE liefern. Neu ist, dass die einzelnen Kriterien jetzt gewichtet sind. Zehn Punkte sind für die Klassifikation notwendig. Die 10 Punkte werden durch eine **proliferative Nephritis** (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society [ISN/RPS] Klasse III oder IV) erreicht und durch eine Klasse-II- oder Klasse-V-Nephritis fast erreicht (8 Punkte). Fieber, Alopezie, orale Ulzera, Delirium und Antiphospholipidantikörper ergeben jeweils nur 2 Punkte (**Tab. 1**).

Tab. 1 Die neuen EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für den systemischen Lupus erythematoses von 2019

Antinukleäre Antikörper	Obligates Eingangskriterium	
	Kriterium	Punkte
<i>Klinische Domänen</i>		
Nephritis	Klasse III oder IV	10
	Klasse II oder V	8
	Proteinurie > 0,5 g/Tag	4
Gelenkbeteiligung	Synovitis/Druckschmerz + Morgensteifigkeit ≥ 2 Gelenke	6
Serositis	Akute Perikarditis	6
	Pleura- oder Perikarderguss	5
Haut/Schleimhaut	Akut kutaner LE (Schmetterling, generalisiert)	6
	Subakut kutaner LE oder diskoider LE	4
	Alopezie oder Schleimhautulzera	2
Neuropsychiatrisch	Krampfanfall	5
	Psychose	3
	Delir	2
Hämatologie	Coombs-positive Hämolyse oder Thrombopenie	4
	Leukopenie	3
Konstitutionell	(Nichtinfektiöses) Fieber	2
<i>Domänen Labor</i>		
Spezifische Autoantikörper	Anti-dsDNA (spezifischer Test) oder Anti-Sm	6
Vermindertes Komplement	C3 und C4 vermindert	4
	C3 oder C4 vermindert	3
Antiphospholipidantikörper	Lupusantikoagulans/Anticardiolipin/Anti-β ₂ gpl	2
Für die Klassifikation sind positive antinukleäre Antikörper (Eingangskriterium), mindestens ein klinisches Kriterium (inklusive Hämatologie) und mindestens 10 Punkte erforderlich. Kriterien dürfen nur gewertet werden, wenn es keine wahrscheinlichere andere Ursache dafür gibt, beispielsweise eine Knochenmarktoxizität bei Leukopenie. Innerhalb einer Domäne wird nur die punkthöchste vorhandene Manifestation gewertet ACR American College of Rheumatology, β ₂ gpl β ₂ -Glykoprotein I, dsDNA doppelsträngige DNA, EULAR European League Against Rheumatism, LE Lupus erythematoses		

► Merke

Die Erfüllung der Klassifikationskriterien ist keine Voraussetzung für die Diagnose eines SLE!

Wichtig sind für die Anwendung der neuen EULAR/ACR-Kriterien ein paar Regeln: Erstens dürfen Kriterien nur für den SLE gewertet werden, wenn es keine wahrscheinlichere **andere Ursache** gibt, wie die Diagnose „rheumatoide Arthritis“ bei Anti-CCP-Antikörperpositiver Polyarthrit (CCP zyklisches citrulliniertes Peptid). Dafür fallen jegliche Definitionen von Ausnahmen weg. Zweitens sind die Kriterien in 10 Domänen geordnet (und innerhalb einer Domäne nicht unabhängig voneinander) – innerhalb einer Domäne wird nur das Kriterium mit dem **höchsten Punktwert** berücksichtigt. Mindestens ein **klinisches Kriterium** ist erforderlich – und wie auch bisher gelten Kriterien auch historisch und wenn sie unabhängig voneinander auftreten. Antikörper gegen doppelsträngige DNA (dsDNA) gelten nur in einem spezifischen Test (*Crithidia-luciliae*-Immunfluoreszenztest, Farr-Assay), der gegen adäquate Krankheitskontrollen (wie andere Kollagenosen) mindestens 90% Spezifität für den SLE haben muss.

Fieber

Die Klassifikationskriterien von EULAR und ACR haben nichtinfektiöses Fieber als neues Merkmal aufgenommen. Diese Entscheidung basiert auf einer Kohortenstudie, in der etwas mehr als ein Drittel aller Patientinnen und Patienten mit SLE Fieber hatten [7], und auf einer Patientenfragebogenstudie mit der deutschen Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e. V., in der sogar die Hälfte der Teilnehmer Fieber angab [8]. Fieber ist ein echtes **SLE-Frühsymptom**. Andererseits sind schwere Infektionen eine der **wichtigsten Todesursachen** gerade bei aktivem SLE. Durch die Erkrankungen (Immunkomplexe, Komplementverbrauch, Zytopenien) wie durch die Immunsuppression sind Patientinnen und Patienten mit SLE besonders gefährdet. Im Zweifelsfall sollte daher jedes Fieber auch bei bekanntem SLE zunächst als **Infektion** gewertet und entsprechend gemanagt werden, unter anderem mit Blut- und Urinkulturen sowie Antibiotika. Das C-reaktive Protein (CRP) ist auch beim aktiven SLE meist nicht relevant erhöht. Insbesondere Werte > 70 mg/l (> 7 mg/dl) sprechen eher für eine Infektion, eigentlich nur eine Lupusarthrit oder Serositis kann solche Werte im Rahmen eines SLE bedingen [9].

► **Cave**

Bei Fieber und SLE ist immer zuerst an eine Infektion zu denken, insbesondere bei hohem CRP.

Diagnose des systemischen Lupus erythematoses

Während die Grundregeln der Klassifikation auch für die Diagnose gelten können, ist die Diagnose keine irreversible Entscheidung und kann zusätzliche Informationen einbeziehen [10]. Mit der Immunfluoreszenz auf HEp-2-Zellen kommt ein ANA-negativer SLE eigentlich nicht mehr vor. **Seltene Manifestationen** wie

- Lupuspneumonitis,
- interstitielle Lungenerkrankung,
- Myokarditis,
- Hepatitis,
- Pankreatitis,
- interstitielle Zystitis,
- Neuropathie,
- Chorea,
- Lupus tumidus,
- Lupusspannikulitis und
- Chilblain-Lupus

können trotzdem für einen SLE sprechen. Das Gleiche gilt für Autoantikörper, die auch beim SLE vorkommen können, wie Anti-Ro-, Anti-La-, Anti-U1-RNP- oder Anti-C1q-Antikörper. Als **Faustregel** kann gelten, dass ein Symptom (ausgenommen die histologisch gesicherte Lupusnephritis) meist nicht ausreicht. Zwei oder mehr unabhängige klinische (nicht Leukopenie und Lymphopenie) oder unabhängige klinische plus Antikörperbefunde (nicht Coombs-Test und Hämolyse) geben aber durchaus einen guten Anhalt für einen SLE. Wichtig sind neben körperlichem Befund, Standardlaboruntersuchungen und Antikörperbefunden Blutbild, Differenzialblutbild und Urinuntersuchung (Proteinurie?) sowie C3 und C4.

Weiteres Vorgehen nach Diagnosestellung

Medizinisch gesehen bedeutet die Diagnose SLE selbst nur sehr wenig. Man kann die notwendigen Maßnahmen in verschiedenen Akronymen zusammenfassen:

- SASKIA – SLE: Antimalariamittel, Sonnenschutz, Knochenschutz, Impfschutz, Arteriosklerose-Risikofaktoren [11]
- BASIC – „bone“ (Knochenschutz), Antimalariamittel, Sonnenschutz, Impfschutz, kardiovaskuläres Risiko [12]
- SAV₃E – Sonnenschutz, Antimalariamittel, Vitamin D, Vakzination, vaskuläre Risikofaktoren kontrollieren, Evaluation der Organbeteiligung

Sonnenschutz (in der Regel mindestens Lichtschutzfaktor 50) ist zumindest für alle Patientinnen und Patienten mit Sonnenempfindlichkeit entscheidend, weil UV-Licht Schübe in Haut und inneren Organen auslösen kann. Das Antimalariamittel **Hydroxychloroquin** ist nach den neuen EULAR-Empfehlungen dauerhaft allen (!) Patientinnen und Patienten mit SLE ohne Kontraindikation zu empfehlen [1]. Die tägliche Dosis soll 5 mg/kg Körpergewicht (KG) nicht übersteigen. Dann ist das **Retinopathierisiko** so gering, dass aus

Sicht der EULAR erst 5 Jahre nach einer Eingangsuntersuchung jährlich eine augenärztliche Kontrolle erforderlich ist – aber jedes Mal inklusive optischer Kohärenztomographie (OCT). **Vitamin D** schützt den Knochen und ein Vitamin-D-Mangel fördert die Autoimmunität, unter Sonnenschutz ist aber ein Mangel die Regel. Patientinnen und Patienten mit SLE sollten alle standardmäßigen **Impfungen** bekommen – plus Influenza und Pneumokokken. Das **vaskuläre Risiko** ist ein langfristiger Mortalitätsfaktor, daher sollten Kontrollen von Blutdruck, Lipidstoffwechsel, Blutzucker und möglichst auch Nikotin erfolgen. Bei der Organevaluation muss gezielt nach hämatologischen Manifestationen und Nephritis gesucht werden, die oft asymptomatisch sind. Wenn diese Grundprinzipien konsequent eingehalten werden, ist schon das Wichtigste für die Langzeitprognose getan.

► **Merke**

SAV₃E-Maßnahmen sollten bei allen Patientinnen und Patienten mit SLE umgesetzt werden!

Antiphospholipidantikörper und Antiphospholipid-syndrom

Die Bestimmung von Anticardiolipin- und Anti-β₂-Glykoprotein-Antikörpern und des Lupusantikoagulans (LAK) ist mindestens einmal Teil der Evaluation bei vermutetem oder neu diagnostiziertem SLE. Hinzu kommen die Fragen nach Thrombosen/Embolien, **Fehlgeburten** ab der zehnten und insbesondere ab der 16. Schwangerschaftswoche und Frühgeburten vor der 34. Schwangerschaftswoche als klinische Zeichen eines Antiphospholipidsyndroms (APS). Bei Patientinnen und Patienten mit SLE und isolierten hochtitrigen Antiphospholipidantikörpern ohne klinische Auffälligkeiten ist neben Hydroxychloroquin nur die Gabe von 100 mg **Acetylsalicylsäure** (ASS) täglich empfehlenswert – und vermehrte Vorsicht, vor allem bei LAK-positiven und insbesondere tripelpositiven Patientinnen und Patienten, bei denen das Risiko deutlicher erhöht ist. Eine Indikation zur **Antikoagulation** außerhalb einer Schwangerschaft ergibt sich nur nach thrombotischen Ereignissen. Immunmodulierend ist ein APS nicht zu beeinflussen – eine Indikation zur **Immunmodulation** besteht nur in der sehr seltenen Situation des katastrophalen APS („catastrophic APS“).

► **Merke**

Bei stark positiven Antiphospholipidantikörpern ohne Ereignis wird nur ASS gegeben, nach (venösem) Ereignis ein Vitamin-K-Antagonist – keine direkten oralen Antikoagulantien und keine Immunmodulation!

Treat-to-target-Prinzip beim systemischen Lupus erythematoses

Alle weiteren Maßnahmen beim SLE folgen wie auch bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen dem Treat-to-target-Prinzip [13, 14]. Zusätzliche immunmodulierende Therapien sind bei jeder **Organentzündung** und bei **gefährlichen Zytopenien** erforderlich, aber nicht wegen rein serologischer Befunde. Dazu ist ein Rundumüberblick notwendig (Tab. 2). Dieser beinhaltet in der Regel das Erfassen eines **standardisierten SLE-Scores**, wobei

Tab. 2 Wichtige Parameter für die erstmalige und regelmäßige Evaluation von Patientinnen und Patienten mit systemischem Lupus erythematoses

	Diagnose	Jährlich	6-monatlich	3-monatlich
VAS Globaleinschätzung Patient, Arzt	X	–	–	X
VAS Schmerz, Fatigue	X	–	–	X
SLEDAI/ECLAM	X	–	–	X
SLICC/ACR SDI	X	X	–	–
Komplette körperliche Untersuchung	X	–	–	–
Gelenkuntersuchung	X	–	–	X
Blutdruck	X	–	–	X
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein	X	–	–	X
C3, C4	X	–	–	X
Urinuntersuchung mit Teststreifen	X	–	–	X
Proteinurie in Spot- oder 24 h-Urin	X	–	–	X
Blutbild, Differenzialblutbild	X	–	–	X
aPTT	X	–	X	–
Kreatinin, eGFR, ASAT, ALAT, CK, LDH	X	–	–	X
Antinukleäre Antikörper	X	–	–	–
Anti-dsDNA-, evtl. Anti-Histon-, Anti-Chromatin-AK	X	–	X	–
Anti-Ro-, Anti-La-, Anti-Sm-, Anti-U1-RNP-AK	X	–	–	–
Anticardiolipin, Anti- β 2gpl-AK, LAK	X	–	–	–

aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit, *AK* Antikörper, *ALAT* Alanin-Aminotransferase, *ASAT* Aspartat-Aminotransferase, *β 2gpl* β 2-Glykoprotein I, *CK* Kreatinkinase, *dsDNA* doppelsträngige DNA, *ECLAM* European Consensus Lupus Activity Measure, *eGFR* errechnete glomeruläre Filtrationsrate, *LAK* Lupusantikoagulans, *LDH* Laktat-Dehydrogenase, *SLEDAI* Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, *SLICC/ACR SDI* Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Systemic Lupus Erythematosus Damage Index, *U1-RNP* U1-Ribonukleoprotein, *VAS* visuelle Analogskala

die wahrgenommene Information über die Organbeteiligungen wichtiger ist als der Scorewert. Am häufigsten wird der Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (**SLEDAI**) verwendet, meist in der aktuellen Variante SLEDAI-2K. Alternativ oder ergänzend kommt auch der European-Consensus-Lupus-Activity-Measure(**ECLAM**)-Score infrage. Die **Remission** als Ziel ist einfach zu fassen – als komplett fehlende klinische Aktivität (klinischer SLEDAI oder ECLAM 0). Dazu kommt aber noch, dass die Glukokortikoide für die Remission strikt auf 5 mg **Prednisolonäquivalent** oder weniger beschränkt sind [15]. Eine Prednisolondosis von mehr als 5 mg täglich ist mit ausgeprägten Langzeitriskern assoziiert und kann die Krankheitsaktivität verschleiern.

► Merke

Für das Monitoring ist zumindest die Erhebung der Parameter eines Scores (SLEDAI oder ECLAM) zu empfehlen.

Schub und Aktivität des systemischen Lupus erythematoses

Ist die Remission oder – wenn dieser Kompromiss nötig ist – die niedrige Krankheitsaktivität nicht erreicht, sollte beim SLE die Immunmodulation geändert oder ergänzt werden (**Abb. 1**). Kurzfristig bedeutet das auch heute in aller Regel noch eine Erhöhung der **Glukokortikoiddosis** (auf maximal 0,5 mg/kgKG Prednisolonäquivalent täglich) und/oder eine **Glukokortikoidpulstherapie**.

Glukokortikoide allein lösen aber das Problem in der Regel nicht dauerhaft. Daher ist gleichzeitig meist ein Wechsel oder eine Ergänzung der Immunmodulation erforderlich. Zugelassen sind für die

Therapie des SLE derzeit neben Antimalariamitteln und Glukokortikoiden nur **Azathioprin** und das SLE-Biologikum **Belimumab**. Für Sondersituationen gibt es noch Zulassungen für Cyclosporin A (membranöse Nephritis) und Cyclophosphamid (schwere Lupusnephritis). **Mycophenolatmofetil** (MMF) und **Mycophenolsäure** (MPA) sind für die Lupusnephritis Klasse III, IV und V nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 11.04.2017 in die Anlage VI – Off-Label-Use der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen worden und können daher unkompliziert verordnet werden. **Methotrexat** (MTX) ist formal „off label“, aber in der klinischen Routine bisher unkompliziert verwendbar. Alle anderen Therapien, inklusive MMF und MPA beim nichtrenalen SLE und Rituximab in gefährlichen, therapieresistenten Situationen, sind trotz internationaler Empfehlungen wegen der Off-label-Regelung in manchen Bundesländern kaum umsetzbar.

MTX ist besser als Entzündungshemmer, Azathioprin besser als Immunsuppressivum. Belimumab hat nur bei den hämatologischen Zytopenien eine verbleibende mögliche Lücke. Auch wenn in Einzelfällen unter Belimumab eine Lupusnephritis aufgetreten ist, hat eine große Phase-III-Lupusnephritisstudie eine Überlegenheit von Belimumab gegen Placebo gezeigt, wenn beides zusätzlich zu MMF oder Cyclophosphamid gegeben wurde.

► Merke

Prednisolon sollte in einer Dosierung > 5 mg immer nur kurzfristig eingesetzt werden – je nach Manifestation werden MTX, Azathioprin, Mycophenolat, Cyclophosphamid, Belimumab und Rituximab ergänzend zu SAV₃E eingesetzt.

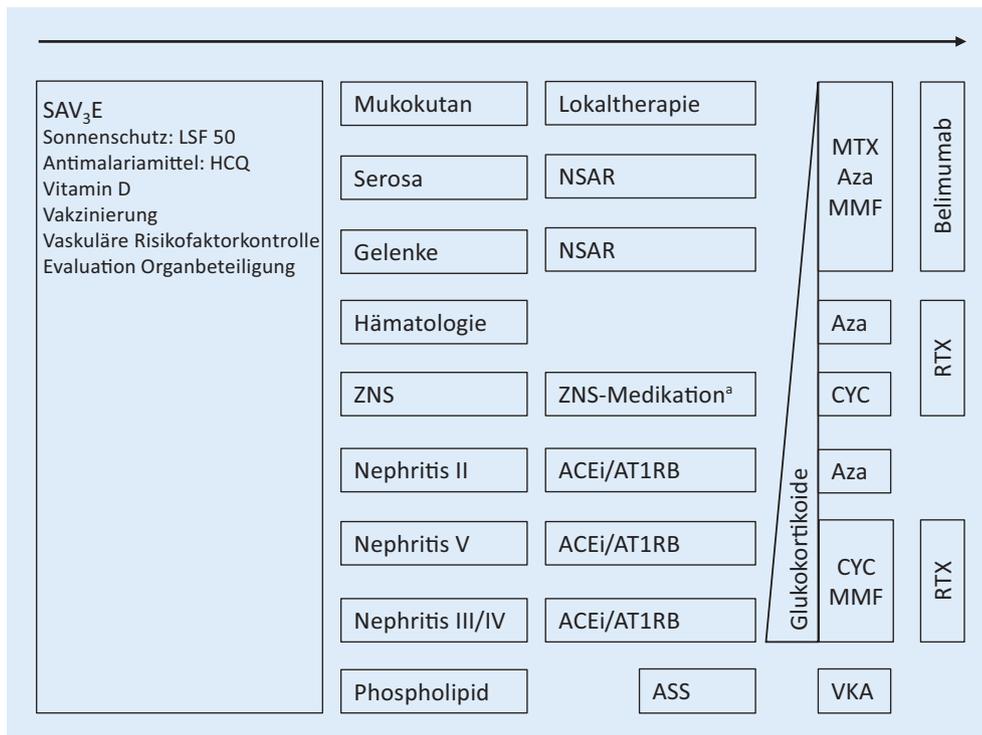


Abb. 1 ▲ SLE-Management. Für alle Patientinnen und Patienten mit SLE sind die SAV₃E-Maßnahmen (*linke Spalte*) wichtig. Weitere Therapien sind von der aktiven Organbeteiligung (*zweite Spalte*) abhängig. Dazu gehören auch nicht-immunologische Therapien (*dritte Spalte*). Glukokortikoide (*vierte Spalte*) werden als schnell wirksame Wirkstoffe wenn nötig bei allen entzündlichen und hämatologischen Manifestationen eingesetzt. Sie sollten aber immer so rasch wie möglich auf 7,5 mg oder besser 5 mg reduziert und möglichst ausgeschlichen werden. In der Regel lösen sie das Problem nicht dauerhaft, daher die unmittelbare Verknüpfung mit immunmodulatorischen Therapien (*fünfte Spalte*). Bei refraktären Verläufen werden Belimumab und RTX relevant (*rechte Spalte*). MTX und MMF sowie Rituximab sind formal „off label“, dabei gibt es Sonderregelungen für MMF bei der Lupusnephritis Klasse III, IV und V (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses) und bisher wenig Probleme bei MTX. Belimumab ist bislang nicht für die schwere Lupusnephritis zugelassen, es liegt aber neu eine positive Phase-III-Lupusnephritisstudie vor. Bei hochtitrigen Antiphospholipidantikörpern ohne Ereignisse ASS, nach (venösen) Ereignissen VKA. ^aZNS-Medikation: beispielsweise Benzodiazepine, Antikonvulsiva, Antipsychotika. ACEi Angiotensin-converting-enzyme-Inhibitor, ASS Acetylsalicylsäure, AT1RB Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Blocker, Aza Azathioprin, CYC Cyclophosphamid (meist Euro-Lupus-Schema), HCQ Hydroxychloroquin, LSF Lichtschutzfaktor, MMF Mycophenolatmofetil (alternativ Mycophenolsäure), MTX Methotrexat, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika, RTX Rituximab, ZNS zentrales Nervensystem, VKA Vitamin-K-Antagonisten

Lupusnephritis

Die **Immunkomplexnephritis** ist die häufigste schwere Organbeteiligung beim SLE. War sie früher bei schweren Formen (Klasse III, IV und V) durch **Nierenversagen** tödlich, ist sie heute meist gut kontrollierbar. Wichtig sind die Früherkennung und damit das **regelmäßige Screening** auf eine **Proteinurie** und bei positivem Harnstreifenfest die Quantifizierung im 24 h-Urin oder die Bestimmung des Protein/Kreatinin-Verhältnisses im morgendlichen Spot-Urin. Ab 0,5 g wiederholter unerklärter Proteinurie täglich ist die Nierenbiopsie indiziert.

Bei **proliferativer Lupusnephritis** (Klasse III und IV) kommt Cyclophosphamid nach dem Euro-Lupus-Schema oder MMF/MPA als Induktionstherapie infrage, bei **membranöser Lupusnephritis** (Klasse V) bevorzugt MMF/MPA. Azathioprin oder MMF/MPA stehen als Erhaltungstherapie zur Verfügung. Letztere sollte zumindest 3 Jahre durchgeführt werden. Ergänzend sind neben Hydroxychloro-

quin Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker und auch darüber hinaus eine **exakte Blutdruckeinstellung** wichtig [2]. Glukokortikoide spielen vermutlich eine untergeordnete Rolle und verhindern allein das Nierenversagen nicht. Am ehesten ist eine Pulstherapie über 1–3 Tage sinnvoll. Fällt die Proteinurie innerhalb eines Jahres auf <0,7 g/Tag, ist die Prognose gut [16, 17].

Bei Therapieversagen kommt neben dem Wechsel der Induktionstherapie „off label“ Rituximab infrage. Zudem dürfte Belimumab die Lupusnephritistherapie demnächst ergänzen. Ist die terminale Niereninsuffizienz nicht zu verhindern, ist eine möglichst rasche **Nierentransplantation** für die Langzeitprognose gut.

Tab. 3 Substanzen mit wesentlicher Bedeutung für die immunmodulierende Therapie des systemischen Lupus erythematoses

	Typische Dosis	Intervall	Cave
<i>Für SLE zugelassen</i>			
Glukokortikoide (Prednisolon)	2,5 mg p.o. bis 1 g i.v.	Täglich	Dauerdosis ≤ 5 mg
Hydroxychloroquin	200–400 mg p.o.	Täglich	Nicht > 5 mg/kgKG
Azathioprin	50 mg bis 2,5 mg/kgKG p.o.	Täglich	Anfangs Blutbild, Leber
Cyclophosphamid (Nephritis) ^a	500 mg insgesamt 6-mal i.v.	14-tägig	Mesna, Ovarien ^b
Belimumab s.c. ^c	200 mg s.c.	Wöchentlich	–
Belimumab i.v. ^c	10 mg/kgKG i.v.	Monatlich	Infusionsreaktionen
<i>Off-label-Medikamente</i>			
Mycophenolatmofetil ^a	1–3 g p.o.	Täglich	Teratogen
Mycophenolsäure ^a	720–2160 mg p.o.	Täglich	Teratogen
Methotrexat	15–25 mg p.o. oder s.c.	Wöchentlich	Bei Niereninsuffizienz kontraindiziert!
Rituximab	1 g 2-mal i.v. Tag 0 und 15	Einmalig	IgG, (Zustand nach) Hepatitis B
IgG Immunglobulin, SLE systemischer Lupus erythematoses			
^a Cyclophosphamid ist nur für die schwere Lupusnephritis zugelassen. Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure sind „off label“, für die Lupusnephritis Klasse III, IV und V aber in die Anlage VI – Off-Label-Use der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen			
^b Auch bei der niedrigen Dosis besteht ein Restrisiko eines irreversiblen Ovarialversagens			
^c Belimumab ist bisher nur für den nichtrenalen SLE zugelassen. Mittlerweile liegt aber für die intravenöse Applikation eine klar positive Phase-III-Lupusnephritisstudie vor			

► Merke

Eine neu aufgetretene Lupusnephritis muss frühzeitig erkannt werden: Immer sollte ein Harnstreifentest durchgeführt werden, ist er für Protein positiv erfolgt die Quantifizierung – bei wiederholter Proteinurie > 0,5 g/Tag besteht die Indikation zur Nierenbiopsie.

Essenzielles zu den Lupusmedikamenten

Dieser CME-Beitrag kann selbstverständlich die **Fachinformation** nicht ersetzen, und ebenso nicht die **Informationsblätter** der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh; <https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapieinformationen/Therapieinformationsbögen.html>). Einige wichtige Hinweise sollen aber dennoch geben werden, ganz kurz zusammengefasst auch in **Tab. 3**.

Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin ist ein sehr sicheres Arzneimittel, wenn die Dosis von 5 mg/kgKG nicht überschritten wird. Häufig reichen 200 mg täglich. Hydroxychloroquin hemmt über die Verringerung der pH-Absenkung in Endolysosomen die Aktivität der **Toll-like-Rezeptoren 3, 7 und 9** und stabilisiert so das Immunsystem. Gezeigt wurden weniger Schübe, weniger Schäden, weniger Gefäßereignisse und ein verbessertes Langzeitüberleben. Ab dem fünften Therapiejahr sind zur Sicherheit jährlich **augenärztliche Kontrollen** inklusive OCT erforderlich [1]. Damit lassen sich relevante Visusstörungen verhindern. Sehr selten sind Myopathien und Kardiomyopathien, die an einer erhöhten Kreatinkinase zu erkennen sind.

Glukokortikoide

Glukokortikoide werden meist oral in Dosen bis maximal 0,5 mg/kgKG Prednisolon (äquivalent) und intravenös als Pulstherapie in Dosen von 250 mg bis 1 g Methylprednisolon über 3–5 Tage

eingesetzt und wirken innerhalb von 12 h. Bei der oralen Gabe sollte die gesamte Tagesdosis (früh) morgens verabreicht werden. Die typischen Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind bekannt. Bei hohen Dosen sollten Patientinnen und Patienten zudem über das Risiko der **avaskulären Knochennekrose** aufgeklärt werden. Das wichtigste Ziel ist die rasche Reduktion auf < 7,5 mg Prednisolon täglich. Das **komplette Ausschleichen** ist immer anzustreben, auch wenn es nicht immer funktioniert.

Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat

MTX kann oral oder subkutan in Dosen von 15 bis 25 mg 1-mal wöchentlich eingesetzt werden und sollte um 5–10 mg Folsäure pro Woche ergänzt werden. Die **Niereninsuffizienz** ist die wichtigste Kontraindikation, weil dann knochenmark- und schleimhauttoxische Metaboliten akkumulieren. Azathioprin ist nach wie vor breit für den SLE zugelassen und wird in Dosen von 50 mg bis 2,5 mg/kgKG verwendet. Gerade in den ersten Wochen der Therapie müssen **Blutbild** und **Leberwerte** engmaschig überwacht werden, weil selten Leukopenien, Anämien und eine akute Hepatitis möglich sind. Wir beginnen auch vorsichtig mit 50 mg täglich. Ganz entscheidend ist, dass Azathioprin *nicht* mit Allopurinol oder Febuxostat kombiniert werden darf. MMF und die noch weniger zu Durchfällen führende MPA sind als äquivalent zu sehen, wobei 500 mg MMF 360 mg MPA entsprechen. **Knochenmarktoxizität** ist darunter selten, aber Mycophenolat ist teratogen. Während die meisten Studien mit MMF Lupusnephritisstudien waren, zeigte eine Studie aus Barcelona beim nichtrenalen SLE, dass MPA Azathioprin überlegen war – aber auch Azathioprin war oft wirksam [18]. Alle vier Substanzen benötigen etwa 6 Wochen bis zum Wirkeintritt.

Belimumab

Der **Anti-BLYS/BAFF-Antikörper** Belimumab wurde als erstes und bis heute einziges Biologikum für den SLE zugelassen. Der B-Lymphozyten-Stimulator (BLYS) bzw. B-Zell-aktivierende Faktor (BAFF) ist ein B-Zell-Zytokin, das von Monozyten/Makrophagen produziert wird, die Immunkomplexe erkennen. BLYS/BAFF fördert die Proliferation von B-Zellen, auch von (leicht) autoimmunem. Das ist bei Virusinfektionen ein sinnvoller Regelkreis, der aber beim SLE das Krankheitsgeschehen aufrechterhält. Belimumab durchbricht diesen Regelkreis. Ursprünglich in Form von Infusionen verabreicht [19], hat sich in den letzten Jahren die subkutane Gabe (**Tab. 3**) durchgesetzt [20]. Damit fiel auch das Risiko einer seltenen spät (nach Stunden) auftretenden, schweren Infusionsreaktion weg. Eine Phase-III-Studie zur Lupusnephritis (Belimumab zusätzlich zu MMF oder Cyclophosphamid) zeigte in der Kombination mit Belimumab ein klar häufigeres renales Ansprechen, sodass mit einer Zulassung auch für die Indikation Lupusnephritis zu rechnen ist. Dafür wurde allerdings wieder die intravenöse Variante verwendet.

Die Effektivität von Belimumab tritt mit einer Verzögerung von bis zu einem halben Jahr ein. Dafür verhindert die Substanz eindeutig Schübe und Schäden und ermöglicht bei manchen Patientinnen und Patienten eine sehr wirksame Dauertherapie. Manchmal kommt es schon früh zu einem ausgeprägten Rückgang der **Lupusmüdigkeit** (Fatigue; [21]).

Anifrolumab

Auf Basis einer positiven und einer zweiten, zumindest teilweise positiven Phase-III-Studie dürfte auch Anifrolumab, ein Antikörper gegen den gemeinsamen Rezeptor aller **Typ-I-Interferone** (alle außer Interferon- γ und λ -Interferonen), gute Chancen auf eine Zulassung haben [22]. Auch Typ-I-Interferone werden als Reaktion auf Immunkomplexe gebildet, in diesem Fall vor allem von plasmazytoiden dendritischen Zellen. Die insgesamt 13 Typ-I-Interferone haben antivirale Funktionen, wie die Hemmung der Adenosintriphosphatsynthese, wirken aber auch proinflammatorisch und fördern die Zytotoxizität von Killerzellen und die Reifung von konventionellen dendritischen Zellen. Die **Interferonrezeptorblockade** scheint relativ rasch zu wirken. **Virusreaktivierungen** (Herpes zoster) passen zum Wirkprinzip und dürften ein gewisses Sicherheitsthema darstellen.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wurde früher zu viel und in zu hohen Dosen verwendet, ist aber noch immer ein elementarer, hoch wirksamer Teil der Therapie des SLE mit Effekten bereits nach 10–14 Tagen. Zumindest bei der schweren Lupusnephritis ist die deutlich reduzierte Dosis im Euro-Lupus-Schema (insgesamt 3 g in 6 Dosen von 500 mg alle 14 Tage) so effektiv wie viel höhere Dosen in der Induktion. In der Erhaltung wird danach Azathioprin oder MMF/MPA verwendet. Infrage kommt Cyclophosphamid sonst nur bei **lebensbedrohlichen Organmanifestationen**, insbesondere bei Lupuspneumonitis und interstitieller Lungenbeteiligung, Lupusmyokarditis, schweren Formen der Vaskulitis (insbesondere im zentralen Nervensystem) und

schwersten, therapierefraktären Zytopenien. Extrem wichtig ist die Protektion der **ableitenden Harnwege** durch Mesna (0, 4 und 8 h) und intravenöse Flüssigkeitsgabe – sonst drohen hämorrhagische Zystitis und Blasenkarzinome. Die Übelkeit ist heute meist gut unter Kontrolle zu bringen und das Risiko von **Ovarialschäden** (mit permanenter vorzeitiger Menopause) ist bei niedrigeren Dosen geringer. Eventuell kommen zudem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten prophylaktisch in Betracht. Das Infektionsrisiko ist zum Zeitpunkt des Leukozytennadirs nach 10–14 Tagen am höchsten.

► Merke

Teratogenität (Mycophenolat, MTX, Cyclophosphamid) und der Zulassungstatus sind bei der Therapieauswahl der Immunsuppression zu berücksichtigen.

Lupus, Antikonzepktion und Schwangerschaft

Da viele Patientinnen mit SLE jung sind, sind einerseits Kinderwunsch und Schwangerschaft sowie andererseits die sichere Antikonzepktion wichtige Themen. Wichtig ist eine **sichere Antikonzepktion** insbesondere während der Einnahme **teratogener Medikamente** (Cyclophosphamid, MMF/MPA, MTX). Die EULAR empfiehlt für die Antikonzepktion primär die **Hormonspirale**. Es kommen aber, wenn nicht ein erhöhtes Thromboserisiko vorliegt, auch östrogenhaltige Präparate infrage [23].

Bei kontrolliertem SLE sind erfolgreiche Schwangerschaften heute möglich, auch wenn das Risiko immer erhöht bleibt. Empfohlen werden eine entsprechende **Planung** und die konsequente Gabe von Hydroxychloroquin und ASS (mindestens 100 mg täglich). In der Planung sollten erneut die Antiphospholipidantikörper und Antikörper gegen Ro-52, Ro-60 und La bestimmt werden. Bei APS ist die Kombination von ASS und niedermolekularen Heparinen in der Regel sehr gut wirksam. Bei Anti-Ro-Antikörpern besteht ein geringes Risiko des **kongenitalen Herzblocks** von etwa 2% und ein Risiko des spontan reversiblen **kongenitalen Lupus**.

► Merke

Erfolgreiche Schwangerschaften bei SLE sind heute möglich.

Resümee

Obwohl pathophysiologisch sehr vielfältig, ist der SLE heute in der Regel gut und mit klar definierten Maßnahmen kontrollierbar. Fast alle Patientinnen und Patienten mit SLE haben positive ANA – wie aber auch bis zu 20% aller Gesunden. Die Diagnose SLE beruht in der Regel auf zumindest zwei unterschiedlichen Autoantikörperphänomenen, von denen mindestens eines klinische Konsequenzen hat. Die Diagnose SLE bedeutet nach SAV₃E Sonnenschutz, Antimalariamittel, Vitamin D, Vakzinierungen, Kontrolle vaskulärer Risikofaktoren und Evaluation der Organbeteiligung. Dabei dürfen Harnstreifentests zur Detektion einer möglichen Proteinurie und ein Blutbild/Differenzialblutbild nicht fehlen. Für den Gesamtüberblick sind visuelle Analogskalen von Aktivität, Schmerz und Fatigue sowie SLEDAI oder ECLAM wichtig. Über Hydroxychloroquin hinausgehende immunmodulierende Therapien sind nur bei

aktiven entzündlichen oder sonst kritischen Organmanifestationen erforderlich. Das SLE-Biologikum Belimumab wird vermutlich demnächst auch für die Lupusnephritis verfügbar sein, zudem wird hoffentlich der Anti-Interferonrezeptor-Antikörper Anifrolumab zugelassen, um mehr therapeutische Optionen zu haben.

Fazit für die Praxis

- Die unterschiedlichen Manifestationen des systemischen Lupus erythematoses (SLE) sind Folge der Ablagerung verschiedener Immunkomplexe (entzündliche Manifestationen) oder des direkten Einflusses verschiedener Autoantikörper (Antiphospholipidsyndrom, Zytopenien, Psychose).
- Die neuen Kriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) von 2019 sind wie alle vorherigen Kriterien Klassifikationskriterien, die nicht für die Diagnose erforderlich sind. Positive antinukleäre Antikörper (jemals) sind obligat, die Kriterien sind gewichtet und aus jeder Domäne zählt nur eines. Fieber ist neu. Manifestationen zählen nur, wenn sie nicht anderweitig besser erklärt werden können.
- Bei Diagnose eines SLE sind erforderlich: Sonnenschutz, Antimalariamittel, Vitamin D, Vakzinierung, Kontrolle vaskulärer Risikofaktoren und Evaluation der Organbeteiligung (SAV₃E), insbesondere auch durch Blutbild und Urinuntersuchung (Proteinurie).
- Der Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) und das European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM) ermöglichen einen Rundumblick. Jede Organentzündung und andere kritische Manifestationen müssen gestoppt werden, aber ohne Prednisolon dosierung > 5 mg auf Dauer.
- Schwangerschaften bei SLE sind heute meist gut möglich, eine Antikonzepktion ist oft wichtig (Mycophenolat ist beispielsweise teratogen) und lösbar.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. univ. Martin Aringer

Bereich Rheumatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III und UniversitätsCentrum für Autoimmun- und Rheumatische Erkrankungen (UCARE), Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland
martin.aringer@uniklinikum-dresden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. M. Aringer: A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: AbbVie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, GSK, HEXAL, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi. – Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o. Ä.: AbbVie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Roche, Sanofi. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Bereichsleiter Rheumatologie, Direktor UniversitätsCentrum für Autoimmun- und Rheumatische Erkrankungen (UCARE), Universitätsklinikum Dresden, Professor für Innere Medizin

(Rheumatologie), Medizinische Fakultät, TU Dresden | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); Beiratsmitglied, Sprecher der Kommission Studentische Ausbildung DGRh), Wissenschaftliches Kuratorium der Rheumaakademie (Vorsitzender), DGRh-Rheumazentren (geschäftsführender Ausschuss, Sprecher des DGRh-Rheumazentrums Dresden/Chemnitz), Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e. V. (ärztlicher Beisitzer Vorstand), Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie, American College of Rheumatology, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin, Sächsische Gesellschaft für Innere Medizin. M. Schneider: A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: Lupus Langzeit Register (LuLa): GSK, UCB. – Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: AbbVie, AstraZeneca, Biogen, BMS, Celgene, Chugai, GSK, Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, UCB (für Vorträge). – Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o. Ä.: AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Direktor, Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie, Hiller Forschungszentrum, Universitätsklinikum Düsseldorf.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al (2019) 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 78:736–745
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K et al (2019) Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 79:713–723
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al (2019) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 71:1400–1412
4. Pisetsky DS, Lipsky PE (2020) New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 16:565–579
5. Johnson SR, Brinks R, Costenbader KH et al (2020) Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann Rheum Dis* 79:1333–1339
6. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R et al (2018) Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res* 70:428–438
7. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR et al (2019) Brief report: how do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol* 71:91–98
8. Leuchten N, Milke B, Winkler-Rohlfing B et al (2018) Early symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) recalled by 339 SLE patients. *Lupus* 27:1431–1436
9. Aringer M (2020) Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 110:102374
10. Aringer M, Dörner T, Leuchten N et al (2016) Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint. *Lupus* 25:805–811
11. Aringer M, Schneider M (2014) Kochrezepte Systemischer Lupus Erythematoses. *Z Rheumatol* 73:496–500
12. Mücke J, Fischer-Betz R, Schneider M (2019) State of the art: systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 78:500–510
13. Aringer M, Leuchten N, Schneider M (2019) Treat to Target in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 45:537–548
14. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G et al (2014) Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 73:958–967
15. Van Vollenhoven RF, Aranow C, Bertias G et al (2015) Remission in SLE: Consensus findings from a large international panel on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis* 74:103–103

16. Dall'era M, Cisternas MG, Smilek DE et al (2015) Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 67:1305–1313
17. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K et al (2020) 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 79:713–723
18. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M et al (2017) Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 76:1575–1582
19. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE et al (2011) Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377:721–731
20. Doria A, Stohl W, Schwarting A et al (2018) Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in anti-double-stranded DNA-positive, hypocomplementemic patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 70:1256–1264
21. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R et al (2012) Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 71:1343–1349
22. Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al (2020) Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 382:211–221
23. Petri M, Kim MY, Kalunian KC et al (2005) Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 353:2550–2558



Systemischer Lupus erythematoses

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-der-internist

? Welche der folgenden Manifestationen des systemischen Lupus erythematoses wird durch Immunkomplexe ausgelöst?

- Antiphospholipidsyndrom
- Arthritis
- Hämolytische Anämie
- Leukopenie
- Psychose

? In den neuen Kriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) wird welche klinische Manifestation nicht mehr gewertet?

- Alopezie
- Fieber
- Lymphopenie
- Perikarditis
- Subakut kutaner Lupus erythematoses

? Sie wollen eine Patientin in eine klinische Studie einschließen, bei der die Kriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) von 2019 Einschlusskriterien sind. Was ist dafür das obligate Eingangskriterium?

- Erniedrigtes C3 oder C4
- Leukopenie oder Thrombopenie
- Positive antinukleäre Antikörper
- Positive Anti-dsDNA-Antikörper (dsDNA doppelsträngige DNA)
- Typische Hauterscheinungen

? Eine junge Patientin mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) ohne Antiphospholipidantikörper möchte langfristig ohne medikamentöse Therapie auskommen. Welche der Substanzen empfehlen sie ihr einzunehmen, auch wenn länger keine SLE-Aktivität mehr nachweisbar ist?

- Acetylsalicylsäure
- Azathioprin
- Hydroxychloroquin
- Methotrexat
- Prednisolon

? Eine 52-jährige Patientin mit systemischem Lupus erythematoses und nachweisbaren Anti-β₂-Glykoprotein-I-Antikörpern hat ohne eindeutigen Auslöser eine tiefe Beinvenenthrombose erlitten. Wenn die Antikörper nach drei Monaten nach wie vor nachweisbar sind, sollte sie wie weiter behandelt werden?

- Acetylsalicylsäure
- Niedermolekulares Heparin
- Phenprocoumon
- Rivaroxaban
- Stopp der Antikoagulation 6 Monate nach Ereignis

? Um beim systemischen Lupus erythematoses von einer Remission reden zu können, sollte der klinische Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) 0 sein. Welche Rolle spielen dabei Glukokortikoide?

- Die Prednisolondosis bei Remission ist nicht definiert.
- Maximal 10 mg Prednisolon täglich sind erlaubt.
- Maximal 7,5 mg Prednisolon täglich sind erlaubt.
- Maximal 5 mg Prednisolon täglich sind erlaubt.
- Prednisolon muss komplett abgesetzt sein.

? Der wichtigste Test für das basale Screening auf eine Lupusnephritis ist:

- Das Harnsediment
- Der Harnstreifentest
- Der Serumkreatininwert
- Der 24 h-Urin auf Protein
- Die Kreatininclearance

? Im Jahr 2021 ist welche Substanz nicht für die Therapie des systemischen Lupus erythematoses zugelassen?

- Azathioprin
- Belimumab
- Cyclophosphamid
- Hydroxychloroquin
- Mycophenolat

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich und der Schweiz: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von

deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013). Die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin vergibt 0,5 Credits für die zertifizierte Fortbildung in „Der Internist“.

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

? Welches dieser von der European League Against Rheumatism (EULAR) für die Therapie des systemischen Lupus erythematoses empfohlenen Medikamente muss wegen seines teratogenen Potenzials in der Vorbereitung auf eine Schwangerschaft abgesetzt werden?

- Azathioprin
- Belimumab
- Hydroxychloroquin
- Mycophenolat
- Prednisolon

? Sie betreuen eine junge Frau mit systemischem Lupus erythematoses, die nun schwanger werden möchte. Sie hat negative Antiphospholipid- und negative Anti-Ro- und Anti-La-Antikörper. Welches Medikament sollte sie zusätzlich zu Hydroxychloroquin während der Schwangerschaft einnehmen?

- Acetylsalicylsäure 100 mg
- Belimumab
- Enoxaparin
- Methotrexat
- Rituximab

Internist 2021 · 62:397–406
https://doi.org/10.1007/s00108-021-01016-x
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021



Redaktion
Christine Neumann-Grutzeck, Wiesbaden (v. i. S. d. P.)

Korrespondenzadresse
Berufsverband Deutscher Internisten e.V.
Schöne Aussicht 5
65193 Wiesbaden
Tel.: 0611 18133-0
Fax: 0611 18133-50
info@bdi.de | www.bdi.de

Folgen Sie uns auf

linkedin.com/company/bdi-e-v
 twitter.com/BDI_eV
 www.facebook.com/lhr.BDI
 instagram.com/bdi_ev

Inhalt

397	Was beim Ärztetag wichtig wird
398	Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie Die Unterstützerinnen und Unterstützer
400	Junge Ärzte: Gesundheitssystem muss nachhaltiger werden!
401	Suizidassistent als ärztliche Aufgabe
402	Hilfe zum Leben statt Hilfe zum Sterben
402	Arbeitskreis „Internistinnen im BDI“ gestartet

Was beim Ärztetag wichtig wird



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Politik ist bekanntlich die Kunst des Möglichen. Wenn Anfang Mai die Abgeordneten des 124. Deutschen Ärztetages (DÄT) in Rostock oder virtuell zusammenkommen, soll über ein Projekt abgestimmt werden, das der

BDI bereits seit vielen Jahren verfolgt: der Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie.

Seit der letzten Novelle der Muster-Weiterbildungsordnung ist die Zusatzweiterbildung „Infektiologie“ nahezu allen Fachgruppen zugänglich, um die infektionsmedizinische Kompetenz in der Breite zu stärken. Daran soll sich auch in Zukunft nichts ändern.

Zusätzlich halten wir es jedoch für notwendig, der wachsenden Herausforderung durch Infektionskrankheiten, multiresistente Keime sowie die zunehmende Zahl von besonders gefährdeten älteren und immunsupprimierten Patienten mit einem Schwerpunkt Infektiologie in der Inneren Medizin entgegenzutreten.

Die Corona-Pandemie hat – auch wenn die Bedeutung des neuen Facharztes über ein ein-

zelnes Virus hinausgeht – ein berufs- und standespolitisches Umdenken unterstützt. Dass die STÄKO Weiterbildung der Bundesärztekammer (BÄK) die Einführung dieses Schwerpunktbereiches für die Innere Medizin nun empfiehlt und es einen entsprechenden Antrag des BÄK-Vorstandes auf dem Ärztetag geben wird, ist ein Erfolg der politischen Arbeit des BDI in den Gremien der Ärztekammern. Wir freuen uns zudem über die wissenschaftliche Unterstützung der DGIM und der DGI. Gemeinsam gilt es nun, die Abgeordneten des Deutschen Ärztetages von diesem Antrag zu überzeugen. Dass wir schon jetzt zahlreiche prominente Unterstützerinnen und Unterstützer gewinnen konnten, stimmt uns positiv.

Was sonst noch wichtig wird

Fachübergreifend werden noch zwei weitere Themen die politische Debatte auf dem Ärztetag prägen. Eines davon ist der assistierte Suizid. Nach dem Urteil des Bundesverfassungsgerichtes vom 26. Februar 2020 zum § 217 StGB sind aktuell verschiedene überparteiliche Entwürfe für eine Anpassung der Gesetzgebung in der Diskussion. Auch

die Musterberufungsordnung, die ja nicht in allen Ärztekammern unverändert übernommen wurde, widerspricht dem Urteil des Bundesverfassungsgerichtes. Die Positionierung zum assistierten Suizid dürfen wir als Ärztinnen und Ärzte nicht allein der Politik überlassen, sondern müssen unsere ärztlichen Kompetenzen in die Diskussion einbringen. Ich hoffe, auf eine sachliche, fundierte und tiefgreifende Diskussion.

Und dann ist da noch das Schwerpunktthema „Klima und Gesundheit“, dass wir durch den Corona-bedingten Ausfall des DÄT im vergangenen Jahr vertagen mussten. Das Bündnis Junge Ärzte, in dem auch der BDI vertreten ist, hat bereits ein Positionspapier zu Nachhaltigkeit im Gesundheitswesen und globalem Gesundheitsschutz erstellt. Auch diesem Zukunftsthema müssen wir uns alle stellen. Im Gesundheitswesen gibt es in dieser Hinsicht noch viel zu tun!

Blieben Sie gesund, wir sehen uns hoffentlich in Rostock
Ihre

Christine Neumann-Grutzeck
Präsidentin des BDI

Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie

Die Unterstützerinnen und Unterstützer



© BDI

Christine Neumann-Grutzeck

Präsidentin des Berufsverbandes Deutscher Internisten (BDI)

Es gab Zeiten, da dachte man, Infektionskrankheiten seien in der Welt nicht mehr relevant. Neue Infektionskrankheiten, Resistenzen gegen Antibiotika, Klimawandel und Mobilität in der globalen Welt haben uns gezeigt, dass dies ein Trugschluss war. Durch die Corona-Pandemie ist uns noch einmal bewusst geworden, welche Relevanz eine Infektion auf die Menschen weltweit haben kann und dass die Erforschung und Behandlung von Infektionskrankheiten einen wesentlichen Stellenwert in der Medizin haben muss. Der Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie verbindet Forschung, Diagnostik und Therapie in besonderer Weise und ist deshalb seit Jahren eine Forderung des BDI. Die Schaffung dieses Schwerpunktbereiches in der Inneren Medizin soll dabei in keiner Weise in Konkurrenz zu den Zusatzweiterbildungen Infektiologie in den anderen Fächern stehen.

Die gemeinsame fachliche Vorarbeit von DGIM, DGI und BDI, gilt es nun, auf dem Deutschen Ärztetag in ein mehrheitliches Votum der Abgeordneten umzuwandeln. Diese berufspolitische Aufgabe wird in den nächsten Wochen im Zentrum der Arbeit des BDI stehen.



© BAEK

Dr. med. Klaus Reinhardt

Präsident der Bundesärztekammer

Die Entwicklungen der letzten Jahre zeigen einen ständig wachsenden Bedarf an in der Breite und in der Tiefe weitergebildeten klinischen Infektiologen. Nicht zuletzt durch die COVID-19-Pandemie rückt die Bedeutung von Infektionskrankheiten für die Medizin und die Gesellschaft zunehmend in den Fokus der Öffentlichkeit. Vor diesem Hintergrund wird die Einführung eines Facharztes für Innere Medizin und Infektiologie mit dem Ziel, die Patientenversorgung im Bereich der Infektiologie weiter zu verbessern, von der Bundesärztekammer ausdrücklich unterstützt.



© Landesärztekammer Hessen

Dr. med. Susanne Johna

1. Vorsitzende des Marburger Bundes (MB)

Die Infektiologie ist stetig im Wandel. Wie schnell neue Erreger die Welt verändern können, erleben wir gerade in der Coronavirus-Pandemie. Globalisierung, Klimawandel und zunehmende Antibiotikaresistenzen sind weitere Entwicklungen, die in diesem Zusammenhang zu nennen sind. Deswegen ist es gut, dass wir auf dem Deutschen Ärztetag über die Einführung eines Facharztes für Infektiologie im Gebiet der Inneren Medizin entscheiden werden. Ich glaube, dass wir mit der Einführung die Bedeutung dieses Faches in Klinik und Forschung unterstützen. Gleichzeitig ist es wichtig, die Zusatzbezeichnung zu erhalten, um infektiologische Expertise auch weiterhin niedrigschwellig in den klinischen Alltag zu integrieren.

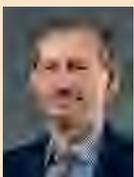


© MSGIV

Ursula Nonnemacher

Internistin und Ministerin für Soziales, Gesundheit, Integration und Verbraucherschutz des Landes Brandenburg

Das Gesundheitsministerium des Landes Brandenburg unterstützt die Einführung eines Facharztes für Innere Medizin und Infektiologie. Gerade die derzeitige Corona-Pandemie zeigt den Stellenwert der Infektiologie in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Dabei gilt es, neben den bakteriellen Erkrankungen und Viruserkrankungen auch Krankenhausinfektionen zu reduzieren und die Infektionen mit multiresistenten Erregern einzudämmen. Dazu ist es wichtig, neben der Zusatzbezeichnung im Gebiet der Infektiologie, auch eine entsprechende Facharztweiterbildung einzuführen. Aber auch im Studium und der ärztlichen Fortbildung sollte ausreichend Wissen in diesem Bereich vermittelt werden.



© DGIM

Prof. Dr. med. Sebastian Schellong

Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Die Bedeutung infektiologischen Fachwissens wird nicht erst seit der Coronapandemie deutlich. Bereits seit Jahren zeigen internationale Studien, dass die Prognose von Patienten mit schweren Infektionen deutlich verbessert wird, wenn Infektionsspezialisten bei ihrer Behandlung involviert sind. Da es sich einerseits um schwierige Differenzialdiagnosen handelt, zum anderen viele Infektionen aber Systemerkrankungen sind, ist für die vertiefte Beratung und Behandlung eine sichere Grundlage in der Inneren Medizin erforderlich. Deshalb setzt sich die Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie für die Einführung eines Facharztes für Innere Medizin und Infektiologie ein.



© Jörg Wohlfromm

Prof. Dr. med. Henrik Herrmann
Präsident der Ärztekammer Schleswig-Holstein

Im Einvernehmen mit ...

Dr. med. Johannes Albert Gehle
Präsident der Ärztekammer Westfalen-Lippe

Vorsitzende der Ständigen Konferenz „Ärztliche Weiterbildung“ der Bundesärztekammer

Schon seit Jahren besteht die Diskussion um eine vertiefende klinische Facharztkompetenz für Infektiologie neben der bestehenden Zusatzweiterbildung Infektiologie. Die zunehmende Bedeutung von Infektionskrankheiten unterstreicht die Notwendigkeit, diese Vertiefung in der ärztlichen Bildungssystematik zu verankern. Die neue Facharztkompetenz soll im Gebiet der Inneren Medizin entstehen, da die Versorgungsrelevanz, Weiterbildungsstätten und Wissenschaftlichkeit gegeben sind. Nach Abstimmung mit den entsprechenden Fachgesellschaften und Berufsverbänden hat die Bundesärztekammer in ihren Weiterbildungsgremien die Voraussetzung dafür geschaffen und die Kompetenzen definiert, so dass der Ärztetag 2021 darüber entscheiden kann.



© www.stefanfercho.de

Prof. Dr. med. Andrew Ullmann
Vorsitzender der AG Infektiologie im BDI

Die Einführung des Facharztes für Innere Medizin und Infektiologie ist eine überfällige Initiative, um die infektionsmedizinische Kompetenz in Deutschland zu vertiefen und weiterzuentwickeln. Mit der Facharztqualifikation wird sich die infektiologische Versorgung nicht nur in den Kliniken, sondern auch im ambulanten Bereich deutlich verbessern, um den drängenden Herausforderungen, wie z. B. Multiresistenzen, „emerging pathogens“ oder Pandemievorbereitung, endlich besser zu begegnen. Auch für die klinische Forschung ist diese Facharztqualifikation überfällig, denn wir müssen international wettbewerbsfähig bleiben. Mit der Einführung des Facharztes für Infektiologie ergeben sich Chancen insbesondere für die Versorgung vulnerabler Personengruppen. So sind z. B. Menschen, die in Armut und nicht nur in Deutschland leben, überproportional von Ausbrüchen von Infektionskrankheiten betroffen.



© UKR-Regensburg

Prof. Dr. med. Bernd Salzberger
Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Infektiologie ist ein unverzichtbares Querschnittsfach, im Studium und in allen Weiterbildungen. Der Fortschritt in der Medizin mit vielen neuen Therapieverfahren, aber auch die Trends bei der Entwicklung der Antibiotikaresistenz erfordern zunehmend sehr spezielle Kompetenzen bei der Behandlung komplizierter Infektionen. Die COVID-19-Pandemie hat viele weitere Aspekte aufgezeigt. Diese Kompetenzen können nur durch gut strukturierte Weiterbildung erworben werden – innerhalb klinischer Fachgebiete oder der Mikrobiologie als Zusatzweiterbildung, zur umfassenden und international kompetitiven Weiterbildung als Facharztweiterbildung. Die Innere Medizin ist als organübergreifendes konservatives klinisches Fachgebiet am besten geeignet, um eine solche Weiterbildung als Schwerpunkt zu etablieren – analog zu vielen international erfolgreichen Beispielen. Wir versprechen uns von diesem neuen Schwerpunkt eine Verbesserung der Behandlungsqualität vor allem bei schweren und komplizierten Infektionen im stationären Bereich, aber auch wichtige Impulse für andere Fachgebiete und nicht zuletzt für Forschung und Lehre.



© BDI

Dr. med. Ivo Grebe
Vorsitzender des Vorstandsressorts Weiterbildung im BDI

Seit mehr als vier Jahren fordern der BDI und viele wissenschaftliche Fachgesellschaften die Einführung des Facharztes für Innere Medizin und Infektiologie. Spätestens mit dem Ausbruch der COVID-Pandemie Anfang 2020 dürfte deutlich geworden sein, dass neben den Folgen des Klimawandels der Umgang mit neuen und gefährlichen Infektionskrankheiten zu den großen Herausforderungen der Medizin des 21. Jahrhunderts gehört. Nur auf dem Boden fundierter Kenntnisse und fachärztlicher Expertise über Ätiologie, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von viralen oder bakteriellen Erkrankungen lassen sich diese Herausforderungen meistern. Daher hat in vielen Verbänden und Körperschaften ein Umdenken eingesetzt, sodass der Vorstand der Bundesärztekammer Anfang 2021 nach eingehenden Beratungen mit BDI, DGIM und Fachgesellschaften der Aufnahme einer Weiterbildung zum Schwerpunktinternisten „Infektiologie“ zustimmte. Die 2018 beschlossene Zusatzweiterbildung bleibt unverändert gültig. Vom Deutschen Ärztetag 2021 in Rostock muss unter dem Eindruck der Corona-Pandemie mit der Einführung des Facharztes Innere Medizin und Infektiologie ein klares Signal gesendet werden. Der BDI wird sich auf allen Ebenen dafür einsetzen, dass dies gelingt.



© UK-Köln

Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer
Leiter der Infektiologie an der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln

Infektionskrankheiten kommen ubiquitär vor und nehmen stetig an Bedeutung zu. Neue Erkrankungen, zunehmende Resistenzen gegen Antiinfektiva und eingreifende medizinische Maßnahmen mit der Folge einer Immunsuppression machen die Diagnose, Therapie und Prävention von Infektionen immer komplizierter. Deshalb benötigen wir Infektiologen auf Facharztniveau – nicht für die Behandlung der häufigsten Infektionskrankheiten, sondern für die Versorgung von Patienten mit komplexen Erkrankungen. Mit einem Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie schaffen wir die besten Voraussetzungen für eine optimale Behandlung betroffener Patienten, und wir machen das Fach für den dringend benötigten Nachwuchs auf diesem Gebiet attraktiv.

Junge Ärzte: Gesundheitssystem muss nachhaltiger werden!

Das Bündnis Junge Ärzte fordert einen raschen Einsatz für mehr Nachhaltigkeit im Gesundheitswesen und globalen Gesundheitsschutz. Gefragt sind dabei vor allem die Akteure im Gesundheitswesen selbst.

Umwelt- und Klimaschutz ist auch Gesundheitsschutz: Am 9. Februar hat das Bündnis Junge Ärzte (BJÄ) ein Positionspapier zur Nachhaltigkeit im Gesundheitswesen und zum globalen Gesundheitsschutz veröffentlicht. Hierin fordert das aus 25 Berufsverbänden und Fachgesellschaften bestehende Bündnis alle Akteure im Gesundheitswesen und in der Politik auf, unverzüglich mit konkreten und sinnvollen Maßnahmen an der Umsetzung von Klimaschutzzielen mitzuwirken. Des Weiteren

solle sich für Nachhaltigkeit und die Sicherung globaler Gesundheit eingesetzt werden.

Gesundheitswesen als Klimatreiber

Allein der Gesundheitssektor war im Jahr 2017 für knapp 5 % des weltweiten Ausstoßes klimaschädlicher Gase verantwortlich. Krankenhäuser gehören in Deutschland zu den sechs größten Energieverbrauchern in der Branche Handel, Dienstleistung und Gewerbe. Aus Sicht des BJÄ spielen die Gesundheitsberufe mit ihrem weiten Handlungsspielraum, ihren wichtigen gesellschaftlichen und sozialen Aufgaben eine zentrale Rolle in der Öffentlichkeit. Diese Vorbildfunktion sei gerade in der Umset-

zung von Klimaschutzzielen und Nachhaltigkeit von besonderer Bedeutung.

Vor fünf Jahren haben sich neben Deutschland viele weitere Länder der Erde im Rahmen des „Pariser Klimaschutzabkommens“ verpflichtet, die Erderwärmung mit konkreten und nachhaltigen Maßnahmen auf „deutlich unter 2 °C“ zu senken. Auch fünf Jahre später steigen die hauptverantwortlichen CO₂-Emissionen weltweit weiter an: Die globale Kohleabhängigkeit ist beispielsweise seit 30 Jahren unverändert hoch und stieg zwischen 2016 und 2017 sogar um 1,7 %.

Maßnahmen nicht umgesetzt

Das BJÄ sieht die dringend notwendige Emissionstrendwende als gefährdet an. Aus Sicht des Bündnisses würden einzelne Maßnahmen unstrukturiert, zurückhaltend oder überhaupt nicht umgesetzt werden. Zudem würden neue technische Möglichkeiten, die etwa durch digitale Transformation des Alltags entstehen, nicht voll umfassend genutzt.

Die Folge laut dem Bündnis: eine Erhöhung der globalen Durchschnittstemperatur um 1,2 °C mit unmittelbar sichtbaren Auswirkungen. Soziale, ökonomische und ökologische Gesundheitsdeterminanten, Extremwetterereignisse, Überschwemmungen, Dürren, Temperaturanomalien, Waldbrände, Biodiversitätsverlust, Infrastrukturschäden und „neue“ Infektionskrankheiten seien bereits konkrete Bedrohungen der Gegenwart. Besonders seien davon meist jene Bevölkerungsgruppen betroffen, die oft am wenigsten zum Klimawandel beigetragen haben.

Diese Tatsachen werden mit dem kürzlich veröffentlichten Lancet Countdown 2020 zu Gesundheit und Klimawandel, der u. a. die gesundheitlichen Folgen des Klimawandels dokumentiert, in ihrer Aktualität unterstrichen. Auch die Bundesärztekammer hat, gemeinsam mit

weiteren Institutionen, in einem Policy Brief für Deutschland unmissverständlich Stellung bezogen und Kernbotschaften zu Gesundheitsrisiken, dem CO₂-Fußabdruck des Gesundheitssektors und zum Klimawandel formuliert.

Eine gemeinschaftliche Aufgabe

Daher rufen die Ärztinnen und Ärzte des Bündnisses Junge Ärzte als aktuell und künftig betroffene Generation zu besonderem Engagement im Klimaschutz auf. Sie fordern, die im Oktober 2020 vom Europäischen Parlament verschärften Klimaziele für 2030 zu verwirklichen, Nachhaltigkeit privat und beruflich umzusetzen und für die Sicherung globaler Gesundheit einzutreten. Das BJÄ betont im Resümee des Positionspapiers, sich mit seinen Mitgliedsverbänden für eine klimagerechte Umgestaltung der Gesundheitssysteme einzusetzen, „damit uns und zukünftigen Generationen durch negative Umwelteinflüsse nicht die Zukunft genommen wird“. Weiter heißt es: „Theoretische Überlegungen und politische Lippenbekenntnisse sind dafür nicht zielführend, stattdessen benötigt es praktische und realitätsnahe Umsetzungsempfehlungen.“ Hierfür wird sich dem Leitspruch des Lancet Countdown 2020 angeschlossen: „No continent, country or community is immune from the health impacts of climate change“ – „Kein Kontinent, kein Land und keine Gemeinde ist vor den gesundheitlichen Auswirkungen des Klimawandels gefeit.“

Dr. med. Cornelius Weiß

Sprecher der Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung im BDI

Nachhaltigkeit und Gesundheitsschutz

Das Bündnis Junge Ärzte schlägt folgende Maßnahmen vor:

- Übernahme der Vorbildfunktion auch als Repräsentant des Gesundheitswesens im Bereich Nachhaltigkeit und globalem Gesundheitsschutz,
- Einforderung klimaneutraler Finanzanlagen und Investitionen (zum Beispiel durch die Ärzteversorgung),
- Stärkung der interdisziplinären und intersektoralen Zusammenarbeit für den Klima- und Gesundheitsschutz zur Nutzung von Synergieeffekten,
- Vermeidung unnötiger Arztbesuche und Untersuchungen,
- Umsetzung und Unterstützung von Ernährungsempfehlungen und Maßnahmen, die für eine gesunde und nachhaltige Ernährungsweise werben (zum Beispiel Implementierung von Ernährungsleitlinien, Qualitätsstandards und Ernährungsbildung in der schulischen Ausbildung; Verringerung des Anteils industrieller Tierprodukte und energieteurer Lebensmittel auch in Klinik- oder praxiseigenen Kantinen),
- Stärkung und Bevorzugung des aktiven, nicht-motorisierten Transportes und Förderung der körperlichen Bewegung auf allen Ebenen,
- Förderung des transformativen Wandels auf lokaler Ebene (zum Beispiel Beteiligung bei der Stadtplanung und Erstellung von Hitze- und Klimaschutzplänen),
- Stärkung der These, dass sich Gesundheit, Nachhaltigkeit und Wirtschaftlichkeit gegenseitig verstärken,
- Unterstützung konkreter Klimaschutzmaßnahmen in lokalen Gesundheitseinrichtungen (zum Beispiel Teilnahme am KLIK-Projekt – Klimamanager für Kliniken zur Einsparung von Emissionen und unnützen Energiekosten).

Suizidassistenz als ärztliche Aufgabe

Zum Urteil des Bundesverfassungsgerichts vom 26.02.2020

Mit dem Urteil des Bundesverfassungsgerichts vom 26.02.2020¹ wurde der §217 Strafgesetzbuch für verfassungswidrig und nichtig erklärt, da es „dem Einzelnen faktisch weitgehend unmöglich [macht], Suizidhilfe zu erhalten“.² Nach Auffassung des Gerichts enthält das allgemeine Persönlichkeitsrecht auf dem Boden der Menschenwürde ein uneingeschränktes Recht auf selbstbestimmtes Sterben.

Das Urteil beruht auf einem Menschenbild, „das von der Würde des Menschen und der freien Entfaltung der Persönlichkeit in Selbstbestimmung und Eigenverantwortung bestimmt ist.“ Dieses stark autonomiegeprägte Menschenbild ist nicht unproblematisch: Menschen, die um Suizidassistenz bitten, sind in den meisten Fällen schwerkrank, oft hochbetagt und fragil. Ihre Autonomie ist zudem häufig durch ihre Krankheit und ihre Lebensumstände eingeschränkt – ohne aber deswegen aufgehoben zu sein. Studien zeigen zudem, dass sowohl die Lebensqualität am Lebensende als auch die Gründe für Sterbewünsche viel mehr von psychosozialen Faktoren als

von körperlichen Beschwerden abhängen.^{3,4}

Das Verfassungsgericht verschweigt in der Urteilsbegründung nicht die Gefahren einer unregulierten Ausübung des von ihm statuierten Grundrechts auf selbstbestimmtes Sterben und sieht durchaus die Notwendigkeit, das Prinzip der **Fürsorge** im Rahmen einer gesetzlichen Neuregelung zur Geltung kommen zu lassen. Diese Aufgabe überlässt es jedoch vollständig der Legislative.

Das Gericht erwähnt mehrfach die Rolle der Ärzteschaft bei der Suizidhilfe und stellt „eine geringe Bereitschaft“ der Ärzte hierzu dar.⁵ Diese beruht aber ausschließlich auf der bislang geltenden Rechtslage. Nach einer Umfrage der Bundesärztekammer wären im Falle einer gesetzlichen Regelung 37 % der Ärzte

³ Bernard M, Braunschweig G, Fegg MJ, Borasio GD: Meaning in life and perceived quality of life in Switzerland: results of a representative survey in the German, French and Italian regions. *Health and Quality of Life Outcomes* 2015, Bd. 13, Art. 160.

⁴ Ohnsorge K, Rehmann-Sutter C, Streeck N, Gudat H. Wishes to die at the end of life and subjective experience of four different typical dying trajectories. A qualitative interview study. *PLoS One* 2019, Bd. 14, Art. e0210784.

⁵ „[Ein Suizidwilliger] sieht sich vielfach erst durch die fachkundige Hilfe kompetenter und bereitwilliger Dritter, insbesondere Ärzte, in der Lage, hierüber zu entscheiden und gegebenenfalls seinen Suizidentschluss in einer für ihn zumutbaren Weise umzusetzen.“ „Ärzte zeigen bislang eine geringe Bereitschaft, Suizidhilfe zu leisten [] Solange diese Situation fortbesteht, schafft sie einen tatsächlichen Bedarf nach geschäftsmäßigen Angeboten der Suizidhilfe.“

bereit, Suizidassistenz zu leisten.⁶ Das entspricht über 150.000 Ärztinnen und Ärzten, während – ausgehend von den Zahlen in Oregon und der Schweiz – in Deutschland von ca. 10.000 Suizidhilfen pro Jahr auszugehen ist.

Unser 2020 neu vorgestellter Gesetzentwurf⁷ erlaubt die ärztliche Suizidhilfe unter strengen Voraussetzungen, angelegt an die Gesetzgebung in Oregon, und entspricht den Vorgaben des Verfassungsgerichts. Es ist aus unserer Sicht evident, dass Suizidassistenz eine ärztliche Aufgabe ist. Die wichtigsten Gründe hierfür sind⁸:

1. Ärzte besitzen die kommunikative Kompetenz und Erfahrung, mit den zumeist schwerkranken Menschen und deren Angehörigen über Krankheit, Leiden und Sterben zu sprechen.
2. Sie sind in der Lage, Entscheidungsfähigkeit, Freiverantwortlichkeit und Dauerhaftigkeit eines Suizidwunsches einzuschätzen und dabei auch den Einfluss etwaiger psychischer oder kognitiver Störungen zu beurteilen.
3. Sie besitzen das erforderliche Wissen über verschiedene Krankheitszustände, Behandlungs- und Unterstützungsoptionen (z. B. bei starken Symptomen oder Depressionen) sowie über Möglichkeiten der Sterbebegleitung.
4. Sie können am besten den tatsächlichen Zugang zu

solchen Behandlungs- und Unterstützungsoptionen gewährleisten und durch ihre Vermittlung dafür sorgen, dass diese Maßnahmen ausgeschöpft oder zumindest angeboten werden.

5. Sie verfügen über das Wissen um die Wirkungsweisen sedierender und tödlicher Substanzen sowie die Reaktionen des Organismus darauf.
6. Das besondere Vertrauensverhältnis der Arzt-Patient-Beziehung, insbesondere wenn diese schon länger besteht, sowie die ärztliche Schweigepflicht sind die besten Garanten dafür, dass ein Mensch sich vertrauensvoll öffnen kann, was bereits eine suizidpräventive Wirkung haben kann.
7. Gemäß ihrer Berufsethik sind sie verpflichtet, das Leben zu schützen und lebensorientiert zu beraten, aber zugleich auch die Selbstbestimmung der Menschen zu respektieren und zu fördern.

Suizidassistenz ist weit mehr als die Verabreichung einer Lösung mit der tödlichen Substanz. Es ist ein komplexer Prozess, der damit beginnt, dass Menschen so sehr an ihrer Situation leiden, dass sie keinen anderen Ausweg sehen, als ihr Leben zu beenden. Die Begleitung und Aufklärung eines Menschen in einer solchen Extremsituation, der Ausschluss einer unter Druck oder vorschnell entstandenen Entscheidung, die Feststellung der Freiverantwortlichkeit, die Aufklärung über Alternativen (insbesondere der Palliativmedizin), die Information über die Wirkungsweise der tödlichen Substanz und schließlich deren Verschreibung sind alles Aufgaben, die man schon allein nach der geltenden Rechtslage nicht in eine andere Verantwortung als der ärztlichen legen kann – und auch nicht sollte.

¹ Urteil des Bundesverfassungsgerichts vom 26.02.2020. Online unter: www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2020/02/rs20200226_2bvr234715.html und Pressemitteilung Nr. 12/2020 vom 26.02.2020, online unter: www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2020/bvg20-012.html

² Dieses und alle nachfolgenden Zitate stammen aus dem in Anmerkung 2 zitierten Urteil des Bundesverfassungsgerichts bzw. der offiziellen Pressemitteilung dazu. Fettgedruckte Hervorhebungen stammen vom Verfasser.

⁶ Institut für Demoskopie Allensbach: Ärztlich begleiteter Suizid und aktive Sterbehilfe aus Sicht der deutschen Ärzteschaft. Juli 2010. Online unter: www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Sterbehilfe1.pdf

⁷ Borasio GD, Jox RJ, Taupitz J, Wising U: *Selbstbestimmung im Sterben – Fürsorge zum Leben. Ein verfassungskonformer Gesetzesvorschlag zur Regelung des assistierten Suizids*. 2., erweiterte und überarbeitete Auflage. Stuttgart: Kohlhammer 2020

⁸ Modifiziert nach Borasio GD et al., a. a. O., S. 95–96.

Prof. Dr. med. Gian Domenico Borasio

Lehrstuhl für Palliativmedizin (CHUV, Lausanne, Schweiz)

© dofts réserves

Hilfe zum Leben statt Hilfe zum Sterben

So lautet der Titel einer Erklärung der „Ärzte in Ehrfurcht vor dem Leben“, in welcher die Kolleginnen und Kollegen vor den Konsequenzen eines rechtlich sowie zukünftig ggf. auch berufsrechtlich legalisierten ärztlich assistierten Suizides warnen.

Um die Einwände der Kollegen einordnen zu können, ist ein kurzer Rückblick hilfreich. Im Jahr 2015 legte der Deutsche Bundestag im Strafgesetzbuch fest, dass derjenige, der „in der Absicht, die Selbsttötung eines anderen zu fördern, diesem hierzu geschäftsmäßig die Gelegenheit gewährt, verschafft oder vermittelt“ eine Straftat begeht. Hiernach also konnten Angehörige nahestehenden Personen straffrei Beihilfe zum Suizid leisten, Ärzte und Sterbehilfevereinigungen jedoch nicht. Aus Sicht der Bevölkerung – das zeigen mehrere Umfragen – ist aber im gegebenen Fall vor allem ärztliche Beihilfe zum Suizid gewünscht. Diese Einschränkung des Selbstbestimmungsrechtes erklärte das Bundesverfassungsgericht im vergangenen Jahr für grundgesetzwidrig. Die stark verkürzte Begründung: Zu dem Recht auf ein selbstbestimmtes Leben gehört auch das Recht zum selbstbestimmten Sterben. Hierfür bestehe auch das Recht, die freiwillige Hilfe Dritter in Anspruch zu nehmen.

Das Urteil ist ein Auftrag an den Deutschen Bundestag, die Rahmenbedingungen für geschäftsmäßige Sterbehilfe in Deutschland zu definieren.

Dieser Text ist eine abgekürzte Fassung eines Kapitels aus der Neuauflage des Buchs des Verfassers: *Selbst bestimmt sterben. Was es bedeutet – was uns daran hindert – wie wir es erreichen können*. 4. Taschenbuch-Auflage, München: dtv 2020.

Ebenso ist die deutsche Ärzteschaft gefragt, sich zu überlegen, inwiefern sie ihre Berufsordnung in Folge des Gerichtsurteils anpassen möchte. Deswegen steht diese schwierige Thematik im Mai auf der Tagesordnung des nächsten Deutschen Ärztetages. Aus Sicht der Ärzteschaft also geht es jetzt vordringlich um die Frage, ob die Berufsordnung es Ärztinnen und Ärzte per se erlauben soll, Beihilfe zum Suizid leisten zu dürfen. Anders formuliert also, ob die ethische Abwägung dem Einzelnen überlassen werden kann oder ob eine Beihilfe per se unvereinbar mit der ärztlichen Rolle bzw. dem ärztlichen Selbstverständnis ist.

In der eingangs erwähnten Erklärung beklagen die Kollegen, dass das Bundesverfassungsgericht wesentliche Aspekte in seinem Urteil nicht berücksichtigt habe. So würde das Urteil beispielsweise den absoluten Schutz des menschlichen Lebens, gerade in einer höchst vulnerablen Phase, in Frage stellen und verkennen, dass ein Suizidwunsch in den allermeisten Fällen vorübergehend und als Hilferuf zu verstehen sei. Würde der Suizidwunsch eines Menschen als Ausdruck von Selbstbestimmung gewertet, so bestünde die Gefahr, dass Menschen auch in jenen Fällen Hilfe zum Sterben erfahren, in denen Hilfe zum Leben gefragt ist.

Weiterhin befürchten die Kollegen, dass die Möglichkeit eines ärztlich assistierten Suizides das Arzt-Patienten-Verhältnis ge-

nerell unterminiert. Zum einen würden Ärzte unweigerlich in die Situation kommen, Leben als nicht mehr lebenswert zu erachten. Denn dies sei eine Grundvoraussetzung dafür, dass ein Arzt überhaupt Beihilfe zum Suizid leisten könne. Zum anderen könnten Patienten nicht mehr darauf vertrauen, dass ihre Ärzte stets „höchsten Respekt vor dem Leben – auch in seiner gebrechlichen Form“ hätten.

Ferner warnen die Kollegen davor, dass sich die Haltung zum Leben und zum Sterben der Ärztinnen und Ärzte durch die Möglichkeit, Beihilfe zum Suizid leisten zu dürfen, prinzipiell ändern wird. Sicherlich nicht zufällig wird in diesem Kontext auch der Begriff Euthanasie erwähnt. In der Tat fällt es nicht schwer, praktische Fälle zu konstruieren, die es schwer verständlich machen, warum die Beihilfe zum Suizid straffrei sein sollte, Töten auf Verlangen jedoch nicht. Warum beispielsweise sollte ein Arzt einem an amyotropher Lateralsklerose erkrankten Patienten eine tödliche Dosis Phenobarbital zur Verfügung stellen dürfen, es diesem aber untersagt sein, das Medikament aktiv zu verabreichen, wenn derselbe Patient – vielleicht sogar aufgrund einer gesetzlich vorgesehenen Wartezeit – es wegen seiner progredienten Muskelschwäche nicht mehr selbst injizieren kann? Ebenso erscheint es nicht abwegig, dass, nachdem die Tür

zum ärztlich assistierten Suizid aufgestoßen wurde, jemand auf die Idee kommt, in seiner Patientenverfügung Konstellationen zu definieren, in denen er eine aktive Beendigung seines Lebens wünscht. Das befürchtete Szenario also: Eine Tötung auf Verlangen gemäß dem mutmaßlichen Wunsch eines Patienten.

Verständlicherweise aber dennoch erwähnenswert wird in dem Papier an keiner Stelle mit dem christlichen Glauben argumentiert. Die Haltung der katholischen Kirche ist klar: Ein Suizid ist eine Zurückweisung der absoluten Souveränität Gottes über Leben und Tod. Deswegen ist auch die Beihilfe zum Suizid für streng gläubige Menschen nicht vertretbar. Da wir jedoch in einem säkularen Staat leben – dieses Argument hat ja auch das Bundesverfassungsgericht nicht beeindruckt – kann es nicht als Grund dienen, warum die verfasste Ärzteschaft von einer Abänderung der Berufsordnung absehen sollte. Selbstverständlich aber kann der Glaube für die individuelle ärztliche Entscheidung von fundamentaler Bedeutung sein.

Dr. med. Kevin Schulte

2. Vizepräsident des BDI

Arbeitskreis „Internistinnen im BDI“ gestartet

Mit seinem neuen Arbeitskreis will der BDI Internistinnen eine Plattform bieten, über die sie Themen nach außen tragen, aber ebenso Netzwerken können. Wie groß der Bedarf ist, zeigte die erste Sitzung. Mit einem Thema, das Ärztinnen als Arbeitnehmer und Arbeitgeber betrifft: Arbeiten in der Schwangerschaft.

Am 27. Januar hat die mit Spannung erwartete erste Sitzung der „Internistinnen im BDI“ stattgefunden. Die zahlreichen Teilnehmerinnen ließen erkennen, dass die Gründung eines solchen Arbeitskreises längst überfällig war. Doch es bedurfte erst einer Präsidentin, um dies zu erreichen.

„Auch im BDI sind Frauen in leitenden Positionen unterrepräsentiert“, so BDI-Präsidentin Christine Neumann-Grutzeck. Die Arbeitswelt müsse sich anpassen, sodass leitende Positionen auch für Frauen attraktiver würden. Die Statistiken zeigten deutlich das Missverhältnis zwischen der Anzahl der weiblichen Mitglieder im BDI und der Anzahl der Frauen in Ämtern des Verbandes.

Lösungen aus Frauenhand

Frauen, die im Arbeitsleben stehen, benötigen eine Plattform, um sich austauschen und gemeinsam für Themen einsetzen zu können, die sie – und gerade nicht die Männer – betreffen. Der Arbeitskreis soll eine solche Plattform sein. Das Leitthema der ersten Sitzung Ende Januar zeigte, wie wichtig diese Plattform ist. Viele Ärztinnen treibt die wichtige Frage um, wie eine Schwangerschaft mit dem Beruf zu vereinbaren ist. Hier braucht es Lösungen aus Frauenhand.

Knackpunkt sind die Regeln zum Mutterschutz, wie sich bei der Sitzung zeigte: Der Schutz der Schwangeren und Stillenden im Berufsleben wurde zuletzt im Jahr 2018 novelliert. Maßnahmen, welche der Arbeitgeberseite auferlegt waren, wurden mit den Neuerungen verschärft. Das Recht der (werdenden) Mutter auf Ausübung der Tätigkeit wurde gestärkt. Damit soll der Diskriminierung von schwangeren und stillenden Frauen vorgebeugt werden. Den Arbeitgeberinnen und Arbeitgebern soll es erschwert werden, Beschäftigungsverbote vorschnell auszusprechen. Denn das „Recht auf Arbeit“ wurde schon vor vielen Jahren durch das Bundesverfassungsgericht als hohes Gut bezeichnet und gilt auch für Schwangere sowie Stillende.

Das im Alltag durchzusetzen, ist allerdings beschwerlich, machten die Diskussionsbeiträge der teilnehmenden Internistinnen deutlich. Gerade junge Ärztinnen, die während der

Schwangerschaft weiterarbeiten möchten, scheitern oft daran, dass Arbeitsplätze nicht entsprechend sicher umgestaltet werden können. Auch die Kommunikation mit der Arbeitgeberseite verlaufe nicht immer optimal, merkten einige Teilnehmerinnen an.

Gleichzeitig wurde deutlich, dass es auch für die Arbeitgeberseite nicht immer einfach ist. Ärztinnen, die in leitenden Positionen für Dienstplanungen verantwortlich sind, erläuterten, wie schwierig es sein kann, den Wunsch zu Arbeiten mit den begrenzten Möglichkeiten, den Arbeitsplatz entsprechend anzupassen, in Einklang zu bringen.

Arbeitgeber sind verpflichtet, eine Gefährdungsbeurteilung vorzunehmen. Es handelt sich um die Beurteilung der Gefahren, die für Schwangere und Stillende am Arbeitsplatz bestehen. Das Mutterschutzgesetz setzt einen Arbeitsplatz voraus, bei dem keine „unverantwortbaren Gefahren“ gegeben sind. Eine unverantwortbare Gefährdung gilt als ausgeschlossen, wenn „der Arbeitgeber alle Vorgaben einhält, die aller Wahrscheinlichkeit nach dazu führen, dass die Gesundheit einer schwangeren oder stillenden Frau oder ihres Kindes nicht beeinträchtigt wird.“ Das Mutterschutzgesetz verlangt nicht die 100-prozentige Ausräumung aller Gefahren. Die Wahrscheinlichkeit zum Eintritt einer Gefahr soll jedoch sehr gering sein.

Beschäftigungsverbot rechtens?

Von besonderer Bedeutung ist auch die Berücksichtigung der individuellen Situation der einzelnen Frau. Diese wird durch die sogenannte „individuelle Gefährdungsbeurteilung“, also der Beurteilung der Gefahren auch in Bezug auf eine einzelne bestimmte Arbeitnehmerin, berücksichtigt.

Für schwangere oder stillende Internistinnen können insbesondere Biostoffe wie Viren oder Bakterien im Umfeld des

Arbeitsplatzes eine Gefährdung darstellen. So ist auch die aktuelle Pandemielage eine besondere Belastungssituation. Denn die behördliche Beurteilung ordnet das SARS-CoV-2-Virus in die Biostoff-Risikogruppe 3 ein und hat den Kontakt für Schwangere mit dem Virus für unzulässig erklärt. In der Praxis kommt es deshalb dazu, dass Schwangeren die ärztliche Tätigkeit derzeit insgesamt untersagt wird. Es ist fraglich, ob ein derartiges Beschäftigungsverbot rechtens sein kann. Denn insbesondere bei Abflachen des Infektionsgeschehens könnte mit zusätzlichen Schutzmaßnahmen die Ansteckungsgefahr für Mutter und ungeborenes Kind auf ein Minimum reduziert werden.

Ein wichtiger Grundsatz der neuen Regelungen der Gefährdungsbeurteilung im Mutterschutz ist auch, dass die betroffene Arbeitnehmerin bei Ausarbeitung eventueller Schutzmaßnahmen einzubinden und zumindest anzuhören ist. Ar-

beitnehmerinnen ist angeraten, dies einzufordern. Unterstützen könnten hierbei Betriebsärzte, so eine teilnehmende Betriebsärztin. Arbeitsmedizinische Teams in Kliniken wollten insbesondere auch Ansprechpartner für Arbeitnehmerinnen sein – und hätten nicht nur die Interessen der Arbeitgeberseite im Blick.

Alle Internistinnen sind herzlich eingeladen, Mitglied des Arbeitskreises zu werden: <https://www.bdi.de/ueber-uns/einrichtungen/arbeitskreise/>

Bei Fragen zu diesen oder anderen berufsrechtlichen Angelegenheiten kontaktieren Sie gerne die für BDI-Mitglieder kostenfreie Rechtsberatung: rechtsberatung@bdi.de oder 0611-18133-17.

Monika Roski

Rechtsanwältin
Assistenz der
Geschäftsführung
und Justitiarin des
BDI

BDI Online

Kurz und gut

Unser neues Online-Kursformat bietet kostenfreie Weiterbildung in kompakten 2 ½ Stunden – für überall.

JETZT
online anmelden:
bdi.de

→ **Update Leitlinien**

Mi, 14.4.2021
vorauss. 3 CME-Punkte • kostenfrei

→ **Vom Symptom zur Diagnose**

Mi, 19.5.2021
vorauss. 3 CME-Punkte • kostenfrei

→ **Volkskrankheit der Inneren Medizin**

Mi, 16.6.2021
vorauss. 3 CME-Punkte • kostenfrei

Intensivkurs Kardiologie

Nürnberg, 9.-10.7.2021



JETZT
online anmelden:
bdi.de



→ **Schwerpunkte:** Diabetes und Herz;
NSTEMI-neue Leitlinie: Gibt es wichtige
Veränderungen?; Kardiale Folgen einer Coronavirus-
Infektion; Neue Medikamente zur Behandlung der
chronischen Herzinsuffizienz; TAVI: Komplikationen
und deren Management; Funktionelle
Mitralinsuffizienz: Aktuelle interventionelle
Möglichkeiten; u.v.m.

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Matthias Pauschinger, Nürnberg

Zertifizierung: Dieser Kurs wird mit voraussichtlich 16 Fortbildungspunkten (Kategorie A)
von der Bayerischen Landesärztekammer zertifiziert.

Tagungsort:

Mamorsaal des Presseclub Nürnberg
im Anwesen NÜRNBERGER Akademie
Gewerbemuseumsplatz 2
90403 Nürnberg

FÜR #INNERERE SICHER- HEIT.

2021
Bewerbung
ab
1. April

Jetzt bewerben!
**5 BDI-Stipendien für zukünftige
Internist:innen.**

Bewerben können sich alle immatrikulierten Studierenden an deutschen Universitäten der Fachrichtung „Humanmedizin“. Die fünf zu vergebenden BDI-Stipendien unterstützen Bewerber:innen, die ihre berufliche Zukunft in der Inneren Medizin sehen und sich gerne im Verband engagieren. Voraussetzung für die Förderung ist der erfolgreiche Abschluss des Physikums.

www.bdi.de/nachwuchs/studium/stipendium

Veranstungsübersicht 2021

Kongresse 2021

Seminarkongress:

35. Internationaler interdisziplinärer Seminarkongress für ärztliche Fortbildung

Mallorca, 30.5.–4.6.2021, CME vorauss. 30

Kongressleitung: Prof. Dr. med. Reinhard Büchsel, Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück, Weimar

Kongressort: Hotel Be Live Grand Palace de Muro
Ctra. Alcudia-Artà, S/N, 07458 Playa de Muro/Mallorca/
Spanien

Teilnahmegebühr: Kongresskarte 341,00 € BDI Mitglied,
620,00 € Nichtmitglied

Kurse 2021

BDI Online: Update Leitlinien

Online, 14.4.2021, CME vorauss. 3

Leitung: Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Hannover

Teilnahme: kostenfrei



Intensivkurs: Innere Medizin kompakt

Meran, 29.4.–2.5.2021, 16 UEMS CME Credits

Kursleitung: Prof. Dr. med. Guido Gerken, Velbert
Prof. Dr. med. Joachim Labenz, Siegen

Kursort: KIMM Kultur in Meran Mais Maiser Vereinshaus GmbH
Pfarrgasse 2 Via Parrocchia, 39012 Meran/Italien

Teilnahmegebühr: 418,00 € BDI Mitglied, 760,00 € Nichtmitglied

BDI Online: Vom Symptom zur Diagnose

Online, 19.5.2021, CME vorauss. 3

Leitung: Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Hannover

Teilnahme: kostenfrei



Praktischer Kurs: Fit für den Dienst

Ulm, 20.–22.5.2021, CME vorauss. 35

Kursleitung: Prof. Dr. med. Michael Denking, Ulm
Dr. med. Achim Jerg, Ulm

Kursort: AGAPLESION Bethesda Klinik
Zollernring 26, 89073 Ulm

Teilnahmegebühr: € 418,00 BDI Mitglied, € 760,00 Nichtmitglied

Praktischer Kurs: Echokardiographie Kompaktkurs

Mainz, 21.–22.5.2021, CME vorauss. 14

Kursleitung: Dr. med. Sebastian Göbel, Mainz

Kursort: Universitätsmedizin Mainz
Zentrum für Kardiologie I
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Teilnahmegebühr: € 264,00 BDI Mitglied, € 480,00 Nichtmitglied

Praktischer Kurs: EKG Seminar kompakt

Nürnberg, 28.5.2021, CME vorauss. 8

Kursleitung: Dr. med. Wolfgang Kirste, Schwabach

Kursort: Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
Vogelsgarten 6, 90402 Nürnberg

Teilnahmegebühr: 209,00 € BDI Mitglied/380,00 € Nichtmitglied

Intensivkurs: Pneumologie – Update 2021

Bonn, 11.–12.6.2021, CME vorauss. 16

Kursleitung: PD Dr. med. Selcuk Tasci, Siegburg

Kursort: Universitätsclub Bonn e.V.
Konviktr. 9, 53113 Bonn

Teilnahmegebühr: Präsenz € 363,00 BDI Mitglied/€ 660 Nichtmitglied
Livestream € 308,00 BDI Mitglied/€ 560,00 Nichtmitglied

Intensivkurs: Allgemeine Innere Medizin – Was ist neu 2021?

Berlin, 18.–20.6.2021, CME vorauss. 16

Kursleitung: Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, Berlin

Kursort: Karl Storz SE & Co. KG
Besucher- und Schulungszentrum Berlin
Scharnhorststr. 3, 10115 Berlin (Mitte)

Teilnahmegebühr: Präsenz € 363,00 BDI Mitglied/€ 660 Nichtmitglied
Livestream € 308,00 BDI Mitglied/€ 560,00 Nichtmitglied

Intensivkurs: Nephrologie/Diabetologie – Update 2021

Weimar, 25.–26.6.2021, CME vorauss. 16

Kursleitung: Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück, Weimar
PD Dr. med. Kornelia Konz, Wiesbaden

Kursort: Dorint Am Goethepark Weimar
Beethovenplatz 1/2, 99423 Weimar

Teilnahmegebühr: Präsenz € 363,00 BDI Mitglied/€ 660 Nichtmitglied
Livestream € 308,00 BDI Mitglied/€ 560,00 Nichtmitglied

BDI Landesverbände 2021

Internistentag: Nordrhein

Düsseldorf, 8.5.2021

Leitung: Dr. med. Hans-Reinhard Pies, Nettetal

Ort: Radisson Blu Scandinavia Düsseldorf
Karl-Arnold-Platz 5, 40474 Düsseldorf

Teilnahme: kostenfrei

Internistentag: Hessen

Giessen 29.5.2021

Leitung: Dr. med. Wolf Andreas Fach, Frankfurt

Ort: Best Western Plus Hotel Steinsgarten
Hein-Heckroth-Str. 20, 35390 Gießen

Teilnahme: kostenfrei

#INNERE UHR

Die Zeiten sind etwas verrückt! Bitte entnehmen Sie die aktuellen Daten zu allen Veranstaltungen unserer Website www.bdi.de



Kurse & Kongresse des BDI

BDI Online: Update Leitlinien

Online, 14.4.2021

Leitung: Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Hannover
Zeit: 17:00–19:35
Veranstalter: Berufsverband Deutscher Internisten e.V.
CME: Die Veranstaltung wird mit vorauss. 3 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Niedersachsen zertifiziert.
Teilnahme: kostenfrei
Anmeldung: Veranstaltungsservice diaplan GmbH
 Alte Ziegelei 2–4, 51491 Overath
 Tel.: 02204 9731-04, Fax: 02204 9731-111
 www.diaplan.de



BDI Online Vom Symptom zur Diagnose

Online, 19.5.2021

Leitung: Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Hannover
Zeit: 17:00–19:35
Veranstalter: Berufsverband Deutscher Internisten e.V.
CME: Die Veranstaltung wird mit vorauss. 3 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Niedersachsen zertifiziert.
Teilnahme: kostenfrei
Anmeldung: Veranstaltungsservice diaplan GmbH
 Alte Ziegelei 2–4, 51491 Overath
 Tel.: 02204 9731-04, Fax: 02204 9731-111
 www.diaplan.de



Praktischer Kurs: Fit für den Dienst

Ulm, 20.–22.5.2021

Kursleitung: Prof. Dr. med. Michael Denking, Ulm
 Dr. med. Achim Jerg, Ulm
Kursort: AGAPLESION Bethesda Klinik
 Zollernring 26, 89073 Ulm
Zeit: Donnerstag, 20.5.2021 11:30–18:45
 Freitag, 21.5.2021 8:00–18:30
 Samstag, 22.5.2021 8:00–16:30
CME: Dieser Kurs wird mit vorauss. 35 Fortbildungspunkten (Kategorie C) von der Landesärztekammer Baden-Württemberg zertifiziert.
Teilnahmegebühr: Nichtmitglied 760 €
 BDI Mitglied 418 €

Praktischer Kurs: Echokardiographie Kompaktkurs

Mainz, 21.–22.5.2021

Kursleitung: Dr. med. Sebastian Göbel, Mainz
Kursort: Universitätsmedizin Mainz
 Zentrum für Kardiologie I
 Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
Zeit: Freitag, 21.5.2021 12:00–18:00
 Samstag, 22.5.2021 9:00–17:00
CME: Der Kurs wird vorauss. mit 14 CME Punkten von der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz zertifiziert.
Teilnahmegebühr: 264,00 € BDI Mitglied
 480,00 € Nichtmitglied

Praktischer Kurs: EKG Seminar kompakt vom EKG zur klinischen Diagnose EKG-basierte Differentialdiagnostik und Therapie

Nürnberg, 28.5.2021

Kursleitung: Dr. med. Wolfgang Kirste, Schwabach
Kursort: Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
 Vogelsgarten 6, 90402 Nürnberg
Zeit: 9:00–17:15
CME: Dieser Kurs wird mit vorauss. 8 Fortbildungspunkten (Kategorie A) von der Bayerischen Landesärztekammer zertifiziert!
Teilnahmegebühr: 209 € BDI Mitglied
 380 € Nichtmitglied

■ Freitag, 28.5.2021

9:00–9:15

Begrüßung

9:15–10:00

Grundlagen: Sinusrhythmus, Reizleitung, Vektoren, Hypertrophie, Schenkelblock Bradykarde Herzrhythmusstörungen

- AV-Blockaden
- Herzschrittmacher-EKG und -indikation

10:00–10:45

Tachykarde Herzrhythmusstörungen I

AVNRT, FAT: Unterschiede, Mechanismen, Differentialdiagnostik, therapeutische Optionen

10:45–11:15

Kaffeepause

11:15–12:45

Tachykarde Herzrhythmusstörungen II

- Vorhofflimmern und Vorhofflattern: orale Antikoagulation, Frequenz- und Rhythmuskontrolle
- WPW: Von Präexzitation bis AVRT und FBI
- Ventrikuläre Tachykardien: Erkennen von Risikopatienten, therapeutische Strategien
- Exkurs: ICD-Therapie: Indikation, 1-Kammer, 2-Kammer- 3-Kammer, S-ICD? Wer braucht was?

12:45–13:45

Mittagspause

13:45–14:30

Myokardischämie

14:30–15:15

Herz und Sport:

EKG-Besonderheiten beim Leistungssportler, Risiko plötzlicher Herztod

15:15–15:45

Kaffeepause

15:45–17:15

Munteres EKG-Quiz, Wiederholung des Kurses

17:15

Abschluss



Kongress:

35. Internationaler interdisziplinärer Seminarkongress für ärztliche Fortbildung



Playa de Muro/Mallorca, 30.5.–4.6.2021

Kongressleitung: Prof. Dr. med. Reinhard Büchsel, Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück, Weimar
Kongressort: Hotel Be Live Grand Palace de Muro
Ctra. Alcudia-Artà, S/N
07458 Playa de Muro/Mallorca, Spanien

Zeit: Sonntag, 30.5.2021 17:00–18:00
Montag-Donnerstag, 31.5.–03.6.2021 9:00–19:00
Freitag, 04.6.2021 9:00–18:00

CME: Der Kongressbesuch wird vorauss. mit 30 Fortbildungspunkten nach Kategorie B zertifiziert. Von der EUROPEAN UNION MEDICAL SPECIALISTS (UEMS) werden.

Schwerpunktthemen: Rheumatologie, Infektionskrankheiten und klinische Pharmakologie

Teilnahmegebühr:	BDI Mitglied	Nichtmitglied
Kongresskarte	341,00 €	660,00 €
Tageskarte	121,00 €	220,00 €
Assistenzpersonal	250,00 €	250,00 €

■ Sonntag, 30.5.2021

17:00–18:00
Eröffnung
Prof. Dr. med. Reinhard Büchsel, Berlin
Eröffnungsvortrag
„Highlights der Hepatologie in den letzten 25 Jahren“
Prof. Dr. med. Guido Gerken, Velbert

■ Montag, 31.5.2021

09:00–10:00
Kardiologie
Chronische koronare Herzkrankheit
Prof. Dr. med. Bernd-Dieter Gonska, Karlsruhe

10:00–11:30
Rheumatologie
1. Rheumatoide Arthritis
2. Psoriasisarthritis
3. Spondylarthropathie
Prof. Dr. med. Michael Ausserwinkler, Villach

11:45–12:45
Hepatology
Arzneimittelbedingte Leberschädigung
Prof. Dr. med. Guido Gerken, Velbert

15:00–16:00
Gastroenterologie
Alles SIBO oder was?
Prof. Dr. med. Reinhard Büchsel, Berlin

16:00–17:00
Nephrologie
Nierenbeteiligung beim systemischen Lupus erythematodes – neue Therapie am Horizont
Prof. Dr. med. Frank Strutz, Wiesbaden

17:00–18:00
Nephrologie
Welche Medikamente sind wirklich nephrotoxisch?
Prof. Dr. med. Frank Strutz, Wiesbaden

18:00–19:00
Pneumologie
Asthma und COPD – auf dem Weg zur personalisierten Therapie
PD Dr. med. Selcuk Tasci, Siegburg

■ Dienstag, 1.6.2021

09:00–10:00
Kardiologie
Myokarditis und der plötzliche Herztod
Prof. Dr. med. Bernd-Dieter Gonska, Karlsruhe

10:00–11:30
Infektiologie
1. Covid-19: Klinik, Therapie und Impfschutz
2. Infektiologisches Leitlinienupdate
3. Alte und neue Antibiotika in Klinik und Praxis
Prof. Dr. med. Johannes Bogner, München

11:45–12:45
Gastroenterologie
Ösophaguserkrankungen: Update 2021
Prof. Dr. med. Joachim Labenz, Siegen

15:00–16:00
Pneumologie
Pleuraerguss und Pneumothorax: Differenzialdiagnose und Therapie
PD Dr. med. Selcuk Tasci, Siegburg

16:00–17:00
Diabetologie
Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes – 2020
Dr. med. Cornelia Jausch-Hancke, Wiesbaden

17:00–18:00
Dermatologie
Geschlechtskrankheiten – Update 2021
Prof. Dr. med. Stephan Sollberg, Schwerin

18:00–19:00
Sportmedizin
Sport und Infektanfälligkeit – „Da hab ich mich wohl beim Sport verkühlt“
Prof. Dr. med. Klaus Völker, Münster

■ Mittwoch, 2.6.2021

09:00–10:00
Kardiologie
Angeborene Herzfehler (in Zusammenarbeit mit dem BVKJ)
Prof. Dr. med. Harald Kaemmerer, München

10:00–11:30
Klinische Pharmakologie
Der klinisch-pharmakologische TDM Befund
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Regensburg

11:45–12:45
Gastroenterologie
Colitis ulcerosa – Neue Leitlinie
Prof. Dr. med. Joachim Labenz, Siegen

15:00–16:00
Diabetologie
Pathogenetisch orientierte Therapie des Typ 2 Diabetes unter besonderer Berücksichtigung neuer Subgruppen
Dr. med. Cornelia Jausch-Hancke, Wiesbaden

16:00–17:00
Dermatologie
Haut und Diabetes mellitus
Prof. Dr. med. Stephan Sollberg, Schwerin

17:00–18:00
Lipidologie
Lipidtherapie im Alter: wer profitiert?
Prof. Dr. med. Armin Steinmetz, München

18:00–19:00
Arzt & Recht
Behandlung, Aufklärung, Dokumentation und Organisation unter haftungs- und strafrechtlichen Aspekten; Risk-Management
Rolf-Werner Bock, Berlin

■ Donnerstag, 3.6.2021

09:00–10:00
Hypertensiologie
Hypertonie beim < 40-Jährigen und > 80-Jährigen
Prof. Dr. med. Gerd Bönner, Freiburg i. Brsg.

10:00–11:30
Rheumatologie
Therapiealgorithmen in der Rheumatologie anhand von klinischen Fallbeispielen
Dr. med. Martin Welcker, Planegg

11:45–12:45
Lipidologie
Jenseits von LDL-Cholesterin: Residuales Lipidrisiko und seine Behandlung.
Prof. Dr. med. Armin Steinmetz, München

15:00–16:00
Sportmedizin
Demenz und Sport
Prof. Dr. med. Klaus Völker, Münster

16:00–17:00
Gastroenterologie
Pankreaserkrankungen im Jahre 2021 – ein Miteinander von Klinik und Praxis
Prof. Dr. med. Jürgen Michael Gschossmann, Forchheim

Kurse können nur in Verbindung mit einer Kongresskarte bzw. entsprechenden Tageskarten gebucht werden

Workshop Ernährungsmedizin, CME vorauss. 6

31.5.2021 10:00–13:00
1.6.2021 10:00–13:00

Mitglied: kostenfrei
NiMi: kostenfrei

Dr. med. Hardy Walle, Kitzingen

Ultraschall-Refresherkurs/Sonographie-Abdomen, CME vorauss. 12

31.5.2021 16:00–19:00
1.6.2021 16:00–19:00
2.6.2021 10:00–13:00

Mitglied: 115,50 €
NiMi: 210,00 €

Prof. Dr. med. Gebhard Mathis, Rankweil

Refresherkurs Dopplersonographie der Beinvenen und der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße, CME vorauss. 8

2.6.2021 16:00–19:00
3.6.2021 16:00–19:00

Mitglied: 82,50 €
NiMi: 150,00 €

Dr. med. Wolfgang Wiegand, Schwetzingen

Refresherkurs Sonographie-Schilddrüse und -Hals mit prakt. Übungen, CME vorauss. 8

3.6.2021 10:00–13:00
4.6.2021 10:00–13:00

Mitglied: 82,50 €
NiMi: 150,00 €

PD Dr. med. Christian Jakobeit, Wipperfurth

17:00–18:00
Gastroenterologie
Funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen – eine Standortbestimmung
Prof. Dr. med. Jürgen Michael Gschossmann, Forchheim

18:00–19:00
Psychiatrie
Erkennen von und Umgang mit Suizidalität
Prof. Dr. med. Albert Diefenbacher, Berlin

■ Freitag, 4.6.2021

09:00–10:00
Hypertensiologie
Umgang mit der Praxis- und der maskierten Hypertonie
Prof. Dr. med. Gerd Bönner, Freiburg i. Brsg.

10:00–11:30
Infektiologie
Covid-19: aktueller Stand
Prof. Dr. med. Thomas Löscher, München

11:45–12:45
Nephrologie
Harnwegsinfektionen: Wann sind Antibiotika indiziert und sind diese ersetzbar?
Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück, Weimar

15:00–16:00
Neurologie
Sekundärprävention des Schlaganfalls: Was ist neu?
Prof. Dr. med. Dirk Sander, Feldafing

16:00–17:00
Neurologie
Schwindel: Wann wird es gefährlich?
Prof. Dr. med. Dirk Sander, Feldafing

17:00–18:00
Psychiatrie
Verhaltensauffälligkeiten bei Menschen mit Intelligenzminderung – lassen sich somatische und psychiatrische Ursachen erkennen und behandeln?
Prof. Dr. med. Albert Diefenbacher, Berlin

18:00–19:00
Ende des Kongresses

Änderungen vorbehalten

Intensivkurs: Pneumologie – Update 2021

Bonn, 11.–12.6.2021

Kursleitung: PD Dr. med. Selcuk Tasci, Siegburg
Kursort: Universitätsclub Bonn e.V.
 Konviktstr. 9, 53113 Bonn

Zeit: Freitag, 11.6.2021 9:30–17:30
 Samstag, 12.6.2021 9:00–16:15

CME: Dieser Kurs wird mit vorauss. 16 Fortbildungspunkten (Kategorie A) von der Landesärztekammer Nordrhein zertifiziert.

Teilnahmegebühr: Präsenz 363 € BDI Mitglied
 Livestream 308 € BDI Mitglied
 660 € Nichtmitglied 560 € Nichtmitglied

■ Freitag, 11.6.2021

9:30–10:15
Lungenembolie und Pulmonale Hypertonie – Update 2021
 Prof. Dr. med. Dirk Skowasch, Bonn

10:15–11:00
Interstitielle Lungenerkrankungen – Wrap up
 Prof. Dr. med. Dirk Skowasch, Bonn

11:00–11:15
 Kaffeepause

11:15–12:00
Radiologische Differenzialdiagnose von Lungeninfiltraten – Fallbasierte Systematik
 PD Dr. med. Daniel Kütting, Bonn

12:00–12:45
Update Respiratorische Infektionen 2021 – Alles außer COVID-19
 PD Dr. med. Selcuk Tasci, Siegburg

12:45–14:00
 Mittagspause

14:00–14:45
Der unklare Lungenbefund – die Tools der Bronchoskopie
 PD Dr. med. Ute Oltmanns, Pforzheim

14:45–15:30
Workup pleuraler Ergüsse
 PD Dr. med. Ute Oltmanns, Pforzheim

15:30–16:00
 Kaffeepause

16:00–16:45
Schlafbezogene Atemstörungen – Neues zu Diagnostik und Therapie
 PD Dr. med. Nikolaus Büchner, Duisburg

16:45–17:30
Sauerstofftherapie, Highflow und NIV – Nicht nur bei COVID-19?
 PD Dr. med. Nikolaus Büchner, Duisburg

■ Samstag, 12.6.2021

9:00–9:15
Grüßwort der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
 Prof. Dr. med. F. Joachim Meyer, München

9:15–9:45
Pneumoquiz – Hätten Sie's gewusst?
 Prof. Dr. med. F. Joachim Meyer, München

9:45–10:30
Personalisierte Therapie der COPD – Sind wir wirklich so weit?!
 Prof. Dr. med. F. Joachim Meyer, München

10:30–11:00
 Kaffeepause

11:00–11:45
Symptom Atemnot – Eine interdisziplinäre Herausforderung
 Prof. Dr. med. Klaus Kenn, Berchtesgaden

11:45–12:30
Rehabilitation bei Lungenerkrankungen – Wann, wie, wo?
 Prof. Dr. med. Klaus Kenn, Berchtesgaden

12:30–13:30
 Mittagspause

13:30–14:15
Personalisierte Lungenkrebsbehandlung – Update 2021
 Prof. Dr. med. Reinhard Büttner, Köln

14:15–15:00
Cor pulmonale – Verlegenheitsdiagnose oder Wirklichkeit?
 Prof. Dr. med. Santiago Ewig, Bochum

15:00–15:30
 Kaffeepause

15:30–16:15
Lungenfunktion: „for beginners and experts“
 Dr. med. Nobert Mülleneisen, Köln

16:15–17:00
Asthma bronchiale – my way ...
 Dr. med. Nobert Mülleneisen, Köln

Intensivkurs: Allgemeine Innere Medizin – Was ist neu 2021?

Berlin, 18.–20.6.2021

Kursleitung: Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, Berlin
Kursort: Karl Storz SE & Co. KG
 Besucher- und Schulungszentrum Berlin
 Scharnhorststr. 3, 10115 Berlin (Mitte)

Zeit: Freitag, 18.6.2021 16:00–19:30
 Samstag, 19.6.2021 9:00–17:30
 Sonntag, 20.6.2021 9:00–12:30

CME: Dieser Kurs wird mit vorauss. 16 Fortbildungspunkten (Kategorie A) von der Ärztekammer Berlin zertifiziert.

Teilnahmegebühr: Präsenz 363 € BDI Mitglied
 Livestream 308 € BDI Mitglied
 660 € Nichtmitglied 560 € Nichtmitglied

■ Freitag, 18.6.2021

16:00–17:30
Kardiologie
 • Herzinsuffizienz: Bewährtes und Neues in Diagnostik und Therapie
 Prof. Dr. med. Frank Edelmann, Berlin

17:30–18:00
 Kaffeepause

18:00–19:30
Infektiologie/Gesundheitspolitik
 • Covid 19 – Wo stehen wir? Was haben wir gelernt?
 • Antibiotikaresistenz
 • Herausforderungen an die Innere Medizin
 Prof. Dr. med. Andrew Ullmann, MdB, Würzburg

14:00–15:30
Diabetologie
 • Neue Leitlinien und ihre digitale Implementierung für die Therapie „des Typ-2-Diabetes“
 Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland, Aachen

15:30–16:00
 Kaffeepause

16:00–17:30
Onkologie
 • Multiples Myelom
 • Lungenkarzinom
 • Prostatakarzinom
 Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, Berlin

■ Samstag, 19.6.2021

9:00–10:30
Gastroenterologie
 • Akute und chronische Pankreatitis
 • Exokrine Pankreasinsuffizienz
 • Zystische Pankreasläsionen
 • Cholelithiasis
 Prof. Dr. med. Jonas Rosendahl, Halle

10:30–11:00
 Kaffeepause

11:00–12:30
Geriatric/Neurologie
 • Polyneuropathie
 • Parkinson-Krankheit
 Prof. Dr. med. Marija Djukic, Göttingen

12:30–14:00
 Mittagspause

■ Sonntag, 20.6.2021

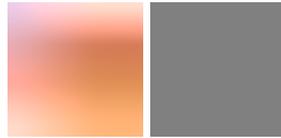
9:00–10:30
Nephrologie
 • Diabetische Nephropathie
 • Glomerulonephritis
 • Akute Nierenschädigung
 • Dialyse
 Prof. Dr. med. Matthias Girndt, Halle

10:30–11:00
 Kaffeepause

11:00–12:30
Pneumologie
 • Asthma bronchiale
 • Schlafapnoe
 • Langzeitbeatmung/Weaning
 Prof. Dr. med. Christian Grohé, Berlin

Änderungen vorbehalten

Intensivkurs: Nephrologie/ Diabetologie – Update 2021



Weimar, 25.–26.6.2021

Kursleitung: Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück, Weimar
PD Dr. med. Kornelia Konz, Wiesbaden

Kursort: Dorint Am Goethepark Weimar
Beethovenplatz 1/2, 99423 Weimar

Zeit: Freitag, 25.6.2021 9:30–17:30
Samstag, 26.6.2021 9:00–17:10

CME: Dieser Kurs wird mit vorauss. 16 Fortbildungspunkten (Kategorie A) von der Landesärztekammer Thüringen zertifiziert.

**Teilnahme-
gebühr:** Präsenz 363 € BDI Mitglied
660 € Nichtmitglied
Livestream 308 € BDI Mitglied
560 € Nichtmitglied

■ Freitag, 25.6.2021

9:30–9:50

Begrüßung und Einführung
Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück,
Weimar
Ralf Kirsten, Bürgermeister der Stadt
Weimar

9:50–10:30

**Mikrobiologisch-infektiologische
Qualitätsstandards bei Harnwegs-
infektionen**
Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück,
Weimar

10:30–11:15

**Behandlungsstrategien bei
Patienten mit CKD**
Prof. Dr. med. Mark Dominik Alscher,
Wiesbaden

11:15–11:45

Kaffeepause

11:45–12:15

Risikofaktor: Hypertonie
Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück,
Weimar

12:15–13:00

**Polypharmazie bei CKD – vermeid-
bar?**
Prof. Dr. med. Sylvia Stracke, Greifswald

13:00–14:00

Mittagspause

14:00–14:45

**Welches Dialyseverfahren für
welchen Patienten?**
Prof. Dr. med. Mark Dominik Alscher,
Stuttgart

14:45–15:30

**Dialyse im fortgeschrittenen
Lebensalter – was ist anders?**
Prof. Dr. med. Clemens Grupp,
Bamberg

15:30–16:00

Kaffeepause

16:00–16:45

**Kognitive Veränderungen
unter den Bedingungen einer
Niereninsuffizienz**
Prof. Dr. med. Sylvia Stracke, Greifswald

16:45–17:30

**Dialyse Abbruch: Ethische und
rechtliche Probleme**
Prof. Dr. med. Clemens Grupp,
Bamberg
**Therapie des Typ-2-Diabetes, die
neuen Leitlinien (ADA, EASD, ESC)**
PD Dr. med. Kornelia Konz, Wiesbaden

■ Samstag, 26.6.2021

9:00–10:00

**Therapie des Typ-2-Diabetes, die
neuen Leitlinien (ADA, EASD, ESC)**
PD Dr. med. Kornelia Konz,
Wiesbaden

10:00–11:00

Insulintherapie: Update 2021
Prof. Dr. med. Martin Pfohl, Duisburg

11:00–11:30

Kaffeepause

11:30–12:30

**Diabetestherapie beim älteren
Menschen**
Dr. med. Norbert Schütz, Wiesbaden

12:30–13:15

Hautveränderungen bei Diabetes
Dr. med. Galina Balakirska, Bonn

13:15–14:15

Mittagspause

14:15–15:00

**Diabetologie in Klinik und Praxis.
Knotenpunkt oder Sackgasse?**
Prof. Dr. med. Martin Pfohl, Duisburg

15:00–15:45

**Diabetesassoziierte gastrointesti-
nale Erkrankungen**
Prof. Dr. med. Felix Gundling, Bamberg

15:45–16:15

Kaffeepause

16:15–17:00

Sars-CoV2 und Diabetes
PD Dr. med. Kornelia Konz, Wiesbaden

17:00–17:10

Schlussworte und Verabschiedung

Veranstaltungen der BDI-Landesverbände

Internistentag Nordrhein

Düsseldorf, 8.5.2021

Leitung: Dr. med. Hans-Reinhard Pies, Nettetal

Zeit: 9:00–16:00

Ort: Radisson Blu Scandinavia Düsseldorf
Karl-Arnold-Platz 5, 40474 Düsseldorf
Die Veranstaltung wird mit vorauss. 3 Fortbil-
dungs-punkten von der Ärztekammer Niedersachsen
zertifiziert.

CME: kostenfrei

Teilnahme: Veranstaltungsservice diaplan GmbH

Anmeldung: Alte Ziegelei 2–4, 51491 Overath
Tel.: 02204 9731-04, Fax: 02204 9731-111
www.diaplan.de

Internistentag Hessen

Giessen, 29.5.2021

Leitung: Dr. med. Wolf Andreas Fach, Frankfurt

Zeit: 9:00–16:00

Ort: Best Western Plus Hotel Steinsgarten
Hein-Heckroth-Str. 20, 35390 Gießen
Diese Veranstaltung wird zur Zertifizierung bei der
Landesärztekammer eingereicht.

CME: kostenfrei

Teilnahme: Veranstaltungsservice diaplan GmbH

Anmeldung: Alte Ziegelei 2–4, 51491 Overath
Tel.: 02204 9731-04, Fax: 02204 9731-111
www.diaplan.de

Internistentag Niedersachsen

Hannover, 5.6.2021

Leitung: Dr. med. Thomas Schmidt, Göttingen

Ort: Klinikum KRH Siloah
Stadionbrücke 4, 30459 Hannover
Diese Veranstaltung wird zur Zertifizierung bei der
Landesärztekammer eingereicht.

CME: kostenfrei

Teilnahme: Veranstaltungsservice diaplan GmbH

Anmeldung: Alte Ziegelei 2–4, 51491 Overath
Tel.: 02204 9731-04, Fax: 02204 9731-111
www.diaplan.de

Internistentag Westfalen-Lippe

Dortmund, 26.6.2021

Leitung: Dr. med. Karl-Heinz Pfetsch, Salzkotten

Ort: Radisson Blu Hotel Dortmund
An der Buschmühle 1, 44139 Dortmund
Diese Veranstaltung wird zur Zertifizierung bei der
Landesärztekammer eingereicht.

CME: kostenfrei

Teilnahme: Veranstaltungsservice diaplan GmbH

Anmeldung: Alte Ziegelei 2–4, 51491 Overath
Tel.: 02204 9731-04, Fax: 02204 9731-111
www.diaplan.de

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

17. – 20. April 2021, Digital-Kongress

Von der Krise lernen

Erstmals vollständig
DIGITAL

© bpk | Staatliche Kunstsammlungen Dresden | Jürgen Karpinski
Casper David Friedrich – Das große Gehege

**Vorsitzender der DGIM 2020/2021 und
Präsident des 127. Kongresses**

Prof. Dr. med. Sebastian Schellong
2. Medizinische Klinik
Städtisches Klinikum Dresden

DGIM – Kongress-Team 2021

Dr. med. Christian Stelzner (Kongresssekretär),
Dr. med. Cornelia Dostal,
Dr. med. Christoph Spranger,
Dresden
Prof. Dr. med. Viola Hach-Wunderle
Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. Andreas Creutzig
Hannover

Kongress-Sekretariat

Ulrike Gerk
Silvia Hirt
dgim2021@klinikum-dresden.de

Leitthemen:

- Weniger ist mehr
- Gefäße verbinden
- Geschlechterunterschiede in der Inneren Medizin
- Schnittstelle Psychosomatik
- Wandel der Behandlungsziele
- Wie lernt man Innere Medizin?

www.kongress.dgim.de

Hauptsponsor

 Springer Medizin

**Veranstalter &
Kongressagentur**

m:con
VISION INTO CONVENTIONS

Inhalt

413	So viel wie nötig, so wenig wie möglich – Neue „Klug entscheiden“-Empfehlungen zum Kongress
414	Terminhinweis: DGIMTalk am 3. Mai 2021
416	Innere Medizin und die Coronapandemie: Was wissen wir? Was können wir lernen?
418	DGIM vergibt den Peter-Müller-Kreativpreis Medizin
418	Neu: Facharzt-Training Innere Medizin
420	Nachruf auf Wolfgang Gerok
422	Veranstaltungen unter der Schirmherrschaft der DGIM
423	Intensivkurse Innere Medizin

So viel wie nötig, so wenig wie möglich – Neue „Klug entscheiden“-Empfehlungen zum Kongress

Der 127. und erste digitale Kongress der DGIM vom 17. bis 20. April 2021 rückt näher. Aus aktuellem Anlass steht die Tagung dieses Jahr unter dem Motto „Von der Krise lernen“. Dieses Lernen von der Krise umfasst viele Aspekte, einer befasst sich mit der Frage: Müssen wir unsere Leistungserbringung den sich wandelnden Rahmenbedingungen anpassen? Orientierung bieten dabei die „Klug entscheiden“-Empfehlungen für evidenzbasiertes Handeln.

Um die Behandlung von COVID-19-Patienten in der Pandemie sicherzustellen, fand vor allem in Krankenhäusern eine Konzentration auf medizinisch unbedingt notwendige Behandlungen statt. „Mit den knappen

personellen und finanziellen Ressourcen hauszuhalten, ist weiterhin das Gebot der Stunde“, erklärt DGIM-Vorsitzender und Kongresspräsident Professor Dr. med. Sebastian Schellong. Im Rahmen des Kongress-Schwerpunkts „Weniger ist mehr“ widmet sich die DGIM der Frage, was von den aktuellen Leistungsanpassungen – etwa weniger engmaschige Check-Ups oder reduzierte Behandlungsregimes – in die Zukunft mitgenommen werden könnte. „Orientierung bieten uns hier auch die 149 Klug entscheiden-Empfehlungen für evidenzbasiertes Handeln“, so Schellong.

„Klug entscheiden“ – weniger ist mehr: 16 neue Empfehlungen erscheinen zum Kongress

So viel wie nötig, so wenig wie möglich. So lautet die auch volkswirtschaftlich sinnvolle Prämisse einer medizinischen Versorgung. Die Qualitätsinitiative der DGIM „Klug entscheiden“ kann hier einen Beitrag zur Diskussion leisten. Seit dem Jahr 2015 stellt sie mit ihren evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen medizinische Behandlungsroutinen auf den Prüfstand. Dabei identifiziert „Klug entscheiden“ wichtige Maßnahmen der Diagnostik und

Therapie, die häufig nicht nach dem neuesten Stand des Wissens erbracht werden. Sie führen dadurch entweder zu einer Unter- oder einer Überversorgung. Auf dem Gebiet der Angiologie etwa lauten die Empfehlungen, die farbkodierte Duplexsonografie als erstes diagnostisches Mittel der Wahl zur Abklärung einer pAVK – anstelle eines CT oder MRT einzusetzen.

Auf dem Kongress-Programm stehen 16 neue Empfehlungen zu den Themen „Klug entscheiden bei Arzneimittelinteraktionen – No-Go-Kombinationen in der Therapie“ und „Klug entscheiden in der Inne-

Allgemeine Informationen zum Digital-Kongress

Anmeldung und Registrierung

Alle Teilnehmer – auch die DGIM-Mitglieder – müssen sich zuerst registrieren. Sie erhalten ein E-Ticket. Die Buchungsnummer des E-Tickets berechtigt zum Zutritt auf die virtuelle Plattform. Die Teilnehmer erhalten Zugang zu den wissenschaftlichen Sitzungen, sowohl im Live-Format als auch zu den Aufzeichnungen On-Demand. Alle Vorträge der vier Veranstaltungstage werden digital abrufbar sein. Zusätzlich können Teilnehmer für die Live-Sitzungen CME-Credits sammeln und über einen Live-Chat Fragen an die Experten stellen. DGIM-Mitglieder nehmen kostenfrei teil. Die Registrierung erfolgt über <https://kongress.dgim.de/registrierung/>

Programm

In den vier Kongresstagen (17. bis 20. April 2021) sind 340 Sitzungen und mehr als 1100 Vorträge geplant. Es wird 16 parallele Live-Kanäle geben, davon über den gesamten Kongress auch einen internationalen Kanal in englischer Sprache und einen Kanal für den Nachwuchs – das Forum Junge Internisten. 35 Industriepartner präsentieren sich digital auf eigenen Unterseiten und es sind 50 Industrie-Symposien vorgesehen. Das vollständige Programm ist noch ein ganzes Jahr nach dem Kongress on demand verfügbar.

Die festliche Abendveranstaltung wird am Sonntag, 18. April 2021, ab 17.30 Uhr frei übertragen, hierfür wird keine Registrierung benötigt. Beim digitalen Patiententag am 17. April 2021 wird es 17 Vorträge für Laien geben.

Weitere Informationen: <https://kongress.dgim.de/eckdaten/digital-kongress/>

ren Medizin“. In verschiedenen Formaten wird darüber hinaus diskutiert, was diagnostisch und therapeutisch ausreichend ist.

Terminhinweise (Auswahl)

- „Klug entscheiden“ bei Arzneimittelkombinationen
Datum: Samstag, 17. April 2021
Uhrzeit: ab 10.45 Uhr
Zugang: Kanal 5
- Weniger ist mehr – Intelligenten Einsatz von Antibiotika
Datum: Samstag, 17. April 2021
Uhrzeit: ab 9.00 Uhr
Zugang: Kanal 6

- Ist weniger mehr? Interaktive Falldiskussionen
Datum: Samstag, 17. April 2021
Uhrzeit: ab 14.45 Uhr
Zugang: Kanal 10
- Klug entscheiden in der Inneren Medizin
Datum: Sonntag 18. April 10.45 Uhr, Kanal 15
- Choosing wisely – was ist diagnostisch und therapeutisch ausreichend?
Datum: Montag, 19. April 2021
Uhrzeit: ab 14.45 Uhr
Zugang: Kanal 5
- „Klug entscheiden“ -Management der febrilen Neutropenie
Datum: Montag, 19. April 2021
Uhrzeit: ab 16.30 Uhr
Zugang: Kanal 4

Ordentliche Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V.

Sonntag, 18. April 2021, 14.30–16.00 Uhr
Kurhaus Wiesbaden, Kurhausplatz 1, 65189 Wiesbaden

Tagesordnung

1. Bericht des Vorsitzenden
2. Bericht des Generalsekretärs
3. Bericht des Geschäftsführers
4. Kassenbericht
5. Entlastung des Vorstandes, des Kassenführers und des Geschäftsführers
6. Wahlen zum Vorstand
7. Wahlen zum Ausschuss
8. Wahlen von Ehrenmitgliedern
9. Wahlen der Mitglieder für die Vorschlagskommission zur Wahl von Vorstand und Ausschuss
10. Verschiedenes
11. Amtsübergabe

Prof. Dr. med. Sebastian Schellong

Vorsitzender 2020/2021

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) e.V.



Terminhinweis: DGIMTalk am 3. Mai 2021

Im Anschluss an den Internistenkongress (17.–20. April 2021) wird es am Montag, den 3. Mai 2021 um 18 Uhr einen DGIM-Talk zum Thema „Nachlese DGIM-Kongress 2021: Was habe ich verpasst?“ geben. Die Expertenrunde wird sich mit folgenden Themen beschäftigen: „Was war drin für Junge Internisten?“, „Was war drin für Gefäßinteressierte?“ und „Welche konkreten Anregungen zu ‚Weniger ist Mehr‘ konnte man mitnehmen?“.

Die Sendereihe DGIMTalk ist ein innovatives Konzept im Bereich der ärztlichen Weiterbildung. Hochrangige Experten der DGIM präsentieren aktuell relevante Themen der Inneren Medizin und führen eine interdisziplinäre Diskussion mit dem Zuschauer. Die Ausstrahlung des DGIMTalks als Live-Sendungen ermöglicht durch Chat- und Voting Funktion eine unmittelbare Interaktion. Die Zu-

schauer können sich mit Fragen per Live-Chat an die Experten im Studio wenden – umgekehrt können aber auch die Referenten und Moderatoren Fragen an die Zuschauer stellen. Gleichzeitig erhalten die Teilnehmer CME Punkte für die Live-Sendung. Im Nachgang steht die Sendung als Video on demand jederzeit auf der Plattform zur Verfügung.

Folgende DGIMTalk Sendungen sind on demand mit 3 CME Punkten zertifiziert:

- Neue Wege in der internistischen Weiterbildung (www.streamed-up.com/neue-wege-in-der-internistischen-weiterbildung/)
- Klug entscheiden – Gastroenterologie, Rheumatologie und Palliativmedizin (www.streamed-up.com/klug-entscheiden-gastroenterologie-rheumatologie-und-palliativmedizin/)

Neu

bei der DGIM.

6 monatiger
Testzugang

Kostenfreier AMBOSS-Zugang
für alle Mitglieder und
Medizinstudierende der DGIM.

AMBOSS

Medizinisches Wissen -

jederzeit griffbereit für eine
fundierte Patientenversorgung

Aktuell

Leitliniengerecht

Schwerpunktübergreifend

Innere Medizin und die Coronapandemie: Was wissen wir? Was können wir lernen?

DGIM-Experten diskutieren aktuelle Fragen auf einer Online-Pressekonferenz



Fast ein Jahr nach ihrem Beginn hat die Coronapandemie Deutschland weiterhin fest im Griff. Die Langzeitfolgen von COVID-19 werden sowohl für Erkrankte als auch für das Gesundheitssystem weiterhin spürbar sein. Am 4. Februar 2021 diskutierten Experten der DGIM auf einer Online-Pressekonferenz internistische Fragestellungen, die sich aus der Pandemie ergeben – und die bei den Medienvertretern auf sehr großes Interesse stießen.

Die Jahrespressekonferenz der DGIM bildet traditionell den Auftakt der Medienaktivitäten der Fachgesellschaft und gibt bereits einen Vorgeschmack auf die Themen des Internistenkongresses. Das Kongressmotto „Von der Krise lernen“ stand daher auch auf der in diesem Jahr online durchgeführten Pressekonferenz im Zentrum. Zu Beginn sprach Professor Dr. Sebastian Schellong, Kongresspräsident 2021 und derzeit Vorsitzender der DGIM, über die Frage, wie Art und Umfang der Leistungserbringung in Krankenhaus und Praxis an die zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel angepasst werden können. Da hier das Gefühl einer Unterfinanzierung vorherrsche, müsse man

auch bislang wenig thematisierte Maßnahmen wie Arztuntergrenzen oder die Priorisierung von Leistungen diskutieren, so der DGIM-Vorsitzende.

Langzeitfolgen und Therapiemöglichkeiten von COVID-19

DGIM-Vorstandsmitglied Professor Dr. Christoph Sarrazin fasste anschließend aktuelle internistische Erkenntnisse zu den Auswirkungen von COVID-19 auf die inneren Organe sowie zu Langzeitfolgen und Therapiemöglichkeiten zusammen. Als „medizinhistorische Premiere“ bezeichnete der Wiesbadener Experte das derzeitige Vorgehen zur Bekämpfung der Pandemie: Anders als bei vorherigen Pandemien habe sich die Menschheit entschieden, die Ausbreitung des Virus zu verzögern und parallel einen Impfstoff zu entwickeln. „Bislang eine unglaubliche Erfolgsgeschichte, wobei uns die Virusmutanten aktuell Sorgen bereiten“, urteilte Sarrazin.

Mediziner als Meinungsbildner

Welche besondere Verantwortung Mediziner in der aktuellen Lage als Meinungsbildner haben, beschrieb DGIM-Generalsekretär Professor Dr. Georg Ertl. „In der Pandemiesituation kommt dem Wort von Medizinern ein besonderes, auch politisches Gewicht zu“, sagte Ertl. Ärzte seien ihren Patienten gegenüber verpflichtet, sich seriös mit unsachlichen Argumentationen auseinanderzusetzen und gegen Falschbehauptungen Stellung zu beziehen, betonte der Würzburger Experte. „Das braucht Zeit, aber diese Zeit müssen wir uns nehmen“, so Ertl.

Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie ist dringend notwendig

Als eine Lehre der Pandemie stellte Professor Dr. Bernd Salzberger, Präsident der Deutschen

Gesellschaft für Infektiologie, die Notwendigkeit vor, den Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie in die ärztlichen Weiterbildungsfächer aufzunehmen. „Spezielles Wissen und Kompetenz in der Prävention, Prophylaxe und Behandlung von Infektionen gilt zunehmend in allen Fächern der klinischen Medizin als notwendig“, so Salzberger. Mit dem eigenen Facharzt solle die Behandlung von Infektionen durch gut aus- und weitergebildete spezialisierte Internisten auf internationalem Standard auch in Deutschland zur Regel werden, so der Regensburger Experte.

Die brandaktuellen Themen der Jahrespressekonferenz stießen auf sehr großes Medieninteresse; 83 Journalisten nahmen virtuell daran teil. Ein Mitschnitt der Pressekonferenz steht auf dem YouTube-Kanal der DGIM zur Verfügung: https://www.youtube.com/watch?v=mmk0G9uBnN0&feature=emb_logo



AG Hausärztliche Internisten

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.



**Jetzt
mitmachen!**

Die AG Hausärztliche Internisten vertritt die Interessen der hausärztlich niedergelassenen Internisten in der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Die AG bietet ihnen eine Plattform für Diskussion und Austausch, auf der gemeinsame Projekte und Ideen entwickelt werden.

Kernaufträge der AG:

- ⦿ **Bessere Positionierung** der hausärztlichen Internisten und ihrer Tätigkeit
- ⦿ Förderung der konstruktiven **Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen**
- ⦿ Stärkere **Berücksichtigung hausärztlicher Themen** in internistischen Fachzeitschriften und in der Fortbildung
- ⦿ **Förderung der Wissenschaft** im hausärztlichen Sektor
- ⦿ **Bessere Vernetzung** der hausärztlichen Internisten untereinander

Aktuelle Aktivitäten der AG:

- ⦿ **Mandate in DGIM Gremien**
- ⦿ **Klimaschutz und Gesundheit**
- ⦿ **Mitarbeit im Ausschuss Primärversorgung** der Gesellschaft für Medizinische Ausbildung
- ⦿ **Mitarbeit in der Zeitschrift „Der Internist“** zu hausärztlichen Themen
- ⦿ **Kongressplanung**
- ⦿ **Mitarbeit an Leitlinien**
- ⦿ **Zusammenarbeit mit anderen Fachgesellschaften**

Die Zukunft im Gesundheitswesen mit Kreativität und innovativen Ideen gestalten

DGIM vergibt den Peter-Müller-Kreativpreis Medizin

Seit 2017 zeichnet die DGIM kreativ und innovativ denkende Personen, Organisationen oder Firmen aus, die mit ihren Ideen das Gesundheitswesen zukunftsweisend bereichern. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der digitalen Medizin. Ab dem Jahr 2021 wird die bislang als Querdenkerpreis bekannte Auszeichnung unter dem Namen „Peter-Müller-Kreativpreis Medizin der DGIM“ vergeben. Dies hat der Vorstand der DGIM Ende Januar beschlossen. Damit reagiert das Gremium auf den Umstand, dass der Begriff „Querdenker“ seit der Coronapandemie primär im Kontext von Wissenschaftsleugnern erscheint.

Als Querdenker bezeichnete man bislang Personen mit besonders eigenständigen und originellen Ideen; gerade in der Wissenschaft war der Begriff positiv besetzt. „In den letzten Monaten hat allerdings die Stuttgarter Bewegung „Querdenken“ den Begriff für sich in Anspruch genommen“, erklärt Professor Dr. med. Georg Ertl, Generalsekretär der DGIM. „Unter dem Dach dieser Gruppierung versammeln sich unter anderem Corona-Leugner, Impfgegner, Esoteriker, Reichsbürger und Rechtsextremisten“, so Ertl. „Bei ihren Veranstaltungen werden regelmäßig wissenschaftliche Erkenntnisse und medizinische Fakten in Frage gestellt“, ergänzt Professor Dr. med. Sebastian Schellong, Vorsitzender der

DGIM und Chefarzt der zweiten Medizinischen Klinik am Städtischen Klinikum Dresden. Daher passe der Begriff ‚Querdenker‘ nicht länger zu einer Auszeichnung für kreative und innovative Ideen in der Medizin, so Schellong weiter.

Namensgeber für den Preis ist Stifter Peter Müller

Daher hat der Vorstand der DGIM beschlossen, die Auszeichnung umzubenennen. Neuer Namensgeber ist Peter Müller, der den Preis gemeinsam mit der von ihm gegründeten custo med GmbH 2017 gestiftet hat. Die Firma aus Ottobrunn hat sich bereit erklärt, die Preissumme auf 10.000 Euro zu erhöhen und die Auszeichnung weitere zehn Jahre zu unterstützen. „Wir freuen uns, dass custo med GmbH ihr Engagement ausbaut und weiterhin zukunftsweisende Ideen in der Medizin fördert“, betont Maximilian Broglie, Geschäftsführer der DGIM. Der Peter-Müller-Kreativpreis Medizin der DGIM wird 2021 im Rahmen des virtuellen Jahreskongresses der Fachgesellschaft vergeben.

Mehr zum Preis, den Bewerbungsmodalitäten und den bisherigen Preisträgern erfahren Sie hier: <https://www.dgim.de/ueber-uns/ehrun-gen-und-preise/peter-mueller-kreativpreis-medicin-der-dgim/>

Der Vorbereitungskurs zur Facharztprüfung startet in der DGIM e.Akademie

Neu: Facharzt-Training Innere Medizin

Die DGIM e.Akademie ist das Herzstück der digitalen Fortbildung der DGIM. Seit 2012 bietet die DGIM ihren Mitgliedern in Kooperation mit Springer Medizin ein einzigartiges digitales Fortbildungsprogramm. Kontinuität und Wandel prägen das beliebte Fortbildungsangebot: Mit Live-Webinaren und nun auch einem Facharzt-Training setzt die DGIM e.Akademie neue Akzente.

Das Facharzt-Training Innere Medizin ist ein Vorbereitungskurs zur Facharztprüfung Innere Medizin und beschreitet mit seinem innovativen Format und ansprechenden Design neue Wege. Herausgegeben von dem Wissenschaftlichen Beirat der DGIM bietet der Vorbereitungskurs die ersten 25 Prüfungsfälle aus allen Schwerpunkten der Inneren Medizin.

Im Laufe der nächsten Monate wird das Online-Training auf rund 150 Prüfungsfälle anwachsen. Mit diesem Gesamtumfang werden die wichtigsten Themen der Schwerpunkte der Inneren Medizin abgedeckt. Herausgeben, Gutachtern und Autoren – alle Experten ihres Fachgebiets – ist es zu verdanken, dass dieses umfassende, innovative Konzept verwirklicht werden kann. Das Facharzt-Training ist für Ärzte in Weiterbildung vor der Facharztprüfung konzipiert, doch es wird sicherlich auch erfahrenen Internisten „Refresher“ und spannenden Lektüre sein.

Praxisbezug und Wissen alleine ohne Praxisbezug wird schnell

langatmig und schneller vergessen. Besteht aber ein Anwendungsbezug und wird eine Relevanz für Wissen hergestellt, so sieht dies anders aus. Und genau dies versucht auch das neue digitale Angebot für junge Internisten und Internistinnen: In dem Facharzt-Training Innere Medizin werden in neuartiger Form klinische Alltagsexpertise und Fachwissen anhand von konkreten Fallbeispielen vereint – das Ganze möglichst umfassend und doch übersichtlich kompakt. Der Anspruch hierbei ist, die Vorbereitung auf die „Expertise-Prüfung“ – die Facharztprüfung in der Inneren Medizin – zu unterstützen. „Anhand von typischen und untypischen Fällen zu Kernthemen der Facharztausbildung möchten wir aktuelle State-of-the-Art-Diagnostik und -Therapie praxisnah für Prüfung und Praxis näherbringen“, bringt Herr Professor Alexander Arlt (Oldenburg), federführender Herausgeber, das Format auf den Punkt.

Das digitale Facharzt-Training wird begleitet durch die Veröffentlichung der Prüfungsfälle in Supplementen der Zeitschrift „Der Internist“.

Ab jetzt können DGIM-Mitglieder das neue Facharzt-Training Innere Medizin mit den ersten 25 Prüfungsfällen über die Homepage der DGIM e.Akademie (www.DGIM-eAkademie.de) erreichen.

Martina Siedler, Springer Medizin Verlag

www.DGIM-eAkademie.de

Das Fortbildungs-Portal der DGIM: Kostenfrei für alle Mitglieder



**Die DGIM
e.Akademie
Webinar-Reihe.**
Live und on Demand.

- Chatfunktion
- Leitlinienorientiert
- CME-zertifiziert
- Fallbasiert

Entdecken Sie die Webinare* und interaktiven Kurse
für Internisten zu aktuellen Leitlinien



*Webinare werden im Nachgang zertifiziert

Die DGIM e.Akademie ist das digitale Fortbildungsprogramm für Internisten der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Zusammenarbeit mit Springer Medizin.

DGIM Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Nachruf auf Wolfgang Gerok

Professor Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Gerok verstarb kurz vor Vollendung seines 95. Lebensjahrs am 16. Januar 2021 in seiner ehemaligen Wirkungsstätte am Universitätsklinikum Freiburg. Es wird uns wahrscheinlich nur ansatzweise gelingen, dieser Persönlichkeit, der Vielfalt seiner Fähigkeiten, Neigungen und Leistungen in einem kurzen Nachruf gerecht zu werden. Die große Zuneigung zu unserem Lehrer und Freund sowie die Ehrfurcht vor der Lebensleistung dieses Menschen, der uns und viele andere prägte, erlaubt und fordert dennoch den Versuch.

Nach dem Medizinstudium in Freiburg und Tübingen begann Geroks medizinisch-naturwissenschaftliche Weiterbildung im Max-Planck-Institut für Biochemie in Tübingen bei Professor Dr. A. Butenandt. Seine 1950 dort abgeschlossene Promotion befasste sich mit den Säuren aus den Duftdrüsen des Seidenspinners und konnte zeigen, dass inaktive Begleitstoffe durch chemische Modifikation in den aktiven Sexuallockstoff überführt werden können. Es folgten zwei Jahre als Assistent am Pathologischen Institut der Universität Tübingen und ein Jahr als Forschungsstipendiat im Laboratorium für Proteinchemie der Medizinischen Univ.-Klinik Zürich.

Von 1954 bis 1963 war er Assistent in den Medizinischen Universitätskliniken Marburg und Tübingen, jeweils unter der Leitung von Professor Dr. H. E. Bock. Nach seiner 1961 erfolgten Habilitation an der Universität Marburg (Thema: Nierenfunktion, Aminosäurenblutspiegel und Aminoacidurie) wechselte Wolfgang Gerok 1963 als Oberarzt an die II. Medizinische Universitätsklinik in Mainz bei Professor Dr. P. Schölmerich. 1968 erfolgte seine Berufung auf die Professur für Innere Medizin an der Universität Freiburg. Bis zu seiner Emeritierung 1994 leitete er

als Direktor die II. Medizinische Univ.-Klinik Freiburg.

Doch Gerok beschränkte seine wissenschaftlichen Arbeiten und deren Vermittlung nicht nur auf die Schwerpunkte Hepatologie und Gastroenterologie. Sein umfassendes Wissen der gesamten Inneren Medizin spiegelt auch sein in vielen Auflagen erschienenes Lehrbuch der Inneren Medizin wider, das er auch nach seiner Emeritierung mit hoher Sachkompetenz und unermüdetem Engagement weiter redigierte.

Der Persönlichkeit Geroks wird nur gerecht, wer seine beharrende Fähigkeit in der Aufdeckung struktureller Defizite im Lehr- und Forschungsbereich sowie daraus resultierend sein Interesse an der zukunftsorientierten Neugestaltung der universitären Medizin besonders hervorhebt. Exemplarisch bis heute ist seine bereits 1979 verfasste DFG-Denkschrift zu nennen: „Zur Lage und Verbesserung der Klinischen Forschung in der Bundesrepublik Deutschland“. Die darin geforderten Rotationsstellen für Assistenten aus der klinischen Tätigkeit in den Forschungsbereich, heute als ‚Gerokstellen‘ im universitären Sprachgebrauch fest verankert, haben es Generationen junger Mediziner ermöglicht, parallel zur ärztlichen Weiterbildung ihren Traum und die Chancen einer wissenschaftlichen Qualifikation und Karriere umzusetzen.

Dieses Bemühen um die Fortentwicklung der Wissenschaft und ihrer Strukturen in Deutschland spiegelt sich auch in Geroks wissenschaftspolitischen Aktivitäten wider, die er neben der Leitung einer großen Klinik über Jahre auf sich nahm:

- Vizepräsident der DFG
- Mitglied des Senats der Max-Planck-Gesellschaft
- Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Fritz Thyssen Stiftung

- Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Boehringer Ingelheim Fonds für Medizinische Forschung
- Vorsitzender des Gründungs- und Planungsausschusses für das Max Delbrück-Centrum für molekulare Medizin in Berlin-Buch
- Theodor-Frerichs-Preisträger der DGIM (1964)
- Vorsitzender der DGIM (1978–1979) und Präsident des Internistenkongresses (1979)
- Mitglied der Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften (1980)
- Mitglied der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz (1985)
- Vorsitzender der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte (1987–1988)
- Jacob-Henle-Medaille der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen (1991)
- Orden Pour Le Mérite für Wissenschaft und Künste (1992)
- Thannhauser-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (1992)
- Verleihung der Ehrendoktorwürde durch die Universität Regensburg (1993)
- Cothenius-Medaille der Leopoldina (1993)
- Ehrenmitglied der DGIM (1994)
- Großes Verdienstkreuz mit Stern der Bundesrepublik Deutschland (1994)
- Mitglied der Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (1994)
- Ernst-Jung-Medaille für Medizin in Gold der Jung-Stiftung (1998)
- Lucie-Bolte-Preis der GASL (1999)
- Gustav-von-Bergmann-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (2001)
- Ludwig-Heilmeyer-Medaille in Gold der DGFIM (2006)

Nach den bisherigen Ausführungen zu Geroks Anspruch an die Aufgaben eines Hochschullehrers verwundert es nicht, dass er auch in der Lehre nicht eine notwendige Pflicht sah, sondern sie mit begeistertem Engagement, didaktisch hoch begabt und so mit größtem Erfolg betrieb. Mancher Hochschullehrer wird mit Hochachtung oder Neid die überfüllten Hörsäle zu Geroks Vorlesungen erlebt haben.

Diese prägende Kraft besaß Gerok gerade auch im Umgang mit Mitarbeitern. Es gelang ihm im persönlichen Gespräch zwar Kompetenz und Autorität zu repräsentieren, gleichzeitig aber die Selbstverantwortung des Gegenübers einzufordern. Dieses Wecken oder die Stimulation eigener Gedanken und Kräfte war sicher eine der großen Fähigkeiten unseres Chefs. Dabei wurde er niemals müde, sich auch in für ihn neue Arbeitsgebiete hineinzuwenden, um zum stimulierenden Gesprächspartner zu werden.

Es wird für manche ein Rätsel bleiben, wie Gerok bei der Vielfalt seiner Engagements und zeitraubenden Verpflichtungen Ruhe und Regenerationspotential fand. Möglicherweise wird es die Liebe zur Musik gewesen sein. Auch hier war er nicht nur passiver Hörer, sondern spielte seine Violine mit großer Leidenschaft – bis in die späten Lebensjahre ühend und glücklich im Gelingen.

Es erübrigt sich die Frage, inwieweit ihm, dem immer bescheiden gebliebenen, öffentliche Aufmerksamkeit zu Teil wurde. Ja, er erhielt sie reichlich und zu seinen Ehren seien sie genannt:

Wir verlieren mit dem Tod unserer verehrten Chef, Herrn Professor Dr. Gerok nicht, denn er prägte seine Schüler so sehr, dass er in ihnen weiterlebt.

Eckart Köttgen und Jürgen Schölmerich
(Januar 2021)

Aktuell, praxisnah und innovativ

13. Intensivmedizin-Update-Seminar

Kompakt, aktuell, unabhängig und neuerdings auch digital – so präsentiert sich das Intensiv Update als moderne Fortbildung! Die Veranstaltung überzeugt durch ihre klare Struktur und ihr effektives Konzept: Exzellente Referierende präsentieren und analysieren in 14 Teilbereichen der Intensivmedizin die wichtigsten Studien des letzten Jahres und bewerten deren Ergebnisse im Hinblick auf Ihre tägliche Arbeit in der Klinik. Für noch mehr Flexibilität wird auch in diesem

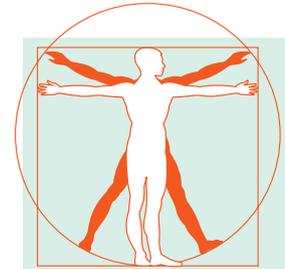
Jahr das Intensiv Update wieder zusätzlich als zertifizierter Livestream angeboten.

Diskussionsrunden während der Vorträge sowie die Speakers' Corners bieten vielfältige Möglichkeiten zum Wissensaustausch mit den Experten, Expertinnen und Auditorium. Für die Livestream-Teilnehmenden sorgt eine Livechat-Funktion dafür, dass ebenfalls keine Frage offen bleibt!

Zur Vertiefung der Seminarinhalte und als praktisches Nachschlagewerk erhalten alle Teilnehmenden das Handbuch/eBook UPDATE INTENSIV-MEDIZIN 2021 mit den Manuskripten aller Referierenden. Im Nachgang stehen außerdem die Vorträge als eCharts zum Download und auf der Videoplattform »streamedup!« als Videomitschnitte für die Teilnehmenden kostenfrei zur Verfügung.

Ob vor Ort in Köln oder vor dem Rechner zuhause oder in der Klinik – das Intensiv Update garantiert Ihnen auch am 24./25. September 2021 wieder alles zu bieten, was Sie ein Jahr in der Intensivmedizin „up to date“ hält!

Schirmherren des Intensiv Updates sind die DGIM, die DGI-IN, die DIVI und die ÖGIAIN.



13. Intensivmedizin-Update-Seminar

24. und 25. September 2021, Köln
24. und 25. September 2021, Livestream

Wissenschaftliche Leitung

Tobias Welte, Hannover
Stefan Kluge, Hamburg
Uwe Janssens, Eschweiler
Frank Tacke, Berlin

Alle Veranstaltungen parallel als Livestream



UPDATE-Vorschau

Hämostase Update
23.–24.04.2021, Mainz
haemostase-update.com

Praxis Update
23.–24.04.2021, Berlin
11.–12.06.2021, Köln
11.–12.06.2021, Hamburg
18.–19.06.2021, Mainz
18.–19.06.2021, München
praxis-update.com

Infektio Update
08.–09.05.2021, Mainz
infektio-update.com

Nephro Update
08.–09.05.2021, Berlin
nephro-update.com

Hepato Update
11.–12.06.2021, Mainz
hepato-update.com

 **SCHIRMHERRSCHAFT**
Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin

Überzeugt vom Update-Konzept übernimmt die DGIM seit 2007 die Schirmherrschaft für alle Update-Seminare der Inneren Medizin.

Programm
ARDS – Extrakorporaler Lungenersatz, Airway-Management Stefan Kluge
Chronisches respiratorisches Versagen, Weaning Wolfram Windisch
Antimikrobielle Therapie Jessica Rademacher
Akute und chronische Rechtsherzbelastung N. N.
Elektrolytstörung und Niere Jan T. Kielstein
Neurointensiv Frank Erbguth
Rhythmusstörungen Lars Eckardt
Akutes Koronarsyndrom/Akute Herzinsuffizienz Christian Jung
Gerinnung Bernd Pötzsch
Hot Topic: Ethik Uwe Janssens
Gastroenterologische Intensivmedizin Frank Tacke
Analgosedierung, Delirmanagement Ulf Günther
Sepsis Matthias Kochanek
Hot Topic: COVID-19 Tobias Welte

Ermäßigte Teilnahmegebühr für DGIM-Mitglieder!
Anmeldung und weitere Informationen unter intensiv-update.com

Veranstaltungen unter der Schirmherrschaft der DGIM

GI-Oncology 2021 – 17. Interdisziplinäres Update	
Ort der Veranstaltung	Wiesbaden  SCHIRMHERRSCHAFT Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Ermäßigung für DGIM-Mitglieder
Termin	12.06.2021
Veranstalter	MCI Deutschland GmbH
Wissenschaftliche Organisation	Prof. Dr. med. U. Graeven
Hauptthemen	Interdisziplinäres Update
Info und Anmeldung	MCI Deutschland GmbH Telefon: +49 89 549096-81 www.gi-oncology.de
Dialyse Care – Deutscher Dialysetag 2021	
Ort der Veranstaltung	Digital  SCHIRMHERRSCHAFT Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Ermäßigung für DGIM-Mitglieder
Termin	10.09.–11.09.2021
Veranstalter	RRC-Congress GmbH Dipl.-Kfm. Rolf G. Rossbach Markgrafenstraße 56, D-10117 Berlin E-Mail: info@rrc-congress.de www.rrc-congress.de
Wissenschaftliche Organisation	Prof. Dr.med. Hermann Haller
Hauptthemen	Dialyse
Info und Anmeldung	RRC-Congress GmbH Dipl.-Kfm. Rolf G. Rossbach Markgrafenstraße 56, D-10117 Berlin E-Mail: info@rrc-congress.de Telefon: +49 (30) 20453641
2. Prevention Update	
Ort der Veranstaltung	Kiedrich  SCHIRMHERRSCHAFT Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Ermäßigung für DGIM-Mitglieder
Termin	17.09.–18.09.2021
Veranstalter	Deutsche Akademie für Präventivmedizin, Rüdesheim www.akaprev.de
Wissenschaftliche Organisation	Dr. med. Johannes Scholl
Hauptthemen	Prävention – Innere Medizin
Info und Anmeldung	akaprev.de

58. Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin (SWGIM)	
Ort der Veranstaltung	Heidelberg  SCHIRMHERRSCHAFT Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Ermäßigung für DGIM-Mitglieder
Termin	08.10.–09.10.2021
Veranstalter	Südwestdeutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (SWGIM)
Wissenschaftliche Organisation	Prof. Dr. med. Martin Zeier Univ.-Prof. Dr. med. Dirk Jäger
Hauptthemen	Innere Medizin
Info und Anmeldung	www.swgim.de/kongress swgim2020@aey-congresse.de
195. Tagung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Innere Medizin (RWGIM)	
Ort der Veranstaltung	Solingen  SCHIRMHERRSCHAFT Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Ermäßigung für DGIM-Mitglieder
Termin	19.11.–20.11.2021
Veranstalter	Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Wissenschaftliche Organisation	Prof. Dr. med. Hans Martin Hoffmeister
Hauptthemen	Innere Medizin – Hohe Spezialisierung bei ganzheitlichem Ansatz
Info und Anmeldung	www.rwgim.de

Weitere Termine finden Sie unter <https://www.dgim.de/fortbildung/veranstaltungskalender/>

Bad Nauheim
19.04.–24.04.2021

© pure-life-pictures

Veranstaltungsort

Fortbildungszentrum der Landesärztekammer Hessen
Carl-Oelemann-Weg 5
61231 Bad Nauheim

Gebühr

Nichtmitglieder: 630,00 Euro
DGIM-Mitglieder: 567,00 Euro
Buchung einzelner Tage möglich

Dresden
06.09.–10.09.2021

© Timo Christ/Fotolia

Veranstaltungsort

Akademie für med. Fort- und Weiterbildung der LÄK Schleswig-Holstein
Esmarchstr. 4
23795 Bad Segeberg

Gebühr

Nichtmitglieder: 610,00 Euro
DGIM-Mitglieder: 560,00 Euro

Bad Segeberg
06.09.–11.09.2021

© Thomas Reimer/Fotolia

Veranstaltungsort

Akademie für med. Fort- und Weiterbildung der LÄK Schleswig-Holstein
Esmarchstr. 4
23795 Bad Segeberg

Gebühr

Nichtmitglieder: 610,00 Euro
DGIM-Mitglieder: 560,00 Euro

**Veranstalter**

Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung der LÄK Hessen

Leitung

Prof. Dr. med. W. Fassbinder, Fulda

Anmeldung/Organisation

Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung der LÄK Hessen
Adiela Candelo-Römer
Carl-Oelemann-Weg 5
61231 Bad Nauheim
Telefon: 06032 782-227
Telefax: 069 97672-67227
adiela.candelo-roemer@laekh.de
www.akademie-laekh.de

**Veranstalter**

Akademie für med. Fort- und Weiterbildung S-H, Bad Segeberg

Leitung

Prof. Dr. med. Heiner Mönig, Lübeck

Anmeldung/Organisation

Akademie für med. Fort- und Weiterbildung der LÄK Schleswig-Holstein
Sylvia Kühne
Esmarchstr. 4
23795 Bad Segeberg
Telefon: 04551/803 761
Telefax: 04551/803 751
sylvia.kuehne@aeksh.de

**Veranstalter**

Akademie für med. Fort- und Weiterbildung S-H, Bad Segeberg

Leitung

Prof. Dr. med. Heiner Mönig, Lübeck

Anmeldung/Organisation

Akademie für med. Fort- und Weiterbildung der LÄK Schleswig-Holstein
Sylvia Kühne
Esmarchstr. 4
23795 Bad Segeberg
Telefon: 04551/803 761
Telefax: 04551/803 751
sylvia.kuehne@aeksh.de

Halle
20.09.–24.09.2021

© Thomas Ziegler, Stadt Halle (Saale)

Veranstaltungsort

Universitätsklinikum Halle
Funktionsgebäude 6
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle/Saale

Gebühr

Nichtmitglieder: 380,00 Euro
DGIM-Mitglieder: 350,00 Euro

München Rechts der Isar
27.09.–01.10.2021

© euregiocontent

Veranstaltungsort

Klinikum rechts der Isar
Hörsaal A
Ismaninger Straße 22
81675 München

Gebühr

Nichtmitglieder: 440,00 Euro
DGIM-Mitglieder: 400,00 Euro

Berlin
25.10.–30.10.2021

© Sergey Borisov/Fotolia

Veranstaltungsort

Hotel Aquino
Tagungszentrum
Hannoversche Straße 5b
10115 Berlin-Mitte

Gebühr

Nichtmitglieder: 620,00 Euro
DGIM-Mitglieder: 580,00 Euro

**Veranstalter**

Universitätsklinikum Halle
Department für Innere Medizin

Leitung

Prof. Dr. med. M. Binder
Prof. Dr. med. M. Girndt
Prof. Dr. med. P. Michl
Prof. Dr. med. D. Sedding

Anmeldung/Organisation

Universitätsklinikum Halle
Stephanie Fritsche
Department für Innere Medizin
06120 Halle/Saale
Telefon: 0345 557-4978 oder -3238
Telefax: 0345 557-904978
dim@uk-halle.de

**Veranstalter**

Klinikum rechts der Isar, München

Leitung

Prof. Dr. med. R. M. Schmid
Prof. Dr. med. F. Bassermann
Prof. Dr. med. K.-L. Laugwitz

Anmeldung/Organisation

PD Dr. med. Fabian Geisler
Frau Mandy Söhner
Klinikum rechts der Isar der TUM
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin II
Telefon: 089 4140-2252
Telefax: 089 4140-7287
mandy.soehner@mri.tum.de

**Veranstalter**

Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Lübeck
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

Leitung

Prof. Dr. G. Gerken
Prof. Dr. G. Hintze
Prof. Dr. H. Lehnert
Prof. Dr. N. Suttrop

Anmeldung/Organisation

Frau D. Henze
Tel.: +49 170 490 4675
Fax: +49 391 6202 9414
intensivkurs-berlin@arcor.de
www.persberg.de

Änderungen und Irrtümer vorbehalten, es gelten die Angaben des jeweiligen Veranstalters.
Weitere Informationen unter: www.dgim.de/veranstaltungen

Internist 2021 · 62:424–432
 https://doi.org/10.1007/s00108-020-00913-x
 Online publiziert: 7. Dezember 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2020

Redaktion

H. Haller, Hannover (Schriftleitung)
 B. Salzberger, Regensburg
 C.C. Sieber, Nürnberg

J. Pfeifer¹ · H. Sairawan¹ · M. Wegener² · S. Philippou³ · K. Meletiadis¹

¹ Klinik für Gefäßmedizin, Helios St. Anna Klinik Duisburg, Duisburg, Deutschland

² Medizinische Klinik, Helios St. Anna Klinik Duisburg, Duisburg, Deutschland

³ Institut für Pathologie und Zytologie, Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, Bochum, Deutschland

Außergewöhnlich schmerzhaftes Ulcus cruris bei einem 81-jährigen Patienten – eine interdisziplinäre Herausforderung

Anamnese

Die Vorstellung des 81-jährigen Patienten in unserer Gefäßsprechstunde erfolgte aufgrund einer schmerzhaften Wundverschlechterung am linken Unterschenkel bei Zustand nach Anpralltrauma 6 Monate zuvor. Auffällig war die enorme Schmerzhaftigkeit der Wunde.

Bei chronischer Niereninsuffizienz und Nachweis einer arteriellen Verschlusskrankheit am Unterschenkel war

bereits einige Monate zuvor auswärtig eine CO₂-Angiographie mit teils frustanem Versuch einer Rekanalisation der Unterschenkelarterien erfolgt. Postinterventionell zeigte sich das Bild einer proximal rekanalisierten A. tibialis anterior und A. tibialis posterior. Auf Höhe des Sprunggelenks waren beide Gefäße weiterhin verschlossen. Der linke Unterschenkel wies somit eine funktionelle 1-Gefäß-Versorgung über die A. fibularis auf. Trotz leicht verbesserter Durchblutungssituation kam es

im weiteren Verlauf zu einer stetigen Verschlechterung der Wundsituation.

An weiteren Vorerkrankungen wies der Patient noch eine koronare Herzkrankheit, einen Zustand nach Bioaortenklappenersatz und einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Eine B-Symptomatik lag anamnestisch nicht vor. Vorerkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis waren nicht bekannt. Eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung bestand ebenfalls nicht.

Klinischer Untersuchungsbefund

Die körperliche Untersuchung bei Aufnahme zeigte einen 81-jährigen Patienten in chronisch reduziertem Allgemeinzustand bei normalem Ernährungszustand und unauffälligen Vitalparametern.

Es fand sich ein großes, überwiegend schmierig belegtes, sehr schmerzhaftes Ulcus am lateralen Unterschenkel links mit teils lividem Wundrand (Abb. 1).



Abb. 1 ◀ Klinisches Bild bei Erstvorstellung (linker Unterschenkel)

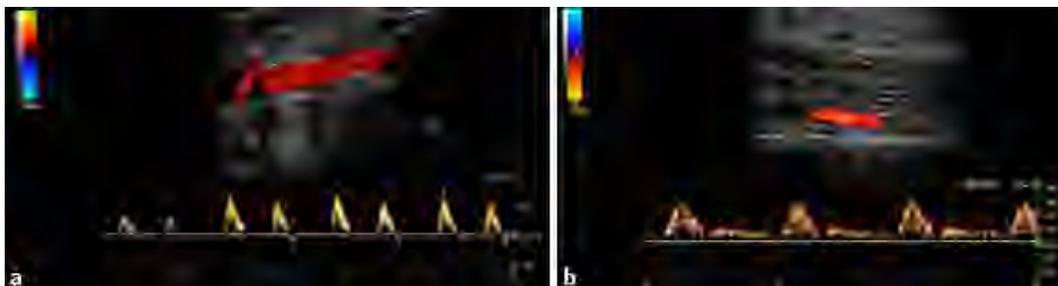


Abb. 2 ◀ Duplexsonographische Bilder der A. poplitea (a) und A. fibularis (b)

52.

GEMEINSAME JAHRESTAGUNG DER DGIIN & ÖGIAIN

KOMMUNIKATION



&



QUALIFIKATION

16. – 18. JUNI 2021

2021.DGIIN.DE



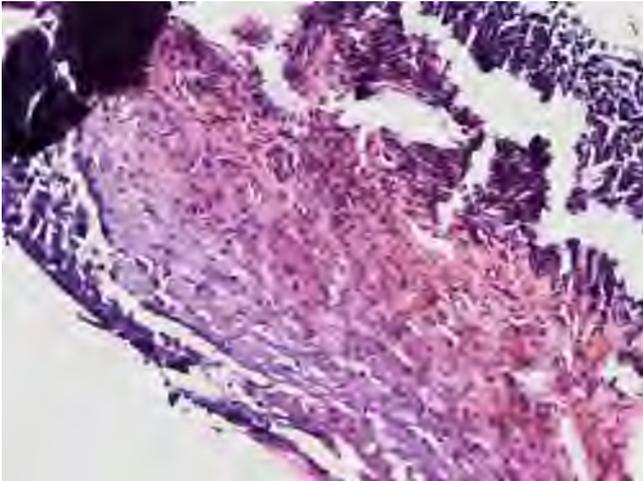


Abb. 3 ◀ Pathohistologisches Bild nach Probeexzision am linken Unterschenkel (Hämatoxylin-Eosin-Färbung)



Abb. 4 ▲ Im proximalen Antrum großkurvaturseitig findet sich eine ca. 15 mm große eingesenkte Läsion. Der Grund zeigt ein überwiegend rötliches Gewebe mit irregulärem Mosaikmuster. Am vorderwandseitigen Rand kann ein ca. 2 mm großer Fibrinraum konstatiert werden. Die Raumforderung zeigt einen mäßigen Randwall mit deutlichem Faltenabbruch

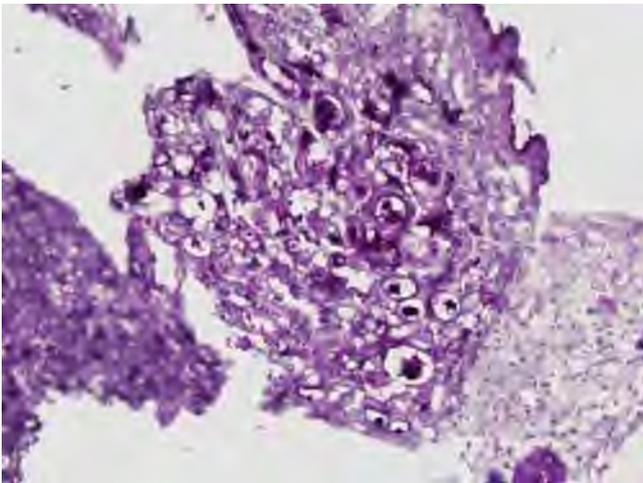


Abb. 5 ▲ Pathohistologisches Bild nach Magenprobeexzision. Nachweis eines Adenokarzinoms mit Siegelringzellkomponente (Hämatoxylin-Eosin-Färbung)



Abb. 6 ▲ Aktuelles klinisches Bild des linken Unterschenkels bei Zustand nach Pyoderma gangraenosum

Am rechten Bein waren keine Wunden konstatierbar. Am linken Bein waren der Leisten- und Poplitealpuls tastbar, Fußpulse waren nicht tastbar.

Laborbefund bei Aufnahme

Relevant verändert waren folgende Werte:

- Hämoglobin 12,8 g/dl (13,5–16,5 g/dl)
- Kreatinin 1,6 mg/dl (0,7–1,2 mg/dl)
- Glomeruläre Filtrationsrate 40 ml/min
- C-reaktives Protein 11 mg/dl (<0,5 mg/dl)

Der *Wundabstrich* ergab eine physiologische Hautflora, unter anderem mit Koagulase-negativen Staphylokokken (vereinzelt).

Duplexsonographie

Am linken Bein konnte eine freie Becken-Bein-Strombahn mit biphasischen Flussprofilen bis einschließlich der A. poplitea konstatiert werden (▣ **Abb. 2a**). Die A. tibialis anterior wies bis zum distalen Drittel ein unauffälliges Flussprofil auf. Auf Höhe des oberen Sprunggelenks konnte ein kollateralisierter Verschluss dargestellt werden. Die A. tibialis posterior zeigte sich verschlossen. Auf Höhe

des Malleolus medialis waren einige Kollateralen ableitbar. Die A. fibularis war als führendes Gefäß mit einem unauffälligen biphasischen Flussprofil auf Höhe des Malleolus lateralis darstellbar (▣ **Abb. 2b**).

Therapie und Biopsie

Es erfolgte ein großflächiges Wunddebridement am linken Unterschenkel mit *multiplen Biopsien*. *Histologisch* zeigten sich bis in die Tiefe der Dermis reichende, granulozytär durchsetzte Nekrosen (▣ **Abb. 3**). Sowohl klinisch als auch pathohistologisch wurde die Diagnose Pyoderma gangraenosum (PG) gestellt.



Zur Ehrung ausgezeichnete Forschung

GALENUS-VON-PERGAMON-PREIS

Für eine herausragende Forschungsleistung in der klinischen oder experimentellen Pharmakologie in Deutschland

DER PREIS

Um Forschungsleistungen in der klinischen oder experimentellen Pharmakologie zu fördern, die für den Fortschritt auf dem Gebiet der Arzneimittel- oder Diagnostika-Forschung wegbereitend sind, vergibt der Springer Medizin Verlag seit 1985 den Galenus-von-Pergamon-Preis in Deutschland. Der Preis besteht aus einer Medaille und einem Barpreis in Höhe von € 10.000. Er kann in Deutschland tätigen Forschern oder Forschergruppen verliehen werden, die ihre Forschungsleistung überwiegend in Deutschland an einer Forschungsinstitution, in einer wissenschaftlichen Einrichtung (z.B. im universitären Sektor), aber außerhalb der pharmazeutischen Industrie erbracht haben. Die Arbeit kann bereits veröffentlicht, prämiert oder zu anderweitigen Prämierungen eingereicht worden sein. Die der Bewerbung zugrunde liegende primäre Veröffentlichung der wissenschaftlichen Arbeit sollte nicht länger als drei Jahre vor dem Einreichungstermin zurückliegen. Der Preis wird von einem unabhängigen Preiskollegium verliehen.

Die Preisverleihung findet am 21. Oktober 2021 in Berlin statt.

www.galenus-von-pergamon.de

ERFORDERLICHE UNTERLAGEN

Ein Manuskript, das 60 Seiten DIN A4 nicht überschreiten sollte. Ebenso können auch Sonderdrucke bereits veröffentlichter Arbeiten eingereicht werden. Die Manuskripte/Sonderdrucke sind einmal im Original in Papierform und einmal in elektronischer Form in deutscher oder englischer Sprache einzureichen.

Zusätzlich eine gesonderte Kurzfassung der Arbeit (max. vier Seiten DIN A4), aus der hervorgeht, inwieweit die Forschungsleistung für den Fortschritt auf dem Gebiet der Arzneimittel- oder Diagnostika-Forschung wegbereitend ist.

Curriculum Vitae

Schrifttum-Verzeichnis

Eine Erklärung, dass die Arbeit vom Bewerber selbst verfasst worden ist.

Legt der Bewerber eine Arbeit vor, die in Zusammenarbeit mit anderen Personen entstanden ist, so sind die Zustimmungserklärungen aller Mitautoren, in schriftlicher Form und vom jeweiligen Mitautor unterschrieben, beizulegen.

Die notwendigen Unterlagen sind bis zum 30. April 2021 einzureichen an:

Springer Medizin Verlag GmbH
Sekretariat Galenus-von-Pergamon-Preis
Frau Sabine Springer
Am Forsthaus Gravenbruch 5
63263 Neu-Isenbruch
(sabine.springer@springer.com)

Ende der Bewerbungsfrist 30. April 2021

ZUERKENNUNG

Über die Zuerkennung des Preises entscheidet ein unabhängiges Kollegium von mindestens 12, höchstens 16 Fachleuten. Die Mitglieder werden vom Springer Medizin Verlag berufen. In einem Vorentscheid werden von der Jury maximal fünf Kandidaten für die Endrunde bestimmt. Die finale Zuerkennung des Preises erfolgt in einer nicht-öffentlichen Sitzung am Tag der Preisverleihung. Vertreter des Stifters nehmen an der Sitzung ohne Stimmrecht teil.

RECHTSWEG

Die Mitglieder des Kollegiums arbeiten ehrenamtlich und unentgeltlich. Der Rechtsweg ist für alle Teilnehmenden um den Galenus-von-Pergamon-Preis ausgeschlossen. Die eingereichten Unterlagen werden nicht zurückgesandt. Der Stifter des Galenus-von-Pergamon-Preises ist jederzeit befugt, diese Satzung zu ändern. Eine solche entfaltet jedoch keine Wirkung auf eine bereits laufende Ausschreibung bis zur Verleihung des Preises.

PREISRICHTER-KOLLEGIUM

Prof. Dr. Erland Erdmann
Köln
Präsident der Jury

Prof. Dr. Marylyn Addo
Hamburg

Prof. Dr. Marianne Dieterich
München

Prof. Dr. Thomas Eschenhagen
Hamburg

Prof. Dr. Tanja N. Fehm
Düsseldorf

Prof. Dr. Dagmar Führer-Sakel
Essen

Prof. Dr. Michael Hallek
Köln

Prof. Dr. Joachim Klosterkötter
Köln

Prof. Dr. Josef Köhrle
Berlin

Prof. Dr. Heyo Kroemer
Berlin

Prof. Dr. Burkhard Schraven
Magdeburg

Prof. Dr. Claus Vogelmeier
Marburg

Prof. Dr. Andreas M. Zeiher
Frankfurt

Prof. Dr. Fred Zepp
Mainz

Klinisch-pathologische Diagnose

– Pyoderma gangraenosum am linken Unterschenkel

Weitere Therapie und Verlauf

Nun wurde eine immunsuppressive Therapie mit Kortisongabe p.o. und lokaler Applikation von Tacrolimussalbe begonnen. Zudem erfolgte eine *Umfelddiagnostik*.

Die orale Kortisontherapie wurde mit Prednison in einer Dosierung von 50 mg 1-0-0 durchgeführt. Alle 3 Tage wurde die Dosis um 5 mg reduziert. Die lokale Behandlung mit Tacrolimussalbe 0,1% erfolgte nach dem Schema 1-0-1. Unter dieser Therapie zeigte sich eine deutliche Besserung des Lokalbefunds und der Schmerzsymptomatik. Zur Umfelddiagnostik führten wir neben einer *Abdomensonographie* eine *Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens* durch. Malignitätsverdächtige Raumforderungen zeigten sich hierbei nicht. Eine ebenfalls durchgeführte *Koloskopie* blieb ohne pathologischen Befund.

Gastroskopisch ergab sich der Verdacht auf ein Magenkarzinom im proximalen Antrum an der großen Kurvatur (■ **Abb. 4**). Die *histologische Untersuchung* bestätigte ein niedrig differenziertes Adenokarzinom mit Siegelringzellkomponente (■ **Abb. 5**). Auch bei erneuter Durchsicht der CT-Bilder fand sich hier diesbezüglich kein suspekter Befund, insbesondere kein Anhalt für eine Lymphknotenaffektion.

Zur weiteren onkologischen und tumorchirurgischen Behandlung wurde der Patient in die Abteilung für Viszeralchirurgie verlegt. Hier erfolgte eine subtotale Magenresektion mit D2-Lymphadenektomie und Roux-Y-Gastrojejunostomie bei einem auch pathohistologisch gesicherten Adenokarzinom des Magenantrums (pT1b, V0, L0, Pn0, pN0 [0/21], R0, G3, cM0).

Diagnose

– Pyoderma gangraenosum auf dem Boden eines Adenokarzinoms des Magenantrums

Internist 2021 · 62:424–432 <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00913-x>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

J. Pfeifer · H. Sairawan · M. Wegener · S. Philippou · K. Meletiadis

Außergewöhnlich schmerzhaftes Ulcus cruris bei einem 81-jährigen Patienten – eine interdisziplinäre Herausforderung

Zusammenfassung

Ein 81-jähriger Patient mit einer vorbekannten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) stellte sich mit einem sehr schmerzhaften Ulcus cruris in unserer Gefäßambulanz vor. Da das Ausmaß der pAVK nicht zum klinischen Bild passte, wurden Biopsien aus dem Ulkusgrund und -rand entnommen. Die Aufarbeitung führte zur histopathologischen und klinischen Diagnose eines Pyoderma gangraenosum (PG). Da das PG häufig auf eine Grunderkrankung zurückzuführen ist, wurde eine ausführliche Umfelddiagnostik durchgeführt. In der Gastroskopie konnte eine malignomverdächtige Raumforderung

im Antrum schließlich histopathologisch als Siegelzellkarzinom des Magens identifiziert werden. Das PG konnte erfolgreich mit Prednison p.o. und lokal applizierter Tacrolimussalbe behandelt werden. Bei lokal begrenztem Tumorgeschehen erfolgte eine Magenresektion mit D2-Lymphadenektomie und Roux-Y-Gastrojejunostomie.

Schlüsselwörter

Neutrophile Dermatose · Pyoderma gangraenosum · Magenkarzinome · Tacrolimus · Prednison

An unusually painful leg ulcer in an 81-year-old patient: an interdisciplinary challenge

Abstract

An 81-year-old male patient with a history of peripheral arterial disease (PAD) was admitted to the authors' outpatient clinic with a painful lower leg ulcer. As the degree of PAD did not correspond to the clinical findings, multiple biopsies were taken from the base and edge of the ulcer. This resulted in the histopathological and clinical diagnosis of pyoderma gangrenosum (PG). Since PG is often associated with numerous underlying diseases, further thorough examinations were performed. A mass in the gastric antrum suspicious for malignancy

was histopathologically identified as gastric cancer (signet ring cell carcinoma). The PG was successfully treated with cortisone p.o. and tacrolimus ointment. Since the cancer was locally limited, the patient underwent surgery involving gastric resection with D2 lymphadenectomy and gastrojejunostomy (Roux-en-Y anastomosis).

Keywords

Neutrophilic dermatosis · Pyoderma gangrenosum · Stomach neoplasms · Tacrolimus · Prednisone

Postoperativer Verlauf

Nach erfolgter Rehabilitationsmaßnahme konnte der Patient in sein häusliches Umfeld entlassen werden. Die Prednisonosis konnte unter regelmäßigen klinischen Kontrollen ausgeschlichen werden. Die Salbentherapie wurde zuletzt ebenfalls beendet. Vier Monate nach Erstdiagnose des paraneoplastisch bedingten PG erreichte uns ein Foto (■ **Abb. 6**). Das Ulkus war fast vollständig abgeheilt.

Diskussion

Das PG ist eine chronisch-progrediente, schmerzhaft, häufig die Grenzen des Hautorgans zur Tiefe überschreitende, polyzyklische, destruirende, sterile neutrophile Entzündung ungeklärter Ätiologie. Die Bezeichnung Pyoderma („eitrige Haut“) ist irreführend, da die Ulzera nicht mikrobieller Genese sind. Der Inzidenzspitzen liegt zwischen 20 und 50 Jahren, Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Gesamtinzidenz des PG liegt bei 0,3 auf 100.000 pro Jahr [1–3].

Klinisch findet sich häufig eine Beteiligung der Unterschenkel mit Betonung der Tibiakante, es kann jedoch auch

MEHR IST MEHR.

Aktion
bis
25. April
2021

Internistische
Schwerpunkt-
zeitschrift

1 Jahr
geschenkt
bei Neubeitritt

Mehr Kraft für unsere politische Arbeit.
Mehr Vorteile für Sie.

Sagen Sie jetzt Ja zum BDI.

**Der BDI arbeitet energisch daran, Ihre Arbeitsbedingungen zu verbessern.
Je mehr Mitglieder wir haben, desto stärker ist unsere politische Durchschlagkraft.**

Werden Sie jetzt Mitglied im BDI – und erhalten Sie neben Rechtsberatung und starken Fortbildungen zuzüglich zu „Der Internist“ kostenfrei eine weitere internistische Schwerpunktzeitschrift von Springer Medizin für ein ganzes Jahr. Die perfekte Unterstützung Ihrer beruflichen Leistungsfähigkeit!

Weiterführende Infost unter:

www.bdi.de/innere-seiten



Tab. 1 Diagnostiktool für Pyoderma gangraenosum. (Modifiziert nach [10])

Major-kriterium	Biopsie mit Nachweis einer neutrophilen Dermatose
Minor-kriterien	Ausschluss einer bakteriellen Entzündung
	Nachweis einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung
	Nachweis einer entzündlichen Darmerkrankung
	Nachweis einer Pustel oder einer lokalen Blasenbildung wenige Tage vor Ausbildung des Ulkus
	Nachweis einer malignen Grunderkrankung
	Ausgeprägte Schmerzhaftigkeit des Ulkus
	Größenregredienz des Ulkus 4 Wochen nach Beginn der immunsuppressiven Therapie

zu Beteiligungen des Brustbereichs, der Hände sowie der Nacken- und Halsregion kommen. Das umgebende Gewebe zeigt eine erythematöse Infiltration mit begleitendem Ödem. Typischerweise finden sich die Ränder unterminiert und rötlich-livide verfärbt [4–6].

Die histologische Diagnose des PG ist meist schwierig. Initial zeigt sich häufig ein eher unspezifisches Bild einer nekrotisierenden Vaskulitis, bei der die Wände kleiner dermaler Gefäße von Fibriniederschlägen und Neutrophilen durchsetzt sind [1, 7, 8].

Die Ätiologie ist bis heute weitgehend ungeklärt. Ein favorisiertes Modell beschreibt die Ablagerung von Proteinkomplexen in dermalen Gefäßen, die eine Leukozytenaktivierung und nachfolgend einen perivaskulären Entzündungsprozess bedingt und unter dem Bild eines PG klinisch manifest wird.

» Bei bis zu 50 % der Patienten mit Pyoderma gangraenosum wurde eine Grunderkrankung festgestellt

Leitsymptom des PG sind die einzelnen oder multiplen druckschmerzhaften Ulzera mit dunkelrot-lividen, unterminierten Ulkusrändern. Bei Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven konnte

in bis zu 50 % der Fälle eine Grunderkrankung entdeckt werden [1, 2, 9].

Beim PG müssen differenzialdiagnostisch folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden [1, 10]:

- Entzündliche Gelenkerkrankungen (in bis zu 37 % der Fälle):
 - Seronegative, monoartikuläre Arthritis der großen Gelenke
 - Symmetrische Polyarthritiden
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (in etwa 15 % der Fälle)
- Dys- und Paraproteinämien:
 - Monoklonale Gammopathien
 - Plasmozytom
- Myeloproliferative Erkrankungen:
 - Myeloische Leukämie
 - Haarzelleukämie
 - Myelofibrose
 - Morbus Hodgkin
- Maligne solide Tumoren (unter anderem aus dem Gastrointestinaltrakt)
- Gefäßerkrankungen:
 - Vaskulitiden
- Seltene Assoziationen:
 - Systemischer Lupus erythematodes
 - Sarkoidose
 - Primär biliäre Zirrhose
 - Human-immunodeficiency-virus-Infektion
 - Chronisch aktive Hepatitis

Um die schwierige Diagnosefindung zu erleichtern, wurden unterschiedliche Diagnostiktools etabliert. Die Histologie spielt hierbei eine entscheidende Rolle (Tab. 1).

» Eine topische Therapie wird meist als mitentscheidend für den Therapieerfolg gesehen

Als Initialtherapie des PG wird häufig die systemische Gabe von Prednisolon in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag diskutiert. Weitere systemische Therapien beinhalten Immunsuppressiva und Immunmodulatoren, wie Ciclosporin, Dapson, Azathioprin und Calcineurininhibitoren. Eine topische Therapie, insbesondere mit Calcineurininhibitoren, wird in der Literatur meist als mitentscheidend für den Therapieerfolg gesehen. Ein großflächiges Pyoderma bedarf häufig eines multimodalen

Vorgehens mit chirurgischem Débridement und Immunsuppression [1, 10].

Fazit für die Praxis

- Beim Ulcus cruris ist die Durchblutungssituation immer in Relation zum klinischen Bild zu sehen.
- Bei unklaren Befunden sollte eine Biopsie auch bei zugrunde liegender peripherer arterieller Verschlusskrankheit in Erwägung gezogen werden.
- Das Pyoderma gangraenosum stellt eine wichtige Differenzialdiagnose beim schmerzhaften, rasch progredienten Ulcus cruris dar.
- Differenzialdiagnostisch müssen bei Vorliegen eines Pyoderma gangraenosum zugrunde liegende Erkrankungen ausgeschlossen werden.
- Die Behandlung besteht zum einen in einer systemischen und lokalen immunmodulierenden bzw. immunsupprimierenden Therapie, zum anderen in der Therapie der zugrunde liegenden Erkrankungen.
- Die Diagnostik und die häufig langfristige Therapie bedürfen einer guten interdisziplinären Zusammenarbeit unterschiedlicher Fachdisziplinen, unter anderem von Internisten, Gefäßchirurgen, Dermatologen und Pathologen.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Pfeifer
 Klinik für Gefäßmedizin,
 Helios St. Anna Klinik
 Duisburg
 Albertus-Magnus-Straße 33,
 47259 Duisburg, Deutschland
 jomonjoy.pfeifer@malteser.org

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Pfeifer, H. Sairawan, M. Wegener, S. Philippou und K. Meletiadis geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von

Gemeinsam virtuell 2021 Viszeralmedizin NRW

Indikationsbereich Bauch:
gemeinsam Konzepte gestalten

187. Jahrestagung der Vereinigung
Niederrheinisch-Westfälischer Chirurgen
und 26. MIC Club West

29. Jahrestagung der Gesellschaft
für Gastroenterologie
in Nordrhein-Westfalen e.V.

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Berthold Gerdes, Minden

Prof. Dr. Carsten Garton, Minden

Unter der Schirmherrschaft der



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.



Gesellschaft für
Gastroenterologie
in Nordrhein-Westfalen e.V.

DBfK  Northwest
Stark für die Pflege

www.viszeralmedizin-nrw.de

ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro C (2003) Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol* 30:97–107
2. Cullen TS (1924) A progressively enlarging ulcer of the abdominal wall involving the skin and fat, following drainage of an abdominal abscess apparently of appendiceal origin. *Surg Gynecol Obstet* 38:579–582
3. Fulbright RK, Wolf JE, Tschen JA (1985) Pyoderma gangrenosum at surgery sites. *J Dermatol Surg Oncol* 11:883–886
4. Powell FC, Schroeter AL, Su WP et al (1985) Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 55:173–186
5. Schuppe HC, Homey B, Assmann T et al (1998) Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Lancet* 351:832
6. Sepp N (2005) Vaskulitis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, al (Hrsg) *Dermatologie und Venerologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 579–803
7. Van den Driesch P (1997) Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 137:1000–1005
8. Wollina U (2002) Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 3:149–158
9. Herberger K, Dissemond J, Hohaus K et al (2016) Treatment of pyoderma gangrenosum: retrospective multicentre analysis of 121 patients. *Br J Dermatol* 175:1070–1072
10. George C, Deroide F, Rustin M (2019) Pyoderma gangrenosum—a guide to diagnosis and management. *Clin Med* 19(3):224–228

Diastolische Herzschwäche: Diagnostik mit Echtzeit-MRT kann Alternative zur Herzkatheter-Untersuchung sein

Bei einer diastolischen Herzschwäche, die auch Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) genannt wird, bleibt die Pumpkraft des Herzens erhalten, aber die linke Herzkammer ist steif und füllt sich nicht ausreichend mit sauerstoffreichem Blut. Die Patienten leiden unter Atemnot, Wassereinlagerungen und sind körperlich zunehmend weniger leistungsfähig. Mit nicht-invasiven Methoden, wie einer Ultraschalluntersuchung, war die HFpEF bisher schwer zu diagnostizieren und wurde oft erst spät erkannt.

In der Studie HFpEF-stress-DZHK17 konnten die Wissenschaftler um Studienleiter Professor Dr. Andreas Schuster, Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), nun zeigen, dass die diastolische Herzschwäche mithilfe einer neuen nicht-invasiven Echtzeit-MRT-Technologie präzise diagnostiziert und somit eine Herzkatheter-Untersuchung zukünftig möglicherweise vermieden werden kann. Professor Dr. Martin Uecker, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der UMG, sowie Dr. Shuo Zhang und Professor Dr. Jens Frahm vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen entwickelten die neue MRT-Technologie. Sie erlaubt es, MRT-Messungen am Herzen unter Belastung durchzuführen. Denn die Patienten können bei der MRT-Untersuchung weiteratmen und müssen nicht, wie bisher, währenddessen den Atem anhalten.

Eingeschränkte Herzfunktion wird unter Belastung deutlich

Bei der am Göttingen Campus entwickelten Methode ist auf der Untersuchungsfläche eine Art Hometrainer installiert. Die Besonderheit liegt in den nicht-magnetischen Bauteilen des MRT Ergometers, die dessen Einsatz im Magnetfeld des Magnetresonanztomographen ermöglichen. Die Patienten fahren liegend Fahrrad, dabei vermisst das MRT-Gerät ihr Herz. Die Bilder können die Ärzte während der Untersuchung auf einem Bildschirm verfolgen und so genau beurteilen, wie gut das Pumporgan des Patienten funktioniert. „Wir sehen im MRT, wie das Herz schlägt, wie es sich füllt und wieder entleert“,

erklärt der Erstautor der Studie, Privatdozent Dr. Sören Backhaus, Klinik für Kardiologie und Pneumologie der UMG. „Mit dem MRT können wir daher direkt die krankmachende Veränderung am Herzen messen und nicht nur die Konsequenzen beurteilen.“ Bei Patienten mit HFpEF ist dabei zu sehen, dass die Leistung des linken Vorhofs des Herzens eingeschränkt ist. Das ist die erste Herzkammer, die das mit Sauerstoff beladene Blut nach der Lunge erreicht. „Diese eingeschränkte Funktion wird aber nur deutlich, wenn die Patienten sich bewegen und damit Herz und Kreislauf belasten“, so Backhaus.

Multizentrische Studien geplant

Bei dem bisherigen Goldstandard der Herzuntersuchung wird ein Katheter über die Lungenarterie in das Herz geschoben und misst die Veränderung des Lungendrucks, während sich die Patienten bewegen. Bei Patienten mit einer diastolischen Herzschwäche staut sich unter Belastung das Blut in die Lunge zurück, sodass der Lungendruck zunimmt. Die Untersuchung mit dem Herzkatheter ist zwar sehr genau, aber teuer, für die Patienten belastend und auch nicht einfach umzusetzen, da sie sich bewegen müssen, während ein Katheter in ihrem Herzen liegt.

Mit der DZHK-Studie haben die Göttinger Wissenschaftler die neue MRT-Untersuchung validiert und bewiesen, dass sie für die Diagnose der HFpEF sehr gut funktioniert und die Katheteruntersuchung so möglicherweise vermieden werden kann. Bevor das Verfahren routinemäßig in der Diagnostik eingesetzt werden kann, sind aber noch größere Studien notwendig. „Bei der Fahrrad-Ergometrie Echtzeit MRT handelt es sich um ein komplett neues diagnostisches Verfahren für Patienten mit diastolischer Herzschwäche. Als Nächstes planen wir eine Studie, an der sich mehrere Zentren beteiligen, um zu überprüfen, ob die Methode für die Patienten vorteilhaft ist“, so Schuster

Quelle: www.dzhk.de

Internist 2021 · 62:433–440
 https://doi.org/10.1007/s00108-020-00916-8
 Angenommen: 18. November 2020
 Online publiziert: 9. Dezember 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2020

Redaktion

H. Haller, Hannover (Schriftleitung)
 B. Salzberger, Regensburg
 C.C. Sieber, Nürnberg

V. J. Keim^{1,2} · G. Zachmann¹ · G. Faller³ · T. Zöpf¹

¹ Medizinische Klinik I, ViDia Christliche Kliniken Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

² Medizinische Klinik II, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

³ Pathologisches Institut, ViDia Christliche Kliniken Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

Seit 3 Wochen bestehende intestinale Beschwerden bei einem 67-jährigen Patienten mit chronischen Arthralgien

Anamnese

Aufgrund anamnestisch seit 3 Wochen neu aufgetretener abdominaler Schmerzen, morgendlicher wässriger Diarrhö ohne Blutbeimengung, zunehmender Kraftlosigkeit und eines Gewichtsverlusts von 3 kg stellte sich im November 2018 ein 67-jähriger männlicher Patient in unserer Abteilung vor.

Als Vorerkrankung bestand eine substituierte Hypothyreose nach subtotaler Thyreoidektomie. Zudem erfolgte seit 2004 eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon und Methotrexat bei Arthralgien, die im Rahmen einer Psoriasisarthritis gewertet worden waren.

Befund

In der *körperlichen und orientierend neurologischen Untersuchung* zeigten sich keine Auffälligkeiten. Der *Auskultationsbefund* des Abdomens und Herzens zeigte sich unauffällig. Pathologische Lymphknoten waren nicht palpabel.

Die *initiale Labordiagnostik* war bis auf eine geringe Leukozytose von 14.500/μl (Referenzbereich 3300–10.700/μl) und eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) auf 1070 mg/l (Referenzbereich <50 mg/l) unauffällig. Die *mikrobiologische Untersuchung der Fäzes* erbrachte keinen Hinweis auf das Vorliegen einer infektiösen Genese der Beschwerden.

In der initial erfolgten *Sonographie des Abdomens* konnte kein wegweisender Befund erhoben werden. Zur weiteren

Abklärung des Beschwerdebilds erfolgte eine *endoskopische Untersuchung*. Während die *Koloskopie* einen unauffälligen Befund ergab, zeigten sich in der *Ösophago-gastroduodenoskopie* makroskopisch verplumpte Zotten des Duodenums mit Aspekt einer Lymphangiektasie bei ansonsten unauffälligem Befund (▣ Abb. 1).

Histologisch fielen in den entnommenen Biopsaten der Duodenalschleimhaut zahlreiche schaumzellige Makrophagen der Lamina propria mit Periodic acid-Schiff (PAS)-positiven globulärtigen Einschlüssen des Zytoplasmas auf (▣ Abb. 2, 3 und 4). Für das Vorliegen säurefester Stäbchen als Anzeichen einer Infektion mit atypischen Mykobakterien, für die PAS-positive Reaktionen beschrieben worden sind [24], ergab sich in der ergänzend erfolgten Ziehl-Neelsen- und Auramin-Rhodamin-Färbung kein Anhalt. Mittels *Polymerase-Kettenreaktion* (PCR) konnte schließlich *Tropheryma whipplei*-DNS nachgewiesen werden.

Zum Ausschluss einer Beteiligung des zentralen Nervensystems führten wir eine *lumbale Liquorpunktion* durch, wobei mittels PCR keine *T. whipplei*-DNS im Liquor nachgewiesen werden konnte.

Diagnose

- Zusammenfassend konnte die Diagnose eines klassischen Morbus Whipple gestellt werden.

- Die seit Jahren vorbekannten Arthralgien werteten wir entgegen der vorbestehenden Verdachtsdiagnose einer Psoriasisarthritis als extraintestinale Symptomatik des Prodromalstadiums des Morbus Whipple.

Therapie und Verlauf

Wir begannen gemäß der Empfehlung der deutschen Leitlinie [15] eine 2-wöchige parenterale antibiotische Therapie mit Ceftriaxon in einer Dosierung von 2 g/Tag. Anschließend erfolgte über die Dauer von einem Jahr eine 2-mal tägliche Therapie mit einem Kombinationspräparat aus Trimethoprim 160 mg und Sulfamethoxazol 800 mg.

Nach 6 und 12 Monaten erfolgten *Kontrollendoskopien* mit erneuten Biopsien



Abb. 1 ▲ Endoskopischer Blick in das Duodenum mit weißlich verplumpten Zotten der Duodenalschleimhaut vor Beginn der antibiotischen Therapie



Abb. 2 ▲ Duodenalbiopsie, Hämatoxylin-Eosin-Färbung mit Nachweis schaumzelliger Makrophagen der Lamina propria vor Beginn der antibiotischen Therapie (Vergr. 10:1)

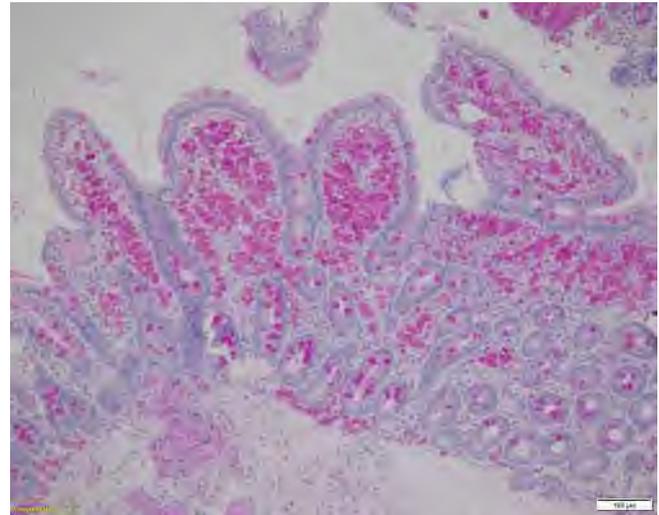


Abb. 3 ▲ Duodenalbiopsie, Periodic acid-Schiff (PAS)-positive globuliartige Einschlüsse der Makrophagen der Lamina propria vor Beginn der antibiotischen Therapie (Vergr. 10:1)

der Duodenalschleimhaut. Unter der etablierten antibiotischen Therapie konnte makroskopisch eine vollständige Remission mit unauffälligem Schleimhautbefund erzielt werden (■ **Abb. 5**). *Histologisch* zeigte sich eine stetige Abnahme der PAS-positiven schaumzelligen Makrophagen (■ **Abb. 6**), zuletzt mit Vorliegen von Makrophagen des Typs 3 nach von Herbay im Sinne einer intestinalen Remission [30], sodass die antibiotische Therapie nach einer Gesamtdauer von 12 Monaten beendet werden konnte.

Im Juni 2019 berichtete der Patient über zunehmende Arthralgien beider Kniegelenke als Komplikation, nachdem die zuvor beibehaltene immunsuppressive Therapie mit Prednisolon und Methotrexat im April des Jahres beendet worden war.

Wenngleich keine erneute PCR-Analyse hinsichtlich des Nachweises von *T. whipplei*-DNS erfolgte, zeigte sich bereits zu diesem Zeitpunkt eine Abnahme der PAS-positiven Makrophagen der Duodenalschleimhaut (Typ 2 nach von Herbay) als Ausdruck einer suffizienten antibiotischen Therapie des Morbus Whipple. Wir werteten die nun exazerbierten Beschwerden differenzialdiagnostisch als Ausdruck eines Immunkonstitutionssyndroms („immune reconstitution inflammatory syndrome“ [IRIS]).

Entsprechend begannen wir mit der erneuten Gabe von Prednisolon in einer Dosierung von 60 mg/Tag, worunter die Arthralgien rasch regredient waren. Nach Reduktion der Dosierung traten die Arthralgien erneut auf, sodass eine dauerhafte immunsuppressive Therapie mit niedrig dosiertem Prednisolon und Methotrexat notwendig wurde.

Der Patient zeigte sich im April 2020 in gutem klinischem Befinden. Die Symptomatik des Morbus Whipple war nach Beendigung der antibiotischen Therapie abgeklungen. Die immunsuppressive Therapie wurde bei im Rahmen eines IRIS gewerteten Arthralgien mit gutem klinischen Ansprechen fortgeführt.

Diskussion

Der Morbus Whipple, eine 1907 von George H. Whipple erstmals als „intestinale Lipodystrophie“ beschriebene Erkrankung [31], ist eine seltene, durch das grampositive Bakterium *Tropheryma whipplei* verursachte Erkrankung. Da die Infektion häufig mit einer Malabsorption einhergeht, leitet sich der Name des Bakteriums aus der Kombination des altgriechischen τροφή/trophe (Nahrung) und έρυμα/eryma (Barriere) sowie dem Namen des Erstbeschreibers der Erkrankung, George H. Whipple, ab [28].

Das typische histologische Bild mit Nachweis schaumzelliger Makrophagen

in der Lamina propria der Duodenalschleimhaut und PAS-Reaktion des Zytoplasmas wurde im Jahr 1949 beschrieben [2]. Der elektronenmikroskopische Hinweis auf eine bakterielle Ätiologie fand sich 1961 [4]. Nach erstmaligem Nachweis der 16S-rRNS des Bakteriums mittels PCR im Jahr 1991 [32] erfolgte 1992 die Identifikation und Benennung des Bakteriums mit *Tropheryma whipplei* [28]. Die erstmalige Kultivierung des Bakteriums in menschlichen Fibroblasten gelang im Jahr 2000 [27], die phänotypische Beschreibung und Umbenennung des Bakteriums in *Tropheryma whipplei* erfolgten im darauf folgenden Jahr [16]. In der Folge konnten eine erste immunhistochemische Färbung [1] sowie diagnostische Methoden mittels PCR [7] etabliert werden.

» T. whipplei ist ein ubiquitär vorkommendes Bakterium

Der Morbus Whipple ist eine seltene Erkrankung, für deren Prävalenz keine belastbaren Zahlen vorliegen [8]. Die Prävalenz einer asymptomatischen Besiedelung mit *T. whipplei* wird in Abhängigkeit vom untersuchten Kollektiv mit 4% (Erwachsene aus Marseille, Frankreich) [9] bis 44% (Kinder im Alter von 2 bis 10 Jahren, Senegal) [10] angegeben, wo-



**JETZT
BEWERBEN**

 Springer Medizin

CharityAward 2021

Mit diesem Preis zeichnet Springer Medizin das herausragende Engagement von Stiftungen, Organisationen und Institutionen aus, die sich in besonderer Weise der Gesundheitsversorgung in Deutschland verpflichtet fühlen. Damit würdigt die Fachverlagsgruppe die vielen Menschen, die Tag für Tag ehrenamtlich für Patienten, ihre Angehörigen sowie für andere bedürftige Gruppen unverzichtbare Dienste leisten.

- Dotiert ist der Preis mit einem Preisgeld von 60.000 Euro und zusätzlichen Medienleistungen, aufgeteilt auf insgesamt 3 Gewinner.
- Bewertungskriterien sind: soziales Engagement, Nachhaltigkeit, Vorbildwirkung und gesellschaftliche Relevanz.
- Eine unabhängige Experten-Jury wählt aus den eingereichten Bewerbungen die Sieger aus.
- Die Sieger werden im Rahmen der Springer Medizin-Gala am Abend des 21. Oktober 2021 in Berlin bekannt gegeben und geehrt.
- Schirmherr ist der Bundesminister für Gesundheit Jens Spahn.

Interessierte können sich bis zum 31. Mai 2021 bewerben.
Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Bitte schicken Sie Ihre Bewerbungsunterlagen (Kurzbeschreibung Ihrer Institution auf zwei Seiten DIN A4, Flyer oder Link zu Ihrer Website) an:

Springer Medizin Verlag GmbH
Frau Sabine Springer
Postfach 21 31
63243 Neu-Isenburg
E-Mail: charity@springer.com
www.springermedizin.de/charity

bei generell eine höhere Prävalenz bei Kindern vorzuliegen scheint [26].

T. whipplei ist in Wasserproben aus Kläranlagen nachgewiesen worden, entsprechend wird für Risikogruppen wie Abwasserkanalarbeiter in westlichen Ländern eine Prävalenz der asymptomatischen Besiedelung mit *T. whipplei* von 12 % berichtet [9]. Zudem wird berichtet, dass auch in einem asymptomatischen Kontrollkollektiv Immunglobulin-G-Antikörper gegen *T. whipplei* nachweisbar waren [27]. Es kann somit von einem ubiquitär vorkommenden Bakterium mit nur geringer individueller Suszeptibilität ausgegangen werden [24], wobei von einem sozioökonomischen Einfluss (Zugang zu hygienischen Sanitäreinrichtungen) auf die Infektionsrate auszugehen ist. Die Erkrankung manifestiert sich überwiegend im mittleren Alter, wobei vornehmlich weiße Männer betroffen sind [8, 18]. Der Infektionsweg ist nicht abschließend geklärt. Als am wahrscheinlichsten gilt eine fäkal-orale [18] oder auch oral-orale Übertragung [17].

Erkrankungsbild

Das klassische Bild eines Morbus Whipple besteht in dem charakteristischen, aber unspezifischen Symptomkomplex von Arthralgien, abdominalen Schmerzen, chronischer Diarrhö, Malabsorption und einem hierdurch bedingten progredienten Gewichtsverlust [8]. Insbesondere Arthralgien sind ein den gastrointestinalen Symptomen häufig vorangehendes Symptom [14], können aber auch als alleinige Manifestation der Erkrankung auftreten [13]. Aufgrund anderer Manifestationen wie beispielsweise Lymphadenopathie, Endokarditis oder neurologischer Beschwerden ist eine eingehende körperliche Untersuchung der Patienten wichtig [6].

Meist zeigt sich ein zweiphasiger Verlauf mit einem durch unspezifische Beschwerden gekennzeichneten und häufig mit Arthralgien einhergehenden Prodromalstadium, dem im Mittel nach 6 Jahren meist die oben genannten gastrointestinalen Beschwerden folgen [8]. Eine aufgrund der Arthralgien und in Verknüpfung der Genese begonnene immunsup-

pressive Therapie kann mit einem deutlich schnelleren Beginn intestinaler Symptome und Progress des Krankheitsbilds assoziiert sein [23].

Darüber hinaus kann eine Vielzahl anderer Symptome begleitend oder auch als isolierte Manifestation auftreten, insbesondere eine Beteiligung des zentralen Nervensystems [5].

Diagnostik

Die Diagnose des Morbus Whipple wird erschwert durch das unspezifische Krankheitsbild sowie den zum Teil langen Zeitverlauf zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Entwicklung eines voll ausgeprägten Krankheitsbilds [8].

Die Diagnose beruht auf der Zusammenschau aus den klinischen Beschwerden, dem Nachweis der bakteriellen DNS mittels PCR und insbesondere dem histologischen Bild PAS-positiver Makrophagen der Duodenalschleimhaut (als Ausdruck der erfolgten Phagozytose der Bakterien ohne effektive Zerstörung derselben) [29]. Zur Diagnosestellung sollten möglichst zwei unterschiedliche positive Testergebnisse vorliegen [14].

Die Routinediagnostik zur Diagnose eines Morbus Whipple besteht in einer Ösophagogastroduodenoskopie mit mehreren duodenalen Biopsien, um bei ungleichmäßig verteiltem Befund falsch-negative Befunde zu vermeiden [6]. Typische makroskopische Veränderungen der Duodenalschleimhaut sind eine ödematöse Schleimhaut mit verplumptem Zottenrelief und eine Lymphangiektasie [14].

» Histologisch wegweisend sind v. a. schaumzellige PAS-positive Makrophagen vom Typ 1 nach von Herbay

Histologisch wegweisend sind vor allem schaumzellige PAS-positive Makrophagen vom Typ 1 nach von Herbay [30], die aber auch bei anderen infektiösen Erkrankungen nachweisbar sein können. Eine spezifische und sensitive Möglichkeit der Bestätigung einer Infektion be-

Internist 2021 · 62:433–440
<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00916-8>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

V. J. Keim · G. Zachmann · G. Faller · T. Zöpf

Seit 3 Wochen bestehende intestinale Beschwerden bei einem 67-jährigen Patienten mit chronischen Arthralgien

Zusammenfassung

Der Morbus Whipple ist eine durch das Bakterium *Tropheryma whipplei* verursachte Infektion, deren Diagnosestellung durch eine unspezifische Beschwerdesymptomatik erschwert wird und die häufig lange unerkannt bleibt. Wir berichten über einen Patienten, der sich mit neu aufgetretenen intestinalen Beschwerden in unserer Abteilung vorstellte. Es konnte die Diagnose eines klassischen Morbus Whipple gestellt werden. Unter antibiotischer Therapie wurde eine Remission der Symptomatik erreicht. Komplizierend traten Beschwerden im Sinne eines Immunkonstitutionssyndroms (IRIS) auf, die eine immunsuppressive Behandlung erforderten.

Schlüsselwörter

Morbus Whipple · *Tropheryma whipplei* · Immunkonstitutionssyndrom · Diarrhö · Arthralgie

A 3-week history of intestinal symptoms in a 67-year-old male patient with chronic arthralgia

Abstract

Whipple disease is an infection caused by the bacterium *Tropheryma whipplei*. Due to its unspecific clinical symptoms, it is difficult to diagnose and often remains undetected for a long time. The case of a patient who presented with acute intestinal symptoms to the authors' department is reported. The diagnosis of classic Whipple disease was established. The symptoms subsided under antibiotic therapy. Complications in the form of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) occurred, requiring immunosuppressive treatment.

Keywords

Whipple disease · *Tropheryma whipplei* · Immune reconstitution inflammatory syndrome · Diarrhea · Arthralgia

AUCH ALS LIVESTREAM 

2021

PRAXIS UPDATE

15. Allgemeinmedizin-Update-Seminar

23. und 24. April 2021, Berlin

11. und 12. Juni 2021, Köln/Hamburg

18. und 19. Juni 2021, Mainz/München



- Topaktuelle Studien
- Abdeckung des gesamten Fachbereichs
- Studienüberblick kompakt in zwei Tagen
- Praxisrelevante Studienergebnisse
- Interaktive Diskussionen vor Ort oder per Chat
- CME-Zertifizierung
- Handbuch/eBook mit allen Studienergebnissen
- Vorträge als Livestream und Video-on-Demand

Wissenschaftliche Leitung

Christian Ell, Wiesbaden

Dorothea Frederking, Hamburg

Stefan Gesenhues, Essen

Thorsten Kröhn, Berlin

Daniela Wetzel-Richter, Bad Säckingen

Anmeldung und weitere Informationen unter
praxis-update.com



Eine Veranstaltung von

 medupdate

Kooperationen

 Springer Medizin

 SpringerMedizin.at

 Marburger
Bund
Treuhand

Schirmherrschaft

 SCHIRMHERRSCHAFT
Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin

Sponsoren

 Boehringer
Ingelheim Lilly

 gsk

 MEDICE

 novo nordisk
(nur Livestream)

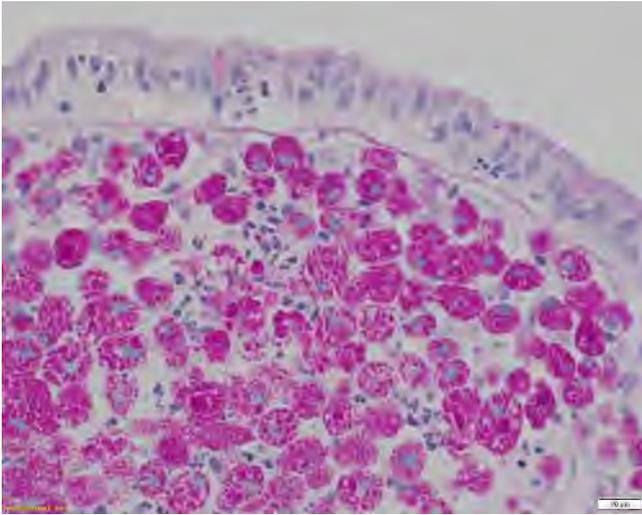


Abb. 4 ◀ Duodenalbiopsie, Periodic acid-Schiff (PAS)-positive globuliartige Einschlüsse der Makrophagen der Lamina propria vor Beginn der antibiotischen Therapie (Vergr. 40:1)

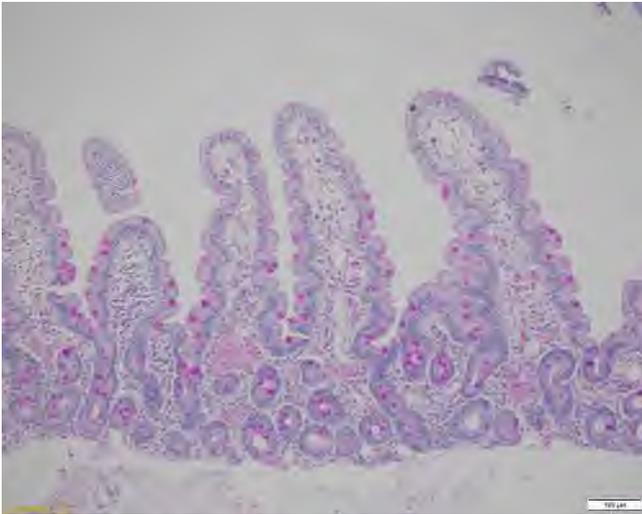


Abb. 6 ◀ Duodenalbiopsie, Periodic acid-Schiff (PAS)-positive globuliartige Einschlüsse der Makrophagen der Lamina propria nach erfolgreicher antibiotischer Therapie (Vergr. 10:1)



Abb. 5 ▲ Endoskopischer Blick in das Duodenum mit Remission der vorbestehenden makroskopischen Veränderungen der Duodenalschleimhaut nach erfolgter antibiotischer Therapie

steht im Nachweis der *T. whipplei*-DNS mittels PCR an Gewebematerial.

Die histologische Beurteilung der Makrophagen in der Lamina propria des Duodenums dient nicht nur der Diagnose des Morbus Whipple, sondern auch der Kontrolle des Therapieansprechens der Erkrankung. Eine Reduktion des Zellinfiltrats, vor allem aber die qualitative Veränderung der PAS-positiven Makrophagen spricht ab Vorliegen von Typ 3 nach von Herbay für eine Ausheilung der Erkrankung [30].

Unabhängig vom Vorliegen einer neuronalen Symptomatik soll bei jedem Patienten mit neu diagnostiziertem Morbus Whipple eine Liquorpunktion erfolgen, um mittels PCR eine Beteiligung des zentralen Nervensystems ausschließen zu können [14].

Therapie

Bevor antibiotische Therapien zur Verfügung standen, war der Morbus Whipple aufgrund der resultierenden Malabsorption eine meist tödlich verlaufende Erkrankung [8]. Entsprechend der deutschen Leitlinie besteht die empfohlene antibiotische Therapie des Morbus Whipple in einer 2-wöchigen parenteralen Induktionstherapie mit Ceftriaxon in einer Dosierung von 2 g/Tag, gefolgt von einer 1-jährigen oralen Gabe von Trimethoprim 160 mg/Sulfamethoxazol 800 mg 2-mal täglich [12, 15].

Neben einer bekanntermaßen fehlenden Wirksamkeit von Trimethoprim [3] kann *T. whipplei* auch gegen Sulfamethoxazol eine Resistenz entwickeln [21], was ein Therapieversagen erklären kann.

Alternative Therapieprotokolle empfehlen antibiotische Kombinationstherapien mit Meropenem und Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Doxycyclin und Hydroxychloroquin [15, 20]. Da Spätrezidive und Spätkomplikationen nach Behandlung eines Morbus Whipple möglich sind, sollte jeder Patient lebenslang nachbeobachtet werden [19].

Immunrekonstitutionssyndrom

Bei etwa 10 % der Patienten mit Morbus Whipple tritt nach Etablierung einer antimikrobiellen Therapie ein IRIS auf [11], worunter ein erneutes Auftreten klinischer Symptome nach initialer Besserung unter suffizienter Therapie des Morbus Whipple zu verstehen ist. Insbesondere eine vorangegangene immunsuppressive Therapie, beispielsweise aufgrund von Arthralgien bei nicht diagnostiziertem Morbus Whipple, ist assoziiert mit einem gehäuftem Auftreten eines IRIS [11, 25]. Eine bestehende immunsuppressive Medikation darf während der antibiotischen Therapie des Morbus Whipple nicht beendet werden [15].

Da eine klare Definition fehlt, ist die Diagnose eines IRIS schwierig und lässt sich letztlich nur klinisch stellen. Das IRIS manifestiert sich meist in Fieber oder einem erneuten Auftreten entzündlicher Prozesse wie einer Arthritis oder Orbitopathie, aber auch in Darmperforationen und letalen Verläufen [11, 22].

Feurle et al. [11] schlagen zur Diagnose eines IRIS bei Morbus Whipple fol-

Wissen – Fortbildung – Updates

Der Gastroenterologe: 6 mal im Jahr – gedruckt und digital

- Weiterbildung für niedergelassene und klinisch tätige Gastroenterologen
- Themenschwerpunkte in jeder Ausgabe: ausführliche Übersichten mit klaren Handlungsempfehlungen
- Mit CME-Beiträgen Wissen auffrischen und Punkte sammeln

Jetzt bestellen



gende Kriterien vor, die alle erfüllt sein sollten:

- Klinisches Ansprechen des Morbus Whipple auf eine antibiotische Therapie innerhalb von 3 Wochen
- Erneutes Auftreten inflammatorischer Symptome für mehr als eine Woche ohne Hinweis auf unter anderem nosokomiale Infektionen oder ein Malignom
- Effektive antibiotische Therapie des Morbus Whipple, gesichert durch einen entsprechenden histologischen Befund sowie eine PCR

Die empfohlene Therapie besteht in einer Medikation mit oralen Glukokortikoiden [11], gegebenenfalls unter Fortführung der antibiotischen Therapie des Morbus Whipple.

Fazit für die Praxis

- Der Morbus Whipple ist eine sehr seltene Erkrankung.
- Die Basisdiagnostik besteht in einer Ösophagogastroduodenoskopie mit mehreren duodenalen Biopsien.
- Bei Diagnose eines Morbus Whipple soll immer eine Liquorpunktion zum Ausschluss einer neuronalen Beteiligung erfolgen.
- Das Vorliegen eines Immundefizienzsyndroms und die Einleitung einer entsprechenden Therapie sollen bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, die nach begonnener Therapie des Morbus Whipple ohne erkennbare Ursache erneut Fieber oder andere entzündliche Symptome entwickeln.
- Jeder Patient mit Morbus Whipple soll lebenslang beobachtet werden, um Spätkomplikationen und Rezidive zu bemerken.

Korrespondenzadresse

Dr. V. J. Keim
Medizinische Klinik II,
Städtisches Klinikum
Karlsruhe
Moltkestraße 90,
76133 Karlsruhe, Deutschland
victor.keim@klinikum-
karlsruhe.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V.J. Keim, G. Zachmann, G. Faller und T. Zöpfl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Baisden BL, Lepidi H, Raoult D et al (2002) Diagnosis of Whipple disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for detection of *Tropheryma whipplei* (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol* 118(5):742–748
2. Black-Schaffer B (1949) The tinctorial demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 72(1):225–227
3. Cannon WR (2003) Whipple's disease, genomics, and drug therapy. *Lancet* 361(9372):1916
4. Chears WC Jr, Ashworth CT (1961) Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease. Demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. *Gastroenterology* 41:129–138
5. Compain C, Sacre K, Puéchal X et al (2013) Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)* 92(6):324–330
6. Dolmans RA, Boel CH, Lacle MM et al (2017) Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whipplei* infections. *Clin Microbiol Rev* 30(2):529–555
7. Fenollar F, Fournier PE, Robert C et al (2004) Use of genome selected repeated sequences increases the sensitivity of PCR detection of *Tropheryma whipplei*. *J Clin Microbiol* 42(1):401–403
8. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D (2007) Whipple's disease. *N Engl J Med* 356(1):55–66
9. Fenollar F, Trani M, Davoust B et al (2008) Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis* 197(6):880–887
10. Fenollar F, Trape JF, Bassene H et al (2009) *Tropheryma whipplei* in fecal samples from children, Senegal. *Emerg Infect Dis* 15(6):922–924
11. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K et al (2010) The immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 153(11):710–717
12. Feurle GE, Moos V, Bläker H et al (2013) Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *J Infect* 66(3):263–270
13. Giunchi D, Marcoli N, Deabate L et al (2018) Isolated knee arthritis as early and only symptom of Whipple's disease. *Case Rep Med* 2018:3417934
14. Günther U, Moos V, Offemüller G et al (2015) Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore)* 94(15):e714
15. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE et al (2015) S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease. *Z Gastroenterol* 53(5):418–459
16. La Scola B, Fenollar F, Fournier PE et al (2001) Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol* 51(Pt4):1471–1479
17. La Scola B, Fenollar F, Perreall C et al (2011) Epidemiologic implications of the first isolation and cultivation of *Tropheryma whipplei* from a saliva sample. *Ann Intern Med* 154(6):443–444
18. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D et al (2010) Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 89(5):337–345
19. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H et al (2011) Evidence of lifetime susceptibility to *Tropheryma whipplei* in patients with Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 66(5):1188–1189
20. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H et al (2014) Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *J Antimicrob Chemother* 69(1):219–227
21. Lagier JC, Aubry C, Delord M et al (2017) From expert protocols to standardized management of infectious diseases. *Clin Infect Dis* 65(1):12–19
22. Le Blay P, Rakotonirainy H, Lagier JC et al (2014) A severe Whipple disease with an immune reconstitution inflammatory syndrome: an additional case of thalidomide efficiency. *Joint Bone Spine* 81(3):260–262
23. Mahnel R, Kalt A, Ring S et al (2005) Immunosuppressive therapy in Whipple's disease patients is associated with the appearance of gastrointestinal manifestations. *Am J Gastroenterol* 100(5):1167–1173
24. Marth T, Feurle GE (2002) Infektion mit *Tropheryma whipplei*: Diagnose, Pathogenese, Therapie. *Dtsch Arztebl* 99(48):3265–3271
25. Moos V, Feurle GE, Schinnerling K et al (2013) Immunopathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. *J Immunol* 190(5):2354–2361
26. Ramharter M, Harrison N, Bühler T et al (2014) Prevalence and risk factor assessment of *Tropheryma whipplei* in a rural community in Gabon: a community-based cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 20(11):1189–1194
27. Raoult D, Birg ML, La Scola B et al (2000) Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 342(9):620–625
28. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP et al (1992) Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 327(5):293–301
29. Schneemann M, Schoedon G (2005) Whipple's DNA is not Whipple's disease. *J Clin Microbiol* 43(10):5414
30. von Herbay A (2001) Morbus Whipple. Histologische Diagnostik nach der Entdeckung von *Tropheryma whippelii*. *Pathologie* 22(1):82–88
31. Whipple GH (1907) A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp* 18:382–391
32. Wilson KH, Blichington R, Frothingham R et al (1991) Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet* 338(8765):474–475

Internist 2021 · 62:441–448
https://doi.org/10.1007/s00108-021-00986-2
Angenommen: 8. Februar 2021
Online publiziert: 9. März 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Lisa Schulz^{1,2} · Marcial Sebode^{1,2} · Christoph Schramm^{1,2,3} · Ansgar W. Lohse^{1,2}

¹ I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Europäisches Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER), Hamburg, Deutschland

³ Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Europäisches Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER)

Patienten mit seltenen Erkrankungen sind im Zugang zu einer adäquaten medizinischen Versorgung deutlich benachteiligt [2, 12]. Mit zunehmendem Bewusstsein für seltene Erkrankungen wurden in den letzten Jahren auf nationaler und europäischer Ebene Anstrengungen zur Verbesserung der Versorgung dieser Patienten unternommen. Hierzu zählt auch die Gründung von insgesamt 24 Europäischen Referenznetzwerken (ERN, Hamburg, Deutschland) im Jahr 2017. Durch diese Netzwerke sollen lokale Ressourcen und Expertisen gebündelt und eine grenzüberschreitende, gleichberechtigte qualitativ hochwertige Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen in Europa ermöglicht werden.

In der Europäischen Union (EU) sind seltene Erkrankungen über eine Prävalenz von nicht mehr als 50 pro 100.000 Einwohner, also nicht mehr als 1:2000 Personen, definiert [10]. Aufgrund der großen Vielfalt seltener Erkrankungen ist die Gesamtzahl der Betroffenen jedoch hoch. Schätzungsweise leiden 30 Mio. EU-Bürger an einer der 6000–8000 bekannten Erkrankungen. Allein in Deutschland geht man von über 4 Mio. Betroffenen aus [11]. Da viele seltene Erkrankungen einen genetischen Hintergrund haben und sich bereits früh manifestieren, machen Kinder und Jugendliche einen Großteil der Betroffenen aus.

Die Seltenheit der Erkrankungen stellt Betroffene und Angehörige, medizinisches Fachpersonal und Forscher, aber auch Politik und Gesellschaft vor verschiedene Herausforderungen. Patienten und Angehörige leiden unter einer langen Latenzzeit bis zur Diagnosestellung und fühlen sich mit ihrer Erkrankung häufig alleingelassen und schlecht informiert. Auf dem Weg zur richtigen Diagnose müssen sie in vielen Fällen mehrere Ärzte aufsuchen und dazu aufgrund der verstreuten Expertise häufig große Entfernungen zurücklegen. Ärzte sind mit einer Vielzahl von niedrigprävalenten Erkrankungen, variablen Symptomen und komplexen Therapien konfrontiert. Unkenntnis, mangelnde persönliche Erfahrung und Unsicherheit im Umgang mit diesen Erkrankungen führen zu Fehldiagnosen und verzögern die Einleitung einer adäquaten Therapie.

» Die Behandlungsabläufe in der meist ambulanten Versorgung sind oft nicht standardisiert

Zudem ist die Anzahl seltener Erkrankungen und ihrer Varianten aufgrund von Fortschritten in Forschung und Diagnostik stetig zunehmend, sodass der Überblick über mögliche Differenzialdiagnosen und individualisierte Therapien auch im Zeitalter spezialisierter medizinischer Datenbanken schwerfällt [13].

Darüber hinaus bestehen Probleme in der Forschung und im Wissensaustausch. Die Durchführung klinischer Studien ist aufgrund geringer Fallzahlen und der aufwendigen Patientenrekrutierung, oft über große Distanzen, erschwert.

Die Therapieoptionen sind häufig limitiert, und das Interesse der Industrie an der Entwicklung neuer Therapien für kleine, wirtschaftlich nicht attraktive Patientenkollektive ist begrenzt. Das geringe Bewusstsein für seltene Erkrankungen in der Öffentlichkeit hatte zur Konsequenz, dass über viele Jahre kein politischer Druck für eine verbesserte Versorgung dieser Patienten bestand. Öffentlich zugängliche Informationen für Patienten und Leitlinienempfehlungen für behandelnde Ärzte stellten lange Zeit eine Rarität dar. Auch wenn hier bereits Fortschritte erzielt wurden, sind Behandlungsabläufe in der vorwiegend ambulanten medizinischen Versorgung weiterhin häufig nicht standardisiert. Beispielsweise konnte für die Autoimmunhepatitis (AIH), eine seltene autoimmune Lebererkrankung, in Großbritannien [3], aber auch in Deutschland [15] gezeigt werden, dass die Therapie in der allgemeinen medizinischen Versorgung bei der Mehrzahl der Patienten bei Weitem nicht den Leitlinien entspricht [4, 14].

Die Notwendigkeit zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit komplexen und seltenen Erkrankungen ist in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus von Öffentlichkeit und Politik gerückt. Zu diesem Zweck wurde im Jahr 2011 von

Tab. 1 Auflistung der 24 bestehenden ERN und ihrer Themenschwerpunkte. (Modifiziert nach [8])

Netzwerk	Themenschwerpunkt
ERN BOND	Knochenerkrankungen
ERN CRANIO	Kraniofaziale Anomalien und Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen
Endo-ERN	Endokrinologische Erkrankungen
ERN EpiCARE	Epilepsien
ERKNet	Nierenerkrankungen
ERN-RND	Neurologische Erkrankungen
ERNICA	Hereditäre und kongenitale Anomalien des Verdauungstrakts
ERN-LUNG	Atemwegserkrankungen
ERN-Skin	Hauterkrankungen
ERN EURACAN	Tumorerkrankungen (solide Tumoren)
ERN EuroBloodNet	Hämatologische Erkrankungen
ERN eUROGEN	Urogenitale Erkrankungen
ERN EURO-NMD	Neuromuskuläre Erkrankungen
ERN-EYE	Augenerkrankungen
ERN GENTURIS	Genetische Tumor-Risiko-Syndrome
ERN GUARD-Heart	Herzkrankungen
ERN ITHACA	Kongenitale Fehlbildungen und seltene Syndrome mit intellektuellen Einschränkungen
MetabERN	Hereditäre Stoffwechselstörungen
ERN PaedCan	Krebserkrankungen im Kindesalter
ERN RARE-LIVER	Lebererkrankungen
ERN ReCONNET	Bindegewebs- und muskuloskeletale Erkrankungen
ERN RITA	Immundefizienz, autoinflammatorische und autoimmune Erkrankungen
ERN TRANSPLANT-CHILD	Transplantation im Kindesalter
VASCERN	Gefäßerkrankungen

der EU der Aufbau Europäischer Referenznetzwerke (ERN) in der EU-Richtlinie über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung (2011/24/EU, Artikel 12) festgelegt [10]. ERN sind Netzwerke von Gesundheitsdienstleistern, die den Zugang zu Diagnostik und Therapie seltener Erkrankungen verbessern und unabhängig vom Wohnort eine hochwertige Patientenversorgung innerhalb aller Mitgliedstaaten sicherstellen sollen. Bei Mitgliedern eines ERN handelt es sich nicht um Einzelpersonen, sondern in der Regel um spezialisierte Krankenhäuser. Weitere Aufgaben der ERN sind die Erforschung seltener Erkrankungen inklusive des Aufbaus von Registern, die Förderung und Ausbildung von Fachpersonal sowie die Verbesserung von Wissensaustausch und Öffentlichkeitsarbeit [6]. Innovationen auf dem Gebiet der Informations- und Kommunikationstechnik und neue eHealth-Systeme sollen ge-

nutzt und weiterentwickelt werden, um die virtuelle Vernetzung zu unterstützen und Patienten sowie Ärzten europaweit Zugang zu Expertenwissen zu ermöglichen.

Die ersten ERN haben im März 2017 ihre Tätigkeit aufgenommen. Aktuell existieren 24 Netzwerke, an denen mehr als 900 spezialisierte Abteilungen aus über 300 Krankenhäusern in 26 europäischen Staaten beteiligt sind [7, 8]. Die Themenschwerpunkte reichen von seltenen Augenerkrankungen bis zu genetischen Tumorsyndromen und umfassen Bereiche der Pädiatrie wie auch der Erwachsenenmedizin (■ Tab. 1). Die administrative Leitung mehrerer Netzwerke liegt derzeit in der Hand deutscher Koordinatoren.

Die Kriterien, die Gesundheitsdienstleister erfüllen müssen, um sich einem ERN anzuschließen, werden von der Europäischen Kommission festgelegt [9]. Für eine Vollmitgliedschaft in einem

ERN müssen Kliniken und Abteilungen eine umfangreiche Expertise und Erfahrung auf dem Fachgebiet des ERN vorweisen. Nach Billigung der Bewerbung durch die nationale Gesundheitsbehörde durchlaufen die Bewerber ein mehrstufiges Begutachtungsverfahren. Abschließend entscheidet das Gremium der Mitgliedstaaten über die Aufnahme in ein bestehendes Netzwerk. Eine Vollmitgliedschaft ermöglicht neben dem vollen Stimmrecht und der Mitarbeit in Steuerungsgremien des ERN auch den Zugang zu Ressourcen des ERN. Mitgliedstaaten, die nicht durch Vollmitglieder in einem ERN repräsentiert werden, können Gesundheitsdienstleister für eine Partnerschaft („affiliated partnership“) als assoziierte nationale Zentren („associated national centres“) oder nationale Koordinierungsstellen („national coordination hub“) vorschlagen. Diese Form der Teilnahme soll allen EU-Mitgliedstaaten die Anbindung an ein ERN ermöglichen. Bestehende ERN-Zentren werden in regelmäßigen Abständen seitens der EU rezertifiziert.

ERN RARE-LIVER

Verzögerungen der Diagnosestellung und die verspätete Einleitung einer adäquaten Therapie können fatale Folgen für Patienten mit seltenen Lebererkrankungen haben. Ein schleichender, oft asymptomatischer Erkrankungsbeginn sowie geringe Normabweichungen in diagnostischen Tests können eine zu späte Diagnosestellung nach sich ziehen. Dies trifft beispielsweise auf viele Patienten mit AIH zu [4]. Die Erkrankung kann sowohl im Kindes- und Jugendalter als auch im Erwachsenenalter auftreten und äußert sich zumeist durch milde, unspezifische Symptome wie Müdigkeit. Kennzeichnend ist ein undulierender Verlauf der Transaminasen. Nicht selten werden die teils nur geringen Transaminasenerhöhungen erst nach Monaten oder Jahren weiterführend abgeklärt und die Diagnose einer AIH dann im Rahmen einer Leberbiopsie gestellt. Unbehandelt oder bei unzureichender immunsuppressiver Therapie kann die Erkrankung zur Entwicklung einer Leberzirrhose mit allen Komplikationen führen [4]. Aufgrund

der verzögerten Diagnose hat gut ein Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose entwickelt und damit ein deutlich geringeres 10-Jahres-Überleben als Patienten ohne Zirrhose bei Erstdiagnose [5].

» Pädiatrische Aspekte und Transitionsmedizin gehören zu den Schwerpunkten von ERN RARE-LIVER

Um Defiziten im Bereich seltener Lebererkrankungen entgegenzuwirken, wurde 2017 das ERN für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER) gegründet. Das Netzwerk wird derzeit von Professor Ansgar W. Lohse (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) als Koordinator geleitet und deckt unter anderem autoimmune, metabolische und strukturelle Lebererkrankungen ab (▣ Abb. 1). Da viele der seltenen Lebererkrankungen bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten, besteht innerhalb des Netzwerks ein enger Austausch zwischen Pädiatern und Erwachsenenmedizinerinnen. PD Dr. Dr. Ekkehard Sturm (Universitätsklinikum Tübingen) leitet die pädiatrischen Aspekte im Netzwerk. Auch die Transitionsmedizin stellt einen Schwerpunkt von ERN RARE-LIVER dar.

Das ERN umfasst mit 28 Vollmitgliedern, 9 assoziierten nationalen Zentren sowie 3 nationalen Koordinierungsstellen aus 21 EU-Mitgliedstaaten und Norwegen bereits eine große Zahl der führenden europäischen Zentren für Lebererkrankungen. Die aktuellen deutschen Mitgliederzentren und die jeweiligen lokalen Ansprechpartner sind in ▣ Tab. 2 aufgeführt. Nach Abschluss des Bewerbungsprozesses für neue Vollmitglieder werden einige neue Mitglieder für die zweite Hälfte des Jahres 2021 erwartet, weitere Bewerbungsrunden sind seitens der EU zurzeit nicht geplant.

Im Folgenden werden einzelne Projekte von ERN RARE-LIVER vorgestellt.

Internist 2021 · 62:441–448 <https://doi.org/10.1007/s00108-021-00986-2>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

L. Schulz · M. Sebode · C. Schramm · A. W. Lohse

Europäisches Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER)

Zusammenfassung

Patienten mit seltenen Erkrankungen sind medizinisch häufig nicht gut betreut, da das nötige Fachwissen fehlt oder den Patienten nicht erreicht. Die Gründung Europäischer Referenznetzwerke (ERN) wurde von der Europäischen Union initiiert, um die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen innerhalb Europas zu verbessern. Das Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER), das aus hepatologischen Zentren sowie Vertretern europäischer Fachgesellschaften und zahlreicher Patientenorganisationen besteht, ist eines der seit 2017 bestehenden 24 Referenznetzwerke. Ziel von ERN RARE-LIVER ist, die qualitativ hochwertige und vom Wohnort unabhängige medizinische Versorgung von Patienten mit seltenen Lebererkrankungen in Europa zu unter-

stützen. Dies soll unter anderem durch Standardisierung von Behandlungsabläufen, Koordinierung von Forschungsprojekten sowie Aus- und Weiterbildung von Patienten, Patientenvertretern und medizinischem Fachpersonal erreicht werden. Über eine internetbasierte elektronische Plattform (Clinical Patient Management System) werden in allen ERN virtuelle Fallkonferenzen angeboten, in denen der primär behandelnde Arzt europäische Experten zur Diagnostik und Therapie seiner Patienten mit seltenen Erkrankungen konsultieren kann.

Schlüsselwörter

Seltene Erkrankungen · Virtuelle Fallkonferenz · Standardisierung der Behandlung · Patientenorganisationen · Klinisches Patientenmanagementsystem

European Reference Network for Rare Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER)

Abstract

Patients with rare diseases often receive insufficient medical care. The European Reference Networks (ERNs) were initiated by the European Union to improve healthcare for patients with rare and complex diseases within Europe. The Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), which consists of hepatological centres, scientific societies and numerous patient organizations, is one of 24 ERNs. The aim of ERN RARE-LIVER is high-quality healthcare for patients suffering from rare liver diseases, regardless of their place of residence. Standardization of treatment, coordination

of research projects as well as training and teaching of patients, patient representatives and healthcare professionals are means to reach this goal. Virtual case discussions are offered via a web-based platform (Clinical Patient Management System), in which experts from the ERNs advise treating physicians on the diagnosis and therapy of rare diseases.

Keywords

Rare diseases · Remote consultation · Standardization of care · Patient organizations · Clinical patient management system

Standardisierung des Behandlungsablaufs

Eine wesentliche Aufgabe des Netzwerks ist die Erstellung neuer bzw. die Aktualisierung bestehender Leitlinien, um klinisches Wissen und evidenzbasierte klinische Praxis an eine breite Öffentlichkeit weiterzugeben. Dies ermöglicht auch Ärzten ohne Erfahrung im Bereich seltener Lebererkrankungen Einblick in wichtige diagnostische Abläufe und Therapie-

standards. Behandlungsabläufe können so nicht nur verbessert, sondern auch standardisiert werden. Um Themengebiete und Erkrankungen zu ermitteln, für die bisher nur wenige Leitlinien oder Informationen zur Verfügung stehen, und um bereits bestehende Ressourcen sinnvoll zu ergänzen, sind die European Association for the Study of the Liver (EASL) und die European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutri-

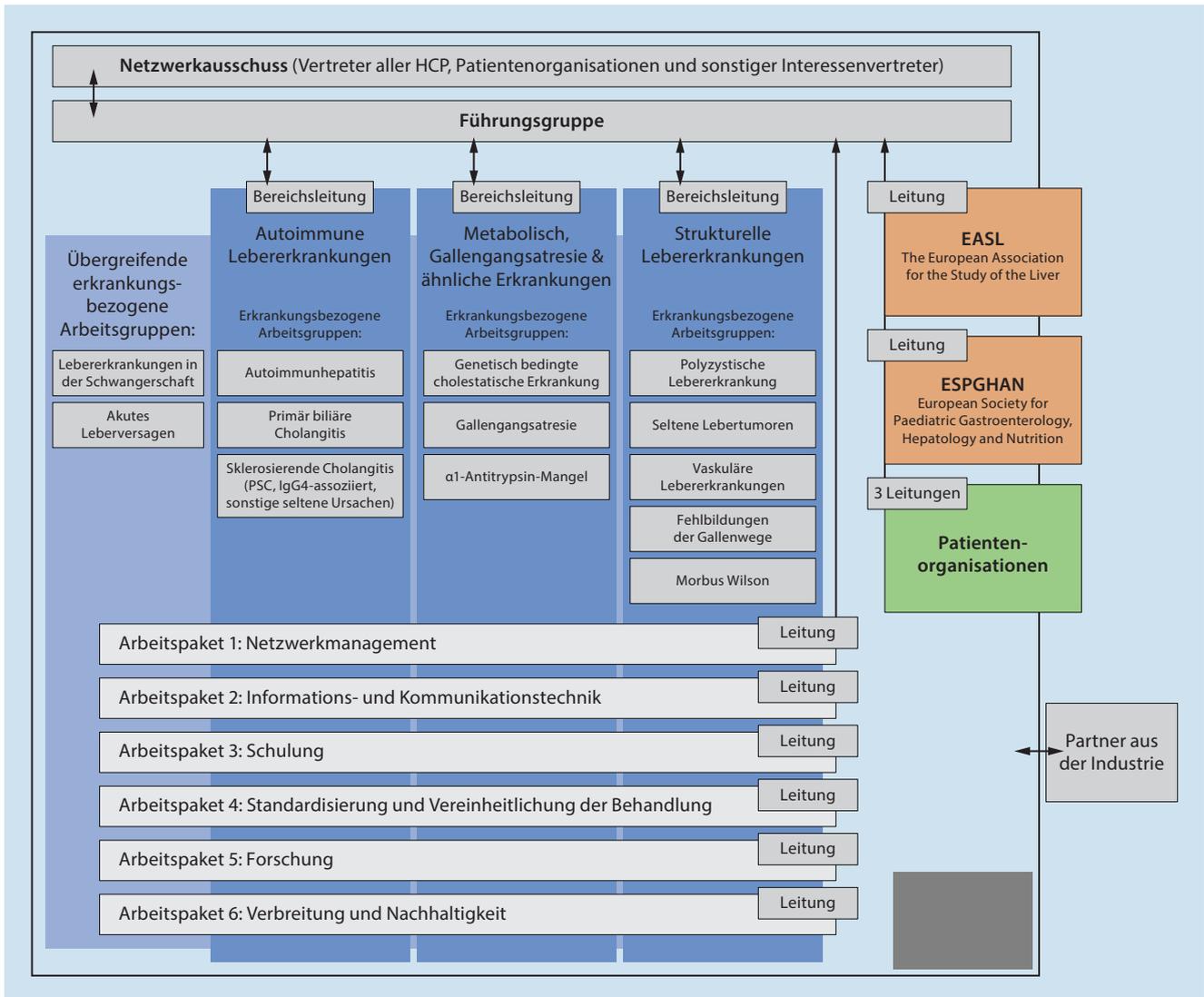


Abb. 1 ▲ Organisationsstruktur von ERN RARE-LIVER. Arbeitsgruppen zu den verschiedenen seltenen Lebererkrankungen bilden das Grundgerüst des Netzwerks. Zentrale Aufgaben wie die Standardisierung von Behandlungsabläufen und Forschung werden innerhalb des ERN übergreifend bearbeitet. Vertreter von Vollmitgliedern des ERN, europäischen Fachgesellschaften, Patientenorganisationen und der einzelnen Arbeitsgruppen sind an den Steuerungsgremien des ERN beteiligt. ERN Europäisches Referenznetzwerk, HCP „health care provider“ (Krankenhaus), IgG4 Immunglobulin G4, PSC „primary sclerosing cholangitis“ (primär sklerosierende Cholangitis)

tion (ESPGHAN) sowie zahlreiche Patientenorganisationen im ERN vertreten.

Virtuelle Fallkonferenzen

Ein weiterer Schwerpunkt von ERN RARE-LIVER ist die Verbesserung von Infrastrukturen und Zuweisungsstrategien für Patienten mit seltenen Lebererkrankungen. Durch das Netzwerk soll die Suche nach naheliegenden Zentren mit hepatologischer Expertise erleichtert und die Anbindung der Patienten an diese Zentren ermöglicht werden. Da

eine direkte Anbindung aufgrund geografischer Gegebenheiten nicht immer möglich ist, können lokale Gesundheitsdienstleister wie niedergelassene Ärzte oder Krankenhäuser durch Nutzung von Telemedizin auch virtuell vom ERN beraten werden. Interdisziplinäre virtuelle Fallkonferenzen sind ein wichtiger Bestandteil aller ERN. Patienten mit seltenen Erkrankungen weisen häufig einen komplexen Krankheitsverlauf auf, für den in Leitlinien oder anderweitiger wissenschaftlicher Literatur nur selten passende Empfehlungen zu finden sind.

Für diese Fälle sind Expertenkonferenzen, in denen Wissen und Erfahrungen gebündelt und spezielle Aspekte diskutiert werden können, eine große Bereicherung.

Die Referenznetzwerke nutzen für die virtuellen Konsultationen die internetbasierte elektronische Plattform Clinical Patient Management System (CPMS; **Abb. 2**). Dieses geschützte System wird von der EU betreut, berücksichtigt alle Datenschutzerfordernisse und ermöglicht behandelnden Ärzten, relevante Patientendaten auf die

Tab. 2 Aktuelle deutsche Mitglieder des Europäischen Referenznetzwerks für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER)

Deutsche Vollmitglieder von ERN RARE-LIVER	Ansprechpartner	Kontakt
Uniklinik RWTH Aachen	Univ.-Prof. Dr. Pavel Strnad	pstrnad@ukaachen.de
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Dr. Marcial Sebode, PhD	ern.rareliver@uke.de
Medizinische Hochschule Hannover	PD Dr. Richard Taubert	ern.rareliver@mh-hannover.de
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg	PD Dr. Marcin Krawczyk	marcin.krawczyk@uks.eu
Universitätsklinikum Tübingen	PD Dr. Dr. Ekkehard Sturm	rareliver-cpms@med.uni-tuebingen.de
„Collaborative partner“ von ERN RARE-LIVER	Ansprechpartnerin	Kontakt
Universitätsklinikum Heidelberg	Prof. Dr. Uta Merle	uta.merle@med.uni-heidelberg.de

Onlineplattform hochzuladen und mit gezielt eingeladenen Experten des ERN zu diskutieren. Bei interdisziplinären Fragestellungen können darüber hinaus auch Experten eines anderen ERN hinzugezogen werden. Neben der Anamnese eines Patienten und Laborwerten können über integrierte Programme auch pseudonymisierte histologische Schnitte, Bilddateien von Magnetresonanztomographien oder genetische Stammbäume mit Experten geteilt werden. Fälle können in Form einer Onlinevideokonferenz, mittels Onlinechat oder, meist einfacher, über schriftliche Empfehlungen diskutiert werden. Gewöhnlich beträgt die Bearbeitungszeit eines Falls nur wenige Tage. Im Jahr 2020 wurden von ERN RARE-LIVER etwa 250 Fälle zu Patienten mit seltenen Lebererkrankungen im CPMS bearbeitet und entsprechende Empfehlungen hinsichtlich Diagnostik oder Therapie ausgesprochen.

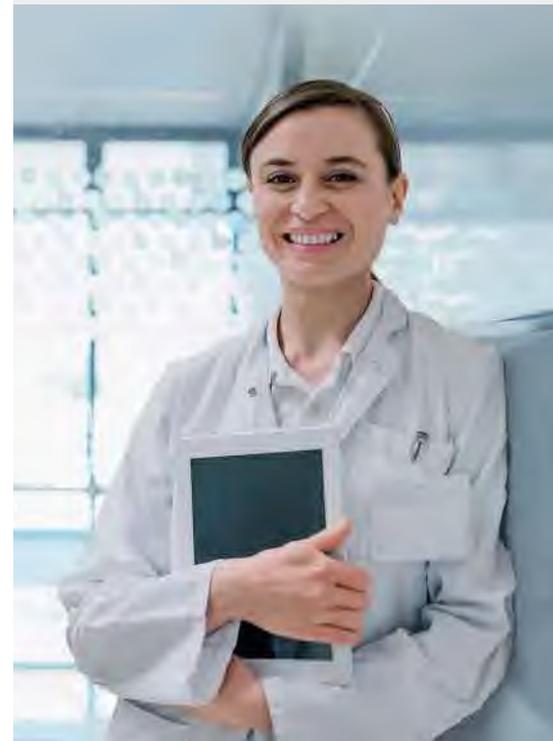
» Bei interdisziplinären Fragestellungen können auch Experten eines anderen ERN hinzugezogen werden

Auch Ärzte ohne Verbindung zu einem ERN können sich telemedizinisch von ERN-Experten beraten lassen. Hierzu wird die Fallvorstellung stellvertretend durch einen Mitarbeiter des ERN geleitet und die Expertenempfehlung

hinsichtlich Diagnostik oder Therapie dem behandelnden Arzt abschließend in Form eines offiziellen Dokuments zur Verfügung gestellt. Interessenten können sich hierfür per E-Mail an ern.rareliver@uke.de oder im Falle eines pädiatrischen Patienten an rareliver-cpms@med.uni-tuebingen.de wenden.

Forschung, Aus- und Weiterbildung

Forschung auf dem Gebiet seltener Erkrankungen ist essenziell für ein besseres Verständnis der Pathogenese und die daraus resultierende Entwicklung neuer diagnostischer Mittel und Therapiemöglichkeiten. ERN RARE-LIVER bietet Ärzten und Forschern ein einmaliges Netzwerk, um Forschungsprojekte und klinische Studien auf europäischer Ebene zu entwickeln und gemeinsam umzusetzen. Die Vernetzung europäischer Zentren ermöglicht dabei den Zugang zu größeren Patientenkollektiven. Um die klinischen Daten dieser Patienten innerhalb von ERN RARE-LIVER systematisch zu erfassen und auszuwerten, wurde das Patientenregister R-LIVER initiiert. In dem Register werden prospektiv alle Patienten erfasst, die sich in den Zentren des Netzwerks neu vorstellen. Dadurch können nicht nur klinische Aspekte wie das Ansprechen auf Zweit- und Drittlinientherapien, sondern auch sogenannte „patient-reported outcomes“ (PRO), wie Informationen zu Symptomen oder Beeinträchtigungen durch die



Das Fachabo für gesichertes Wissen und zertifizierte Fortbildung

-  **CME-Fortbildungen** mit über 600 zertifizierten Kursen
-  Auf alle **Fachzeitschriften** von Springer Medizin online zugreifen
-  Nachschlagen auf Basis geprüfter Standardwerke mit **e.Medpedia**
-  **Facharzt-Trainings** mit fallbasierten Tutorials für ausgewählte Fachbereiche
-  Regelmäßig eine **gedruckte Fachzeitschrift** nach Wahl per Post
-  **Update Newsletter** mit dem Aktuellsten aus Ihrem Fachgebiet

Jetzt kostenlos registrieren und bestellen!

[SpringerMedizin.de/eMed-Abos](https://www.springermedizin.de/eMed-Abos)

Gleich informieren



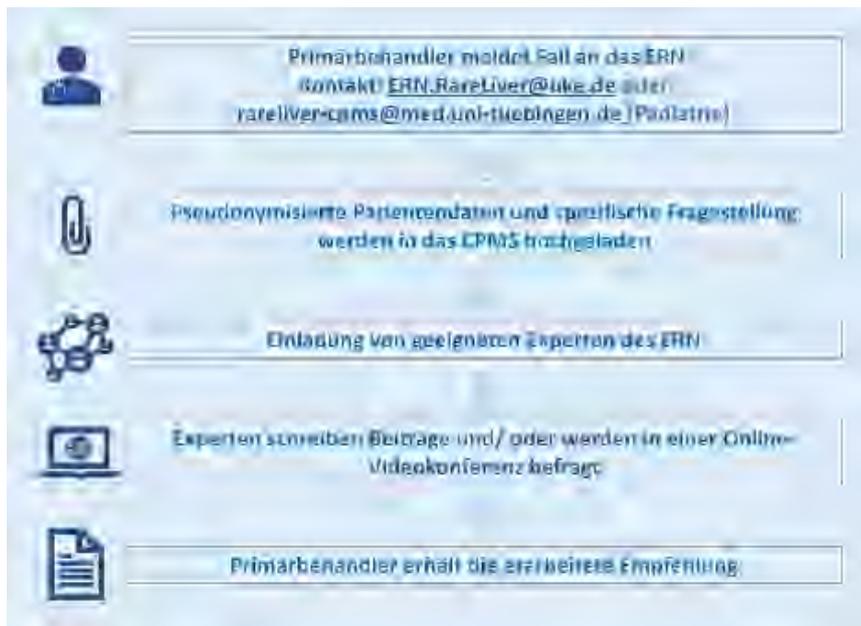


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung des Ablaufs einer virtuellen Falldiskussion im CPMS. CPMS Clinical Patient Management System, ERN Europäisches Referenznetzwerk

Erkrankung aus Sicht der Patienten, erfasst werden. Die durch ERN RARE-LIVER generierten Erkenntnisse werden die Qualität der Therapie über alle Zentren hinweg verbessern und können über die Bereitstellung von Daten zum „natürlichen“ Verlauf von Erkrankungen die Durchführung klinischer Studien erleichtern.

Wissen über seltene Lebererkrankungen soll nicht nur durch Leitlinien zur Verfügung gestellt oder durch Falldiskussionen passiv an die Primärbehandler weitergegeben werden. Ziel ist, durch spezielle Trainingsprogramme, Webinars und Fortbildungsveranstaltungen die Aus- und Weiterbildung von medizinischem Fachpersonal auf dem Gebiet seltener Lebererkrankungen zu unterstützen. Hierzu zählt auch die Ausbildung spezialisierter Pflegekräfte, die Patienten mit seltenen Lebererkrankungen über längere Zeit begleiten und als erste Anlaufstelle bei Fragen und Problemen dienen können. ERN RARE-LIVER versucht, solche Pflegekräfte unter anderem in den Transitionsprozess einzubinden und Modelle zu entwickeln, die Jugendlichen den Übergang zur Erwachsenenmedizin erleichtern können. Neben der Ausbildung von medizinischem Fachpersonal ist auch

die Schulung von Patienten und Patientenvertretern eine zentrale Aufgabe des Netzwerks. Dazu gehört nicht nur das Bereitstellen von leicht verständlichem Informationsmaterial zu den einzelnen Erkrankungen, sondern auch die Veranstaltung von Workshops und Patientenseminaren.

Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen

Eine enge und gleichberechtigte Zusammenarbeit mit Patientenvertretern ist ein zentrales Charakteristikum der ERN, denn nur durch Einbeziehen der Betroffenen kann das Ziel einer patientenzentrierten Versorgung erfolgreich umgesetzt werden. Gemeinsam können spezielle Bedürfnisse der Patienten ermittelt und durch entsprechende Maßnahmen ein Mehrwert für die Patienten generiert werden. Als Anlaufstelle für viele Patienten sind Patientenorganisationen zudem ein wichtiger Partner in der Informationsweitergabe und Schulung von Patienten. Auch die Sichtbarkeit der ERN in der Öffentlichkeit wird durch Patientenorganisationen deutlich verstärkt. In ERN RARE-LIVER sind derzeit über 40 Patientenorganisationen zu verschiedenen Erkrankungen vertre-

ten. Die Patientenvertreter werden aktiv in die Arbeit des Netzwerks einbezogen, beispielsweise in Arbeitsgruppen zu einzelnen Erkrankungen.

Zukunft von ERN RARE-LIVER

Seit seiner Einführung ist das Netzwerk bereits deutlich gewachsen und konnte einzelne Fortschritte in der Versorgung von Patienten mit seltenen Lebererkrankungen erzielen [1]. Über 100 schwierige Patientenfälle wurden innerhalb des CPMS beraten. Ein weiterer Ausbau des Netzwerks findet zurzeit statt, Ziel ist, die Erreichbarkeit für alle EU-Bürger zu gewährleisten. Hierbei sollen zukünftig insbesondere auch europäische Mitgliedsstaaten einbezogen werden, die bisher noch nicht im ERN repräsentiert sind. Das Spektrum der abgedeckten Erkrankungen soll erweitert, die Kooperation mit anderen, thematisch überlappenden ERN gefördert werden. Zudem sollen die Aktivitäten in Aus- und Weiterbildung, Patienteninformation, Beratung, Forschung und Entwicklung neuer Versorgungsstrukturen verstärkt werden.

Fazit für die Praxis

- Patienten mit seltenen Erkrankungen benötigen eine spezialisierte und in vielen Fällen auch interdisziplinäre Betreuung.
- Eine Anbindung von Patienten mit seltenen Erkrankungen an ein Europäisches Referenznetzwerk (ERN) ist sinnvoll.
- ERN RARE-LIVER ist eines der 24 ERN mit verschiedenen thematischen Schwerpunkten. Ziel des Netzwerks ist es, die Versorgung von Patienten mit seltenen Lebererkrankungen in Europa zu verbessern.
- Über eine geschützte Onlineplattform können Experten von ERN RARE-LIVER Ärzte bezüglich der Diagnostik und Therapie von Patienten mit seltenen Lebererkrankungen beraten. Ärzte können sich hierfür per E-Mail an ern.rareliver@uke.de oder rareliver-cpms@med.uni-tuebingen.de (pädiatrische Patienten) wenden.

Korrespondenzadresse

Ansgar W. Lohse

I. Medizinische Klinik und Poliklinik,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Hamburg, Deutschland
alohse@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Schulz, M. Sebode, C. Schramm und A.W. Lohse geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

- Bernts LHP, Jones DEJ, Kaatee MM et al (2019) Position statement on access to care in rare liver diseases: advancements of the European reference network (ERN) RARE-LIVER. *Orphanet J Rare Dis* 14:169
- Bundesministerium für Gesundheit (2009) Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Berichte/110516_Forschungsbericht_Seltene_Krankheiten.pdf. Zugriffen: 30. Jan. 2020
- Dyson JK, Wong LL, Bigirimurame T et al (2018) Inequity of care provision and outcome disparity in autoimmune hepatitis in the United Kingdom. *Aliment Pharmacol Ther* 48:951–960
- European Association for the Study of the Liver (2015) EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 63:971–1004
- Feld JJ, Dinh H, Arenovich T et al (2005) Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 42:53–62
- Héon-Klin V (2017) European Reference networks for rare diseases: what is the conceptual framework? *Orphanet J Rare Dis* 12:137
- https://ec.europa.eu/health/ern_de. Zugriffen: 30. Jan. 2020
- https://ec.europa.eu/health/ern/networks_de. Zugriffen: 30. Jan. 2020
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014D0286&from=DE>. Zugriffen: 30. Jan. 2020
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32011L0024&from=EN>. Zugriffen: 30. Jan. 2020
- <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>. Zugriffen: 30. Jan. 2020
- Jones DEJ, Sturm E, Lohse AW (2018) Access to care in rare liver diseases: new challenges and new opportunities. *J Hepatol* 68:577–585
- Müller T, Jerrentrup A, Schäfer JR (2018) Computerunterstützte Diagnosefindung bei seltenen Erkrankungen. *Internist* 59:391–400
- Strassburg CP, Beckebaum S, Geier A et al (2017) S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 55:1135–1226
- Sebode M, Kloppenburg A, Aigner A et al (2020) Population-based study of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis in Germany: rising prevalences based on ICD codes, yet deficits in medical treatment. Populationsbasierte Analyse von autoimmuner Hepatitis und primär biliärer Cholangitis in Deutschland: ansteigende Prävalenzen basierend auf ICD Codes, aber Defizite bei der medikamentösen Therapie. *Z Gastroenterol* 58:431–438.

Infektio Update Livestream: Innovativ und flexibel

7. und 8. Mai aus Mainz

Umfangreiches Update-Wissen in schwierigen Zeiten: Interessierte Ärzte können sich für das komplette Infektio-Update-Seminar zum innovativen Livestream anmelden. Seien Sie LIVE dabei, bequem von zu Hause oder aus der Klinik! Die Interaktivität wird durch einen Livechat ermöglicht und die Zertifizierung ist beantragt, sodass Sie auch bei virtueller Teilnahme Ihre wichtigen CME-Punkte erhalten.

Das Update-Konzept: Die wichtigsten Neuerungen des vergangenen Jahres aus der Infektiologie werden unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer (Köln), Prof. Dr. Petra Gastmeier (Berlin), Prof. Dr. Winfried V. Kern (Freiburg) und Prof. Dr. Mathias Pletz (Jena) kritisch selektiert, analysiert und zusammengefasst. Die Relevanz für den Klinik- und Praxisalltag der Ärzte steht dabei im Vordergrund und der ausführlichen Diskussion über den Livechat mit den Referenten wird viel Raum gegeben.

In diesem Jahr werden neben den Kerngebieten der Infektiologie die Hot Topics »Tropenmedizin & parasitäre Erkrankungen« und »Tuberkulose« vorgestellt.

Zum Gesamtpaket der Teilnahme gehören neben den umfangreichen Seminarunterlagen als eBook der Download aller Vortragspräsentationen und die Vorträge im Nachgang als Video-on-Demand auf der Videoplattform »streamed-up.com«.

Weitere Informationen zu Programm, Referenten und zur Anmeldung: www.infektio-update.com

Veranstalter:

med update GmbH
Hagenauer Straße 53
65203 Wiesbaden



Gutes tun mit **Gutachten**

Wir sagen Danke!

Springer Medizin
spendet im Jahr 2021

10.000 EUR an

„Ärzte ohne Grenzen“

für Gutachten zu ein-
gereichten Beiträgen.



Internist 2021 · 62:449–457
 https://doi.org/10.1007/s00108-021-00953-x
 Angenommen: 18. Januar 2021
 Online publiziert: 15. Februar 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2021

Redaktion
 M. Wehling, Mannheim

Ulrike Köhl^{1,2,3} · Hinrich Abken⁴

¹ Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI), Leipzig, Deutschland

² Institut für Klinische Immunologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

³ Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

⁴ Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI), Abteilung für Gen-Immuntherapie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

CAR-T-Zellen als Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)

Chimäre Antigenrezeptoren (CAR) sind synthetische Hybride aus Rezeptor- und Signaleinheit, die T-Zellen und andere Immunzellen spezifisch gegen Zielstrukturen aktivieren können. Die Herstellung der CAR-T-Zellen erfordert es, die genetische Information für den CAR ex vivo durch retro- oder lentiviralen Gentransfer oder alternativ durch nichtvirale Verfahren in die T-Zellen einzuschleusen und genügend CAR-T-Zellen für eine therapeutische Applikation zu amplifizieren. Als „substanziiell manipuliert“ gehören CAR-T-Zellen zu den Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) und unterliegen besonderen Regularien in der Herstellung.

In der zellulären Immuntherapie von Krebserkrankungen wird das Ziel verfolgt, zytotoxische T-Zellen des Patienten spezifisch gegen ein definiertes Zielgewebe zu richten, meist gegen Tumoren. Dafür müssen T-Zellen mit einem Erkennungsmolekül ausgestattet werden, das idealerweise selektiv für den Tumor ist und nach Tumorerkennung die T-Zelle zu einer Antitumorimmunantwort aktiviert. Diese Parameter werden in einem CAR vereint, der in der extrazellulären Domäne eine Antikörperdomäne zur Antigenbindung und in der intrazellulären Domäne eine oder mehrere Signalketten zur T-Zell-Aktivierung trägt. Nach Bindung des Ziel-Antigens auf der Zielzelle wird eine immuno-

logische Synapse ausgebildet, die zur Rekrutierung von Signalmolekülen des T-Zell-Rezeptor(TCR)-Komplexes und schließlich zur Aktivierung der T-Zelle führt. Dieses Konzept der CAR-T-Zell-Therapie wurde Ende der 1980er-Jahre von Prof. Zelig Eshhar (Weizmann-Institut für Wissenschaft, Rehovot) unter dem Begriff „T-body“ beschrieben [4], später sprach man vom „immunoreceptor“. Seitdem erfuhren das Konzept mehrere Modifikationen.

» Derzeit werden in fast allen klinischen Studien CARs der zweiten Generation erprobt

Die erste CAR-Generation vermittelt die T-Zell-Aktivierung durch die TCR-CD3ζ-Signaleinheit („Signal 1“; **Abb. 1a**); ein CAR der zweiten Generation vermittelt zusätzlich ein kostimulatorisches Signal („Signal 2“), das für die vollständige und anhaltende T-Zell-Aktivierung benötigt wird (**Abb. 1b**). Häufig handelt es sich um die Signaleinheiten von CD28, 4-1BB (CD137), OX40, ICOS oder CD27, die mit der CD3ζ-Signaleinheit in einem CAR verbunden sind. Die Kombination kostimulatorischer Signalketten führte zur dritten Generation von CAR, die in präklinischen Modellen nur in besonderen Situationen Vorteile gegenüber CAR der zweiten Generation zeigen. Deswegen werden derzeit in fast allen klinischen Studien CAR der zweiten Generation

erprobt; nur wenige Studien verwenden CAR der dritten Generation [5, 7, 22]. In den letzten Jahren wurden CAR der vierten Generation beschrieben, die nach Erkennung des Zielantigens die T-Zelle veranlassen, ein transgenes Protein zu produzieren und freizusetzen. Derartige „T cells redirected for unrestricted cytokine-mediated killing“ (TRUCK) haben das Potenzial, als „pharmazeutische Fabriken“ selektiv im Zielgewebe therapeutisch wirksame Substanzen zu produzieren und dort zu akkumulieren, solange die CAR-T-Zelle sich in diesem Zielgewebe aufhält (**Abb. 1b**; [3]). Durch die Akkumulation freigesetzter Signalmoleküle können sie vielfältige sekundäre Wirkungen entfalten, unter anderem andere Immunzellen in das Tumormikromilieu rekrutieren.

» Der modulare Aufbau von CAR erlaubt vielfältige Modifikationen und Kombinationen

Der modulare Aufbau eines CAR-Prototyps erlaubt vielfältige Modifikationen und Kombinationen, um eine erhöhte Selektivität in der Erkennung der Zielzellen und eine dosierte Aktivierung der T-Zelle nach Antigenerkennung zu erzielen. Trotz zahlreicher Varianten bleiben die CAR-T-Zellen ähnliche Zellprodukte, die grundsätzlich im selben Herstellungsprozess generiert werden [18].

Im Gegensatz zu klassischen Pharmazeutika sind CAR-T-Zellen Medizinpro-

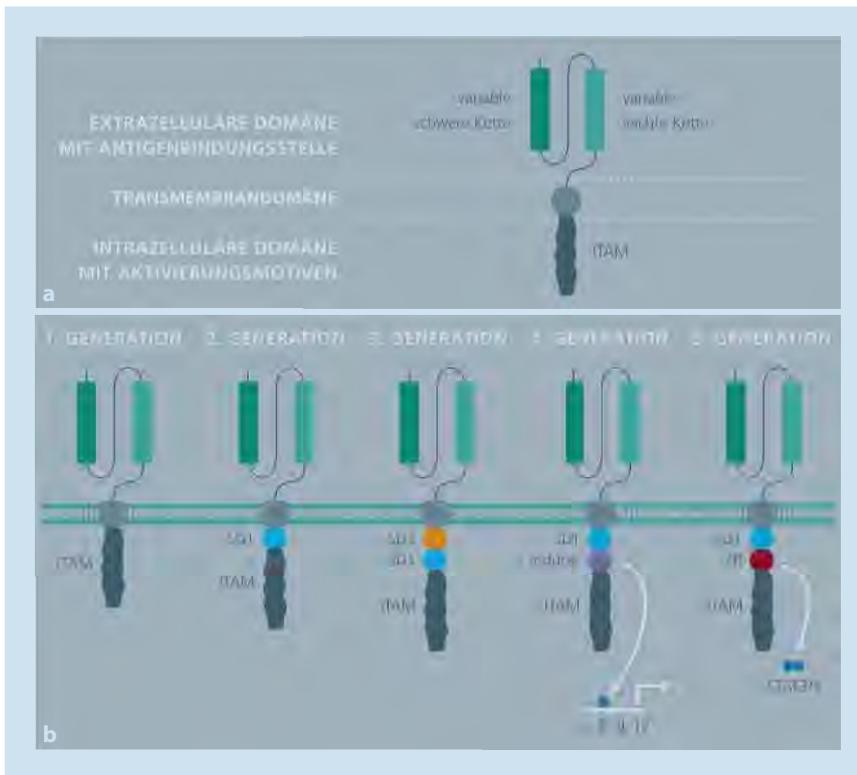


Abb. 1 ▲ Der modulare Aufbau eines CAR. **a** Der Prototyp eines CAR besteht aus der extrazellulären Domäne mit Antigenbindungsstelle (meist einem Einzelkettenantikörper aus der variablen Region der schweren und der leichten Immunglobulinkette), einer Brückendomäne, der Transmembrandomäne zur Verankerung in der Zellmembran und der intrazellulären Signalkette mit einem ITAM zur Aktivierung der T-Zelle. **b** Die Generationen der CAR unterscheiden sich in den intrazellulären Signaleinheiten. Die erste CAR-Generation verfügt ausschließlich über ein primäres Signal, meist aus der CD3ζ-Kette des T-Zell-Rezeptors; die zweite und dritte CAR-Generation haben zusätzlich eine oder zwei kostimulatorische Domänen (SD1, SD2). Die vierte Generation (TRUCK) induziert nach Aktivierung die Expression eines transgenen Proteins, beispielsweise IL-12; die fünfte Generation induziert durch einen ZR die Bindung und Aktivierung von STAT3 und STAT5. CAR „chimeric antigen receptor“ (chimärer Antigenrezeptor), IL-12 Interleukin-12, ITAM „immunoreceptor tyrosine-based activation motif“, STAT3/5 „signal transducer and activator of transcription 3/5“, SD1 kostimulatorische Domäne 1, SD2 kostimulatorische Domäne 2, TRUCK „T cells redirected for unrestricted cytokine-mediated killing“, ZR Zytokinrezeptor

dukte mit der Fähigkeit zur Migration, Amplifikation, Freisetzung immunmodulatorischer Substanzen und Ausführung zelleigener Effektorfunktionen. Dabei ist die therapeutische Wirksamkeit der CAR-T-Zellen durch ihre funktionale Kapazität, ihre Fitness und Differenzierung gegeben, was einerseits durch den CAR, andererseits aber auch durch den Produktionsprozess während der Herstellung der CAR-T-Zellen beeinflusst werden kann. Der Herstellungsprozess besteht wiederum aus vielen Einzelschritten, die entsprechend den Regularien der guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice [GMP]) durchgeführt werden müssen [6, 19].

Für die Therapie zugelassene CAR-T-Zell-Produkte

CAR-T-Zellen mit Spezifität für CD19 wurden in Studien erfolgreich zur Behandlung von B-Zell-Neoplasien eingesetzt, was im August 2018 zur Zulassung der CD19-spezifischen CAR-T-Zell-Produkte Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Kite, A Gilead Company, Santa Monica, Kalifornien, USA) und Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis Basel, Schweiz) führte. Axicabtagen-Ciloleucel ist für die Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms („diffuse large B-cell lymphoma“ [DLBCL]) und des primären mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms zugelassen, Tisagenlecleucel für die Behandlung

der pädiatrischen akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie (B-ALL) sowie für die DLBCL des Erwachsenen [12, 13]. Die Anzahl der Studien mit CAR-T-Zellen gegen verschiedene Krebserkrankungen ist stetig gestiegen und umfasst derzeit über 750 klinische Phase-I/II-Studien (gelistet im Register ClinicalTrials.gov), davon laufen > 300 Studien in den USA und > 400 in China. Der Anteil der europäischen Studien liegt bei nur 10%. Mehr als die Hälfte der Studien adressiert CD19. Dass CAR-T-Zellen nur in wenigen Studien bei soliden Tumoren eingesetzt werden, ist unter anderem der besonderen Biologie der Tumoren geschuldet.

CD19-CAR-T-Zellen erzielen gute bis sehr gute primäre Remissionsraten in fast allen B-Zell-Neoplasien, jedoch ist die Rezidivrate hoch und zwischen den behandelnden Zentren sehr verschieden. Bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender, refraktärer akuter lymphatischer Leukämie werden Remissionsraten von 60 bis 75 % erreicht [23]. Angesichts der unterschiedlichen Studienprotokolle ist die vergleichende Diskussion der klinischen Daten allerdings sehr komplex, da nur geringe Änderungen im CAR-Design, in der Produktion der CAR-T-Zellen sowie in der Vorbehandlung der Patienten („Präkonditionierung“) und die CAR-T-Zell-Dosis erheblichen Einfluss auf den klinischen Erfolg haben, wie unter anderem eine Metaanalyse aufzeigte [29].

Produktion der CAR-T-Zellen für die klinische Applikation

Die Herstellung der CAR-T-Zellen erfolgt in einigen wenigen spezialisierten akademischen Zentren; die Herstellung im größeren Maßstab wird zunehmend von Vertragspartnern durchgeführt.

Für die meisten Studien werden die Patientenzellen durch Leukapherese in der behandelnden Klinik gewonnen. Die Lymphozyten werden anhand ihrer Dichte isoliert und Monozyten depletiert (z.B. Elutra, Terumo, Lakewood, Colorado, USA; Sepax, Biosafe, Eysins, Schweiz). Das Aphereseprodukt wird an die herstellende GMP-Einheit verschickt, meist kryokonserviert, und dort manu-

Jetzt zugreifen!

SONDERHEFT

25-jähriges Jubiläum

In 16 aktuellen Beiträgen liefert das Sonderheft eine Standortbestimmung und zeigt zukünftige Entwicklungen der Krebsmedizin auf, u.a. mit folgenden Themen:

- Molekulare Onkologie in Diagnostik und Klinik
- Neue MIC Verfahren
- Rechtliche und ethische Aspekte des Gene Editing
- Aspekte der Psychoonkologie und der Palliativmedizin



Ja, ich bestelle das Sonderheft „Der Onkologe – 25-jähriges Jubiläum“ zum Preis von 20 € inkl. gesetzlicher MwSt. und Versandkosten. Die Rechnung wird separat per Post verschickt.

Faxantwort: +49 (0) 6221 3454229

Oder einsenden an:
Springer Nature Customer Service
Center GmbH
Leserservice
Tiergartenstraße 15-17
69121 Heidelberg
Leserservice@springer.com

Name, Vorname

Straße, Hausnummer

Land, Plz, Ort

E-Mail

Datum, Unterschrift

Bei der Bestellung des Sonderheftes besteht kein Widerrufsrecht. Ich habe die Allgemeinen Geschäftsbedingungen gelesen und erkläre mich mit ihnen einverstanden. Link zu den Geschäftsbedingungen: <https://www.springermedizin.de/agb/45332>

Hinweise zur Verarbeitung personenbezogener Daten gemäß Art. 13 Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO): Verantwortlicher: Springer Medizin Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, E-Mail: leserservice@springermedizin.de. Gegenstand der Verarbeitung: Name, Adresse, Vertragsdaten. Zwecke der Verarbeitung: Durchführung vorvertraglicher Maßnahmen und Erfüllung eines Vertrages (Rechtsgrundlage: Art. 6 Abs. 1 Buchst. b DSGVO); Wahrung berechtigter Interessen (Rechtsgrundlage: Art. 6 Abs. 1 Buchst. f DSGVO), nämlich Direktwerbung für unsere Angebote. Sie können der Verarbeitung Ihrer Daten für Zwecke der Direktwerbung jederzeit widersprechen. Die Bereitstellung Ihrer Daten ist erforderlich, um Sie beliefern zu können. Wir geben Ihre Daten an Dienstleister weiter, soweit dies zur Erfüllung von Verträgen erforderlich ist. Wir speichern Ihre Daten, solange sie für die genannten Zwecke erforderlich sind. Sie haben folgende Rechte: Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, Recht auf Berichtigung oder Löschung oder auf Einschränkung der Verarbeitung, Widerspruchsrecht gegen die Verarbeitung, Recht auf Datenübertragbarkeit, Beschwerderecht bei einer Aufsichtsbehörde. Weitere Informationen: <https://www.springermedizin.de/datenschutz>

Springer Medizin Verlag GmbH | Tiergartenstraße 17 | 69121 Heidelberg | Teil der Fachverlagsgruppe SpringerNature | Springer Medizin Verlag GmbH | Amtsgericht Berlin-Charlottenburg | HRB 91881 B | Geschäftsführer: Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

U. Köhl · H. Abken

CAR-T-Zellen als Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)**Zusammenfassung**

Hintergrund. Zwei kommerzielle Chimeric-Antigen-Receptor(CAR)-T-Zell-Produkte, Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Kite, A Gilead Company, Santa Monica, CA, USA) und Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis, Basel, Schweiz), sind für die Behandlung von B-Zell-Neoplasien zugelassen, was eine vermehrte Bereitstellung der CAR-T-Zell-Produkte erfordert.

Fragestellung. Die Produktion der patienteneigenen CAR-T-Zellen als Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) stellt erhebliche Anforderungen an Logistik, Regulation und Herstellung.

Methode. Darstellung des CAR-T-Zell-Herstellungsprozesses und des regulatorischen Netzwerks, der derzeitigen Herausforderungen und des künftigen

Entwicklungspotenzials der CAR-T-Zellen für die adoptive Immuntherapie.

Ergebnisse. CAR-T-Zell-Produkte werden individualisiert in aufwendigen, Good-Manufacturing-Practice-konformen Prozessen dezentral oder in spezialisierten Zentren hergestellt. Ausgehend von einem Leukapheresat des Patienten werden die T-Zellen ex vivo genetisch mit einem CAR ausgestattet, amplifiziert und nach umfangreicher Qualitätskontrolle dem Patienten wieder appliziert. Die meisten CAR-T-Zell-Produkte werden manuell oder teilautomatisiert hergestellt; zunehmend kommen vollautomatisierte, überwachte und geschlossene Systeme zum Einsatz, um eine steigende Anzahl an CAR-T-Zell-Produkten zur Verfügung stellen zu können. In dieser Situation werden

Forschungen verstärkt, allogene CAR-T-Zell-Produkte „off-the-shelf“ zu entwickeln oder Nicht-T-Zellen wie natürliche Killerzellen für eine breite Anwendung nutzbar zu machen. **Schlussfolgerung.** Die Bedeutung von CAR-T-Zellen in der adoptiven Immuntherapie steigt kontinuierlich. Als individualisierte Zellprodukte bedarf deren Herstellung leistungsfähiger Prozesse unter harmonisierten Protokollen und Regularien, um die Qualität des ATMP bei steigendem Bedarf sicherstellen und weitere Therapiefelder erschließen zu können.

Schlüsselwörter

Chimäre Antigenrezeptoren · Adoptive Immuntherapie · Axicabtagen-Ciloleucel · Tisagenlecleucel · Gute Herstellungspraxis

CAR T cells as drugs for novel therapies (advanced therapy medicinal products)**Abstract**

Background. Two commercial chimeric antigen receptor (CAR) T cell products, axicabtagene-ciloleucel (Yescarta®) and tisagenlecleucel (Kymriah®), are registered for the treatment of B cell neoplasia, for which an increased supply of CAR T cell products is required.

Problem. The production of patient-specific CAR T cells as advanced therapy medicinal products (ATMPs) poses considerable challenges with respect to logistics, regulation, and manufacturing.

Method. Review of the CAR T cell manufacturing process and the regulatory network, the current challenges, and future development capabilities of CAR T cells for adoptive immunotherapy.

Results. CAR T cells are manufactured under individualized, laborious, good manufacturing practice-conforming processes in decentralized or in specialized centers. Starting from the patient's leukapheresis product, T cells are genetically engineered ex vivo with a CAR, amplified, and after extensive quality control re-applied to the patient. Most CAR T cell products are manufactured in a manual or semi-automated process; fully automated, supervised, and closed systems are increasingly applied to meet the need for a growing number of CAR T cell products. In this setting, research aims at providing allogeneic CAR T cell products or non-T cells such as natural killer cells for broad applications.

Conclusion. The significance of CAR T cells in adoptive immunotherapy is continuously growing. As individualized cell products, manufacturing requires highly efficient processes under the control of harmonized protocols and regulations so as to ensure the quality of the ATMP in view of increasing demand and to develop new fields in therapy.

Keywords

Receptors, chimeric antigen · Immunotherapy, adoptive · Axicabtagene ciloleucel · Tisagenlecleucel · Good manufacturing practice

ell oder auch zunehmend automatisch weiter prozessiert. Die T-Zellen werden unter GMP-Bedingungen in Reinnräumen isoliert, aktiviert, genetisch mit dem CAR modifiziert und expandiert (▣ Abb. 2 und 3). Meist wird das gesamte Leukapheresat für die Produktion eingesetzt; in einigen Studien werden gereinigte CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen oder alternativ CD62L⁺-angereicherte Zellen genutzt, um eine hohe Zahl naiver oder Central-memory-T-Zellen für die Transduktion zu erhalten [1, 15, 21, 24, 26].

Die T-Zellen werden durch TCR/CD28-Stimulation in Gegenwart von Interleukin(IL)-2 aktiviert und mit einem retro- oder lentiviralen Vektor infiziert, der für den CAR codiert. Schließlich werden die modifizierten T-Zellen zu klinisch relevanten Zellzahlen amplifiziert und meist nach der finalen Formulierung kryokonserviert (▣ Abb. 3). Begleitend erfolgen umfangreiche Prozesse der Qualitätskontrolle des Ausgangsmaterials, des CAR-T-Zell-Herstellungsprozesses selbst und des finalen Endprodukts.

Die CAR-codierenden Viren für die genetische Modifikation der T-Zellen sind replikationsdefizient, das heißt, sie können sich nach Produktion nicht ohne weitere Helferproteine vermehren. Sowohl γ -Retroviren als auch Lentiviren werden für die CAR-T-Zell-Herstellung verwendet, wobei die wesentlichen Unterschiede in diesem Kontext letztlich in der technischen Handhabung, Stabilität und Höhe der Virustiter liegen. Die Infektion mit beiden Vektoren bedarf einer mitogenen Aktivierung der T-Zellen, was



Abb. 2 ▲ Arbeit in der GMP-Einheit an einem Zellreaktor zur Herstellung modifizierter T-Zellen. In einer Reinraumanlage der biologischen Sicherheitsstufe S2 des Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie (IZI) in Leipzig werden gemäß GMP CAR-T-Zellen hergestellt. CAR, „chimeric antigen receptor“ (chimärer Antigenrezeptor), GMP Good Manufacturing Practice

durch die initiale TCR/CD28/IL-2-Stimulation der T-Zellen erreicht wird. Die verschiedenen eingesetzten Protokolle für die virale Transduktion unterscheiden sich in mehreren Parametern, unter anderem in Medien, Zusätzen zur Virusaggregation, beschichteten Oberflächen oder Zentrifugationen. Alternative Verfahren nutzen einen durch Elektroporation vermittelten DNA-Transfer mithilfe von Transposonvektoren.

Die Expansion der T-Zellen nach genetischer Modifikation erfolgt bevorzugt in Gegenwart von IL-7 und IL-15, um die Zellen möglichst in einem Central-memory-Phänotyp zu halten. Der gesamte Prozess der Transduktion und anschließenden Amplifikation umfasst derzeit 7–22 Tage, meist 12 Tage. Freigabekriterien und In-Prozess-Kontrollen umfassen unter anderem die Quantifizierung der T-Zellen, deren Viabilität, eine phänotypische Charakterisierung der Reinheit und Identität des Zellprodukts, die CAR-Expression sowie die Bestimmung möglicher Kontaminationen mit Bakterien, Viren, Mykoplasmen und Endotoxin. Jede Produktion wird auch hinsichtlich replikationskompetenter Viren geprüft, auch wenn die Entstehung replikationskompetenter Viren mit heutigen Vektoren unwahrscheinlich ist. Die US Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt ein 15-jähriges Follow-up der Patienten für die Dokumentation möglicher vektorbasierter unerwünschter Ereignisse [2]. Für die Abschätzung

der biologischen Wirksamkeit („potency“) des finalen Zellprodukts wurde in frühen Phase-I-Studien die CAR-Expression der T-Zellen als indirekter Marker gesehen; in künftigen Phase-II/III-Studien werden validierte funktionale Tests notwendig sein, so etwa Tests der Zytokinfreisetzung (beispielsweise für Interferon- γ) durch CAR-T-Zellen nach Bindung an das Zielantigen.

» CAR-T-Zellen sind Advanced Therapy Medicinal Products in einem besonderen regulatorischen Umfeld

Der Herstellung der CAR-T-Zellen in ihren Einzelschritten erfolgt bisher meist als manueller oder teilautomatisierter Prozess; aufgrund der steigenden Zahl an CAR-T-Zell-Therapien werden zunehmend automatisierte, prozesskontrollierte, geschlossene Systeme eingesetzt. Mit der steigenden Anwendung einer CAR-T-Zell-Therapie erfordert die CAR-T-Zell-Herstellung eine Harmonisierung der Produktionsprotokolle und eine überwachte, automatisierte Plattform, die eine reproduzierbare und schnelle Zellproduktion gewährleistet (▣ Abb. 3). Inzwischen sind mehrere derartige Systeme in der Nutzung, die eine hohe Zellzahl, flexible Manipulationen, In-Prozess-Probenentnahmen und virale oder nichtvirale genetische Manipula-

tionen erlauben. Beispielsweise erlaubt das Cocoon-Zellkultursystem (Octane Biotech, Lonza, Basel, Schweiz) multiple parallele Herstellungsprozesse für verschiedene Patienten; das CliniMACS Prodigy System (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach) wird bereits an mehreren Standorten für die CAR-T-Zell-Herstellung und lentivirale Transduktion genutzt. Dabei wird eine >30-fache Expansionsrate in Gegenwart von IL-7 und IL-15 nach 2 Wochen bei einer Zellausbeute von etwa 10^{11} Zellen erzielt [1, 15, 21, 24]. Es gibt zahlreiche Bemühungen, den Prozess durch die konsequente Nutzung alternativer Biomaterialien, durch Prozesskontrolle und Automatisierung zeitlich zu kürzen. Dies wird notwendig sein, wenn individualisierte CAR-T-Zell-Produkte für mehrere Tausend Patienten hergestellt werden sollen.

Regulatorisches Umfeld der CAR-T-Zell-Herstellung

CAR-T-Zellen sind ein komplexes medizinisches Produkt, wurden in der Europäischen Union (EU) von der European Medicines Agency (EMA) als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) definiert und als Gene Therapy Medicinal Product (GTMP) subklassifiziert [6]. ATMP sind substanziiell manipulierte Zellen, dazu gehören somatische Zelltherapeutika, Gentherapeutika, gentechnisch veränderte Gewebesubereitungen und kombinierte ATMP, zu denen die CAR-T-Zellen gerechnet werden. Die Regularien in der EU und in den USA unterscheiden sich wesentlich [18]. In der EU ist die EMA zusammen mit den nationalen Behörden der Mitgliedsstaaten sowie den Länderbehörden für die Regulierung der Prozesse und die Marktzulassung zuständig. In Deutschland ist die jeweilige Landesbehörde für die Erteilung der Herstellungserlaubnis verantwortlich; diese erfolgt im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), bei dem die Beratung und Anmeldung klinischer Prüfpräparate und die Genehmigung klinischer Studien erfolgt.

Innerhalb der EU sorgen der EU-GMP-Leitfaden Teil 4 (Leitlinien für die gute Herstellungspraxis für ATMP), die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007/EC

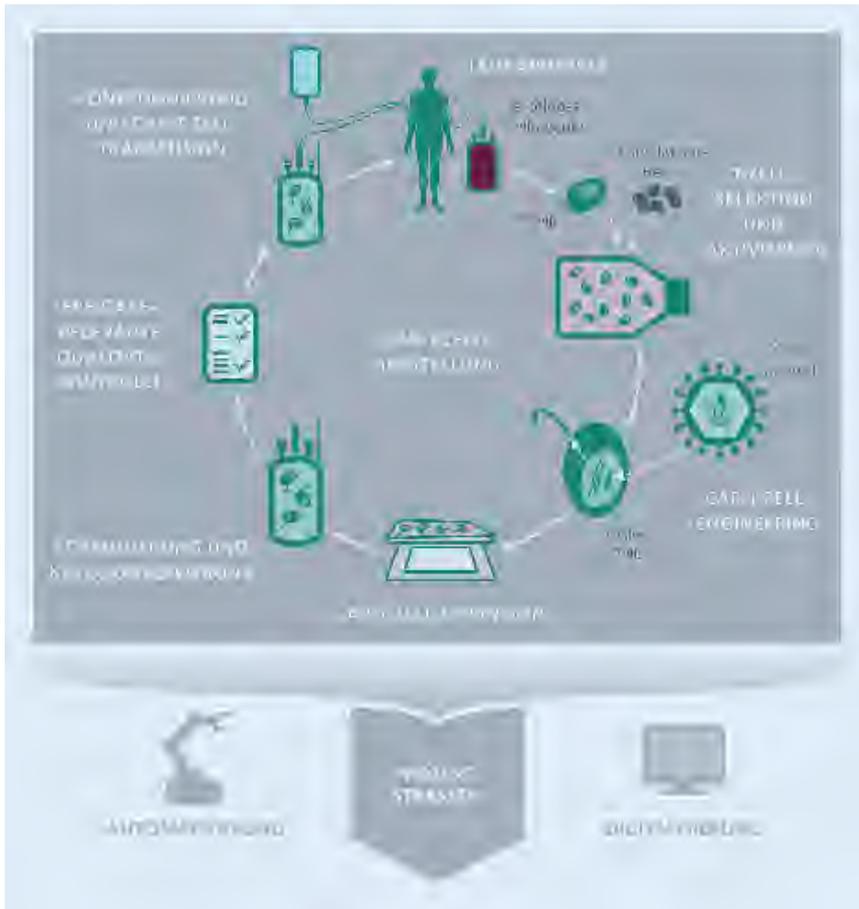


Abb. 3 ▲ Herstellungsprozess der CAR-T-Zellen für die adoptive Zelltherapie. Durch Leukapherese werden dem Patienten Leukozyten entnommen und die T-Zellen isoliert und aktiviert. Durch retro- oder lentiviralen Gentransfer wird die genetische Information für den CAR in die T-Zellen übertragen. Die modifizierten T-Zellen werden zur gewünschten Zellzahl amplifiziert, das Zellprodukt einer ausgiebigen Qualitätskontrolle für die Freigabe unterzogen und kryokonserviert. Vor der Applikation der CAR-T-Zellen erfährt der Patient eine nichtablative Lymphodepletion („Konditionierung“), um eine ausreichende Amplifikation der CAR-T-Zellen in vivo zu ermöglichen. Die Entwicklung geht von teilautomatisierten (oben) hin zu vollautomatisierten und digitalisierten Prozessstraßen mit parallelisierten Prozessen simultan für mehrere Patienten. CAR, „chimeric antigen receptor“ (chimärer Antigenrezeptor)

und die Direktiven 2009/120/EC (technische Anforderungen und Definitionen), 2001/83/EC (allgemeine Rahmenbedingungen für ATMP) und 2006/86/EC (Vorgaben zum Ausgangsmaterial) für einen Rahmen zum einheitlichen Vorgehen bei ATMP [8, 9]. Die Richtlinie 2004/23/EC bestimmt, dass das Zellprodukt unter GMP-Bedingungen hergestellt werden muss. Die Tissue and Cells Directive definiert die Standards der Qualität und Sicherheit für die Verabreichung, Beschaffung, Testung, Herstellung, Konservierung, Lagerung und Verteilung menschlicher Gewebe und Zellen [14]. Die Regel 1394/2007/EC und die Richtlinie 2001/83/EC bilden

die Grundlage für den Umgang mit ATMP sowie für deren Herstellung und Marktzulassung. ATMP haben pharmakologische, immunologische oder metabolische Aktivität und werden mit der Maßgabe verabreicht, dass sie eine beabsichtigte Funktion im Empfänger ausüben. Die Risikoabwägung von November 2017 trägt der Komplexität des ATMP Rechnung und erlaubt eine höhere Flexibilität im Herstellungsprozess in Abhängigkeit vom spezifischen Risiko in der dezentralen Herstellung, Automatisierung, In-Prozess-Kontrolle, Datenaufzeichnung usw. Schließlich sind die Standards für die Qualitätskontrolle medizinischer Produkte und

Substanzen, die im Herstellungsprozess verwendet werden, in der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) und in der ICH (International Conference of Harmonisation) Q2 beschrieben [10, 11].

» Die Produktion der CAR-T-Zellen ist eine herstellungstechnische und regulatorische Herausforderung

Allein aus diesem Regelnetzwerk wird ersichtlich, wie herausfordernd die GMP-gerechte Herstellung der CAR-T-Zellen ist. Zusätzlich vergrößert wird die Herausforderung durch eine hohe Variabilität des Ausgangsmaterials. Diese resultiert aus

- der intensiven Vorbehandlung der Patienten,
- der Transduktionseffizienz,
- der Kopienzahl der transferierten genetischen Vektoren pro Zelle,
- der Höhe der CAR-Expression,
- Phänotyp und Reifung der T-Zellen sowie
- der funktionalen Fähigkeit der Zellen zur immunologischen Antwort und Expansion.

All dies beeinflusst die Reproduzierbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit des Zellprodukts. In Anerkennung der Komplexität in der Herstellung versucht die Richtlinie 2001/20/EC die Regulierung klinischer Studien zu harmonisieren. Allerdings bestehen immer noch Unterschiede innerhalb der EU bezüglich der Klassifizierung der CAR-T-Zellen als gentechnisch veränderte Organismen (GVO), wodurch ein „environmental risk assessment“ erforderlich wird. Die Regulation akademischer Studien und die neue EU Clinical Trials Regulation (EU Regulation No 536/2014) versuchen die Prozesse zu harmonisieren, um die Durchführung klinischer Studien zu beschleunigen. Erste Empfehlungen zur einheitlichen Behandlung der Patienten, zum Immunmonitoring nach CAR-T-Zell-Applikation und zu Herstellungsaspekten sind im Benehmen mit der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und Interna-

tional Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) veröffentlicht [27].

Herausforderung 1: CAR-T-Zellen als individualisiertes Zellprodukt für eine steigende Zahl an Patienten

Derzeit werden die CAR-T-Zell-Produkte überwiegend dezentral an akademischen Zentren hergestellt. Die dezentrale Produktion erfordert den Zugang zu GMP-Einheiten an der jeweiligen Klinik mit entsprechend ausgebildetem Personal in der CAR-T-Zell-Herstellung, Virusproduktion, Qualitätskontrolle und in weiteren relevanten Prozessen. Alternativ zur dezentralen Vor-Ort-Produktion erfolgt die Herstellung in wenigen spezialisierten GMP-Produktionszentren. Dies erfordert eine ausgefeilte Logistik, um einen zügigen Transport des Aphereseprodukts vom Patienten zur Produktionseinheit und des fertigen CAR-T-Zell-Produkts zurück zum Patienten zu gewährleisten. Beide Herstellungsprozesse erfordern mittelfristig eine Harmonisierung des Prozessablaufs und die Sicherstellung der Qualität sowie ein allgemein anerkanntes Niveau in der Ausbildung des technischen Personals. Dem kommt ein automatisierter, standardisierter und überwachter Herstellungsprozess partiell entgegen, sodass künftig eine dezentrale Herstellung den klinischen Bedürfnissen für innovative frühe Phase-I/II-Studien entgegenkommen kann. Für die Herstellung im Rahmen von Phase-III/IV-Studien und für Zulassungsstudien werden zentrale Herstellungsstätten mit hohem Standard benötigt. Dies ist wichtig, um einen weitgehend autonomen, parallelen Betrieb – möglichst auf der Grundlage digital gesteuerter, roboterassistierter Technologien – für eine große Anzahl an Prozessstraßen zu ermöglichen. Letztendlich ist dies essenziell, um den erwarteten >100-fachen Anstieg des Bedarfs an CAR-T-Zell-Produkten für alle Patienten mit Hochrisikoleukämien und -tumoren decken zu können.

Herausforderung 2: CAR-T-Zellen „off the shelf“ als Arzneimittel für viele Patienten

Derzeit werden meist T-Zellen des Patienten für die individualisierte CAR-T-Zell-Herstellung verwendet. Bei steigender Patientenzahl sind allogene Donor-T-Zellen von praktisch-klinischem Interesse, da sie sofort verfügbar wären und als „universelle“ CAR-T-Zellen breit eingesetzt werden könnten. Für die allogene Applikation muss der TCR der CAR-T-Zellen depletiert werden, um eine „graft vs. host disease“ (GvHD) zu vermeiden, und die CAR-T-Zellen „unsichtbar“ für das Immunsystem des Patienten gemacht werden, um nicht eliminiert zu werden. Derartige allogene CAR-T-Zellen könnten im Vorfeld produziert werden und stünden bei Bedarf für die Therapie bereit. Trotz des erheblichen Aufwands in der Herstellung ist die Option der CAR-T-Zellen „off the shelf“ attraktiv, da die klinischen Therapieabläufe erheblich flexibilisiert werden könnten. Außerdem könnten T-Zellen gesunder Spender verwendet werden, sodass die CAR-T-Zell-Produktion nicht mehr durch die geringe Zellzahl und die begrenzte funktionelle Kapazität der Immunzellen limitiert wird, wie es bei vielen Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien der Fall ist. Die grundsätzliche Verwendbarkeit eines allogenen CAR-T-Zell-Produkts wurde inzwischen an einem besonderen Beispiel gezeigt [25].

Herausforderung 3: andere Effektorzellen

Auch wenn meist T-Zellen als Effektoren in der CAR-gerichteten Immunzelltherapie eingesetzt werden, können Zellen des angeborenen Immunsystems, wie natürliche Killer(NK)-Zellen, $\gamma\delta$ -T-Zellen oder Makrophagen, ebenfalls durch einen CAR gezielt aktiviert werden [17]. Erste erfolgreiche Studien mit CAR-NK-Zellen sind angelaufen und haben insbesondere bei CD19⁺-Lymphomen/Leukämien hohe Remissionsraten und im Vergleich zu CAR-T-Zellen nur sehr geringe Nebenwirkungen gezeigt [16, 20]. Ebenso wird die etablierte Zelllinie NK-92 nach Ausstattung mit einem

CAR „off the shelf“ in klinischen Studien erprobt [28]. Die CAR-NK-92-Zellen zeigen eine gewisse Antitumorantwort, persistieren jedoch nur kurz, sodass wiederholte Applikationen erforderlich sind.

Herausforderung 4: CAR-T-Zellen als Therapeutikum für andere Erkrankungen

Grundsätzlich sind antigenspezifische T-Zellen für eine Vielzahl von Anwendungen geeignet. So können CAR-T-Zellen gegen virusinfizierte Zellen gerichtet werden, beispielsweise gegen Zellen, die mit dem Hepatitis-B- bzw. Hepatitis-C-Virus, Zytomegalievirus oder „human immunodeficiency virus“ infiziert sind. Weiterhin können spezifisch B-Zellen, die pathogenetisch für Pemphigus vulgaris sind, durch CAR-T-Zellen eliminiert werden. Ebenfalls wird die Verwendung von regulatorischen CAR-T-Zellen intensiv erforscht, um Autoimmunerkrankungen und die chronische GvHD langfristig zu behandeln. Die Einsatzmöglichkeiten für CAR-T-Zellen werden in den nächsten Jahren weiter steigen. In der Folge könnten sich CAR-T-Zellen als Therapeutikum für andere Erkrankungen etablieren.

Fazit für die Praxis

- T-Zellen werden durch einen chimären Antigenrezeptor (CAR) spezifisch gegen eine definierte Zielzelle gerichtet, sodass sie ihre Immunfunktion gezielt gegen diese Zielzelle ausführen.
- CAR-T-Zellen sind Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP), die individuell für jeden Patienten in einem aufwendigen Ex-vivo-Prozess unter Good-Manufacturing-Practice-Bedingungen hergestellt werden.
- CAR der zweiten Generation werden erfolgreich in zahlreichen Studien erprobt. Als erste kommerzielle Anti-CD19-CAR-T-Zell-Produkte sind Axicabtagen-Ciloleucel für die Therapie des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des primären mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms sowie Tisagenlecleucel

für die die Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie (B-ALL) und Erwachsenen mit DLBCL zugelassen.

- „T cells redirected for unrestricted cytokine-mediated killing“ (TRUCK) sind CAR-T-Zellen der vierten Generation, die als „pharmazeutische Fabriken“ nach Bindung des CAR im Zielgewebe ein therapeutisch wirksames Protein freisetzen.
- Mit neueren Entwicklungen wird angestrebt, allogene Zellprodukte für eine große Patientenzahl „off the shelf“ zur Verfügung zu stellen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hinrich Abken

Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI), Abteilung für Gen-Immuntherapie, Universitätsklinikum Regensburg
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland
 hinrich.abken@ukr.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Köhl ist als „scientific advisor“ tätig für Affimed, Glycostem, GammaDelta und Astra-Zeneca und kooperiert hinsichtlich der Herstellung von CAR-T-Zellen mit Novartis und Miltenyi Biotec. H. Abken hält Patente/Patentanmeldungen auf dem Gebiet der CAR-T-Zellen, ist als „scientific advisor“ tätig für Miltenyi Biotec und HumOrigin, ist Mitgründer von TriArm Therapeutics Ltd und erhielt Vortrags-/Reisehonorare von Gilead, Novartis, Pfizer, Roche.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Aleksandrova K, Leise J, Priesner C et al (2019) Functionality and cell senescence of CD4/ CD8-selected CD20 CAR T cells manufactured using the automated CliniMACS prodigy® platform. *Transfus Med Hemother* 46:47–54
2. Briefing document—testing for replication competent retrovirus (RCR)/lentivirus (RCL) in retroviral and lentiviral vector based gene therapy products—revisiting current FDA recommendations. <https://sites.duke.edu/dvvc/files/2016/05/FDArecommendation-for-RCR-testing>. Zugriffen: 22. Dez. 2020
3. Chmielewski M, Abken H (2015) TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther* 15:1145–1154

4. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler D (1993) Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U A* 90:720–724
5. Grupp SA, Kalos M, Barrett D et al (2013) Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 368:1509–1518
6. Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ (2017) Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med* 9:1183–1197
7. Holzinger A, Barden M, Abken H (2016) The growing world of CAR T cell trials: a systematic review. *Cancer Immunol Immunother* 65:1433–1450
8. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_en. Zugriffen: 22. Dez. 2020
9. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en. Zugriffen: 22. Dez. 2020
10. <https://www.edqm.eu/en/european-pharmaco-poeia-ph-eur-10th-edition>. Zugriffen: 22. Dez. 2020
11. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology>. Zugriffen: 22. Dez. 2020
12. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>. Zugriffen: 22. Dez. 2020
13. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>. Zugriffen: 22. Dez. 2020
14. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32004L0027&qid=1608634542384>. Zugriffen: 22. Dez. 2020
15. Kaiser AD, Assenmacher M, Schröder B et al (2015) Towards a commercial process for the manufacture of genetically modified T cells for therapy. *Cancer Gene Ther* 22:72–78
16. Kloess S, Kretschmer A, Stahl L et al (2019) CAR-expressing natural killer cells for cancer retargeting. *Transfus Med Hemother* 46:4–13
17. Kloess S, Oberschmidt O, Dahlke J et al (2019) Preclinical assessment of suitable natural killer cell sources for chimeric antigen receptor natural killer-based „off-the-shelf“ acute myeloid leukemia immunotherapies. *Hum Gene Ther* 30:381–401
18. Köhl U, Arsenieva S, Holzinger A, Abken H (2018) CAR T cells in trials: recent achievements and challenges that remain in the production of modified T cells for clinical applications. *Hum Gene Ther* 29:559–568
19. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C (2016) Global manufacturing of CAR T cell therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev* 4:92–101
20. Liu E, Marin D, Banerjee P et al (2020) Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med* 382:545–553
21. Lock D, Mockel-Tenbrinck N, Drechsel K et al (2017) Automated manufacturing of potent CD20-directed chimeric antigen receptor T cells for clinical use. *Hum Gene Ther* 28:914–925
22. Maude SL, Frey N, Shaw PA et al (2014) Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371:1507–1517
23. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al (2018) Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 378:439–448
24. Priesner C, Aleksandrova K, Esser R et al (2016) Automated enrichment, transduction, and expansion of clinical-scale CD62L+ T cells for manufacturing of gene therapy medicinal products. *Hum Gene Ther* 27:860–869
25. Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S et al (2017) Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med* 9:eaaaj2013. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj2013>
26. Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C et al (2016) CD19 CAR—T cells of defined CD4+CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 126:2123–2138
27. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P et al (2020) Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 105:297–316
28. Zhang C, Burger MC, Jennewein L et al (2016) ErbB2/HER2-specific NK cells for targeted therapy of glioblastoma. *J Natl Cancer Inst*. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv375>
29. Zhang T, Cao L, Xie J et al (2015) Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: a meta-analysis. *Oncotarget* 6:33961–33971

Innere Medizin Facharzt-Training

Facharztprüfung in Sicht?

Starten Sie schon jetzt mit der Vorbereitung

Herausgegeben vom Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)



Kostenfrei
für alle
DGIM-
Mitglieder

- ✓ 25 von 150 klinischen Fallbeispielen verschiedener Themenfelder
- ✓ Echte Prüfungsfragen zur Simulation der Prüfungssituation
- ✓ Klinisch relevante Abbildungen und referenzwerkbasiertes Vertiefungswissen

Zugang mit e.Med-Abo auf

[SpringerMedizin.de/FacharztTraining](https://www.springermedizin.de/FacharztTraining)

Gleich informieren



Internist 2021 · 62:458–460
<https://doi.org/10.1007/s00108-021-00968-4>
 Angenommen: 25. Januar 2021
 Online publiziert: 10. Februar 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion

C. Bokemeyer, Hamburg
 M. Hallek, Köln
 C. Jacobshagen, Karlsruhe
 W. Lehmacher, Köln
 U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 H. Wedemeyer, Hannover
 M. Wehling, Mannheim

Felix Herth^{1,2} · S. Nitschmann³

¹ Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

² Translational Lung Research Lung Center, Heidelberg, Deutschland

³ Lippetal, Deutschland

Mortalität des Lungenkarzinoms

Originalliteratur

Howlader N, Forjaz G, Mooradian M (2020) The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med* 383:640–649; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623>

In den USA ist durch eine Verbesserung der Therapieoptionen bei fortgeschrittenem Lungenkarzinom insgesamt die lungenkarzinomassoziierte Sterblichkeit zurückgegangen. Ob dies abhängig von den unterschiedlichen Lungenkarzinomsubtypen, nichtkleinzelliges („non-small-cell lung cancer“ [NSCLC]) vs. kleinzelliges Karzinom („small-cell lung cancer“ [SCLC]), ist, ist jedoch unklar. Dies ist von Interesse, da sich das Überleben von *EGFR*- und *ALK*-positiven Patienten mit NSCLC durch Tyrosinkinaseinhibitoren verbessert hat, während beim SCLC keine verbesserte Wirksamkeit durch neue Therapieoptionen erreicht werden konnte.

Ziel der im Folgenden vorgestellten Studie war es, den Zusammenhang zwischen Karzinomsubtyp, Inzidenz und Sterblichkeit bezogen auf den Untersuchungszeitraum und das Patientengeschlecht zu verifizieren.

Zusammenfassung der Studie

S. Nitschmann

Lippetal, Deutschland

Studiendesign

Epidemiologische Studie anhand der Daten der Surveillance-Epidemiology-and-End-Results(SEER)-18-Registrierungsdatenbank (umfasst 28% der US-amerikanischen Bevölkerung) von 2001 bis 2016.

Einschlusskriterien

- Patienten mit Lungenkarzinom bzw. Bronchialkarzinom der SEER-18-Datenbank

Ausschlusskriterien

- Unbekannter Subtyp

Endpunkte

- Zusammenhang zwischen Karzinomsubtyp, Inzidenz und Sterblichkeit bezogen auf den Untersuchungszeitraum und das Patientengeschlecht

Methodik

Bei dieser Studie wurden Daten der SEER-18-Datenbank genutzt, um die lungenkarzinombedingte Sterblichkeit mit dem Karzinomsubtyp zu korrelieren und so die inzidenzbasierte Sterblichkeit zu ermitteln. Diese Auswertung erfolgte in Abhängigkeit vom Kalenderjahr und

Patientengeschlecht. Weiterhin wurde die 2-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorsubtyp, Patientengeschlecht und Kalenderjahr ermittelt.

Ergebnisse

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Die Sterblichkeit der Patienten mit NSCLC sank schneller als die Inzidenz, wobei die Verbesserung des Überlebens zeitlich mit Zulassung neuer Therapieoptionen korrelierte.

Die Inzidenz sank bei **Männern** mit NSCLC von 2001 bis 2008 um 1,9% und von 2008 bis 2016 um 3,1% jährlich. Die inzidenzbasierte Sterblichkeit bei Männern nahm jährlich zwischen 2008 und 2013 um 3,2% und zwischen 2013 und 2016 um 6,3% ab.

Das bronchialkarzinomspezifische 2-Jahres-Überleben betrug bei Männern, bei denen der Tumor 2001 diagnostiziert wurde, 26% und verbesserte sich auf 35% bei den Männern, bei denen der Tumor 2014 diagnostiziert wurde.

Take home message

Eine geringere Inzidenz und neue Therapieoptionen führen zu einer Verbesserung der Sterblichkeit von Patienten mit NSCLC. Beim SCLC sank die Inzidenz, aber neue Therapieoptionen sollten Gegenstand der Forschung sein.

Diese Verbesserung war unabhängig von Rassen und ethnischen Gruppen.

Bei **Frauen** sank die Inzidenz des NSCLC seit 2006 um 1,5 % jährlich. Die inzidenzbasierte Sterblichkeit nahm jährlich zwischen 2006 und 2014 um 2,3 % und zwischen 2014 und 2016 um 5,9 % ab.

Das bronchialkarzinomspezifische 2-Jahres-Überleben war bei Frauen besser als bei Männern und verbesserte sich von 35 % bei den Frauen, bei denen der Tumor 2001 diagnostiziert wurde, auf 44 % bei den Frauen, bei denen der Tumor 2014 diagnostiziert wurde. Diese Verbesserung war unabhängig von Rassen und ethnischen Gruppen.

Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

Die Sterblichkeit aufgrund eines SCLC ging bei sinkender Inzidenz zurück, von 2001 bis 2016 um 3,6 % jährlich bei Männern und um 2,7 % bei Frauen. Das 2-Jahres-Überleben verbesserte sich nicht. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug bei Männern, bei denen der Tumor 2001 diagnostiziert wurde, 12 %, bei Männern, bei denen der Tumor 2014 diagnostiziert wurde, 11 %. Bei Frauen waren es 14 % bzw. 17 %.

Kommentar

Prof. Dr. Felix Herth

Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Ist das Lungenkarzinom eine chronische Erkrankung?

In der vorgestellten im August publizierten Arbeit von Nadia Howlader konnte eindrücklich gezeigt werden, dass sich die Mortalität des Lungenkarzinoms in den letzten 20 Jahren deutlich verbessert hat. Die Daten der SEER-18-Datenbank, die über 25 % der amerikanischen Bevölkerung einschließt, wurden hierzu analysiert. Die Kollegen konnten zeigen, dass sich die Sterblichkeit der Patienten mit NSCLC deutlich verbessert hat, und dies dank neuer Therapieoptionen erfreulicherweise schneller, als die Inzidenz sank. Zusammenfassend ein erfreulicher

Trend, der sich auch in der klinischen Routine widerspiegelt.

Gründe hierfür sind sicher das immer bessere Verstehen der molekulargenetischen Grundlagen des NSCLC und die daraus resultierenden personalisierten Therapieansätze [1], aber auch die Einführung der Immuntherapie des NSCLC [2]. Um bestmöglich zu behandeln, bedarf es heutzutage einer dezidierten Subtypisierung, der molekulargenetischen Evaluierung und der Bestimmung der entsprechenden Immunreaktion. Bestmögliche phänotypische Therapiekonzepte führen dann, wie gezeigt, zum verbesserten Überleben.

Es ist zu hoffen, dass sich die Situation des Lungenkarzinoms weiter positiv entwickelt. Risikoprobanden werden vom Niedrigdosiscomputertomographiescreening profitieren [3], das Rauchverhalten hat sich in den vergangenen Jahren reduziert [4] und neue Therapieansätze für neue Treibermutationen zeigen in ersten Studien weitere Verbesserungen. All dies lässt eine weitere Verbesserung des Überlebens bei NSCLC erwarten. Hierzu bedarf es jedoch qualitätsgeprüfter Strukturen. Auch aufgrund fehlender Vergütung ist es leider nicht Standard, jedes NSCLC auch molekulargenetisch zu untersuchen. Um wirklich eine konsequente Verbesserung des Überlebens bei NSCLC zu erzielen, bedarf es zertifizierter Strukturen wie z. B. der DKG-zertifizierten Lungenkrebszentren.

Zudem muss natürlich vermehrt geforscht werden. Auch in dieser Studie wurde gezeigt, dass sich die Situation hauptsächlich auf das NSCLC erstreckt. Das SCLC – bezüglich der Inzidenz ebenfalls leicht rückläufig – kann derzeit nicht so mannigfaltig wie das NSCLC behandelt werden. Hier bedarf es sicher auch neuer Therapieansätze.

Zusammenfassend ist festzustellen: Durch ein besseres Verständnis des NSCLC und verbesserte Therapieansätze konnte das Langzeitüberleben signifikant gesteigert werden. Es bleibt zu hoffen, dass sich dieser Trend fortsetzt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Felix Herth

Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg Röntgenstr. 1, 69126 Heidelberg, Deutschland felix.herth@med.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Herth und S. Nitschmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Swanton C, Govindan R (2016) Clinical implications of genomic discoveries in lung cancer. *N Engl J Med* 374(19):1864–1873
- Reck M, Rabe KF (2017) Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377(9):849–861
- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lambers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesin FAA, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk M et al (2020) Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 382(6):503–513
- Statista (2021) Anzahl der Raucher in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2025 (in Millionen). <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/596628/umfrage/anzahl-raucher-in-deutschland/>. Zugegriffen: 18. Jan. 2021

Wissen – Fortbildung – Updates

Der Onkologe: 12 mal im Jahr – gedruckt und digital

- Ausgewählte Schwerpunktthemen umfassend dargestellt
- Therapiealgorithmen: Leitlinienkonforme Empfehlungen für die Praxis
- Hochqualifiziertes Fachwissen unter Berücksichtigung aller onkologischer Disziplinen

Jetzt bestellen



COPD-Exazerbation

„Ein Kortison-Stoß ist immer richtig!“

Exazerbationen tragen zur Prognose-Verschlechterung von Patienten mit COPD (chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) bei. Eine geeignete Therapieoption bei einer COPD-Exazerbation ist der Kortisonstoß – nach dem Schema 2–0–0.

Eine Therapieoption bei COPD-Exazerbationen ist nach der aktuellen S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der COPD der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) der Kortisonstoß. Dr. Justus de Zeeuw, niedergelassener Pneumologe, Köln, empfiehlt täglich zwei Tabletten Prednisolon 20 mg (2–0–0) über fünf Tage. Dieses Schema habe sich auch in der REDUCE-Studie bewährt [1]. Bei mittelgradiger Exazerbation, bei geringer ausgeprägten Symptomen oder bei Patienten mit geringem Körpergewicht (etwa ≤ 50 kg) sei auch eine geringere Dosis möglich. Der wichtigste Punkt sei, so de Zeeuw: „Ein Kortison-Stoß ist immer richtig!“

Antibiotikum bei Exazerbation – ja oder nein?

Auf die Frage, ob ein Antibiotikum und welches sinnvoll ist, gibt zum einen ebenfalls die Leitlinie Auskunft. Zum anderen hilft der Procalcitonin-Wert weiter, der – anders als z. B. das C-reaktive Protein – sehr spezifisch für bakterielle Infekte ist. So ist etwa bei einem Procalcitonin-Wert

$< 0,25$ ng/ml kein Antibiotikum nötig, da eine bakterielle Infektion dann unwahrscheinlich und die Ursache für den Schub somit ein Virusinfekt ist [2]. „Tatsächlich sind 70 % der Exazerbationen auf Virusinfekte zurückzuführen“, so de Zeeuw. „Hier geht die Antibiose ins Leere!“

Therapiebaustein Bronchodilatation

Um bei COPD das Risiko für Exazerbationen zu reduzieren, sei die Bronchodilatation der wichtigste Baustein. Bei Patienten mit häufigen Exazerbationen und Symptomen (Gruppe D nach GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), bestehe die Option, direkt eine duale Bronchialerweiterung mit einem LAMA (lang wirksamer Muskarinantagonist) und einem LABA (lang wirksamer Beta-2-Agonist) einzusetzen, wenn Luftnot im Vordergrund steht, oder eine Kombination aus ICS (inhalatives Glukokortikoid) plus LABA anzuwenden, wenn Exazerbationen die Symptomatik dominieren. „Exazerbationen sind ein ganz wichtiger Motor für die Eskalation der Therapie“, so der

Pneumologe. „Wenn ich die Exazerbationen als Motiv sehe, die Therapie zu eskalieren, bin ich schnell auch bei der Dreifachtherapie. Denn hier hat das inhalative Steroid seinen Stellenwert.“

Belegt sei dies auch in Studien wie der FULFIL-Studie: Darin verminderte die fixe Dreierkombination aus Umeclidinium, Vilanterol und Fluticasonfuroat (Elebrato® Ellipta®) die Rate der moderaten bis schweren Exazerbationen im Vergleich zu Formoterol plus Budesonid um 35 % [3].

Zudem war unter der fixen Dreifachtherapie sowohl in der IMPACT-Studie als auch in der ETHOS-Studie die Gesamtmortalitätsrate geringer [4, 5].

Literatur

1. Leuppi et al., JAMA 2013, 309:2223–2231
2. Schuetz P et al., BMC Health Serv Res 2007, 7:101
3. Lipson DA et al., Am J Respir Crit Care Med 2017, 196:438–446
4. Lipson DA et al., N Engl J Med 2018, 378:1671–1680
5. Rabe KF et al., N Engl J Med 2020, 383:35–48

Virtuelle Veranstaltung „Berliner Luft“, online, 28.11.2020;
Veranstalter: Berlin-Chemie AG, Berlin;
Bericht: Christina Ott, Neu-Isenburg.

kurz notiert

Citratfreies, hoch konzentriertes Adalimumab-Biosimilar

Am 11. Februar 2021 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für das Adalimumab-Biosimilar CT-P17 (Yuflyma®, Celltrion Healthcare Deutschland GmbH, Eschborn) für die Therapie verschiedener chronischer entzündlicher Erkrankungen. Die Zulassung basiert auf Daten einer Phase-III-Studie, in der die Äquivalenz von CT-P17 zum Adalimumab-Referenzpräparat hinsichtlich Wirksam-

keit, Pharmakokinetik und Gesamtsicherheit untersucht wurde (u. a. Kay J et al., ACR Convergence 2020, Poster 0800).

CT-P17 ist das erste Biosimilar in einer volumenreduzierten und citratfreien Formulierung mit 40 mg Adalimumab in 0,4 ml statt 0,8 ml. Das reduzierte Volumen und die dünne 29G-Nadel sorgen für eine beschwerdefreie Injektion und bequeme Anwendung durch Behandler und die Patienten selbst. Das Präparat kann

30 Tage lang bei Raumtemperatur gelagert werden. Wie das Referenzpräparat ist Yuflyma® indiziert zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, pädiatrischer Plaque-Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, pädiatrischer Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Uveitis und pädiatrischer Uveitis.

Impressum

Redaktion:
Sabine Jost

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

News & Views in „Der Internist“
Band 62, Heft 4, April 2021

Die Herausgeber der Zeitschrift
übernehmen keine Verantwortung
für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin
Geschäftsführer: Joachim Krieger,
Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH
ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Blutzucker, Hypoglykämien und kardiovaskuläres Risiko senken

Das Potential von GLP-1-Rezeptoragonisten bei Typ-2-Diabetes wurde bei der DDG-Herbsttagung erläutert. Die Substanzen senken Blutzucker, Gewicht und kardiovaskuläres Risiko.

Die schlichte Erhöhung der Insulindosis bei schlecht eingestellten Typ-2-Diabetikern wird von Diabetologen zunehmend als unbefriedigend und aufgrund des Hypoglykämierisikos als riskant wahrgenommen. GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) könnten eine Alternative zur Blutzuckersenkung darstellen.

Dulaglutid reduziert kardiovaskuläres Risiko

GLP-1-RA zeichneten sich durch einen doppelten Wirkmechanismus aus, sagte Prof. Dr. med. Thomas Haak vom Diabetes Zentrum Mergentheim. Die Wirkstoffe stimulierten die Insulinfreisetzung und hemmten gleichzeitig die Glukagonausschüttung. Dadurch haben sie das Potenzial, den Blutzucker bei Typ-2-Diabetes ohne

die Erhöhung oder den Beginn einer Insulintherapie zu senken.

Dulaglutid (Trulicity®) senkt den Nüchtern-Blutzuckerwert innerhalb von 52 Wochen vergleichbar stark wie Insulin glargin und den HbA_{1c} sogar deutlich stärker. Gleichzeitig trage der GLP-1-RA zur Gewichtsreduktion der Patienten bei, während Insulin aufgrund seiner anabolen Wirkung zu einer Gewichtserhöhung beitrage.

In der REWIND-Studie habe Dulaglutid darüber hinaus das kardiovaskuläre Risiko gesenkt [1]. Die in der Studie ausgewerteten MACE-3-Endpunkte (nicht letaler Schlaganfall, nicht letaler Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod) wurden durch Gabe des GLP-1-RA jeweils einzeln und in der Gesamtheit im Vergleich zu Placebo verbessert.

Den Zusatznutzen von Dulaglutid bezüglich der Vermeidung von nicht schweren symptomatischen und schweren Hypoglykämien habe der G-BA kürzlich auch für Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz anerkannt.

Patient fürchtet sich vor Hypoglykämien

Das bestätigte auch Dr. Jörg Simon, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Fulda. Er präsentierte den Fall eines 62-jährigen LKW-Fahrers (BMI: 30,6 kg/m², Diabetes-Erstdiagnose 2013), der sich nicht um die Folgen seines schlecht eingestellten Diabetes und sein kardiovaskuläres Risiko sorgte, sondern sich wegen eines Hypoglykämiesensors aus der TV-Werbung in der Praxis vorstellte.

Die Einstellung des Patienten auf 1,5 mg/Woche Dulaglutid zur Verringerung der Hypoglykämiegefahr und des kardiovaskulären Risikos bewirkte bei dem zuvor wenig engagierten Patienten eine fundamentale Besserung und Umorientierung. In neun Monaten reduzierte sich sein Gewicht um 11 kg. Der HbA_{1c} ging von 8,1 % auf 6,3 % zurück. Der Patient erlebte keine weiteren Hypoglykämien und seine Teilnahme am sozialen Leben verbesserte sich stark.

Wichtig sei jedoch, so Simon in seinem Fazit, dass die begleitende Insulintherapie unter einer GLP-1-RA-Behandlung frühzeitig reduziert werde.

GLP-1 = Glucagon-like Peptide 1

Literatur

1. Gerstein HC et al., Lancet 2019, 394:121–130

Symposium „Patient oder Partner – Leitlinien in die Praxis übersetzt. Klinik und Praxis im Dialog“, anlässlich der Herbsttagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), 07.11.2020; Veranstalter: Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.; Bericht: Jan Groh, Berlin.

Erste Substanz einer neuen Antibiotikaklasse

Schlagkräftig gegen multiresistente gramnegative Erreger

„Mit Cefiderocol erhalten wir die Chance, der steigenden Zahl antibiotikaresistenter Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger zu begegnen“, erklärte Prof. Dr. Tobias Welte, Direktor der Klinik für Pneumologie der Medizinischen Hochschule Hannover, MHH. Das neuartige Siderophor-Antibiotikum wird als eine Art Trojanisches Pferd durch das Bakterium selbst ins Zellinnere transportiert und umgeht so die entscheidenden Resistenzmechanismen.

Das neue Antibiotikum Cefiderocol (Fetroja®) ist gegen alle gramnegativen Krankheitserreger wirksam, denen die WHO höchste Priorität zuweist: Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa und Enterobacterales [1]. Sein In-vitro-Wirksamkeitsspektrum umfasst alle wichtigen aeroben gramnegativen Problemkeime, betonte Dr. Béatrice Grabein, Leitende Ärztin der Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am LMU Klinikum München. In der Empfindlichkeitstestung übertrifft

Cefiderocol selbst Colistin, das wegen seiner hohen Nephrotoxizität längst als Ultima Ratio gilt.

Cefiderocol, das weltweit erste Siderophor-Antibiotikum, ist gut verträglich: „Die Substanz ist das Ergebnis eines zielgerichteten Entwicklungsdesigns aus zwei Cephalosporin-Gerüsten, optimiert durch einen besonderen Mechanismus des Zelleintritts“, erklärte Welte. Darin liege der Schlüssel für die gute klinische Verträglichkeit. Seine hohe Wirksamkeit bei komplizierten Harnwegsinfektionen, Pneumonien und Sepsis

sowie komplizierten intraabdominellen Infektionen ist auch bei Patienten mit schweren Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger wie Carbapenem-resistenten Bakterien in den Zulassungsstudien belegt.

Neuartiger Mechanismus zum Zelleintritt

Wie es funktioniert erläuterte Prof. Dr. Markus Weigand, Leiter der Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg: „Cefiderocol, dessen Molekül mit einem Eisenion gekoppelt ist,

nutzt das bakterieneigene Eisenaufnahmesystem, um in die Zelle einzudringen. Die Substanz diffundiert sowohl passiv durch Porinkanäle als auch aktiv mithilfe der bakteriellen Eisentransporter durch die äußere Membran in die Bakterienzellen [2]. Über diese Mechanismen reichert sich Cefiderocol im periplasmatischen Raum an, wo es an Penicillin-bindende Proteine bindet und die Zellwandsynthese in den Bakterienzellen hemmen kann.

Literatur

1. <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
2. Ito A et al., Antimicrob Agents Chemother 2016, 60:7396–7401

Hybrid-Launch-Presskonferenz: „Cefiderocol – das erste Siderophor-Antibiotikum zur Überwindung von Multiresistenzen“, 24.09.20; Veranstalter: Shionogi GmbH, Berlin; Bericht: Dr. Ellen Jahn, Bad Homburg.

COVID-19

Remdesivir früh in der virämischen Phase einsetzen

Remdesivir sollte als Virostatikum möglichst im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung eingesetzt werden, also innerhalb von zehn Tagen nach Symptombeginn bei hospitalisierten Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzlich Sauerstoffzufuhr erfordert.

Remdesivir (Veklury®) ist zugelassen zur Behandlung von Pneumonien mit Sauerstoffbedarf, die durch eine Infektion mit SARS-CoV-2 verursacht sind. Dr. Ansgar Rieke, Chefarzt Nephrologie – Infektiologie, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Kemperhof Koblenz, betonte, dass laut S2k-Leitlinie ein Nutzen von Remdesivir am besten ersichtlich sei bei hospitalisierten, sauerstoffpflichtigen Patienten in den ersten zehn Tagen nach Symptombeginn [1]. Bei bereits kritisch kranken Patienten bestehe dagegen kein Hinweis auf Wirksamkeit [1]. Als antivirale Substanz sei Remdesivir vor allem in der virämischen Phase wirksam. Die Zulassung basiere auf randomisierten, placebo-

kontrollierten Studien, berichtete Rieke.

In der ACTT-1-Studie erholten sich die Patienten mit einer 10-tägigen Remdesivir-Therapie (n=541; i. v. Bolus 200 mg Tag 1, je 100 mg Tag 2–10) im Median innerhalb von 10 Tagen; in der Placebo-Gruppe (n=521) dauerte es 15 Tage [2]. Unter Remdesivir mussten weniger Patienten im Verlauf mechanisch beatmet werden und es verstarben weniger als in der Placebo-Gruppe. Die Genesungszeit war um 29 % höher als im Placebo-Arm (RR 1,29; 95 %-KI 1,12–1,49; p<0,001).

In der Studie SIMPLE SEVERE war die zusätzlich zur damaligen Standardtherapie (SOC) verabreichte fünftägige Therapie mit

Remdesivir vergleichbar wirksam wie die zehntägige: An Tag 14 war eine klinische Verbesserung bei 65 % der fünf Tage lang behandelten Patienten eingetreten und bei 54 % der doppelt so lang behandelten Patienten. Das Mortalitätsrisiko war mit Remdesivir um 62 % geringer als unter alleiniger SOC (7,6 % vs. 12,5 %; 95 %-KI 0,22–0,68; p=0,001) [4]. Bei einer früh einsetzenden Therapie konnten bis Tag 14 62 % der Patienten entlassen werden, bei einer späten Therapie 49 % [5].

In der durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) initiierten SOLIDARITY-Studie wurde die Wirksamkeit von Remdesivir, Hydroxychloroquin, Lopinavir und Interferon bei hospitalisierten

COVID-19-Patienten untersucht [3]. Keine Substanz zeigte einen klinischen Effekt. Rieke begründete dies zum einen mit der Teilnahme von vielen Schwel- und Entwicklungsländern mit weniger guten Gesundheitssystemen und zum anderen mit dem damaligen Wissensstand zu Remdesivir, z. B. über das richtige Zeitfenster für die Behandlung.

COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory Syndrome Corona Virus 2

Literatur

1. AWMF-Register-Nr. 113/001
2. Beigel JH et al., N Engl J Med 2020, doi:10.1056/NEJMoa2007764
3. WHO Solidarity trial consortium. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
4. Olender SA, et al. Clin Infect Dis 2020, preprint doi: 10.1093/cid/ciaa1041
5. Goldman JD et al. N Engl J Med 2020, doi:10.1056/NEJMoa2015301

Meet-The-Expert „Aktuelles zur COVID-19-Therapie – die Sonderstellung von Remdesivir“ anlässlich des DIVI-Kongresses 2020, online, 4.12.2020; Veranstalter: Gilead Sciences GmbH, Martinsried; Bericht: Andrea Warpakowski, Itzstedt.

Endogenes Cushing-Syndrom

Hemmstoff der Cortisol-Biosynthese als neue Therapieoption

Die pathologisch gesteigerte Cortisolsekretion der Nebennierenrinde beim Cushing-Syndrom (CS) beruht in 80 % der Fälle darauf, dass vermehrt adrenocorticotropes Hormon (ACTH) durch Hypophysenadenome oder ektopisch gebildet wird. Kann die Cortisolsekretion durch transsphenoidale Chirurgie nicht normalisiert werden, ist eine orale Therapie mit dem 11 β -Hydroxylase-Hemmer Osilodrostat möglich.

Patienten mit Stammfettsucht, Striae rubrae distensae oder Mondgesicht sollten, ebenso wie solche mit ungeklärter Gewichtszunahme, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder Hypertonie frühzeitig auf einen erhöhten Cortisolspiegel hin untersucht werden, so Prof. Dr. Christof Schöfl, Facharztpraxis für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Bamberg. Denn ohne Therapie sterben Patienten mit Cushing-Syndrom oft binnen fünf Jahren an kardiovaskulären Erkrankungen, hypertensiven oder thrombembolischen Komplikationen oder Infektionen.

Cortisolsekretion, Lebensqualität und -erwartung sowie die Funktion von Nebenniere und Hypophyse können durch (wiederholte) transsphenoidale Chirurgie (TSS), Bestrahlung oder Adrenalectomie nur bei einem Teil der Patienten erhalten werden. Bei den anderen sei – ebenso bei OP-Kontraindikationen sowie präoperativ – eine medikamentöse Therapie indiziert, so Prof. Dr. Heiner Mönig, Endokrinologe am Städtischen Krankenhaus Kiel. Eine neuere Therapieoption ist Osilodrostat (Isturisa®), das die 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) und somit den letzten Schritt der Cortisol-

synthese in der Nebennierenrinde hemmt.

In der prospektiven multizentrischen Phase-III-Studie LINC3 über 48 Wochen erhielten Cushing-Patienten nach einer 12-wöchigen offenen Dosistitration und einer 12-wöchigen Erhaltungphase für acht Wochen doppelblind randomisiert entweder Osilodrostat (2 \times täglich, maximal 30 mg, n=36) oder Placebo (n=34). Anschließend erfolgte eine offene Gabe von Osilodrostat über weitere 14 Wochen [1].

Das freie Cortisol (mUFC) im 24-h-Urin ohne Dosiserhöhung am Ende der achtwöchigen Doppel-

blindphase als primärer Endpunkt wurde mit Osilodrostat signifikant häufiger erreicht als im Placebo-Arm (86 % vs. 29 %; p<0,001). Die normalisierten mUFC-Spiegel persistierten bei 66 % der Patienten mindestens sechs Monate, so Mönig. Positiv wirkte sich Osilodrostat, das gut vertragen wurde, auch auf die Lebensqualität und die Depression aus. Beginnend mit einer Anfangsdosis von 2 \times 2 mg pro Tag sollte Osilodrostat unter ein- bis zweiwöchiger Kontrolle des Cortisolspiegels in 1- bis 2-mg-Schritten auf maximal 30 mg bid aufdosiert werden, empfahl Mönig.

Literatur

1. Biller BMK et al., J Endocrine Society 2019, 3 (Suppl 1):OR16–2

Web-Pressekonferenz „Das Cushing-Syndrom heute und morgen – Komplexen therapeutischen Anforderungen begegnen“, 9.12.2020; Veranstalter: Recordati Pharma GmbH, Ulm; Bericht: Dr. Andreas Häckel, Frankfurt a. M.

Mukoviszidose

CFTR-Modulatoren bei mehr Patienten einsetzbar

Die progrediente, autosomal rezessiv vererbte zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) wird verursacht durch Mutationen im Gen des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). Bei den meisten CF-Patienten liegt mindestens eine F508del-Mutation vor.

Künftig könnte bei noch mehr Patienten mit CF die Therapie gezielt am CFTR-Defekt ansetzen, wenn die Zulassungen von CFTR-Modulatoren um weitere Genotypen erweitert würden, so Prof. Dr. Marcus Mall, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin, Berlin. Jüngere Patienten (Kleinkinder, Säuglinge) sollten früh behandelt werden, um chronischen Organschäden vorzubeugen. Eine frühe Therapie des CF-Basisdefekts habe großes Potenzial, irreversible

Schäden der Lunge und anderer Organe zu verzögern oder zu verhindern.

Therapie für jüngere Kinder zugelassen

Die Europäische Kommission hat die Zulassung für die CFTR-Modulatoren Ivacaftor (Kalydeco®) und Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) auf jüngere Kinder erweitert. Der CFTR-Potentiator Ivacaftor ist damit für Säuglinge mit CF ab einem Alter von vier Monaten zugelassen, die eine R117H-Mutation oder eine der definierten Gating-

Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen. Die Kombination aus Tezacaftor plus Ivacaftor kann bei Patienten ab sechs Jahren eingesetzt werden, die zwei Kopien der F508del-Mutation im CFTR-Gen (F/F) oder eine Kopie der F508del-Mutation und eine von 14 Mutationen, die zu einer Restaktivität des CFTR-Proteins führen (F/RF), aufweisen.

Die neu zugelassene Dreifachtherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) ist bei Patienten mit CF ab 12 Jahren mit zwei Kopien der F508del-Mu-

tation im CFTR-Gen (F/F) oder einer F508del-Mutation und einer Minimalfunktionsmutation (F/MF) wirksam. In den Zulassungsstudien konnten die Lungenfunktion deutlich verbessert und die akuten Exazerbationen verringert werden, berichtete Mall. Auch Lebensqualität und Schweißchlorid verbesserten sich.

Die Dreifachtherapie ermöglicht eine Therapie von Patienten mit F/F- und F/MF-Genotypen und eröffnet Perspektiven für eine effektive Behandlung des CF-Basisdefekts bei bis zu 90% aller CF-Patienten mit mindestens einem F508del-Allel, so Mall.

„Update CFTR-Modulation – Triple-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor“, Virtuelles Symposium anlässlich der Deutschen Mukoviszidose-Tagung, 20.11.2020; Veranstalter: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH, München; Bericht: Dagmar Jäger-Becker, Rodgau.

kurz notiert

Rotavirus-Impfstoff in der Tube

Für die sichere orale Anwendung ist der Rotavirus-Impfstoff Rotarix® (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München) nun als Tuben-Applikation erhältlich. Bei gleicher Formulierung ist die Schluckimpfung gegen Rotaviren mit der Tube leichter zu handhaben, und die Gefahr einer Verwechslung mit zu injizierenden Impfstoffen wird gesenkt. Die Tuben-Applikation wird mit einem integrierten Dorn geöffnet. Die sichere Versiegelung spart extra Blister und vereinfacht die Handhabung. Für die Lagerung des drei Jahre haltbaren Impfstoffs relevant: Das Volumen der Zehnerpackung wurde um mehr als die Hälfte reduziert.

Rotarix® ist zur aktiven Immunisierung von Säuglingen indiziert, um einer Rotavirus-Gastroenteritis vorzubeugen. Die Schluckimpfung erfolgt in zwei Dosen à 1,5 ml. Die erste Dosis kann ab einem Alter von sechs Wochen gegeben werden. Zwischen den beiden Dosen ist ein Zeitabstand von mindestens vier Wochen einzuhalten.

Asthma bronchiale

Extrafine fixe dreifache Kombination zugelassen

Die extrafine Dreifach-Fixkombination aus Beclometason, Formoterol und Glycopyrronium (BDP/FF/G) ist jetzt in zwei Dosierungen auch für die Asthma-Therapie zugelassen. Mit dem Präparat konnten in den Phase-III-Studien bei Patienten mit einem durch ICS/LABA unzureichend kontrollierten Asthma bronchiale die Lungenfunktion verbessert und moderate bis schwerer Exazerbationen reduziert werden.

Zugelassen ist BDP/FF/G für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Asthma-Patienten, die mit einer Kombination aus inhalativem Kortikosteroid (ICS) und lang wirksamem Beta-2-Mimetikum (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist. Die Dreifachkombination mit mittlerer BDP-Dosis (100 µg/6 µg/12,5 µg), die auch bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eingesetzt wird, ist ab sofort verfügbar, das Dosieraerosol mit hoch dosiertem BDP (200 µg/6 µg/12,5 µg) noch nicht.

Bessere Lungenfunktion, weniger Exazerbationen

In den Zulassungsstudien TRIMARAN (BDP mittelhoch dosiert,

n=1.155) und TRIGGER (BDP hoch dosiert, n=1.437) war der der Prä-Dosis-FEV1-Wert unter BDP/FF/G (zwei Hübe, 2x täglich) in Woche 26 um 57 ml (p=0,0080) respektive 73 ml (p=0,0025) höher als unter der dualen Therapie BDP/FF. Moderate und schwere Exazerbationen wurden innerhalb von 52 Wochen in TRIMARAN um 15% (p=0,033) und in TRIGGER numerisch um 12% (p=0,110) versus BDP/FF reduziert.

In der gepoolten Analyse der Daten aus beiden Studien reduzierte BDP/FF/G die jährliche Rate der klinisch relevanten, schweren Exazerbationen gegenüber BDP/FF signifikant um 23% (p=0,0076). Nur geringe Unterschiede gab es zwischen BDP/FF/G und der in TRIGGER ebenfalls eingesetzten freien Dreifachtherapie.

Mit dem Alter und zunehmenden Komorbiditäten steigt der Anteil der Asthma-Patienten, die für eine ausreichende Asthmakontrolle zusätzlich zu ICS/LABA einen lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) benötigen. Nach GKV-Daten aus dem Jahr 2018 erhielten fast 10% der Asthma-Patienten im Alter ab 65 Jahren eine Therapie mit drei frei kombinierten Substanzen, berichtete Dr. Christoph Maas, Medical Director der Chiesi GmbH.

Literatur

1. Virchow JC et al., Lancet 2019, 394:1737–1749

Pressegespräch „Trialog III: Step-Up für Trimbow®: Jetzt auch zugelassen für Asthma-Patienten“, online, 11.12.2020; Veranstalter: Chiesi GmbH, Hamburg; Bericht: Roland Fath, Hamburg.



Der Touchpoint für Karrieren

Stellenanzeigen, die etwas bewegen

[SpringerMedizin.de/Jobs](https://www.springermedizin.de/jobs)

Telefon: 06102/506-164

E-Mail: stellenanzeigen@springer.com



prevention first®

sucht für seine Standorte

Rüdesheim am Rhein und bald auch Berlin eine/n

Facharzt m/w/d für Innere Medizin und Kardiologie

Prevention First ist einer der führenden Anbieter von internistischen Check-up-Untersuchungen auf dem Gebiet der betrieblichen Gesundheitsförderung. Nähere Infos unter www.preventionfirst.de.

Zu uns passen Ärzte mit Begeisterung für die Themen Gesundheitsförderung und Prävention, breitem internistischem Fachwissen und Interesse an Sport- und Ernährungsmedizin.

Unsere Anforderungen: Sichere Beherrschung der gängigen Ultraschallverfahren (Abdomensonso, Echokardiographie, Farbduplex Carotiden) und Kenntnisse in der Spiroergometrie. Gefragt sind insbesondere auch Einfühlungsvermögen und kommunikative Fähigkeiten im individuellen Coaching zu Lebensstilfragen und Risikofaktorenmanagement.

Ihre Vorteile:

Attraktives Arbeitszeitmodell ohne Nacht- und Wochenenddienste, partnerschaftliche Teamstruktur unter fairer, transparenter Führung, sehr gute externe und interne Möglichkeiten zur Weiterqualifizierung und eine gute Vereinbarkeit von Familie und Beruf (Work-Life-Balance). Eine Dienstfahrrad-(JobRad-) und Dienstwagenregelung sowie die Unterstützung der Teilnahme an nationalen und internationalen Fortbildungsveranstaltungen runden das Stellenangebot ab.

Für Ihre Fragen steht Ihnen der Geschäftsführer Dr. Scholl unter 06722/406700 gerne zur Verfügung.

Ihre Bewerbungsunterlagen senden Sie bitte an:

Dr. med. Johannes Scholl · scholl@preventionfirst.de

Dr. Scholl Prevention First GmbH · Europastr. 10 · 65385 Rüdesheim am Rhein



Als Klinikverbund ist die Kreisspitalstiftung Weißenhorn mit 1.250 Mitarbeitern ein großer Arbeitgeber im Landkreis Neu-Ulm. Wir betreiben neben unseren drei Kliniken sieben medizinische Versorgungszentren in Illertissen, Weißenhorn, Neu-Ulm und Vöhringen. Hier werden unsere Patienten mit einem abgestimmten Leistungsspektrum in enger Zusammenarbeit mit den Kliniken behandelt.

Für eine gut etablierte **hausärztliche Praxis in Illertissen** suchen wir baldmöglichst einen

Facharzt für Allgemeinmedizin/ Innere Medizin (m/w/d)

Es besteht die Möglichkeit, den Kassensitz auf mehrere Ärzte aufzuteilen, auch Teilzeitmodelle sind möglich. Wir freuen uns über Ihre Ideen und bieten Ihnen die Möglichkeit, individuell und eigenständig zu arbeiten.

Mehr Informationen und das Bewerbungsformular finden Sie auf unserer Homepage www.kliniken-kreisspitalstiftung.de

Fragen und Bewerbungen richten Sie sich bitte an:

MVZ Donau-Iller-Roth, Herrn Dr. Bastian Fiederling, Geschäftsführer
Telefon: 07303 177-3185, E-Mail: b.fiederling@kreisspitalstiftung.de



ALLGEMEINMEDIZINER/IN IN ÖFFENTLICHER ANSTELLUNG FÜR DIE INTERDISZIPLINÄRE AUFNAHMESTATION (IAS)

Die NÖ Landesgesundheitsagentur ist das gemeinsame Dach für alle 27 NÖ Klinikstandorte sowie insgesamt 50 NÖ Pflege-, Betreuungs- und Förderzentren. An allen Standorten bieten wir ein innovatives Arbeitsumfeld, langfristige Job-Perspektiven sowie eine Top-Ausbildung und Karrierechancen. Gemeinsam garantieren wir auch für die Zukunft die beste Rundum-Versorgung der Menschen in allen Regionen Niederösterreichs - von der Geburt bis zur Pflege im hohen Alter.

Am **Landeskrankenhaus Amstetten** gelangt mit **sofortiger Wirkung** folgende Stelle zur Besetzung:

AllgemeinmedizinerIn in öffentlicher Anstellung für die Interdisziplinäre Aufnahmestation (IAS)

Die Notfallambulanz des LK Amstetten mit angebundener IAS (= interdisziplinärer Aufnahmestation) übernimmt als Schwerpunktkrankenhaus mit 12 Betten die notfallmedizinische Versorgung der gesamten Region und darüber hinaus. Die Abteilung wird interdisziplinär geführt und legt großen Wert auf Aus- und Fortbildung in Notfallmedizin und effiziente hochwertige Versorgung der uns anvertrauten Patienten/-innen. Moderne bedside Diagnostik bis hin zur nicht-invasiven Beatmungsmöglichkeit stehen zur Verfügung. Die fachübergreifende Zusammenarbeit innerklinisch als auch mit unseren Partnerhäusern sowie die Vernetzung zu intensiv- und präklinischer Notfallmedizin bietet großes Potential zu Innovation und Weiterentwicklung.

Wir bieten Ihnen ein vertragliches Dienstverhältnis nach den Bestimmungen des NÖ Spitalsärztegesetzes 1992 (NÖ SÄG 1992) mit einem jährlichen Bruttogehalt ab € 65.237,20, abhängig von individuell anrechenbaren Vordienstzeiten sowie beruflicher Qualifikation und Erfahrung.

Voraussetzung für eine Tätigkeit beim Land Niederösterreich ist ein medizinischer Impf-/Immunitätsnachweis.

Es ist für uns selbstverständlich, die Bestimmungen des NÖ Gleichbehandlungsgesetzes anzuwenden (www.noegv.at/gleichbehandlung). In Bereichen mit einem Frauenanteil unter 45 % ist Frauenförderung geboten.

Sind Sie interessiert? Besuchen Sie unsere Website, wo Sie mehr zur Ausschreibung erfahren können.

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung per Onlineformular unter www.noegv.at/healthjobs-aerzte.

Für rein fachliche, betriebsorganisatorische Auskünfte steht Ihnen die Leitung der Abteilung Interdisziplinärer Aufnahmebereich (IAB), Herr OA Dr. David Hauer, unter der Tel.-Nr. +43 (0)7472/9004-16527 gerne zur Verfügung.

Informationen zur Betriebsführung erhalten Sie unter www.landesgesundheitsagentur.at.

INNERE MEDIZIN | NEPHROLOGIE | DIALYSE



Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie oder Facharzt für Innere Medizin mit Schwer- punktbezeichnung Nephrologie (m/w/d)

Beschäftigungsart

Vollzeit oder Teilzeit

Starttermin

sofort

Nephrocare Döbeln GmbH
Nephrocare MVZ Aalen GmbH
Nephrocare Papenburg GmbH
Nephrocare Buchholz GmbH
Nephrocare Dortmund GmbH

Die NephroCare Deutschland Gruppe bietet professionelle und fachkundige medizinische Versorgung verschiedenster Fachrichtungen an. Wir setzen hohe Maßstäbe für die Patientenversorgung. Fachärzte für Innere Medizin, Nephrologie, Kardiologie, Diabetologie, Allgemeinmedizin u. v. m. sowie psychologische Psychotherapeuten arbeiten – **Hand in Hand.**

Die NephroCare Deutschland Gruppe setzt sich aus mehr als 250 Fachärzten und über 1.500 qualifizierten medizinischen Fachkräften zusammen, welche sich um das Wohl der Patienten kümmern.

www.nephrocare.de

Bewerben Sie sich.

Daniel Schmidt
daniel.schmidt@fmc-ag.com
T 06172 - 6095785



Ihre Tätigkeitsschwerpunkte

- Internistische und nephrologische Diagnostik und Therapie akuter und chronischer Nierenerkrankungen und Nierenfunktionsstörungen sowie der ambulanten Dialysebehandlung
- Transplantationsvorbereitung und -nachsorge der Patienten
- Verantwortung für die effektive Sprechstundenplanung und Behandlungsabläufe im Praxis- und Dialysebetrieb
- Koordination einer fachübergreifenden und ganzheitlich-medizinischen Patientenversorgung
- Aktive Mitgestaltung bei der Weiterentwicklung und Etablierung medizinischer Behandlungsmethoden und -konzepten

Wir wünschen uns von Ihnen

- Fundierte internistische Expertise in der Diagnostik und Therapie im Fachgebiet Nephrologie
- Profunde Erfahrungen bzgl. der verschiedenen Nierenersatztherapieverfahren und der Transplantationsmedizin
- Sektorenübergreifende Kommunikation mit Zuweisern, niedergelassenen Ärzten und Kliniken
- Kooperative und verantwortungsvolle Zusammenarbeit mit unserem interdisziplinären Behandlungsteam

Was wir Ihnen bieten

- Abwechslungsreiche und verantwortungsvolle Tätigkeiten an einem modern ausgestatteten Arbeitsplatz mit neuer Dialysetechnik
- Flexible Arbeitszeitmodelle
- Attraktive Vergütung inkl. Sozialleistungen
- Vielseitige interne Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten
- Kollegiales Betriebsklima in einem aufgeschlossenen Team



**Klinikum
Bremerhaven**
Reinkenheide gGmbH

**STELLENANGEBOTE AM
Klinikum Bremerhaven-Reinkenheide**

www.klinikum-bremerhaven.de

Die **Klinikum Bremerhaven-Reinkenheide gGmbH** ist das kommunale Krankenhaus in Bremerhaven für Bremerhaven und die Region sowie Akademisches Lehrkrankenhaus der Georg-August-Universität Göttingen. Es ist ein Klinikum der regionalen Maximalversorgung und sichert die Gesundheitsversorgung für die Stadt und die Unterweserregion – rund um die Uhr und Tag für Tag. Es ist ein modernes Akutkrankenhaus mit 796 Planbetten, ca. 2.000 Beschäftigten, 14 Kliniken, 2 Instituten und einem Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ).

WIR SUCHEN:

In der Klinikum Bremerhaven-Reinkenheide gGmbH ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt in Vollzeit die Stelle als

Facharzt*ärztin (m/w/d) in der Klinischen Infektiologie

zu besetzen.

Die Klinische Infektiologie wird zusammen mit der Krankenhaushygiene zunehmend an Bedeutung gewinnen und innerhalb der traditionell in Fachdisziplinen eingeteilten Krankenhausstruktur die Rolle eines Querschnittsfaches einnehmen. Neben der Rückkehr überwunden geglaubter Infektionskrankheiten wie Tbc werden besondere thematische Schwerpunkte sein die nosokomialen Infektionen, Wundinfektionen/septische Chirurgie, Infektionen auf der Intensivstation, neutropenisches Fieber u.a.

Das Klinikum Bremerhaven-Reinkenheide hält seit Jahren ein Antibiotic Steward Ship Team vor. Mit der Neuschaffung der Stelle eines klinischen Infektiologen soll ein klinikumweiter Infektiologischer Konsiliardienst etabliert werden. Das zukünftige Infektiologie-ABS-Team wird ebenfalls die thematisch assoziierten Qualitätssicherungsmaßnahmen betreuen. Klinisch wird der Infektiologe der Medizinischen Klinik I zugeordnet sein (CA Prof. Dr. M. Holtmann). Die Medizinische Klinik I ist Teil des Zentrums Innere Medizin und umfasst die Schwerpunkte Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Onkologie, Pneumologie, Infektiologie, Diabetologie. Jährlich werden ca. 3.000 stationäre Patienten versorgt. Weiterbildungsermächtigungen bestehen für Innere Medizin, Gastroenterologie, Infektiologie und Diabetologie.

IHR PROFIL:

Gesucht wird ein*e Facharzt*ärztin (m/w/d) mit der Zusatzbezeichnung Klinische Infektiologie oder ein*e Facharzt*ärztin für Innere Medizin, der*die die Zusatzbezeichnung erwerben möchte. Die Beendigung einer Facharztweiterbildung in Innerer Medizin im fortgeschrittenen Stadium mit anschließender Zusatzweiterbildung Infektiologie ist ebenfalls möglich. Wir erwarten eine Persönlichkeit, die sich durch Engagement, Kommunikationsfähigkeit, Teamorientierung und Gestaltungswillen auszeichnet.

UNSER ANGEBOT:

- Vergütung nach TV-Ärzte/VKA
- betriebliche Altersversorgung
- freundliches und kollegiales Arbeitsthema, flache Hierarchien
- elektronische Zeiterfassung und Dienstplanung mit Sicherstellung der vereinbarten Arbeitszeiten
- Weiterbildungsermächtigung Infektiologie
- Bei Eignung und entsprechender Weiterentwicklung des Bereiches Umwandlung der Stelle in eine Oberarztstelle
- Vorzüge eines „Familienfreundlichen Krankenhauses“ (Zertifikat „Audit berufundfamilie“)
- Mitarbeiterabbatt für die Nutzung von Fitnessstudios und Schwimmbädern in Bremerhaven und Umgebung durch Teilnahme an Hansefit
- und vieles mehr

BEWERBUNGSINFORMATIONEN:

Wir freuen uns über Ihr Interesse und hoffen Sie zeitnah zu einem persönlichen Gespräch begrüßen zu dürfen.

Bei Interesse kontaktieren Sie den Chefarzt der Medizinischen Klinik I, Herrn Prof. Dr. med. Holtmann, unter der Tel. 0471/299-3222. Ihre vollständige Bewerbungsunterlagen – als pdf-Datei – (inkl. Ihres frühestmöglichen Eintrittstermins) richten Sie unter Bezug auf die **Ref.-Nr. 002034** an: **Bewerbung@klinikum-bremerhaven.de**

BESCHÄFTIGUNGSART:

Vollzeit

BESCHÄFTIGUNGSUMFANG:

unbefristet

EINSTELLUNGSDATUM:

zum nächstmöglichen Zeitpunkt



**KLINIKEN DES
LANDKREISES LÖRRACH**



Wir leben und arbeiten in einer wunderschönen Gegend mit hohem Kultur- und Freizeitwert, ganz in der Nähe von Freiburg, Basel, Mulhouse, Schwarzwald, Jura und Elsass. Die familienfreundlichen Kultur- und Einkaufsstädte Lörrach, Rheinfelden und Schopfheim erwarten Sie mit umfangreichen Freizeitangeboten, einer hervorragenden Küche und einem ganz besonderen Flair.

Mit jährlich ca. 35.000 stationär versorgten Patienten und 2.000 Mitarbeitern sind wir Anlaufstelle Nummer eins für Patienten und einer der größten Arbeitgeber der Region. Durch eine gezielte Strukturentwicklung konzentrieren wir uns an unseren vier Standorten in Lörrach, Rheinfelden und Schopfheim auf definierte Leistungsschwerpunkte. Dadurch profitieren die Patienten von einem besonders breiten Leistungsangebot und die Mitarbeiter von umfassenden Weiterbildungs- und Spezialisierungsmöglichkeiten.

Die Kliniken des Landkreises Lörrach und das St. Elisabethen-Krankenhaus haben sich auf den „Lörracher Weg 2.0“ gemacht, um gemeinsam in einem Großklinikum im Jahre 2025 mit gut 650 Betten erstklassige medizinische Leistungen in modernster Ausstattung für die Patienten im Landkreis Lörrach anzubieten.

Im Rahmen der geplanten Erweiterung der Abteilung Akutgeriatrie der Kliniken des Landkreises Lörrach suchen wir ab sofort für den Standort Rheinfelden einen

Facharzt zur Weiterbildung Geriatrie (w/m/d)

Allgemeinmediziner, Internist, Neurologe oder andere Fachrichtung mit dem Ziel der Weiterbildung in der Geriatrie

Kennziffer L 3130 ÄD Geri

Unsere Abteilung ist unter neuer Leitung in Aufbruchsstimmung!

Auch inhaltliche Weiterentwicklungen sind in Planung: ein Programm zur nicht-medikamentösen Delirbehandlung, ein Konzept zur Sturzprophylaxe, Konzepte zur geriatrischen Schmerztherapie und Palliativmedizin, ein Ernährungs-konzept, die Unterstützung eines Konzepts zum demenzsensiblen Krankenhaus. Besonders Wert legen wir auf eine ganzheitliche, menschlich und ethisch fundierte Medizin mit Einbeziehung der Angehörigen. Haben Sie Lust, daran mitzuwirken?

Wir bieten Ihnen:

- Die volle Weiterbildungsermächtigung für Geriatrie, bei Wunsch Rotationsmöglichkeit in die Alterstraumatologie nach Lörrach
- Ein exzellentes Umfeld für Ihre weitere berufliche Qualifizierung
- Ein sicheres Arbeitsverhältnis mit leistungsgerechter Vergütung nach TV-Ärzte sowie betriebliche Altersvorsorge (ZVK)
- Ein engagiertes, für neue Ideen aufgeschlossenes Team
- Zukunftsorientierte, individuell abgestimmte Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten
- Eine gute Perspektive für Ihre Karriere sowie eine langfristige Zusammenarbeit, durch das neu entstehende Zentralklinikum 2025
- Digitales und interprofessionelles arbeiten mit flachen Hierarchien
- Finanzielle Förderung und Freistellung für Weiterbildungsmaßnahmen
- Langfristige Dienstplanung sowie Flexible Arbeitszeitmodelle, die auf Ihre Bedürfnisse zugeschnitten sind, um eine gute „Work-Life-Balance“ zu schaffen
- Zuschuss zum Jobticket
- Möglichkeit zur Hospitation
- Mithilfe bei der Suche nach passender Kinderbetreuung
- Teilnahme am Gesundheitssport und Traditioneller Chinesischer Medizin
- Leben und Arbeiten in einer Region mit hohem Kultur- und Freizeitwert im Südschwarzwald, in unmittelbarer Nähe zu Basel, Mulhouse und Freiburg

Wir wünschen uns:

Wenn Sie bereits über eine abgeschlossene Weiterbildung in Innerer Medizin, Neurologie, Allgemeinmedizin oder in einem anderen Fachgebiet verfügen und die Zusatzweiterbildung im Zukunftsfach Geriatrie erwerben möchten, dann wäre das ideal. Wichtig ist uns eine gute Kommunikationsfähigkeit.

Wir wünschen uns eine Teilnahme an den internistischen Wochenend-Tagdiensten.

Weitere Informationen:

Albrecht Kühnle | Chefarzt Akutgeriatrie und Leiter des Geriatriischen Schwerpunkt | Facharzt für Innere Medizin, Geriatrie, Palliativmedizin, Ernährungsmedizin, Medizinethik | T 07623-94-1466

Haben wir Ihr Interesse geweckt?

Dann freuen uns über Ihre aussagekräftige Bewerbung, unter Angabe der Kennziffer.

Bitte bewerben Sie sich ausschließlich online über unser Bewerberportal oder senden Sie uns eine zusammengefügte PDF Datei an bewerbung@klinloe.de

Kliniken des Landkreises Lörrach GmbH | Personalservice | Spitalstraße 25 | 79539 Lörrach



Zur Verstärkung unseres Teams in der **Geriatrischen Rehabilitationsklinik** suchen wir zum 01.11.2021 unbefristet in Vollzeit (40 Stunden/ Woche) am **Standort Löbtau** einen

Facharzt (m/w/d) für Innere Medizin oder Allgemeinmedizin oder Neurologie oder Physikalische und Rehabilitative Medizin

Ihre neue Herausforderung

- Umfassende medizinische Betreuung der Patienten während der geriatrischen Rehabilitation
- Behandlungsleitung des interprofessionellen therapeutischen Teams der Station

Ihr überzeugendes Profil

- Erfolgreich abgeschlossene Facharztausbildung für Innere Medizin oder Allgemeinmedizin oder Neurologie oder Physikalische und Rehabilitative Medizin oder fortgeschrittene Facharztausbildung in einem dieser Bereiche
- Engagement und Freude am Fachgebiet der Geriatrie
- Fähigkeit zur interdisziplinären Zusammenarbeit

Gibt Ihren Ambitionen eine Heimat – unser Angebot

- Ein täglich interessantes und erfüllendes Arbeitsumfeld in einem kollegialen und interdisziplinären Team
- Ausführliche Einarbeitung und sich daran anschließende strukturierte Weiterbildung mit hervorragenden Teaching-Angeboten
- Erwerb der Zusatzbezeichnung Geriatrie möglich
- Eine leistungsgerechte Vergütung nach TV-Ärzte/VKA mit den für den Öffentlichen Dienst üblichen Sozialleistungen

Wir begrüßen ausdrücklich Bewerbungen von schwerbehinderten Menschen; hinsichtlich der Erfüllung der Ausschreibungsvoraussetzungen erfolgt eine individuelle Betrachtung.

Wir freuen uns selbstverständlich auch über Kolleginnen und Kollegen mit Migrationshintergrund. Gute Kenntnisse der deutschen Sprache, mindestens C1 – Niveau, setzen wir voraus.

Wenn Sie diese Aufgabenstellung anspricht und Sie die Anforderungen erfüllen, dann senden Sie uns Ihre vollständigen und aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen mit **Angabe der Position und der Referenznummer 21-50027475 bis zum 31.03.2021 bevorzugt** über unser Bewerberportal oder per Mail an bewerbung@klinikum-dresden.de.

Für Ihre Rückfragen stehen Ihnen

Dr. med. Sven Kaufer

Chefarzt der Abteilung Akutgeriatrie, Standort Neustadt und der Geriatrischen Reha-Klinik Löbtau,
Tel.: 0351 856-2712
und

Christin Hausch

Ressort Personal
Tel.: 0351 480-3088
gern zur Verfügung.

www.klinikum-dresden.de



Justiz·
NRW

→ **ÄRZTIN / ARZT IM JUSTIZVOLLZUG** **Ich bin Hausärztin für Gefangene.**

Wir suchen für den Justizvollzug an vielen Standorten in ganz NRW kommunikative, vorurteilsfreie und konfliktfähige **Allgemeinmediziner** oder **Internisten/Fachärzte** mit allgemeinmedizinischer Erfahrung.

Wir bieten

- unbefristete Voll- oder Teilzeitbeschäftigung
- mögliche Verbeamtung
- Vergütung nach dem TV-Ärzte
- keine regulären Wochenend- oder Feiertagsdienste
- sichere Rahmenbedingungen bei Sprechstunden
- Unterstützung durch Gesundheits-/Krankenpfleger
- Zusammenarbeit mit anderen Fachdiensten
- gute diagnostische Möglichkeiten

weitere Infos

Stellenmarkt auf www.menschen-im-sinn.justiz.nrw

Wir freuen uns über Ihren Anruf bzw. Ihre Bewerbung per Post oder per Mail: Ministerium der Justiz des Landes Nordrhein-Westfalen
Frau Dr. Irmgard Render
0211 8792-400 • irmgard.render@jm.nrw.de
Martin-Luther-Platz 40 • 40212 Düsseldorf

Arbeiten bei der Justiz.NRW
Den Menschen im Sinn.



Ihr fachspezifischer Stellenmarkt



Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Wir sind ein modernes Krankenhaus der Schwerpunktversorgung mit 661 Betten, 17 Zentren, Kliniken und Abteilungen. Als akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg und mit nahezu 1.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern gehören wir zu den größten Arbeitgebern der Region.

Wir suchen für unsere **Zentrale Notaufnahme** einen
Oberarzt (m/w/d)

Ihre Aufgaben:

- › Betreuung von Patienten/-innen der ZNA
- › Ausbildung/Supervision von Assistenzärzten (w/m/d)
- › in enger Zusammenarbeit mit dem Chefarzt erfolgt die Organisation und Weiterentwicklung der ZNA
- › Abwesenheitsvertretung des Chefarztes der Notaufnahme
- › bei Interesse Teilnahme am Notarztdienst sowie die Teilnahme am Bereitschaftsdienst (Rufbereitschaft).

Ihr Profil:

- › Facharzt (w/m/d) für Innere Medizin oder Anästhesiologie
- › idealerweise im Besitz der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
- › Kenntnisse im Notfallmanagement der Notaufnahme wünschenswert sowie klinische Erfahrungen in der präklinischen und klinischen Notfallmedizin
- › Führungserfahrung und eine engagierte und belastbare Persönlichkeit
- › Fähigkeit zur teamorientierten und interdisziplinären Zusammenarbeit sowie Verantwortungsbewusstsein

Wir bieten:

- › attraktive Vergütung nach Haustarif (in Anlehnung an Tarifvertrag des Marburger Bundes)
- › eine wertschätzende und kollegiale Atmosphäre
- › interne und externe Supervision
- › ein interessantes und vielseitiges Aufgabenspektrum
- › Teilnahme an internen und externen Fort- und Weiterbildungen durch unsere eigene Bildungsakademie



Vertiefende Informationen können Sie der entsprechenden Ausschreibung, auf unserer Homepage unter dem Abschnitt „aktuelle Stellenangebote“, entnehmen.

Wenn wir Ihr Interesse geweckt haben, freuen wir uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbung über unsere Homepage www.klinikum-whv.de.

Klinikum Wilhelmshaven gGmbH | Friedrich-Paffrath-Str. 100 | 26389 Wilhelmshaven



FACHÄRZTIN/FACHARZT

Thun • Schweiz

Werden Sie Teil der Spital STS AG. Im Spital Thun, an Toplage – in einer einzigartigen Natur- und Seeregion. Versetzen Sie mit uns Berge – und kommen Sie mit an Bord...

... als Fachärztin/Facharzt in einem der nachfolgenden Bereiche:

- **ENDOKRINOLOGIE/DIABETOLOGIE**
- **HANDCHIRURGIE**
- **PSYCHIATRIE**

Bei Fragen stehen Ihnen die jeweiligen Vorgesetzten, Telefon: +41 (0)58 636 26 22 zur Verfügung.

Boarding-time – jetzt online bewerben
unter www.spitalstsag.ch/jobs.

spitalSTSAG

**MITEINANDER ARBEITEN
BEI DEN MEDIUS KLINIKEN**

KIRCHHEIM | NÜRTINGEN | OSTFILDERN-RUIT

**medius
KLINIKEN**

EINE GEMEINNÜTZIGE GESELLSCHAFT
DES LANDKREISES ESSLINGEN

Drei Standorte. Über 3.000 engagierte Mitarbeiter. Ein starkes Team: Als Klinikverbund wissen wir um die besondere Kraft des Miteinanders. Das zeigt sich besonders in der wertschätzenden, konstruktiven Zusammenarbeit – in den einzelnen Abteilungen, über Bereichs- und Standortgrenzen hinaus sowie mit Patienten, Angehörigen und niedergelassenen Ärzten.

WERDEN SIE ZUM NÄCHSTMÖGLICHEN ZEITPUNKT TEIL UNSERES STARKEN TEAMS ALS

OBERARZT (M/W/D) FÜR INNERE MEDIZIN

in der Klinik für Innere Medizin, Diabetologie, Gastroenterologie, Tumormedizin und Palliativmedizin an der medius KLINIK NÜRTINGEN

in Vollzeit

Die Klinik für Innere Medizin am Standort Nürtingen hat ihre Schwerpunkte in der Allgemeinen Inneren Medizin, der Gastroenterologie, Endoskopie, Hepatologie, Diabetologie, Pneumologie, Onkologie und Palliativmedizin und versorgt damit ganzheitlich Patientinnen und Patienten mit Krankheiten aus dem gesamten Bereich der Inneren Medizin. Jährlich werden ca. 8.500 Endoskopien und 10.000 Sonographien durchgeführt. Wird sind Zertifiziertes Darmkrebszentrum und zertifiziertes onkologisches Zentrum. Die Gastroenterologie/Endoskopie verfügt über alle diagnostischen und therapeutischen Verfahren, einschließlich therapeutischer ERCP und EUS - FNA. Es besteht die Weiterbildungsbefugnis für Innere Medizin, Gastroenterologie, Onkologie, Diabetologie.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Frau Chefarztin Prof. Dr. med. habil. Kühbacher unter Telefon 07022/7821401.

Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.



Vertrauen.Können

WWW.MEDIUS-KLINIKEN.DE



KOMMUNALUNTERNEHMEN KREISKLINIK FÜRSTENFELDBRUCK SENIORENHEIM JESENWANG

Das Klinikum Fürstfeldbruck ist ein akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München und einer der größten Arbeitgeber im Landkreis. Das Haus wird als Kommunalunternehmen des Landkreises Fürstfeldbruck geführt. Jährlich werden in unserem Haus knapp 19.000 stationäre Patienten bei 380 Planbetten versorgt.

Im Zuge einer rentenbedingten Nachbesetzung suchen wir zum 01.09.2021 einen

Oberarzt (m/w/d)

Die Abteilung Gastroenterologie und Onkologie mit den Schwerpunkten allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Diabetologie, Onkologie und Palliativmedizin verfügt über ca. 80 Betten. Weiterhin werden anteilmäßig Patienten auf einer großen interdisziplinären Intensivstation und IMC versorgt. Das diagnostische Leistungsspektrum der Abteilung umfasst die gesamte Breite der Endoskopie- und Ultraschallverfahren einschließlich ERCP, Dünndarmdiagnostik, Endosono- und Kontrastmittelsonographie. Die onkologischen Patienten können sowohl stationär als auch in enger Kooperation mit der onkologischen Praxis am Haus ambulant therapiert werden. Die Palliativstation ist der Abteilung zugehörig. Es besteht eine Zertifizierung „Klinik für Diabetespatienten“ nach DDG. Im Bereich der internistischen Intensivmedizin sind alle gängigen Verfahren etabliert.

Sie bereichern unser Team als aufgeschlossener **Facharzt (m/w/d) für Innere Medizin mit einer gewünschten Zusatzqualifikation Diabetologie**. Der Nachweis einer Qualifikation in der Versorgung geriatrischer Patienten sowie endoskopische Erfahrung wären von Vorteil. Es erwartet Sie eine anspruchsvolle und attraktive Tätigkeit in einem sehr kooperativen Oberarztteam.

Für Fragen steht Ihnen vorab der Chefarzt der Abteilung, Herr Priv.-Doz. Dr. Michael Selgrad, unter der Telefonnummer 0 81 41 / 99 - 30 51, gerne zur Verfügung.

Bitte senden Sie uns Ihre Bewerbung an:
Klinikum Fürstfeldbruck
Frau Ivonne Wimmert
Dachauer Straße 33
82256 Fürstfeldbruck

oder per Mail an karriere@klinikum-ffb.de



MVZ
Wollmarshöhe

TOP PERSPEKTIVE!

Wir suchen ambitionierte Ärztinnen und Ärzte für die folgenden Bereiche:

- **ENDOKRINOLOGIE**
- **DIABETOLOGIE**
- **KARDIOLOGIE**

Sie decken einen oder mehrere Bereiche ab und sind bereit für eine neue Herausforderung?

Dann besuchen Sie JETZT unsere Website www.mvz-wollmarshoehe.de (Kontakt/Stellenangebote), um ausführliche Informationen zu erhalten.

Wir freuen uns auf Sie!

Medizinisches Versorgungszentrum Wollmarshöhe
mvz-wollmarshoehe.de



Das **Sankt Elisabeth Hospital Gütersloh** ist ein modernes Akutkrankenhaus der Schwerpunktversorgung und bildet mit dem Marienhospital Oelde ein gemeinsames Plankrankenhaus mit über 600 Betten.

Wir suchen zum nächstmöglichen Termin am **Standort Sankt Elisabeth Hospital Gütersloh** im Rahmen der Nachfolgeplanung einen

Oberarzt – Schwerpunkt Gastroenterologie (m/w/d)

Erstkontakt: **Chefarzt, Herr PD Dr. Al-Taie**,
Tel.-Nr. 05241/507-7310
E-Mail: oliver.al-taie@sankt-elisabeth-hospital.de
Medizinische Klinik

Oberarzt Innere Medizin – Schwerpunkt Nicht-invasive Kardiologie u. Intensivmedizin (m/w/d)

in Vollzeit oder gerne auch in Teilzeit (> 50 %)
Erstkontakt: **Chefarzt, Herr PD Dr. Al-Taie und/oder die Ltd. Oberärztin, Frau Dr. Hasler**,
Tel.-Nr. 05241/507-7310
E-Mail: hildegard.hasler@sankt-elisabeth-hospital.de
Medizinische Klinik

Oberarzt – Schwerpunkt Pneumologie (m/w/d)

Erstkontakt: **Chefarzt, Dr. med. Gernot Schoch**,
Tel.-Nr. 05241/507-7326
E-Mail: gernot.schoch@sankt-elisabeth-hospital.de
Klinik für Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin

Ausführliche Informationen zu den einzelnen Stellenausschreibungen und zu den Kliniken entnehmen Sie bitte gerne der Internetseite unter:
www.sankt-elisabeth-hospital.de.



Bewerbungsanschrift:
Sankt Elisabeth Hospital GmbH,
Personalabteilung,
Stadtring
Kattenstroth 130,
33332 Gütersloh.

Wir freuen uns auf Ihre Kontaktaufnahme und Ihre Bewerbung!



ICH SEHE, WAS ANDERE NICHT SEHEN. DAS MACHT MEINEN JOB AUS. HIER KANN ICH VERÄNDERUNGEN VORANBRINGEN.

Dr. Katharina Osterhage, Assistenzärztin im UKE

Mein UKE
Am Puls der Zeit.

(Fach-)Arzt (w/m/d) für die Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie in fortgeschrittener Weiterbildung

Onkologisches Zentrum – Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation

Das erwartet Sie

In der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation werden gegenwärtig jährlich mehr als 200 allogene Blutstammzelltransplantationen und ca. 40 CAR-T-Zell-Therapien durchgeführt. Die Klinik verfügt über 46 Akut-Betten sowie eine große Ambulanz und Tagesklinik für Photopherese-Therapie und ist JACIE-akkreditiert und für CAR-T-Zell-Therapie zertifiziert.

Der Forschungsschwerpunkt liegt in der Entwicklung der unverwandten und haploidenten Stammzelltransplantation, der Entwicklung und Anwendung von spezifischen zellulären Immuntherapien, insbesondere von CAR-T-Zellen und anderen genmanipulierten T-Zell-Therapien. Im Labor liegen die Schwerpunkte in der Entwicklung von Vektoren für Gentherapie, Barcoding, Stammzellbiologie bei myeloproliferativen Erkrankungen, Entwicklung neuer Chimärismusmethoden wie digitale PCR, Detektion minimaler Resterkrankung bei Next-Generation Sequencing und Durchflusszytometrie.

Gesucht wird ein/e Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin oder ein/e Arzt/Ärztin in fortgeschrittener Weiterbildung, der/die Interesse hat, den Schwerpunkt CAR-T-Zell-Therapie und haploidente Stammzelltransplantation mit auszubauen. Anerkennung zur Schwerpunktbezeichnung Hämatologie/Onkologie liegt für 18 Monate vor.

Wissenschaftliche Beteiligung oder eigene Entwicklung klinischer wie auch präklinischer Projekte mit dem Ziel der Habilitation ist gegeben.

Diese Position ist vorerst auf drei Jahre befristet zu besetzen, eine Verlängerung ist avisiert.

- Wissenschaftliche Tätigkeit in der Forschung
- Mitarbeit in der Lehre
- Patientenbetreuung und -versorgung (Schichtdienst auf der Station oder Ambulanztätigkeit)

Darauf freuen wir uns

- Abgeschlossenes wissenschaftliches Hochschulstudium der Humanmedizin
- Fortgeschrittene oder abgeschlossene Facharztweiterbildung Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie
- Wünschenswert: Promotion
- Idealerweise: Vorkenntnisse in Hämatologie/Onkologie und zellulärer Therapie

Das bieten wir

- Ein innovatives und familienfreundliches Arbeitsumfeld mitten in Hamburg (Kooperation zur Kinderbetreuung, kostenlose Ferienbetreuung)
- Die Teilnahme an umfangreichen Aus-, Fort- und Weiterbildungs-Programmen unserer UKE-Akademie für Bildung und Karriere und abwechslungsreichen Einführungsveranstaltungen
- Eine attraktive betriebliche Altersversorgung sowie Nutzung vielfältiger und mehrfach ausgezeichnete Gesundheits- und Präventionsangebote

Ihr Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. Kröger unter der Tel.-Nr. (040) 7410-54851

Wir freuen uns auf Ihre vollständige Bewerbung unter Angabe des Referenzcodes 2021-125 über unser Online-Portal.



WIR SUCHEN IN VOLL- ODER TEILZEIT:

Facharzt (m/w/d) Zentrale Notaufnahme

(Innere Medizin, Chirurgie,
Allgemeinmedizin, Anästhesie, Neurologie)

Im Zuge des Ausbaus unserer Zentralen Notaufnahme suchen wir Sie für die Weiterbildung in der klinischen Akut- und Notfallmedizin.

Sie suchen eine Alternative zu Ihrer bisherigen Tätigkeit?

Sie wünschen sich ein abwechslungsreiches und spannendes Arbeitsumfeld? Dann werden Sie Teil unseres Teams!

Wir bieten Ihnen die Alternative:

- ▶ Spannendes Arbeitsumfeld in einer der größten Notaufnahmen im Rhein-Main-Gebiet
- ▶ Hochmotiviertes Team aus Ärzten und Pflegekräften mit flachen Hierarchien
- ▶ Versorgung von über 40.000 Patienten im Jahr aus dem gesamten Spektrum der Notfallmedizin
- ▶ Geregelte Arbeitszeiten durch Schichtdienste
- ▶ Moderne und intelligente Dienstplanmodelle zur besseren Vereinbarkeit von Familie und Beruf
- ▶ Weiterbildungsbefugnisse für Innere Medizin und Basisweiterbildung Chirurgie
- ▶ Weiterbildungsbefugnis für klinische Akut- und Notfallmedizin ist beantragt

Wir freuen uns auf Sie und auf Ihren aktiven Beitrag!

Das bringen Sie mit:

- ▶ Facharzt (m/w/d) oder Arzt (m/w/d) in fortgeschrittener Weiterbildung in einem Fachgebiet der unmittelbaren Patientenversorgung (Innere Medizin, Chirurgie, Allgemeinmedizin, Anästhesiologie, Neurologie)
- ▶ Engagierte Persönlichkeit mit ausgeprägtem Interesse an der Notfallmedizin
- ▶ Hohes Maß an Patientenorientierung
- ▶ Verantwortungsbewusste und gewissenhafte Arbeitsweise
- ▶ Teamfähigkeit und Engagement

Hier erfahren Sie mehr über die Position:

<https://jobs.klinikum-ab-az.de/Job/306>

Ihr Kontakt:

Dr. Christian Pietsch, Chefarzt (Tel.: 06021/32-4701)

Die Klinikum Aschaffenburg-Alzenau gGmbH gehört zu den zehn größten Krankenhäusern Bayerns und ist akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg. In 26 Kliniken, Abteilungen und Instituten sowie spezialisierten Zentren versorgen wir an beiden Standorten rund 100.000 Patienten im Jahr.

2021

MEDUPDATE

24.–25.09.2021, Berlin
2. Endokrinologie-Update-Seminar
 Unter der Schirmherrschaft von DGIM, DGFF (Lipid-Liga), DGE
www.endokrino-update.com

05.–06.11.2021, Hamburg
 19.–20.11.2021, Köln
 19.–20.11.2021, München
 26.–27.11.2021, Berlin
 26.–27.11.2021, Wiesbaden
16. DGIM-Internisten-Update-Seminar
 Unter der Schirmherrschaft von DGIM
www.internisten-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:
 med update GmbH
 Tel.: 0611 - 73 65 80
 Fax: 0611 - 73 65 810
info@med-update.com

Partner in der Fortbildung



April 2021

virtuell 16.–17.04.2021
17. Norddeutsche Herztage
Wiss. Leitung: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg, Hamburg; Prof. Dr. med. Ingo Eitel, Lübeck; Prof. Dr. med. Derk Frank, Kiel; Prof. Dr. med. Stephan Felix, Greifswald; Prof. Dr. med. Hüseyin Ince, Rostock
Auskunft: Frau Ricarda Grabotin, CTI GmbH, Am Bärenkamp 33, 40589 Düsseldorf,
 Fon: 0211-5425180,
rgrabotin@cti-kongresse.com,
www.norddeutsche-herztage.de

Digital-Kongress 17.–20.04.2021
127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Themen: Corona-Pandemie, Gefäße, Geschlechterunterschiede in der Inneren Medizin, Psychosomatik, Wandel der Behandlungsziele
Wiss. Leitung: Prof. Dr. Sebastian Schellong, Vorsitzender der DGIM 2020/2021 und Präsident des 127. Kongresses
Auskunft: Frau Anika Marzusch, Registration Management,
 Fon: +49(0)621 / 41 06 – 174,
anika.marzusch@mcon-mannheim.de,
<https://kongress.dgim.de/>

Freiburg 21.–24.04.2021
52. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)
Auskunft: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH,
 Carl-Pulfrich-Str. 1, 07745 Jena,
conferencemarketing@conventus.de,
<https://www.gpn-kongress.de/>

Mai 2021

Linz und Online-Veranstaltung
 07.–08.05.2021
37. Hybrid-Frühjahrstagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG)
Wiss. Leitung: Prim. Univ. Prof. Dr. M. Clodi
Auskunft: Mondial Congress & Events, Operngasse 20b, 1040 Wien, Österreich,
 Fon: (+43/1) 588 04 0,
oadgjf21@mondial-congress.com

St. Gilgen 07.–08.05.2021
28. ATHEROSKLEROSE Jahrestagung
 Österreichische Gesellschaft für Atherosklerose – AAS
Wiss. Leitung: Tagungspräsident: Christoph J. Binder, MD, PhD; Dept. of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna; Principal Investigator, Center for Molecular Medicine, Austrian Academy of Sciences, Lazaret
Auskunft: Ärztezentrale Med.Info, Helferstorferstraße 2, 1010 Wien, Österreich,
 Fon: (+43/1) 531 16 - 37,
azmedinfo@media.co.at

Darmstadt und via Livestream 08.05.2021
Fortbildung „Was ist neu in der Inneren Medizin 2021“
 9. Kompaktweiterbildung für Internisten und Allgemeinmediziner
Themen: Innere Medizin
Wiss. Leitung: Prof. Dr. C. Schimanski
Auskunft: Frau Gaby Kneissler, Gaby Kneissler-Veranstaltungsorganisation, Kastanienweg 4, 67146 Deidesheim,
 Fon: 063269658959,
gk_organ@t-online.de,
www.gk-organisation.de

Juni 2021

Online-Kongress 10.–11.06.2021
Viszeralmedizin NRW 2021
 187. Jahrestagung der Vereinigung Niederrheinisch-Westfälischer Chirurgen und 26. MIC Club West, 29. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Nordrhein-Westfalen e.V
Themen: Indikationsbereich Bauch: Gemeinsam Konzepte gestalten
Wiss. Leitung: Professor Dr. med. Berthold Gerdes, Professor Dr. med. Carsten Gartung
Auskunft: INTERPLAN Congress, Meeting & Event Management AG,
 Fon: +49 (0)89 54 82 34 62,
j.reichel@interplan.de,
<http://www.viszeralmedizin-nrw.de/>

Online 19.06.2021
Cardiovascular Atherosclerosis: Prediction, Prevention and Management – Live Streaming CME Event
Themen: atherosclerotic cardiovascular disease, lipids, cholesterol, cardiovascular disease, lipoprotein, dyslipidemia, cardiometabolic disease
Auskunft: Scripps Conference Services and CME, Scripps Health, USA,
 Fon: 8586786400,
med.edu@scrippshealth.org,
<http://go.evvnt.com/729229-0?pid=1361>

Juli 2021

Athen 04.–06.07.2021
11th International Congress of Internal Medicine
Auskunft:
<http://efim.org/events/congresses/11th-international-congress-internal-medicine>

August 2021

Frankfurt a.M. 24.–26.08.2021
Frankfurt Cancer Conference
 From Molecular Research to Mechanism-based Cancer Therapy
Themen: Translational cancer research, tumor microenvironment, cancer metabolism, autophagy, checkpoint inhibition, clinical trials
Wiss. Leitung: Prof. Dr. T. Oellerich
Auskunft: Frau Dr. Stefanie Graf, Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, Haus 23B, 1. OG, 60590 Frankfurt am Main,
 Fon: 069/6301-87763,
stefanie.graf@kgu.de,
www.frankfurtcancerconference.org

Wien 27.08.2021
4. Jahreskongress des Dachverbands onkologisch tätiger Fachgesellschaften Österreichs & Fortbildungsseminar der ÖGC-Fortbildungskademie (Hybridveranstaltung)
Themen: Weiterbildung in der Onkologie, Practice Changing Update in Oncology
Wiss. Leitung: Univ. Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano
Auskunft: Ärztezentrale Med.Info, Helferstorferstraße 4, 1010 Wien, Österreich,
 Fon: (+43/1) 531 16 41,
azmedinfo@media.co.at,
<https://registration.azmedinfo.co.at/donko2021>

September 2021

Frankfurt a.M. 03.–04.09.2021
11. Frankfurter Gerinnungs-symposium
Themen: Allgemeinmedizin, Hämostaseologie, Angiologie, Kardiologie, Pharmakologie, Transfusionsmedizin, Phlebologie, Chirurgie, Anästhesie, Innere Medizin, Labormedizin, Hämatologie, Gefäßchirurgie, Onkologie
Wiss. Leitung: Prof. Dr. Rupert M. Bauersachs, Prof. Dr. Viola Hach-Wunderle, Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last
Auskunft: Frau Christina Wittlich, Kongress- und Messebüro GmbH, Gartenstr. 29, 61352 Bad Homburg,
 Fon: +49617267960,
info@kmb-lentzsch.de,
<https://www.kmb-lentzsch.de/>

Graz 09.–10.09.2021
VASC MED 2021 - Österreichischer Verband für Gefäßmedizin
 Dachverband der Österreichischen Gesellschaften für Gefäßchirurgie, Internistische Angiologie, Interventionelle Radiologie, Phlebologie und dermatologische Angiologie und Vaskuläre Biologie
Wiss. Leitung: Prof. PD Dr. T. Gary, Prim. Dr. F. Schmöllner, Frau K. Schossleitner, Univ.Prof. PD Dr. H. Deutschmann, Univ.Prof. Dr. K. Böhler
Auskunft: Ärztezentrale Med.Info, Helferstorferstraße 4, 1010 Wien, Österreich,
 Fon: (+43/1) 536 63 23,
azmedinfo@media.co.at,
<https://registration.maw.co.at/vascmed2021>

Leipzig 13.–18.09.2021
Viszeralmedizin 2021
 75. Jahrestagung der DGVS und 14. Herbsttagung der DGAV
Themen: Kongressmotto: Innovation aus Tradition: vorbeugen – erkennen – handeln
Wiss. Leitung: Prof. Dr. Christian Trautwein, Prof. Dr. Wolf Bechstein, Dr. Ulrich Rosien
Auskunft: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Olivaer Platz 7, 10707 Berlin,
 Fon: 030 31 98 31 5005,
kongress@dgvs.de,
<https://www.viszeralmedizin.com/programm/grussworte/einladung-zur-viszeralmedizin-2021/>

Terminankündigung

Möchten Sie eine Veranstaltung in den Zeitschriften von Springer Medizin ankündigen? Bitte tragen Sie Ihre Termine auf www.springermedizin.de/veranstaltungskalender ein.

Wir publizieren die Veranstaltungstermine nach bestem Wissen. Aufgrund der Coronasituation empfehlen wir jedoch, die genannten Termine vorab kurzfristig beim Veranstalter zu überprüfen.

Verlag: Springer Medizin Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin (Betriebsstätte Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH, Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg; Tel. +49 6221/487-0) www.springermedizin.de

Geschäftsführer: Joachim Krieger, Fabian Kaufmann
Director Journals & ePublishing: Dr. Paul Herrmann (v.i.S.d.P.)
Head of Journals & ePublishing 2: Dr. Jürgen Meyer zu Tittingdorf
Director Editorial Processes: Dr. Frank Sommerauer
Head of Educational Publishing: Martina Siedler

Managing Editor Der Internist: Monika Taghiani, Tel. -345-4036, monika.taghiani@springer.com
Editorial Assistant: Irina Bachmann, Tel. -8872, irina.bachmann@springer.com
Project Coordinator: Andreas Gösling, andreas.goesling@springer.com

Gesamtleitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner (Adressdaten jeweils wie Betriebsstätte Heidelberg)

Anzeigen: Jens Dessin (Leitung Sales & Advertising); Michaela Schmitz (Anzeigenleitung, Verantwortlich), michaela.schmitz@springer.com, Springer Medizin Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Tel. +49 2203/95913-10, Fax: +49 (2203) 95913-19, www.mediadaten.springermedizin.de

Druck: Vogel Druck und Medienservice GmbH, Leibnizstraße 5, 97204 Höchberg. Printed in Germany

Erscheinungsweise: monatlich
Papierausgabe: ISSN 0020-9554, gedruckt auf säurefreiem Papier.
Elektr. Ausgabe: ISSN 1432-1289

Die elektronische Version finden Sie unter www.springermedizin.de/der-internist. Hinsichtlich der aktuellsten Version eines Beitrags prüfen Sie bitte immer die Online-Version der Publikation.

Eigentümer & Copyright: © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Für die in dieser Zeitschrift als Sonderteil enthaltenen Mitteilungen des BDI und der DGIM sind die Springer Medizin Verlag GmbH und die oben angegebenen Personen nicht verantwortlich. Die diesbezüglichen Verantwortlichkeiten ergeben sich aus dem gesonderten Impressum in den Mitteilungen des BDI und der DGIM.

Bezugspreise: Preis für persönliche Abonnenten inkl. Online-Basis-Lizenz 2021: (12 Hefte) EUR 390,- (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten (Deutschland: EUR 35,-, Ausland: EUR 71,-). **Einzelheftpreis 2021:** EUR 45,- (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten. Für Ärzte in der Facharztzausbildung ermäßigt sich 2021 der Bezugspreis auf jährlich EUR 234,- (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten (Nachweis über Studium/Ausbildung erforderlich). **Institutspreis inkl. Online-Basis-Lizenz 2021:** (12 Hefte) EUR 934,- (unverb. Preisempfehlung zzgl. gesetzl. MwSt. und Versandkosten, Deutschland: EUR 35,-, Ausland: EUR 71,-). Der Bezugspreis ist im voraus zu zahlen. Das Abonnement kann bis 30 Tage vor Ende des Bezugszeitraums gekündigt werden. **Mitglieder des BDI und der DGIM erhalten die Zeitschrift im Rahmen ihrer Mitgliedschaft.** Der Bezugspreis ist im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Kontakt

Haben Sie Fragen, Anmerkungen, Lob oder Kritik? So erreichen Sie den Verlag:



Foto: Jorge Figueiredo, fotolia.com

Fragen zum Abonnement/Adressänderungen/Online-Zugang

Springer Nature Customer Service Center GmbH
 Tiergartenstraße 15, 69121 Heidelberg
 Tel.: +49 (0)6221/345-0, Fax: +49 (0)6221/345-4229,
 Montag bis Freitag, 9.00 Uhr bis 17.00 Uhr
 E-Mail: Leserservice@springernature.com

Wichtiger Hinweis: Zeitschriften werden nicht automatisch im Rahmen eines Nachsendeantrags berücksichtigt. Bitte informieren Sie unseren Kundenservice daher frühzeitig über Adressänderungen.

Redaktion Springer Medizin Verlag:

Monika Taghiani
 Springer Medizin Verlag GmbH, Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg,
 Tel.: +49 (0)6221/345-4036, E-Mail: monika.taghiani@springer.com

Bestellungen oder Rückfragen nimmt jede Buchhandlung oder der Verlag entgegen. **Springer Nature Customer Service Center GmbH**, Tiergartenstraße 15, 69121 Heidelberg, Tel. +49 62 21/345-0, Fax +49 62 21/345-4229, Leserservice@springer.com (Mo.–Fr. 9.00 Uhr bis 17.00 Uhr).

Autoren können unter bestimmten Voraussetzungen an der Ausschüttung der Bibliotheks- und Fotokopiertantiemen teilnehmen. Einzelheiten bei VG WORT, Abt. Wissenschaft, Goethestraße 49, 80336 München

Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Generisches Maskulinum: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Dies impliziert immer beide Formen, schließt also die weibliche Form mit ein. Die Verwendung von Ersatzformen ist vom jeweiligen Verwendungszweck abhängig.

Mitglied der AG Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen



LA-MED
 geprüft Facharzt-Studie 2020

Vorschau

Heft 5 · Mai 2021

Schwerpunkt

Osteologie

Redaktion: M. Reincke, München · H. Lehnert, Salzburg

- Risikoassessment bei Osteoporose
- Langfristige Therapiekonzepte bei Osteoporose
- Seltene osteologische Erkrankungen und ihre Therapie

- Osteosarkopenie
- Asymptomatischer primärer Hyperparathyreoidismus

CME Zertifizierte Fortbildung

Gicht

(Änderungen vorbehalten)

Wissen – Fortbildung – Updates

Der Internist: 12 mal im Jahr – gedruckt und digital

- Das fortgeschriebene Handbuch der Inneren Medizin
- Praxisrelevante CME-Fortbildungseinheiten in jedem Heft
- Aktuelle klinische Studien kritisch kommentiert

Jetzt bestellen



Jetzt **NEU** in Deutschland zugelassen!

ZWEI GRÜNDE, LEQVIO® ZU WÄHLEN

Zwei Injektionen
pro Jahr¹

ab der zweiten Injektion*

Effektive und
langanhaltende**
LDL-C-Senkung¹

LEQVIO® wird bei Erwachsenen
mit primärer Hypercholesterinämie
(heterozygot familiär und nicht-familiär)
oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zur
bestehenden lipidsenkenden und diätetischen
Therapie angewendet^{1,5}

 **LEQVIO®**
inclisiran

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin

* Einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.

** In den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien ORION-9, -10 und -11 konnte eine LDL-C-Senkung über einen Zeitraum von 6 Monaten gezeigt werden.

1. LEQVIO® aktuelle Fachinformation.

§ Zur Einhaltung des Wirtschaftlichkeitsgebotes empfehlen wir die Verordnung von LEQVIO® auf die zugelassenen Patientengruppen zu beschränken, bei denen diätetische und orale medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.



QR-Code scannen für
weitere Informationen

Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Inclisiran. **Zusammensetzung:** Arzneimittel wirksame Bestandteile: Jede Fertigspritze enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 284 mg Inclisiran in 1,5 ml Lösung. Jeder Milliliter enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 189 mg Inclisiran. Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid, konzentrierte Phosphorsäure. **Anwendungsgebiete:** Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Dezember 2020 (MS 01/21.1). Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg. Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de

www.zusammen-gesund.de/
hypercholesterinaemie

 **zusammen-
gesund.de**

Das Novartis-
Portal für
Fachkreise

 **LEQVIO®**
inclisiran

 **NOVARTIS**

Licensed from Alnylam Pharmaceuticals, Inc.