

Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET-CT)

Diagnostik bei Fieber unklarer Genese (FUO)

Unter Fieber unklarer Genese versteht man eine Erhöhung der Körpertemperatur über 38,2°C bei immunkompetenten und nicht neutropenischen Patienten, die über mindestens 2–3 Wochen persistiert und deren Ursache sich trotz einwöchiger adäquater Diagnostik nicht eruieren lässt. Im englischen Sprachgebrauch wird dies als „fever of unknown origin“ (FUO) bezeichnet.

Die meisten dieser Patienten (50–60%) leiden an autoimmunen Erkrankungen, Kollagenosen oder Malignomen. Lediglich bei 20–40% der Fälle finden sich Entzündungen und Infektionserkrankungen. Somit unterscheiden sich Patienten mit klassischem FUO deutlich von Patienten mit neutropenischen, nosokomialen und postoperativen Fieberzuständen, die in der Regel auf akut entzündliche Prozesse zurückzuführen sind [27]. Seit Neuestem wird das Kriterium der einwöchigen stationären Diagnostik durch das Kriterium einer adäquaten stationären oder ambulanten Diagnostik ersetzt, da die meisten Fieberzustände heute ambulant abgeklärt werden. 1991 wurde von Durak und Street eine neue und sehr sinnvolle Klassifikation von Fieberzuständen etabliert: 1. Klassisches FUO bei nicht neutropenischen und nicht immunkomprimierten Patienten, 2. Nosokomiales Fieber 3. Neutropenisches Fieber und 4. FUO, das mit einer HIV-Infektion assoziiert ist [12].

kurzgefasst

Patienten mit klassischem FUO unterscheiden sich deutlich von Patienten mit neutropenischen, nosokomialen und postoperativen Fieberzuständen, die in der Regel auf akute entzündliche Prozesse zurückzuführen sind.

Nuklearmedizinische Bildgebung bei Fieberzuständen

Es gibt eine ganze Reihe verschiedener nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden mit radioaktiv markierten Molekülen (im Folgenden Radiopharmaka oder „Tracer“ genannt), die auf molekularer Ebene den Nachweis eines Entzündungsherdes erlauben. Bei einer Entzündung kommt es zu einer Störung des intakten Endothels, welches eine semipermeable Barriere zwischen der Blutbahn und dem Bindegewebe darstellt. Dies erlaubt den Transport

von Makromolekülen durch diese Barriere in das Interstitium. Ermöglicht wird dies durch Endothel und Membrandehiszenzen [22] und wie man seit Neuestem weiß durch einen transzellulären, Rezeptor-spezifisch (Rezeptorprotein gp 60) vermittelten Transport [1]. Die bei der nuklearmedizinischen Entzündungsszintigraphie zur Anwendung kommenden Radiopharmaka werden in unspezifisch (^{99m}Tc-Nanokolloid, ^{99m}Tc- oder ¹¹¹In-HiG, ⁶⁷Gallium-Zitrat) und spezifisch bindende Radiopharmaka (^{99m}Tc-¹¹¹In Leukozytenszintigraphie bzw. Immunentzündungsszintigraphie) unterschieden. Die Leukozytenszintigraphie ist nur zur Darstellung granulözytärer Entzündungen geeignet. Die Anreicherung von markierten Granulozyten in granulözytär entzündlichen Prozessen erfolgt durch chemotaktische Reize, die die Granulozyten an den Ort der Entzündung leiten [13, 14].

Seit wenigen Jahren gibt es die Möglichkeit der in-vivo-Markierung aktivierter Leukozyten mit ¹⁸F(Fluor-18)-Fluordeoxyglukose [(¹⁸F)FDG]. Der erhöhte Energiebedarf aktivierter Entzündungszellen wird primär über die Glykolyse aufrecht erhalten [10]. Infolgedessen überexprimieren aktivierte Leukozyten bestimmte Glukosetransporter-Isoformen, vorwiegend GLUT-1 und GLUT-3 [2, 9]. Dies erklärt die erhöhte Aufnahme von (¹⁸F)FDG in aktivierten und chronischen Entzündungszellen. In vivo migrieren (¹⁸F)FDG-markierte Leukozyten analog zu ¹¹¹Indium oder ^{99m}Tc-HMPAO markierten Granulozyten primär ins mononukleäre Phagozytose-System (MPS; früher: retikuloendotheliales System), wobei dephosphoryliertes, aus den Zellen eluiertes (¹⁸F)FDG im Gehirn angereichert bzw. renal eliminiert wird. Aufgrund der hochenergetischen (¹⁸F)FDG-Bildgebungseigenschaften sind die tomographischen Abbildungen von brillanter Qualität. Eine geringe Aufnahme von (¹⁸F)FDG

in gesunde Organe erlaubt ein hohes tomographisches Ziel-zu-Hintergrund-Verhältnis bereits 60 Minuten nach intravenöser Injektion. Veränderungen auf molekularer Ebene können dargestellt werden, noch bevor morphologische Strukturänderungen eingetreten sind, was einen klaren Vorteil gegenüber radiologischer Bildgebung mit CT oder MRT bedeu-

Nuklearmedizinische Methoden zur Abklärung vom „klassischen“ FUO

In den meisten Fällen werden bei Patienten mit FUO radiologische Methoden wegen ihrer schnelleren Verfügbarkeit zeitlich vor nuklearmedizinischen Verfahren eingesetzt. In einer prospektiven Studie [25] wurde bei 59% der Patienten mindestens eine CT in Multislice-Technik (MSCT) durchgeführt, die keinen Beitrag zur endgültigen Diagnose leistete. Unter Zuhilfenahme eines nuklearmedizinischen Verfahrens (in den meisten Fällen (¹⁸F)FDG-PET) konnte bei mehr als der Hälfte dieser Patienten letztendlich doch noch eine diagnostische Klärung erreicht werden. Meller et al. [25] konnten zeigen, dass Entzündungsszintigraphien mit Koinzidenz-PET (PET-fähige Gammakamera ohne CT) der MSCT allein bei FUO überle-

en hilft dem überweisenden Arzt nur in den seltensten Fällen diagnostisch weiter, wenn beispielsweise bei einem M. Still ein septischer Fokus vor Einleitung einer Glukokortikoid-Therapie ausgeschlossen werden soll. Neben der Bestimmung der formalen diagnostischen Sensitivität und Spezifität ist die wichtigste Frage bei der diagnostischen Abklärung von FUO, bei wie vielen der untersuchten Patienten das szintigraphische Ergebnis für die endgültige Diagnose richtungweisend war. Während diese Angabe den prospektiven Publikationen entnommen werden kann (Tab. 1), vermisst man sie leider bei den retrospektiven Beurteilungen.

Studien mit ¹¹¹Indium-markierten Leukozyten

Die prozentuale Anzahl der Entzündungsszintigraphien mit ¹¹¹Indium-

Tab. 1 Studien zur FDG-PET-Technik bei Patienten mit Fieber unklarer Genese.

Erstautor	Studiendesign	FDG-PET-Technik	Schlussfolgerung
Meller et al. [25]	Prospektiver Vergleich mit ⁶⁷ Gallium-Zitrat (n = 20)	Zweikopf-Gammakamera in Koinzidenztechnik	FDG-PET erfolgreich 55% PPW 92%, NPW 75% PET > ⁶⁷ Gallium-Zitrat
Blockmanns et al. [5]	Prospektiver Vergleich mit ⁶⁷ Gallium-Zitrat (n = 58)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 41% PET > ⁶⁷ Gallium-Zitrat
Lorenzen et al. [21]	retrospektiv (n = 16)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 37% PPW 92%, NPW 100%
Bleeker-Rovers et al. [3]	retrospektiv (n = 35)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 37% PPW 87%, NPW 95%
Kjaer et al. [20]	prospektiver Vergleich mit ¹¹¹ In-Granulozyten (n = 19)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 16% PPW 30%, NPW 67% ¹¹¹ In-Granulozyten erfolgreich 26%
Buysschaert et al. [8]	prospektiv (n = 74)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 26%
Bleeker-Rovers et al. [4]	prospektiv, Multizenter (n = 70)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 33% PPW 70%, NPW 92%

FDG-PET = Fluordeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie, PPW = positiv prädiktiver Wert, NPW = negativ prädiktiver Wert

tet. Aktuell mehren sich Veröffentlichungen, die die diagnostische Überlegenheit von (¹⁸F)FDG-PET [(¹⁸F)FDG-Positronen-Emissions-Tomographie] in Kombination mit der Computertomographie (CT) bei Patienten mit FUO gegenüber den herkömmlichen Untersuchungsmethoden dokumentieren [3, 4, 5, 8, 16, 20].

kurzgefasst

Eine entzündungsspezifische nuklearmedizinische Bildgebung erfolgt über eine molekulare Darstellung von Granulozyten im Entzündungsherd. Hierzu sind verschiedene nuklearmedizinische Verfahren geeignet.

gen waren, da mittels PET die Floridität entzündlicher Prozesse beurteilt werden konnte, eine Unterscheidung von entzündlichen bzw. tumorösen Raumforderungen gelang und eine Artdiagnose von tumorösen Raumforderungen (Differenzierung von Hämatomen und dickwandigen Systemen an Abszessen [18]) deutlich besser möglich war. Zudem erlauben entzündungsszintigraphische Methoden vor dem Auftreten eines pathomorphologischen Korrelats in der Sonographie oder in der CT die Beurteilung entzündlicher Infiltrate im Gewebe. Die Kombination aus (¹⁸F)FDG-PET (molekulare Bildgebung) und CT (morphologische Bildgebung) erlaubt in der Fusion von (¹⁸F)FDG-PET-CT somit den zeitgleichen Nachweis von Veränderungen auf molekularer Ebene und im Gewebe.

Die Aufgabe eines bildgebenden Verfahrens bei Patienten mit FUO ist es, einen entzündlichen oder tumorösen Fokus zu diagnostizieren, der anschließend mit weiteren, z.B. biopsischen Methoden abgeklärt werden kann. Obwohl markierte Granulozyten bei der Diagnose einer granulözytären Pathologie eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, muss bedacht werden, dass bei Patienten mit klassischem FUO eine solche Pathologie bestenfalls bei 10–20% der Fälle vorliegt [19]. Die hieraus resultierende hohe Anzahl negativer entzündungsszintigraphischer Studi-

markierten Leukozyten, die entscheidend zur endgültigen Diagnose beitragen, lag in den publizierten Serien lediglich zwischen 11 und 22% (im Median bei 17%) [11]. Völlig anders verhält es sich bei septischen Patienten, die mit ¹¹¹Indium-markierten Leukozyten untersucht werden. Hier lag die Sensitivität und Spezifität der ¹¹¹Indium-markierten Leukozytenszintigraphie bei 89 bzw. 95% [17]. Die Ergebnisse zeigen, dass sich diese Methode eher zur Suche okkulten Quellen bei einer Sepsis als zur Abklärung von klassischem FUO eignet.

Studien zur Immunentzündungsszintigraphie

Die Auswertung mehrerer Studien zeigte, dass die Immunentzündungsszintigraphie bei Patienten mit FUO [15, 24] den Ergebnissen der Studien mit ¹¹¹Indium-markierten Leukozyten vergleichbar war (Abb. 1). Diagnostisch wegweisende Befunde konnten lediglich bei zwischen 24 und 33% der FUO-Patienten erbracht werden.

Studien mit ⁶⁷Gallium-Zitrat

Lediglich in den USA und Asien, aber nicht in Europa wird ⁶⁷Gallium-Zitrat als bevorzugtes Radiopharmakon bei der Abklärung von FUO angesehen [26], da ⁶⁷Gallium-Zitrat hochsensitiv, aber niedrig spezifisch sowohl bei akuten, chronischen Entzündungen, als auch bei tumorösen Erkran-



Abb. 1 59-jähriger Patient mit thorakalem Brennen, Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des Creaktiven Proteins bei Laboruntersuchungen. In chronologischer Reihenfolge wurden Untersuchungen durchgeführt. A) Röntgen Thorax mit unklarer Verschattung im linken Lungen Unterfeld. B) CT mit tumoröser Raumforderung und C) Immunentzündungsszintigraphie mit dem fragmentierten monoklonalen Antigranulozyten-Antikörper (Sulesomab) und Darstellung eines superinfizierten Lungenabszesses, was der endgültigen Diagnose entsprach. Fab'-Fragmente = fragmentierte monoklonale Antigranulozyten-Antikörper.

kungen anreicht. Die prozentuale Anzahl der Untersuchungen, die wesentlich zur endgültigen Diagnose bei FUO-Patienten beitrugen, lag in den publizierten Studien zwischen 12 und 48% (im Median bei 28%) und somit höher als bei der Verwendung von ¹¹¹Indium-markierten Leukozyten und Immunitzündungs-szintigraphien [7].

Studien mit (¹⁸F)FDG

(¹⁸F)FDG speichert ähnlich wie ⁶⁷Gallium-Zitrat in akuten und chronischen Entzündungen, autoimmunnen Prozessen und in einer Anzahl von Tumoren an. Hierbei spielt die Überexpression von Glukosetransportern, insbesondere von GLUT-1, GLUT-3 und GLUT-5 und die gesteigerte tumorale Aktivität bestimmter Enzyme und Isoenzyme der Glykolyse, vor allem des Hexokinase-Isoenzym II, eine entscheidende Rolle [6]. Aktivierte Entzündungszellen genauso wie aktivierte Tumorzellen weisen einen hohen Energieverbrauch auf, dieser wird über die Glykolyse aufrecht erhalten. Unter dem Einfluss von Zytokinen werden Glukosetransporter-Isoformen, vorwiegend GLUT-1 und GLUT-3 überexprimiert, was die vermehrte Anreicherung von FDG in diesen Zellen erklärt. Desweiteren zeigen neutrophile Granulozyten und Makrophagen eine Überproduktion von Hexokinase II während ihres „respiratory burst“ [23].

Studienlage

Aktuell veröffentlichte prospektive Vergleichsstudien zwischen ⁶⁷Gallium-Zitrat und (¹⁸F)FDG-PET bei Patienten mit FUO zeigten, dass (¹⁸F)FDG-PET-CT bei 55%–71% aller untersuchter Patienten in der Lage war, essentiell zur endgültigen Diagnose beizutragen [16, 4]. Unterscheidet man in diesen Studien zwischen erregere- und nicht-erregerebedingten Entzündungen, dann war die diagnostische Treffsicherheit von (¹⁸F)FDG-PET-CT bei den erregerebedingten Veränderungen mit > 90% am besten. Die Ursachen stellten hierbei abdominelle Abszesse, floride Tuberkulose, bakterielle Kolititiden, Divertikulitis und infizierte vaskuläre Prothesen dar. Selbst pulmonale Entzündungen, die weder radiologisch noch entzündungsszintigraphisch erkennbar waren, wurden nachgewiesen. Dagegen waren nicht erregerebedingte Entzündungen in 15–30% die Fieberursache. Diese Gruppe umfasst eine große Anzahl an autoimmunnen entzündlichen Prozessen, Vaskulitiden, Kollagenosen und granulomatösen Erkrankungen. In dieser Patientengruppe war (¹⁸F)FDG-PET-CT diagnostisch eingeschränkt, da z.B. Lymphome bei Sarkoidose zwar problemlos nachweisbar waren, aber nicht von malignen NHL (Non-Hodgkin-Lymphom) differenziert werden konnten. Beim M. Still des Erwachsenen („Adult-on-set Still's disease“ [AOSD]) ließen sich lediglich unspezifische Veränderungen von Knochenmark, Milz und Lymphknoten dokumentierten. Der



Abb. 2 71-jähriger Patient mit kolorektalem Karzinom und Lungenmetastase. Bis auf eine leichte Erhöhung des entzündungsspezifischen Laborparameters Creaktives Protein war der Patient ansonsten beschwerdefrei. A) Thorax-PET in transversaler Sicht, B) entsprechende CT-Schnittführung und C) Fusion aus CT und PET.

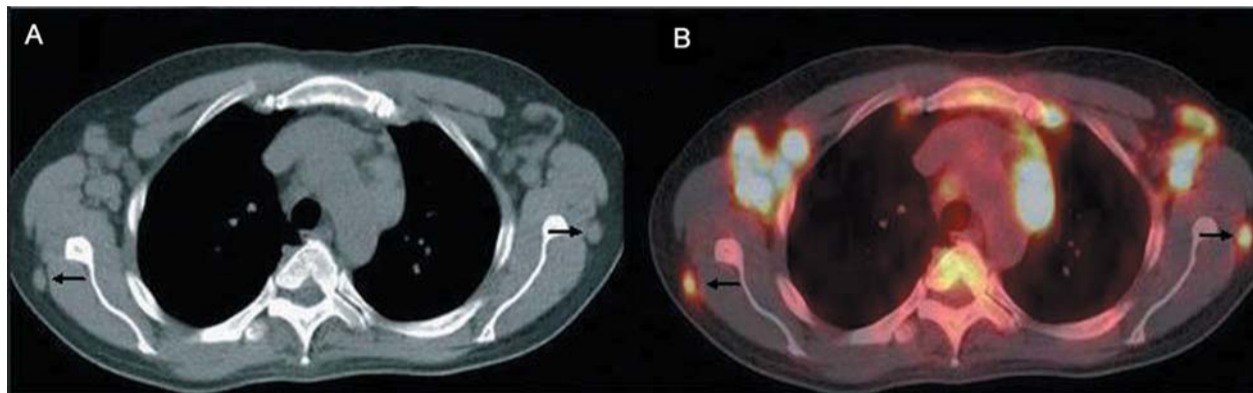


Abb. 3 66-jähriger Patient mit bilokulärem Non-Hodgkin-Lymphom-Befall retroscapular. Der Patient klagte über Lymphknotenschwellung, Gewichtsabnahme, Müdigkeit und subfebrile Temperaturen. A) CT in transversaler Schnittführung, B) Fusion aus CT und PET.

Wert der (¹⁸F)FDG-PET-CT liegt bei solchen Patienten wahrscheinlich am ehesten im Ausschluss eines septischen Geschehens.

Ganz anders verhält es sich bei Patienten mit Tumorfieber. Okkulte Tumore (kolorektale Karzinome (Abb. 2), M. Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome ([21]; Abb. 3) sind vor allem bei älteren FUO-Patienten häufig. Hämato Blastose, maligne Lymphome, Sarkome, Pankreaskarzinome, Hypernephrome und kolorektale Karzinome stellen eine häufig diagnostizierte Ursache für FUO dar [28]. Viele dieser Tumore, insbesondere M. Hodgkin, aggressive Non-Hodgkin-Lymphome und intraabdominelle Tumore eignen sich für die sehr sensitive Darstellung mittels FDG-PET-CT. Obwohl die FDG-PET-CT bei einer Vielzahl von Tumoren als Methode der Wahl beim Staging und bei der Evaluation des Therapieansprechens angesehen wird, hat sich die Technik bei der Abklärung prolongierter Fieberzustände noch nicht im gleichen Maß durchgesetzt. Die in den letzten 5 Jahren gewonnenen Daten lassen aber schon jetzt den Schluss zu, dass FDG-PET-CT, zumindest beim klassischen FUO die bisherigen szintigraphischen Techniken sowie MSCT ersetzen wird.

kurzgefasst

(¹⁸F)FDG-PET erlaubt bei FUO-Patienten den positiven Nachweis tumoröser als auch entzündlich infektiöser Ursachen für das Vorhandensein von prolongiertem Fieber mit hoher diagnostischer Genauigkeit.

Konsequenzen für Klinik und Praxis

- ▶ (¹⁸F)FDG-PET-CT ist bei Patienten mit FUO derzeit unter allen radiologischen und nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren die Methode mit der höchsten positiven Nachweiswahrscheinlichkeit der Fieberquelle.
- ▶ Vor allem bei älteren Patienten erlaubt (¹⁸F)FDG-PET-CT wertvolle Zusatzinformationen, insbesondere beim Vorhandensein okkulturer Tumore.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

1 Baldwin AL, Thurston G. Mechanics of endothelial cell architecture and vascular permeability. *Crit Rev Biomed Eng* 2001; 29: 247–278

2 Barghouthi S, Everett KD, Speert DP. Nonopsonic phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* requires facilitated transport of D-glucose by macrophages. *J Immunol* 1995; 154: 3420–3428

3 Bleeker-Rovers CP, Corstens FH et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of (¹⁸F)FDG PET and (¹¹¹In)granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 622–626

4 Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FH, Oyen WJ. Imaging of infectious diseases using [¹⁸F]fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52: 17–29

5 Blockmans D, Knockaert D, Maes A et al. Clinical value of [¹⁸F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001; 15,32: 191–196

6 Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 1993; 72: 2979–2985

7 Buonomo C, Treves ST. Gallium scanning in children with fever of unknown origin. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 307–310

8 Buyschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D et al. Contribution of (¹⁸F)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 151–156

9 Chakrabarti R, Jung CY, Lee TP et al. Changes in glucose transport and transporter isoforms during the activation of human peripheral blood lymphocytes by phytohemagglutinin. *J Immunol* 1994; 152: 2660–2668

10 Chung CJ, Hicklin OA, Payan JM, Gordon L. Indium-111-labeled leukocyte scan in detection of synthetic vascular graft infection: the effect of antibiotic treatment. *J Nucl Med* 1991; 32: 13–15

11 Davies SG, Garvie NW. The role of indium-labelled leukocyte imaging in pyrexia of unknown origin. *Br J Radiol* 1990; 63: 850–854

12 Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35–51

13 Gratz S, Rennen HJ, Boerman OC et al. ^{99m}Tc-HMPAO-labeled autologous versus heterologous leukocytes for imaging infection. *J Nucl Med* 2002; 43: 918–924

14 Gratz S, Gotthardt M, Pfestroff A et al. Exogenous cell stimulation for imaging

infection. *The Open Medical Imaging Journal* 2008; 2: 42–48

15 Gratz S, Behr TM, Herrmann A et al. Immunoscintigraphy (BW 250/ 183) in neonates and infants with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 1037–1045

16 Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of Unknown Origin: The Role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2008; 49: 1980–1985

17 Kelly MJ, Kalf V, Hicks RJ et al. 111In-oxine labelled leukocyte scintigraphy in the detection and localization of active inflammation and sepsis. *Med J Aust* 1990; 152: 352–357

18 Knochel JQ, Koehler PR, Lee TG, Welch DM. Diagnosis of abdominal abscesses with computed tomography, ultrasound, and 111In leukocyte scans. *Radiology* 1980; 137: 425–432

19 Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253: 263–275

20 Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1342–1343

21 Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 779–783

22 Majno G, Palade GE. Studies on inflammation. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 11: 571–605

23 Mamede M, Higashi T, Kitaichi M et al. [¹⁸F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia* 2005; 7: 369–379

24 Meller J, Ivancevic V, Conrad M. Clinical value of immunoscintigraphy in patients with fever of unknown origin. *J Nucl Med* 1998; 39: 1248–1253

25 Meller J, Altenvoerde G, Munzel U. Fever of unknown origin: prospective comparison of [¹⁸F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1617–1625

26 Peters AM. Nuclear medicine imaging in fever of unknown origin. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 61–73

27 Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1–30

28 Sørensen HT, Mellekjær L, Skriver MV et al. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 851–855

S. Gratz^{1,3}, B. Kemke^{1,2}, W. Kaiser¹, U. Hahn¹, B. Erdtmann¹, M. Schilling¹, B. Schneider¹, T. M. Behr³

¹Praxis für Nuklearmedizin und Radiologie, Stuttgart
²Nuklearmedizin, PET-Center Stuttgart, Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart
³Klinik für Nuklearmedizin, Philipps-Universität, Marburg

Korrespondenz
 Priv.-Doz. Dr. med. S. Gratz
 Praxis für Nuklearmedizin
 Seelbergstraße 11
 70372 Stuttgart
 Tel. 0711/5538241
 Fax 0711/5538246
 eMail Nuklearmedizin-Gratz@gmx.net

Glossar

CT = Computertomographie
 (¹⁸F)FDG = ¹⁸F(Fluor-18)-Fluorodeoxyglukose
¹¹¹In = Indium-111
^{99m}Tc = ^{99m}(metastabil)-Technetium
^{99m}Tc-Nanokolloid = ^{99m}Tc markiertes Humanalbumin (im gesunden Gewebe nicht diffusionsfähiges nanometergroßes Kolloid (< 30 nm))
^{99m}Tc- oder ¹¹¹In-HIG = ^{99m}Tc- oder ¹¹¹In markiertes polyklonales Immunglobulin
 HMPAO = Hexamethylenpropylenaminnoxim
 MRT = Kernspintomographie
 MSCT = Multislice Computer Tomography = Mehrschicht-Computer-Tomographie
 PET = Positronen-Emissions-Tomographie

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2120–2124). Alle Rechte vorbehalten.

Kasuistik

ST-Streckenhebung und Troponin-erhöhung als Zeichen der Myokardschädigung bei Schlaganfall

Bei Patienten mit zerebraler Ischämie lassen sich häufig auch Herzerkrankungen nachweisen. So zeigte sich in zahlreichen klinischen Studien, wie der Framingham-Heart-Studie, altersadjustiert ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Hypertrophie, Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern. Neben dem thrombembolischen Risiko, das von diesen Herzerkrankungen ausgeht, wird die Ko-Inzidenz kardialer und neurologischer Symptome meist auf die systemische Manifestation der Gefäßsklerose bei Patienten mit erhöhtem atherogenem Risiko zurückgeführt. Dabei können EKG-Veränderungen, die sehr häufig im Rahmen eines apoplektischen Insults auftreten auch auf eine direkte neurogene Schädigung des Herzmuskels hinweisen, wie der folgende Krankheitsverlauf zeigt.

Kasuistik

Anamnese

Die Übernahme der 77-jährigen Patientin (167 cm, 63 kg) erfolgte aus einer auswärtigen chirurgischen Abteilung zur Koronarangiographie bei Zeichen eines posterolateralen Myokardinfarktes. Bei der Patientin sollte am Morgen elektiv eine Operation nach Wertheim bei histologisch gesichertem Endometriumkarzinom durchgeführt werden. Kurz nach Einleitung der Narkose waren jedoch instabile Kreislaufverhältnisse mit stark schwankenden Blutdruckwerten aufgefallen, so dass die Operation abgebrochen werden musste. In der Ausleitung zeigte sich bei der Patientin eine hochgradige brachiofazial betonte Hemiparese links mit stark abgeschwächtem Schmerzempfinden und positivem Babinski-Zeichen ipsilateral.

Untersuchungen

In einer unmittelbar durchgeführten Computertomographie des Kopfes (CCT) konnte eine intrazerebrale Blutung ausgeschlossen werden. Der Neurologe vor Ort stellte die Diagnose eines rechtsseitigen Mediateilinfarktes, die in einer Verlaufs-CCT durch Demarkierung des entsprechenden Areals bestätigt werden konnte (Abb. 1). Eine Lysetherapie wurde aufgrund der frischen Operation und des zu diesem Zeitpunkt bereits überschrittenen Zeitfensters nicht durchgeführt.

Bei instabilen Kreislaufverhältnissen zeigte sich im Elektrokardiogramm (EKG) ein Sinusrhythmus mit atrialen Extrasystolen, 98 Schläge/min, Linkslagetyp mit typischen ST-Streckenhebungen in den Ableitungen II, III, aVF und V5-V6, sowie spiegelbildlichen ST-Streckensenkungen in den Ableitungen aVL und V1-V3 (Abb. 2). Typische pektangiforme Beschwerden wurden verneint. Anamnestisch sind keine kardialen oder zerebralen Vorerkrankungen bekannt. Als einziger Risikofaktor bestand ein Bluthochdruck. Die Patientin ist diesbezüglich auf eine Monotherapie mit Amlodipin eingestellt und nimmt keine weiteren Medikamente. Bei ebenfalls positiver Infarktserologie (Tab. 1) wurde die Patientin mit den Diagnosen eines zerebralen Mediateilinfarktes rechts und eines posterolateralen

Myokardinfarktes als Notfall zur Herzkatheteruntersuchung in unsere Klinik verlegt.

In der Koronarangiographie konnte ein Herzinfarkt aufgrund einer koronaren Herzerkrankung oder eines Vasospasmus unmittelbar ausgeschlossen werden. Die Echokardiographie zeigte in Übereinstimmung mit dem EKG eine leichte Hypokinesie der posterolateralen Wandabschnitte. Durchmesser und Wanddicke der Herzhöhlen lagen im Normbereich, die Herzklappen waren zart, zeigten eine normale Mobilität und wiesen keine Zusatzstrukturen auf. Ein Perikarderguss konnte ausgeschlossen werden. Die in Tab.1 zusammengefassten Laborwerte zeigten den Verlauf, wie er typischerweise bei Patienten mit Herzinfarkt zu beobachten ist. Die Serumspiegel des Renins sowie des Neurohormons Angiotensin II zeigten mit zeitlicher Verzögerung einen geringen relativen Anstieg.

Verlauf

Innerhalb weniger Tage bildeten sich die EKG-Veränderungen vollständig zurück ohne residueller Q-Zacken oder T-Negativierungen. Die regionalen Wandbewegungsstörungen blieben echokardiographisch jedoch bestehen. Die Patientin wurde 8 Tage nach dem akuten Ereignis mit stabilen Kreislaufverhältnissen in die

neurologische Frührehabilitation entlassen.

Diskussion

Erhöhte Herzenzyme, Arrhythmien, Repolarisationsstörungen im EKG und ausgeprägte Blutdruckschwankungen werden bereits seit vielen Jahren bei Schlaganfall und insbesondere nach Subarachnoidalblutungen (SAB) beobachtet. Es wird vermutet, dass die kardiale Schädigung neurogen vermittelt wird, wobei pathophysiologisch die Inselrinde als primärer autonomer Kortex eine wichtige Rolle zu spielen scheint. So zeigte eine Schlaganfallstudie an 493 Patienten gehäuft EKG-Veränderungen wenn die rechte Inselregion von der Ischämie betroffen war [1]. Diese Ergebnisse wurden durch neuroanatomische Studien erweitert, die kardiale Regulationszentren in den Inselregionen nachweisen konnten und gleichzeitig funktionelle Unterschiede zwischen rechter und linker Insel beschrieben. In einer Untersuchung an Epilepsiepatienten konnten Oppenheimer et al. intraoperativ durch elektrische Stimulation des rechten anterioren Inselkortex Tachykardien und Blutdruckerhöhungen hervorrufen. Die linksinsuläre Reizung hingegen führte in der gleichen Studie zu Bradykardie und Hypotension [8]. Es wird vermutet,

Tab. 1 Laborchemischer Verlauf einiger kardialer Marker, als Hinweis auf die direkte Myokardschädigung im Rahmen des Schlaganfalls. Eine Stimulation des systemischen Renin-Angiotensin-Systems ist nicht erkennbar.

Messwert	Tag 0	Tag 1	Tag 8	Normwert
Troponin T [$\mu\text{g/l}$]	0,48	2,79	0,14	< 0,1
CK [U/l]	688	1463	274	< 170
CK-MB [U/l]	789	869	465	< 25
LDH [U/l]	393	691	299	< 250
NTproBNP [ng/l]	618	6042		< 526
Aktives Renin [ng/l]	7,5	16,4		2,9–27,6
Angiotensin II [ng/l]	14	20		20–40

CK = Kreatinkinase; CK-MB = Kreatinin kinase-MB; LDH = Laktatdehydrogenase; NTproBNP = N-terminales Fragment der Vorstufe des B-Typ natriuretischen Patienten

dass die Stimulation insbesondere der rechten Insula über die Steigerung des Sympathikotonus mit massiv erhöhter Adrenalinausschüttung sogar eine myokardiale Schädigung mit Kontraktionsbandnekrosen und myofibrillärer Degeneration hervorrufen kann. Dabei sind Katecholamine, die über vegetative Nervenbahnen direkt am Herzen freigesetzt werden, möglicherweise sogar um ein Vielfaches toxischer im Vergleich zu systemisch wirkenden Katecholaminen der Blutbahn [9]. Insgesamt weisen in unselektierten Kollektiven über 90% der Patienten im Rahmen eines Schlaganfalls oder einer SAB ein pathologisches EKG auf. ST-Streckenhebungen sind dabei selten zu finden, wie die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen EKG-Veränderungen aus 2 unabhängigen Untersuchungen an insgesamt 146 Patienten mit ischämischem Insult [3, 12] zeigt (Abb. 3). Insbesondere bei Patienten mit SAB wird der Nachweis einer direkten Kausalität zwischen einer kardialen Schädigung und dem zugrundeliegenden zerebralen Ereignis dadurch erleichtert, dass die Betroffenen oft relativ jung sind und meist noch kein kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen. Bei Schlaganfallpatienten gestaltet sich die Interpretation eines erhöhten Troponin T oder infarkttypischer EKG-Veränderungen durch das nahezu identische Risikoprofil und ähnliche pathophysiologische Vorgänge hingegen schwierig. So konnte aufgrund der häufigen kardiovaskulären Komorbidität bei

Schlaganfallpatienten in bis zu 20% der Fälle ein vorhergehender Myokardinfarkt nachgewiesen werden, der zuvor wegen uncharakteristischer Symptomatik unerkannt geblieben war [11]. Werden Patienten mit bekannten Herzerkrankungen aus der Statistik entsprechend ausgeschlossen, reduziert sich die Häufigkeit von EKG-Veränderungen im Rahmen eines Schlaganfalls auf 30% gegenüber 75% bei SAB [7]. Diese deutliche Diskrepanz zu den Angaben aus unselektierten Kollektiven zeigt, dass die meisten der EKG-Veränderungen bei Schlaganfall wohl doch primär kardial bedingt ist.

Entsprechend der Lokalisation der ST-Streckenhebungen zeigten sich bei unserer Patientin in der Echokardiographie posterolaterale Wandbewegungsstörungen als Hinweis auf eine direkte Schädigung des Herzmuskels. Dies konnte laborchemisch durch den typischen Anstieg der kardialen Marker Troponin T, NT-proBNP und der Kreatinkinase (CK) bestätigt werden. In systematischen Untersuchungen konnte ein erhöhtes Troponin T bei 17% aller Schlaganfallpatienten [5] und auch in selektierten Kollektiven nach Ausschluss der Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung und Vorhofflimmern immerhin noch bei 10% der Betroffenen nachgewiesen werden [6]. Dabei war auch in diesen Studien Troponin T überdurchschnittlich häufig bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz erhöht, so dass die eindeutige Zuordnung des Troponin T zu einer neurokardiogenen Ursache im Einzelfall schwierig ist. Eine zielgerichtete kardioprotektive Behandlung wird bei diesem Patientenkollektiv dadurch erschwert, dass für die leitliniengerechte Therapie des Schlaganfalls eine medikamentöse Blutdrucksenkung bei Blutdruckwerten < 220/120 mm Hg u.a. zum Schutze der Penumbra nicht empfohlen wird [2]. Bei Schlaganfallpatienten mit Bluthochdruck > 200/110 mm Hg konnte die ACCESS-Studie bei einer frühen Behandlung mit dem AT1-Rezeptorblocker Candesartan jedoch eine deutliche Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate ohne signifikante Änderung der Blutdruckwerte dokumentieren [10]. Dieser therapeutische Nutzen wird mit der frühzeitigen Hemmung insbesondere der autokrinen und parakrinen Wirkung des lokal gebildeten Angiotensin II im Rahmen der zentral gestörten Regulation des neurohu-

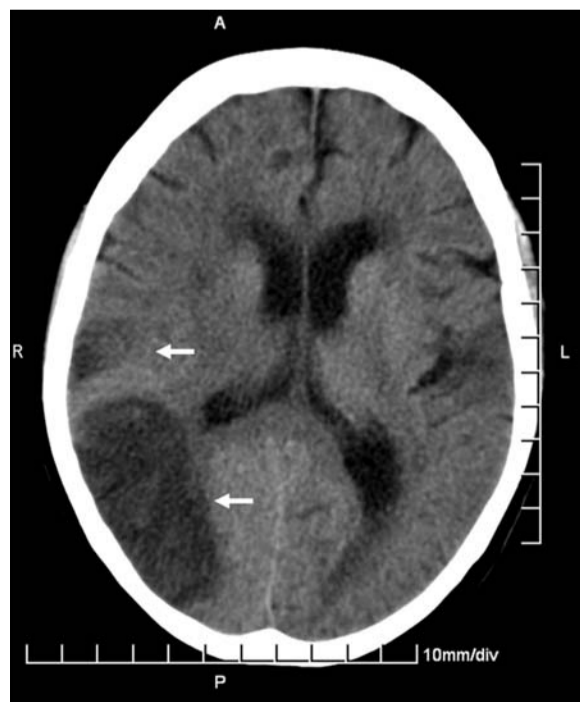


Abb. 1 Die Computertomographie des Schädels zeigte wenige Tage nach dem Schlaganfall die Demarkierung zweier ischämischer Areale im Stromgebiet der Arteria cerebri media rechts (Pfeile).

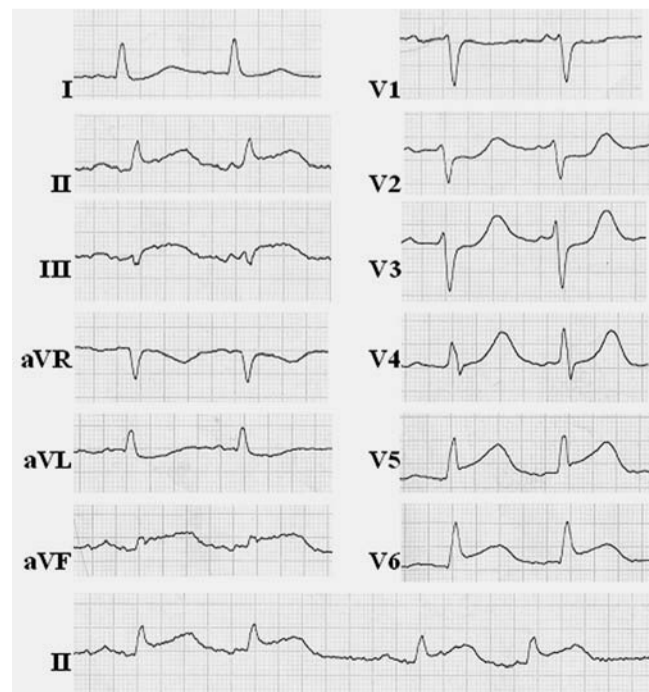


Abb. 2 EKG der Patientin bei Aufnahme mit typischen ST-Streckenhebungen in den posterolateralen Ableitungen (II, III, aVF, V5-V6).

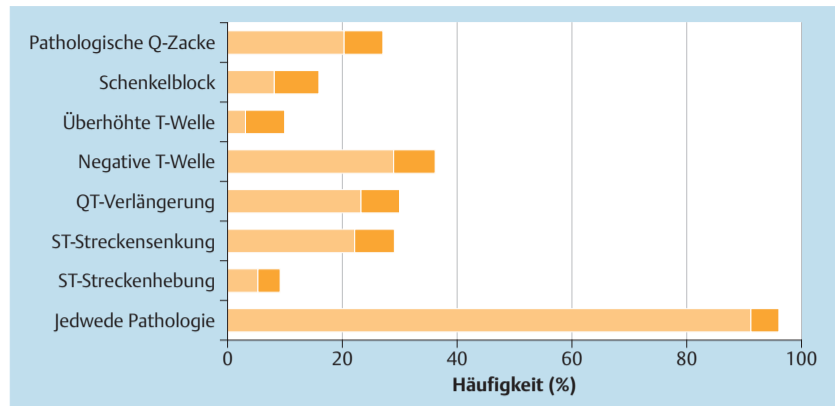


Abb. 3 Häufigkeitsverteilung von EKG-Veränderungen nach akutem Schlaganfall entnommen aus 2 unabhängigen Untersuchungen an insgesamt 146 Patienten (mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls) [3,12].

moralen Systems erklärt. Eine Studie, die placebokontrolliert den Einfluss einer Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern bei Patienten mit frischem Schlaganfall untersucht hat, musste wegen einer Übersterblichkeit in der Verumgruppe vorzeitig abgebrochen werden [4]. Die Subgruppenanalyse zeigte jedoch auch in dieser Studie eine verminderte Sterblichkeit bei Patienten, die bereits vor dem zerebralen Ereignis auf Beta-Blocker eingestellt waren und diese Medikation fortführten.

Fazit

Bei Schlaganfallpatienten scheint eine gleichzeitige Myokardschädigung prognostisch bedeutsam zu sein und muss frühzeitig erkannt und wenn möglich behandelt werden. Therapeutische Implikationen müssen in weiteren prospektiven Studien untersucht werden. Dabei wäre auch eine präventive Senkung des Sympathikotonus, z.B. mit Beta-Blockern, bei Risikopatienten denkbar.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Schlaganfallpatienten weisen eine deutlich erhöhte kardiale Morbidität und Mortalität auf. Dies kann insbesondere bei einem frischen Insult durch eine zentrale Fehlregulation des autonomen Nervensystems provoziert werden.
- ▶ Zur Abschätzung des individuellen Risikos sind eine sorgfältige EKG-Analyse sowie die serologische Bestimmung von NTproBNP und Troponin T in der Routinediagnostik des Schlaganfalls sinnvoll.
- ▶ Es gibt Hinweise, dass durch eine gezielte kardioprotektive Behandlung die Mortalität nach zerebralem Insult gesenkt werden kann. Dabei müssen jedoch u.a. die speziellen Richtlinien zur Antikoagulation und Blutdruckeinstellung nach Schlaganfall berücksichtigt werden.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Abboud H, Berroir S, Labreuche J, Orjuela K, Amarenco P. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. *Ann Neurol* 2006; 59: 691-699
- 2 Adams HPJr, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Circulation* 2007; 115: e478-534
- 3 Babalis D, Maisonblanche P, Leclercq JF, Coumel P. Value of long-term electrocardiography in patients with cerebral ischemic accidents. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1984; 77: 100-105
- 4 Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JR. Low dose beta blockade in acute stroke („BEST“ trial): an evaluation. *Br Med J* 1988; 296: 737-741
- 5 James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 2000; 320: 1502-1504
- 6 Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Hoiland-Carlson PF, Mickley H. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2007; 99: 108-112
- 7 Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 67-76
- 8 Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1727-1732
- 9 Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007; 116: 77-84
- 10 Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-1703
- 11 Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND3rd, Ades PA, Burke GL, Manolio TA. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 119-126
- 12 Tonet JL, Frank R, Ducardonnet A et al. Holter monitoring in patients with focal cerebral ischaemic attacks. *Nouv Presse Med* 1981; 10: 2491-2494

H. Reuter¹, E. Erdmann¹
¹Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum der Universität zu Köln

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Hannes Reuter
 Klinik III für Innere Medizin
 Herzzentrum der Universität zu Köln
 Kerpener Str. 62
 50937 Köln
 Tel. 0221/478 32410
 Fax 0221/478 32355

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2333-2336). Alle Rechte vorbehalten.

Kasuistik

Neuroendokriner Tumor des Ösophagus – kurative endoskopische Lokaltherapie eines sehr seltenen Krankheitsbildes

Der neuroendokrine Tumor (NET, früher Karzinoidtumor) ist eine insgesamt seltene Neubildung des Gastrointestinaltraktes, die Lokalisation im Ösophagus ist eine extreme Rarität. Hier wird der NET in der Regel erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Wir berichten über die endoskopische Resektion eines frühen neuroendokrinen Tumors des Ösophagus.

Kasuistik

Anamnese

Die 77-jährige Patientin stellte sich mit zeitweise auftretender Dysphagie seit 2 Monaten und einem konsekutivem Gewichtsverlust von 2 kg vor. Sie hatte kein Fieber, Nachtschweiß, Flush, Palpitationen oder Diarrhoe. Eine medikamentös gut eingestellte arterielle Hypertonie war seit ca. 20 Jahren bekannt. Regelmäßiger Nikotinkonsum von 10 Zigaretten/Tag, kein Alkoholkonsum. Eine auswärtige Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) vor 4 Jahren hatte eine Refluxösophagitis I^o ergeben.

Körperlicher Untersuchungsbefund

77-jährige rüstige, adipöse Patientin (1,68 m, 75 kg, BMI 27 kg/m²). Dysphagie für feste Speisen, sonst keine wesentlichen Beschwerden. Körperlicher Untersuchungsbefund war unauffällig. Narben einer laparoskopischer Cholezystektomie reizlos.

Klinisch-chemische Untersuchungen

Blutsenkungsgeschwindigkeit 30 mm n. W./h, Laborwerte sonst unauffällig.

Ergänzende Untersuchungen

Aufgrund der Anamnese wurde bei unauffälliger Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thoraxuntersuchung eine ÖGD durchgeführt. Hier wurde knapp distal des oberen Ösophagussphinkters bei 20 cm aboral ein kurz gestielter Polyp von ca. 15 mm Durchmesser mit rötlichem Polypenköpf gefunden (Abb. 1). Unter dem Verdacht auf ein hochsitzendes Ösophaguskarzinom wurden zunächst zahlreiche Biopsien entnommen, es fanden sich histologisch nur wenige suspekten Zellen mit hellem Plasma-saum, die zunächst nicht weiter zu differenzieren waren. Die immunhistochemische Untersuchung des Biopsates war dann positiv auf Chromogranin A, so dass ein neuroendokriner Tumor diagnostiziert werden konnte.

In den weiteren Staginguntersuchungen (Sonographie der Halsweichteile, Thorax-CT, Abdomen-CT) konnten keine Hinweise auf eine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung gefunden werden. Die endosonographische Untersuchung zeigte den Prozess auf die Mukosa beschränkt.

Therapie und Verlauf

Wir entschlossen uns bei endosonographisch ausgeschlossener Tiefeninfiltration und dem fehlenden Nachweis von Lymphknoten- oder Fernmetastasen zu einer endoskopischen Abtragung des polypösen Prozesses. Der Tumor wurde in der Technik einer endoskopischen Mukosaresektion (EMR) mit physiologischer Kochsalzlösung unter-spritzt und dann mit einer konventionellen Diathermieschlinge abgetragen und geborgen. Die histologische Aufarbeitung des Tumors zeigte einen gut differenzierten polypösen neuroendokrinen Tumor des Ösophagus, der bis in die obere Schicht der Submukosa reicht. Einbrüche in Venen oder Lymphgefäße fanden

sich nicht. Die Resektion erfolgte im Gesunden (Abb. 2 und Abb. 3). Die immunhistochemische Untersuchung auf Chromogranin-A war deutlich positiv (Abb. 4), ebenso die Untersuchung auf Synaptophysin. Bei der Darstellung der Endothelien der Blutgefäße mit dem CD34-Antikörper und der Lymphgefäße mit dem D2-40-Antikörper fand sich keine Tumorinvasion in Venen oder Lymphgefäße. Die mit dem Ki-67-Antikörper bestimmte Proliferationsrate lag bei etwa 2 - 5%. Etwa 30% der Tumorzellen zeigten eine Expression des vesikulären Monamintransporters Typ 2 (VMAT 2). Da dies ein Marker für ECL (enterochromaffin-like)-Zellen ist, hat sich dieser neuroendokrine Tumor möglicherweise

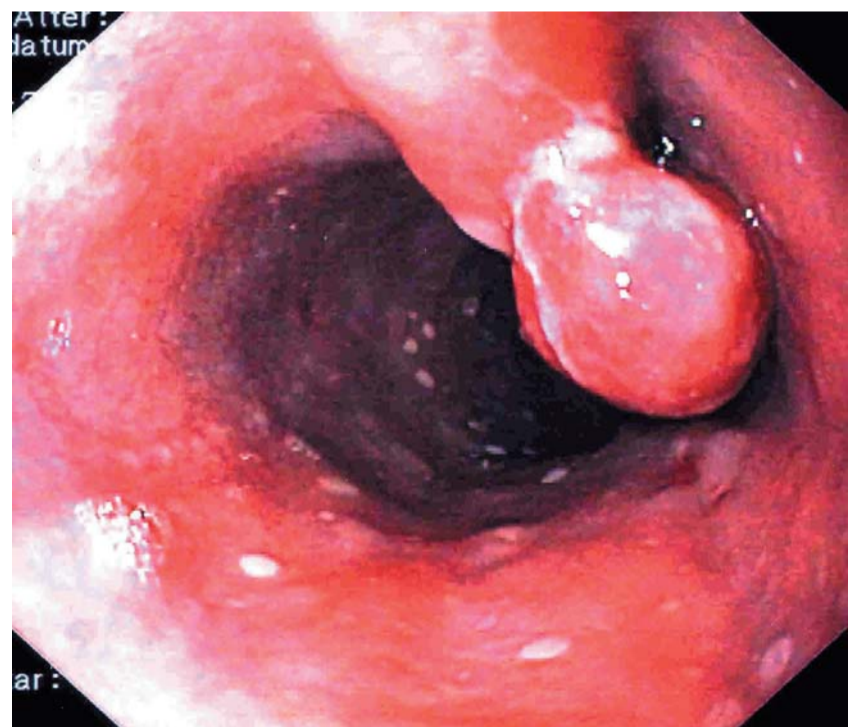


Abb. 1 Polypoider neuroendokriner Tumor (NET) im proximalen Ösophagus.

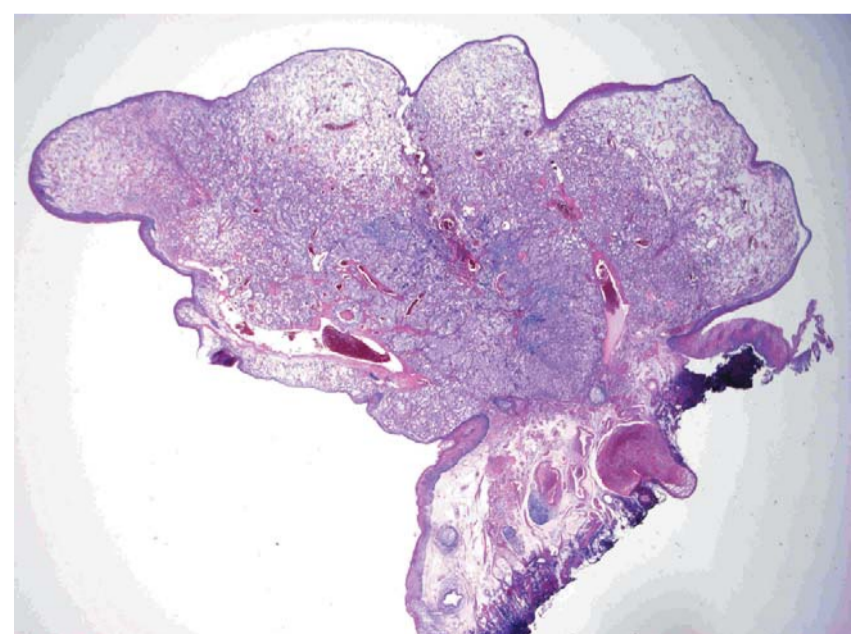


Abb. 2 Übersichtsvergrößerung des Resektates mit Tumorinfiltration bis in die Submukosa, die Resektion erfolgte im Gesunden.

aus einer heterotopen Magenkorpuschleimhaut entwickelt. Reste von Magenschleimhaut fanden sich im Resektat allerdings nicht. Die Patientin konnte das Krankenhaus am Folgetag beschwerdefrei verlassen. Die Patientin wurde in ein engmaschiges Nachsorgeprogramm mit regelmäßiger Abdomensonographie, ÖGD und Endosonographie aufgenommen. Die bisherigen Untersuchungen zeigten auch nach über 48 Monaten weder ein Lokalrezidiv noch Fernmetastasen.

Diskussion

NET sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, die sich von neuroendokrinen Zellen ableiten, die Inzidenz wird mit ca. 2,5/100 000/Jahr angegeben. Sie treten im Gastrointestinaltrakt einschließlich Pankreas, im Bronchialsystem und selten in anderen Organen auf, zum Teil im Rahmen einer Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN). Die Differenzierung reicht von benignen bis zu hochmalignen entdifferenzierten kleinzelligen Tumoren [2]. NET können Hormonen sezernieren. Klinische Symptome treten meist erst nach einer Metastasierung der Leber auf. Typisch für ein Karzinoid-Syndrom sind anfallsartige Gesichtsrötung (Flush), Palpitationen und Diarrhoe bei Sekretion von Serotonin sowie die Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz durch eine rechtsherzseitige Endokardfibrose mit Beteiligung des Klappenapparates [1]. NET des Gastrointestinaltraktes sind insgesamt seltene Tumore, sie treten am häufigsten in Ileum, Rektum und Appendix vermiformis auf. NET des Ösophagus sind eine sehr seltene Entität. Eine Übersicht über andere seltene Ösophagustumore ohne Anspruch auf Vollständigkeit gibt Tab. 1.

Der erste neuroendokrine Tumor des Ösophagus wurde 1969 von Brenner et al. [3] beschrieben. Auch nach dieser Erstbeschreibung wurden NET des Ösophagus nur kasuistisch veröffentlicht. In einer großen Literaturübersicht über insgesamt 11 842 Fälle, davon 6933 im Gastrointestinaltrakt, finden sich lediglich 47 Fälle mit Lokalisation im Ösophagus (0,4%). Die häufigste Lokalisation ist der distale Ösophagus, was die nach distal zunehmende Häufigkeit der

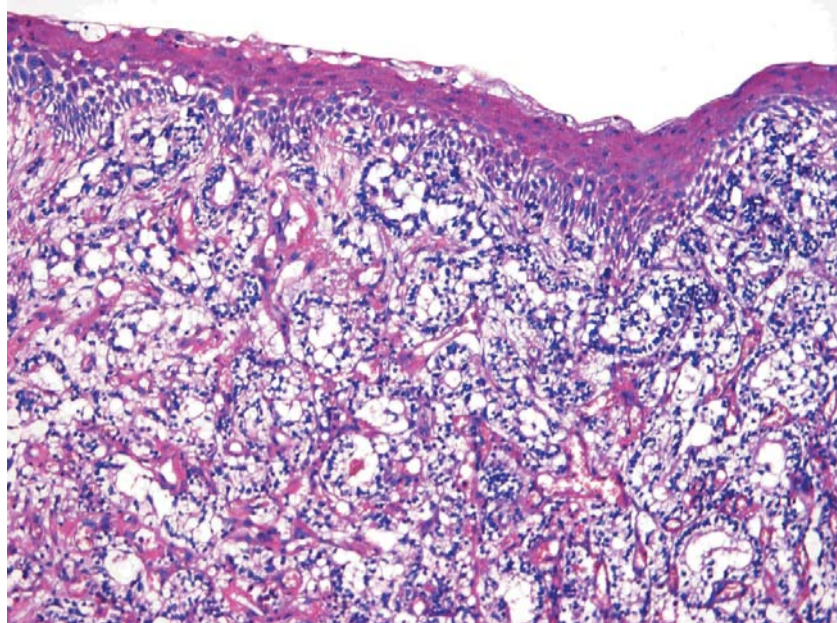


Abb. 3 Gut vaskularisierter, hellzelliger, trabekulärer Tumor unter nicht-verhornendem Plattenepithel (HE, x 200).

endokrinen Zellen im Ösophagus widerspiegelt. Die häufigsten Symptome sind Dysphagie, Gewichtsverlust und Blutung [6]. Eine endokrine Symptomatik (Flush-Syndrom) ist bei Lokalisation in der Speiseröhre bis heute nur einmal beschrieben worden [4].

Die Prognose der NET des Ösophagus ist insgesamt schlecht, insbesondere verglichen mit NET anderer Lokalisation. Lymphknotenmetastasen finden sich bei der Erstdiagnose in ca. 50 % der Fälle. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 45 % [7]. In der Regel ist die Therapie chirurgisch und besteht in einer Ösophagektomie mit Lymphknoten-dissektion. Bei nicht operablen Patienten stehen endoskopische palliative Therapieverfahren im Vordergrund. Die kurative endoskopische Resektion ist bis heute - wie in unserem Fall - lediglich in einer Kasuistik beschrieben worden [5].

Der Fall der hier beschriebene Patientin wurde durch Dysphagie symptomatisch. Eine endokrin bedingte Flush-Symptomatik lag nicht vor. Wir führten zunächst die endoskopische Resektion des Tumors durch, um ausreichendes Material für die histologische Beurteilung zu gewinnen und um die Dysphagie zu therapieren. Nach Eingang des Histologiebefundes entschlossen wir uns aufgrund des Vorliegens einer Resektion im Gesunden und des günstigen histologischen Bildes, die Patientin in eine engmaschiges Nachsorgeprotokoll aufzunehmen.

Nach über 4 Jahren war die Patientin beschwerdefrei, es fand sich kein Lokalrezidiv, keine vergrößerten lokoregionären Lymphknoten und kein biochemischer oder bildmorphologischer Hinweis auf Fernmetastasierung.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ NET sind seltene Tumoren, die Manifestation im Ösophagus eine Rarität. Sie haben einen sehr unterschiedliches biologisches Verhalten je nach Differenzierungsgrad und Hormonsekretion.
- ▶ Die EMR ist bei mukosalen Prozessen oft gleichzeitig diagnostisches und therapeutisches Verfahren.
- ▶ Bei lokal umschriebenen Schleimhautprozessen im Ösophagus und nicht eindeutigen Ergebnissen der Histologie erlaubt die vollständige Mukosaresektion die endgültige Diagnose und stellt günstigstenfalls bereits die definitive Therapie dar.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Arnold R. Neuroendokrine Tumoren. Best practice onkologie 2008; 3: 20-31
- 2 Bornschein J, Kidd M, Malfertheiner P, Modlin IM. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1505-1510
- 3 Brenner S, Heimlich H, Widman M. Carcinoid of the Esophagus. NY State J Med 1969; 69: 1337-1339
- 4 Broicher K, Hienz HA. Karzinoid-Syndrom bei im Ösophagus lokalisiertem Primärtumor. Z Gastroenterologie 1974; 12: Suppl 377-384
- 5 Lindberg G, Molberg K, Vuitch M, Albores-Saavedra J. Atypical carcinoid of the esophagus. Cancer 1997; 79: 1476-1480
- 6 Modlin I, Shairo M, Kidd M. An analysis of rare carcinoid tumors: Clarifying These Clinical Conundrums. World J Surg 2005; 29: 92-101
- 7 Soga J. carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases. J Exp Clin Cancer Res 2003; 22: 517-530
- 8 Wild D, Guelrud M. Benign lesions of the esophagus; uptodate. 2009;

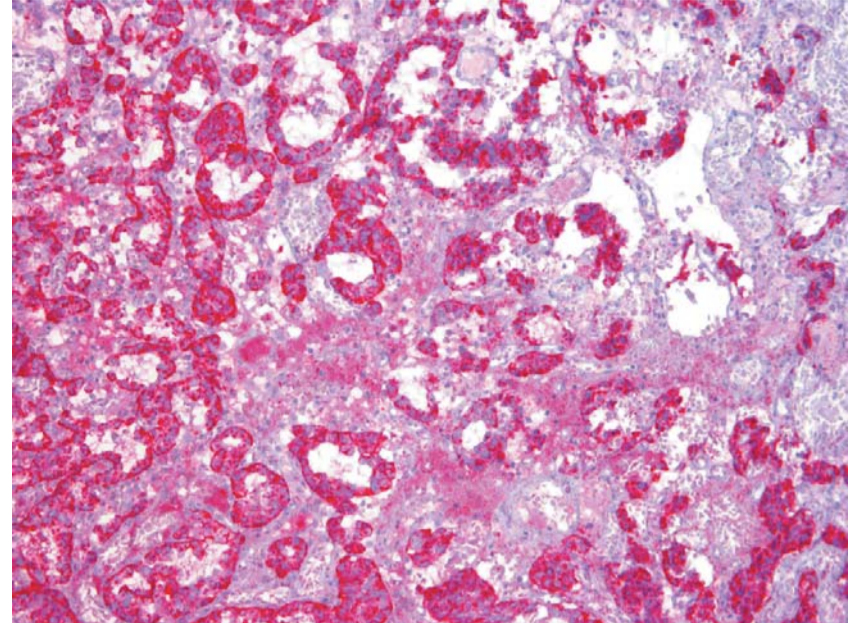


Abb. 4 Immunhistochemie mit Chromogranin A zeigt deutlich positive Anfärbung (HE, x 200).

T. Kreuseler¹, M. Stolte², R. J. Adamek¹
¹ Medizinische Klinik, St.-Vinzenz-Krankenhaus, Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf
² Elsastraße 3, Bayreuth

Korrespondenz
 Dr. med. Thomas Kreuseler
 Medizinische Klinik, St.-Vinzenz-Krankenhaus
 Schlossstrasse 85
 40477 Düsseldorf
 Telefon: 0211/9582850
 Fax: 0211/9582854
 e-Mail: kreuseler@vkdd-kliniken.de

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 19-21). Alle Rechte vorbehalten.

Epidemiologie

Psychische Erkrankungen erhöhen Adipositas-Risiko

Es gibt Hinweise, dass sich eine Adipositas bei psychischen Erkrankungen häufiger entwickelt. Einige Belege deuten aber auch auf den umgekehrten Zusammenhang hin: Bei Adipositas könnten psychischen Erkrankungen häufiger entstehen. Klarheit soll eine Auswertung der prospektive Whitehall-II-Kohortenstudie bringen, über deren 19-Jahres-Ergebnisse M. Kivimäki et al. jetzt berichten. *BMJ 2009; 339: b3765*

Danach scheint das Risiko für eine Adipositas im Gefolge von psychischen Erkrankungen tatsächlich signifikant erhöht zu sein, während der umgekehrte Zusammenhang nicht eindeutig nachzuweisen ist – zumindest in der beobachteten Kohorte von 4363 Staatsbediensteten im medianen Alter von 44 Jahren mit einem geringen Frauenanteil (28%). Auf eine psychische Erkrankung wurde anhand eines Fragebogens zur allgemeinen Gesundheit geschlossen, Übergewicht und Adipositas durch Wiegen und Messen bestimmt. Befragung und Vermessung erfolgten im Rahmen von 4 Untersuchungen zwischen 1985 und 2004. Wurden Ausgangsbefund, Geschlecht und Alter berücksichtigt, hatten diejenigen, die zu irgendeinem oder mehreren Zeitpunkten psychisch krank waren, ein klar erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Adipositas (Body Mass Index BMI > 30 kg/m²). Gegenüber denjenigen, die nie psychiatrische Symptome angaben, war das Adipositasrisiko um 33 % erhöht, wenn die Befragung einmal auf eine psychische Erkrankung hindeutete, um 64 % bei 2 und auf mehr als das Doppelte bei 3 solcher Ergebnisse in den Folgeuntersuchungen. Dieser Trend war statistisch signifikant (p<0,001). Je öfter psychiatrische Symptome angegeben wurden, umso deutlicher war auch die BMI-Zunahme über die Zeit. Diese Zusammenhänge blieben auch beste-

hen, wenn etwaige psychische Beschwerden zu Beginn berücksichtigt und diejenigen ausgeschlossen wurden, die bereits zu Studienbeginn adipös waren. Auch der Zusammenhang in die andere Richtung schien sich zunächst zu bestätigen: Adipöse Teilnehmer hatten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer psychischen Erkrankung und zwar umso mehr, je länger sie schwer übergewichtig waren. Allerdings blieb hier die Assoziation und der dosisabhängige Trend nicht signifikant, wenn Personen mit psychischen Erkrankungen zu Beginn herausgerechnet wurden. Fazit: Im Falle des Zusammenhangs zwischen psychischer Erkrankungen und Adipositas scheint das Henne-Ei-Problem geklärt: Nach Ansicht der Autoren erhöht eine psychische Morbidität das Risiko für die Entwicklung starken Übergewichts, weniger trifft die umgekehrte Assoziation zu. Der Zusammenhang ist zudem dosisabhängig: Wer mehrere Episoden psychischer Erkrankungen durchmacht oder chronisch darunter leidet, hat ein besonders großes Risiko für die Entwicklung einer Adipositas. *Friederike Klein*

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2321). Alle Rechte vorbehalten.

Tab. 1 Seltene Ösophagustumore [8].

Neuroendokrine Tumoren	sehr selten	malignes Potential
Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	sehr selten (ca. 1% der GIST-Lokalisationen)	malignes Potential
Leiomyosarkome	sehr selten	maligne
Kleinzelliges Karzinom	sehr selten	maligne
Ösophagusmelanom	sehr selten	maligne
Lymphom	sehr selten	maligne
Ösophageale Metastasen	sehr selten	maligne
Granularzelltumoren	selten	malignes Potential
Lymphangiome	sehr selten	benigne, Kinder
Leiomyome	selten	benigne
Hämangiome	selten	benigne
Fibrovaskuläre Polypen	selten	benigne
Inflammatorische fibroide Polypen	sehr selten	benigne
Papillome	1:10 000 bis 1:200	benigne

Kardiologie

Kardiale Resynchronisation bereits bei NYHA I und II?

Vorteile der biventrikulären Schrittmacher-Stimulation (CRT, kardiale Resynchronisations-Therapie) bei symptomatischer Herzinsuffizienz sind bereits belegt worden. Ob auch Patienten mit geringen Herzinsuffizienz-Beschwerden (NYHA I und II) von einer CRT profitieren ist unklar. A. J. Moss et al. gingen dieser Frage jetzt nach. *N Engl J Med 2009; 361: 1329–1338.*

In die Untersuchung wurden 1820 Patienten mit echokardiographisch eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion $\leq 30\%$, einer QRS-Verbreiterung ≥ 130 ms und einer Herzinsuffizienz-Symptomatik NYHA I und II aufgenommen. 731 Patienten wurde ein Kardioverter-Defibrillator (AICD) implantiert (AICD-Gruppe), 1089 Patienten erhielten ein Kombinationsgerät aus einem AICD und CRT (AICD/CRT-Gruppe). Der kombinierte primäre Endpunkt der Untersuchung bestand aus der Gesamtmortalität und der Inzidenz von Herzinsuffizienz-Ereignissen. Diese Herzinsuffizienz-Ereignisse waren definiert als ambulante intravenöse Herzinsuffizienz-Therapie oder verstärkte Herzinsuffizienz-Therapie während einer stationären Behandlung. Die Beobachtungszeit betrug 2,4 Jahre.

trug die unterschiedliche Inzidenz von Herzinsuffizienz-Ereignissen bei (13,9 vs. 22,8 %; $p < 0,001$). In der Gesamtmortalität war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden. Die Subgruppen-Analyse zeigte, dass hauptsächlich Patienten mit einer QRS-Verbreiterung ≥ 150 ms von einer CRT profitierten.

● Fazit
Eine kardiale Resynchronisation bei Patienten mit milder Herzinsuffizienz senkt das Risiko für die Notwendigkeit der ambulanten intravenösen oder stationären verstärkten Herzinsuffizienz-Therapie. Die Sterblichkeit wird laut Moss et al. dadurch nicht beeinflusst.

Dr. med. Fikret Er

Der primäre Endpunkt war bei 17,2 % in der AICD/CRT-Gruppe und 25,3 % in der AICD-Gruppe aufgetreten ($p=0,001$). Zu dieser Differenz

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2320). Alle Rechte vorbehalten.

Medizinisches Publizieren

Nebenwirkungen nicht immer vollständig veröffentlicht

In Publikationen von klinischen Studien wird die Wirksamkeit einer Therapie betont, wenn die Ergebnisse statistisch signifikant sind. Über Nebenwirkungen wird dagegen oft ungenügend berichtet. I. Pitrou et al. untersuchten jetzt Berichte über Nebenwirkungen und Schäden in randomisierten, kontrollierten Studien. *Arch Intern Med 2009; 169: 1756–1761*

Die französischen Autoren fanden heraus, dass bei diesen Studien heterogen und variabel über Ergebnisse berichtet wird, die mit Schäden zusammenhängen. Pitrou et al. suchten in Medline in 6 medizinischen Zeitschriften mit hohem Impact-Faktor nach randomisierten, kontrollierten, zweiarmligen Studien, die von Januar 2006 bis Januar 2007 veröffentlicht wurden (Lancet, JAMA, NEJM, BMJ, Ann Intern Med und PLoS Medicine). Ausgewählt wurden 133 Veröffentlichungen: Fast die Hälfte wurde in NEJM publiziert (59), 26 in Lancet, 21 in JAMA, 19 in BMJ und 8 in Ann Intern Med. Über ungünstige Ereignisse wurde in 118 Artikeln (88,7 %) und in 95 Abstracts berichtet (71,4 %, von 47,4 % in BMJ bis 84,8 % in NEJM). Keine

Angaben über die Schwere der Nebenwirkungen wurden in 36 Artikeln gemacht (27,1 %). In 63 Publikationen (47,4 %) wurde nicht über das Ausscheiden aus der Studie wegen Nebenwirkungen berichtet, nur in 17 Veröffentlichungen (12,8 %) wurden die Nebenwirkungen genannt, die zum Ausscheiden geführt hatten. In 43 Artikeln (32,2 %) wurden nur eingeschränkte Angaben über Schäden gemacht: in 17 Publikationen nur über die häufigsten Nebenwirkungen, in 16 nur über die schwersten und in 5 nur über statistisch signifikante Schäden. Die Studienpopulation für die Sicherheitsanalyse wurde in 59 von 90 Publikationen (65,6 %) klar in Tabellen dargestellt, bei einem Drittel dagegen nicht eindeutig genannt.

● Fazit
Ungünstige Ereignisse werden oft nicht ausreichend genannt, meinen die Autoren nach ihrer Analyse. Nicht nur über Sicherheitsaspekte müsse korrekt berichtet werden, auch über die Studienpopulation, denn jeder Ausschluss von Patienten

beeinflusse die Validität der Ergebnisse, die Schäden betreffen.

● Kommentar zur Studie
Die meisten neu eingeführten Therapien hätten nur geringe Vorteile gegenüber den etablierten Möglichkeiten, deshalb seien Unterschiede in den Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung für die Therapiewahl, meint John P. A. Ioannidis. Er nennt mehrere Erklärungen für das ungenügende oder irreführende Veröffentlichung von Nebenwirkungen: das Studiendesign, das Nebenwirkungen ignoriert oder unterschätzt, kein Aufnehmen von Nebenwirkungen während des Studienkontaktes, kein beschränktes oder verzerrtes Berichten über Nebenwirkungen oder das Verschweigen von Schäden. Das oft gehörte Argument mangelnden Platzes bei Publikationen entkräftet Ioannidis mit dem Hinweis auf Ergänzungen im Internet. Verzerrtes Darstellen von Schäden finde man oft bei Interessenkonflikten der Autoren. *Arch Intern Med 2009; 169: 1737–1739*

Maren Schenk

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2545). Alle Rechte vorbehalten.

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator
AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur 1499 € + MwSt.
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September. BDI-Mitglieder erhalten BDI aktuell im Rahmen ihres BDI-Mitgliedsbeitrags.

Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. • www.bdi.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@bdi.de
• Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesjack • kommissarischer Geschäftsführer: Tilo Radau

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

Redaktion:
Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC) • Layout-Entwurf (Mantelteil): Michael Zimmermann • Layoutentwurf und Redaktion (Kongresse & Services) sowie Herstellung und Layout: Andrea Hartmann
• Druck: Vogel Druck und Medienservice GmbH, Leibnizstraße 5, 97204 Höchberg

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Klaus Schmidt (KS) sowie die namentlich unter den Artikeln genannten Autorinnen und Autoren

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmedia.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.

Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an GAltenburg@bdi.de

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitung abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Copyright: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

LA-MED Mitglied der Arbeitsgemeinschaft LA-MED Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e. V.

Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V.

Anzeige 167x118

Gastroenterologie

Statine gegen Gallensteine?

Statine hemmen die Synthese von Cholesterin und damit auch die Cholesterinkonzentration in der Galle. Kleinere Studien lieferten bisher widersprüchliche Ergebnisse über eine verminderte Inzidenz von Gallensteinen unter Statintherapie. Bodmer et al. publizierten nun eine große Fall-Kontroll-Studie.

JAMA 2009; 302: 2001–2007

Die Autoren von der Universität Basel/Universität Boston haben zwischen 1994 und 2008 erhobene Daten des britischen Hausarztregisters ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patienten ab 20 nach Cholezystektomie. Ausschlusskriterien waren Karzinome, HIV, Alkohol- oder Drogenmissbrauch. Jedem

Patienten wurden 4 Kontrollpersonen gleichen Alters, Geschlechts und gleichen Eintrittsdatums ins Register gegenübergestellt. So kamen die Daten von 27 035 Patienten und

106 531 Kontrollpersonen zur Auswertung, davon nahmen 2396 Patienten und 8868 Kontrollpersonen Statine ein. Das auf mögliche Einflussfaktoren (Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Body-Mass-Index (BMI), Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen u. a.) korrigierte Risiko AOR (adjusted odds ratio) betrug 0,64 (95 % Konfidenzintervall [KI] 0,59–0,70) für langzeitige Statineinnahme.

Beim Vergleich von Personen mit und ohne Statineinnahme werden meist auch Personen mit und ohne Hypercholesterinämie und damit möglicherweise unterschiedlichem Risiko für Gallensteinbildung untersucht. Deshalb wurde die Gruppe der Patienten mit langzeitiger Behand-

lung der mit erst kurzzeitiger Therapie gegenübergestellt, wobei sich für die Langzeittherapie eine AOR von 0,58 (95 % CI 0,50–0,68) ergab. Während die Absenkung der Cholesterinwerte nach Beginn der Statintherapie schnell eintrat, verminderte sich das Risiko, Gallensteine zu entwickeln erst nach 1–1,5 Jahren Therapie. Dies deutet auf eine vom Cholesterinspiegel unabhängige Wirkung der Statine hin. Weiterhin zeigte die Studie ein stark mit dem BMI korreliertes Risiko für Gallensteine und ein leicht erhöhtes unter Fibrattherapie, wobei Letzteres als Folge der in diesem Fall erhöhten Triglyceride und des erniedrigten HDL gedeutet wurde.

● Fazit

Diese Studie liefert deutliche Hinweise, dass durch Statintherapie ab einer Dauer von 1–1,5 Jahren das Risiko eines operationspflichtigen Gallensteinleidens abnehme, so die Autoren. Sie weisen auch auf gesundheitsökonomische Implikationen im Hinblick auf die weite Verbreitung dieser Krankheit hin.

Dr. med. Peter Pommer

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2544). Alle Rechte vorbehalten.

Gastroenterologie

Thiopurine erhöhen Lymphomrisiko

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, werden mit dem Thiopurin Azathioprin oder seinem Metaboliten 6-Mercaptopurin behandelt. Nach Organtransplantation steigt bei dieser Behandlung das Risiko einer lymphoproliferativen Erkrankung. Daten von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersuchten jetzt L. Beaugerie et al.

Lancet 2009; 374: 1617–1625

In einer prospektiven Kohortenstudie untersuchten Laurent Beaugerie et al. 19 486 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die zu etwa einem Drittel an Colitis ulcerosa und zwei Dritteln an Morbus Crohn erkrankt waren. Im Rahmen der Studie, die 35 Monate dauerte, wurden lymphoproliferative Erkrankungen erfasst und ihr Auftreten mit der Verwendung von Thiopurinen korreliert.

Bei Einschluss in die Studie wurde ein Drittel der Patienten aktuell mit Thiopurinen behandelt, 14,4 % hatten eine solche Therapie abgebrochen und 55,5 % hatten noch nie ein Thiopurin erhalten. 23 lymphoproliferative Erkrankungen wurden neu diagnostiziert, davon ein Morbus Hodgkin und 22 Non-Hodgkin-Lymphome. Die Inzidenzrate lag bei 0,9 pro 1000 Patientenjahren bei Patienten unter Thiopurinen, 0,20 bei Patienten, die aktuell keine Thiopurine mehr bekamen und bei 0,26 bei Patienten, die nie mit Thiopurinen behandelt worden waren. Damit lag die Hazard Ratio [HR] bei 5,28 für eine lymphoproliferative Erkrankung bei Patienten, die jemals Thiopurine erhalten hatten gegenüber Patienten, die nie eine solche Therapie erhalten hatten. Die Quote lag damit gleich auf mit Patienten nach Organtransplantation.

● Fazit

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die mit Thiopurinen therapiert werden, haben ein mehr als 5-fach erhöhtes Risiko, eine lymphoproliferative Erkrankung zu entwickeln, so die Autoren.

● Kommentar zur Studie

Eine wichtige Studie, so D'Haens und Rutgeerts, weil sie belegt, dass das Risiko für Lymphome steigt, wenn chronisch entzündliche Darmerkrankungen mit Thiopurinen behandelt

werden. Das Risiko gleicht damit dem Risiko, das Patienten nach einer Organtransplantation haben. Eine Kombination mit TNF-Blockern steigere das Risiko in gleicher Weise und in Kombination noch weiter.

Eine Monotherapie mit einer der beiden Substanzgruppen sei daher gerade bei Risikogruppen, insbesondere bei älteren Patienten, Männern und länger bestehender Krankheit, einer Kombination vorzuziehen.

Lancet 2009; 374: 1572–1573

Dr. med. Christoph Feldmann

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2543). Alle Rechte vorbehalten.

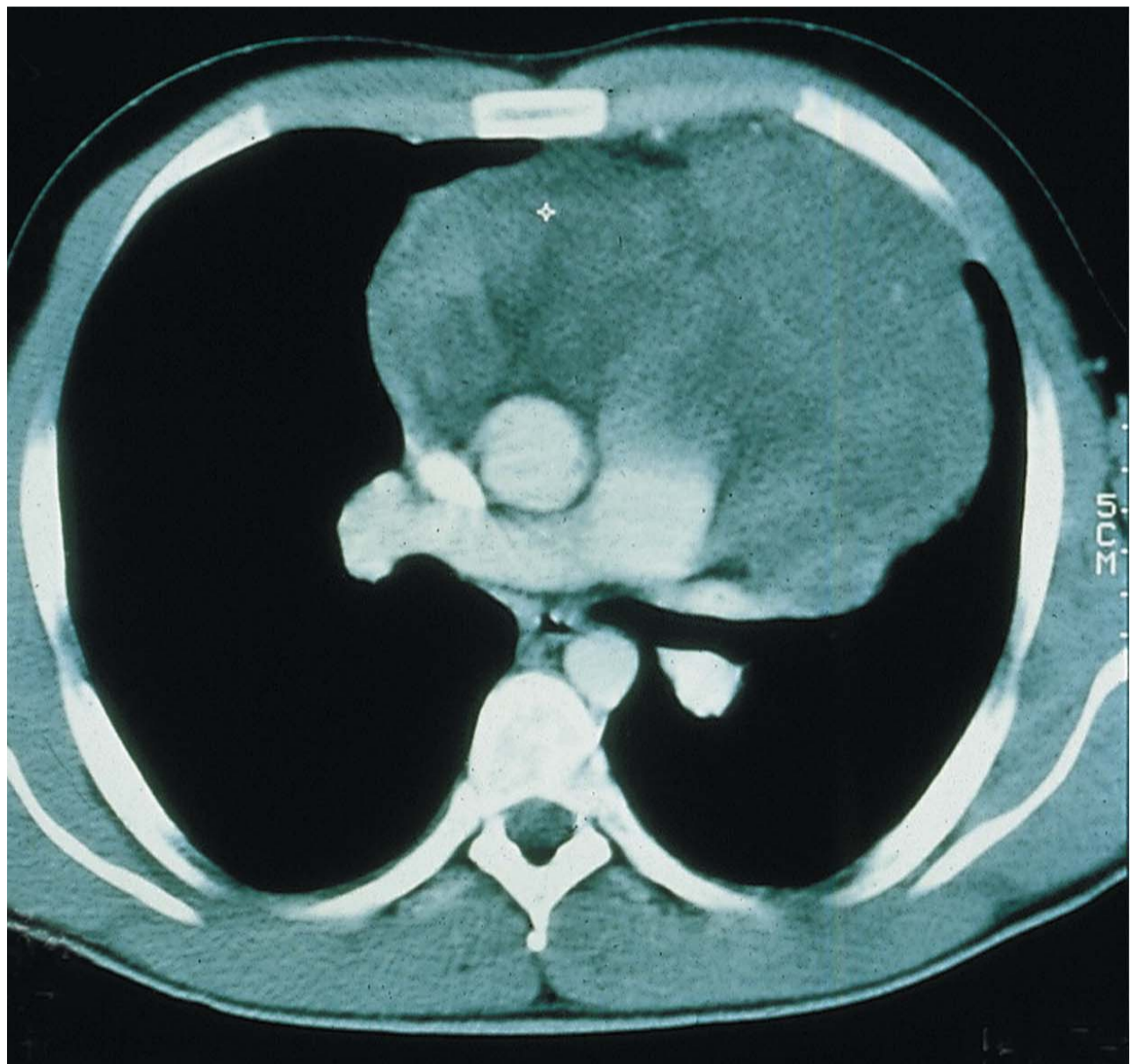
Kurzmitteilungen

Überwachung der medikamentösen Therapie nach der Entlassung

Probleme nach der Entlassung aus der Klinik sind häufig auf falsche Medikamenteneinnahme zurückzuführen. Untersucht wurden nun die Häufigkeit der Einlieferung in die Notaufnahme in den ersten 72 h nach der Entlassung und die Häufigkeit der Wiederaufnahme der stationären Behandlung nach 14 bzw. 30 Tagen. Zusätzlich wurde überprüft, ob die Medikamente richtig eingenommen wurden. Die 358 Teilnehmer der Interventionsgruppe wurden nach ihrer Entlassung telefonisch betreut, erhielten eine Schulung und Beratung, zusätzlich wurde vor der Entlassung ihre Therapie überprüft, mögliche Komplikationen identifiziert und die Abstimmung der Medikamente verbessert. Die 366 Teilnehmer der Kontrollgruppe wurden nicht betreut. 56 % der Patienten in der Kontrollgruppe nahmen die Medikamente falsch ein, im Gegensatz zu 35 % in der Interventionsgruppe. Bezüglich der Häufigkeit der stationären Wiedereinlieferung oder Einlieferung in die Notaufnahme gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. *hrs (Arch Intern Med 2009; 169: 2003–2010)*

Wieviel Salz pro Tag ist ungesund?

Hoher Salzkonsum ist mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. Zu diesem Ergebnis kam eine Meta-Analyse von 13 Studien von 1966 bis 2008 und damit 177 025 Patienten. In den meisten westlichen Ländern nimmt jeder im Schnitt 10 g Salz pro Tag zu sich, der Unterschied zwischen hohem und niedrigem Salzkonsum liegt bei 5 g. Das zusammengefasste relative Risiko für einen Schlaganfall durch zuviel Salz lag bei 1,23 (95 % Konfidenzintervall [KI] 1,06–1,43) und bei 1,14 (0,99–1,32) für eine kardiovaskuläre Erkrankung. Dieser Effekt geht im wesentlichen auf durch zuviel Salz erhöhten Blutdruck zurück. Je höher der Salzkonsum und je länger der Zeitraum, desto größer sei auch das Risiko. Problematisch bleibt die genaue Bestimmung der täglichen Salzaufnahme. Wer es trotzdem schafft, seinen Salzkonsum auf 5 g pro Tag zu reduzieren, lebt nach Ansicht der Autoren gesünder. *scr (BMJ 2009; 339: b4567)*



Thiopurin-Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erhöht das Lymphomrisiko. Die Abbildung zeigt maligne Lymphome im Thorax bei einer Morbus-Hodgkin-Erkrankung. (Quelle: Thieme Innere Medizin, Thieme Verlag Stuttgart, 1999, Staudigl-Druck)