

Aktuelle Diagnostik & Therapie

# Die elektrische Kardioversion bei Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit steigender Prävalenz und gesundheitsökonomischer Bedeutung [24]. Wird bei einem Patienten ein sinusrhythuserhaltendes Therapieschema verfolgt, so wird die elektrische Kardioversion weitaus häufiger als die medikamentöse Kardioversion verwendet [15]. Die elektrische Kardioversion ist technisch einfach und kann heute bei vielen Patienten selbst mit struktureller Herzerkrankung ambulant durchgeführt werden. Voraussetzung dafür ist, dass der Patient klinisch stabil ist, ein niedriges Risiko für höhere AV-Blockierungen nach Kardioversion hat und keine spezielle Nachsorge nach erfolgter Anästhesie benötigt [6, 14].

Die Kardioversion zur Terminierung supraventrikulärer Tachykardien wurde erstmals von Bernhard Lown 1962 beschrieben [21]. Das technische Vorgehen unterschied sich damals nur wenig von dem heutigen: Die Elektroden wurden in einer anteroapikalen Position mit Elektrodengel mit leichtem Druck positioniert, hiernach wurde ein Gleichstrom synchron zur R-Welle appliziert (Abb. 1) [22]. Im vorliegenden Beitrag wird das Vorgehen bei der elektrischen Kardioversion beschrieben.

## Die elektrische Kardioversion – zu welchem Zeitpunkt?

▼ Wenn die schnelle atrioventrikuläre Überleitung von Vorhofflimmern bei anhaltender Ischämie, Angina pectoris, symptomatischer Hypotonie oder Herzinsuffizienz nicht unmittelbar auf frequenzsenkende Maßnahmen anspricht, sollte notfallmäßig eine sofortige elektrische Kardioversion erfolgen. Dies ist ebenso wie bei hämodynamischer Instabilität mit Vorhofflimmern und Präexzitation mit konsekutiv sehr schneller ventrikulärer Frequenz nötig. Bei einer Vorhofflimmerdauer unter 48 Stunden sollte die elektrische Kardioversion nicht durch die Initiierung einer Antikoagulation verzögert werden; bei einer Vorhofflimmerdauer über 48 Stunden sollte die Kardioversion nach Heparinbolusgabe erfolgen (sofern nicht kontraindiziert). Nach Kardioversion sollte eine Heparin-Dauerinfusion (partielle Thromboplastinzeit [PTT] 1,5- bis 2-fach über dem Normwert) mit nachfolgend mindestens 4-wöchiger oraler Antikoagulation (INR 2,0–3,0) verabreicht werden. Es besteht nur wenig klinische Erfahrung mit der Verwendung von subkutan appliziertem niedermolekularem Heparin in dieser klinischen Situation [15]. Nach hinreichender Wartezeit auf eine etwaige Spontankonversion (Rate bis zu 90% innerhalb 24 Stunden bei bestimmten Patientengruppen [11]) ist bei stabilen Patienten mit sicher kurz anhaltendem VHF (< 48 Stunden) – aufgrund des geringen Risikos der intraatrialen Thrombusformierung – eine sofortige Kardioversion möglich (Ausnahme: Hochrisikopatienten für thrombembolische Ereignisse) [15]. Da allerdings klinische Symptome als Marker für das Vorhandensein oder Fehlen

von VHF oftmals als unzuverlässig angesehen werden [34], steht man nicht selten vor dem Problem, den genauen Beginn einer Vorhofflimmerperiode festzulegen. Bestehen hier Zweifel, so sollte im Zweifelsfall eine Episodendauer von über 48 Stunden angenommen werden [15]. Besteht eine Episode länger, so sollte eine Kardioversion erst nach einer mindestens 3-wöchigen effektiven (INR 2–3) Antikoagulation durchgeführt werden („verzögerte Kardioversion“) [8, 15]. Als Argumente, nach Ausschluss von Vorhofthromben mittels transösophagealer Echokardiographie eine sofortige Kardioversion durchzuführen („frühe Kardioversion“) [27] können folgende mögliche Probleme der „verzögerten Kardioversion“ herangezogen werden:

- ▶ erhöhtes Blutungsrisiko unter Antikoagulation
  - ▶ erhöhte Morbidität durch anhaltendes VHF
  - ▶ trotz suffizienter Antikoagulation nicht zu vernachlässigendes Risiko thrombembolischer Komplikationen durch Verlust der Vorhoftransportfunktion
  - ▶ zusätzliche Kosten für Medikamente und INR-Monitoring
  - ▶ logistische Probleme (Entlassung und Wiederaufnahme des Patienten)
- In der ACUTE-Studie konnte gezeigt werden, dass beide Vorgehensweisen bezüglich des kurzzeitigen und längerfristigen (8 Wochen) Kardioversionserfolges sowie des Thrombembolierisikos – bei umgekehrt erhöhtem Blutungsrisiko in der Gruppe der „verzögerten Kardioversion“ – als gleichwertig anzusehen sind [18].

### kurzgefasst

- ▶ Instabile Patienten: sofortige Kardioversion möglichst nach intravenöser Heparinbolusgabe

- ▶ Vorhofflimmern < 48 h: sofortige Kardioversion aufgrund des geringen Risikos einer intraatrialen Thrombusformierung (Ausnahme: Hochrisikopatienten für thrombembolische Ereignisse)
- ▶ Vorhofflimmern > 48 h: vor elektrischer Kardioversion müssen intraatriale Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen werden oder zuvor eine mindestens 3-wöchige therapeutische Antikoagulation durchgeführt werden (beide Vorgehensweisen hinsichtlich des kurz- oder längerfristigen Kardioversionserfolges gleichwertig)

## Ausschluss von Vorhofthromben mittels transösophagealer Echokardiographie

▼ Mittels transösophagealer Echokardiographie können Vorhofthromben sicher ausgeschlossen werden [8, 15]. Häufig stellen sich bei Patienten mit arteriellem Hypertonus oder Krankheitsbildern, die zu einer Verlangsamung des Blutflusses im Vorhof führen (z.B. Mitralklappenstenose, VHF, Vergrößerung des linken Vorhofs, Fibrinogen ↑, Hämatokrit ↑) sogenannte spontane Echokontraste dar, die mit einem erhöhten Risiko für linksatriale Thromben, thrombembolische Komplikationen und Tod assoziiert sind [27]. Die Prävalenz von spontanen Echokontrasten bei Patienten mit VHF wird in der Literatur unterschiedlich hoch zwischen 12 und 67% beschrieben [27]. Nicht selten wird bei Patienten mit spontanen Echokontrasten von einer „frühen“ Kardioversion abgesehen und der Patient zunächst für mindestens 4 Wochen therapeutisch antikoaguliert, bevor – nach neuerlicher transösophagealer Echokardiographie und Ausschluss von spontanen Echokontrasten –

„verzögert“ eine Kardioversion durchgeführt wird. In einer Metaanalyse von Studien, bei denen Patienten einer elektrischen Kardioversion trotz spontaner Echokontraste zugeführt wurden, wird die Wahrscheinlichkeit von thrombembolischen Komplikationen trotz unterschiedlicher Antikoagulationstrategien (inklusive fehlender oder subtherapeutischer Antikoagulation) allerdings als sehr niedrig beschrieben [27]. Einzelne Veröffentlichungen weisen aber auf die Notwendigkeit einer individuellen Risikostratifizierung bezüglich thrombembolischer Risikofaktoren (Flussgeschwindigkeit im Vorhof [29], Ausmaß der spontanen Echokontraste [23], allgemeines Risikoprofil des Patienten) hin, sodass die Entscheidung für die Durchführung einer Kardioversion bei spontanen Echokontrasten individuell erfolgen sollte [27]. Nach erfolgreicher Kardioversion bei Patienten ohne weitere begünstigende Faktoren für spontane Echokontraste sind diese in der Regel nach einer initialen Phase der Verstärkung aufgrund der passageren atrialen kontraktiven Dysfunktion nicht mehr nachweisbar [4].

### kurzgefasst

Die Kardioversion trotz spontaner Echokontraste ist wahrscheinlich als sicher anzusehen, trotzdem sollte eine individuelle Risikostratifizierung bzw. Indikationsstellung erfolgen.

## Durchführung der elektrischen Kardioversion

▼ Aufgrund des relativ geringen logistischen Aufwands von Studien zur Untersuchung des Einflusses gewisser intraprozeduraler Maßnahmen (Elektrodenposition, etc.) ist die Anzahl von – sich teilweise widersprechenden – Studien auf diesem Gebiet groß und entsprechend unübersichtlich. Entscheidend für den Erfolg oder Misserfolg einer Kardioversion ist die sogenannte Stromdichte (A/F), d.h. etwas vereinfacht, wie viel der abgegebenen Kardioversionsenergie letztlich im Vorhof ankommt und zu einer Depolarisation der Kardiomyozyten führt. Die Stromdichte ist unter anderem von der Energieform (mono- vs.

biphasisch), dem Strompfad durch das Herz und der transthorakalen Impedanz abhängig. Letztere wird wiederum bedingt durch die Elektroden (Größe, Beschaffenheit, Positionierung), das verwendete Leitgel, die Anzahl der Schockabgaben, die Zeit zwischen den einzelnen Schockabgaben sowie die intrathorakale Leitfähigkeit [37]. Bezüglich der Elektrodenpositionierung wird die anterior-laterale von der anterior-posterioren Position unterschieden. Bei monophasischer Schockabgabe scheint die anterior-posteriore Position effektiver zu sein [37], nicht zuletzt, da die transthorakale Impedanz niedriger ist [13]. Der Nettoeffekt scheint jedoch im Vergleich zu anderen Einflussgrößen (z.B. mono- vs. biphasische Schockabgabe oder Anpressdruck) auf den Kardioversionserfolg gering und vernachlässigbar zu sein [17]. Auch die bei der intrakardialen Defibrillation unter Umständen relevante Polarität der Schockabgabe (Position der Anode bzw. Kathode) scheint bei der externen Kardioversion nicht von Bedeutung zu sein [28]. Oftmals wird eine potentielle Myokardschädigung durch die Hochvolttherapie gefürchtet. Diese ist jedoch bei klinisch üblichen Energiedosen vernachlässigbar [5] und wäre neben der Einzelschockenergie auch von der kumulativen Energiemenge, d.h. auch von der Anzahl der Schocks, abhängig. Da ferner bei höheren Energien die Chance einer erfolgreichen Kardioversion größer ist [5, 17, 19], sollte primär eine ausreichend hohe Energiewahl erfolgen (150 Joule [J] bei der biphasischen, 200–360 J bei der monophasischen Kardioversion von VHF [8]). Einige Autoren berichten sogar über eine Steigerung des Kardioversionserfolges durch Verwendung noch höherer Energien (720 J) durch Verwendung zweier Defibrillatoren [19]. Von der Hochvolttherapie ventrikulärer Rhythmusstörungen ist bekannt, dass durch Verwendung einer biphasischen Schockform die Defibrillationsreizschwelle gesenkt werden kann [32]. Zumindest im Tiermodell scheint dies entsprechend auch auf atrialer Ebene zuzutreffen [10]. Eine Vielzahl von Studien mit jeweils

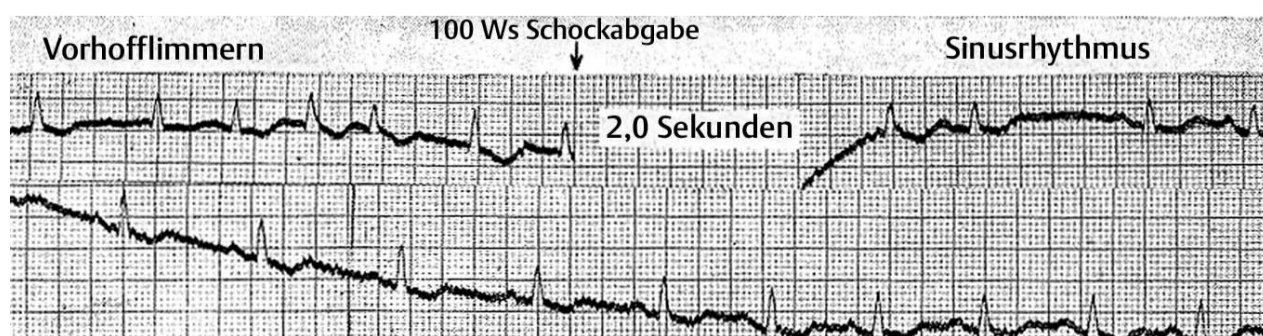


Abb. 1 Elektrische Kardioversion mit Gleichstrom [22].

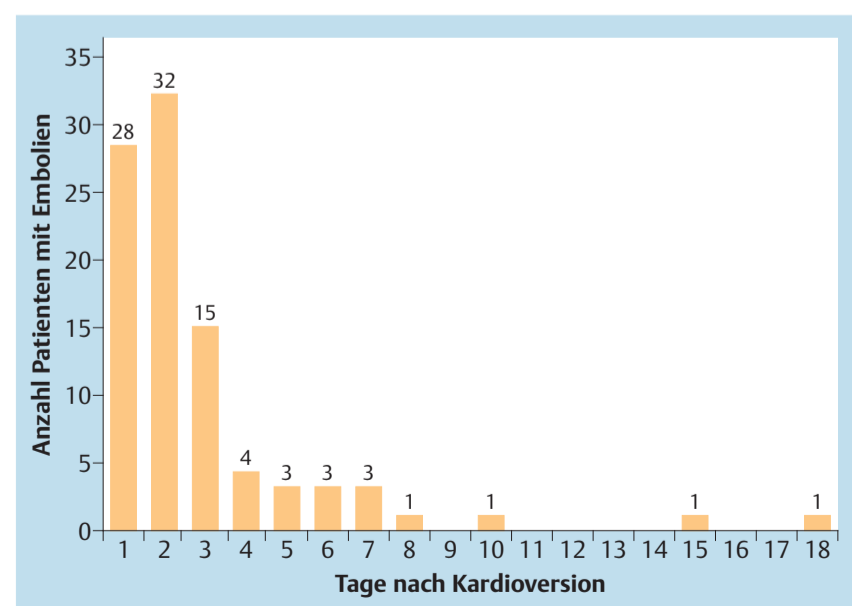


Abb. 2 Häufigkeit thrombembolischer Komplikationen nach elektrischer Kardioversion (Meta-Analyse aus 32 Studien). 98 % der thrombembolischen Komplikationen treten innerhalb von 10 Tagen nach elektrischer Kardioversion auf [3].

unterschiedlichen Endpunkten verglichen mono- und biphasische Schockformen. Die Ergebnisse weisen letztlich übereinstimmend auf eine höhere Effizienz der biphasischen Form hin [17], wobei die genaue Wellenform des biphasischen Kardioversionsstroms unerheblich zu sein scheint [1]. Biphasische Impulse sind in ihrer Effektivität weniger als monophasische von der transthorakalen Impedanz abhängig [20]. Für den Kardioversionserfolg scheint bei biphasischen Schockformen des Weiteren eine niedrigere Energie notwendig zu sein als bei monophasischen Schockformen [26]. Schließlich scheinen Skelettmuskelschädigungen [7] ebenso wie Hautverbrennungen [2] seltener bei biphasischen als bei monophasischen Schockformen aufzutreten.

**kurzgefasst**

Die Chance einer erfolgreichen Kardioversion ist neben Patientencharakteristika auch von diversen technischen Variablen abhängig. Größte klinische Bedeutung hat hierbei die Verwendung von biphasischen anstelle monophasischer Schockformen.

**„Immediate recurrence of atrial fibrillation“ (IRAF)**

Eine unmittelbar nach einer primär erfolgreichen (ausreichend ist ein Sinusschlag) Kardioversion auftretende neuerliche Vorhofflimmerepisode wird in der englischsprachigen Literatur als „immediate recurrence of atrial fibrillation“ (IRAF) bezeichnet, tritt bei bis zu 25% aller Kardioversionen auf [25] und wird wahrscheinlich durch kurz angekoppelte supraventrikuläre Extrasystolen ausgelöst [36]. Eine Abgrenzung dieser klinischen Situation zur primär erfolglosen Kardioversion (kein einziger Sinusschlag) ist von Bedeutung, da bei Patienten mit IRAF unter Umständen die akuten Erfolgchancen einer neuerlichen Kardioversion bzw. die Chance auf Rezidivfreiheit durch eine temporäre Behandlung mit z.B. Amiodaron erhöht werden kann. In einer Studie [36] wurden Patienten mit IRAF oder echter fehlgeschlagener Kardioversion für 4 Wochen mit Amiodaron behandelt (600 mg/Tag). In der IRAF-Gruppe konvertieren in diesem Zeitraum 46% der Patienten pharmakologisch, in der Gruppe der Patienten mit fehlgeschlagener elektrischer Kardioversion nur 6%. Die elektrische Kardioversion nach einer 4-wöchigen Amiodarontherapie war dann bei 91% der IRAF-Patienten, jedoch nur bei 44% der Patienten mit initial gescheiterter Kardioversion erfolgreich. Auch in der weiteren Nachbeobachtung der Patienten beider Gruppen, die in der zweiten Sitzung schließlich erfolgreich kardiovertiert werden konnten, zeigten die Patienten aus der initialen IRAF-Gruppe nach einer 4-wöchigen Erhaltungstherapie mit Amiodaron (200 mg/Tag) eine geringere Rezidivrate (9%) als die Patienten aus der Gruppe mit initial fehlgeschlagenem

Kardioversionsversuch (67%). Entsprechende Erfahrungen mit dem seit 1.1.2010 in Deutschland erhältlichen Antiarrhythmikum Dronedaron stehen noch aus. Gegebenenfalls können in der klinischen Situation des Frührezidivs bei bestimmten Patienten auch katheterinterventionelle Verfahren diskutiert werden [8, 15].

**kurzgefasst**

Bei einem Frührezidiv nach primär erfolgreicher Kardioversion kann der Erfolg einer neuerlichen Kardioversion durch eine vorherige 4-wöchige Therapie mit Amiodaron erhöht werden. Gegebenenfalls können auch katheterinterventionelle Verfahren bei bestimmten Patienten diskutiert werden.

**Kardioversion in speziellen klinischen Situationen**

In seltenen Fällen kann die elektrische Kardioversion einer hämodynamisch relevanten Tachykardie bei einer schwangeren Patientin notwendig sein. Dies wird in entsprechenden Übersichtsarbeiten als sicher durchführbar betrachtet, der Kardioversionsstrom scheint den Fetus nicht zu erreichen [30, 31].

Sehr viel häufiger wird man im klinischen Alltag mit Patienten mit implantiertem Schrittmacher oder implantiertem Kardioverter-Defibrillator (ICD) konfrontiert. Wird der Kardioversionsstrom über die implantierte Sonde geleitet, können Funktionsstörungen des Schrittmachers (Reizschwellenanstiegen und Wahrnehmungsprobleme) aufgrund hitzebedingter lokaler Gewebeerregungen an der Sondenimplantationsstelle auftreten [38]. Bei ICD-Trägern sollte nach Möglichkeit eine interne Kardioversion über das Aggregat erfolgen.

Bei der externen Kardioversion von Patienten mit implantiertem Schrittmacher oder ICD ist Folgendes zu beachten:

- ▶ in den AOO- oder VOO-Modus umprogrammieren (sofern möglich),
- ▶ die Kardioversionselektroden mindestens 15 cm von der Schrittmacher-/ICD-Sonde entfernt platzieren und
- ▶ den Vektor des Kardioversionsstroms möglichst senkrecht zu Schrittmacher-/ICD-Sonde (anterior-posteriore Elektrodenpositionierung) verlaufen lassen.
- ▶ Nach der Kardioversion sollte die Aggregatfunktion überprüft werden und für 4–6 Wochen (wie nach Neuimplantation) eine hohe Stimulationsenergie programmiert werden [15, 38].

**kurzgefasst**

Die elektrische Kardioversion schwangerer Patientinnen gilt als sicher, die Indikation sollte jedoch streng gestellt werden. Unter Beachtung gewisser peri- und intraprozeduraler Vorsichtsmaßnahmen kann die elektrische Kardioversion von Patienten mit implantierten Schrittmacher oder ICD als ebenfalls sicher

**Tab. 1** Kernaussagen der vorliegenden Arbeit mit entsprechendem Empfehlungs- und Evidenzgrad in Anlehnung an die aktuellen internationalen Leitlinien [15]

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Die sofortige R-Zacken-synchronisierte Kardioversion wird bei Patienten mit anhaltender myokardialer Ischämie, symptomatischer Hypotension, Angina pectoris oder Herzinsuffizienz empfohlen, wenn eine schnelle atrioventrikuläre Überleitung nicht unmittelbar auf frequenzsenkende Maßnahmen anspricht.	I	C
Bei Patienten mit Vorhofflimmern und Präexzitation wird im Falle einer sehr schnellen ventrikulären Frequenz oder hämodynamischer Instabilität eine sofortige Kardioversion empfohlen.	I	B
Bei hämodynamisch instabilen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schock, Lungenödem) Patienten mit Vorhofflimmerdauer unter 48 h sollte die Kardioversion ohne Verzögerung durch die Initiierung einer Antikoagulation sofort erfolgen.	I	C
Bei Patienten mit Vorhofflimmern über 48 h, die aufgrund hämodynamischer Instabilität eine sofortige Kardioversion benötigen, sollte (sofern nicht kontraindiziert) eine Heparinbolusgabe mit konsekutiver Dauerinfusion (PTT 1,5– 2-fach über der Norm) sowie eine orale Antikoagulation (INR 2–3) für mindestens 4 Wochen erfolgen. Die Verwendung von subkutan appliziertem niedermolekularem Heparin in dieser klinischen Situation ist nur schwach belegt.	I	C
Während der ersten 48 Stunden nach Beginn der Rhythmusstörung kann die Indikation vor bzw. nach der Kardioversion vom individuellen Risiko des Patienten für thrombembolische Komplikationen abhängig gemacht werden.	IIa	C
Bei Patienten mit Vorhofflimmern über 48 h oder unbekannter Dauer wird eine mindestens 3-wöchige Antikoagulation vor bzw. 4-wöchige Antikoagulation nach der Kardioversion empfohlen.	I	B
Alternativ zur mindestens 3-wöchigen Antikoagulation vor Kardioversion kann ein Ausschluss eines Vorhoffthrombus mittels transösophagealer Echokardiographie erfolgen.	IIa	B
Im Falle des Nachweis einer Vorhoffthrombus sollte vor Kardioversion eine mindestens 3-wöchige Antikoagulation (INR 2–3) vor bzw. mindestens 4-wöchige Antikoagulation nach Kardioversion erfolgen.	IIa	C
Eine längere Antikoagulation bei Patienten mit Vorhoffthrombus kann auch im Falle einer erfolgreichen Kardioversion diskutiert werden, weil das Risiko thrombembolischer Komplikationen in diesen Fällen oftmals erhöht ist	IIa	C
Eine Vorbehandlung mit Amiodaron kann zur Erhöhung des Kardioversionserfolges bzw. Rezidivprophylaxe erfolgen.	IIa	B

angesehen werden; bei ICD-Trägern sollte nach Möglichkeit eine interne Kardioversion erfolgen.

**Vorgehen nach erfolgreicher Kardioversion: Erhalt des Sinusrhythmus und Antikoagulation**

Die Rezidivrate nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion ist stark von individuellen Faktoren der Patienten (Grunderkrankung, linksventrikuläre Funktion, Dauer des Vorhofflimmerns) abhängig, die letztlich auch das Auftreten von VHF begünstigen.

Bei nicht ausgewählten Patienten wird die Rezidivrate ohne antiarrhythmische Medikation nach primär erfolgreicher Kardioversion mit 65% angegeben [35]. Diese kann durch Antiarrhythmika wie Sotalol, Flecainid oder Propafenon auf bis zu 50% [12] bzw. Amiodaron auf bis zu 35% [9] gesenkt werden. Das neue Antiarrhythmikum Dronedaron verlängerte in der EURIDIS- bzw. ADO-NIS-Studie im Vergleich zu Placebo die Dauer bis zum ersten Vorhofflimmerrezidiv nach Kardioversion um mehr als das Doppelte [33]. Eine antiarrhythmische Therapie nach Kardioversion sollte daher obligat sein, es sei denn, das VHF wurde durch einen behebbaren Trigger (postoperativ, Thyreotoxikose, Pneumonie, Alkohol) verursacht. Alternativ oder additiv können auch katheterinterventionelle Verfahren diskutiert werden [8, 15]. Aufgrund der kurzfristigen mechanischen Dysfunktion des Vorhofs („atrial stunning“) besteht das höchste Thrombembolierisiko in den ersten Tagen nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion (Abb. 2) [3]. In der Konsequenz der Daten dieser Meta-Analyse aus 32 Studien wird nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion von VHF, das länger als 48 Stunden anhält, eine therapeutische Antikoagulation für 4 Wochen empfohlen bzw. danach die weitere Antikoagulationsindikation bei nicht valvulären VHF vom CHADS2-Score [16] abhängig gemacht [15]. Umgekehrt ist das Risiko der Thrombusformierung bei kürzer (<48 Stunden) anhaltendem VHF geringer, sodass

hier weder vor noch nach elektrischer Kardioversion eine Antikoagulation von Nöten ist (Ausnahme: Patient mit hohem Risiko für thrombembolischer Ereignisse) [15]. Bei unklarem Beginn der Rhythmusstörung sollte eine Episodendauer von > 48 h mit den entsprechenden klinischen Konsequenzen angenommen werden [15]. In Tab. 1 sind die Empfehlungen zur Kardioversion mit entsprechendem Empfehlungs- und Evidenzgrad dargestellt.

**kurzgefasst**

Eine antiarrhythmische Therapie nach erfolgreicher Kardioversion kann die Rezidivrate senken. Das Risiko von thrombembolischen Komplikationen ist in den ersten Tagen nach Kardioversion am höchsten, die Indikation zur Antikoagulation ist neben Patientencharakteristika (u. a. CHADS2-Score bei nicht valvulärem VHF) vor allem von der Dauer der Vorhofflimmerepisode anhängig.

**Konsequenz für Klinik und Praxis**

- ▶ Die elektrische Kardioversion ist Mittel der ersten Wahl zur Wiederherstellung von Sinusrhythmus, v.a. bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern sowie symptomatischen Patienten.
- ▶ Thromboembolien als wichtigste Komplikation einer elektrischen Kardioversion können durch eine suffiziente 4-wöchige Antikoagulation oder den Ausschluss von Vorhoffthrombem (transösophageale Echokardiographie) vor Kardioversion sowie durch die temporäre Fortführung der Antikoagulation wirkungsvoll verhindert werden.
- ▶ Die Verwendung biphasischer Schockformen hat unter den diversen technischen/physikalischen Faktoren, die den Kardioversionserfolg positiv beeinflussen, die größte klinische Bedeutung.

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

R. Laszlo<sup>1</sup>, S. Laszlo<sup>2</sup>, H. Graze<sup>1</sup>, J. Schreieck<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Kardiologie und Kreislaufkrankungen, Klinikum der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
<sup>2</sup>Medizinische Klinik II (Kardiologie), Klinikum Kirchheim

**Korrespondenz**

Dr. med. Roman Laszlo  
Abteilung für Kardiologie und Kreislaufkrankungen  
Klinikum der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
Otfried Müller Str. 10  
72076 Tübingen  
Tel. 07071/29-82712  
Fax 07071/29-5040  
eMail roman.laszlo@gmx.de

Die Literatur zum Beitrag finden Sie im Internet unter [www.BDI.de](http://www.BDI.de) auf den Seiten von BDIaktuell. Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 750-754). 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](http://www.herzmedica.de)

## Aktuelle Diagnostik &amp; Therapie

# Notfallsituation akutes Angioödem

Das Angioödem ist eine ödematöse Schwellung tieferer Gewebeschichten, die die äußere Haut und die Schleimhäute betreffen kann. Ursächlich kann man allergische von nicht-allergischen Angioödem unterscheiden, die sich in Abhängigkeit vom auslösenden Mediator in fünf verschiedene Unterformen differenzieren [3]. Die Schwellung kann u.a. die oberen Luftwege, den Gastrointestinaltrakt, die Genitalien und die Haut des Rumpfes sowie der Extremitäten betreffen. Das Auftreten eines akuten Angioödems bedeutet vor allem dann einen klinischen Notfall, wenn die oberen Luftwege betroffen sind und damit eine akute Verlegung der Atemwege droht. Eine rasche differenzialdiagnostische Abgrenzung der verschiedenen Angioödem-Formen ist wegen des unterschiedlichen therapeutischen Ansprechens auf die medikamentösen Therapieoptionen sehr wichtig.

## Ursachen verschiedener Angioödem

- Grundsätzlich ist zwischen allergischen, zumeist histaminerg vermittelten, und nicht-allergischen, zumeist Bradykinin-vermittelten Angioödem zu differenzieren [3, 22]. Bei den nicht-allergischen Angioödem unterscheidet man fünf Formen (Tab. 1):
- ▶ das durch Blocker des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) induzierte Angioödem (RAE)
  - ▶ das hereditäre Angioödem (hereditary angioedema, HAE)
  - ▶ das erworbene Angioödem (acquired angioedema, AAE)
  - ▶ das idiopathische Angioödem (IAE)
  - ▶ das pseudoallergische Angioödem (PAE; klinisch weniger relevant).

Das nicht-allergische Angioödem wird hauptsächlich durch Bradykinin verursacht. Bradykinin kommt im Gewebe und im Plasma ubiquitär vor und steigert über die Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptoren neben der Dilatation der Gefäße auch deren Permeabilität. Folge der erhöhten Permeabilität sind die Ödeme in den tiefen Hautschichten [3, 22].

Das am häufigsten auftretende Bradykinin-induzierte Angioödem ist das RAE mit einer Inzidenz von 0,4–0,7%, hervorgerufen insbesondere durch ACE-Hemmer. Bei den ca. 7 Mio. ACE-Hemmer-Anwendern in Deutschland und einer vermuteten jährlichen Angioödem-Rate von 0,4–0,7% müssen jährlich rund 20000–35000 Angioödemfälle erwartet werden. Rein rechnerisch beträgt die Inzidenz dann 1:4000. Bei etwa 20% (ca. 7000) dieser Patienten entwickelt sich ein schwerwiegendes Angioödem, das einen stationären Aufenthalt nötig macht. Bei wiederum etwa 20% dieser Fälle entwickelt sich nach unseren Beobachtungen ein lebensbedrohliches Angioödem der oberen Atem-Schluck-Straße, mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen

Behandlung (zum Teil mit Intubation und/oder Tracheotomie). In einer retrospektiven Analyse der RAE-Patienten unserer Klinik mussten unter der bisherigen Standardtherapie (Kortison und Antihistaminika) von 47 Patienten zwei intubiert und drei Patienten tracheotomiert werden [5]. Bei 12 der 47 Patienten war eine zweite Kortisongabe aufgrund des progredienten Verlaufes notwendig. Diese Zahlen verdeutlichen einen Handlungsbedarf und die Notwendigkeit eines Verständnisses der Pathophysiologie der RAE.

Durch ACE-Hemmung wird der Abbau von Bradykinin reduziert, wodurch vermehrt Bradykinin im Plasma und Gewebe anfällt [22]. In seltenen Fällen kann es auch unter AT-1-Blockern zu Angioödem kommen. Auch hier vermutet man einen erhöhten Bradykinin Spiegel [1, 7, 22]. Um Rezidive zu vermeiden, muss nach dem ersten Auftreten eines RAE der ACE-Hemmer bzw. AT-1-Blocker abgesetzt werden [1, 7, 18]. Als Ersatzantihypertensivum eignen sich allerdings auch nicht Renin-Antagonisten. So wurde bei der Zulassung des Aliskiren, einem Renin-Antagonisten, von dem Gemeinsamen Bundesausschuss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie ein Angioödem in der Anamnese als Kontraindikation für Aliskiren deklariert (Anlage IV: Therapiehinweise zu Aliskiren, vom 28. Mai 2009). Da sich ein RAE im Gegensatz zum HAE nahezu immer im Kopf-Hals-Bereich manifestiert, verursacht es fast immer eine klinische Notfallsituation. Die ödematöse Schwellung bildet sich häufig innerhalb von Minuten oder wenigen Stunden und steht nicht immer in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn der Medikation. Es wurde beobachtet, dass das Intervall bis zur Erstmanifestation interindividuell sehr stark variiert und im Mittel bei ca. 2–3 Jahren

liegt [8]. Die Schwellung tritt zumeist ohne Vorzeichen und ohne dass besondere Risikofaktoren vorliegen auf und verlagert sich häufig vom Gesicht auf die Schleimhaut der Atemwege. Der vom ACE-Hemmer induzierte Husten ist hierbei kein Vorzeichen oder Warnhinweis. Keiner der RAE-Patienten litt zuvor unter Husten. Die spontane Rückbildung erfolgt nach 24 bis 72 Stunden [22]. Beim HAE (Typ I und II) spielt ein genetisch bedingter Mangel an funktionstüchtigem C1-Inhibitor die ursächliche Rolle in der Entstehung [1]. Die Prävalenz liegt bei 1:10000–50000, unabhängig von Ethnie oder Geschlecht [14]. Beim HAE Typ I liegt eine verminderte C1-INH-Konzentration und entsprechend eine verminderte C1-INH-Aktivität vor. Beim HAE Typ II kann die C1-INH-Konzentration normal oder gar erhöht sein. Charakteristisch ist hier eine verminderte C1-INH-Aktivität. Folge des Mangels an funktionsfähigem C1-INH ist auch hier ein erhöhter Bradykinin-Spiegel [22]. Eine Sonderform stellt der HAE Typ III dar. Hier ist die C1-INH-Aktivität und -Konzentration normal. Ursächlich liegt hier ein genetischer Defekt des Faktor 12 (Hageman-Faktor) vor, wodurch der hemmende Effekt auf die Bradykininbildung vermindert ist [10]. Das AAE betrifft in erster Linie Erwachsene [1, 3]. Im Unterschied zum HAE mit mangelnder C1-INH-Synthese ist das AAE oft durch einen gesteigerten Verbrauch von C1-INH gekennzeichnet, z.B. durch Autoantikörper, die beim B-Zell-Lymphom beobachtet werden [20]. Andere Erkrankungen, wie z. B. das Leberzellkarzinom und die Leberzirrhose, können ebenfalls mit einer erniedrigten C1-INH-Plasmakonzentration einhergehen [13, 14]. Das PAE ist eine besondere Form des Medikamenten-induzierten Angioödems und wird z.B. unter Einnahme von Acetylsalicylsäure beobachtet [21].

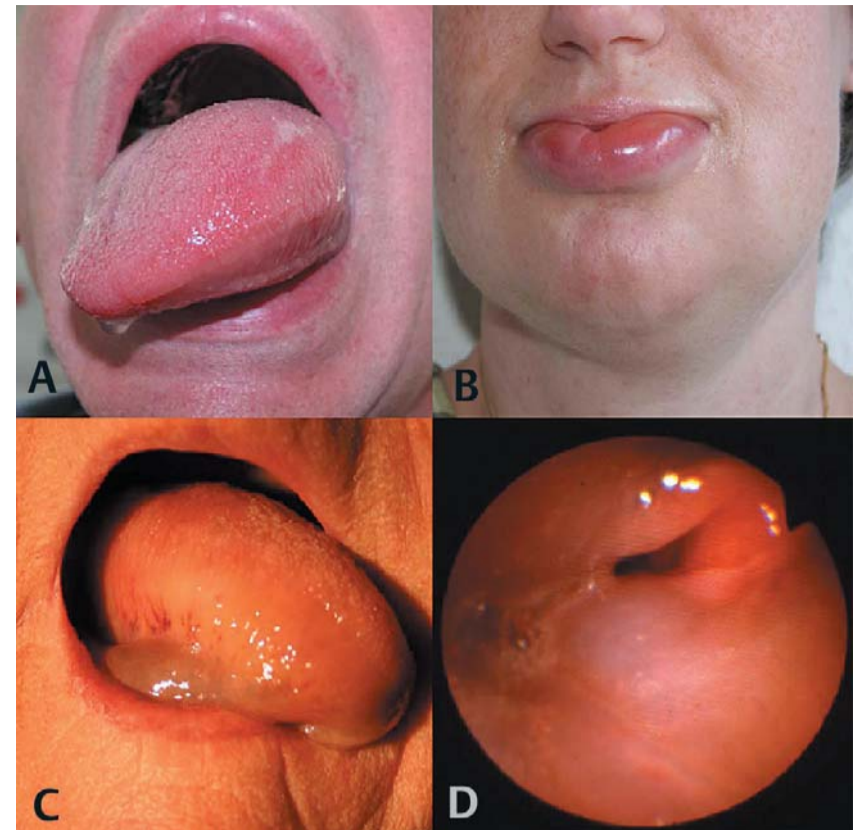


Abb. 1 Akute Angioödem.  
A) Zungenangioödem (hereditäres Angioödem)  
B) Lippenangioödem (hereditäres Angioödem)  
C) Zungenangioödem (ACE-Hemmer-induziertes Angioödem)  
D) Kehlkopfangioödem (ACE-Hemmer-induziertes Angioödem)

## kurzgefasst

Grundsätzlich ist bei den Angioödem zwischen dem allergischen und dem nicht-allergischen Angioödem zu unterscheiden. Die allergischen Angioödem sind histaminerg, der Großteil der nicht-allergischen wird über Bradykinin als Botenstoff vermittelt. Das am häufigsten vorkommende nicht-allergische Angioödem ist das Medikamenten-assoziierte Angioödem nach Einnahme eines ACE-Hemmers, das sich nahezu ausschließlich mit Schwellungen im Kopf-Hals-Bereich manifestiert.

## Diagnostik

Eine ausführliche klinische Untersuchung, soweit die Notfallsituation es zulässt, sollte vorzugsweise einschließlich einer Laryngoskopie erfolgen. Daneben sollten Blutuntersuchungen durchgeführt, gegebenenfalls eine geeignete Bildgebung veranlasst sowie eine ausführliche Anamnese – einschließlich der Familien- und Medikamentenanamnese – erhoben werden. Hinweise auf eine juckende Schwellung lassen die Diagnose eines allergischen Ödems wahrscheinlich werden. Zeichen einer Urtikaria schließen im Allgemeinen ein nicht-allergisches Angioödem aus. In Abbildung 1 sind verschiedene Erscheinungsbilder des Bradykinin-induzierten Angioödems dargestellt. Andere, zum Teil sehr seltene Ursachen einer Schleimhautschwellung sollten immer mit in Erwägung gezogen werden, wie z.B. rheumatische Erkrankungen (Kollagenosen, Vaskulitiden), Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, Speicheldrüsenprozesse (Steine, Zysten), Entzündungen der Zähne und des Unterkiefers, Gesichtspflempome und Abszesse, Folgen einer onkologischen Strahlentherapie und das Vena-cava-superior-Syndrom [6]. Sehr selten können auch Folgen einer Essstörung (Bulimie) zu anhaltenden Schwellungen der Ohr-

speicheldrüsen führen, die gelegentlich als Angioödem der Wangen missgedeutet werden können. Hierbei kommt es wahrscheinlich durch wiederholtes Erbrechen zu einer metabolischen Störung mit beidseitiger Schwellung der Ohrspeicheldrüsen [17].

## Labordiagnostik

Die Blutuntersuchungen sind prinzipiell zu unterscheiden zwischen Analysen, die im akuten Notfall durchgeführt werden müssen und Analysen, die nach Abklingen der Symptomatik zur Komplettierung der Diagnostik geeignet sind (Tab. 2). Im Notfall sollten Entzündungsmarker bestimmt sowie die C1-INH-Aktivität und die ACE-Aktivität überprüft werden. Obwohl das Ergebnis beider Enzyme zum Teil erst Tage nach Blutentnahme bekannt ist, dient es der Differenzialdiagnostik. Eine verminderte Aktivität des C1-INH im Plasma bestätigt nahezu das HAE. Bei einer weiteren Blutanalyse zur Unterscheidung von dem viel selteneren AAE sollten auch die Komplementfaktoren C1q und C4 bestimmt werden. C4 ist in der Mehrzahl der Fälle beim akuten Angioödem erniedrigt und kann bis auf 25% des Normalwertes absinken [15]. Nach Abklingen des akuten Angioödems kann bei weiterhin unklarem Befund eine Genotypisierung notwendig sein. Hier ist vor allem die Diagnostik eines HAE Typ III im Fokus, wo eine Mutation des Faktor 12 vorliegt und die Bestimmung der C1-INH-Aktivität nicht wegweisend ist. In die Routinediagnostik eines Angioödems sollte auch die Prüfung der Rheumawerte erfolgen, da nicht selten chronisch rezidivierende Ödeme im Gesichtsbereich im Rahmen von Kollagenosen (z.B. Sjögren-Syndrom) und Vaskulitiden vorkommen können. Diese Blutuntersuchungen sind zwar nicht als erste entscheidende Blutergebnisse im Notfall gedacht, sollten aber Teil der Aufarbeitung und Diagnostik nach

Tab. 1 Einteilung der nicht-allergischen Angioödem.

	RAAS-induziertes Angioödem (RAE)	Hereditäres Angioödem (HAE)	erworbenes Angioödem (AAE)	idiopathisches Angioödem (IAE)	pseudoallergisches Angioödem (PAE)
Auslöser	ACE-Hemmer AT-1-Blocker	Typ I und II: C1-INH-Defekt Typ III: Faktor-12-Defekt	Lymphom	?	Aspirin
Mediator	Bradykinin	Bradykinin	Bradykinin	?	Leukotrien

ACE = Angiotensin Converting Enzyme, AT-1 = Angiotensin-1, C1-INH = C1-Esterase-Inhibitor, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Überwindung des akuten Angioödems sein. Therapeutische und prophylaktische Konsequenzen für die Zukunft sind für den Patienten genauso wichtig wie die initiale erste Behandlung des Patienten.

**kurzgefasst**

Bereits die Anamnese und Befund der körperlichen Untersuchung geben wichtige Hinweise auf die Ursache des Angioödems und bieten die Möglichkeit der differenzialdiagnostischen Abgrenzung. Juckreiz und Quaddelbildung sind üblicherweise richtungsweisend für ein allergisches Ödem. Aufgrund der relativen Häufigkeit des RAE kommt einer dezidierten Medikamenten-Anamnese ein großer Stellenwert zu. Für die Diagnosesicherung beim nicht-allergischen Angioödem sind die Bestimmung der C1-INH-Aktivität und die ACE-Aktivität geeignet.

**Pharmakotherapie des akuten Angioödems**

Neben der Kreislauf- und Atmungsstabilisierenden Notfallversorgung stehen spezifische Medikamente zur Verfügung. Das nicht-allergische Angioödem spricht in der Regel nicht wie das allergische Angioödem auf Antihistaminika und Kortikoide an [4, 16]. Bei einem gesicherten allergischen Angioödem steht zudem eine Unterbrechung der Allergen-zufuhr im Vordergrund. Deshalb ist eine Unterscheidung idealerweise bereits während der Einleitung der initialen Notfallbehandlung wichtig. Eine spezifische Therapie des nicht-allergischen Angioödems hat zum Ziel, den Etagenwechsel der Schwellung im Kopf-Hals-Bereich zu verhindern sowie die

bereits vorhandene Schwellung möglichst schnell zum Abklingen zu bringen.

Bei einem akuten Verlauf wird jedoch probatorisch vor Abschluss der Initialdiagnostik bereits anti-allergisch, gegebenenfalls auch mit Epinephrin (inhalativ) behandelt [23]. Besteht jedoch der klinische Verdacht auf ein nicht-allergisches Angioödem oder hat sich die anti-allergische Pharmakotherapie als nicht wirksam erwiesen, so sollte der Einsatz einer der im Folgenden beschriebenen Substanzen erwogen werden.

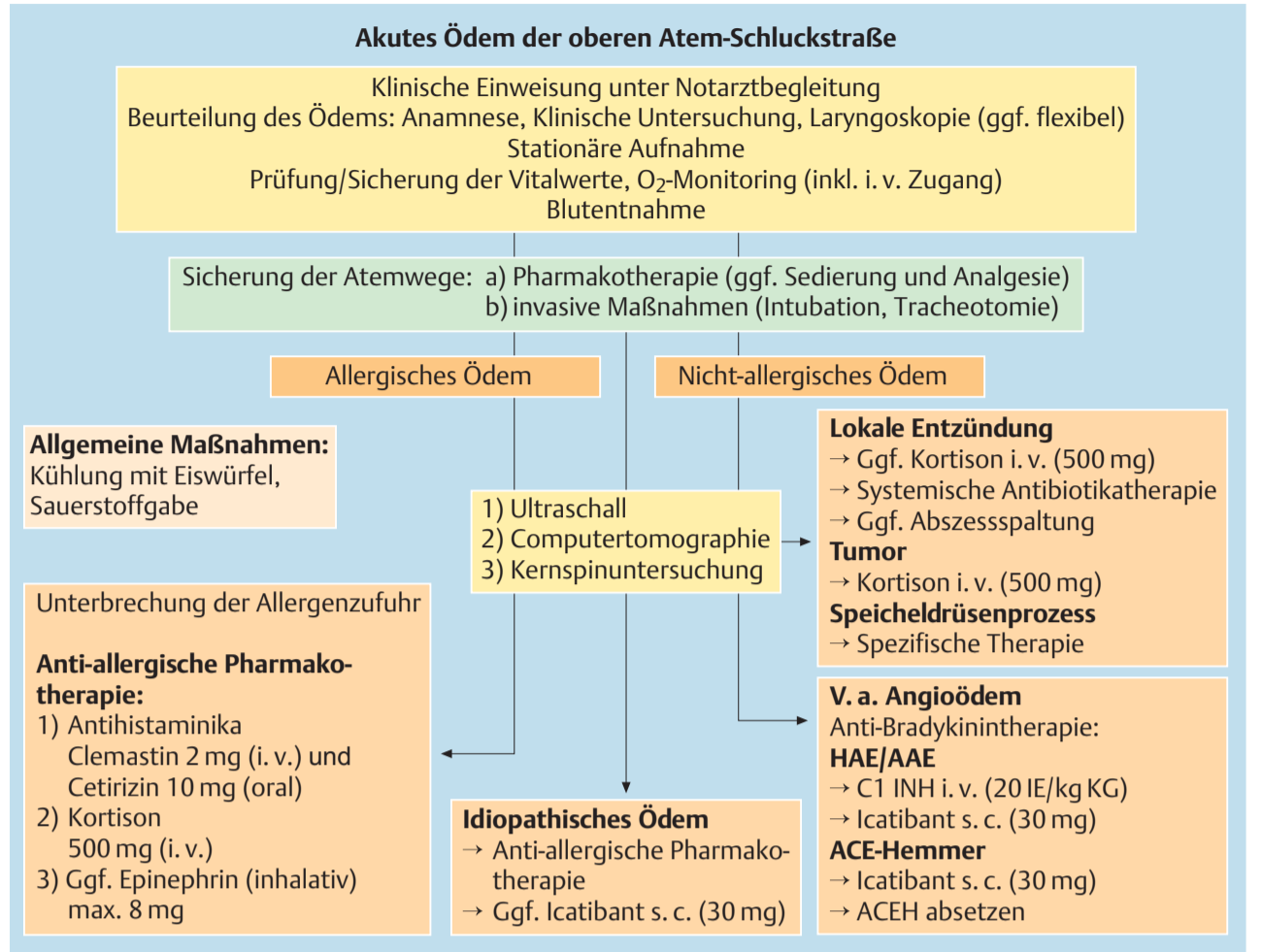
**Icatibant**

Da der Mehrzahl der nicht-allergischen Angioödeme eine pathologische Erhöhung des Gewebshormons Bradykinin zugrunde liegt, kann bei diesen von einer guten Wirksamkeit des synthetischen Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist Icatibant (Firazyr®) ausgegangen werden. Zurzeit ist Icatibant in der EU zur symptomatischen Behandlung von HAE-Angioödem bei Erwachsenen zugelassen. Icatibant (30 mg) wird subkutan im Bauchbereich verabreicht, eine erste Symptomverbesserung ist bereits nach ca. 45 min (im Median) zu erwarten [11]. Bislang wurden keine schweren, systemischen Nebenwirkungen beobachtet, beschrieben wurde lediglich ein flüchtiges Erythem am Injektionsort [4]. Seit der Marktzulassung behandelten wir „off-label“ auch einzelne Patienten (n = 12) mit einem ACE-Hemmer-induzierten Angioödem. Icatibant führte hier schnell (durchschnittlich < 1 Stunde) zu einer raschen Symptomverbesserung. Erste Ergebnisse konnten wir als Fallserie kürzlich publizieren [5]. Da es sich bei Icati-

**Tab. 2** Notwendige Blutuntersuchungen beim akuten Angioödem und zur Differentialdiagnostik nach Abklingen des akuten Angioödems bzw. zur allgemeinen Angioödem-Diagnostik. Bei einigen Blutwerten ist auch der Vergleich zwischen akuter Episode Angioödem-freier Intervall wichtig.

	Laborparameter	Monovetten
Akutes Angioödem	Elektrolyte	Serum
	Leberwerte	
	CRP	
	TSH	
	ACE-Serumaktivität	Serum
	Quick, aPTT, INR, Fibrinogen, C1-Inhibitor-Aktivität	Citrat
	Kleines Blutbild	EDTA
	Allergiediagnostik: Tryptase, ggf. spez. IgE	Serum
Angioödem-Diagnostik nach Abklingen des Ödems	Elektrolyte	Serum
	Leberwerte	
	(falls nicht vorher abgenommen)	
	CRP	
	ACE-Serumaktivität	Serum
	C1-Inhibitor-Antigen	Zitrat
	C1-Inhibitor-Aktivität, Faktor-12-Aktivität	
	Kleines Blutbild, Differentialblutbild	EDTA
	Rheumadiagnostik:	Serum
	ANA, ANCA, ENA: (SSB-AK, SSA-AK, SLL-70-AK, anti-Zentromer)	
	C1q, C4	Serum
	Allergiediagnostik: Tryptase, ggf. spez. IgE	Serum
	Schilddrüsenwerte: T3, T4, TSH, Schilddrüsen-Autoantikörper	Serum
Bei Bedarf genetische Analyse (HAE Typ III)	EDTA	

ACE = Angiotensin Converting Enzym; ANA = antinukleärer Antikörper; ANCA = antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; aPTT = aktivierte partielle Thrombolastinzeit; CRP = C-reaktives Protein; ENA = extractable nuclear antigen; HAE = hereditäres Angioödem; TSH = thyrostimulierendes Hormon



**Abb. 2** Management des akuten Angioödems: Differenzialdiagnostik und Behandlungsoptionen.

bant nicht um ein Blut- oder Plasma-produkt handelt, sind Aufbewahrung und Dokumentation der Medikation vergleichbar mit der eines Antibiotikums.

**C1-Inhibitor (C1-INH)**

Die intravenöse Verabreichung vom C1-INH-Konzentrat (Berinert P®) ist für die akute Behandlung des HAE seit mehreren Jahren zugelassen und wird erfolgreich eingesetzt [9, 19]. „Off-label“ wird es auch bei AAE angewendet [12]. Trotz des mit jedem Blutprodukt verbundenen Infektionsrisikos hat sich das Konzentrat als sicher erwiesen. Fälle einer Übertragung von Viren wurden bisher nicht bekannt. C1-INH-Konzentrat wird intravenös mit einer Dosierung von 20 IE/kg/KG verabreicht.

Der Einsatz alkylierter Androgene oder von Tranexamsäure in einigen Ländern beruht weniger auf deren überzeugenden Wirksamkeit bei der Behandlung akuter Angioödeme, sondern auf der dort fehlenden Verfügbarkeit von Icatibant bzw. C1-INH.

**kurzgefasst**

Allergische Angioödeme werden mit Antihistaminika und Kortikoiden, gegebenenfalls auch mit Adrenalin behandelt. Die anti-allergische Therapie zeigt jedoch bei nicht-allergischen Angioödem keine Wirkung, wogegen die spezifische Pharmakotherapie mit Icatibant oder C1-INH rasch zum Rückgang der Schwellung führt und eine weitere Ausbreitung verhindert. Während für die Behandlung des HAE Icatibant und C1-INH-Konzentrat zugelassen sind, stützt sich die medikamentöse Therapie des RAE mit Icatibant lediglich auf positive Fallberichte.

Einen kompletten Überblick über die Differenzialdiagnostik und die jeweiligen Behandlungsoptionen bietet Abbildung 2.

**Fazit**

Das akute Angioödem ist häufig ein akuter klinischer Notfall, besonders wenn sich die Schwellung im Bereich der Atem-Schluck-Straße manifestiert und die Gefahr der Verlegung der Luftwege gegeben ist. Eine frühzeitige Abgrenzung des allergischen vom nicht-allergischen Angioödems ermöglicht nach Stabilisierung der Vitalparameter in vielen Fällen eine spezifische Pharmakotherapie, durch die sich oft die Situation des Patienten drastisch verbessern lässt. Vor allem bei der Therapie des RAE ist durch die Einführung des synthetischen Bradykinin-Antagonisten Icatibant erstmals eine spezifische Pharmakotherapie verfügbar, deren Stellenwert jedoch in klinischen Studien noch belegt werden muss. Allergische und nicht-allergische Angioödeme können wiederholt auftreten und erfordern deshalb eine kontinuierliche Anfallsprophylaxe oder aber eine frühzeitige gezielte medikamentöse Therapie im Anfall, für die eine abgeschlossene Diagnostik unumgänglich ist.

**Konsequenz für Klinik und Praxis**

- ▶ Bei akuten Ödemen der Atem-Schluck-Straße müssen differenzialdiagnostisch nicht-allergische Angioödeme in Betracht gezogen werden und in der Therapie entsprechend berücksichtigt werden.
- ▶ Bei Bradykinin-induzierten Angioödem ist eine antiallergische Behandlung nicht wirkungsvoll.
- ▶ Die häufigsten nicht-allergischen Angioödeme sind Bradykinin-induziert und müssen spezifisch mit C1-Inhibitor-Konzentraten oder Icatibant behandelt werden.

Autorenerklärung: M. B. und J. G. erhielten von der Firma Shire Deutschland GmbH, dem Hersteller von Icatibant, Reisekosten im Rahmen von wissenschaftlichen Veranstaltungen erstattet und erhielten für Vorträge bei diesen Veranstaltungen Honorare. G. K. hat Forschungsförderung der Firma Jerini (Shire) erhalten. H.B., A. K., T. S., P. S. und T.K.H. erklären, dass sie keine finanzielle Verbindungen zu einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel genannt wird (oder zu einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

M. Bas<sup>1</sup>, J. Greve<sup>2</sup>, H. Bier<sup>1</sup>, A. Knopf<sup>1</sup>, T. Stark<sup>1</sup>, P. Schuler<sup>2</sup>, T. K. Hoffmann<sup>2</sup>, G. Kojda<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München  
<sup>2</sup>Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, Universitätsklinikum Essen  
<sup>3</sup>Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

**Korrespondenz**

Dr. Murat Bas  
 Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik  
 Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München  
 Ismaninger Straße 22  
 81675 München  
 Tel. 089/4140-2370  
 Fax 089/4140-4853  
 eMail basmurat@web.de

Die Literatur zum Beitrag finden Sie im Internet unter [www.BDI.de](http://www.BDI.de) auf den Seiten von BDIaktuell. Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 1027–1031). Alle Rechte vorbehalten.

## Pneumologie

## Vitamin-D-Mangel – ein Risikofaktor für COPD?

Die immunmodulatorische Bedeutung von Vitamin D zeigt sich in der häufigeren Inzidenz zahlreicher chronischer Erkrankungen bei Vitamin-D-Mangel. Ob dieser Mangelzustand auch ein Risikofaktor für die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) darstellt und ob dieser genetisch determiniert ist, haben W. Janssens et al. nun geprüft.

Thorax 2010; 65: 215–220

Patienten mit COPD wiesen häufiger einen Mangel an Vitamin D (< 20 ng/ml) auf, hatten eine schlechtere Lungenfunktion und waren öfter homozygote Träger der Genvariante rs7041. 262 Patienten und 152 Kontrollen wurden untersucht. Das Geschlecht und die Raucheranamnese waren für beide Gruppen vergleichbar. Die Vitamin-D-Serumspiegel korrelierten mit den spirometrischen Ergebnissen („forced expiratory volume“, FEV1;  $p < 0,0001$ ) in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere. Während bei leichteren Fällen (GOLD1, „global initiative for obstructive lung disease“) die durchschnittlichen Spiegel nicht unter denen der Kontrollgruppe lagen, bestanden ab dem GOLD-Stadium 2 signifikante Unterschiede. 31 % der gesunden Raucher hatten einen Vita-

min-D-Mangel. In den GOLD-Stadien 1–4 war dies bei 39 %, 47 %, 60 % und 77 % der Fall.

Patienten mit COPD wiesen häufiger die Genvarianten rs7041 und rs4588 auf, wobei sich rs7041 als determinierender Faktor herausstellte ( $p < 0,0001$  und  $p = 0,01$ ). Auch bei gesunden homozygoten Genträgern waren die Vitamin-D-Spiegel reduziert. Die Ergebnisse bestätigten sich in multivariater Analyse unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter, Rauchgewohnheiten und saisonalen Einflüssen. Die durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel nahmen bei Homozygotie für rs7041 mit zunehmendem GOLD-Stadium ab. Im Stadium 3 und 4 hatten 76 % und 100 % einen Vitamin-D-Spiegel von < 20 ng/ml. In der statistischen Analyse

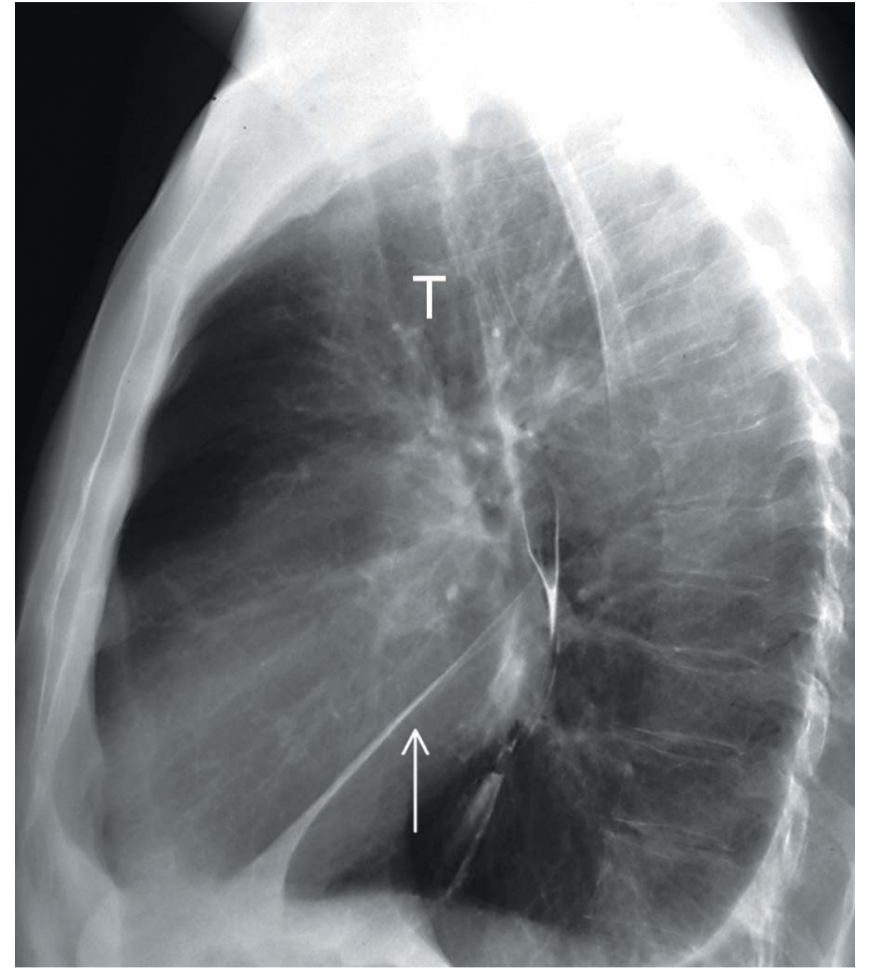
stellte sich die Homozygotie für rs7041 als ein vom Schweregrad unabhängiger Risikofaktor für eine COPD heraus (Odds Ratio 2,11; 95 %-Konfidenzintervall 1,20–3,71;  $p = 0,009$ ). Für rs4588 galt dies nicht. W. Janssens et al. diskutierten die Frage, auf welche Höhe der Vitamin-D-Spiegel angehoben werden sollte. Diese Frage sei auch bei anderen Erkrankungen umstritten. Möglicherweise sei aber schon eine Anhebung auf > 20 ng/ml eine erfolgversprechende Therapieoption.

### ● Fazit

Der Vitamin-D-Mangel bei COPD-Patienten ist mit der Erkrankungsschwere assoziiert und wahrscheinlich genetisch begünstigt, so das Ergebnis. Eine Substitutionsbehandlung stellt nach Ansicht der Autoren möglicherweise eine neue Therapieform dar.

### ● Kommentar zur Studie

J. K. Quint und J. A. Wedzicha betonen, dass ein Vitamin-D-Defizit bei COPD wahrscheinlich wichtiger für den Verlauf als für die Entstehung der Erkrankung sei. Mit der Anzahl der Exazerbationen sinke bekannterma-



Der Anteil von Vitamin D im Serum ist mit der Schwere der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) assoziiert und vermutlich genetisch beeinflusst, so das Ergebnis der Studie. Die Abbildung zeigt eine Thoraxaufnahme im sagittalen Strahlengang eines Patienten mit COPD. Der linke Lappenspalte ist ergussbedingt verbreitert (Pfeil). T: Trachea. (Quelle: Thoraxdiagnostik, Hrsg. Barbara Krug, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart)

ßen die FEV1, und deshalb sei eine Progressionsprophylaxe mit Vitamin D denkbar. Welche Serumspiegel hierbei angestrebt werden sollten,

müsse Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Thorax 2010; 65: 192–194

Dr. med. Susanne Krome

## Kardiologie

## Wann ist die elektive invasive Koronardiagnostik sinnvoll?

Die Leitlinien empfehlen bei Patienten mit niedrigem Risiko ein zurückhaltendes Vorgehen, bei Patienten mit mittlerem Risiko eine Belastungsuntersuchung und bei Patienten mit hohem Risiko eine invasive Untersuchung. Wie viele Patienten bei der invasiven Untersuchung tatsächlich eine koronare Herzkrankheit haben, untersuchten jetzt M. R. Patel et al.

N Engl J Med 2010; 362: 886–895

An der großen nordamerikanischen Register-Studie haben von Januar 2004 bis April 2008 398 978 Patienten teilgenommen. Alle Patienten wurden erstmals elektiv invasiv untersucht. Bei 84 % der Patienten war zuvor eine nichtinvasive Testung durchgeführt worden. Es galt herauszufinden, wie hoch der Anteil der Patienten mit tatsächlicher koronarer Herzkrankheit (KHK) ist. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 61 Jahren mit einem Anteil an Männern von 53 %. In der invasiven Untersuchung bestätigte sich der Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung bei 149 739 Patienten (38 %). Bei 39 % der Patienten wurde keine koronarterielle Erkrankung festgestellt (d. h. < 20 % Stenosen in allen Gefäßen). Das Risiko für eine KHK war erhöht bei Männern (Odds ratio [OR] 2,7; 95 %-Konfidenzintervall [KI]

2,64–2,76), mit steigendem Lebensalter (OR 1,29 für 5 Jahre; 95 %-KI 1,28–1,30), insulinabhängigem Diabetes mellitus (OR 2,14; 95 %-KI 2,07–2,21) und Dyslipidämie (OR 1,62; 95 %-KI 1,57–1,67). Gegenüber Patienten ohne vorherige nichtinvasive Testung, war die Wahrscheinlichkeit einer KHK bei Patienten mit pathologischer Stress-Untersuchung höher (35 vs. 41%;  $p < 0,001$ ; OR 1,28; 95 %-KI 1,19–1,37).

### ● Fazit

Etwa ein Drittel der Patienten hatte bei der Herzkatheteruntersuchung tatsächlich eine KHK, so das Ergebnis der Studie. Bessere Risikostratifizierung und die Identifikation von Prädiktoren könnten nach Ansicht der Autoren die Zahl der unnötigen Untersuchungen minimieren.

Dr. med. Fikret Er

## Diabetologie

## Reduzierter Ziel-Blutdruck bei Typ-2-Diabetes nicht effektiv

In aktuellen Leitlinien wird bei Diabetes Typ 2 bislang ein Zielblutdruckwert unter 130/80 mmHg empfohlen. Ob eine systolische Blutdrucksenkung deutlich unter 135–140 mmHg kardiovaskuläre Endpunkte reduziert, untersuchte jetzt die ACCORD-Studiengruppe. N Engl J Med 2010; 362: 1575–1585

Im Rahmen der Studie „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure trial“ (ACCORD BP) erhielten 4733 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hypertonie randomisiert entweder eine intensive Behandlung (systolischer Zielblutdruck < 120 mmHg) oder eine Standardbehandlung (systolischer Zielblutdruck < 140 mmHg systolisch). Primärer Endpunkt war die Kombination aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Apoplex sowie Tod infolge kardiovaskulärer Ursache. Die Studiendauer betrug durchschnittlich 4,7 Jahre.

Binnen des ersten Studienjahres wurden die durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte in der intensiv behandelten Gruppe auf 119,3 mmHg und in der Standardgruppe auf 133,5 mmHg reduziert. Bezogen auf den kombinierten primären Endpunkt lag die Ereignisrate

in der intensiv behandelten Gruppe bei 1,87 % und in der Standardgruppe bei 2,09 % (Hazard ratio [HR] zugunsten der intensiven Therapie 0,88; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,73–1,06;  $p = 0,20$ ). Die Gesamtmortalität betrug 1,28 % bzw. 1,19 % (HR 1,07; 95 %-KI 0,85–1,35;  $p = 0,55$ ).

Lediglich einer der sekundären Endpunkte, die jährliche Rate an Schlaganfällen, war signifikant besser unter intensiver Therapie (0,32 % vs. 0,53 %; HR 0,59; 95 %-KI 0,39–0,89;  $p = 0,01$ ). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse infolge der antihypertensiven Therapie traten bei 77 von 2362 Studienteilnehmern in der intensiv behandelten Gruppe und bei 30 von 2371 in der Standardbehandelten Gruppe auf (3,3 % vs. 1,3 %;  $p < 0,001$ ). So war beispielsweise die errechnete glomeruläre Filtrationsrate in der

intensiv behandelten Gruppe signifikant niedriger als in der Standardgruppe. Demgegenüber war die Raten für terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflicht und Symptomen orthostatischer Hypotension in beiden Gruppen vergleichbar.

### ● Fazit

In der ACCORD-Studie ließ sich die Rate kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Absenkung der systolischen Blutdruckwerte auf durchschnittlich ca. 119 mmHg im Vergleich zu Werten von ca. 134 mmHg nicht signifikant senken.

Dr. med. Winfried Keuthage

Kardiologie

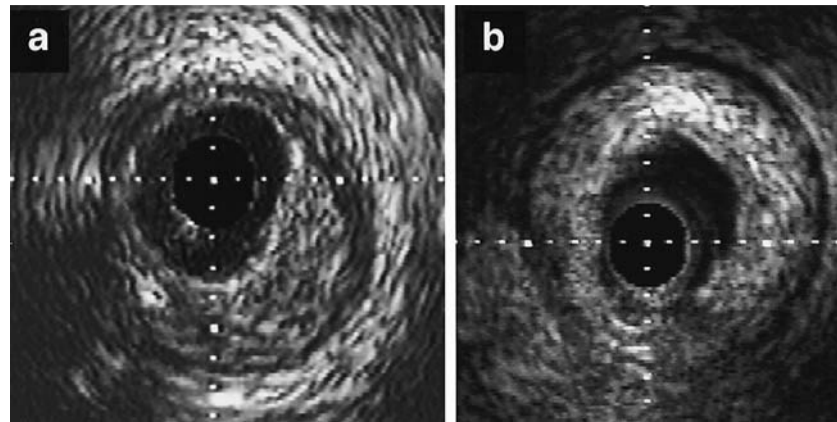
# Enzym als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse

Die Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) ist ein mit entzündlichen Vorgängen assoziiertes Enzym in arteriosklerotischen Plaques und deshalb auch Ziel therapeutischer Interventionen in laufenden Studien. Die „Lp-PLA<sub>2</sub> Studies Collaboration“ hat jetzt alle relevanten prospektiven Studien zu diesem Thema in eine Meta-Analyse aufgenommen.

*Lancet 2010; 375: 1536–1544*

Zur Auswertung kamen Daten von 79 036 Personen aus 32 Studien mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren, davon 64 % Männer, 35 945 Probanden ohne kardiovaskuläre Vorgeschichte, 35 494 Patienten mit stabiler Gefäßerkrankung und 10 638 Patienten mit akuter vaskulärer Erkrankung weniger als 30 Tage vor Aufnahme in die Studie. Primärer Endpunkt war die (erneute) Manifestation einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Als sekundäre Endpunkte wurden kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität und Ereignisse berechnet. Aus den verschiedenen Studien wurde die Risk Ratio (RR) pro Erhöhung der Lp-PLA<sub>2</sub> um eine Standardabweichung errechnet. Lp-PLA<sub>2</sub> kann als Konzentration oder Aktivität bestimmt werden, beide Methoden

korrelierten miteinander wie auch mit anderen proatherogenen Lipiden. Beim primären Endpunkt KHK fand sich eine RR von 1,10 (95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,05–1,16) für die Lp-PLA<sub>2</sub>-Aktivität und eine RR von 1,11 (95 %-KI 1,07–1,16) für die Lp-PLA<sub>2</sub>-Konzentration. Für ischämischen Apoplex lag die RR bei 1,08/1,14, für kardiovaskuläre Mortalität bei 1,16/1,13 und für nichtvaskuläre Mortalität bei 1,10/1,10. Das Risiko – angezeigt durch Lp-PLA<sub>2</sub> – unterschied sich bei Patienten nicht von dem der nicht vorerkrankten Probanden (mit Ausnahme der vaskulären Mortalität in Korrelation zur Lp-PLA<sub>2</sub>-Konzentration). Zum Vergleich ergab sich bezogen auf das KHK-Risiko eine RR von 1,10 für das Nicht-HDL-Cholesterin und 1,10 für den systolischen Blutdruck. Die Kor-



Die Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) ist ein mit entzündlichen Vorgängen assoziiertes Enzym in arteriosklerotischen Plaques. Nach Ansicht der Autoren ist Lp-PLA<sub>2</sub> ein aussagekräftiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Bild: atherosklerotische nichtvercalcifizierte Koronarplaques. a: exzentrisch, b: konzentrisch. (Quelle: Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart).

relation zwischen Lp-PLA<sub>2</sub> und KHK wurde schwächer nach Korrektur des Einflusses von Lipiden und Apolipoproteinen. Lp-PLA<sub>2</sub> ist chemisch über Apolipoprotein B an LDL gebunden.

● **Fazit**

Lp-PLA<sub>2</sub> ist nach Ansicht der Autoren ein kardiovaskulärer Risikofaktor mit vergleichbarer Bedeutung wie Cholesterin oder Blutdruck. Bedingt durch die chemische Bindung von Lp-PLA<sub>2</sub> an andere proatherogene Lipide sei der Effekt jedoch nicht sicher davon zu differenzieren.

● **Kommentar zur Studie**

In seinem Kommentar zur Studie weist Robert S. Rosenson von der Mount Sinai School of Medicine (New York) darauf hin, dass bei einer niedrigen Konzentration von Apolipo-

protein B im untersten Terzil eine erhöhte Lp-PLA<sub>2</sub>-Aktivität auf eine erhöhtes KHK-Risiko hinweist. Umgekehrt sei der prädiktive Wert des Lp-PLA<sub>2</sub> bei hohen Apolipoprotein-B-Konzentrationen geringer. Dies müsse in künftigen Studien berücksichtigt werden. Ob die Inhibierung dieses Signalweges kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren könne, werde sich nach Abschluss der Studien mit den Lp-PLA<sub>2</sub>-Inhibitoren Darapladib und Varespladib zeigen.

*Lancet 2010; 375: 1498–1500*

*Dr. med. Peter Pommer*

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 1003 u. 1105). Alle Rechte vorbehalten.

**Kurzmitteilung**

**Sonnige Schwangerschaft mindert Multiple-Sklerose-Risiko für das Kind**

J. Staples et al. untersuchten, inwiefern der Geburtsort und die Intensität der UV-Strahlung während der Schwangerschaft mit einem Multiple-Sklerose (MS)-Risiko für das Kind assoziiert sind. Für die Studie wurden die Daten von 1524 MS-Patienten, die zwischen 1920 und 1950 in Australien geboren wurden, ausgewertet. Neben dem Geschlecht der Patienten, wurden der Geburtsmonat- und -ort, sowie die dort übliche mittlere Jahreszeit-abhängige UV-Strahlung einbezogen. Es zeigte sich, dass Kinder, die in den Monaten Mai/Juni geboren wurden, deren erstes Trimenon somit im australischen Sommer lag, ein um 1,23–1,34-fach niedrigeres Risiko hatten, an MS zu erkranken (p<0,05). Der Umkehrschluss daraus ist: Eine niedrige UV-Exposition (Orts- und Jahreszeit-abhängig) im ersten Trimester der Schwangerschaft erhöht das Risiko für das Kind, später an MS zu erkranken. Die Autoren vermuten, dass die geringeren Sonneneinstrahlung während des ersten Schwangerschaftsdrittels zu Vitamin-D-Mangel führt, was, wie bereits durch Studien bestätigt, das MS-Risiko erhöht. hrs (BMJ 2010; 340: c1640)

## 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 Wesiaek • 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.

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

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

Anzeige 167x118

Transplantationsmedizin

# Therapievergleich bei Morbus Crohn

Eine dauerhafte Morbus-Crohn-Erkrankung mit moderatem bis schwerem Verlauf wird häufig mit Azathioprin als immunsupprimierendes Medikament behandelt. Infliximab als Tumornekrosefaktor-Inhibitor ist ebenfalls wirksam. Colombel et al. verglichen nun die Effektivität der Behandlung einer Azathioprin- bzw. Infliximabmonotherapie gegen die Kombination Azathioprin plus Infliximab. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395

Für die doppelblinde randomisierte Studie verteilten die Autoren 508 erwachsene, vorbehandelte Patienten mit moderatem bis schwerem Verlauf eines M. Crohn („Crohn's disease activity index“, CDAI, 220–450 Punkte) auf drei Gruppen. Die Gruppe 1 (n=169) erhielt täglich Infliximab in

einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht plus orale Placebokapseln, die Gruppe 2 (n=170) Azathioprin 2,5 mg/kg plus Placeboinfusion und die Gruppe 3 die Kombination von Azathioprin und Infliximab (n=169). Die Infliximabdosis wurde in Woche 0, 2, 6 und dann alle 8 Wochen appliziert. Die Nachbeobachtung erfolgte bis Woche 50. Primärer Endpunkt war das klinische kortisonfreie Remissionsintervall. Die Auswertung der Ergebnisse ergab für 57 % der Patienten mit Kombinationstherapie eine klinische Remissi-

on nach 26 Wochen verglichen mit 44 % für die Gruppe 1 (p=0,02) und 30 % für die Gruppe 2 (p<0,001 im Vergleich zur Kombinations- bzw. p=0,006 im Vergleich zur Infliximabtherapie). Nach Woche 50 waren die Ergebnisse ähnlich. Nachweisbare Mukosaheilung zeigte sich nach 26 Wochen in der Gruppe 3 bei 44 %, in der Gruppe 1 bei 30 % und in der Gruppe 2 bei 17 % (p<0,001 im Vergleich zur Kombinations- bzw. P=0,02 im Vergleich zur Infliximabtherapie). Nebenwirkungen traten in allen Gruppen gleich auf.

● Fazit

Aufgrund ihrer Ergebnisse sehen die Autoren in der Kombinationsbehandlung Azathioprin plus Infliximab bzw. in der Monotherapie mit Infliximab eine effektivere Therapie zur Erlangung einer langfristigen klinischen Remission im Vergleich zur Azathioprinmonotherapie.

Dr. med. Florian Bert

Kurzmitteilungen

Stent-Beschichtung: Everolimus auch bei harten Endpunkten überlegen

Dass Everolimus-beschichtete Stents den Paclitaxel-beschichteten überlegen sind, wurde bereits durch angiographische Untersuchungen gezeigt. Ob diese Überlegenheit auch harte klinische Endpunkte betrifft, untersuchten jetzt G. W. Stone et al. in einer randomisierten US-amerikanischen Studie mit 3687 Patienten. Den Patienten wurde einer der beiden Stents implantiert, auf eine nachbeobachtende Angiographie wurde verzichtet. Primärer Endpunkt war Zielgefäßversagen, definiert als kardialer Tod, Myokardinfarkt und Ischämie-bedingte Revaskularisierung nach einem Jahr. Everolimus reduzierte das Auftreten des primären Endpunkts von 6,8 % unter Paclitaxel auf 4,2 % (p=0,001). Nur Patienten mit Diabetes mellitus hatten keine Vorteile durch die Everolimus-Beschichtung (p=0,08). Nach Ansicht der Autoren reduziert Everolimus bei allen anderen Subgruppen harte klinische Endpunkte effektiver als Paclitaxel. Sie regen weitere Studien an, um die Wirkung von Everolimus-beschichteten Stents bei Patienten mit Diabetes zu untersuchen. *scr* (N Engl J 2010; 362: 1663–1674)

# Innere Medizin

aktuell



Der aktuelle Standard

**Tropenmedizin in Klinik und Praxis**  
Löscher/Burchard (Hrsg.)  
2010. 4., komplett überarb. und erw. A.  
1148 S., 547 Abb., geb.  
ISBN 978 3 13 785804 1

**Vorbestellpreis 199,95 € [D]**  
205,60 € [A]/332,- CHF  
gültig bis 3 Monate nach Erscheinen  
Danach Normalpreis:  
249,95 € [D]/257,- € [A]/415,- CHF

- Patienten effektiv beraten und fundiert behandeln**
- Alle Tropenkrankheiten detailliert und praxisnah dargestellt
  - Alle Infektionskrankheiten von reisemedizinischer Relevanz (Meningitis, Hepatitis, Tuberkulose...)
  - Tropentauglichkeits- und Tropenrückkehreruntersuchung
  - Reisemedizinische Beratung, Impfprophylaxe
  - Flug- und tauchmedizinische Aspekte
  - Ideal für den Kurs „Reisemedizin“

- Onlineplattform**
- Geografisches Länderverzeichnis,
  - Zusatzmaterial, z.B. Fotos und Filme
  - Aktualisierungen zum Thema



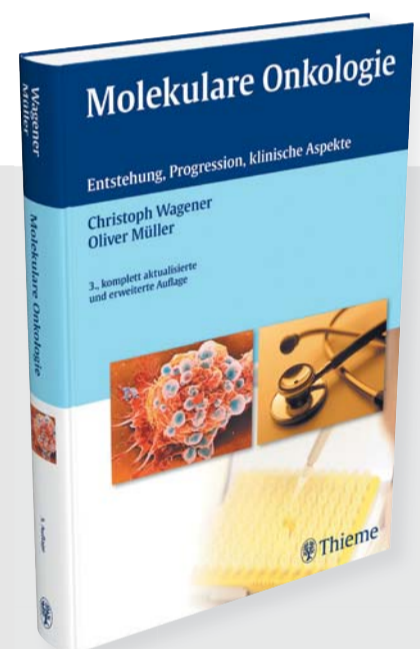
Virale Erkrankungen richtig erkennen und behandeln

**Medizinische Virologie**  
Doerr/Gerlich (Hrsg.)  
2010. 2., komplett überarb. und erw. A.  
760 S., 360 Abb., geb.  
ISBN 978 3 13 113962 7

**199,95 € [D]**  
205,60 € [A]/332,- CHF

- Grundlagen, Klinik, Viren im Porträt**
- Verständliche Darstellung komplexer molekularbiologischer Mechanismen und zellulärer Interaktionen
  - Desinfektion und Bekämpfung von Viren, antivirale Therapiestrategien, Schutzimpfungen
  - Gliederung nach Zielorgan(en): Virusinfektionen richtig erkennen und zuordnen
  - Darstellung der einzelnen Virusfamilien: Grundlage, Diagnose, Prävention und Therapie

- In der 2. Auflage alles auf dem neuesten Stand**
- Vollständig überarbeitet, aktualisiert und erweitert
  - Zahlreiche neue Kapitel
  - Deutliche Erweiterung der klinischen Aspekte
  - Didaktisch noch besser, komplett vierfarbig.



Komplexe Zusammenhänge leicht verständlich

**Molekulare Onkologie**  
Wagner/Müller  
2009. 3., komplett akt. u. erw. A.  
424 S., 360 Abb., geb.  
ISBN 978 3 13 103513 4

**99,95 € [D]**  
102,80 € [A]/166,- CHF

- Zusammenstellung der wesentlichen Pfade der Tumorentstehung
- Komplizierte Inhalte (Kaskaden, Rezeptoren, Genregulation) leicht verständlich dargestellt
- Zahlreiche Grafiken veranschaulichen komplexe Zusammenhänge
- Didaktisch ausgefeilt, vierfarbiges Layout
- Zusätzliche, anschauliche Animationen im Internet, z.B. über Kaskadenabläufe

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten. Lieferung zzgl. Versandkosten. Bei Lieferungen in [D] betragen diese 3,95 € pro Bestellung. Ab 50 € Bestellwert erfolgt die Lieferung versandkostenfrei. In Lieferländern außerhalb [D] werden die anfallenden Versandkosten weiterberechnet. Schweizer Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen.

Jetzt bestellen: Versandkostenfreie Lieferung innerhalb Deutschlands!

☎ Telefonbestellung:  
0711/89 31-900

☒ Faxebestellung:  
0711/89 31-901

@ Kundenservice  
@thieme.de

🌐 www.thieme.de



Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 1002–1003). Alle Rechte vorbehalten.