

Kardiologie

# Infektiöse Endokarditis

Bei der infektiösen Endokarditis handelt es sich um eine meist bakterielle Entzündung der Herzklappen, selten des muralen Endokards, von Septumdefekten oder AV-Shunts. Prinzipiell gehören dazu auch Infektionen von intrakardialem Fremdmaterial wie z.B. Schrittmacher- oder Defibrillatorsonden. Die Inzidenz beträgt 2–7 auf 100000 Einwohner [10, 16]. Prädisponierende Faktoren sind angeborene oder erworbene Herzklappenfehler, kongenitale Vitien, Zustand nach Klappenersatz oder anderweitiger Klappenoperation, Mitralklappenprolaps mit Insuffizienz, Zustand nach abgelaufener Endokarditis, intrakardiales Fremdmaterial, Grunderkrankungen mit Resistenzminderung, Hämodialyse, i. v.-Drogenabusus sowie in letzter Zeit gehäuft Body-Piercing [14, 16].

In den letzten Jahrzehnten haben besonders die Staphylokokkenendokarditiden, akut foudroyante Verlaufsformen, Kunstklappenendokarditiden sowie nosokomiale Infektionen stetig zugenommen [7, 9]. Die pathogenetische Besonderheit der infektiösen Endokarditis im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten ist die Infektion in strömendem Blut mit konstanter Bakteriämie sowie die relativ geschützte Lage und damit erschwerte Behandelbarkeit des Infektionsherdes innerhalb von Vegetationen. Während die Letalität unbehandelt 100% beträgt, liegt sie heute auch unter entsprechender Therapie immer noch bei etwa 20%, für die Prothesenendokarditis sogar bei 40%. Eine rasche, zielführende

Diagnostik und adäquate, erregerspezifische Therapie sind daher für den Verlauf entscheidend. Die im Folgenden vorgestellten Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie orientieren sich dabei im Wesentlichen an der vorliegenden ausführlichen S2-Leitlinie der entsprechenden Fachgesellschaften [19].

**Mikrobiologie**

In etwa 80% der Fälle wird die Endokarditis durch Staphylokokken, Streptokokken oder Enterokokken verursacht [10, 12] (Tab. 1). Insgesamt sind heutzutage Staphylokokken die häufigsten Erreger [16]. Dies ist u.a. auf die zunehmende Zahl von Endokarditiden bei älteren,

multimorbiden Patienten, an nosokomialen Infektionen sowie fremdmaterial-assoziierten Endokarditiden zurückzuführen. Der Verlauf bei Staphylokokken-Endokarditis ist besonders komplikationsträchtig und mit einer deutlich höheren Mortalität behaftet. Als Verursacher der fremdmaterial-assoziierten Endokarditis (Elektroden, Klappenprothesen) ist insbesondere *S. epidermidis* bedeutsam. Die Endokarditis bei i.v.-Drogenabhängigen wird in der Regel durch *Staph. aureus* hervorgerufen. Häufigste Erreger der nosokomialen Endokarditis sind Staphylokokken gefolgt von Enterokokken. Zu beachten ist, dass *S. bovis* häufig mit Kolonpolypen oder Kolontumoren assoziiert ist, weshalb bei solchen Patienten eine weiterführende endoskopische Diagnostik indiziert ist.

**kurzgefasst**

Staphylokokken sind heute die häufigsten Erreger der Endokarditis.

**Diagnostik**

Die Diagnose einer Endokarditis erfordert die Integration klinischer, laborchemischer, mikrobiologischer und echokardiographischer Befunde. Klinisch im Vordergrund stehen eine konstante Bakteriämie mit systemischer Entzündungsreaktion, metastatische Absiedlungen in verschiedenen Organen, Zerstörung der betroffenen Herzklappen mit progredienter Herzinsuffizienz, embolische Gefäßverschlüsse sowie immunologisch bedingte Prozesse.

**Klinische und klinisch-chemische Befunde**

Klassische Zeichen sind ungeklärtes Fieber und neu aufgetretenes oder aggraviertes Herzgeräusch. Gelegentlich bestehen nur unspezifische Symptome wie subfebrile Temperaturen, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Myalgien und Arthralgien. Deshalb wird eine Endokarditis häufig übersehen oder die Diagnose zu spät gestellt. In etwa der Hälfte der Fälle sind typische Hautmanifestationen zu finden (z.B. Osler-Knoten, Janeway-Läsionen) (Abb. 1). Häufig manifestiert sich die Endokarditis erst über gravierende Komplikationen: Herzinsuffizienz, neurologische Symptomatik, periphere Mikro- oder Makroembolien. Zu den technischen Basisuntersuchungen bei Endokarditisverdacht gehören neben den unten genannten Verfahren das EKG (AV-Überleitungs-



Abb. 1 Periphere Embolien (Osler-Knötchen) in der Großzehe bei einem Patienten mit Staphylokokken-Endokarditis der Mitralklappe.

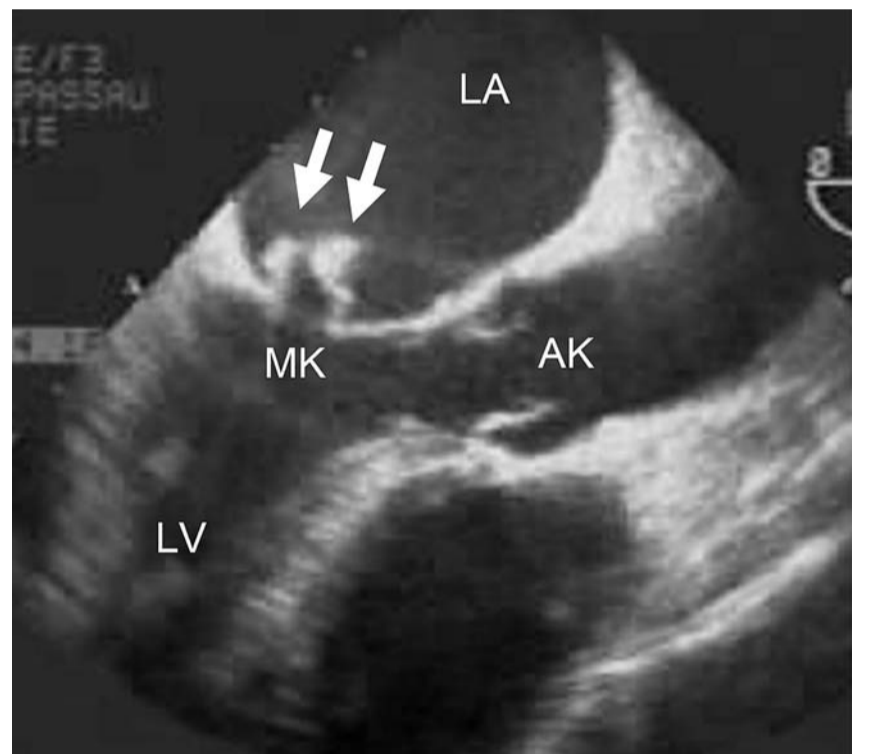


Abb. 2 Staphylokokkenendokarditis der Mitralklappe im TEE. Keulenartige, flottierende Vegetationen am vorderen und hinteren Mitralsegel (Pfeile). LA: Linker Vorhof, MK: Mitralklappe, LV: Linker Ventrikel, AK: Aortenklappe.

störungen), eine Oberbauchsonographie (Milzgröße, Milzinfarkte, Abszesse) sowie die Augenhintergrunduntersuchung (Roth-Flecken, septische Embolien).

Als Zeichen der Entzündungsreaktion ist das CRP und die BSG erhöht, es finden sich häufig eine Leukozytose mit Linksverschiebung, eine normochrome Anämie, Erhöhung der Gammaglobuline sowie zirkulierende Immunkomplexe. Der Rheumafaktor kann erhöht sein. Der Stellenwert neuer Parameter wie des Procalcitonins ist noch nicht gesichert. Bei renaler Beteiligung zeigt sich eine Proteinurie und Hämaturie, ggf. eine Erhöhung der Retentionswerte.

**kurzgefasst**

Bei Entzündungskonstellation und unklarer, oft unspezifischer Symptomatik: an Endokarditis denken!

**Blutkultur**

Wichtigster Eckpfeiler der Diagnostik ist der Keimnachweis aus mehreren zu verschiedenen Zeitpunkten abgenommenen Blutkulturen. Dies ist auch die zwingende Voraussetzung für eine gezielte und effektive antibiotische Therapie. Ohne antibiotische Vortherapie gelingt der Erregernachweis in ca. 95% der abgenommenen Blutkulturen aufgrund der in der Regel kontinuierlichen Bakteriämie [12].

Tab. 1 Erregerspektrum (relative Häufigkeit, %) [16].

Organismus	Nativklappe Erwachsene		Klappenprothese		i.v. Drogenabusus
	Erwachsene		Früh	Spät	
<i>Staphylokokken</i>					
<i>Staph. aureus</i>	38		20	21	69
<i>koagulansnegativ</i>	6		47	25	0
<i>Streptokokken</i>					
<i>oral</i>	21		0	26	3
<i>andere</i>	10		0	8	5
<i>Enterokokken</i>	8		7	7	2
<i>HACEK-Organismen, gramnegative, Pilze, andere Erreger, kulturnegativ</i>	16		4	12	21

Tab. 2 Duke-Kriterien zur Diagnose der Endokarditis.

Hauptkriterien
<i>Positive Blutkultur:</i>
▶ Endokarditis-typischer Erreger in ≥ 2 Blutkulturen
▶ persistierend positive Blutkultur
▶ positive Q-Fieber-Serologie
<i>Endokardiale Beteiligung (Echokardiographie)</i>
▶ oszillierende Strukturen
▶ Abszessbildung
▶ neu aufgetretene Klappendehiszenz
▶ neu aufgetretene Klappeninsuffizienz
Nebenkriterien
▶ prädisponierende Herzerkrankung oder i. v.-Drogenabusus
▶ Fieber > 38°C
▶ vaskuläre Phänomene (arterielle Embolie, Septischer Lungeninfarkt, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Blutung, konjunktivale Einblutungen)
▶ immunologische Befunde (Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth-Flecken am Augenhintergrund, Rheumafaktor)
▶ positive Blutkultur, die jedoch nicht die Hauptkriterien erfüllt
Diagnose gesichert
▶ 2 Hauptkriterien
▶ 1 Haupt- und 3 Nebenkriterien
▶ 5 Nebenkriterien
Diagnose möglich
▶ 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium
▶ 3 Nebenkriterien
Diagnose ausgeschlossen
▶ Eine andere Diagnose ist gesichert
▶ Das Syndrom einer infektiösen Endokarditis verschwindet nach einer Dauer der Antibiotikatherapie von < 4 Tagen
▶ Fehlender Nachweis einer infektiösen Endokarditis anlässlich einer chirurgischen Intervention oder in der Biopsie nach einer Antibiotikatherapie von < 4 Tagen

Tab. 3 Kalkulierte Therapie bei unbekanntem Erreger [19].

Nativklappe	Therapie	Dauer
Nativklappe	Ampicillin 12–24 g/Tag i.v. 4–6 ED	4–6 Wochen
	+ Gentamycin 3 mg/kg KG/Tag i.v. in 3 ED	4–6 Wochen
	+ Cefotaxim 6 g/Tag i.v. 3 ED oder Ceftriaxon 2 g/Tag i.v. 1 ED	4–6 Wochen
Klappenprothese	Vancomycin 2 g /Tag i.v. 2 ED	> 6 Wochen
	+ Gentamycin 3 mg/kg KG/Tag i.v. 3 ED	2 Wochen
	+ Rifampicin 900 mg /Tag i.v. in 3 ED	> 6 Wochen

ED = Einzeldosis

Eine ungezielte Antibiose ist prognostisch ungünstig. Deshalb sollten die Blutkulturen grundsätzlich vor (!) Einleitung einer antibiotischen Therapie abgenommen werden, und zwar mindestens 4–6 Paare von Blutkulturen innerhalb 24 h für eine anaerobe sowie aerobe Bebrütung aus 3 verschiedenen Venenentnahmestellen unabhängig vom Fieberverlauf [21]. Auch bei Notwendigkeit eines raschen Therapiebeginns sollten zumindest 3 Blutkulturpaare abgenommen werden mit einem zeitlichem Abstand von möglichst 1 h zwischen erster und letzter Kultur [11]. Bei antibiotisch vorbehandelten, klinisch stabilen Patienten kann erforderlichenfalls die Antibiose für wenige Tage unterbrochen werden, um einen gezielten Keimnachweis zu ermöglichen. Blutkulturen sollten das mikrobiologische Labor ohne Verzögerung erreichen, die Verdachtsdiagnose Endokarditis sollte zwecks ggf. längerer Bebrütungszeit und zusätzlicher Diagnoseverfahren mitgeteilt werden. Negative Blutkulturen können als Folge einer antibiotischen Vorbehandlung oder bei stoffwechselinaktiven Keimen (z.B. Coxiellen) vorkommen. Sind diese beiden Faktoren auszuschließen, ist differenzialdiagnostisch an eine abakterielle Endokarditis bei maligner Grunderkrankung oder Kollagenose zu denken. Im Echo lassen sich dabei die sterilen Vegetationen in typischer Weise an den Schließungsrandern ansonsten unauffälliger Herzklappen nachweisen [15].

**kurzgefasst**

Blutkulturen sind der Grundpfeiler der Diagnostik und Therapie. Die antibiotische Therapie darf grundsätzlich erst nach Abnahme von Blutkulturen begonnen werden.

**Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist das entscheidende bildgebende Verfahren in der Diagnostik der Endokarditis. Typische Befunde sind flottierende Vegetationen, Abszessbildungen, neu aufgetretene Klappeninsuffizienzen oder Dehiszenzen von Klappenprothesen. Desweiteren können die Klappen- und Ventrikelfunktion beurteilt und mögliche kardiale Komplikationen evaluiert werden. Bei dringendem Endokarditisverdacht ist daher eine umgehende Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie erforderlich. Bei gesicherter Diagnose sind engmaschige Verlaufskontrollen zur Abschätzung einer Progression erforderlich.

Im Vergleich zur transthorakalen Untersuchung zeigt das transösophageale Echokardiogramm (TEE) eine deutlich höhere Sensitivität beim Nachweis von Vegetationen (über 90%; Abb. 2), Klappenperforationen, intrakardialen Fisteln sowie Klappenringabszedierungen. In < 10% der Fälle ist mit falsch-negativen Befunden zu rechnen [12]. Allerdings ist bei Klappenprothesen die Sensi-

vität auch des TEE niedriger. Bei dringendem klinischem Verdacht auf eine Endokarditis wird bei initial negativen Befunden empfohlen, einige Tage nach der Erstuntersuchung eine zweite TEE durchzuführen, um zwischenzeitlich entstandene Vegetationen oder Abszedierungen nicht zu übersehen [11].

**kurzgefasst**

Die Echokardiographie ist das entscheidende bildgebende Verfahren zur Diagnostik der Endokarditis und zur Verlaufskontrolle.

**Radiologische Bildgebung**

Bei routinemäßiger Anwendung der Computertomographie zeigen sich in einem Fünftel der Fälle asymptomatische Embolien [4]. Durch kraniale Magnetresonanztomographie ließen sich in einer neueren Studie bei 80% aller Patienten, bei Staphylokokken-Endokarditis sogar in 95%, zerebrale Embolien nachweisen [3]. Neben einer Thoraxröntgenaufnahme sollte daher bei jedem Patienten mit gesicherter Endokarditis zumindest eine CT-Untersuchung des Schädels, des Abdomens und Beckens erfolgen, um embolische Komplikationen frühzeitig erfassen zu können. Insbesondere vor einem geplanten herzchirurgischen Eingriff ist der Ausschluss von intrakraniellen Läsionen mit hämorrhagischer Komponente unabdingbar. Aufgrund des sehr variablen klinischen Bildes können die modifizierten Duke-Kriterien als systematischer Ansatz zur Objektivierung und Sicherung der Diagnose verwendet werden [18], ersetzen jedoch nicht die klinische Beurteilung (Tab. 2).

**kurzgefasst**

Die Endokarditis ist gekennzeichnet durch konstante Bakteriämie mit systemischer Entzündungsreaktion, metastatische Absiedlungen in verschiedenen Organen, Zerstörung der betroffenen Herzklappen mit progredienter Herzinsuffizienz, embolische Gefäßverschlüsse sowie immunologisch bedingte Prozesse.

**Therapie**

Die Behandlung der infektiösen Endokarditis besteht in der Elimination der auslösenden Keime durch eine adäquate antimikrobielle Therapie, dem Management von Komplikationen sowie, bei entsprechender Indikation, in der rechtzeitigen chirurgischen Intervention.

**Antimikrobielle Therapie**

Prinzipiell müssen bakterizide Antibiotika parenteral über längere Zeit (4–6 Wochen) appliziert werden. Durch hohe Serumkonzentrationen werden auch die im Inneren der Vegetation befindlichen Erreger per diffusionem mit ausreichend hoher Konzentration erreicht. In der Regel sind Antibiotika in Kombination zu geben, um synergistische bakterizide Wirkungen zu erzielen. Die Antibiotikatherapie sollte immer antibio-

Tab. 4 Therapieempfehlungen bei infektiöser Endokarditis mit Erregernachweis [1, 10, 11, 19]. ED = Einzeldosis.

Erreger	Antibiotikum	Dosierung	Dauer	
Penicillin-empfindliche Streptokokken (MHK < 0,125 µg/ml)	Penicillinverträglichkeit	Penicillin G + Gentamycin <sup>1</sup>	20 Mio. IE/Tag i.v. 4–6 ED 3 mg/kg KG/Tag i.v. 3 ED	4 Wochen 2 Wochen
	Penicillinunverträglichkeit	Vancomycin <sup>1</sup>	2 g/Tag i.v. 2 ED	4 Wochen
Enterokokken und mäßig penicillin-empfindliche Streptokokken (MHK > 0,5 µg/ml)	Penicillinverträglichkeit	Ampicillin + Gentamycin <sup>1</sup>	12–24 g/Tag i.v. 4–6 ED 3 mg/kg KG/Tag i.v. 3 ED	4–6 Wochen 4–6 Wochen
	Penicillinunverträglichkeit	Vancomycin <sup>1</sup> + Gentamycin <sup>1</sup>	2 g/Tag i.v. 2 ED 3 mg/kg KG/Tag i.v. 3 ED	4–6 Wochen 4–6 Wochen
Staphylococcus aureus	methicillinsensibel Nativklappe	Flucloxacillin + Gentamycin <sup>1</sup>	8–12 g/Tag i.v. 4–6 ED 3 mg/kg KG/Tag i.v. 3 ED	4–6 Wochen 3–5 Tage
	methicillinresistent oder Penicillinunverträglichkeit, Nativklappe	Vancomycin <sup>1</sup> + Gentamycin <sup>1</sup>	2 g/Tag i.v. 2 ED 3 mg/kg KG/Tag 3 ED	4–6 Wochen 3–5 Tage
	methicillinsensibel Klappenprothese	Flucloxacillin + Gentamycin <sup>1</sup>	8–12 g/Tag i.v. 3–4 ED 3 mg/kg KG/Tag i.v. 3 ED	> 6 Wochen 2 Wochen
		+ Rifampicin	900 mg/Tag i.v. 3 ED	> 6 Wochen
	methicillinresistent oder Penicillinunverträglichkeit, Klappenprothese	Vancomycin <sup>1</sup> + Gentamycin <sup>1</sup>	2 g/Tag i.v. 2 ED 3 mg/kg KG/Tag 3 ED	> 6 Wochen 2 Wochen
		+ Rifampicin	900 mg/Tag 3 ED	> 6 Wochen
HACEK <sup>2</sup>	Ceftriaxon	2 g/Tag i.v. 1 ED	4 Wochen	
E. coli, Klebsiellen, Serratia, Proteus	Ceftriaxon oder Cefotaxim	2 g/Tag i.v. 1 ED 6–8 g/Tag i.v. 3–4 ED	> 4 Wochen > 4 Wochen	
	+ Gentamycin	3–5 mg/kg KG/Tag 3 ED	> 4 Wochen	
Candida	Amphotericin B <sup>3</sup>	0,8–1,0 mg/kg KG/Tag i.v. 1 ED	> 6 Wochen	
	+ Flucytosin	150 mg/kg KG i.v. 3 ED	> 6 Wochen	

<sup>1</sup> Entsprechende Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz  
<sup>2</sup> H. influenzae, H. parainfluenzae, H. aphrophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella  
<sup>3</sup> Unter erhöhter Volumen- und Kochsalzzufuhr ist die Nephrotoxizität verringert, maximale Gesamtdosis 2–5 g

grammgerecht erst nach Identifizierung des Erregers und Prüfung der Antibiotikaresistenz anhand der minimalen Hemmkonzentration (MHK) erfolgen. Bei akuten Erkrankungsformen, hämodynamischer Instabilität, großen Vegetationen oder V.a. Prothesenendokarditis sollte allerdings umgehend (jedoch erst nach Abnahme der Blutkulturen, s.o.) mit einer kalkulierten Antibiotikatherapie begonnen werden (Tab. 3), und diese nach Erhalt der mikrobiologischen Diagnostik angepasst werden. In Tab. 4 sind Empfehlungen zur Antibiotikatherapie bei den häufigsten Erregern der infektiösen Endokarditis aufgeführt. Eine ausführlichere Darstellung der antimikrobiellen Therapie der infektiösen Endokarditis findet sich in den entsprechenden Leitlinien [1, 10, 11, 12, 19].

Die penicillinasefesten Penicilline wie Flucloxacillin weisen eher ungünstige pharmakokinetische Eigenschaften infolge einer bis zu 95%igen Plasmaeiweißbindung auf [20]. Eine relativ schlechte Gewebepenetration und somit ungenügende klinische Wirksamkeit ist daher häufig zu erwarten. In Abweichung zu den oben vorgestellten Empfehlungen therapieren wir in unserer Klinik die Staphylokokkenendokarditis, da sie in der Regel einen sehr aggressiven Verlauf zeigt, nach Stille et al. [20] generell mit einer Kombination aus Vancomycin, Rifampicin sowie zusätzlich in den ersten 2 Wochen Gentamycin. Bei unbekanntem Keim verwenden wir bis zur Erregerisolierung initial eine Therapiekombination aus Vancomycin, Gentamycin und einem Cephalosporin der Gruppe 3a (z.B. Ceftriaxon) sowie bei Klappenprothesen Rifampicin.

Der Stellenwert des bakteriostatischen Antibiotikums Linezolid in der Therapie der grampositiven Endokarditis ist derzeit noch unklar, da noch nicht ausreichend Daten vorliegen [6]. Daptomycin zeigte in einer Stu-

Tab. 5 Indikationen zur chirurgischen Therapie der aktiven Endokarditis [1, 11, 19].

Indikation	Evidenz
Akute Aorten- oder Mitralinsuffizienz mit kardialem Pumpversagen/Lungenödem	IB
Perivalvulärer Abszess, Fistelbildung	IB
Endokarditis durch schwer therapierbare Erreger (z.B. MRSA, Pilze)	IC
Schwere Sepsis und septischer Schock > 48 h	IlaC
Persistierendes Fieber trotz adäquater antibiotischer Therapie über 5–10 Tage	IlaC
Persistierende Bakteriämie/Fungämie trotz adäquater antibiotischer Therapie	IC
Rezidivierende Embolien nach antibiotischer Therapie	IC
Frische mobile Vegetation an der Mitralklappe > 10 mm	IlaC
Größenzunahme der Vegetation/Ausbreitung auf weitere native Klappen/lokal destrukturierender Verlauf	IlaC
Akute zerebrale Embolie <sup>1</sup>	IlaC
Prothesenendokarditis <sup>2</sup>	IC

<sup>1</sup>Nach Ausschluss Hirnblutung  
<sup>2</sup> Prothesenendokarditis durch penicillinresistente Streptokokken rechtfertigt zunächst eine konservative Therapiestrategie.

die mit geringer Fallzahl vergleichbare Ergebnisse wie die Standardtherapie bei Staphylokokkenbakteriämie und -endokarditis, sowohl bei oxacillin-sensiblen als auch oxacillin-resistenten Erregern [8], und ist inzwischen für die Behandlung der Rechts-herzendokarditis zugelassen.

**kurzgefasst**

Die antibiotische Therapie der Endokarditis muss erregerspezifisch, antibiogrammgemäß, hochdosiert, meist in Kombination, parenteral und über mehrere Wochen erfolgen.

**Komplikationen**

Die infektiöse Endokarditis ist bei entsprechenden Komplikationen eine lebensgefährliche Erkrankung mit oft unberechenbarem, foudroyantem Verlauf. Die häufigsten Gründe für intensivmedizinische Therapie und Überwachung [5, 13] sind hämodynamische Instabilität bei kardialem oder septischem Schock, schwere akute Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz, paravalvuläre Infektionsausbreitung mit Abszedierung, schwere Prothesendysfunktion oder Dehiszenz, AV-Überleitungsstörungen, respiratorische Insuffizienz, akutes Nierenversagen sowie neurologisches Defizit mit Bewusstseinstörung oder größerem Insult. Die medikamentöse Therapie der akuten Herzinsuffizienz und Sepsis

erfolgt entsprechend den jeweiligen Leitlinien. Die akute Aortenklappeninsuffizienz mit Lungenödem trotz medikamentöser Therapie stellt eine Indikation zur Notfalloperation dar [11, 19] Ebenso sollte bei akuter schwerer Mitralklappeninsuffizienz rasch eine operative Korrektur angestrebt werden. Bei passagerem AV-Block III. Grades infolge einer Klappenringabszedierung besteht die Indikation zur Versorgung mit einem passagerem Schrittmacher. Außerdem ist in der Regel eine operative Sanierung indiziert [19]. Die effektivste Maßnahme zur Reduktion der Häufigkeit septischer Embolien ist die rasche Einleitung einer adäquaten antibiotischen Therapie [12]. Eine Behandlung mit ASS oder Heparin reduziert die Häufigkeit embolischer Ereignisse nicht, sondern erhöht das Risiko intrazerebraler Blutungen [12]. Daher sollten nur diejenigen Patienten weiter antikoaguliert werden, bei denen eine eindeutige von der Endokarditis unabhängige Indikation zur Antikoagulation besteht (z.B. Klappenprothese).

Bei etwa 5% der betroffenen Patienten ist mit Milzabszessen zu rechnen; bei ihnen ist die Gefahr einer Milzruptur erhöht [11]. Neben einer perkutanen Drainage bei einzelnen Abszessen ist bei multiplen Ein-

schmelzungen die Indikation zur Splenektomie gegeben [11]. Diese sollte dabei wenn möglich vor einem eventuell erforderlichen Klappenersatz durchgeführt werden.

Der embolisch bedingte Schlaganfall, evtl. mit hämorrhagischer Komponente, ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der Endokarditis. Im Falle eines erforderlichen Klappenersatzes droht unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine eine intrazerebrale Einblutung. Innerhalb eines Zeitraumes von etwa 72 h nach einer zerebralen Embolie ist allerdings noch nicht mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke zu rechnen, sodass ein rein ischämischer Insult in diesem engen Zeitfenster keine Kontraindikation für einen operativen Eingriff ist [11]. Außerhalb dieses Zeitfensters muss, falls eine hämorrhagische Komponente ausgeschlossen ist, trotz erhöhter Einblutungsgefahr operiert werden bei nicht beherrschbarer Herzinsuffizienz oder therapierefraktärem septischem Geschehen aufgrund der desolaten Prognose unter rein medikamentöser Therapie [11].

Ein akutes Nierenversagen tritt bei etwa 1/3 der Patienten mit Endokarditis auf und führt zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos um das 5-fache [2]. In der Regel kommt es nach Beherrschung des infektiösen Geschehens durch eine adäquate antibiotische Therapie zu einer Verbesserung der Nierenfunktion. Bei den schweren Verlaufsformen mit septischem Schock oder Verbrauchs-koagulopathie ist häufig zumindest vorübergehend ein Nierenersatzverfahren erforderlich.

#### Indikationen zur chirurgischen Therapie

In etwa 25–30% der Fälle ist im Rahmen der akuten Phase einer Endokarditis ein operatives Vorgehen notwendig, wobei immer eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen muss (Tab. 5). Prinzipiell sollte bei jedem Patienten mit kompliziert verlaufender Endokarditis frühzeitig die Kontaktaufnahme mit der Herzchirurgie erfolgen bzw. sollte ein solcher Patient an ein Zentrum mit Herzchirurgie verlegt werden. Bei infizierten Schrittmacher- oder Defibrillatorsonden ist in der Regel eine Entfernung des gesamten implantierten Materials erforderlich.

#### kurzgefasst

Bei kompliziertem Verlauf der Endokarditis sollte der Patient intensivmedizinisch überwacht und behandelt werden und es sollte frühzeitig ein Herzchirurg hinzugezogen werden.

#### Überwachung der Patienten

Bei Patienten mit infektiöser Endokarditis ist eine engmaschige Überwachung klinischer, laborchemischer sowie echokardiographischer Befunden unabdingbar. Basis ist die tägliche klinische Untersuchung mit Temperatur- und Blutdruckkontrolle, kar-

diopulmonaler Auskultation sowie neurologischem Status. Ferner ist gezielt nach neuen embolischen Phänomenen an Haut oder inneren Organen wie Lunge, Milz oder dem ZNS zu fahnden. Insbesondere bei Staphylokokken- oder Pilzendokarditis ist eine Kontrolluntersuchung des Augenhintergrundes sinnvoll [11].

Unter den unspezifischen Entzündungsparametern stellt das CRP den geeignetsten Parameter zur Überprüfung des Ansprechens der antiinfektiösen Therapie dar. Eine CRP-Bestimmung sollte mindestens 2- bis 3-mal pro Woche vorgenommen werden [11]. Bei erfolgreicher antibiotischer Therapie fällt das CRP innerhalb der 1. oder 2. Woche deutlich ab. Eine persistierende CRP-Erhöhung spricht für eine nicht beherrschte Infektion. Neben dem CRP sollten ferner regelmäßig eine Bestimmung des Blutbildes sowie der Nierenfunktionsparameter erfolgen.

Insbesondere unter hochdosierter Therapie mit  $\beta$ -Laktamantibiotika kann eine Hemmung der Granulopoese mit Neutropenie entstehen. Mit nephrotoxischen Effekten muss bei Vancomycin und Gentamycin, besonders bei deren Kombination, gerechnet werden. Anhand der MDRD-Formel kann über die Bestimmung des Serumkreatinins regelmäßig die glomeruläre Filtrationsleistung der Nieren überprüft werden.

Der Gentamycinspiegel sollte 2- bis 3-mal pro Woche kontrolliert werden; der Talspiegel sollte dabei  $< 1,0$  mg/l liegen. Eine Serumspiegelbestimmung von Vancomycin ist bei normaler Nierenfunktion mindestens 1-mal wöchentlich durchzuführen, bei Kombination mit einem Aminoglykosid 2- bis 3-mal pro Woche [11]. Der Serumtalspiegel sollte 5–10 mg/l betragen. Auf ototoxische Effekte ist bei der Therapie mit Aminoglykosiden zu achten.

Tägliche EKG-Kontrollen geben Hinweise auf neu aufgetretene AV-Überleitungsstörungen. Echokardiographische Verlaufsuntersuchungen sind mindestens 1-mal wöchentlich vorzunehmen, um rechtzeitig eine Befundprogression erfassen zu können [19]. Zumindest in der Anfangsphase ist ebenfalls 1-mal pro Woche eine transösophageale Echokardiographie (TEE) empfehlenswert, um eine Größenzunahme der Vegetationen, die Bildung von Abszessen oder andere lokale Komplikationen sicher zu erfassen [5]. Eine erneute TEE sollte ferner umgehend bei progredienter Herzinsuffizienz, bei Änderung des Auskultationsbefundes sowie neu aufgetretenen AV-Überleitungsstörungen angestrebt werden. Nach Komplettierung der antibiotischen Behandlung ist außerdem eine abschließende echokardiographische Befunddokumentation sinnvoll.

#### kurzgefasst

Aufgrund des unberechenbaren, komplikationsträchtigen Verlaufs sind engmaschige Kontrollen des klinischen und echokardiographischen Befundes sowie der Laborwerte unabdingbar.

#### Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die infektiöse Endokarditis ist eine lebensbedrohliche, häufig zu spät erkannte Erkrankung, die oft mit gravierenden Komplikationen verläuft.
- ▶ Besonders bei entzündlicher Konstellation und unklarer, oft unspezifischer Symptomatik gilt: Dran denken!
- ▶ Die Echokardiographie und Blutkultur sind die wichtigsten Grundpfeiler der Diagnostik.
- ▶ Die antibiotische Behandlung darf erst nach Abnahme von Blutkulturen begonnen werden und muss erregerspezifisch und antiogrammgemäß, hochdosiert und über mehrere Wochen parenteral erfolgen, i.d.R. unter stationären Bedingungen. In dieser Zeit ist eine engmaschige Überwachung notwendig.
- ▶ Bei kompliziertem Verlauf oder unbeherrschbarer Infektion ist eine chirurgische Sanierung unumgänglich.

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).

D. Elsner<sup>1</sup> M. Doering<sup>1</sup>

<sup>1</sup> III. Medizinische Klinik (Kardiologie, Pneumologie), Klinikum Passau

#### Korrespondenz

Prof. Dr. Dietmar Elsner  
III. Medizinische Klinik  
(Kardiologie, Pneumologie)  
Klinikum Passau  
Innstr. 76  
94032 Passau  
Tel. 0851/5300-2493  
Fax 0851/5300-2907  
eMail dietmar.elsner@klinikum-passau.de

#### Ein Homöopathikum als „Verdächtiger“

## Medikamentös induzierte akute interstitielle Nephritis

**Etwa 5–15 % aller akuten Nierenversagen, die zur Krankenhausaufnahme führen, werden durch akute interstitielle Nephritiden (AIN) verursacht. Mehr als 75 % aller AIN sind medikamentös induziert. Fast jedes Medikament kann potenziell dosisunabhängig eine AIN auslösen. Im Folgenden wird der Fall einer 70-jährigen Patientin mit einem subakuten Nierenversagen vorgestellt.**

#### Anamnese

Die Patientin klagte aktuell vor allem über Müdigkeit, Blässe und Belastungsluftnot mit zuletzt leichter Abnahme der Urinproduktion. Sie berichtete über eine langsam zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens im letzten halben Jahr. Vor etwa 10 Monaten sei sie wegen eines unspezifischen bronchialen Infektes mit Penicillin behandelt worden. Nach einigen Tagen habe sich ein Ganzkörperexanthem entwickelt. Bei Verdacht auf Penicillinallergie habe der Hausarzt die Medikamenteneinnahme sofort beendet. Bis auf einen grenzwertig erhöhten Blutdruck waren keine weiteren Vorerkrankungen bekannt. Aus einer hausärztlichen Laborkontrolle vor einem Jahr geht eine normale Nierenfunktion hervor.

Die Patientin nahm derzeit keine Medikamente ein, weder eine Schmerzmedikation noch pflanzliche Produkte wie z. B. chinesische Tees. Allerdings hatte sie bei chronischem Unwohlsein und wohl rezidivierender leichtgradiger Diarrhoeen über annähernd 6 Monate ein homöopathisches Präparat (Notakehl® D4, dreimal täglich 1 Kapsel) eingenommen, das 330 mg Penicillium chrysogenum D4 enthält.

#### Körperlicher Untersuchungsbefund

Die Patientin befand sich in alterssprechendem Allgemeinzustand. Körpergröße 170 cm, Körpergewicht ca. 57 kg. Der Blutdruck betrug 180/85 mmHg, die Herzfrequenz 78/min, die Atemfrequenz 17/min. Es bestand kein Fieber. Die Jugularvenen waren nicht gestaut, der kardiopulmonale Auskultationsbefund war unauffällig. Untersuchung des Abdomens: keine Abwehrspannung oder Resistenzen, Leber nicht vergrößert palpabel, Milz nicht tastbar, die Nierenlager nicht klopfschmerzhaft. Keine peripheren Ödeme. Rektale Untersuchung ohne Hinweis auf eine gastrointestinale Blutung, Test auf okkultes Blut im Stuhl: negativ.

#### Weitere Untersuchungen

Laborbefunde: Kreatinin mit 11,1 mg/dl, Harnstoff-N mit 107 mg/dl, Kalium mit 5,7 mmol/l und Phosphat mit 7,7 mg/dl deutlich erhöht. Blutgasanalyse: metabolische Azidose. Normochrome normozytäre Anämie mit einem Hämoglobin von 7,4 g/dl, keine Leukozytose, keine Eosinophilie nachweisbar. Das Parathormon war mit 154 pg/ml erhöht. Die antinu-

kleären Antikörper waren mit 1 : 240 grenzwertig, Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper (ANCA) und dsDNA negativ, kein Komplementverbrauch. Das Angiotensin-Converting-Enzym lag im Normbereich. Die Urinanalyse zeigte eine Proteinurie mit 532 mg/g Kreatinin, eine Albuminfraktion von 108 mg/g Kreatinin und eine geringgradige Glukosurie. Im Urinsediment waren 15 – 20 Leukozyten, bis zu 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld und einige granuliert Zylinder erkennbar. Die fraktionelle Natriumexkretion lag bei 18 %.

Abdomen-Sonographie: Rechte (12 cm) und linke (11,5 cm) Niere normal groß, echoreiches Parenchym, etwas verwaschene Mark-Rindengrenze, kein Hinweis auf eine Hydro-nephrose. Resistenzindices beidseits mit 0,65 nicht pathologisch. Das EKG und Röntgenbild des Thorax waren ohne pathologischen Befund. Die Nierenbiopsie zeigte eine ausgeprägte epitheloidzellig-granulomatöse interstitielle Nephritis mit diffussem, teils akutem, überwiegend chronifizierendem tubulärem Schaden (Abb. 1 und 2). Das Interstitium wies ein dichtes Infiltrat aus Plasmazellen, Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen, die vielfach epitheloiden Charakters zu Granulomen angeordnet waren, mit mehrkernigen Riesenzellen vom Langhans-Typ, umgeben von einem dichten Lymphozytenwall auf. Zudem eine mäßiggradige Nephrosklerose mit reaktiver fokal globaler Glomerulosklerose.

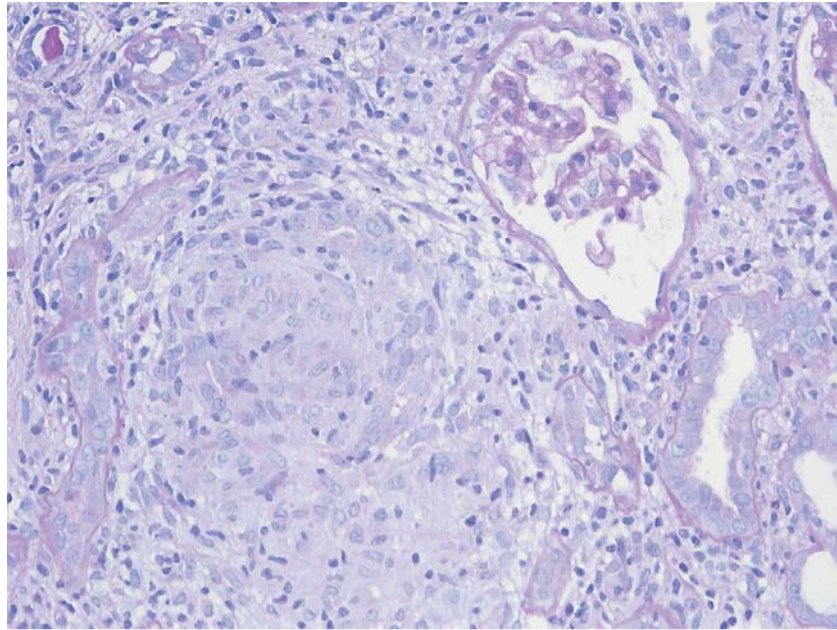
#### Therapie und Verlauf

Die Patientin wurde am Aufnahmetag über einen Shaldon-Katheter erstmalig dialysiert. Zur Sicherung der Diagnose wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Nach der histologisch gestellten Diagnose einer epitheloidzellig-granulomatösen interstitiellen Nephritis mit teils akuten und vor allem chronischen Veränderungen wurde die Patientin mit Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht behandelt. Für die Differenzialdiagnose einer Sarkoidose gab es klinisch und radiologisch keine Hinweise; das Angiotensin-Converting-Enzym war nicht erhöht.

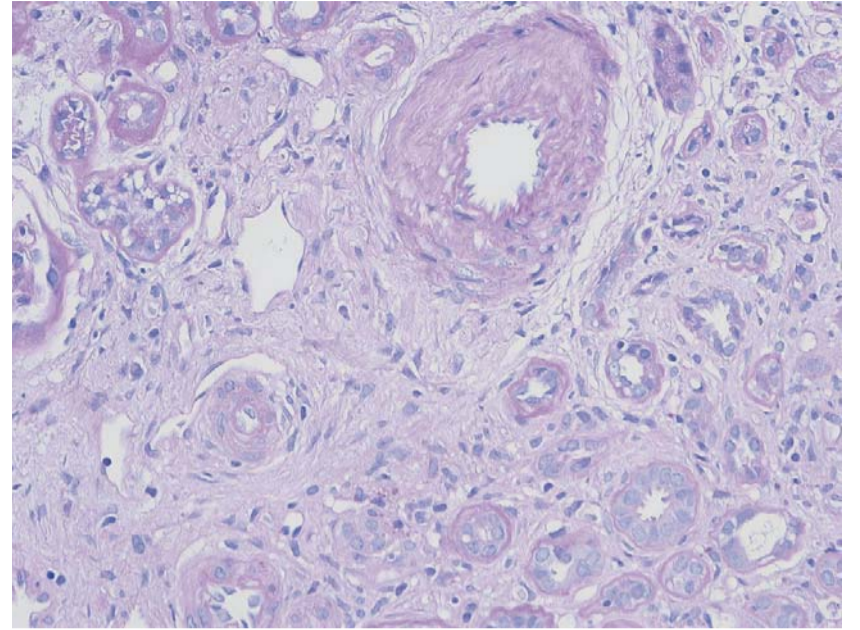
Nach 10 Hämodialysen fiel das Kreatinin auf ein stabiles Niveau von 5,6 mg/dl, Harnstoff-N lag unter 100 mg/dl und die Urinausscheidung hatte sich wieder normalisiert. Bei einer errechneten stabilen GFR um

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: 706–711). Alle Rechte vorbehalten.

8 – 10 ml/min weigerte sich die Patientin, weitere Dialysebehandlungen durchzuführen, war aber bereit, konsequent alle diätetischen Maßnahmen und eine vorübergehende Trinkmengenbegrenzung einzuhalten. Unter kaliumarmer Kost waren die Elektrolyte ausgeglichen. Die renale Hypertonie wurde mit niedrig dosiertem Betablocker therapiert, eine Hypothyreose mit L-Thyroxin substituiert. Nach 34-tägiger stationärer Behandlung war das Prednisolon bei Entlassung bereits auf 30 mg/d reduziert. Im Verlauf blieb die Patientin dialyseunabhängig. Das Prednisolon wurde über 22 Monaten langsam ausgeschlichen. 2 Jahre nach Entlassung ist der Kreatininwert mittlerweile auf 2,9 mg/dl gesunken, die errechnete GFR bei 16 ml/min, Abb. 3).



**Abb. 1** Interstitielle epitheloidzellig-granulomatöse Nephritis. In der PAS-Reaktion ist ein Glomerulum mit regelrechter Struktur dargestellt. Im Interstitium ein Knötchen aus epitheloiden Makrophagen und umgebenden Lymphozyten. Die Tubuli in Randbereichen der Abbildung teils mit akutem Epithelschaden, teils bei verbreiterten Basalmembranen mit abgeflachtem, grob-vakuolisierendem Epithel.



**Abb. 2** Chronischer tubulointerstitieller Schaden. Ausgeprägter chronischer Schaden des Tubulointerstitiums mit zahlreichen kleinen Tubuli mit kubischem Epithel ohne Segmentdifferenzierung. Das Interstitium ist matrixvermehrt und weist schütterere Infiltrate aus Lymphozyten und Monozyten auf. Arterie mit subendothelialer fibröser Verbreiterung als Zeichen einer Nephrosklerose.

**Diskussion**

In der Zusammenschau aller Befunde ist bei der geschilderten Patientin von einer medikamentös induzierten Form der AIN auszugehen. 5 – 15 % aller akuten Nierenversagen werden durch akute interstitielle Nephritiden verursacht.

Etwa 75 % der AIN sind medikamentös induziert, vor allem sind dabei nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Rifampicin, Sulfonamide, Ciprofloxacin), Diuretika (Furosemid, Thiazide), Protonenpumpenhemmer, Allopurinol hervorzuheben. Prinzipiell ist jedoch jedes Medikament als möglicher Auslöser anzusehen. 15 % der AIN sind infektassoziiert (bakterielle, virale und Protozoeninfektionen); 8 % kommen idiopathisch und in Verbindung mit dem TINU-Syndrom vor und 1 % sind mit Systemerkrankungen wie der Sarkoidose oder des Sjögren-Syndroms beschrieben [1, 6].

Die akute interstitielle Nephritis ist eine T-Zell-vermittelte verzögerte allergische Reaktion gegen Tubuluszellen und interstitielle Strukturen. Eine AIN tritt in etwa 1/3 der Fälle mit der Trias einer allergischen Reaktion mit Fieber, Exanthem, Arthral-

gien und gelegentlich mit einer Eosinophilie auf [6, 7]. Das Penicillin als möglicher Verursacher einer AIN kann alle vier Typen der allergischen Reaktion nach dem Gell- und Coombs-System hervorrufen. Penicillin wirkt dabei als Hapten, das an Zelloberflächenproteine, wie z. B. Integrine und Peptid-MHC-Komplexe, oder Plasmaproteine bindet, einen Hapten-Carrier-Komplex bildet und T-Zell- oder Antikörperantworten stimuliert. Der Hapten-Carrier-Komplex, auch als Major-Penicilloyl-Determinante bekannt, wirkt als Major-Allergen [10, 3, 11].

In Zusammenhang mit einer Penicillineinnahme kommt eine AIN vor allem als Typ-IV-Reaktion vor. Allerdings ist ein Nierenversagen 10 Monate nach Absetzen eines Penicillinpräparates eher unwahrscheinlich. Desweiteren sind sehr seltene Fälle eines durch Betalaktam-Antibiotika induzierten Hypersensitivitätssyndroms (DIHS) beschrieben. Das DIHS ist jedoch eine schwere allergische Reaktion mit Exanthem, Fieber und Multiorganversagen [2].

Bei vielen homöopathischen Mitteln geht man als Wirkungsmechanismus ebenfalls von einer Haptisierung aus. Notakehl ist ein Präparat aus dem Schimmelpilz *Penicillium chrysogenum*, besser bekannt als *Penicillium notatum*. D4 entspricht einer

Verdünnung von 1 : 10 000, 1 Hartkapsel enthält 330 mg *Penicillium chrysogenum* in der D4-Trituration. Es gibt keine kontrollierten Studien über Konzentration und Wirkung von Notakehl. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Penicillin enthalten ist oder ob in einem geeigneten Medium (Hilfsmittel in Notakehl: Lactose) ein verdünnter Schimmelpilz möglicherweise geringe Mengen an Penicillin produzieren kann [9].

Die Exposition mit dem *Penicillium chrysogenum*-Präparat über fast 6 Monate könnte die Dynamik der Erkrankung in diesem Fall möglicherweise erklären. So wies die Nierenbiopsie eine epitheloidzellig-granulomatöse interstitielle Nephritis mit teils akutem, überwiegend chronifizierendem tubulären Schaden nach. Bei Schwarz et al. [8] führte eine Medikamentenexposition über einen Monat bei 88 % der Patienten mit AIN zu chronischer Niereninsuffizienz, bei 31 % zu interstitiellen Granulomen [5]. Bei kurzen Expositionszeiten ist die Nierenschädigung in den allermeisten Fällen komplett reversibel.

Eine vom Hersteller durchgeführte Anwendungsbeobachtung von mit Notakehl behandelten Patienten berichtet weder über allergische Reaktionen noch über das Auftreten organotoxischer Nebenwirkungen bei

Erwachsenen [4]. Beschrieben ist ein makulopapulöses Exanthem, das bei einem Kind 3 Tage nach Notakehl-Einnahme aufgetreten sei [4]. Diese Beobachtung kann als allergische Reaktion vom verzögerten Typ gedeutet werden. Bei bekannter Penicillinallergie kann eine Allergen-Reexposition auch in sehr niedrigen Dosierungen zu einer wiederholten allergischen Reaktion führen. Im vorliegenden Fall eines chronischen Nierenschadens bei interstitieller Nephritis kommen als Auslöser nur Penicillin und Notakehl in Betracht. Das vor 10 Monaten eingenommene Penicillin ist als alleiniger Auslöser des Nierenversagens unwahrscheinlich. Das homöopathische Präparat bleibt ein wahrscheinlicher Auslöser vor allem angesichts der Dynamik der akuten interstitiellen Nephritis.

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

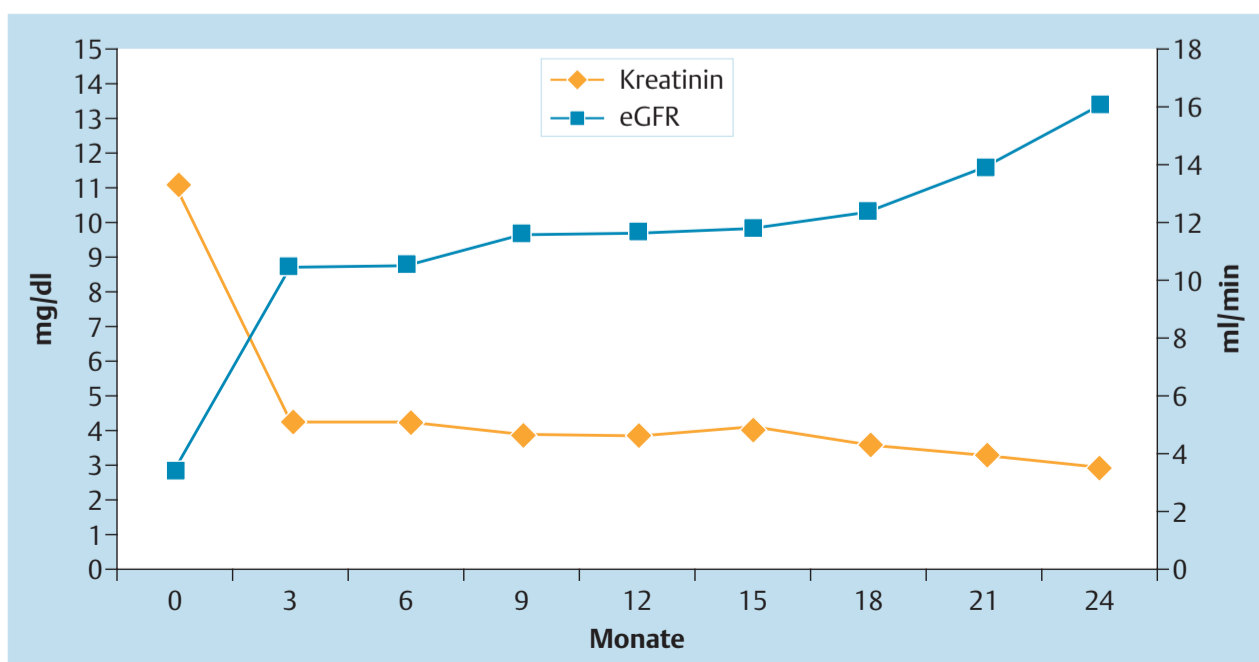
**Literatur**

- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 8–11
- Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 131–140
- Brander C, Mauri-Hellweg D, Bettens F et al. Heterogeneous T cell responses to beta-lactam-modified self-structures are observed in penicillin-allergic individuals. *J Immunol* 1995; 155: 2670
- Heidl R. Statistische Auswertung einer Anwendungsbeobachtung mit Notakehl. *Sanum-Post* 2001; 56: 20–26
- Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol Epub* 2007; 2: 222–230
- Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 506–515
- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683
- Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U et al. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial neph-

- Clin Nephrol* 2000; 54 (3): 179–190
- Weigel G. Sanum-Therapie mit Basismitteln. Notakehl, Quentakehl, Fortakehl und Pefrakehl in praktischer Anwendung. *Sanum-Post* 1999; 49: 12–14
- Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18: 515–540
- Zhao Z, Baldo BA, Rimmer J. Beta-lactam allergenic determinants: Fine structural recognition of a cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalothin. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1644–1650

G. Türkoglu-Raach<sup>1</sup>, H.-J. Gröne<sup>2</sup>, T. Sitter<sup>1</sup>, M. Fischereder<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Nephrologisches Zentrum der Medizinischen Poliklinik Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
<sup>2</sup> Abteilung Zelluläre und Molekulare Pathologie, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

**Korrespondenz**  
 Dr. Gonca Türkoglu-Raach  
 Nephrologisches Zentrum  
 Medizinische Poliklinik Innenstadt  
 Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Pettenkoferstr. 8a  
 80336 München  
 eMail Gonca.Tuerkoglu-Raach@med.uni-muenchen.de



**Abb. 3** Verlauf von Kreatinin und errechneter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) über 24 Monate.

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 1224–1227). 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

## Chronische Hepatitis B

### Optimiertes Langzeitmanagement im Fokus

Ein Großteil der Patienten mit einer chronischen Hepatitis B Infektion (CHB) benötigt eine dauerhafte antivirale Therapie. Deshalb spielen bei der Therapieauswahl Kriterien für ein optimales Langzeitmanagement eine wichtige Rolle. Internationale Leitlinien empfehlen für die First-Line-Therapie therapie-naiver Patienten Wirksubstanzen, die über eine hohe antivirale Potenz und eine hohe Resistenzbarriere verfügen (1, 2). Die Wirksamkeit und das günstige Verträglichkeitsprofil des Nucleosidanalogons Entecavir (Baraclude®) wurden nicht nur durch kontrollierte klinische Studien nachgewiesen, sondern auch durch Real-Life-Daten bestätigt (3, 4, 5).

Weltweit sind etwa 350 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis B Virus (HBV) infiziert. Unbehandelt kann die CHB zur Leberzirrhose und zum Hepatozellulären Karzinom (HCC) führen. So werden 5-10 % der Lebertransplantationen auf eine HBV-assoziierte Leberkrankung im Endstadium oder ein HCC zurückgeführt (1). Ob eine Indikation zur antiviralen Therapie besteht, hängt von der Höhe der Viruslast (HBV-DNA), dem Ausmaß der Leberentzündung und dem Grad der histologischen Leberveränderungen ab (1, 2, 6). Denn selbst Hepatitis-B-infizierte Patienten, die initial normale Transaminasenwerte aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines HCCs, wenn die Viruslast mehr als 10.000 Kopien/ml beträgt (7).

Mit den modernen Nucleos(t)idanaloga stehen heute Medikamente zur Verfügung, welche die Virusreplikation hemmen und dauerhaft eingesetzt werden können. Eine potente und anhaltende virale Suppression ist die wichtigste Voraussetzung für niedrige Resistenzraten. Wird dies erreicht, kann sich langfristig die Leberhistologie verbessern, und die Krankheitsprogression kann vermieden werden (1, 2, 6). Dieser Ausblick auf eine langfristige Verbesserung der infektionsbedingten Lebererkrankung sei für das Langzeitmanagement der chronischen Hepatitis B zukunftsweisend, betonte Professor Mario Rizzetto, Turin.

So belegen histologische Langzeitdaten mit dem Nucleosidanalogon Entecavir, dass sowohl HBeAg-positive als auch HBeAg-negative Nucleo-

sid-naive Patienten im Langzeitverlauf von einer Verbesserung der Entzündungsaktivität und des fibrotischen Umbaus der Leber profitieren (8, 9). In einer Subgruppenanalyse (n = 57) zeigten nahezu alle Patienten (96 %) nach 280 Wochen – dem medianen Zeitpunkt der Langzeitbiopsie – eine histologische Verbesserung (definiert als Verbesserung im Knodell Nekroinflammations-Score um mindestens 2 Punkte ohne Verschlechterung der Fibrose) (8). Überdies zeigten 88 % der untersuchten Patienten einen Rückgang der Leberfibrosierung (Rückgang im Ishak Fibrose-Score um mindestens 1 Punkt). Als besonders bemerkenswert stuft Professor Vlad Ratziu, Paris, die Beobachtung ein, dass sämtliche Patienten, die in der Baseline eine fortgeschrittene Fibrose bzw. eine Zirrhose der Leber aufwiesen (Ishak Fibrose-Score  $\geq 4$ ), eine Verbesserung der Fibrosierung erreichten (Verbesserung des Ishak Fibrose-Score um  $\geq 1$  Punkt). Für Entecavir liegen darüber hinaus umfangreiche Resistenzdaten in der Langzeittherapie vor: Die kumulierte Wahrscheinlichkeit für eine genotypische Resistenz lag in einer sechsjährigen Beobachtungszeit nach dem dritten Behandlungsjahr bei 1,2 % (n = 149) und blieb auch im sechsten Behandlungsjahr unverändert niedrig (n = 99) (10).

● **Wichtige Monitoring-Parameter** Multiple endogene und exogene Einflussfaktoren erschweren das Langzeitmanagement der CHB. Wie Professor Conrado Fernández-Rodríguez, Madrid, erklärte, werde die Progression der Lebererkrankung nicht nur durch die Erkrankung selbst, sondern

neben patienteneigenen Charakteristika wie Alter oder Familienanamnese auch durch komorbide Erkrankungen beeinflusst. Dazu zählen mit zunehmendem Alter Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie oder renale Vorerkrankungen. Lifestyle-Faktoren wie Übergewicht, Alkoholkonsum oder Nikotinabusus würden zudem das HCC-Risiko der CHB-Patienten erhöhen.

Vor diesem Hintergrund wies Professor Hermann Wasmuth, Aachen, auf die Bedeutung eines regelmäßigen Monitorings hin, das sowohl die Verlaufskontrolle der klinischen Krankheitsaktivität als auch das erhöhte HCC-Risiko der CHB-Patienten nicht aus den Augen verliert. Mit zunehmendem Alter der Patienten rückten in der Langzeitbehandlung auch potenzielle renale Nebenwirkungen einer Therapie mit Nucleos(t)isanaloga in den Fokus: Zu den wichtigsten nephrologischen Überwachungsparametern zählten Serumkreatininwerte, die glomeruläre Filtrationsrate, Proteinurie sowie Glukosurie bei Normoglykämie.

#### ● Bedeutung des Adhärenz-managements

Eine zentrale Rolle für ein positives Therapieergebnis spielt Professor Alfredo Alberti, Padua, zufolge die langfristige Therapietreue der Patienten: Bis zu 30 % aller virologischen Durchbrüche würden in den klinischen Studien mit einer unregelmäßigen Medikamenteneinnahme in Verbindung gebracht (6).

Wie Professor Claus Niederau, Oberhausen, erläuterte, stelle der Begriff „Adhärenz“ eine partnerschaftliche

Beziehung zwischen Arzt und Patient in den Vordergrund. Der veraltete Begriff „Compliance“ würde dagegen vor allem die einseitige Einhaltung von Therapievorgaben durch den Patienten beschreiben und damit eine paternalistisch geprägte Arzt-Patienten-Beziehung implizieren. Idealerweise, so Niederau, sollten die Therapieziele gemeinsam im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung bestimmt werden, sodass die Patienten aktiv in den Behandlungsplan einbezogen würden.

#### ● Korrelieren die Real-Life-Studien mit kontrollierten Studien?

Für den Behandler im Praxisalltag stellt sich die Frage, inwieweit Ergebnisse aus den zulassungsrelevanten, kontrollierten Studien auch auf ein breiteres Spektrum von Patienten zutreffen. Studien, die unter Routinebedingungen (sog. Real-Life-Studien) durchgeführt werden, können dazu beitragen, diese Frage zu beantworten, indem sie wichtige Anhaltspunkte zur Datenkonsistenz zwischen kontrollierten Studien und dem realen Behandlungsalltag liefern. Die Wirksamkeit von Entecavir kann inzwischen auch durch Real-Life-Studien untermauert werden (3, 4). Daten, wie sie für die meisten europäischen Behandlungszentren relevant sein dürften, stellte Professor Pietro Lampertico, Mailand, aus einer multizentrischen, italienischen Kohortenstudie vor (3). Die therapie-naiven Patienten wurden konsekutiv in die Studie aufgenommen und mit 0,5 mg Entecavir/Tag behandelt. In dieser aktuellen Analyse präsentierte Lampertico die Daten von 311 HBeAg-negativen Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 58 Jahren. Ein Anteil von 55 % der Patienten wies komorbide Erkrankungen auf. Unter der Therapie nahm der Anteil der Patienten mit einer HBV-DNA unterhalb der Nachweisgrenze (HBV-DNA < 12 IU/ml) im Zeitverlauf zu: Im Rahmen des medianen Follow-up von 23 Monaten erreichten nach 12 Monaten 91 % der Patienten bzw. nach 24 Monaten 97 % der Patienten eine virologische Response (Abb. 1). Unter der Behandlung wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen bzw. Therapieabbrüche infolge von unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Ein virologischer Durchbruch trat lediglich bei 1 % der Patienten auf und konnte in einem Fall auf eine suboptimale Therapieadhärenz zurückgeführt werden. Eine Entecavir-Resistenz konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

#### ● Real-Life-Daten von bis zu drei Jahren

In einer prospektiven Studie aus Hongkong wurden 222 therapie-naive Patienten mit einer CHB über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren mit täglich 0,5 mg Entecavir behandelt (4). Das mediane Alter der Patienten betrug hier 47 Jahre. 40,5 % der Patienten waren HBeAg-positiv (n = 90). Nach drei Jahren hatten 91,8 % der Patienten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (60 Kopien/ml) erreicht. Die kumulierte HBeAg-Serokonversionsrate lag nach Jahren bei 43,6 %. Die kumulierte Wahrscheinlichkeit für eine Resistenzentwicklung lag nach zwei Jahren bei 0 %, nach drei Jahren bei 1 %. Die hohen virologischen Ansprechraten und die niedrigen Resistenzraten bestätigten auch unter Real-Life-Bedingungen die Ergebnisse der kontrollierten Studien mit Entecavir für unterschiedliche Patientenpopulationen, resümierte Lampertico.

Dr. Yuri Sankawa

#### Literatur

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
2. Lok AS, McMahon BJ. *Hepatology* 2009; 50: 1-29.
3. Lampertico P et al. Entecavir for NUC-naive, HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in clinical practice: a 2 year multicenter cohort study in 311 patients. EASL-Jahrestagung, Posterpräsentation 2010/Wien; *J Hepatol* 2010; 52: S389.
4. Seto WK et al. A Three-Year Study on Viral Suppression and Resistance Profile for Treatment-Naive CHB Patients Receiving Continuous Entecavir Treatment. Orale Posterpräsentation im Rahmen des 20. APASL-Meetings 2010, Peking (FP95).
5. Fachinfo Entecavir (Baraclude®). August 2009.
6. Cornberg M et al. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 525-74.
7. Chen G et al. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 132-7.
8. Liaw YF et al. AASLD 2008. Long-Term Entecavir Therapy Results in Reversal of Fibrosis/Cirrhosis and Continued Histologic Improvement in Patients with HBeAg(+) and (-) Chronic Hepatitis B: Results from Studies ETV-022, -027 and -901. Poster 894.
9. Yokosuka O et al. *J Hepatol* 2010; 52: 791-9.
10. Tenney DJ et al. Entecavir maintains a High Genetic Barrier to HBV Resistance Through 6 Years in Naïve Patients. Posterpräsentation im Rahmen der Digestive Disease Week 2009, Chicago Illinois.

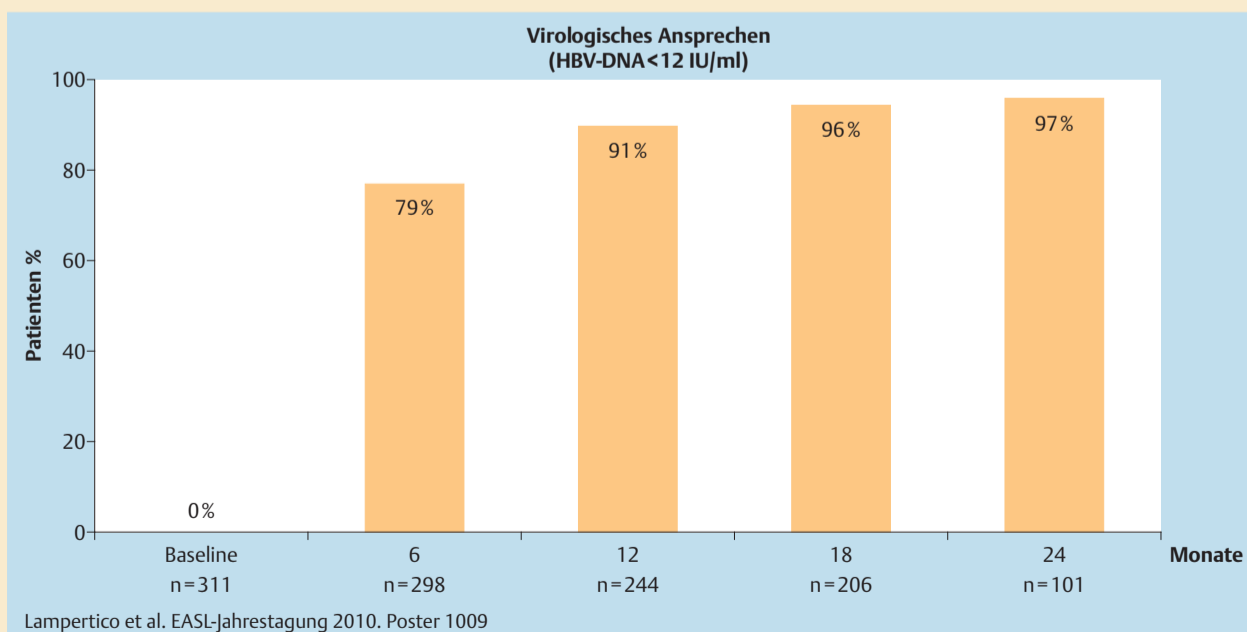


Abb. 1 Zunehmende Response im Zeitverlauf (n = 311): Im Rahmen der italienischen, multizentrischen Real-Life-Studie erreichten 97 % der HBeAg-negativen Patienten nach 2-jähriger Therapie mit Entecavir eine virologische Therapiereponse (Abbildung nach 3).

Mit freundlicher Unterstützung der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Die Autorin ist freie Journalistin. Die Inhalte basieren auf dem Fortbildungssymposium „Looking toward the future of CHB patients“ am 28. und 29. Mai 2010 in London; Veranstalter: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.

## Kardiologie

## Protonenpumpen-Inhibitoren mindern Clopidogrel-Wirkung

Viele Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung erhalten zum Magenschutz Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI). Seit einiger Zeit wird kontrovers diskutiert, ob PPI die Wirkung von Clopidogrel abschwächen. K. M. Stockl et al. gingen dieser Frage jetzt in einer Kohortenstudie nach.

Arch Intern Med 2010; 170: 704–710

Die Kombination von Clopidogrel und PPI erhöht das Risiko für eine Rehospitalisierung wegen akutem Myokardinfarkt oder einer Koronarintervention. Zu diesem Ergebnis kamen die Autoren der retrospektiven Kohortenstudie. Die Autoren untersuchten 2066 Patienten. Bei ca. 80 % der Patienten war ein Koronarstent implantiert worden (bei ca. 53 % im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes). 1033 Patienten war Clopidogrel ohne PPI und 1033 Patienten Clopidogrel mit PPI verordnet worden. Es galt herauszufinden, ob die Rate an Hospitalisierungen und Myokardinfarkten in beiden Gruppen unterschiedlich ist. Die Nachbeobachtungszeit betrug 1 Jahr.

Tatsächlich wurden mit 36 vs. 22 Patienten in der PPI-Gruppe mehr Patienten wegen eines akuten Myokardinfarktes hospitalisiert als in der Gruppe ohne PPI (Hazard Ratio [HR] 1,93; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,05–3,54; p=0,03). Das Risiko, wegen eines Myokardinfarktes oder wegen

einer Koronarintervention hospitalisiert zu werden, war in der PPI-Gruppe mit 97 vs. 72 Fällen höher als in der Gruppe ohne PPI (HR 1,64; 95 %-KI 1,16–2,32; p=0,005). In einer Subgruppenanalyse erhielten 659 Patienten Clopidogrel plus Pantoprazol. Im Vergleich zur Monotherapie mit Clopidogrel war das Risiko für einen Myokardinfarkt oder eine Koronarintervention erhöht (HR 1,91; 95 %-KI 1,19–3,06; p=0,008).

### Fazit

In der retrospektiven Analyse zeigt sich ein höheres Risiko für eine Hospitalisierung wegen eines akuten Myokardinfarktes und/oder einer Koronarintervention, wenn Clopidogrel und PPI kombiniert werden.

Priv.-Doz. Dr. med. Fikret Er

## Genetik

## Hat die Analyse des Gesamtgenoms klinischen Nutzen?

Durch technische Fortschritte haben sich die Kosten von Genanalysen reduziert. Wie sich jedoch Risikoabschätzungen für geläufige Genvarianten klinisch übersetzen lassen, ist bisher unklar. Ashley et al. führten nun eine integrierte Analyse eines kompletten Humangenoms in einem klinischen Kontext durch. Lancet 2010; 375: 1525–1535

Die Untersuchung erfolgte bei einem 40-jährigen, herzgesunden Mann mit kardiovaskulären Erkrankungen und Fällen eines plötzlichen Herztodes in der Familienanamnese. Die Autoren führten bei ihm eine Sequenzierung des kompletten Genoms durch und nahmen anhand der Ergebnisse eine Risikoabschätzung für kardiovaskuläre Erkrankungen vor. Sie konzentrierten sich dabei auf 4 Bereiche: Genvarianten, die mit Mendelschen Erkrankungen assoziiert sind, Neumutationen, Genvarianten, die bekanntermaßen das Ansprechen auf Medikamente beeinflussen und Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) mit bekannter Korrelation mit komplexen Erkrankungen. Um nach bekannten Assoziationen mit Erkrankungen und dem Ansprechen auf Medikamente zu suchen, nutzten die Autoren Gendatenbanken.

Die Analyse von 2,6 Mio. Einzelnukleotidpolymorphismen und 752 Genkopiezahlvarianten zeigte ein erhöhtes genetisches Risiko für Myokardinfarkte, Typ-2-Diabetes, Adipositas und einige Krebsarten. Die Autoren fanden 3 seltene Genvarianten, die mit Fällen eines plötzlichen Herztodes assoziiert sind, nämlich TMEM43, DSP und MYBPC3. Außerdem zeigten sich 63 klinisch relevante vorbeschriebene

pharmakogenomische Varianten und 6 neue SNPs in Genen, die für das Ansprechen auf Medikamente wichtig sind. Speziell hatte der Patient eine heterogene Nullmutation im Gen für CYP2C19, die eine potenzielle Resistenz für Clopidogrel nahelegt, sowie zahlreiche Genvarianten, die mit einem positiven Ansprechen auf eine lipidsenkende Therapie einhergehen. Varianten in den Genen für CYP4F2 und VKORC1 sprachen dafür, dass der Patient bei einer Warfarin-gabe nur niedrige Anfangsdosen

klang mit der familiären Vorgeschichte von koronaren Herzerkrankungen stand. Ferner fanden sich zahlreiche Genvarianten mit unsicherer klinischer Bedeutung.

### Fazit

Analysen des Gesamtgenoms können für den Einzelpatienten nützliche und klinisch relevante Informationen erbringen, so die Autoren.

### Kommentar zur Studie

Auch wenn die Kosten für Analysen des Gesamtgenoms weiter sinken, gibt es nach den Worten von N. J. Samani et al. immer noch viele praktische Herausforderungen, die bewältigt sein wollen, bevor das individuelle Genom die klinische Praxis erobert. Wohl noch wichtiger seien aber ethische Aspekte: Wessen Genom sollte sequenziert werden, welche Beratung ist vor und nach der Sequenzierung notwendig, durch wen soll diese erfolgen und wer sollte Zugang zu den individuellen Gendaten haben? Trotzdem zeige diese Arbeit aber das große klinische Potenzial der Genanalyse und bringe die Idee einer personalisierten Medizin ein großes Stück voran.

Lancet 2010; 375: 1497–1498

Dr. med. Johannes Weiß



Nach Ansicht der Autoren können Analysen des Gesamtgenoms für einzelne Patienten klinisch relevante Informationen erbringen (Quelle: Creativ collection).

benötigt. Darüber hinaus hatte er eine Genvariante von LPA, die bei ihm mit einem sehr hohen Spiegel von Lipoprotein A einherging und im Ein-

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 1157 bzw. 1218). Alle Rechte vorbehalten.

## 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

Ernährungsmedizin

# Nüsse senken Blutfettwerte

Das Risiko einer koronaren Herzerkrankung sinkt, wenn Menschen regelmäßig Nüsse essen. Diesen Zusammenhang haben eine Reihe epidemiologischer Studien bereits gezeigt. Wie die Blutfettwerte durch regelmäßigen Verzehr von Nüssen beeinflusst werden, untersuchten J. Sabaté et al. von der Loma Linda Universität in Kalifornien, USA, indem sie die Daten von 25 Interventionsstudien auswerten. Arch Intern Med 2010; 170: 821–827

Der regelmäßige Konsum von Nüssen verbessert die Blutfettwerte. Ganz besonders gilt dies für Menschen mit einem hohen LDL-Wert oder mit niedrigem Body-Mass-Index (BMI). An den 25 Studien aus 7 Ländern hatten insgesamt 583 Menschen mit normalen Blutfettwerten und Hypercholesterinämie teilgenommen. Bei

der Auswertung der Daten wurde untersucht, wie Geschlecht, Alter, BMI, Nussart, Studiendesign und ähnliches die Effekte des Nuss-Verzehrs beeinflussten. Die Studienteilnehmer hatten pro Tag durchschnittlich 67g Nüsse gegessen,



am häufigsten handelte es sich dabei um Walnüsse und Mandeln. Während der Nuss-Diät sanken signifikant Gesamtcholesterin (10,9 mg/dL; 5,1 % Veränderung) und LDL (10,2 mg/dL; 7,4 %), Verhältnis von LDL zu HDL (0,22; 8,3 %) sowie das Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL (0,24; 5,6 %). Bei Teilnehmern mit einem Triglyzerid-Wert  $\geq 150$  mg/dL sank der Wert um 20,6 mg/dL (10,2 %). Bei einem nied-

rigeren Ausgangswert bewirkte der Nusskonsum keine Veränderung. Die Art der verzehrten Nüsse beeinflusste die Ergebnisse nicht, allerdings war bei einer höheren Menge Nüsse auch der Effekt höher. Ebenso wurde das Resultat durch den LDL-Wert, den BMI und die Ernährungsform verändert: Die Blutfettwerte sanken bei hohem LDL, niedrigem BMI und westlichen Ernährungsformen am stärksten, während bei mediterranen Ernährungsformen sowie Diäten mit wenig Fett der Effekt geringer ausfiel.

**Fazit**  
Der regelmäßige Verzehr von Nüssen beeinflusst die Blutfettwerte positiv, wobei der Effekt von der Menge abhängt, so das Ergebnis der Studie. Menschen mit niedrigem BMI und hohen LDL-Werten profitieren nach Ansicht der Autoren besonders stark.

Annett Zündorf

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 841, 1218). Alle Rechte vorbehalten.

# Innere Medizin

*aktuell*



**Vorbestellpreis!**  
Sie sparen 20,- Euro!

Endlich wieder ein aktuelles Standardwerk!

**Diabetologie in Klinik und Praxis**  
Häring/Gallwitz/Müller-Wieland/Usadel/Mehnert (Hrsg.)

Ca. 2. Halbjahr 2010.  
6., vollst. überarb. u. erw. A.  
Ca. 700 S., ca. 350 Abb., geb.  
ISBN 978 3 13 512806 1

**Vorbestellpreis**  
**Ca. 179,95 € [D]**  
**Ca. 185,10 € [A]/ca. 299,- CHF**  
**Gültig bis 3 Monate nach Erscheinen**  
danach Normalpreis:  
Ca. 199,95 € [D]  
Ca. 205,60 € [A]/ca. 332,- CHF

- **Frühzeitig erkennen, Risiken vermeiden:** die Entstehung, sichere Diagnostik und effektive Behandlung von Diabetes
- **Moderne Therapiekonzepte:** Organkomplikationen und Diabetesfolgen vorbeugen und zuverlässig therapieren
- **Die aktuellen Standards:** durchgängig integrierte aktuelle Studienergebnisse und Leitlinien der DDG, evidenzbasierte Empfehlungen

**Neu in der 6. Auflage:**

- Neues Herausgeber-Team, neue Autoren
- Alles auf dem neuesten Stand, zahlreiche neue Kapitel
- Praxisrelevante Aspekte verstärkt fokussiert



Sicherheit in der Behandlung von Gefäßpatienten

**Gefäßmedizin in Klinik und Praxis**  
Leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie

Ludwig/Rieger/Ruppert  
Ca. 1. Halbjahr 2010.  
2., kompl. überarb. u. akt. A.  
Ca. 368 S., ca. 220 Abb., geb.  
ISBN 978 3 13 110192 1

**Ca. 129,95 € [D]**  
Ca. 133,60 € [A]/ca. 205,- CHF

- **Stufenpläne** zur Bewertung der unterschiedlichen Handlungsoptionen
- **Instruktive Fallbeispiele** veranschaulichen das optimale Vorgehen
- **Praxistipps:** Beantwortung häufiger Fragen in der Gefäßsprechstunde
- **Interdisziplinäre Kompetenz:** Berücksichtigung angiologischer, radiologischer und gefäßchirurgischer Aspekte
- **Rasch zur gewünschten Information:** Trennung nach Methodenteil und klinischem Teil

**Neu in der 2. Auflage:**

- **Vollständige Aktualisierung**
- **Ausbau der radiologischen Aspekte**
- **Integration der Leitlinien**



Das Nachschlagewerk für die tägliche Praxis

**Gastroenterologie für die Praxis**  
Köppen

2010. 360 S., 376 Abb., kart.  
ISBN 978 3 13 146761 4  
**59,95 € [D]**  
**61,70 € [A]/99,50 CHF**

**Kurz und prägnant mit über 370 brillanten Abbildungen: die gesamte Gastroenterologie für den Alltag in Praxis und auf Station**

- **Praxisnahe Antworten auf Ihre Fragen**
- Darstellung aller typischen gastroenterologischen Beschwerdebilder
- **Gastroenterologische Diagnostik und Differenzialdiagnostik**
- **Klare Empfehlungen:** welche therapeutischen Möglichkeiten haben sich in der Praxis bewährt?
- **Vom Symptom über charakteristische Befunde zur richtigen Diagnose und erfolgreichen Therapie**

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten. Lieferung zzgl. Versandkosten. Bei Lieferungen in [D] werden die anfallenden Versandkosten weiterberechnet. Bei Lieferungen außerhalb [D] werden die anfallenden Versandkosten weiterberechnet. Schweizer Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen.

Kurzmitteilung

Myokardinfarkt: Aktuelle Trends zu Häufigkeit und Folgen

R.W. Yeh et al. untersuchten Trends bezüglich der Häufigkeit und den Folgen eines Myokardinfarktes, unabhängig von Alter und Geschlecht, in einer breiten Population. Ausgewertet wurden die Daten von 46 086 Patienten über 30 Jahre, die aufgrund eines Myokardinfarktes zwischen 1999 und 2008 im Krankenhaus behandelt wurden. 33 % der Patienten hatten einen ST-Hebungsinfarkt, 66,9 % einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Unabhängig von Alter und Geschlecht stieg die Anzahl der Myokardinfarkte pro 100 000 Personenjahre zunächst von 274 im Jahr 1999 auf einen Höchststand von 287 im Jahr 2000, um schließlich auf 208 Fälle 2008 abzusinken. Auf den gesamten Beobachtungszeitraum bezogen ist das ein relativer Unterschied von -24 %. Die 30-Tages-Mortalität war mit 7,8 % im Jahr 2008 signifikant niedriger als 1999 mit 10,5 %. Insgesamt zeigt die Studie, dass die Häufigkeit von Myokardinfarkten auf eine breite Bevölkerungsschicht bezogen sinkt. Der Rückgang der Gesamtsterblichkeit ist nach Meinung der Autoren auf eine heute niedrigere Sterberate nach Nicht-ST-Infarkten zurück zu führen. hra (NEJM 2010; 362:2155–2165)

Jetzt bestellen: Versandkostenfreie Lieferung innerhalb Deutschlands!

☎ Telefonbestellung: 07 11 / 89 31-900

☎ FAX Bestellung: 07 11 / 89 31-901

@ Kundenservice @thieme.de

🌐 www.thieme.de

