



126.

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

RheinMain CongressCenter · Wiesbaden
25. – 28. April 2020

Abstractband

126. Kongress



Internist 2020 · 61 (Suppl 1): S1-S73
DOI 10.1007/s00108-020-0787-z
Online publiziert: 9. April 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Wissenschaftliche Organisation

Kongress-Präsident

Prof. Dr. Jürgen Floege
Direktor, Medizinische Klinik II
Klinik für Nieren- &
Hochdruckkrankheiten,
rheumatische & immunologische
Erkrankungen, Uniklinik der
RWTH Aachen

DGIM-Kongress-Team 2020

PD Dr. Gerald Braun
Med Klinik II, Uniklinik Aachen
(Kongress-Sekretär)
Dr. Anna Katharina Floege
Luisenhospital Aachen
PD Dr. Uta Kunter
Med. Klinik II, Uniklinik Aachen
Prof. Dr. Nikolaus Marx
Med. Klinik I, Uniklinik Aachen

Kongress-Sekretariat

Cennet Kilic

DGIM-Geschäftsstelle

 Irenenstraße 1
65189 Wiesbaden

Geschäftsführung

RA Maximilian Broglie

Stellvertretende Geschäftsführerin

Dipl.-Kffr. Ourania Menelaou

Managementassistentin

Nicole Safenauer

Kongress-Sekretärin der DGIM

Katharina Wick

Verantwortlich für Fortbildungskurse & Patiententag

Dr. med. Norbert Schütz

Telefon: +49 611 - 2058040 - 0
Telefax: +49 611 - 2058040 - 46
info@dgim.de - www.dgim.de

Veranstalter und Kongress-Agentur

m:con – mannheim:congress GmbH
Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim
www.mcon-mannheim.de

Abstract-Gutachter DGIM 2020

Angiologie

Lawall, Holger (Ettlingen), Schellong, Sebastian (Dresden)

Bildgebung

Kunze, Georg (Villingen-Schwenningen)

Diabetologie

Schmid, Sebastian M. (Lübeck)

Digitale Medizin

Alscher, Mark Dominik (Stuttgart), Köhler, Friedrich (Berlin)
Deisz, Robert (Aachen)

Endokrinologie

Schmid, Sebastian M. (Lübeck)

Epidemiologie

Kronenberg, Florian (Innsbruck)

Ernährungsmedizin

Ockenga, Johann (Bremen), Rubin, Diana, Berlin

126. Kongress

Forum Junge Internisten

Raspe, Matthias (Berlin)

Gastroenterologie

Berres, Marie-Luise (Aachen), Lammert, Frank (Homburg)
Lüdde, Tom (Aachen), Strassburg, Christian P. (Bonn)
Zimmermann, Henning Wolfgang (Aachen)

Geriatric

Denkinger, Michael D. (Ulm), Heppner, Hans-Jürgen (Schwelm)
Püllen, Rupert (Frankfurt am Main)

Hämatologie, Onkologie

Theobald, Matthias (Mainz)

Infektiologie

Jung, Norma (Köln), Stallmach, Andreas (Jena)

Intensiv- und Akutmedizin

Kluge, Stefan (Hamburg), Kochanek, Matthias (Köln)

Intensiv- und Notfallmedizin

Kluge, Stefan (Hamburg), Kochanek, Matthias (Köln)

Kardiologie

Assmus, Birgit (Frankfurt am Main),
Kindermann, Ingrid (Homburg/Saar)

Nephrologie

Alscher, Mark Dominik (Stuttgart)

Pneumologie

Taube, Christian (Essen), Watz, Henrik (Grosshansdorf)

Rheumatologie

Schwarting, Andreas (Mainz)

Sportmedizin

Koczulla, Andreas Rembert (Schönau am Königssee)

Telemedizin

Köhler, Friedrich (Berlin)

Transitionsmedizin

Pape, Lars, Hannover

Programm - Kommission DGIM 2020

Floege, Jürgen, Prof. Dr. med., Aachen
(Vorsitzender)

Albus, Christian, Prof. Dr. med., Köln

Alscher, Mark D., Prof. Dr. med., Stuttgart

Assmus, Birgit, Prof. Dr. med., Frankfurt

Braun, Gerald, PD Dr., Aachen

Denkinger, Michael, Prof. Dr. med., Ulm

Hach-Wunderle, Viola, Prof. Dr. med., Frankfurt

Heppner, Hans Jürgen, Prof. Dr. med., Schwelm

Hoyer, Bimba F., Prof. Dr. med., Kiel

Hübner, Thilo, Mannheim

Jung, Norma, PD Dr. med., Köln

Kindermann, Ingrid, PD Dr. med., Homburg/Saar

Kluge, Stefan, Prof. Dr. med., Hamburg

Kochanek, Matthias, PD Dr. med., Köln

Köhler, Friedrich, Prof. Dr. med., Berlin

Kunter, Uta, PD Dr. med., Aachen

Lammert, Frank, Prof. Dr. med., Homburg/Saar

Lawall, Holger, Dr. med., Waldbronn

Marx, Nikolaus, Prof. Dr. med., Aachen

Ockenga, Johann, Prof. Dr. med., Bremen

Püllen, Rupert, PD Dr. med., Frankfurt

Schmid, Sebastian, Prof. Dr. med., Lübeck

Schumm-Draeger, Petra-Maria, Prof. Dr. med., München

Schwarting, Andreas, Prof. Dr. med., Bad Kreuznach

Spitzweg, Christine, Prof. Dr. med., München

Stallmach, Andreas, Prof. Dr. med., Jena

Strassburg, Christian, Prof. Dr. med., Hannover

Taube, Christian, Prof. Dr. med., Essen

Theobald, Matthias, Prof. Dr. med., Mainz

Vogelmeier, Claus, Prof. Dr. med., Marburg

Watz, Henrik, PD Dr. med., Großhansdorf

Wendtner, Clemens, Prof. Dr. med., München

Zeisberg, Michael, Prof. Dr. med., Göttingen

Young Investigator Award

Angiologie

YIA01

Erfolgreiche konservative Therapie einer sehr seltenen Dissektion der A. hepatica

Julia Krüger¹; Frank Meyer²; Zuhir Halloul¹

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Fachbereich Gefäßchirurgie, Magdeburg, Germany; ²Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany

Einleitung: Aneurysmen der Viszeralarterien (AVA) sind eine sehr seltene Gefäßerkrankung multifaktorieller Genese. Die Dissektion der A. hepatica im Besonderen ist dabei mit einer Häufigkeit von 20-50 % aller AVA je nach Patientenkollektiv und Publikation einzustufen. Im klinischen Alltag stiegen die Dissektionsraten mittlerweile jedoch bei zunehmender endoskopischer bzw. interventioneller Therapie hepato-biliärer Erkrankungen in den letzten Jahren zunehmend an.

Das Ziel dieses wissenschaftlichen „Case reports“ über ein außergewöhnliches Fallbeispiel besteht darin, den sehr seltenen aber repräsentativen Kasus einer Patientin mit Dissektion der A. hepatica propria (AHP), die mit einer Häufigkeit von 20-50 % aller viszeralen Aneurysmen (AVA) einzustufen ist, anhand von Symptomatik, weiterführender Diagnostik und befundspezifisch angezeigter Therapieoptionen zu veranschaulichen.

Fall (Anamnese-, Befund-, Diagnostik-, Therapie- und Outcome-assoziierte Aspekte): Anamnese und klinischer Befund: Eine 60-jährige Patientin wurde notfallmäßig bei seit 4 h bestehenden kolikartigen Schmerzen im rechten Oberbauch sowie hypertensiver Entgleisung und erhöhtem CrP in einem auswärtigen Krankenhaus vorstellig.

Diagnostik (initial): Im Röntgen-Thorax/Abdomen gab es kein Anzeichen für einen Ileus oder eine Perforation. In der abdominalen Sonografie bestand der dringende V.a. eine Raumforderung an der rechten Niere. Im CT-Abdomen mit KM zeigte sich (angeblich) eine Dissektion der A. hepatica communis.

Therapie: Die Patientin wurde zunächst mittels Heparinperfusor therapeutisch mit 1.000 IE/h PTT-gesteuert antikoaguliert. Unter adäquater Analgesie und Spasmolyse besserten sich die Beschwerden. Die begleitende hypertensive Krise war unter Vocado gut führbar.

Verlauf: Die Patientin wurde daraufhin per RTW und Hubschrauber in das hiesige Universitätsklinikum via ITS überwiesen. Hier zeigte sich die Patientin kardiopulmonal stabil, klinisch am Abdomen idem, weiter nur gering erhöhtes CRP. Eine Duplex-Sonografie detektierte eine suffiziente Perfusion des beschriebenen Dissektionssegments und peripher kein Aneurysma. Bei nicht vollends einsehbarem „Re-entry“ war eine aktuelle CT-Angio indiziert, die eine Dissektion der AHP bis weit in die A. hepatica dextra (AHD) hinein eruierte. Bei kreislaufstabilem AZ erfolgte die Verlegung der Patientin auf die gefäßchirurgische Normalstation. Eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS 100 wurde zusätzlich initiiert.

Interdisziplinäre Entscheidungsfindung – finales Procedere

Bei Ausdehnung der Dissektion von der AHP bis tief in die AHD sowie einem Durchmesser(Ø) der AHP von 6,4 mm bestand unter Berücksichtigung aller Therapieoptionen und Risiken incl. der aktuellen Leitlinien keine Indikation zur endovaskulären oder gefäßchirurgischen Befundsanierung. Die Patientin wurde unter engmaschiger Blutdruckkontrolle (Ziel: < 140 mmHg systolisch) unter Vocado, ASS, Novalgin und Buscopan bei Bedarf entlassen mit geplanter klinischer und Duplex-sonografischer Verlaufskontrolle in 3 Monaten, die unauffällig ausfiel.

Schlussfolgerung: Die sehr seltene Dissektion der A. hepatica ist in den meisten Fällen eine nebenbefundlich gestellte und bildmorphologisch gesicherte Diagnose. Die diagnostischen Methoden der Wahl sind neben der Duplexsonografie eine CT- oder MR-Angio. Therapieoptionen umfassen die perkutane endovaskuläre Therapie sowie die offen-chirurgische oder laparoskopische Sanierung. Eine Therapie wird bei allen AVA ab Ø von 2 cm empfohlen, ab 5 cm ist sie indiziert. Bei < 2 cm oder in Ausnahmefällen zwischen 2 und 5 cm kann eine konservative Therapie unter regelmäßigen Kontrollen (alle 3-6 Monate) erwogen werden.

Im beschriebenen Fall war eine interventionelle Therapie unter Berücksichtigung von Ausdehnung, Lage und des geringen Ø der dissezierten Arterie bei a.e. induzierter Symptomatik unter entgleistem Hypertonus nicht erforderlich mit der Maßgabe eines engmaschigen „Follow-up“s.

Diabetologie

YIA02

Bone fractures in patients with type 2 diabetes aged ≥ 50 years in the DPV registry: effect of glycaemic control and treatment

Alexander Eckert¹; Julia Mader²; Marcus Altmeier³; Steffen Mühldorfer⁴; Anton Gillessen⁵; Dhayana Dallmeier⁶; Viral Shah⁷; Christoph Heyer⁸; Bettina Hartmann⁹; Reinhard W. Holl¹

¹Universität Ulm, ZIBMT, Ulm, Germany; ²Medical University of Graz, Division of Endocrinology and Diabetology, Graz, Austria; ³Klinikum Dortmund GmbH, Diabetescenter, Dortmund, Germany; ⁴Klinikum Bayreuth, Department of Gastroenterologie, Bayreuth, Germany; ⁵Herz-Jesu Hospital Münster-Hiltrup, Diabetologie, Münster, Germany; ⁶AGAPLESION Bethesda Clinic, Geriatric Center, Ulm, Germany; ⁷Boston University School of Public Health, Department of Epidemiology, Boston, United States; ⁸Diabetespraxis Viersen, Diabetologie, Viersen, Germany; ⁹Heilig-Geist Hospital Bensheim, Department of Gastroenterologie and Diabetologie, Bensheim, Germany

Background and Objective: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with an elevated risk of fractures. The fracture risk increases with diabetes duration and poor glycaemic control. Medications such as insulin, glinides (GL), sulfonylureas (SU) as well as sodium-glucose linked transporter type 2 inhibitors (SGLT2i) are suspected to play a role in fracture risk. The aim was to examine the relationship between haemoglobin A1c (HbA1c) or type of treatment and fractures in patients with T2DM aged ≥ 50 years.

Methods: 4,821 T2DM patients with documented fractures during the last 12 months from a multicentre registry (DPV) were compared to 349,179 T2DM patients without any documented fracture. Multiple logistic regression models, adjusted for demographics, were used to determine the percentage of patients with fractures among HbA1c groups (low (HbA1c < 6.5%); intermediate (HbA1c 6.5-9%); high (HbA1c > 9%)) and type of treatment (Insulin/GL/SU vs other oral antidiabetics (OAD) and lifestyle). SGLT2i were compared to the OAD group (without GL/SU/SGLT2i). These analyses were performed for the entire cohort and stratified by sex. Additionally, hip fractures (n = 1171) were analysed separately.

Results: Unadjusted statistics revealed that 1.36% of patients with T2DM had any fracture (0.33% hip fracture). Patients with fracture were more often female (63% vs 47%), older (median 77.8 [Q1; Q3: 69.7; 83.8] vs 71.6 [63.2; 78.8] years) and had longer diabetes duration (11.5 [6.6; 18.8] vs 9.2 [3.5; 15.8] years) compared to patients without fractures. Adjusted for demographics, women had more fractures (1.33 [CI: 1.27 – 1.40] % vs 0.80 [0.76 – 0.85] %; p < 0.01) and more hip fractures (0.23 [0.21 – 0.26] % vs 0.12 [0.11 – 0.14] %; p < 0.01) than men. The risk for any fracture decreased with increasing HbA1c (low: 1.15 [1.08 – 1.22] %; intermediate: 0.92 [0.87 – 0.97] %; high: 0.72 [0.65 – 0.80] %; p < 0.01). The same tendency was observed for hip fractures (low: 0.19 [0.16 – 0.22] %; intermediate: 0.13 [0.12 – 0.15] %; high: 0.08 [0.06 – 0.10] %; p < 0.01). Analysing females and males separately, similar results were found. The comparison (adjusted for demographics) between treatment with Insulin/GL/SU (n=207,080) and other OAD/lifestyle (n = 146,920) revealed a higher percentage of any fracture in the other OAD/lifestyle group (female: 1.53 [1.43 – 1.64] % vs 1.28 [1.20 – 1.36] %; p < 0.01; male: 0.89 [0.82 – 0.97] % vs 0.72 [0.67 – 0.77] %; p < 0.01). Women treated with SGLT2i (n = 1,240) revealed a higher proportion of any fracture (2.05 [1.36 – 3.08] %) compared to the other OAD (without GL/SU/SGLT2i; n=26,811) group (1.25 [1.11 – 1.41] %; p = 0.02).

Conclusion: Patients with low HbA1c values were associated with the highest percentage for any or hip fractures. This is consistent with the hypothesis that these patients have a higher risk of hypoglycaemia. On the other side, the higher proportion of patients with fractures in the

OAD/lifestyle group compared to the Insulin/GL/SU group suggests that patients with low HbA1c might have a higher fracture risk as they probably are more active. Female patients have higher fracture risk if they are treated with SGLT2i, which are said to be involved in bone turnover.

Gastroenterologie

YIA03

Europäische Studie: Heterozygoter Alpha-1-Antitrypsinmangel (Pi**MZ*) - genetischer Risikofaktor für eine Hepatopathie

Barbara Burbaum¹; Carolin Schneider¹; Karim Hamesch¹; Malin Fromme¹; Mattias Mandorfer²; Matthias Reichert³; Anita Arslanow⁴; Vivien Woditsch¹; Robert Bals⁴; Vitor Pereira⁵; Joana Carvão⁵; Frank Lammert³; Michael Trauner²; Alexander Krag⁶; Helmut Denk⁷; Christian Trautwein²; Pavel Strnad²

¹Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany; ²Medical University Vienna, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Wien, Austria; ³Saarland University Medical Center, Department of Internal Medicine II, Homburg, Germany; ⁴Saarland University Medical Center, Homburg, Germany, Department of Internal Medicine V, Homburg, Germany; ⁵Centro Hospitalar do Funchal, Madeira, Portugal; ⁶Odense University Hospital, Odense, Denmark, Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense, Denmark; ⁷Medical University of Graz, Graz, Austria, Institute of Pathology, Graz, Austria

Hintergrund: Die Pi**Z*-Mutation im Alpha-1-Antitrypsin (AAT) Gen führt zur Akkumulation von abnormalem Protein in Hepatozyten. Dies führt zu Einschlusskörpern und proteotoxischem Stress. Die heterozygote Variante (Pi**MZ*) wird in 2% der deutschen Population vorgefunden und stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose bei Individuen mit einer vorbestehenden Lebererkrankung dar. Um ihren Stellenwert in der Gesamtpopulation zu klären, haben wir Pi**MZ*-Individuen mit Trägern einer homozygoten Pi**Z*-Mutation (Pi**ZZ*), jeweils ohne vorbestehende Lebererkrankung, verglichen.

Methode: Für die Studie haben wir über unser europäisches, multizentrisches, Register 407 Pi**ZZ* Patienten, 295 Pi**MZ* Individuen und 235 Kontrollprobanden ohne AAT (Genotyp: Pi**MM*) rekrutiert. Die Patienten wurden klinisch und durch Erhebung von Laborwerten standardisiert erfasst. Durch transiente Elastographie wurden die Fibrose und Steatose gemessen. Andere Komorbiditäten der Leber wurden ausgeschlossen. Bei 33 der Patienten mit Pi**MZ* und 35 Pi**ZZ*- Probanden wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Das Gewebe wurde in HE, PAS-D und immunhistochemisch (Pi**Z*-spezifische Antikörper) gefärbt. Die Menge der Einschlusskörper wurde quantifiziert.

Ergebnisse: Pi**MZ* Träger wiesen höhere AST, GGT und Fibrose-Werte als Pi**MM*-Probanden auf (p < .05). Bei 8% der Pi**MZ* Patienten ergab sich der Hinweis auf eine signifikante Fibrose (vs. 1% von Pi**MM*); p < .001). Pi**MZ* Individuen hatten geringere AST, GGT, Fibrose und Steatose Werte als Pi**ZZ*-Individuen (p < .05). Im Gegensatz zu Pi**ZZ*-Probanden, haben die Pi**MZ* Teilnehmer weder erhöhte Lebersteatose noch metabolische Alterationen (p < .0001).

Routinefärbungen (HE+PAS-D) zeigten Einschlusskörper in < 20% der Pi**MZ* Träger(A, B). In der Immunhistochemie wurden bei < 40% der Pi**MZ* Patienten Einschlüsse festgestellt (C). Je höher das Stadium der Fibrose bei Pi**ZZ*(E) und Pi**MZ*-Probanden(F), desto mehr Einschlusskörper gab es. Schlussfolgerungen: In dieser prospektiven

Kohorte zeigte sich nur bei Patienten ohne PNPLA₃- Risikovariante ein geringeres transplantatfreies Überleben, jedoch nicht bei Trägern der Mutation p.H48M. Mechanistische Untersuchungen dieser Gen-Umwelt-Interaktion sind nun erforderlich.

Fazit: Im Vergleich zu Pi*MM und Pi*ZZ Patienten weisen Pi*MZ Träger einen intermediären Phänotyp auf. Fortgeschrittene Leberfibrose ist charakterisiert durch eine erhöhte Anzahl an Einschlusskörpern.

Geriatric

YIA04

Gesundheitsökonomische Auswirkungen der Thiazid-induzierten Hyponatriämie

Annina Althaus

Universität Oldenburg, Versorgungsforschung, Oldenburg, Germany

Hintergrund: Die Verwendung von Thiaziddiuretika (sog. Thiaziden) ist eines der häufigsten Gründe für die Entwicklung einer Hyponatriämie. Da diese Medikamente häufig in Kombination mit anderen Medikamenten (u.a. Antihypertensiva) verschrieben werden, ist die Einnahme den Patientinnen und Patienten meist nicht bewusst. Insbesondere unter gleichzeitigem Salzverlust (z.B. gastrointestinal im Rahmen einer Magendarmgrippe) kann die fortgeführte Einnahme das Risiko der Entwicklung einer Hyponatriämie erhöhen. Bei fehlender Sistierung im Krankheitsfall kann die Hyponatriämie rezidivieren.

Methodik: Die Inzidenz, Risikofaktoren und Klinik der Thiazid-induzierten Hyponatriämie wurden anhand einer DRG-basierten Prävalenzstudie der Nordwestschweiz erfasst. Eine Subgruppenanalyse untersuchte die Gründe für Rezidive und den genannten Behandlungsempfehlungen während des ersten Krankenhausaufenthaltes sowie die gesundheitsökonomischen Auswirkungen.

Ergebnisse: Die Thiaziddiuretika waren in 25% der Fälle verantwortlich für die Entwicklung einer Hyponatriämie, wobei insbesondere das zunehmende Alter (durchschnittlich 75 ± 12 Jahre) und das weibliche Geschlecht (62%) als Risikofaktoren erfasst wurden.

Die Behandlungsempfehlungen bei Entlassung aus dem stationären Setting umfassten in 73% der Patienten das Absetzen des Thiazides (zugunsten eines Schleifendiuretikums) bzw. in 18% das vorübergehende Pausieren. Im 12-monatigen Verlauf lag das Risiko für ein Rezidiv bei 22%, wobei die Wiederaufnahme bzw. das fehlende Absetzen von Thiaziden die Rezidivrate signifikant erhöhte ($r = 0,563$, $p = 0,02$).

Die Gründe für das fehlende Absetzen waren vielfältig, wobei "fehlende Aufklärung durch den Hausarzt/Hausärztin" am häufigsten von den Patienten und Patientinnen genannt wurden.

Hochgerechnet für die Schweiz ergaben sich ungedeckte jährliche Kosten von 27 Mio. CHF, die hauptsächlich auf die Rezidivhospitalisationen zurückzuführen sind.

Schlussfolgerung: Durch Sistierung der Einnahme von Thiaziden kann das erneute Auftreten von Hyponatriämien verhindert und somit die Mortalität, Morbidität sowie Kosten gesenkt werden. Dabei ist die Aufklärung des Patienten durch den Hausarzt/Hausärztin essentiell. Die Autoren dieser Studie empfehlen eine gemeinsam mit dem Patienten stattfindende Nutzen-Risiko-Abwertung im Sinne einer

partizipativen Entscheidungsfindung bereits bei Erstverordnung von Thiaziden.

Hämatologie

YIA05

Type-I interferon-inducing microbial-derived metabolites promote resistance to gastrointestinal damage after chemotherapy and protect from graft-versus-host disease

Erik Thiele Orberg; Sascha Göttert; Hendrik Poeck

Klinikum rechts der Isar der TU München, III. Med. Klinik für Hämatologie und Onkologie, München, Germany

Background: Graft-versus-host disease (GVHD) is a dreaded complication after stem-cell transplantation (SCT) affecting the patient's skin, liver and gastrointestinal (GI) tract. GVHD prophylaxis regimens before and treatments of acute GVHD after SCT are associated with an increased risk of relapse of the underlying malignant disease. Up to 50% of patients develop steroid-refractory GVHD, with dismal impact on SCT outcomes.

New studies in mice suggest that induction of type-I interferon (IFN-I) signalling or activation of IFN-I inducing pathways such as cGAS/STING or RIGI/MAVS can promote the integrity of the intestinal barrier and limit GVHD[1]. However, the signals that drive these "protective" IFN-I responses are poorly defined. Recent data in mice and humans suggest that microbial-derived metabolites such as small-chain fatty acids[2] or indoles[3] can decrease GVHD mortality. Here, we describe IFN-I inducing metabolites that improve outcomes in mouse models of genotoxic and immune-mediated damage to the intestinal epithelium.

Methods: Proof-of-principle in vivo studies were conducted in WT or genetically deficient mice (MAVS^{-/-}, STING^{-/-}, IFNAR^{-/-}) under steady state conditions versus chemotherapy, total body irradiation and after allogeneic SCT in the presence or absence of microbial metabolites. Outcomes of gut-injured mice were assessed by clinical scoring, histopathology, flow cytometry and organoid recovery. Mechanistic studies were performed by metabolite treatment in [1] intestinal crypt-derived organoids from WT or genetically deficient mice as well as human donors; and [2] mixed lymphocyte reaction of in vivo damage-activated dendritic cells and allogeneic T cells. Analysis was performed by microscopy, immunoblotting, qPCR and flow cytometry. Human stool samples were analyzed for presence of beneficial microbiota and levels of IFN-I-inducing metabolites.

Results: Metabolite-treated mice showed [1] reduced acute inflammation and [2] improved recovery of intestinal stem cells following gut injury. Metabolite-treatment increased resistance to intestinal damage, reduced activation of allogeneic T-cells and increased survival following GVHD. Mechanistically, metabolite treatment promoted regeneration of intestinal organoids as assayed by organoid numbers, size and proliferation. These effects were dependent on STING and NF- κ B signalling. In humans, data at this time suggest that presence of beneficial bacteria, specifically the genus Clostridia, correlated with clinical improvement in GVHD patients.

Conclusions: Our findings uncover a mechanism by which microbial metabolites amplify IFN-I signals, promote tissue regeneration, reduce allo-activation and limit GVHD. We show for the first time that these IFN-I inducing metabolites confer resistance from chemotherapy, radiation and immune damage via a STING-dependent mecha-

nism. Currently, we are correlating microbiota and their metabolites with host IFN-I tissue signatures and clinical outcomes in SCT patients. These findings extend our understanding of how microbial diversity correlates with outcomes in SCT [4]. Development of metabolite-based therapies may have wider significance outside of SCT, for reduction of chemotherapy or immune-therapy-mediated GI damage.

[1] Swimm, A., Giver, C. R., DeFilipp, Z., Rangaraju, S., Sharma, A., Ulezko Antonova, A., ... Waller, E. K. (2018). Indoles derived from intestinal microbiota act via type I interferon signaling to limit graft-versus-host disease. *Blood*, 132(23), 2506 LP – 2519. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-838193>

[2] Mathewson, N. D., Jenq, R., Mathew, A. V., Koenigsnecht, M., Hanash, A., Toubai, T., ... Reddy, P. (2016). Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nature Immunology*, 17(5), 505–513. <https://doi.org/10.1038/ni.3400>

[3] Swimm, A., Giver, C. R., DeFilipp, Z., Rangaraju, S., Sharma, A., Ulezko Antonova, A., ... Waller, E. K. (2018). Indoles derived from intestinal microbiota act via type I interferon signaling to limit graft-versus-host disease. *Blood*, 132(23), 2506 LP – 2519. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-838193>

[4] Shono, Y., & Van Den Brink, M. R. M. (2018). Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nature Reviews Cancer*. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.10>

Kardiologie

YIA06

P2X7 dependent inflammasome activation is crucial for scar integrity after myocardial infarction

Sunaina von Garlen¹; Julian Merz¹; Natalie Hoppe¹; Bianca Dufner¹; Lucia Sol Mitre¹; Ibrahim Schäfer¹; Philipp Albrecht¹; Karlos Rofa¹; Sebastian König¹; Lorenz Karnbrock¹; Daniel Dimanski¹; Andreas Zirlirk²; Christoph Bode¹; Peter Stachon¹

¹Universitäts-Herzzentrum Freiburg - Bad Krozingen, Kardiologie und Angiologie I, Freiburg, Germany; ²Medizinische Universität Graz - Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie, Graz, Austria

Introduction: Cardiovascular diseases are among the most frequent causes of death worldwide. Acute myocardial ischemia leads to the death of cardiac cells accompanied by the release of so-called danger associated molecular patterns (DAMPs) such as nucleotides. High concentrations of ATP in the extracellular space lead to the opening of the ionotropic purinergic receptor P2X7. The subsequent trans-membranous ion flux results in the assembly of the NLRP-3 inflammasome activating the proteolytic Caspase-1, which cleaves pro-IL-1 β and ultimately evokes the release of active pro-inflammatory IL-1 β . This study aims to investigate the role of P2X7, the main regulator of NLRP3 inflammasome, in the remodeling process after prolonged ischemic myocardial injury.

Methods: 10-week-old P2X7-deficient mice and C57Bl6/J mice received a full ligation of the left anterior descending artery (LAD). The mice were further subjected to echocardiography on days 3 and 7 post-infarction. Myocardial scar formation was evaluated by histological staining and via flow cytometry. In addition, Caspase-1 activity was measured histologically using FLICA. Gene expression was assessed by TaqMan real-time PCR. Ergebnisse: Inkubation von HCT-

116wt und E.coli bewirkte eine zeit- und dosisabhängige Abnahme der Proteinlevel von p53 und p73. Auch die Stimulation mit LPS zeigte ähnliche reduzierende Effekte auf die p53-Familie. Im Gegensatz dazu wurden im Transwell-Experiment die Proteinlevel nicht beeinflusst und auch hitzeinaktivierte Bakterien zeigten keinen Effekt. Trotz reduziertem p53-Level resultierte eine Behandlung mit E.coli in hohen Zelltod-Raten. Hitzeinaktivierte Bakterien und LPS lösten keinen Zelltod aus. Der Zelltod konnte durch zVAD-FMK, Necrostatin-1, Ferrostatin-1, Trolox, NAC, Ciclosporin oder BAPTA-AM nicht blockiert werden. Der Eisenchelator 2,2'-Bipyridyl führte hingegen zu verminderten Zelltod-Raten (56% vs. 75%).

Results: Macrophages in the area of myocardial infarction of C57Bl6/J mice showed high P2X7 expression by co-staining with fluorescent antibodies against F4/80, CD68 and P2X7. In the myocardial infarction area of P2X7-deficient mice, monocyte infiltration into the infarct area was significantly reduced 3 days post-infarction. While the infarcted area of P2X7-competent mice showed a high Caspase-1 activity, we were unable to detect any signal for active Caspase-1 in P2X7-deficient mice. Intriguingly, P2X7-deficient animals showed a significantly lower survival rate in a Kaplan-Meier survival analysis compared to their littermates with LAD ligation (mortality after 21 days: P2X7+/+ 50%, P2X7-/- 100%, n=55 vs. 29, p < 0.05). Autopsy revealed an increased number of ventricular ruptures in P2X7-/- mice as cause of death. Accordingly, histological analysis unveiled a distended and thickened infarcted area containing abundant coagulation necrosis areas in P2X7-deficient animals, which could be verified in echocardiography. Mechanistically, an upregulation of the MMP9 gene transcript in the infarct area of P2X7-deficient animals was detectable 7 days post-infarction.

Discussion: Inflammatory processes play a crucial role during scar formation. A knockout of the NLRP3-inflammasome activating P2X7 receptor compromises the outcome after myocardial infarction by reducing monocyte infiltration and dysregulating the scarring process. The disturbance of the finely tuned IL-1 β /TGF β sequence with an early block of the IL-1 β signal possibly influencing the TGF β activation could explain the lack of degradation and removal of necrotic deposits and the resulting impairment of scarring. In conclusion, these results underscore the importance of the NLRP3-inflammasome activation for the formation and integrity of post-infarctional myocardial scars.

Nephrologie

YIA07

HDL-Subklassen als Prognosemarker neu aufgetretener kardiovaskulärer Ereignisse bei chronischer Nierenerkrankung

Insa Emrich¹; Markus Trieb²; Hubert Scharnagl³; Gudrun Pregartner⁴; Michael Holzer²; Kyrill Rogacev⁵; Michael Böhm⁶; Gunnar H. Heine⁷; Gunther Marsche²

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Nephrologie, Homburg, Germany; ²Medizinische Universität Graz, Pharmakologie, Graz, Austria; ³Medizinische Universität Graz, Klinische Chemie, Graz, Austria; ⁴Medizinische Universität Graz, Biostatistik, Graz, Austria; ⁵Sana Hanse-Klinikum Wismar, Kardiologie, Wismar, Austria; ⁶Universitätsklinikum des Saarlandes, Kardiologie, Homburg, Germany; ⁷Agaplesion Markus Krankenhaus, Nephrologie, Frankfurt, Germany

Chronisch Nierenkranke weisen ein hohes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko auf. Anders als in der Allgemeinbevölkerung ist ein hohes Plasma HDL-Cholesterin nicht mit einer verbesserten kardiovaskulären Prognose assoziiert. Eine Routinebestimmung

von HDL-Cholesterin erfasst jedoch nur die Summe verschiedener, prognostisch möglicherweise heterogener HDL-Subklassen.

In der vorliegenden Analyse untersuchten wir in 543 chronisch nierenkranken Patienten, die seit 2008 in die CARE FOR HOME Studie (KDIGO GFR Stadium G2 – G4; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate „eGFR“ 15 - 89 ml/min/1.73 m²) eingeschlossen wurden, ob HDL-Subklassen mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind. Als primärer Endpunkt war dabei das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, definiert als eine koronararterielle Intervention (PTCA/Stent/Bypassoperation), ein stattgehabter Myokardinfarkt, eine peripher-arterielle Revaskularisation (PTA/Stent/Bypassoperation), eine zerebrovaskuläre Revaskularisation (Carotis-Thrombendarteriektomie/-Stent), ein ischämischer Apoplex oder eine nichttraumatische Amputation proximal des Fußgrundgelenkes sowie kardiovaskulärer Tod, festgelegt.

In der vorliegenden Analyse betrug das mittlere Alter 65 ± 12 Jahre, 41 % der Teilnehmer waren weiblich, der mittlere Blutdruck lag bei 152 ± 24 mmHg und die mittlere eGFR bei 46 ± 16 ml/min/1.73 m². Die mittlere Werte für Triglyzeride, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, HDL₂-Cholesterin, HDL₃-Cholesterin, apoA-I, pre-β₁-HDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin Efflux Kapazität (CEC) waren 164 ± 116 mg/dL, 192 ± 43 mg/dL, 114 ± 37 mg/dL, 52 ± 17 mg/dL, 29 ± 14 mg/dL, 22 ± 4 mg/dL, 165 ± 32 mg/dL, 56 ± 24 ng/mL und 12,3 ± 2,4 %.

Die eGFR war negativ mit pre-β₁-HDL ($r = -0.18$; $p < 0.001$) und CEC ($r = -0.15$; $p = 0.001$), sowie positiv mit HDL₃-C ($r = 0.09$; $p = 0.046$) assoziiert. Keine signifikante Korrelation zeigte sich zwischen der eGFR und HDL-C, HDL₂-C sowie apoA-I.

Während des Nachbeobachtungszeitraumes von 4,5 ± 2,4 Jahren, erreichten 125 Teilnehmer den primären Endpunkt. In univariaten Analysen war HDL-Cholesterin, HDL₂-Cholesterin, HDL₃-Cholesterin und apoA-I mit dem primären Endpunkt assoziiert, wohingegen pre-β₁-HDL und CEC nicht signifikant mit dem Endpunkt assoziiert waren. In multivariaten Cox Regressionsanalysen, korrigiert nach Alter, Geschlecht, systolischer und diastolischer Blutdruck, eGFR, log CRP und log Albuminurie, blieb nur HDL₃-Cholesterin und überraschenderweise auch pre-β₁-HDL-Cholesterin signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert.

Zusammenfassend, bestätigen wir in Einklang mit früheren Analysen, dass HDL-Cholesterin bei CKD Patienten kein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist. Da allerdings pre-β₁-HDL und HDL₃-Cholesterin kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagen, sollten zukünftige epidemiologische Studien und gegebenenfalls nachfolgende Interventionsstudien Subklassen von HDL-Cholesterin berücksichtigen.

Pneumologie

YIA08

The physiological function of the purinergic receptor P2Y₂ in pulmonary arterial endothelial cells and its role in pulmonary hypertension

Julia Stockburger¹; Mazen Shihan²; Ralph Schermuly²

¹Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS; Standort Giessen), Pulmonale Pharmakotherapie, Giessen, Germany; ²Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), JLU Giessen, Cardio-Pulmonary Institute, Giessen, Germany

Objective: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a result of pathological processes that involve the G protein-coupled receptors (GPCRs). Crucial mediators of vasodilation, e.g. nitric oxide (NO) or prostacyclin are released from endothelial cells to control the vascular tone. Hence, endothelial dysfunction is defined as a decreased secretion of vasodilators that contributes with other factors to the onset of vasoconstriction. Recent studies have demonstrated the participation of the purinergic receptor P2Y₂, a GPCR in NO secretion. The aim of our investigations is to examine the function of P2Y₂ in human pulmonary arterial endothelial cells (HPAECs) as well as a possible involvement in the molecular pathogenesis of PAH.

Results: The treatment of HPAECs with MRS2768 (a selective agonist of P2Y₂) was associated with increased concentrations of the inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃), indicating a signaling event via Gq/11. Furthermore, the treatment with MRS2768 led to activation of p-Akt and p-eNOS in time- and concentration-dependent manners and increased the secretion of NO by HPAECs. HPAECs cultured under hypoxic conditions (1% O₂) showed altered regulation of P2Y₂ on mRNA levels compared to the normoxic controls (21% O₂). Immunohistochemistry-staining showed an increased expression of P2Y₂ in pulmonary arteries from PAH-lung specimens.

Conclusion: In this study, we demonstrate the capability of the P2Y₂ agonist MRS2768 to increase the endothelial NO secretion in vitro. These findings indicate a vasodilatory role of P2Y₂ in pulmonary arteries and identify P2Y₂ as a potential target in pharmacological treatment of PAH. The significance of P2Y₂ in PAH lungs and hemodynamic relevance must further be examined in HPAEC from PAH patients as well as in vivo experiments.

Rheumatologie

YIA09

Malheur-Projekt bietet erste Einblicke in die Zusammenhänge und Wechselwirkungen entzündlich-rheumatischer und maligner Erkrankungen

Leonore Diekmann¹; Jan Leipe²; Hanns-Martin Lorenz¹; Karolina Benesova¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Heidelberg, Germany; ²Universitätsklinikum Mannheim, V. Medizinische Klinik, Sektion Rheumatologie, Mannheim, Germany

Einleitung: Sowohl entzündlich-rheumatische als auch maligne Erkrankungen kommen in der Allgemeinbevölkerung mit signifikanter Häufigkeit vor. Die Wahrscheinlichkeit für deren Koinzidenz ist aufgrund der demographischen Entwicklung und Fortschritten in der Onkologie zunehmend. Die Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen den beiden Krankheitsentitäten auf klinischer

und molekulargenetischer Ebene sind aber bislang nur in Ansätzen erforscht: Einerseits fehlen verlässliche Daten zum Malignomrisiko bei bestimmten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bzw. medikamentösen Therapien, andererseits sind rheumatische und paraneoplastische Symptomkomplexe bei malignen Erkrankungen bzw. infolge von Malignomtherapie nur rudimentär verstanden. Zugleich mangelt es bislang an einer soliden Wissensbasis zum klinischen Management und standardisierten Handlungsempfehlungen im Falle einer Koinzidenz der beiden Krankheitsentitäten.

Methodik: Das MalheuR-Projekt als Registerstudie wurde 2018 von der Sektion Rheumatologie des Universitätsklinikums Heidelberg initiiert, um diese Lücke zu schließen. Die Koinzidenz von Malignomen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird dabei aus drei verschiedenen Dimensionen beleuchtet: 1) Rheumatologische Patienten mit Malignom (RheuMal-Register), 2) Therapie-induzierte Rheumatische Symptome bei Malignompatienten (TRheuMa-Register) und 3) Paraneoplastische Rheumatische Symptome bei Malignompatienten (ParaRheuMa-Register).

Ergebnisse: Erste Daten aus dem RheuMal-Register (n=355) ergaben ein durchschnittlich früheres Erkrankungsalter für geschlechtsspezifische Malignome und Malignes Melanom bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Vergleich zu Daten des Deutschen Krebsregisters des Robert-Koch-Instituts: MammaCA (n=29) 6 Jahre früher, ProstataCA (n=14) 4 Jahre früher und Malignes Melanom (n=7) bei Frauen 3,5 Jahre früher als in der Referenzpopulation. Zwischen Erstdiagnose der entzündlich-rheumatologischen Erkrankung und der anschließenden Malignomerkrankung vergingen durchschnittlich

10 Jahre (n=50), die Malignomdiagnose führte meist zu einer Pausierung oder Umstellung der DMARDs-Therapie.

Schlussfolgerung: Basierend auf demographischen Daten, Charakteristika, therapeutischem Management und Outcome der beiden Krankheitsentitäten sowie Latenzzeiterfassung und Korrelationen spezifischer Diagnosen und Therapien kann das MalheuR-Projekt bereits erste Einblicke in die Zusammenhänge und Wechselwirkungen entzündlich-rheumatischer und maligner Erkrankungen bieten. Zudem gibt das MalheuR-Projekt erste Hinweise auf Unterschiede der Malignomverläufe bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Vergleich zu einer sonst gesunden Referenzpopulation.

Sonstige

YIA10

PJ- Einführungskurs „PJ-Start“

Stefanie Hirsch¹; Christian Schultze-Florey²; Urs Mücke³; Vanessa Rigterink⁴; Claas Baier⁵; Nora Drick⁶; Philip Bintaro⁷; Sabine Schneidewind⁸; Vega Gödecke⁷

¹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Germany; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hannover, Germany; ³Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Hannover, Germany; ⁴Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover, Germany; ⁵Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Germany; ⁶Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Pneumologie, Hannover, Germany; ⁷Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Nephrologie, Hannover, Germany; ⁸Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Gastroenterologie, Hannover, Germany

PJ Einführungskurs „PJ Start“: Wir etablierten ein innovatives, interdisziplinäres Lehrprojekt mit dem Ziel, den Studenten im Praktischen Jahr den Einstieg in das Tertiäre Innere Medizin mittels praxisbezogener und digital vermittelter Lehrinhalte zu erleichtern. Die im Anschluss elektronisch durchgeführte Evaluation zeigte einen überragenden Erfolg des Projektes im Sinne einer subjektiv als deutlich besser empfundenen Einsatzfähigkeit zu Beginn des Praktischen Jahr (PJ).

Hintergrund: Das PJ stellt das Bindeglied zwischen Studium und Beginn des Arbeitslebens dar.

Das Auftreten und die Leistung der PJ-Studierenden wird jedoch vom Fachpersonal (Pflegekräfte, Assistenzärzte, Oberärzte, Chefärzte) als sehr heterogen empfunden.

Hierfür wurden insbesondere den klinischen Alltag betreffende mangelnde Kenntnisse und Fertigkeiten verantwortlich gemacht.

Initiiert durch eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe wurde ein Curriculum für einen eintägigen PJ Einführungskurs „PJ Start“ erstellt, welcher am ersten Tag eines jeden PJ-Tertiärs für MHH PJ-Studierende der Fächer Innere Medizin, Anästhesie, Pädiatrie, Hygiene verpflichtend stattfindet.

Bereits fünf Mal fand bisher für insgesamt 67 MHH-PJ-Studierende (Innere Medizin, Pädiatrie und Anästhesie) der Tag „PJ-Start“ statt. An diesem Tag durchliefen die Studierenden verschiedene Stationen aus den Kernbereichen Stationsablauf, Kommunikation, Praktische Fertigkeiten, Notfall und Hygiene.

Nach der Veranstaltung erhielten die PJ-Studierenden ein Kitteltaschen-Skript.

Hiermit können die Teilnehmer die vermittelten Inhalte bei Bedarf nachschlagen sowie eigene Ergänzungen und Notizen vornehmen.

Das Ziel des Einführungstags ist ein erleichterter und souveräner Start in das PJ.

PJ-Studierende sollen so ab Tag 2 ihres PJ-Tertiärs als vollwertiges Teammitglied einsatzbereit sein und das Potential des praktischen Jahres bestmöglich ausschöpfen.

Von März bis November 2019 wurde „PJ Start“ bisher 5-mal durchgeführt mit einer Gesamtteilnehmerzahl von 67 PJ-Studierenden und

durchschnittlicher Bewertung von 13,7/15 Punkten. In einer nachgehenden Online-Befragung (n=42) gaben 97,4% der Teilnehmer an, dass sie sich mit Hilfe von „PJ Start“ kompetenter auf ihre Rolle als PJ-Studierende vorbereitet fühlten und dass sich die Kursinhalte als nützlich erwiesen haben.

Das Kurskonzept ist auf Langfristigkeit ausgelegt. Zur Sicherung der Nachhaltigkeit wurde für jede Unterrichtseinheit ein Dozentenskript erstellt und engagierte Nachfolgedozierende rekrutiert. Daraus erwächst ein Dozentenpool für jede Kurseinheit, welche die verlässliche Abhaltung des 8-mal im Jahr stattfindenden Kurses sicherstellt.

Zusammenfassung der Eckdaten von „PJ-Start“:

- Was: Interdisziplinärer Einführungstag in das PJ, Kitteltaschen-Skript
- Wer: MHH PJ-Studierende der Fächer Innere Medizin, Anästhesie, Pädiatrie, Hygiene (ca. 15-25 pro Tertial); engagierte Dozenten der genannten Fächer
- Wann: 1. Tag des PJ-Tertials (alle acht Wochen), 7:45-17:45Uhr
- Wo: MHH Skills Lab
- Warum: PJ-Studierende sollen ab Tag 2 ihres PJ-Tertials als vollwertiges Teammitglied einsatzbereit sein mit dem Ziel, das Potential des praktischen Jahres bestmöglich auszuschöpfen.

Angiologie

**PS001
Pulsatilitätsindex mit Prädiktionspotenzial hinsichtlich des klinischen Erfolgs nach Interventionen bei pAVK**

Efim Sinicin¹; Semjon Smorodin¹; Zuhir Halloul¹; Frank Meyer²; Siegfried Kropf³; Maciej Pech⁴; Jörg Herold⁵; Andrej Udelnow⁶

¹Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- & Transplantationschirurgie, Arbeitsbereich Gefäßchirurgie, Magdeburg, Germany; ²Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- & Gefäßchirurgie, Magdeburg, Germany; ³Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, Magdeburg, Germany; ⁴Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg, Germany; ⁵Klinikum Darmstadt GmbH, Klinik für Gefäßmedizin, Darmstadt, Germany; ⁶Städtisches Klinikum Dessau, Klinik für Gefäßchirurgie und endovaskuläre Chirurgie/Phlebologie, Dessau, Germany

Hintergrund: Der "Ankle-Brachial-Index" (ABI) stellt keine hohe Vorhersagegenauigkeit hinsichtlich eines "Ereignis-freien Intervalls" bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) bereit.

Ziel und Methode: Die vorliegende retrospektive Studie zielt auf die Abklärung der Vorhersagegenauigkeit anderer hämodynamischer Parameter (Pulsatilitätsindex [PI], Resistenzindex [RI]) für eine Ereignis-freies Intervall (hinsichtlich notwendiger Reintervention, Majoramputation, PI-, RI- und ABI-Messungen wurden an konsekutiven pAVK-Patienten über einen definierten Untersuchungszeitraum vor und nach Behandlungsmaßnahmen vorgenommen und vergleichend gegenübergestellt.

Ergebnisse: In der Zeit von Januar 2012 - Dezember 2014 war in der Studienpopulation von n=97 pAVK-Patienten das Intervall ohne erforderliche vaskuläre Reintervention bzw. Majoramputation signifikant länger bei jenen Fällen mit einem A.-tibialis-posterior PI < 1,2 vor und einem PI > 1,2 nach der Behandlung im Vergleich zu Patienten ohne behandlungsassoziierte PI-Änderungen (Logrank-Test: p = ,001). Die "Area(s) under the curve of the receiver-operating-curves" (AUC of ROC curves) waren signifikant höher für den PI im Vergleich zu ABI und RI.

Schlussfolgerung: Der PI hat eine höhere Vorhersagegenauigkeit hinsichtlich eines Ereignis-freien Intervalls als der ABI und sollte weiterführend für eine objektivierende Beurteilung von Behandlungserfolg, klinischer Verlaufsbeurteilung als auch dem Potenzial für einen anhaltenden Therapieeffekt analysiert werden.

**PS002
3D-Microsoft-Kinect-Sensor® zur Volumenbestimmung des Unterschenkels bei Patienten mit Lymphödem**

Udo Barth¹; Marcel Eisenmann²; Kerstin Witte²; Frank Meyer³

¹Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Arbeitsbereich Gefäßchirurgie, Kl. für Allg.-, Visz.-, Gefäß- und Transpl.Chir., Magdeburg, Germany; ²Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Fakultät für Humanwissenschaften, Fakultät für Humanwissenschaften, Magdeburg, Germany; ³Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany

Einleitung: Da das Lymphödem ein relevantes Problem in der gefäßchirurgischen Praxis darstellt, ist auch die Kontrolle des Therapieerfolges für Patient und Behandler gleichermaßen erforderlich. Die Untersuchung der Extremitäten mit dem Maßband ist sehr zeitaufwendig, nur limitiert standardisierbar und damit stark untersucherabhängig.

Ziel: Überprüfung der Anwendbarkeit des 3D-Microsoft-Kinect-Sensor® in Anlehnung an die Untersuchungen von Kiyomitsu et al. (2017) als untersucherunabhängige Volumenmessung einer Extremität mit Lymphödem im klinischen Alltag zur praktischen und wissenschaftlichen Vergleichbarkeit.

Methode: Untersucht wurden im klinischen Alltag sechs konsekutive Patienten mit ausgeprägtem Lymphödem. Die Volumenbestimmung erfolgte an jeweils einem Bein mit dem Maßband durch Umfangsmessung nach Kuhnke (1976) und dem 3D-Microsoft-Kinect-Sensor® bei jeweils fünf Messungen.

Ergebnisse: Die Standardabweichung für die Kinect® betrug 1,01-2,84 % (Mittelwert: 1,64 %), für die Maßbandmessung 0,58-4,84 % (Mittelwert: 2,16 %). Die Kinect®-Messung lag im Schnitt 128,5 ml über dem Wert der Maßbandmethode. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,983 besteht ein linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Im „Bland-Altman Diagramm“ konnte eine Übereinstimmung beider Messmethoden nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die Anwendbarkeit des Microsoft Kinect-Sensor® zur untersucherunabhängigen Volumenbestimmung bei Lymphödempatienten ließ sich in der klinischen Praxis bestätigen. Sie ist daher als günstige Alternative zu teuren Laser-Scannern zu betrachten. Ob diese Methode auch zuverlässig (geringe) Volumenänderungen an Extremitäten mit Lymphödem erfasst, muss noch in weiteren Untersuchungen (höhere Fallzahl; Design: Prospektive Beobachtungsstudie) nachgewiesen werden.

Diabetologie

PS003

Menschen mit Diabetes im Krankenhaus: Analyse der stationären Behandlungsfälle mit und ohne Diabetes mellitus (Haupt-/Nebendiagnose) anhand der Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik für die Jahre 2015 bis 2017

Marie Auzanneau¹; Andreas Fritsche²; Andrea Icks³; Reinhold Kilian⁴; Wolfram Karges⁵; Stefanie Lanzinger¹; Reinhard W. Holl¹

¹Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany; ²Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Innere Medizin IV, Tübingen, Germany; ³Medizinische Fakultät Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie. Centre for Health and Society, Düsseldorf, Germany; ⁴Universität Ulm, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie II, Ulm, Germany; ⁵Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen, Sektion Endokrinologie und Diabetologie - Medizinische Klinik III, Aachen, Germany

Hintergrund: Die Indikation zur stationären Behandlung bei Diabetes mellitus hat sich in den letzten Jahren geändert: das aktuelle DRG-System ist auf „Prozeduren“ fokussiert, so dass Diabetes selten als Hauptdiagnose kodiert wird. Oft wird Diabetes bei Hospitalisierung als Begleiterkrankung (Nebendiagnose) kodiert. Diabetes ist daher in Klinik-Statistiken wenig präsent. Ziel war deshalb, die Nebendiagnose Diabetes in der bundesweiten, verpflichtenden DRG-Statistik (umfasst GKV und PKV) auszuwerten.

Methodik: Beim Forschungsdatenzentrum des statistischen Bundesamtes (Destatis, Wiesbaden) wurde ein Antrag gestellt um die DRG-Datenbank per kontrollierter Datenfernverarbeitung nach Bezahlung des Entgelts auswerten zu dürfen. Aktuell sind Daten bis 2017 verfügbar, Restriktionen bezüglich der Fallzahl in Untergruppen und Geheimhaltungsregeln müssen beachtet werden. Die Auswertung der ICD-10-kodierten Diagnosen wurde auf Patienten ≥ 20 Jahre für die Jahre 2015 bis 2017 beschränkt. Circa 2.885 Fälle mit Doppeldiagnosen (Typ-1 und Typ-2-DM als Nebendiagnosen) wurden ausgeschlossen ($n = 926$ in 2017; $n = 979$ in 2016; $n = 980-981$ in 2015).

Ergebnisse: Unter 16.656.350 stationären Fällen (2017) hatten 26.298 eine Hauptdiagnose Typ-1-DM und 157.793 eine Hauptdiagnose Typ-2-DM. Eine Nebendiagnose Typ-2-DM wurde bei 2.684.884 Fällen (Nebendiagnose Typ-1-DM: 50.287) dokumentiert. Eine Haupt- oder Nebendiagnose Diabetes Typ-1 lag damit bei 0,46% aller stationären Fälle vor, für den Typ-2-DM lag der Anteil bei 17,07%. Bei den selteneren Diabetesformen war ein pankreopriver Diabetes am häufigsten dokumentiert (0,36% der Fälle). Gestationsdiabetes lag bei 0,23% der stationären Fälle vor. Prädiabetes wurde bei 0,18 % der Fälle, überwiegend als Nebendiagnose, dokumentiert. In den drei Jahren zeigte sich die höchste Fallzahl in der Altersgruppe 70 - < 80 Jahre mit Typ-2-DM (962.859 Fälle in 2017). Der Anteil aller Behandlungsfälle mit Diabetes (Haupt- oder Nebendiagnose) blieb mit 18% konstant zwischen 2015 und 2017. Interessanterweise nahm die absolute Fallzahl in der Altersgruppe 70- < 80 Jahre ab, in der Altersgruppe ab 80 Jahre dagegen zu. Ein Typ-2-DM (Haupt- oder Nebendiagnose) wurde in den drei Jahren häufiger bei den Männern dokumentiert (1.537.346 Fälle männlich vs. 1.306.354 Fälle weiblich in 2017). Die Fallzahl von stationären Behandlungen mit Typ-2-DM nahm bei den Männern zwischen 2015 und 2017 zu, und blieb bei den Frauen relativ konstant.

Zusammenfassung: Die DRG-Statistik ermöglicht ein umfassendes Bild der stationären Versorgung von Menschen mit Diabetes unabhängig vom Versichertenstatus, da alle Kliniken in Deutschland gesetzlich verpflichtet sind, diese Daten zur Verfügung zu stellen (Ausnahme Psychiatrische und psychosomatische Kliniken). Die Rate des Diabetes bei Krankenhausaufnahmen liegt mit 18% deutlich über der

Diabetesprävalenz in der Allgemeinbevölkerung, durch häufigere stationäre Aufnahmen im Alter oder durch erhöhten stationären Behandlungsbedarf bei Menschen mit Diabetes bedingt. Menschen mit Diabetes im Krankenhaus, unabhängig davon, ob Diabetes als Haupt- oder Nebendiagnose kodiert wird, benötigen adäquate diabetologische Betreuung.

PS004

Sektorübergreifende Versorgung: Hausarzt – Zahnarzt Diabetes - Parodontitis

Friedrich Müller¹; Christian Sommerbrodt²; Janine Müller¹; Marcus Horn³; Maximilian Schmidt-Breitung⁴; Philipp Merkt⁵; Viktor Fortin⁶

¹Zahnarztpraxis Dres. Müller, Wiesbaden, Germany; ²Hausärztliche Gemeinschaftspraxis Dres. Sommerbrodt & Kollegen, Wiesbaden, Germany; ³Privat, Wiesbaden, Germany; ⁴Zahnarztpraxis, Dr. Schmidt-Breitung, Falkensee, Germany; ⁵Fresenius Hochschule, Idstein, Germany; ⁶St. Elisabeth Universität, Public Health, Bratislava, Slovakia

Die sektorübergreifende Patientenversorgung der zwei Volkskrankheiten Diabetes mellitus und Parodontitis durch die enge Zusammenarbeit von Haus- und Zahnarzt gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Parodontitis: Jeder zweite jüngere Erwachsene (35-44 Jahre) leidet an einer parodontalen Erkrankung (52%). Von diesen weisen 43,4% eine moderate und jeder Zehnte eine bereits schwere Parodontitis auf. In der Gruppe der Senioren haben 65% eine entzündliche parodontale Erkrankung, jeder Fünfte von ihnen im hohen Schweregrad. Bei den älteren Senioren (75-100 Jahre) ist dieser Trend noch deutlich verstärkt. Neun von zehn Patienten dieser Altersgruppe sind moderat bzw. schwer parodontal erkrankt. Bedingt durch die Methode der Datenerfassung ist jedoch davon auszugehen, dass die Parodontitis in der Bevölkerung noch weiter verbreitet ist als bisher angenommen.

Diabetes mellitus Typ 2: Laut dem NATIONALEN DIABETES-SURVEILLANCE 2019 des RKI haben 7,2 % der 18- bis 79-jährigen Bevölkerung einen bekannten Diabetes; weitere 2,0 % sind von einem bislang unerkannten Diabetes betroffen. Gemäß der Versorgungsdaten aller gesetzlich Krankenversicherten erkranken jährlich mehr als 500.000 Erwachsene neu an Diabetes. 95% der Diabetiker sind an Typ II erkrankt.

Die Abschätzung der Dunkelziffer erfordert die Untersuchung glykämischer Maße (Blutglukose, HbA1c), welche im Rahmen von Routinedatenauswertungen oft nicht vorliegen oder nicht standardisiert gemessen werden. In der Vergangenheit wurde von einem Anteil von fast 50 Prozent des unbekanntem Diabetes an der Gesamtprävalenz ausgegangen. In den bevölkerungsbezogenen Studien „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ (KORA) (2006 – 2008) im Süden und der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP)TRENDS-Studie im Nordosten Deutschlands (2008 – 2012), bei denen der unentdeckte Diabetes mittels oraler Glukosetoleranztests identifiziert wurde, machte die Dunkelziffer insgesamt noch 37 Prozent der Gesamtprävalenz aus. Im aktuellen bundesweiten Gesundheitssurvey des RKI (DEGS1-Studie) wurde die Prävalenz des unbekanntem Diabetes über den HbA1(c)-Wert in einer Teilstichprobe ermittelt und auf etwa 2,0 Prozent (Männer 2,9 Prozent, Frauen 1,2 Prozent) geschätzt. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass Bemühungen für eine effiziente Prävention des Diabetes mellitus in Deutschland weiter vorangetrieben werden müssen.

Parodontitis und Diabetes: Ein Co-Faktor des Diabetes ist die Parodontitis. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem Grad der Hyperglykämie und der Schwere der Parodontitis. Der zu Grunde liegende Patho-Mechanismus ist derzeit noch nicht gänzlich bekannt. Die Evidenz für eine wechselseitige negative Beeinflussung von Dia-

betes und Parodontitis konnte in der Literatur bereits vielfach gezeigt werden. Parodontale Entzündungen beeinflussen die glykämische Einstellung negativ, während der Diabetes das Risiko für die Parodontalerkrankung erhöht. Durch die systematische Behandlung der Parodontitis wird eine durchschnittliche Reduzierung des HbA_{1c} um 0,4% erreicht.

Durch die neue Klassifikation der Parodontitis werden vermehrt Anfragen von Zahnärzten auftreten, den HbA_{1c} Wert durch den Hausarzt bestimmen zu lassen. Dies erfolgt, um das Staging und Grading der Parodontitis im individuellen Fall vornehmen zu können. Die budget-relevanten Mehrkosten für den Hausarzt werden diskutiert.

Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M.G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P.M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., 2018. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* 89, S313–S318.

Caton, J.G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I.L., Jepsen, S., Kornman, K.S., Mealey, B.L., Papapanou, P.N., Sanz, M., Tonetti, M.S., 2018. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology* 89, S1–S8.

Chapple, I.L., Mealey, B.L., Van Dyke, T.E., Bartold, P.M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M.L., Genco, R.J., Glogauer, M., Goldstein, M., 2018. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* 89, S74–S84.

Esders, W.-G., 2003. Professionelle Zahnreinigung-Qualitätssicherung in der täglichen Praxis. *ZWR-Das Deutsche Zahnärzteblatt* 112, 169–171.

Friedrich Müller, Müller, J., Schmidt-Breitung, M., 2019. Entstehung und Nachweis von Nanopartikeln durch Abrieb von Titanimplantaten. *DZZ, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 74(1), 36–43. <https://doi.org/10.3238/dzz.2018.5072>

Jepsen, S., Caton, J.G., Albandar, J.M., Bissada, N.F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., 2018. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology* 45, S219–S229.

Lalla, E., Papapanou, P.N., 2011. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews Endocrinology* 7, 738.

Nascimento, G.G., Leite, F.R., Vestergaard, P., Scheutz, F., Lopez, R., 2018. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta diabetologica* 55, 653–667.

Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J.D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N.H., Cavan, D., Shaw, J.E., Makaroff, L.E., 2017. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice* 128, 40–50.

Papapanou, P.N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D.H., Flemmig, T.F., Garcia, R., Giannobile, W.V., Graziani, F., 2018. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Work-

shop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* 89, S173–S182.

Preshaw, P.M., Alba, A.L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., Taylor, R., 2012. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 55, 21–31.

Ziel, D., n.d. Die professionelle Zahnreinigung—Das Herzstück der Prophylaxesitzung.

Jahrbuch 2018 Statistische Basisdaten zur vertragszahnärztlichen Versorgung Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung

Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung

Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019 ISSN 1614-824X

PS005 Klinischer Verlauf der Cerebrotendinösen xanthomatose bei 3 Patienten

Friederike Schumann; Elisabeth Steinhagen-Thiessen; Ursula Kassner

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Lipidambulanz - Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany

Einleitung: Cerebrotendinöse xanthomatose (CTX) ist eine seltene rezessive Erkrankung, die durch Mutation des CYP27A1-Gens verursacht wird. Folge dessen ist eine reduzierte Bildung von Gallensäure und Akkumulation von Cholestanol v.a. tendinös und cerebral. Klassische klinische Zeichen sind Achillessehnen- Xanthome, chronische Diarrhoe, juveniler Katarakt und neurologische Dysfunktionen. Das Vorhandensein mindestens 2 dieser 4 Symptome, erhöhte Cholestanolspiegel und Gallenalkohole in Serum und Urin sowie der genetische Nachweis der Mutation im CYP27A1-Gen bestätigen die Diagnose. Chenodesoxycholsäure (CDCA) 250 mg per os dreimal täglich ist der Goldstandard der Therapie. Meist erfolgt die Diagnose erst in einem fortgeschrittenen Stadium, welches häufig irreversibel ist. Ziel dieser Übersicht ist die Variabilität des Phänotyps dieser Erkrankung zu vermitteln.

Methoden: Aktuell behandeln wir 3 Patientinnen mit CTX. Die Diagnose erfolgte mit 35, 24 und 30 Jahren mit einem Follow-up von 20, 28 und 3 Jahren.

Ergebnisse: Die Patientin deren Behandlung mit 24 Jahren initiiert wurde, zeigt bis heute keinen Progress, während unsere Patientin welche seit dem 35 Lebensjahr therapiert wird, eine langsame Progredienz in Bezug auf ihre Gangstörung aufweist.

Unsere jüngste Patientin leidet zusätzlich an einem Diabetes mellitus Typ 1. Aufgrund wiederholter Hyperglykämien unter CDCA 750/d wurde ihre Dosis aufgrund des Verdachts auf eine atypische Nebenwirkung reduziert. Aktuell leidet sie unter zunehmender Dysphagie. Eine Aufsättigung der CDCA-Dosis ist nun stationär geplant.

Schlussfolgerungen: Die 3 Fälle geben einen kurzen Überblick über die Erkrankung und deren Variabilität und sollen ein Bewusstsein für dieses Krankheitsbild schaffen und somit bei der Früherkennung helfen, da die rechtzeitige Erkennung und Behandlung die Prognose verbessert.

Salen, G. and Steiner, R.D. (2017), Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Inher Metab Dis*, 40: 771-781. doi:10.1007/s10545-017-0093-8

PS006

Fehlerhafte Laborwerte für Schilddrüsenmarker als Folge einer Einnahme von Biotin – Analyse der 2015-2019 vom BfArM veröffentlichten Kundeninformationen

Rüdiger Siekmeier; Jürgen Hannig

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Drug Regulatory Affairs, Bonn, Germany

Einleitung: Vermarktung und Marktüberwachung von Medizinprodukten und In-vitro Diagnostika (IVD) werden in Europa durch europäische Direktiven (z. B. The European Directive 93/42/EEC, Directive 98/79/EC) geregelt. Bei Vorkommnissen und korrektiven Maßnahmen (Field Safety Corrective Action, FSCA) müssen die Hersteller diese den zuständigen nationalen Behörden (Competent Authority (CA); in Deutschland: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für Medizinprodukte und die meisten IVD) melden und die Kunden über Kundeninformationen (Field Safety Notice, FSN) informieren, die auch den Behörden zur Verfügung gestellt werden. Labormarker sind wichtig bei Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankungen. Im November 2017 publizierte die FDA eine Warnung zur Beeinflussung von Labortests (einschließlich des Berichtes eines Todesfalles in Verbindung mit einem Troponintest) durch Biotin (<https://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm586505.htm>), das in Form von Medikamenten/Supplementen z. T. hoch dosiert eingenommen wird und im Frühjahr 2019 erfolgte seitens des BfArM die Veröffentlichung eines Rote Hand-Briefes über mögliche Interferenzen einer Biotineinnahme mit Labortests. Ziel der Studie war die Untersuchung der auf der Homepage des BfArM veröffentlichten FSN/FSCA zu IVD auf das Vorliegen einer Biotininterferenz fokussierend auf IVD zur Schilddrüsendiagnostik entsprechend der in der MEDDEV-Leitlinie für FSN niedergelegten Kriterien.

Material und Methoden: Für die in die Studie eingeschlossenen Produkte erfolgte eine Analyse der vom BfArM ab Anfang 2015 bis Ende August 2019 auf der Homepage (<http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/riskinfo/kundeninfo/functions/kundeninfo-node.html>) veröffentlichten FSCA und FSN.

Ergebnisse: 2015-2019 wurden 1063 FSCA veröffentlicht, davon 65 zu Interferenzen von Labortests mit Arzneimitteln/Metaboliten und Nahrungssupplementen, davon 12 zu Biotin (2016: 1, 2017: 4, 2018: 5, 2019: 2). Von der Biotininterferenz betroffen waren 50 Parameter (Mehrfachnennung in zahlreichen FSN), wobei alle FSCA in geringer Konzentration vorliegende Analyte betrafen (z. B. Schilddrüsenmarker, kardiale Marker, Tumormarker, Medikamente) und je nach Testprinzip durch Interferenz falsch-hohe (kompetitiver Assay) bzw. falsch-niedrige (Sandwich-Assay) Ergebnisse berichtet wurden. Insgesamt waren 17 Schilddrüsentests betroffen (T₄: 2, fT₄: 4, T₃: 3, fT₃: 1, TSH: 4, Thyreoglobulin (TG) bzw. Thyreoglobulin-Antikörper (TG-AK): 3), die – soweit aufgeführt – zu falsch-hohen (T₄, fT₄, T₃, fT₃) oder falsch-niedrigen Ergebnissen führten (TG, TG-AK). Von 12 FSN beschrieben 12 den Einfluß der Interferenz (Ergebnisanstieg/-abfall) und 12 die Ursache, machten 7 eine Aussage zu möglichen Konsequenzen für Patienten, machten 11 eine Aussage zur Notwendigkeit der Diskussion erhaltener Ergebnisse (Retesting: 0, keine Retesting: 9), gaben 0 die Empfehlung den Test zu stoppen/wechseln, gaben 12 Biotindosen/-konzentrationen ohne Interferenz an bzw. avisierten 9 eine IFU Änderung.

Diskussion: Die meisten FSCA zur Biotininterferenz bei IVD erfolgten 2017-2018, obwohl das zugrundeliegende Testprinzip seit vielen Jah-

ren angewandt wird und eine Interferenz ebenfalls länger bekannt ist. Möglicherweise führten Änderungen der Einnahme (häufigere Einnahme von Nahrungssupplementen in der Bevölkerung und hohe Dosierung, z. B. 1000-fache Tagesdosis bei Patienten mit Multipler Sklerose) von Biotin zum vermehrten Auftreten der Interferenz. Nur ein kleinerer Anteil der FSCA betraf Marker zum Nachweis einer Schilddrüsenkrankung (meist TSH, fT₄). Auch wenn sich in den FSN keine Angaben über aufgetretene Patientenschädigungen fanden, sollte bei der Diagnostik eine mögliche Biotininterferenz berücksichtigt werden. Auch sollten aufgrund der Bedeutung der FSN zur Verminderung vom Produkt ausgehender Risiken im Falle einer FSCA trotz weitgehender Einhaltung der MEDDEV-Kriterien Form und Inhalt der FSN weiter verbessert werden.

PS007

Real Life CGM-Nutzung führt zu besserem HbA_{1c} und weniger Hypoglykämien

Christine Berndt-Zipfel; Stephan Maxeiner

DHG Bosenheim, Bad Kreuznach, Germany

Fragestellung: Seit der G-BA-Entscheidung vom 16.06.2016 (Nutzung des kontinuierlichen Glukosemonitoring als Leistung der Krankenkassen) ist die CGM Nutzung weit verbreitet. Unserer Hoffnung ist, dass die CGM Nutzung zur Verbesserung der Stoffwechsellage mit weniger Hypoglykämien und einem besseren HbA_{1c} führt, weiterhin zu einem niedrigerem Gewicht (wegen Reduktion des Hyperinsulismus) bei Typ 1 Diabetikern in unserer Praxis.

Methodik: Retrospektiv haben wir alle Patienten die vor August 2017 mit einem Dexcom CGM für mindestens ein Jahr ausgestattet waren eingeschlossen (ausgeschlossen wurden Schwangere, Demente, Incompliance, Tod und Wegzug). Die Statistische Analyse wurde mit Excel 2010 durchgeführt. Wir analysierten: HbA_{1c} und Gewicht bis zu 27 Monate. Wir zählten Hypoglykämien zu Beginn der CGM Nutzung und nach 3-6 Monaten. Dexcom G4/G5/G6 wurde mit Dexcom Clarity und Dexcom G4 mit DiabassPro ausgelesen.

Ergebnisse: In unserer Praxis sind 118 Patienten mit Dexcom CGM ausgestattet. 21 benutzen Medtronic- CGM. Wir konnten nur 38 Patienten auswerten, die lang genug Dexcom CGM nutzten. Alle Patienten waren Typ 1 Diabetiker, mittleres Alter 58 Jahre. Diabetesdauer 29 Jahre, 22 Frauen / 15 Männer. 13 Patienten mit LADA-Diabetes (Typ 1 Diabetes ab dem 25. Lebensjahr). 12 Insulinpumpenträger 24 mit intensivierter Insulintherapie, eine Patientin wechselte von der intensivierten Insulintherapie zur Insulinpumpentherapie. 16 Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung.

Der mittlere HbA_{1c} vor CGM-Dexcom Nutzung lag bei 7,52%, beim Start mit CGM-Dexcom bei 7,46%; nach 3 Monaten Nutzung bei 7,3% (p=0,071); nach 6 Monaten Nutzung bei 7,33% (p=0,177); nach 9 Monaten Nutzung lag der HbA_{1c} bei 7,24% (p=0,064); nach 12 Monaten bei 7,23% (n=38), (p=0,0304); nach 15 Monaten 7,3% (n=36), (p=0,027); nach 18 Monaten 7,23% (n=30), (p=0,146); nach 21 Monaten 7,46% (n=25), (p=0,211), nach 24 Monaten 7,18% (n=18). (p=0,22) nach 27 Monaten 7,04% (n=7), (p=0,032).

Bei 23 Patienten zählten wir Hypoglykämien. Zu Beginn der CGM-Nutzung (in den ersten 14 Tagen waren die Alarmer noch still gestellt) traten 4,53 Episoden unter 50mg/dl (2,8mmol/l) in 14 Tagen und 16,6 Episoden unter 70mg/dl (3,9 mmol/l) nach CGM Nutzung für 6 Monate traten 2,87 Episoden mit Hypoglykämien unter 50 mg/dl (2,8mmol/l) (p=0,138) und 13,39 Episoden unter 70 mg/dl (3,9mmol/l) (p=0,0425) in 14 Tagen.

Das mittlere Körpergewicht lag zu Beginn bei 77,4 kg nach 6 Monaten bei 77,5 kg, nach 12 Monaten bei 77,4 kg und nach 15 Monaten bei 76,9 kg. Somit keine Signifikante Veränderung.

Schlussfolgerung: Unserer Retrospektive Studie zeigte signifikant weniger Hypoglykämien unter 70 mg/dl in den ersten 6 Monaten der CGM Nutzung. (zu diesem Zeitpunkt keine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}) nach 12 und 15 Monaten signifikante Verbesserung des HbA_{1c} von HbA_{1c} 7,46% zu Beginn auf 7,24% nach 12 Monaten und 7,3% nach 15 Monaten ($p=0,03$ und $p=0,027$) der Trend zu einem besseren HbA_{1c} setzte sich bis 27 Monate (nicht signifikant) fort.

Es zeigte sich keine Änderung des Körpergewichts.

Gemeinsamer Bundesausschluss: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

PS008

Initiale erfolgreiche Erfahrungen einer „frei-Hand“-Orthese („iWalk 2.0[®]“) bei Patienten nach Amputation infolge einer diabetischen Gangrän am Fuß im klinischen Alltag

Udo Barth¹; Zuhir Halloul¹; Frank Meyer²

¹Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Bereich Gefäßchirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany; ²Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- & Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany

Einleitung: Die Mobilisation von Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom nach operativer Versorgung durch Débridement oder Teilamputation gestaltet sich in der täglichen Praxis und im stationären Verlauf meist schwierig.

Ziel & Methode: Fallbericht über eine alternative Mobilisierungsoption mittels einer neuartigen Orthese („iWalk 2.0[®]“, IWALKFree[®], Inc., Mansfield/Ontario, Canada) nach chirurgischer Therapie einer diabetischen Gangrän am Fuß anhand des erfolgreichen klinischen Verlaufes (u.a. semiquantitative Lebensqualitätsbeurteilung mit Wahloption: „besser-gleich-schlechter“) und im Spiegel von Referenzen der aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Literatur.

Ergebnisse (klinischer Kasus: komplexe befund- und patientenassoziierte Eckpunkte):

Bei einem 59-jährigen männlichen Patienten erfolgte unter dem Bild einer septischen Gangrän des rechten Fußes bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus nach operativ-chirurgischer Erstanterung und Stabilisierung mit Beherrschung des Infektes die Minor-Amputation in der Bona-Jäger-Linie und temporäre Defektdeckung mittels Vakuumversiegelung. Kompliziert durch eine vorbestehende Peroneuslähmung nach Bandscheibenvorfall kontralateral konnte die Mobilisation aus dem Rollstuhl heraus durch Verwendung einer neuartigen „Frei-Hand“-Orthese „iWALK 2.0[®]“ und Gehgestell mit physiotherapeutischer Unterstützung erfolgen. Somit war bei gleichzeitiger Entlastung des operierten Fußes eine Mobilisation in den späterhin autarken Gang möglich, die dem Patienten neben einer weitestgehenden Selbständigkeit ein positives Lebensgefühl (semiquantitativ: „besser“) zurückgab.

Schlussfolgerung: Die erfolgreiche Anwendung der „Frei-Hand“-Orthese „iWalk 2.0[®]“ unter der aufgeführten klinischen Befundkonsultation lässt darauf schließen, dass diese Orthese damit eine geeig-

nete und sinnvolle sowie weiter systematisch zu prüfende Alternative bei der „postoperativen Rehabilitation“ darstellt.

PS009

Fallbericht: Adipositaschirurgie Tourismus in der Türkei

Christine Berndt-Zipfel; Dagmar Glaab

DHG Bosenheim, Bad Kreuznach, Germany

Einleitung: Die Zahl der bariatrischen Eingriffe hat sich in den letzten Jahren stark erhöht. Auf türkischen Sendern wird Werbung für Bariatrische Operationen in der Türkei gesendet. Dies und Mundpropaganda hat die türkische Bevölkerung unseres Einzugsgebietes stark beeinflusst.

Viele haben keine Lust und Zeit ihre Adipositas konservativ zu behandeln oder den Weg mit Gutachten und Arztbesuchen bis zur bariatrischen Operation in Deutschland zu gehen und bezahlen lieber für eine rasche Operation. Dabei gibt es in der Diabetestherapie neue Medikamente (GLP₁ Analoga, SGLT₂ Hemmer), die eine Gewichtsabnahme begünstigen. Weiterhin sind die Kriterien zur bariatrischen Operation in Deutschland gesenkt wurden:

1. BMI ≥ 40 kg/m² ohne Kontraindikationen ist bei Erschöpfung der konservativen Therapie

2. BMI 35 -40 kg/m² und mit einer oder mehreren Adipositas-assoziierten Folge-/Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus Typ 2)

Fallbericht: Im Januar 2018 Erstkontakt mit dem 40-jährigen Patienten (BMI 29,6) in der diabetologischen Schwerpunktpraxis nach Einleitung einer Therapie im Krankenhaus mit Metformin, Glimperid und Bolusinsulin Humaninsulin normal (Actrapid) 82IE/tgl.

Zunächst Umstellung auf Actrapid mit Basalinsulin NPH-Insulin 82IE. Bekannte Depression. Diabetes ICT-Schulung.

Bis 2013 HbA_{1c} Anstieg bis 10%, Wechsel zu Insulin glargin (Lantus), erneute Schulung. Insulindosissteigerung bis 200IE/tgl.

2015/2016 HbA_{1c} ~7,5% nur noch ~70IE Insulin. Zuvor 14kg Gewichtsabnahme von BMI 31,7 auf BMI 27,7.

Am 15.05.2017 unterzog sich der Patient nachdem ein Nachbar unse-rem Patienten einen Prospekt gezeigt hatte in der Türkei einer Transit bipartition für circa 5000 Euro (Es handelt sich um ein neuartiges Verfahren zur Behandlung des Typ-2 Diabetes in Verbindung mit Adipositas. Neben einer standardmäßigen Schlauchmagenbildung wird eine Verbindung zwischen dem unteren Dünndarm und dem Antrum, dem unteren Teil des Magens, hergestellt).

Nach der Operation: 4,5 kg Gewichtsabnahme von 98,8 (BMI 28) auf 94,4kg (BMI 26,7). Insulin Reduktion auf Basalorale-Therapie mit 6IE Lantus und Metformin. Keine Nachbetreuung durch das türkische Operationsszentrum. Im Verlauf der nächsten zwei Jahre kontinuierlicher Anstieg des Insulinbedarfs auf ~50IE und des Gewichts auf 96,8kg. Hinzunahme von Sitagliptin zu Metformintherapie.

Der HbA_{1c} hatte sich nach der Operation auf 7,4% verbessert der Mittelwert der letzten zwei Jahre nach der Operation ist aber 8,6%. Während der HbA_{1c} in demselben Zeitraum vor der Operation im Mittel bei 7,9% lag

Der Patient ist nicht arbeitsfähig und die Depressionen haben sich verstärkt.

Fazit: Wir sollten das Gespräch mit den Patienten suchen, die über bariatrische Operationen nachdenken, bevor diese unkontrolliert Adipositaschirurgie Touristen in der Türkei werden.

Ärzteblatt 27. Juli 2016, Leitlinien Deutsche Adipositas Gesellschaft

PS010 Ethische Herausforderungen im Umgang mit Closed-Loopern

Korbinian Schreyer

Technische Universität München, Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, München, Germany

Eine Erkrankung an Diabetes Mellitus I geht oft mit erheblichen Einschränkungen im Alltag und u.U. einer verringerten Lebensqualität einher. Die deutschlandweit 300.000 Betroffenen erhoffen sich durch sog. Closed-Looping (CL) eine verbesserte Insulintherapie.

Bislang informieren sich Patienten v.a. im Internet und helfen sich schlicht selbst. Angesichts der Verfügbarkeit der Einzelkomponenten benötigen die Looper lediglich die für die automatische Pumpfunktion notwendigen, individuell anpassbaren Algorithmen zur Errechnung der Insulinmenge. Diese finden sich in Online-Foren.

Bis zu einer kommerziellen Zulassung werden dem niedergelassenen Mediziner sehr wahrscheinlich weiterhin Patienten begegnen, die um Beratung zu geplantem CL oder Mitbetreuung eigenständig begonnenen CLs bitten. Viele Ärzte teilen ihren Patienten bisher mit, sie aus rechtlichen Gründen nicht weiter behandeln zu können, auch wenn die dahinterliegende Motivation verständlich sei. Entsprechend verdeutlicht ein Rechtsgutachten im Auftrag der DDG, dass Patienten sich durch den Bau eines solchen Systems zum Eigengebrauch nicht strafbar machen, Ärzte aber schon, sollten sie eine Austauschplattform oder gar Schulungsmaßnahmen anbieten.

Eine abschließende rechtliche Regelung steht allerdings noch aus – und so stellen sich dem behandelnden Arzt in der Praxis eine Vielzahl ethischer Herausforderungen. Professionsethisch haben Ärzte Verantwortung für eine umfassende Aufklärung der Patienten und eine stetige Verbesserung der Behandlung. Gleichzeitig können Patienten bei entsprechender medizinischer Indikation autonom über die Wahl der Behandlung entscheiden, wenn auch Ärzte diese nicht zwingend mittragen müssen. Ergänzt wird die ethische Betrachtung durch die Prinzipien der ärztlichen Fürsorge und des Nichtschadens. Gerade aufgrund der ersten Hinweise einer signifikanten Verbesserung des patienteneigenen Diabetesmanagements sowie seiner Gesundheit, stellt sich die Frage: Wie sollte ein Arzt-Patient-Verhältnis mit einem CL gestaltet werden – im Hinblick auf die Wahrung der Patientenautonomie, das Prinzip des Nichtschadens, aber auch der ärztlichen professionsethischen Verantwortung?

Ergebnis der ethischen Analyse ist u.a.: CL sollten im Rahmen der geltenden Standards als Patienten nicht abgewiesen werden. Gleichzeitig sollten sie zum CL umfassend aufgeklärt und ihr Risikobewusstsein geschärft werden. Schließlich wird der verantwortliche Umgang mit dem Vertrauen des Patienten, aber auch die ärztliche Verantwortung, die Qualität der Behandlung stetig zu verbessern, thematisiert.

Gastroenterologie

PS011 Entwicklung der Antibiotika-Resistenzen bei Patienten mit aszitisch dekompensierter Leberzirrhose – Gegen den Trend?

Annika Hillert¹; Marie Schultalbers¹; Tammo L. Tergast¹; Jessica Rademacher²; Michael P. Manns¹; Markus Cornberg¹; Benjamin Maasoumy¹; Christoph Höner zu Siederdisen³

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Germany; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover, Germany; ³Medizinische Hochschule Hannover, Zentrale Notaufnahme, Hannover, Germany

Einleitung: Der Anstieg multiresistenter Erreger zählt zu den größten Gesundheitsbedrohungen der heutigen Zeit. Insbesondere Patienten mit Leberzirrhose versterben häufig an Infektionen. Im Rahmen des Antibiotic Stewardship wurde die Resistenzlage an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) als Zentrum der Maximalversorgung für Patienten mit Lebererkrankungen evaluiert und Empfehlungen zur Antibiotikatherapie im zeitlichen Verlauf überprüft.

Methoden: Untersucht wurden die mikrobiologischen Keimnachweise aus Blut, Urin, bronchoalveolärer Lavage (BAL), Sputum und Aszites von Patienten zwischen Dezember 2011 und April 2018 mit aszitischer Dekompensation. Analysen vor dem 01.01.2015 wurden als Zeitraum 1 definiert, Analysen nach 01.01.2015 als Zeitraum 2. Die Resistenzsituation der Erreger wurde nach Materialentnahmeort und nach Resistenz gegen häufig verwendete Antibiotika (Ampicillin/Sulbactam, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Meropenem) nach EUCAST aufgeschlüsselt. Folgende Nachweise wurden als multiresistenter Erreger definiert: Vancomycin-resistente Enterokokken, Oxacillin-resistenter Staphylococcus aureus, ≥ 3 -fach multiresistenter gram-negativer Erreger (3/4MRGN nach KRINKO-Empfehlung).

Ergebnisse: 621 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 763 von 2260 (34%) Proben wiesen einen positiven Keimnachweis auf. Positive Keimnachweise waren im respiratorischen Material (78%, n=132) und Urin (75%, n=316) häufiger im Vergleich zu Blut (24%, n=109) und Aszites (17%, n=231).

Insgesamt reduzierte sich der Anteil von Erregern mit Multiresistenz im Zeitraum 1 von 6% auf 3% im Zeitraum 2 (p=0,05). Im Aszites sank der Anteil von multiresistenten Erregern von 5% auf 1% (p=0,09) und im Urin von 11% auf 3% (p=0,04). Im respiratorischen Material gab es keine Veränderung (2% vs. 3%; p=0,7), während in der Blutbahn der Anteil von 3% auf 11% (p=0,12) anstieg.

Die Resistenzlage gegen 4 häufig eingesetzte Antibiotika in der empirischen Therapie

für die einzelnen Entnahmeorte war variabel:

Blut: Ampicillin/Sulbactam 47% vs. 41%; p=0,59, Ceftriaxon 17% vs. 0%; p=0,22, Ciprofloxacin 23% vs. 52%; p=0,03 und Meropenem 38% vs. 37%; p=0,92.

Aszites: Ampicillin/Sulbactam 42% vs. 51%; p=0,25, Ceftriaxon 14% vs. 7%; p=0,47, Ciprofloxacin 44% vs. 36%; p=0,46 und Meropenem 36% vs. 34%; p=0,80.

Urin: Ampicillin/Sulbactam 55% vs. 51%; p=0,66, Ceftriaxon 37% vs. 23%; p=0,27, Ciprofloxacin 52% vs. 35%; p=0,18 und Meropenem 15% vs. 12%; p=0,66.

Respiratorisches Material: Ampicillin/Sulbactam 44% vs. 53%; p=0,61, Ceftriaxon 9% vs. 0%; p=0,45, Ciprofloxacin 27% vs. 0%; p=0,15 und Meropenem 11% vs. 0%; p=0,20.

Zusammenfassung: Zwischen 2011 und 2018 lässt sich ein Rückgang multiresistenter Keime an häufigen Infektionsorten bei Patienten mit aszitisch dekompensierter Leberzirrhose dokumentieren. Bei Infektionen in den sterilen Kompartimenten Blut oder Aszites ist eine Initialtherapie mit Ampicillin/Sulbactam oder Fluorchinolonen nicht empfehlenswert, während die meisten nachgewiesenen Erreger nur eine geringe Resistenz gegen Ceftriaxon aufwiesen.

PS012

Minimal-invasive, EUS-geführte Gastro(entero)-Enteroanastomose in der Versorgung des „afferent-loop“-Syndroms und der „gastric outlet obstruction“ – eine Unicenter-Erfahrung anhand einer prospektiven Observationsstudie über eine konsekutive Patientenkohorte

Viliam Masaryk¹; Frank Meyer²; Uwe Will¹

¹SRH Wald-Klinikum, Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie, Hepatologie und Allgemeine Innere Medizin), Gera, Germany; ²Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- & Gefäßchirurgie, Magdeburg, Germany

Ziel: Untersuchung von technischer Machbarkeit, Outcome und Komplikationen einer Endosonographie(EUS)-geführter Gastro(entero)-enteroanastomose (GE) mittels einer prospektiven Observationsstudie in einem tertiären „single center“ der interventionellen EUS.

Methoden: Von August 2013 – November 2019 wurden alle konsekutiven Patienten, die einer EUS-geführten GE mit einem „Lumen-apposing“ Metall-Stent (LAMS; Hot-AXIOS™ Stent; Boston Scientific) zur palliativen Behandlung eines „Afferent loop“-Syndroms (ALS) bzw. malignen (neu: benignen) „Gastric-outlet-obstruction“-Syndroms (GOO) unterzogen worden waren, in einer Computer-basierten Datei erfasst. Postinterventionell wurde ein Ultraschall-Kontrolle zum Nachweis des entlasteten afferent loops oder Magens, einer rückläufigen Cholestase und der adäquaten Stentplatzierung als auch zum Ausschluss möglicher Komplikationen. Der Stent verblieb in situ (bis zum Tod des Patienten mit einer malignen Erkrankung). Die „follow-up“-Periode erstreckte sich bis zum Tod.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 33 Prozeduren (ALS: n=17/33 [51,5 %]; GOO: n=16/33 [48,5 %]) bei 32 Patienten durchgeführt – ein Patient mit AFS und GOO; Frauen: 65,6 %; mittleres Alter: 65,6 [Streuung: 43-85] Jahre). Im follow-up waren zwei Fälle nicht zu verfolgen. Vorwiegend wurden Gastrojejunostomien mit einem Hot-AXIOS-Stent™ (n=26; 89,6 %) angelegt; zusätzlich zwei Jejunojejunostomien (n=2; 7 %) und eine Duodenojejunostomie (n=1; 3,4 %).

Die Stentplatzierung wurde bei 29/33 Prozeduren erreicht (technische Erfolgsrate: 87,9 %). Eine Operation war in 3/33 Fällen (9 %) der nicht erfolgreichen AXIOS-Stent™-Platzierung für GOO erforderlich; ein Individuum (3 %) mit ALS wurde mittels EUS-geführter Hepaticogastrostomie (HG) versorgt.

Klinischer Erfolg in der ALS-Gruppe (charakterisiert durch Regression der Cholestase oder Erschlaffung des afferent loops) wurde in allen Fällen dokumentiert (n=16/16; 100 %), in der GOO-Gruppe (mögliche orale Nahrungsaufnahme) in 11/13 Fällen (84,6 %).

Leichte bis schwere Komplikationen traten in 6/33 (18,2 %) Fällen auf (Infektion: n=2; Schmerzen, peptische Jeunitis, AXIOS-Stent™-Dislokation während einer Endoskopie durch den AXIOS-Stent™: jeweils

n=1 [3 %]). Ein Patient (n=1/33; 3 %) starb an einem hämorrhagischen Schock am vierten postinterventionellen Tag.

Während des follow-ups wurden Reinterventionen wegen insuffizienter Drainage, Stentocclusion, Stent-Einwachsen in die Magenwand oder GI-Motilitätsproblemen erforderlich. Eine Drainage wurde mittels Ballondilatation, Platzierung von Plastikprothesen oder Metallstent, Säuberung des AXIOS-Stents™, JET-PEG, Ventil-PEG, Duodenalstent oder EUS-geführter HG erreicht.

In zwei Fällen wurde eine minimal-invasive endoskopische Intervention über den AXIOS-Stent™ vorgenommen. In einem dritten Fall trat eine AXIOS-Stent™-Dislokation ein, die zu einer dringlichen Op veranlasste.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit ALS oder GOO mit palliativer Intention (und als eine sehr neue Indikation: mit benignen Läsionen) kann die EUS-geführte GE mit einem AXIOS-Stent™ als ein technisch machbares und sicheres minimal-invasives Herangehen bei ausgiebiger Expertise in der interventionellen Endoskopie/EUS und adäquater „back-up“ durch eine suffiziente Viszeralchirurgie in Betracht gezogen werden.

PS013

Häufigkeit und Differenzierung der Gallenblasen-Adenomyomatose in einer medizinischen Ambulanz und deren Alters- und Geschlechtsverteilung

Marie Neumann¹; Yvonne Dörfel²

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin; ²Medizinischen Poliklinik Charité Campus Mitte, Berlin, Germany

Ziel: Bei der Gallenblasen-Adenomyomatose handelt es sich um eine seltene, benigne Erkrankung der Gallenblase mit Verdickung aller Wandschichten. Diese Studie bildete die Häufigkeit der Gallenblasen-Adenomyomatose im Rahmen der Ultraschall-Diagnostik einer Ambulanz ab. Außerdem ermittelten wir die Alters- und Geschlechtsverteilung und ordneten die Erkrankung differentialdiagnostisch im Kontext von häufigen Gallenblasenerkrankungen ein. Wir wollten die korrekte präoperative Charakterisierung und Differenzierung von polypoiden Läsionen der Gallenblasenwand präzisieren und so unnötige Cholezystektomien aufgrund der Fehldiagnose eines Gallenblasenpolypen vermeiden sowie eine angemessene klinische Entscheidung treffen zu können.

Material und Patienten: Es wurden über 3243 Patienten im Rahmen einer Abdomen-Sonographie untersucht. Alle Patienten wurden von einem erfahrenen Untersucher mittels B-Bild in Graustufen und Farbdopplersonographie untersucht. Es wurden Ultraschallsysteme mit 5 MHz Konvexschallköpfen verwendet.

In der retrospektiven Sichtung der erhobenen Gallenblasenbefunde wurden die sonografischen Charakteristika der Adenomyomatose beschrieben und der Typ (fokal, segmental, diffus) zugeordnet.

Ergebnisse: Von den 3243 Patienten wurden 569 (17,6 %) aufgrund unvollständiger Befunde oder Zustand nach Cholezystektomie von der Studie ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden 2674 Patienten mit einem mittleren Alter von 56 Jahren. Hiervon waren 1181 Männer (44,2 %) und 1493 Frauen (55,8 %). 123 Patienten (4,6 %) zeigten sonographisch Gallenblasenpolypen. Bei 32 Patienten (1,2 %) wurde eine Adenomyomatose diagnostiziert. Von 32 Patienten mit Adenomyomatose waren 13 Männer (40,6 %) und 19 Frauen (59,4 %). Das mittlere Alter betrug 59,5 Jahre. Bei 9 Patienten (28,1 %) lag zusätzlich zur Adenomyomatose eine Cholezystolithiasis und bei 2 Patienten (6,3 %) eine

eine Cholezystolithiasis mit Cholezystitis vor. 3 der Patienten (9,4 %) mit Adenomyomatose zeigten Gallenblasensludge. 16 Patienten (50,0 %) wiesen eine diffuse (generalisierte) Form der Wandverdickung auf. 15 Patienten (46,9 %) zeigten eine fokale Form mit Lokalisation im Fundus. Bei einem Patienten (3,1 %) wurde eine zirkumferente Wandverdickung (segmentale Form) diagnostiziert.

Diskussion: Eine Autopsiestudie gibt eine Prävalenz der Adenomyomatose von ca. 1 % an. Die gefundene Häufigkeit der Gallenblasen-Adenomyomatose im Rahmen der Ultraschall-Diagnostik einer Ambulanz weist auf eine Prävalenz von 1,2 % hin. Nur 2 der Adenomyomatose-Patienten (6,3 %) bedurften einer Cholezystektomie aufgrund einer Cholezystitis. Die sonographische Abgrenzung dieser beiden Fälle gelang gut. Der Ultraschall stellt demnach eine geeignete Methode zur Beurteilung der Adenomyomatose dar.

Kopf H., Schima W., Meng S. (2019): Differenzialdiagnose von Befunden an der Gallenblase. Ultraschall, Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Der Radiologe 59:328-337

Beckh, K. (2013): Adenomyomatose der Gallenblase, in: I. Koop (Hrsg.), Gastroenterologie compact. Alles für Klinik und Praxis, 3. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 506

PS014

Mukosale STAT3 Phosphorylierung ist ein früher und spezifischer Marker der Therapieantwort auf IL-6 Transsignaling Inhibition bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Hanna Höper¹; Claudio Conrad²; Joana Pimenta Bernardes¹; Florian Tran^{1,2}; Ateequr Rehman¹; Felix Sommer¹; Susanna Nikolaus²; Stefan Rose-John³; Christoph Röcken⁴; Georg H. Waetzig⁵; Philip Rosenstiel²; Konrad Aden^{1,2}; Stefan Schreiber^{1,2}

¹IKMB, Institut für klinische Molekularbiologie, CAU Kiel und UKSH Kiel, Kiel, Germany; ²Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Germany; ³CAU Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Institut für Biochemie, Kiel, Germany; ⁴CAU Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und UKSH, Institut für Pathologie, Kiel, Germany; ⁵CONARIS Forschungsinstitut AG, CONARIS, Kiel, Germany

Hintergrund: Interleukin-6 (IL-6) ist ein vielseitig wirkendes Zytokin und reguliert u.a. Entzündungsantworten. Es werden mindestens zwei Mechanismen unterschieden: Im classic signaling bindet IL-6 an den membranösen IL-6R-Komplex (mIL-6R/gp130), im trans-signaling hingegen bildet IL-6 mit dem löslichen IL-6R (sIL-6R) einen Komplex, der folglich an ubiquitär vorkommendes gp130 bindet. Beide Formen induzieren intrazelluläre Signalkaskaden via JAK/STAT, worin STAT3 zu pSTAT3 phosphoryliert wird und in dimerisierter Form als Transkriptionsfaktor fungiert. Classic signaling wird eine anti-inflammatorische und trans-signaling eine pro-inflammatorische Wirkung zugeschrieben. Das Medikament sgp130Fc (Olamkizept, FE 999301) neutralisiert den IL-6/sIL-6R-Komplex und inhibiert somit selektiv trans-signaling. Im Rahmen einer Open-Label Studie (FUTURE) wurde sgp130Fc in Patienten mit aktiver CED erstmals therapeutisch erprobt.

Methoden: In der Ausgangslage zeigten 16 Patienten mit CED (UC=9, CD=7) moderat bis schwere Entzündungsaktivität (Median: Mayo 10; HBI 10) bei hohen Inflammationsmarkern (Median: CRP 23mg/l, max. 89,9 mg/l; fäkales Calprotectin 3000mg/g, max. 6000mg/g). Über 12 Wochen erhielten alle Patienten jede zweite Woche 600 mg sgp130Fc i.v. Um das Therapieansprechen zu untersuchen, wurden Blut- und Stuhlproben sowie Biopsien aus dem Sigma an verschiedenen Zeitpunkten gesammelt (+4h, +24h, +3d, +2w, +4w...+14w). Aus ihnen wurden klinische Parameter, die Pharmakokinetik und pSTAT3/STAT3-Verhältnisse in PBMCs mit einem STAT-Assay bestimmt. Die

Biopsien wurden immunhistochemisch bezüglich der molekularen Expression von pSTAT3, Ki-67, CD3, CD68 und MPO untersucht. Dabei wurden pSTAT3+ und Ki-67+ Zellen jeweils separat in Epithel und Lamina propria (LP) pro Sichtfeld ausgezählt, während CD3+, CD68+ und MPO+ Zellen pro Sichtfeld gezählt wurden. Die Immunhistochemie (IHC) wurde bezüglich signifikanter Unterschiede zwischen der Remissions- und der Nicht-Remissionsgruppe untersucht und Korrelationen zwischen IHC und klinischen Daten wurden analysiert.

Ergebnisse: Alle Probanden vertrugen sgp130Fc und es traten keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen auf. Drei Probanden (UC=2, CD=1) gingen in klinische Remission mit endoskopischer Heilung. Die Plasmakonzentration sgp130Fc's war stets gleichermaßen in beiden Gruppen vorhanden und die biologische Aktivität des Medikaments wurde in vitro nachgewiesen. Reduktionen der klinischen Parameter gab es in beiden Gruppen, jedoch stärker und stabiler in der Remissionsgruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen lagen für CRP, Calprotectin, Leukozyten, HBI und CDAI vor. Die immunhistochemische Auswertung ergab einen signifikanten Unterschied in der mukosalen pSTAT3-Expression ((W)=-36, p=0,0078). Alle immunhistochemisch-gefärbten Moleküle (außer CD68) sanken zwischen 0h und 14w in der Remissionsgruppe (R -45% bis -91%) stärker als in der Nicht-Remissionsgruppe (NR -0% bis -67%). Auffällig war der initial starke Abfall (0h bis +4h) von pSTAT3 LP in beiden Gruppen (R -53%, NR -36%) und von den Neutrophilen (MPO) in der Remissionsgruppe (R -44%; NR +16%). Es gab keine Korrelation zwischen intestinale pSTAT3 und pSTAT3/STAT3 in PBMCs. pSTAT3 LP war signifikant und positiv mit CRP, Calprotectin und Mayo korreliert und auch für die anderen intestinalen Moleküle gab es signifikante Korrelationen.

Schlussfolgerung: Selektive trans-signaling Inhibition scheint in einigen CED-Patienten eine vielversprechende Therapiestrategie zu sein. Dabei stellt mukosales pSTAT3 einen frühen und spezifischen Parameter für die Remissionsinduktion dar. Eine größere, Placebo-kontrollierte Studie mit Olamkizept wird derzeit in Asien durchgeführt (NCT03235752), um die Daten dieser Studie zu verifizieren.

Garbers, C., Heink, S., Korn, T. et al. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. Nat Rev Drug Discov 17, 395-412 (2018)

Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone in health and disease. Nat Immunol. 2015 May;16(5):448-57

PS015

Vorsorge statt Nachsorge - Strukturierte Früherkennung von Leberfibrose und Leberzirrhose durch Screening der Allgemeinbevölkerung mit Hilfe des SEAL Programmes

Michael Nagel¹; Anita Arslanow¹; Marc Nguyen-Tat¹; Marcus-Alexander Wörns¹; Matthias Reichert²; Franz J. Heil³; Dagmar Mainz³; Gundula Zimper⁴; Burkhard Zwerenz⁵; Johannes Jäger⁶; Harald Binder⁷; Lioudmila Bogatyreva⁷; Erin Farin-Glattacker⁷; Urs Fichtner⁷; Erika Graf⁷; Dominikus Stelzer⁷; Reyn van Ewijk⁸; Julia Ortner⁹; Louis Velthuis⁹; Frank Lammert²; Peter Galle¹

¹Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Germany; ²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II, Homburg, Germany; ³Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen (bng), Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen (bng), Berlin, Germany; ⁴Saarländischer Hausärzterverband, Saarländischer Hausärzterverband, Kirkel, Germany; ⁵Hausärzterverband Rheinland-Pfalz, Hausärzterverband Rheinland-Pfalz, Prüm, Germany; ⁶Universität des Saarlandes, Zentrum Allgemeinmedizin, Homburg, Germany; ⁷Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, Germany; ⁸Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Lehrstuhl für Statistik und Ökonometrie, Mainz, Germany; ⁹Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Lehrstuhl für Controlling, Mainz, Germany

Einleitung: Die Diagnose Leberzirrhose wird selbst in Deutschland bei 75% der Patienten erst mit dem Auftreten von Komplikationen gestellt. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose haben ein hohes Risiko für die Entwicklung weiterer Komplikationen. Dabei sind die meisten chronischen Lebererkrankungen, die zu Leberfibrose führen, einer ursächlichen Behandlungsintervention zugänglich.

Ziele: Bisher ist in der Regelversorgung keine Leber-Früherkennung etabliert. Das vom Innovationsfonds des G-BA geförderte SEAL-Programm (Strukturierte Früh-Erkennung einer Asymptomatischen Leberzirrhose in Rheinland-Pfalz und im Saarland) untersucht die Umsetzbarkeit, Effektivität und Kosten-Nutzen-Bewertung eines allgemeinen Screenings auf Leberfibrose im deutschen Gesundheitssystem.

Patienten und Methodik: Im Rahmen des SEAL-Projekts wird in Rheinland-Pfalz und im Saarland bei ca. 16.000 Versicherten der AOK im Rahmen des hausärztlichen Check-Up-35 ein Screening auf erhöhte Leberwerte durchgeführt. Bei Überschreiten eines Risikoscores erfolgt die Überweisung an einen Gastroenterologen und weiterführend die Vorstellung in einem universitären Leberzentrum. Endpunkte sind neben der Leberfibrose-Diagnoserate Daten zur Epidemiologie von Lebererkrankungen sowie zur Kosten-Effektivität.

Ergebnis: Bisher wurden über 7.100 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren rekrutiert. Von den untersuchten Patienten zeigten 11% bzw. 6% eine erhöhte ALT- bzw. AST-Aktivität. Ungeachtet dessen, dass bei 499 Patienten bereits bei der Aufnahme eine Lebererkrankung bekannt war, zeigten weitere 11% der Patienten ohne bekannte Lebererkrankung erhöhte Aminotransferasen. Insgesamt konnte bei 307 Patienten eine erhöhte ALT oder AST mit einem auffälligen APRI-Score $\geq 0,5$ festgestellt werden, von denen 76% bisher keine chronische Lebererkrankungen diagnostiziert worden war. Bei 245 Patienten erfolgte eine Überweisung zum Facharzt oder Leberzentrum zur weitergehenden Diagnostik und Therapie.

Schlussfolgerung: Die Etablierung einer Früherkennung von Lebererkrankungen wird von Fachgesellschaften und in der Literatur kontrovers diskutiert. Diese ersten Daten zeigen bereits, dass ein relevanter Anteil der Bevölkerung unter einer Erhöhung der Transaminasen bei nicht bekannten Lebererkrankung leidet. Das SEAL-Projekt wird weitere Daten zu Umsetzbarkeit, Effektivität und Kosten-Nut-

zen-Bewertung in Deutschland liefern und wesentliche Evidenz zur Sinnhaftigkeit einer solchen Maßnahme beitragen.

PS016

Analyzing the pathomechanism of spontaneous bacterial peritonitis – a novel role of the p53 family in bacteria-host-interaction

Philip Neubert; Marika Haderer; Heidi Gschwendtner; Karsten Gülow; Claudia Kunst; Martina Müller-Schilling

Universitätsklinik Regensburg, Department of Internal Medicine I, Gastroenterology, Endocrinology, Rheumatology and Infectious diseases, Regensburg, Germany

Background: Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) - a severe complication of liver cirrhosis - is driven by bacterial translocation. Although it is known that bacterial translocation is promoted by immune dysfunctions, increased intestinal permeability and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, the detailed mechanism of SBP development is still unknown. The p53-family seems to play a crucial role in liver cirrhosis and SBP. Therefore, we studied the regulation of p53 family members in an in vitro model and intestinal biopsies of patients with liver cirrhosis. Additionally, cell death as a p53 family target function was investigated.

Methods: Intestinal biopsies of 19 controls and 9 patients with liver cirrhosis (5x child-pugh A, 4x child-pugh C) were included in the study. For analysis of the p53 family, mRNA and protein levels of p53 and p73 were analyzed. Moreover, we established an intestinal in vitro model with two HCT-116 epithelial cell lines (HCT-116 p53wt vs. HCT-116 p53-/-). To mimic bacterial overgrowth, HCT-116 cells were cocultured with *Escherichia coli* (ATCC25922, O6:Hnt) at different concentrations for up to 4 hours. Regulation of p53 and p73 were studied by Western blot. Additionally, cell death as a p53 family target function was investigated. Therefore, cleaved Caspase-3 and cleaved PARP were analyzed on protein level and flow cytometry (AnnexinV-APC/DAPI) in presence of caspase-inhibitor zVad-FMK (50µM) was performed.

Results: No significant differences with regard to age or sex were observed between liver cirrhosis and control patients. Two child-pugh class C patients developed SBP after colonoscopy while another two child-pugh class C patients had exhibited a SBP prior to colonoscopy. Compared to controls, patients with advanced liver cirrhosis showed diminished p53 and p73 on RNA and protein level.

Co-incubation of HCT-116 cells with *E. coli* resulted in a transient induction of p73 protein levels in a time- and dose-dependent manner. However, in accordance with the ex vivo data, after 4 hours levels of p53 and p73 were markedly reduced. Despite reduced levels of p53 family members, a high rate of cell death after *E. coli* stimulation was shown. However, Western Blot and FACS analysis revealed that there was no apoptosis-dependent cell death.

Conclusion: Advanced liver cirrhosis is accompanied with reduction in intestinal expression of p53 family members. Active bacteria trigger these reduction and this mechanism might contribute to prolonged bacterial replication and SBP development. To antagonize a high bacterial burden, intestinal epithelial cells induce an apoptosis-independent cell death. In summary, there is a new role of p53 regulation in bacterial infection like SBP.

PS017

Endosonographisch-geführte transrektale Drainagen bei entzündlichen Prozessen - eine neue Therapie bei perkutan nicht erreichbaren Infektionsherden

Sarah Trupp; Uwe Will

SRH Wald-Klinikum, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Allgemeine Innere Medizin, Gera, Germany

Endosonographisch-geführte Drainagen gewannen innerhalb der letzten Jahre zunehmende Bedeutung als eine vielversprechende therapeutische Möglichkeit der internen Ableitung liquider intraabdomineller Areale. Bei konservativ nicht hinreichend therapierbaren, perkutan nicht erreichbaren Entzündungsarealen des Abdomens und insbesondere des kleinen Beckens stellt dieses Verfahren eine neue, minimalinvasive Therapiemethode dar.

Zwischen April 2015 und Oktober 2019 wurden 10 Patienten am SRH-Wald-Klinikum Gera mit Abszessformationen des Abdomens unterschiedlicher Genese mittels transrektaler und -kolischer endosonographisch-gestützter Drainage versorgt. Verwendet wurden vollständig beschichtete, selbstexpandierende Metallstents (AXIOS™). Als technischer Erfolg galt die Konnektion des unteren Gastrointestinaltraktes mit einem angrenzenden, flüssigkeitsgefüllten Hohlraum mit konsekutivem Abfluss des liquiden Materials. Ein innerhalb der transabdominellen Sonographie-Kontrolle kollabierender Abszess verbunden mit regredienter Symptomatik wurde als klinisch erfolgreich definiert.

Das mediane Alter der behandelten Patienten betrug 60 Jahre. Ursächlich für das Vorliegen der intraabdominellen, überwiegend pelvinen, Abszesse sind innerhalb des Kollektivs folgende Primärerkrankungen: Akute Appendizitis (20 %, 2/10), nekrotisierende Pankreatitis (20 %, 2/10), Sigmadivertikulitis (10 %, 1/10), Morbus Crohn (10 %, 1/10), iatrogene Duodenalperforation (10 %, 1/10), perisplenischer Abszess nach Gastrektomie (10 %, 1/10), perforiertes Sigmakarzinom (10 %, 1/10) und eine Kolonperforation unklarer Genese (10 %, 1/10).

In 90 % (9/10) wurde eine technisch erfolgreiche Intervention möglich, davon konnten 100 % (9/9) im Verlauf klinisch erfolgreich definiert werden.

In 78 % (7/9) fanden AXIOS™-Stents der Größe 10 x 10 mm Anwendung, in den übrigen Fällen jeweils 8 x 6 mm und 10 x 15 mm. Prophylaktisch sind in 56 % (5/9) zusätzliche Pigtail-Drainagen via AXIOS™ implantiert worden. In 56 % der Patienten (5/9) erfolgte präinterventionell eine perkutane Ableitung, die externen Drainagen konnten in allen Fällen nach endosonographisch-geführter Stentimplantation entfernt werden.

Bei einem Patienten kam es zur periinterventionellen Perforation (10 %, 1/10), weswegen letztlich die technisch erfolgreiche Durchführung misslang. Noch in gleicher endoskopischer Sitzung konnte die entstandene Komplikation mittels OTSC® System versorgt werden, eine chirurgische Intervention wurde nicht notwendig. Weitere peri- sowie postinterventionelle Komplikationen traten nicht auf.

Die Entlassung in die Häuslichkeit erfolgte median 4 Tage nach Intervention. Zur Entfernung der einliegenden Stents kam es median 97 Tage postinterventionell.

Bei der endosonographisch-geführten Drainage handelt es sich um eine vielversprechende Therapiemethode, transrektale und -kolische Entzündungsherde intern abzuleiten. Das Verfahren zeigt hohe technische sowie klinische Erfolgsraten und besitzt zudem eine geringe Komplikationsrate.

PS018

Effekte von Heilerde in vitro und in vivo bzgl. Histaminbindung und Reduktion Histamin-vermittelter Symptome – ein vielversprechender Ansatz bei Histaminintoleranz-Syndrom (HIS) und Reizdarm

Julia Kleinhenz¹; Katharina Hotfiel²; Michael Radecki³; Anja Rossmeissl⁴; Martin Raithe⁴

¹Privatpraxis, Traditionelle chinesische Medizin und Osteopathie, Walluf, Germany; ²Praxis, Allgemeinmedizin, Ernährungsmedizin, Naturheilverfahren, Bünde, Germany; ³Gesundheitszentrum, Allgemeinmedizin, Naturheilverfahren, Köln, Germany; ⁴Malteser Waldkrankenhaus St. Marien Erlangen, Medizinische Klinik II, Erlangen, Germany;

In der Pathophysiologie von Allergien, Reizdarm, Mastzellaktivierung und Nahrungsmittelnunverträglichkeiten spielt die Aufnahme von biogenen Aminen durch den Darm neben der Histaminausschüttung durch Mastzellen eine wesentliche Rolle. Bei den genannten Krankheitsbildern berichten Patienten oft über Histamin-vermittelte Symptome, die durch Vermeidung der entsprechenden Nahrungsmittel oder Gabe von Antihistaminika behandelt werden. Naturreine Heilerde aus eiszeitlichem Löss, einer Zusammensetzung aus Mineralien und Spurenelementen, besitzt eine große Oberfläche, entgiftet Radikale und hat das Potential zur Bindung verschiedenartigster Substanzen wie Histamin und andere biogene Amine.

In einem in-vitro Ansatz wurde zunächst geprüft, ob und in welchem quantitativen Maße Heilerde das biogene Amin Histamin binden kann. Physikalische Bindungsstudien mit 10 bzw. 40mg Histamin auf 20g LUVOS Heilerde wurde für 1 und 2h bei 37° durchgeführt und die Histaminmenge zum Zeitpunkt 0 bzw. nach 1 und 2h mittels HPLC/DAD Methode bestimmt.

In einer nicht-interventionellen Studie über 20 Tage haben 27 Pat. mit langjährigen Histamin-vermittelten Symptomen 3 x 6,5g Heilerde/die eingenommen. Ein subjektives Scoringssystem, Toleranz, Nebenwirkungen und Schmerzscore wurden erfasst, um eine evtl. mögliche Wirksamkeit der Heilerde durch einsetzende Bindung von Histamin im Gastrointestinaltrakt zu erfassen.

Im Vgl. zur Kontrolle mit 100% Recovery an Histamin konnten 20g Heilerde bei der 10- bzw. 40mg Histamindosis in-vitro eine Bindung von ca. 35% bzw. 48% des eingesetzten Histamins < 60 Minuten erreichen [Δ abs. Reduktion 0,73mg/dl bzw. 3,75mg/dl]. Eine weitere Bindung durch längere Inkubation zeigte keinen Mehreffekt. Die gebundene Histaminmenge ist in-vitro deutlich höher als die im Darm und Gewebe vorliegenden Histaminkonzentrationen, so dass Heilerde prinzipiell zur Bindung geeignet erscheint.

Bei exzellenter bis guter Verträglichkeit zeigten 7/27 Patienten (25,9%) im Vgl. zum Score vor Therapie eine sehr deutliche Rückbildung ihrer Symptome (> 75%), 8 (29,6%) eine gute Symptomreduktion (50-75%). 5 Patienten (18,5%) verloren ihre Symptome ganz und zeigten eine vollständige Remission, 4 Pat. davon konnten auf die Histamin-freie Diät verzichten.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Luvos-Heilerde ein therapeutisch nutzbares Bindungsverhalten für Histamin zeigt. Es fand sich bei mehr als zwei Drittel der Pat. eine symptomatische Wirksamkeit. In Anbetracht der zunehmenden Anzahl von Allergien, HIS und Mastzell-bedingten Erkrankungen kann Heilerde eine potentiell bedeutsame, nicht-immunsuppressive Therapiealternative darstellen.

PS019

Greater Reductions of Gut T Lymphocytes with Combined Blockade of $\alpha 4\beta 7$ and $\alpha E\beta 7$ Integrins Versus Individual Blockade Alone

Bingbing Dai¹; Ryan Ichikawa¹; Justin Elstrott²; Alvin Gogineni²; Luca Piali³; Mary Keir¹; Jacqueline McBride¹; Tangsheng Yi¹

¹Genentech Inc., Discovery Immunology and Discovery Biomarkers, South San Francisco, United States; ²Genentech Inc., Department of Biomedical Imaging, South San Francisco, United States; ³Roche Pharma AG, Department of Adaptive Immunity, Basel, Switzerland

Objective: Therapeutic approaches to inflammatory bowel diseases (IBD) include targeting integrins that mediate adhesion and migration of inflammatory lymphocytes to the gastrointestinal (GI) tract. In the era of Anti-integrin therapies in IBD, it is important to understand the relative contributions of integrin family members to lymphocyte migration and retention in the GI tract.

Methods: To dissect the role of $\beta 7$ integrins in lymphocyte trafficking, we used the KikGR transgenic mouse model which ubiquitously expresses a green-to-red photoconvertible protein. After treatment with antibodies against $\alpha 4\beta 7$, $\alpha E\beta 7$, $\beta 7$ (which targets both $\alpha 4\beta 7$ and $\alpha E\beta 7$), or a control, mesenteric lymph nodes (MLNs) were surgically exposed to violet light to photo-convert cells from KikG (green fluorescence) to KikR (red fluorescence). Frequency of KikR+ CD8+ T cells in the colon lamina propria was then analysed by flow cytometry.

Results: Compared with controls individual blockade (5 experiments/group) of either $\alpha 4\beta 7$ or $\alpha E\beta 7$ integrin reduced CD8+ T cell localization to the colon lamina propria from mesenteric lymph nodes to (mean) 52.1% or 54.6% (both $P < 0.05$), respectively, whereas blockade of both led to a greater reduction in CD8+ T cells (29.1% with both, Anti- $\alpha E\beta 7$ + Anti- $\alpha 4\beta 7$, or 26.4% with Anti- $\beta 7$; $P < 0.001 / < 0.01$). Compared with single blockade, reduction by dual blockade (Anti- $\alpha E\beta 7$ + Anti- $\alpha 4\beta 7$ or Anti- $\beta 7$) was also significant ($P < 0.05$ each). Further, we demonstrate superior reductions in both polyclonal and antigen-specific effector T cell accumulation in the intestinal mucosa following concurrent inhibition of both $\beta 7$ integrins as compared with single blockade of either $\alpha 4\beta 7$ or $\alpha E\beta 7$. Additional experiments using intra-vital two-photon microscopy to image mucosal CD8+ T cells from the luminal side of the small intestine showed that $\alpha E\beta 7$ -expressing T cells actively migrate within the epithelium and can travel across the basement membrane between subepithelial regions and lamina propria compartments. Importantly, blockade of $\alpha E\beta 7$ or its ligand E-cadherin reduces T cell interactions with the basolateral epithelial surface. Lastly, blockade of $\alpha E\beta 7$, but not $\alpha 4\beta 7$, reduces the retention time of activated effector T cells in the intestinal mucosa.

Conclusions: Our results suggest a model in which cell migration to the gut mucosa is mediated through $\alpha 4\beta 7$ while activated effector T cells are retained in the lamina propria and intra-epithelial space via $\alpha E\beta 7$:E-cadherin interactions. Co-blockade of $\alpha 4\beta 7$ and $\alpha E\beta 7$ leads to a greater reduction of T cell accumulation in GI tissues through a stepwise inhibition of T cell migration and subsequent tissue retention. Our data also suggest that a therapeutic blockade of both $\alpha 4\beta 7$ and $\alpha E\beta 7$, such as that provided by etrolizumab, may provide more effective inhibition of T cell trafficking to the gut and their inflammatory effects on the gut lining when compared to blockade of each integrin alone to impact the pathogenesis of IBD.

PS020

Kasuistik: Anhaltende Diarrhoe trotz erfolgreicher AMS-Revascularisation – eine seltene Nebenwirkung eines häufig verordneten Medikaments

Lutz Philipp Breitling¹; Petros Stathopoulos¹; Christian Bauer¹; Marion Roeßler²; Thomas Gress¹

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechsel und Endokrinologie, Marburg, Germany; ²Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Institut für Pathologie, Marburg, Germany

Fallbeispiel: Vorgeschichte. Ein 65 Jahre alter, männlicher Patient wurde von einem peripheren Krankenhaus primär gefäßchirurgisch zuverlegt, nachdem sich CT-morphologisch bei post-prandial exazerbierten abdominellen Schmerzen eine interventionsbedürftige Stenose der Arteria mesenterica superior gezeigt hatte. Bei gleichzeitig chronischer Diarrhoe wurde präinterventionell eine gastroenterologische Aufarbeitung erbeten.

Anamnese: Der Patient berichtete eine seit etwa vier Monaten bestehende Durchfallsymptomatik mit bis zu 20 wässrigen Stühlen pro Tag. Mikrobiologische und endoskopische Diagnostik waren extern bereits wiederholt erfolgt ohne wegweisenden Befund, mit Ausnahme einer Laktoseintoleranz. Vorbekannt war eine arterielle Hypertonie mit entsprechender Dreifachtherapie.

Befunde: In der erneuten Koloskopie zeigte sich ein ischämisch DD maligne imponierendes Ulkus im Bereich der rechten Flexur, histologisch ohne Malignitätsnachweis. Im gesamten Gastrointestinaltrakt zeigte sich ein histologisch zu einer schwersten destruktiven Zöliakie passender Befund. Serologisch bestand in den erneut wiederholt durchgeführten Untersuchungen weiterhin kein Hinweis auf eine Zöliakie, so dass eine schwere Enteropathie unklarer Genese DD ischämisch mit a.e. sekundärem Laktasemangel diagnostiziert wurde.

Therapie und Verlauf: Es erfolgte die gefäßchirurgische Sanierung, hiernach Entlassung mit Empfehlung zur Ernährungsberatung sowie Wiedereinbestellung zur Abheilungskontrolle nach drei Monaten. Endoskopisch zeigte sich in der Nachuntersuchung eine vollständige Remission sowohl des Ulkus als auch der Enteropathie. Der Patient berichtete, dass die Durchfallbeschwerden postinterventionell zunächst fortbestanden hätten. Im Rahmen der Ernährungsberatung sei ein Auslassversuch der vorbestehenden Olmesartan-Therapie empfohlen worden. Nach Absetzen der Medikation hätte sich der Stuhlgang innerhalb weniger Tage normalisiert. Somit ergab sich als Diagnose eine Olmesartan-assoziierte Enteropathie.

Diskussion: Die Zöliakie-ähnliche Enteropathie ist eine ursprünglich als Olmesartan-spezifisch angesehene, seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung der Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten [1]. Die Symptomatik tritt Monate bis Jahre nach Therapiebeginn auf. Ausgeprägter Gewichtsverlust ist nicht ungewöhnlich. Ein kausaler Zusammenhang wurde in einigen Fallserien durch Reexpositionen belegt [2]. Im vorliegenden Fall wurde die Diagnosestellung durch die Verwendung eines Dreifachkombinationspräparates bzw. des entsprechenden Handelsnamens in der Patientenkurve verkompliziert. Der aktuelle Fall soll daher nicht nur auf die Olmesartan-assoziierte Enteropathie hinweisen, sondern auch als Plädoyer für die konsequente Verwendung von Wirkstoffnamen und die allgemeine differentialdiagnostische Berücksichtigung unerwünschter Arzneimittelwirkungen verstanden werden.

1. Wenzel RR, Datz C. Association of sprue-like enteropathy and angiotensin receptor-1 antagonists. Wien Klin Wochenschr 2019;131:493-501.

2. Sprue-ähnliche Enteropathie unter Olmesartan (UAW-News International) Deutsches Ärzteblatt, Jg. 110, Heft 35-36, 02.09.2013

PS021

Zöliakie: eine ungewöhnliche Darstellung der glutensensitiven Enteropathie

Vlad Pavel; Patricia Mester; Claudia Kunst; Karsten Gülow; Stephan Schmid; Martina Müller-Schilling

Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Germany

Einleitung: Zöliakie ist eine Autoimmunerkrankung des Dünndarms, die sich durch eine Glutenunverträglichkeit/Weizenallergie äußert. Allein in Deutschland sind von dieser Krankheit etwa 800.000 Menschen betroffen. Die meisten Fälle sind nicht diagnostiziert.

Der schwere akute Beginn der Zöliakie, auch Zöliakie-Krise genannt, ist sehr ungewöhnlich und bei Erwachsenen noch nicht gut dokumentiert. In der Literatur sind bisher nur etwa 20 Fälle beschrieben. Die Zöliakie-Krise ist eine lebensbedrohliche Komplikation der Zöliakie.

Fallbericht: Wir berichten hier über eine 24-jährige Patientin mit einem schwerwiegenden Verlauf einer Zöliakie. Die Patientin stellte sich vor mit seit einem Monat bestehenden Durchfällen und Erbrechen gefolgt von Malabsorptionssyndrom mit Gewichtsverlust, Anasarka, Elektrolytstörungen, Bizytopenie, Gerinnungsstörung und erhöhten Transaminasen. Magen-Darm-Symptomen hatte die Patientin bisher noch nie, nur hin und wieder leichte periphere Ödeme. Auch ein stark erhöhter Wert für Transglutaminase IgA konnte nachgewiesen werden. Die Patientin wurde auf die Intensivstation zur Überwachung aufgenommen. Endoskopisch konnte eine atrophe Duodenalmukosa gezeigt werden. Histologisch wurde eine lymphozytäre Duodenitis, passend zu einer Zöliakie, diagnostiziert. Hinweise auf ein Lymphom ergaben sich nicht. Die Koloskopie war unauffällig. Bei Blutbildveränderungen mit ausgeprägter Anämie sowie Hämolyse ließen sich im Coombs-Test Wärmeantikörper nachweisen. Nach Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates zeigte sich ein adäquater Hämoglobin Anstieg. Im Verlauf konnten wir mehrmalig Bradykardien aber ohne klinische Relevanz beobachten. Hinweise auf eine Endokarditis ergaben sich weder in einer transthorakalen noch transösophagealen Echokardiographie. Nach Beginn einer glutenfreien Diät, Calcium und Folsäure Substitution wurde ein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen erzielt. Auch laborchemisch zeigte sich eine deutliche Verbesserung. Nach zwei Wochen Intensivaufenthalt konnte die Patientin auf die Normalstation verlegt werden.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die Zöliakie-Krise ist eine seltene Erstdarstellung einer Zöliakie, die durch schwere Durchfälle, Dehydratation, Gewichtsverlust, Hypoproteinämie und Stoffwechsel- und Elektrolytstörung gekennzeichnet ist. Trotz ihrer Seltenheit, sollte die Zöliakie-Krise daher bei Patienten mit offensichtlich ungeklärter chronischer Diarrhoe in Betracht gezogen werden. In den früheren Fallberichten wurden Corticosteroide als Therapie für variable Zeiträume verwendet. Im Laufe der Zeit wurde jedoch klar, dass die frühzeitige Erkennung der Zöliakie und dann der glutenfreien Diät bei diesen Patienten deutlich besser ist. Das Risiko eines Refeeding Syndroms sollte evaluiert werden, wenn eine glutenfreie Diät eingeführt wird. Bei unserer Patientin sind keine weiteren Komplikationen aufgetreten.

PS022

Partielle Milzembolisation als Rescue-Behandlungsoption bei Varizenblutung – monozentrische Erfahrung über drei Jahre

Vlad Pavel¹; Holger Gößmann²; Patricia Mester¹; Claudia Kunst¹; Karsten Gülow¹; Stephan Schmid¹; Martina Müller-Schilling¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Innere Medizin I, Regensburg, Germany;

²Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Röntgendiagnostik, Regensburg, Germany

Hintergrund: Die partielle Milzarterienembolisation ist ein nicht-chirurgisches Verfahren, welches zunächst für die Behandlung des primären und sekundären Hypersplenismus etabliert wurde. Bereits im Jahre 1973 erfolgte durch Madison die erste Milzembolisation bei Hypersplenismus mittels eines Blutkoagels. Heute wird die Milzarterienembolisation bei verschiedenen Erkrankungen, einschließlich der Rescue-Behandlung von Ösophagus- und Fundusvarizen bei portaler Hypertension und/oder Milzvenenthrombose angewandt. Weiterhin ist sie eine sehr gute Alternative zur Splenektomie. In vielen Studien konnte eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von Varizenblutungen durch eine Milzarterienembolisation nachgewiesen werden. Zudem kommt es postinterventionell oft zu einer Verbesserung der Leberfunktion.

Klinische Fälle: Neun Patienten mit Ösophagusvarizen Grad III-IV- und Fundusvarizen die mittels Milzarterienembolisation als Rescue-Therapie behandelt wurde, werden dargestellt. Endoskopische Therapieoptionen waren aufgrund von Fundusvarizen nicht erfolgversprechend. Auch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) war auf Grund der Anatomie nicht möglich. Die Interventionen wurden innerhalb von drei Jahre am Universitätsklinikum Regensburg durch das Institut für Röntgendiagnostik durchgeführt. Alle Patienten hatten aufgrund verschiedener Grunderkrankungen eine ausgeprägte portale Hypertension: Faktor V Leiden, JAK2 Mutation, Primär sklerosierende Cholangitis, Polycythemia vera. Bei allen neun Patienten wurde die Milzarterienembolisation erfolgreich durchgeführt. In der anschließenden Gastroskopie zeigte sich eine signifikante Abnahme der Ösophagus- und Fundusvarizen, welche dann als Grad II oder niedriger eingestuft wurden. Bei keinem Patienten kam es in der Zeit nach der Intervention zu einer varikösen Blutung. Laborchemisch kam es stets zu einer Verbesserung. Schwere Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Diskussion und Schlussfolgerung: Bei Patienten mit portaler Hypertension und konventionell nicht beherrschbaren Ösophagus- und Fundusvarizen kommt es nach Milzarterienembolisation zu einer signifikanten Reduktion der Blutungsereignisse (Reduktion von Varizenblutungen um 80%/Jahr) sowie zu einer anhaltenden klinischen und laborchemischen Verbesserung der Leberfunktion. Durch Verbesserung der verfügbaren Technologien und des interventionellen Vorgehens konnten die Komplikationsrate deutlich reduziert werden.

Wie in unseren klinischen Fällen gezeigt, ist die Milzarterienembolisation eine gute Therapieoption für Patienten mit Ösophagus- und Fundusvarizen, welche endoskopisch und mittels TIPS nicht beherrschbar sind. Bei allen neun Patienten zeigte sich ein sehr guter Therapieerfolg sowie eine deutlich gesteigerte Lebensqualität.

PS023

Characterization of Epigenetic Modulation in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms

Rosa Lynn Schmitz; Julia Weißbach; Jan Kleilein; Patrick Michl; Sebastian Krug

Universitätsklinikum Halle (Saale), Innere Medizin I, Halle (Saale), Germany

Purpose: Pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs) represent a rare and heterogeneous tumor entity. Despite advances in therapy cancer progression and resistance mechanisms are still challenging. Recent genome wide sequencing analyses in PanNETs identified a large number of mutated genes involved in epigenetic modulation. Targeting epigenetic modulators in neuroendocrine cells in combination with specifically triggered immune cells could be a new therapeutic approach.

Methods: The human pNET cell lines BON-1 and QGP-1, the murine insulinoma cell lines beta-TC-6 and RIN-T3 and the human monocyte-like THP-1 cells were treated with Panobinostat (PB) and analyzed for functional effects and affected signaling pathways performing Western blot, FACS and qPCR analyses. Additionally, the impact of PB on microRNA and lncRNA expression in BON-1 and QGP-1 cells was investigated by RNA sequencing.

Results: Beside hyper-acetylation, PB clearly induces an apoptotic phenotype as well as cell cycle arrest in neuroendocrine cells from various species. Mechanistically, PB inhibits JAK2/STAT3 signaling through upregulation of SOCS3. Furthermore, the effect of PB tends to be mediated by a cluster of differentially regulated microRNA and lncRNA. In THP-1 monocytes PB induces altered macrophage polarization into a more pronounced inflammatory M1 phenotype, which additionally enhances its tumor-repressing impact in co-cultivation studies.

Conclusions: Beside its cytotoxic effect on tumor cells, PB also showed tumor cell-independent influence due to alteration of the inflammatory stroma. These results play an important role on tumor progression and should be further investigated in in-vivo models.

PS024

Gender-abhängige Aspekte im früh-postoperativen und Langzeit-onkologischen Outcome beim Magenkarzinom – Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie

Pirashanna Mahendran¹; Ralf Steinert²; Ronny Otto³; Hans Lippert³; Roland Croner¹; Frank Meyer¹

¹Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany; ²St. Josefs-Krankenhaus Salzkotten, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Salzkotten, Germany; ³Otto-von-Guericke-Universität, AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH, Magdeburg, Germany

Das Magenkarzinom(Ca) gehört bei durchaus kurativen chirurgisch-operativen Therapieoptionen zu den häufigsten malignen Erkrankungen mit nicht unbeträchtlicher Mortalität. Innerhalb der Onkochirurgie nimmt dabei die genderspezifische Betrachtung mittlerweile einen bedeutsamen Stellenwert ein.

Ziel: Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede im früh-postoperativen und Langzeit-onkologischen Outcome anhand von Daten einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie hinsichtlich der chirurgischen Qualitätssicherung und als Beitrag zur klinischen Versorgungsforschung.

Patienten/Methode: Von 2007-2009 wurden 2.897 Patienten mit primärem Magen-Ca erfasst. Patienten-/Befund-/Diagnostik-/Therapie- und Prognose-assoziierte Aspekte wurden in einer Computer-basierenden Datei dokumentiert sowie genderspezifisch uni- und multivariat getestet. Das frühpostoperative Outcome wurde durch die Morbidität und Hospitalletalität charakterisiert, das Langzeit-onkolog. Outcome durch 5-Jahres(J)-, „overall survival“ (5-J-OS), -„disease-free survival“ (5-J-DFS) und -Lokalrezidivrate (5-J-LRR).

Ergebnisse: Männer waren jünger als Frauen (Durchschnittsalter: 67,74 vs. 70,31 Jahre; $P < 0,001$), wiesen häufiger eine Dysphagie ($P < 0,009$), einen intestinalen Typ nach Laurén ($P < 0,001$) sowie eine ASA-III-Einstufung ($P < 0,017$) auf. Signifikante Risikofaktoren waren höherer Alkoholkonsum, Nikotinabusus und pulmonale Ereignisse. Der kardioösophageale Übergang wurde als Tumorlokalisation häufiger detektiert ($P < 0,001$). Sowohl OP-Dauer als auch Verweildauer im Krankenhaus waren signifikant länger.

Frauen hingegen hatten häufiger Oberbauchschmerzen/Erbrechen sowie einen diffusen und Mischtyp nach Laurén ($P < 0,001$). Sie waren adipöser und weniger anfällig für allgemeine Komplikationen ($P < 0,001$).

Hinsichtlich der Morbidität waren transthorakal erweiterte Gastrektomie, Tumorlokalisation (Kardia), höherer ASA-Score, M1-Status, längere OP-/Verweildauer signifikante Einflussfaktoren. Bezüglich Letalität hatten Männer mit Mischtyp, nicht erreichtem Ro-Resektionsstatus und Komplikation im hohen Alter ein höheres Sterberisiko.

5-J-OS), -DFS und -LRR lagen bei 35,5/48,1/4,3 %. Im OS/DFS zeigten Männer bzw. Frauen mit Komplikationen ein schlechteres medianes Überleben als ohne Komplikationen ($P < 0,001$). Männer hatten ein signifikant schlechteres medianes 5-J-DFS als Frauen (48,6 vs. 71,2 Monate). Auf die 5-J-LRR hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss.

In der multivariaten Analyse waren hinsichtlich des 5-J-OS das männliche Geschlecht, Dysphagie, Erbrechen, diffuser und Mischtyp nach Laurén, steigender R-Status und hohes UICC-Stadium signifikante Einflussfaktoren. Männer mit steigendem Alter und höheren UICC-Stadium, Dysphagie, Erbrechen, diffusum Typ nach Laurén und Morbidität hatten ein signifikant schlechteres 5-J-DFS. Ein erhöhtes UICC-Stadium zeigte sich signifikant mit der 5-J-LRR assoziiert.

Schlussfolgerung: Das Magen-Ca erscheint eine gendermedizinisch relevante Tumorentität mit unterschiedlichen Prognoseaspekten zugunsten des weiblichen Geschlechts zu sein.

PS025

New potential inhibitors of RSK3: phenotypic and molecular characterization

Nathalie Auer¹; Jan Riedel¹; Nada Milosevic²; Jens von Kries³; Heidi Griesmann¹; Patrick Michl¹

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin I, Halle (Saale), Germany; ²Justus-Liebig-Universität Gießen, Physiologie, Gießen, Germany; ³Leibniz Forschungsinstitut für molekulare Pharmakologie Berlin, Screening Unit, Berlin, Germany

Introduction: The survival rate of pancreatic cancer is still the lowest among all solid cancers. The only approved targeted drug, the EGFR-inhibitor Erlotinib, provides only marginal survival benefits. Previously, in a synthetic lethality screen the ribosomal kinase RSK3 was shown to be a promising new target in pancreatic carcinoma cells. The inhibition of RSK3 acted synergistically with EGFR-inhibition by

Erlotinib. Pathways driven by this kinase are involved in cell proliferation, survival, growth and differentiation. In addition to our data, pro-tumoral effects mediated by RSK3 have been reported in several other human cancers.

So far no selective RSK3-inhibitors are available yet, which can be used for therapeutic application in vivo. In a high throughput compound screen we identified potential specific RSK3 inhibitors based on their in vitro effect on kinase activity. The aim of this work is to evaluate the effect of this set of novel potential RSK3 specific inhibitors on the phenotype of pancreatic cancer cells, and to determine the molecular mechanism involved.

Methods: The impact of the RSK3 inhibitors was evaluated on the pancreatic cancer cell lines PaTu-8988t and BxPC3. Phenotypic characterization was performed using proliferation and viability assays as well as cell cycle analysis. Molecular activity of RSK3 and downstream targets were assayed via Western Blot analysis. Apoptosis was measured with Annexin-V-staining.

Results: Based on data from the RSK-inhibitor-screen, several potential compounds were selected for in vitro validation. One of these compounds was further characterized in more detail. Upon exposure to the novel potential RSK3 inhibitor a decreased proliferation was detectable in both investigated cell lines. This was accompanied by a reduced viability and could be attributed to an increased apoptosis. Cell cycle analysis revealed a slight increase in the G2 phase. On the molecular level, the tested inhibitor decreased the phosphorylation status of RSK3, which was associated with a reduced kinase activity among downstream targets.

Conclusion: The preliminary validation of the novel specific RSK3 inhibitors indicates a therapeutic efficacy warranting further investigation. Inhibition of this kinase could contribute to the development of novel combinatorial therapeutic strategies to improve the outcome of pancreatic cancer. Results upon treatment with a pan-RSK-inhibitor confirmed RSK as a promising target in pancreatic cancer.

PS026

Einfluss von polyP-Substraten auf das Wachstumsverhalten humaner Tumorzelllinien als Grundlage für die Etablierung eines innovativen Zellkulturmodells

Lazar Glisic¹; Nicholas Kühn¹; Elisabeth Aschenbrenner¹; Kirstin Pollinger¹; Mark Neufurth²; Werner Müller³; Franz Paul Armburster⁴; Claudia Kunst¹; Karsten Gülow¹; Martina Müller-Schilling¹

¹Universitätsklinik Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie, Regensburg, Germany; ²Institut für physiologische Chemie, Universitätsmedizin Mainz, Institut für physiologische Chemie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Germany; ³Universitätsmedizin Mainz, Institut für physiologische Chemie, Mainz, Germany; ⁴Immundiagnostik AG Bensheim, Immundiagnostik AG Bensheim, Bensheim, Germany

Einleitung: Eine Herausforderung der modernen Medizin ist die Therapie komplexer Erkrankungen wie Krebs, die stark schwankende Charakteristika aufweisen und patientenindividuell unterschiedlich sind. Je nach Mikromilieu des Tumors, Immunstatus und Vorgeschichte des Patienten kann eine Tumorerkrankung in variabler Form auftreten. Bisher wird anhand der Klassifizierung mittels bestimmter Oberflächen- und Biomarker die Therapiestrategie festgelegt. Wünschenswert wäre eine individualisierte Strategie, die unter Berücksichtigung des individuellen Immunstatus und der Mikroumgebung des Tumors erfolgt. Für eine derartige personalisierte molekularbiologische Analyse fehlen die entsprechenden Tools. Ziel unseres Projekts

ist die Entwicklung eines personalisierten Tumormodells zur patientenindividuellen Wirkstofffindung und Anpassung der Krebstherapie. In einem ersten Schritt wurden hierzu die Kultivierung von Zelllinien in 2D-Kultur und in einem 3D-Modell sowie die Supplementierung des Zellkulturmediums mit polyP-Substraten getestet.

Methoden: Zur Etablierung eines innovativen Modells zur Kultivierung von humanen Tumorzellen wurden zunächst die Hepatomzelllinie Hep3B und die Kolonkarzinomzelllinie Caco-2 unter klassischen 2D-Kulturbedingungen kultiviert. Der Einfluss unterschiedlicher Medien sowie des Supplements Polyphosphat (polyP als amorphe Nanopartikel [Natrium-polyP] und als Salz [Calcium-, Magnesium- und Strontium-polyP]); dient als exogene Energiequelle und verhindert hypoxische Zustände) wurde auf drei Ebenen untersucht: Mittels Viabilitätsassay wurden Zellmetabolismus und Toxizität von polyP evaluiert; mittels FACS und Proliferationsassays wurden Effekte von polyP auf den Zellzyklus und die Zellproliferation untersucht. Zudem wurde getestet, ob polyP Glucose ersetzen kann.

Ergebnisse: PolyP-Substraten hatten keinen Einfluss auf das Kurzzeiterleben von Caco-2 und Hep3B-Zellen und waren nicht toxisch in der Standard-2D-Kultur. Nach Zugabe von polyP stieg die metabolische Aktivität der Caco-2 Zellen nach 3, bei Hep3B Zellen nach 4 Tagen. Nach der Glucosedeposition zeigte sich im MTS-Assay, dass polyP die Glucose nicht ersetzen kann. Durch die Zellzyklusanalysen bestätigte sich, dass polyP-Substrate nicht toxisch sind. Die Zugabe von polyP-Substraten hatte keinen Einfluss auf Zellteilung und Proliferation.

Schlussfolgerung: Der Zusatz von polyP-Substraten verbessert die metabolische Aktivität von Zelllinien in 2D-Kultur, ohne dabei toxisch zu wirken. PolyPs haben dabei keinen Einfluss auf der Proliferation und Zellzyklus der Zellen. Die Ergebnisse dienen als Grundlage für weitere Untersuchungen, die klären sollen, ob eine Kultivierung primärer humaner Tumorzellen auf polyP-haltigen Scaffolds möglich ist.

PS027

Autoimmune Enteropathie – Ein Case-Report

Merlin Küchle; Viktoria Nitzl; Alexander Mehrl; Martina Müller-Schilling; Michael Selgrad

Universitätsklinik Regensburg, Medizinische Klinik I, Regensburg, Germany

Case Report: Ein 70jähriger Patient ohne relevante Vorerkrankung stellte sich im Februar 2019 in unserer Notaufnahme vor. Seit Dezember des Vorjahres bestünden progrediente, wässrige Diarrhoen, diese 15-20mal/Tag, insbesondere postprandial, bis in die Nacht hinein auftretend. Er klagte über Gewichtsverlust (15kg) und Schwäche. Reise- und Umgebungsanamnese waren leer. Neben manifester Malnutrition imponierten ein erhöhter ANA-Titer und ein positives Calprotectin. Extern waren bereits eine CT Thorax/Abdomen, sowie Gastro- und Koloskopie erfolgt.

Die externe Histologie der Stufenbiopsien ergab den V.a. eine Sprue im Stadium MARSH II. Bei jedoch negativen Transglutaminase-Ak erfolgte eine erneute ÖGD mit duodenaler Biopsie. Histopathologisch imponierte eine leichte chronische Duodenitis mit Verplumpung und Atrophie der Zotten bei regenerativer Kryptenhyperplasie und einem grenzwertig hohen Gehalt intraepithelialer Lymphozyten. Das charakteristische histologische Bild einer Zöliakie lag nicht vor. Auch nach zusätzlicher immunhistochemischer Aufarbeitung war der Fall nicht eindeutig einzuordnen. Eine MR Enterographie, eine Kapselendoskopie und ein FDG-PET ergaben keine weiteren Erkenntnisse.

Somit leiteten wir eine glutenfreie Ernährung ein. Bei erneuten Durchfällen nach Obst und Milchspeisen war eine sekundäre Fruktosemal-

absorption und Laktoseintoleranz naheliegend, eine entsprechende Ernährungsumstellung wurde ergänzt. Bei hierdurch gebesserter Symptomatik konnte der Patient entlassen werden.

8 Wochen nach Entlassung stellte sich der Patient aber erneut vor. Nach kurzfristiger Verbesserung der Symptome hätten sich die Diarrhoen wieder verstärkt, er habe trotz strikter Diät-Einhaltung weitere 13kg Gewicht verloren.

In der nun durchgeführten Enteroskopie fand sich makroskopisch eine deutliche jejunale und duodenale Zottenatrophie. Histologisch wurde bei weiterhin uneindeutigem Befund der V.a. eine autoimmune Enteropathie geäußert. Nach Ausschluss einer medikamentösen Genese (Olmesartan) und bei Nachweis von Becherzell-Ak begannen wir daher mit einer Hochdosis-Steroid-Therapie. Da sich die Symptome bei minimaler Dosisreduktion sofort wieder verstärkten, leiteten wir eine Therapie mit Infliximab ein. Hierunter verbesserte sich der Zustand des Patienten rasch, er nahm bereits im stationären Setting wieder gut zu, die Diarrhoen sistierten.

Im November dieses Jahres hat der Patient sein ehemaliges Gewicht wieder erreicht, er verneint jegliche Beschwerden.

Diskussion: Die Autoimmune Enteropathie stellt eine seltene, jedoch schwerwiegende konsumierende Erkrankung dar. Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit zur Sprue und des schwierig zu interpretierenden histologischen Bildes stellt die Erkrankung eine diagnostische Herausforderung dar. Letztlich als Ausschlussdiagnose ist sie gut behandelbar und sollte als seltene Differentialdiagnose bei unklaren Fällen im diagnostischen Algorithmus bedacht werden.

PS028

Der BMI alteriert das frühpostoperative und Langzeit-onkochirurgische Outcome in der Colon-Karzinom(Ca)-Chirurgie - Interimsergebnisse

Romy Kreyer¹; Ronny Otto²; Ingo Gastinger²; Hans Lippert²; Roland Croner¹; Frank Meyer¹

¹Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg mit Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany; ²Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg, AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin, Magdeburg, Germany

Es ist berichtet worden, dass eine Korrelation zw. Adipositas & erhöhter Inzidenz best. Karzinome(Ca) incl. des Colon-Ca besteht. Dagegen ist wenig bekannt hinsichtlich des Einflusses des Körpergewichts(KG) auf das postop. Outcome. Daraus folgt die Hypothese, dass der neg. Einfluss des KG sich auch in einem schlechteren 5-Jahres(J)-Überleben nach Colon-Ca-Chirurgie(Op) widerspiegelt.

Ziel: Untersuchung des Einflusses von KG & Adipositas als auch der Faktoren, die sich mit der Adipositas assoziieren (in diverse Kategorien unterteilt) auf das früh-postop. (eher chir.) & Langzeit-onkochir. Outcome nach Colon-Ca-Op zu eruieren.

Als Teil einer prospektiven Multicenter-Observationsstudie wurden 68 Items incl. prä-, peri- & postop. Faktoren als auch histol. Befunde v. Pat. mit der primären Diagnose eines Colon-Ca in Dtl. v. 2009-2011 zusammengestellt & validiert. Die Pat. wurden nach WHO-Definition für den "body-mass index" (BMI) in Unter- (< 18,5 kg/m²), Normal- (18,5-24,9 kg/m²), Übergewicht (25-29,9 kg/m²) & Adipositas (> 30 kg/m²) klassifiziert. Das früh-postop. Outcome umfasste i) Morbidität (insbes. spezif. & allg. Kompl.-raten) & ii) Letalität (insbes. Hosp.-Letalität). Das Langzeit-onkochir. Outcome wurde durch das 5-Jahres-"overall survi-

val" (5-J-OS), 5-J-"disease-free survival" (5-J-DFS) & 5-J-"local recurrence rate" (5-J-LRR) charakterisiert.

Insges. wurden 8.574 Pat. in die Studie einbezogen (Durchschn.-Alter: 71 [Streubreite: 18-98] J; "sex ratio": männl./weibl.=53,7/46,3 %). Der Anteil der einzelnen BMI-Kategorien war: Unter-: 2,1 %; Normal-: 36,5 %; Übergewicht: 40,3 % & Adipositas: 21,2 %. Die höchste Progr.-Rate der Tu-Erkrankg. lag bei untergewichtigen Pat. vor. Fortgeschr. Tu-Stadien (enspr. UICC-Klassifikation) wurden bei normal- vs. übergewichtigen & adipösen Pat. gefunden (jeweils P < 0,001). Des Weiteren zeigten untergewichtige & adipöse Pat. ein schlechteres ASA-"Scoring" (P < 0,001). Bei einer Gesamtmorbidität von 35 % litten adipöse Pat. signifikant am häufigsten an chir. Komplikationen (P < 0,001) vs. Pat. der Untergewichtsgruppe, die tendenziell mit der höchsten allg. Kompl.-rate assoziiert waren (P=0,183). Die Geamt-Hospitalletalität betrug 3,7 %. Adipöse wiesen ein besseres 5-J-OS (63,1 %) als Normalgewichtige auf (54,4 %; P < 0,001). Weiterhin unterschieden sich die übergewichtigen Fälle nicht von den adipösen (P=0,205). Die niedrigste 5-J-OS-Rate wurde bei den Untergewichtigen ermittelt (38,9 %; P < 0,001 - Gesamt-5-J-OS: 58,8 %). Mit der niedrigsten 5-J-LRR von 1,4 % hatte nur die Gruppe der adipösen Pat. einen signif. Einfluss (P < 0,016 - Gesamt-5-J-LRR: 2,88 %). Trotz höherer 5-J-LRR bei den Untergewichtigen bestand lediglich ein Trend, keine signifikant höhere Rate (P > 0,264). Bei einem Gesamt-5-J-DFS von 65,5 % zeigten adipöse Patienten das beste 5-J-DFS mit 70,6 % (P < 0,001), das schlechteste hingegen die untergewichtigen Pat. (44,7 %; P < 0,001).

Die meisten chir. Komplikationen wurden bei adipösen Pat. detektiert, die nichtsdestoweniger das beste 5-J-OS & niedrigste 5-J-LRR aufwiesen. Die Ergebnisse sind sehr ähnlich zum vorherig beschriebenen Langzeit-Outcome beim Rektum-Ca, die das „obesity paradox“ bekräftigen. Weitere statist. Betrachtungen, um Einfl.-Faktoren auf das früh-postop. (eher chir.) & Langzeit-onkochir. Outcome nach Colon-Ca-Chirurgie zu ermitteln, sind angezeigt, die die Gründe für das beob. Outcome besser charakterisieren.

PS029

Einfluss des Diabetes mellitus (DM) auf das frühpostoperative und Langzeit-onkochirurgische Outcome in der Colon-Karzinom(Ca)-Chirurgie (präliminäre Ergebnisse)

Romy Kreyer¹; Ronny Otto²; Stefanie Wolff¹; Hans Lippert²; Ingo Gastinger²; Roland Croner¹; Frank Meyer¹

¹Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg mit Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany; ²Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg, AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin, Magdeburg, Germany

Hintergrund: Schon seit längerer Zeit wird eine Korrelation zwischen Diabetes mellitus (DM) Typ II und der erhöhten Inzidenz bestimmter Karzinome (Ca), inkl. des Colon-Ca, beschrieben. Wenig bekannt ist allerdings, welchen Einfluss die Stoffwechselerkrankung auf das postop. Outcome nach Colon-Ca-Chirurgie nimmt. Es wurde daraufhin die Hypothese aufgestellt, dass der gleiche neg. Einfluss des DM sich auch in einem schlechteren 5-Jahres(5-J)-Überleben nach Colon-Ca-Chirurgie widerspiegelt.

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss des DM als auch der Faktoren, die sich mit der Stoffwechselerkrankung assoziieren, auf das früh-postop. & Langzeit-onkochir. Outcome nach Colon-Ca-Operation zu eruieren.

Methodik: Als Teil einer prospektiven Multicenter-Observationsstudie wurden 68 Items incl. prä-, peri- & postop. Faktoren & Parameter

als auch histol. Befunde von Patienten mit der primären Diagnose des Colon-Ca in Deutschland von 2009-2011 zusammengestellt & validiert. Die Patienten mit DM wurden differenziert von den Patienten ohne DM betrachtet. Das früh-postop. Outcome umfasste die Morbidität (insbesondere spezif. & allg. Komplikationsraten) sowie die Hospitalletalität. Das Langzeit-onkochir. Outcome wurde durch die 5-J-“overall-survival“ (OS), 5-J-“disease-free-survival“ (DFS) und 5-J-“local-recurrence-rate“ (LRR) charakterisiert. Die Studienzeitspanne betrug 3 Jahre (01.01.2009–31.12.2011).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 9.167 Patienten in die Studie einbezogen. Die Patienten unterteilten sich, wie folgt: 20,5 % DM (davon 37,8 % insulinpflichtig) & 79,5 % Non-DM-Patienten (Altersspanne DM-/Non-DM: 34-97/18-98 Jahre; „sex ratio“ [männlich:weiblich]: 52,9/47,1 vs. 56,2/43,8 %). Die initial höhere Progressionsrate der Tumor(Tu)erkrankung ($P = 0,018$) ebenso wie die, entsprechend der UICC-Klassifikation, fortgeschrittenen Tu-Stadien fanden sich tendenziell bei den DM-Patienten ($P = 0,293$). Des Weiteren zeigten DM-Patienten ein deutlich schlechteres ASA-Scoring ($P < 0,001$). Bei einer Gesamt-Morbidität von 35,8 % waren bei den DM-Patienten mehr allg. Komplikationen zu eruieren ($P < 0,001$). Die gleichermaßen bei den DM-Patienten geringfügig höhere Rate an spezif. postop. Komplikationen zeigte jedoch nur einen Trend ($P = 0,224$). Bei einer Gesamt-Hospitalletalität von 4,2 % war bei DM-Patienten eine signifikant höhere Rate ($P < 0,005$) zu verzeichnen. Im Vergleich zu den Non-DM-Patienten (59,7 %) wiesen die DM-Patienten (49,8 %) ein signifikant niedrigeres 5-J-OS auf ($P < 0,001$). Ein ebenso markant schlechteres 5-J-DFS findet sich gleichermaßen wieder bei den DM-Patienten (57,7 %) vs. Non-DM (67,6 %; $P < 0,001$) - kein Unterschied in der sehr niedrigeren 5-J-LRR (2,4 % vs. 2,8 %; $P = 0,664$). Die multivariate Analyse identifizierte DM als unabh. Faktor für ein schlechteres OS (HR = 1,24 [95-Cl: 1,10-1,38]; $P < 0,001$) & schlechteres DFS (HR = 1,23 [95-Cl: 1,07-1,41]; $P = 0,004$).

Schlussfolgerung: Die höhere postop., insbes. allg. Komplikationsrate sowie das schlechtere 5-J-OS & das niedrigere 5-J-DFS fand sich jeweils bei den DM-Patienten. Weiterführend sollten der Einfluss der Insulinabhängigkeit & das bei Diabetikern erhöhte Risikopotenzial (auch andere Begl.-Erkrankungen, insbes. kardiopulmonal) einbezogen und diskutiert werden.

PS030

Einzel- und Mehrfachdosis-Pharmakokinetik von Meropenem in Aszites- und Plasma bei PatientInnen mit nosokomialer spontan bakterieller Peritonitis und Leberzirrhose

Marie Schultalbers¹; Denis Grote-Koska²; Thorsten Book¹; Birgit Bremer¹; Korbinian Brand²; Michael P. Manns¹; Markus Cornberg³; Julius J. Schmidt³; Benjamin Maasoumy¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Germany; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Chemie, Hannover, Germany; ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Germany

Einleitung: Die nosokomiale spontan bakterielle Peritonitis (nSBP) stellt eine sehr häufige und schwere Komplikation bei PatientInnen mit dekompensierter Leberzirrhose dar. Inadäquate Antibiotikadosierungen können zu vermehrten Behandlungsmisserfolgen und erhöhten Antibiotikaresistenzraten führen, welche zu zunehmenden Problemen in der Behandlung der nSBP führen. Derzeit liegen nur wenige pharmakokinetische Daten von Carbapenemen im Asziteskompartiment von PatientInnen mit dekompensierter Leberzirrhose vor. Das Ziel dieser Studie war es daher, die Pharmakokinetik von Meropenem in Plasma und Aszites von PatientInnen mit nSBP zu untersuchen.

Methoden: Dies ist eine prospektive pharmakokinetische Beobachtungsstudie von PatientInnen mit nSBP, dekompensierter Leberzirrhose und einer Indikation für eine Meropenembehandlung. Plasma- und Aszitesproben wurden zum Studieneinschluss, 15, 30, 45, 60, 120, 240, 480, 510 und 960 Minuten nach der ersten Meropeneminfusion am ersten Therapietag, sowie an einem weiteren Tag >48 Stunden nach Behandlungsbeginn gesammelt. Zusätzlich wurden Plasma- und Aszitesproben einmal täglich vor der Meropeneminfusion gewonnen. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) wurde als 2 mg/l bezogen auf Enterobacteriaceae (EUCAST) definiert, alle Ergebnisse zeigen den Median.

Ergebnisse: Sieben PatientInnen (drei Frauen, Alter: 51 Jahre, BMI: 24) mit einem medianen MELD von 22 wurden eingeschlossen. Das Kreatinin betrug 197 µmol/l, es wurden 1600 ml Aszites pro Tag drainiert. Die PatientInnen erhielten 3 g Meropenem täglich. Insgesamt wurden 100 Plasma- und 110 Aszitesproben analysiert. Die Meropenemspitzenspiegel (C_{max}) zeigten sich deutlich höher im Plasma als im Aszites (44,7 mg/l vs. 26,0 mg/l, $p=0,001$). Im Plasma wurde die C_{max} bereits nach 30 Minuten erreicht, wohingegen der maximale Spiegel im Aszites erst nach 120 Minuten gemessen wurde. Eine therapeutische Konzentration (>4*MHK) wurde nach 15 bis 45 Minuten im Aszites erreicht und blieb für mindestens 44 % der Gesamtzeit bei allen PatientInnen erhalten. Die Meropenemspiegel waren bei allen PatientInnen zu allen Zeitpunkten im Blut und Aszites höher als die MHK und überschritten nie die Grenze zur Toxizität.

Schlussfolgerung: Obwohl deutliche Unterschiede zwischen der Pharmakokinetik von Meropenem im Aszites und Plasma existieren, wurde die MHK in beiden Kompartimenten nie unterschritten. Die aktuelle Therapiestrategie der nSBP mit Meropenem scheint sicher zu sein und effiziente Meropenemspiegel im Aszites zu erreichen.

PS031

Angioneurotisches Ödem bei C1-Esteraseinhibitormangel (versus ACE-Hemmer/AT1-Blocker-Einnahme oder einheimische Sprue) als ungewöhnliche Differenzialdiagnose unklarer, rezidivierender Abdominalbeschwerden durch morphologisch auffällige intestinale Wandver

Claudia Schadow¹; Cora Wex¹; Joanna Rabczak²; Frank Meyer²

¹Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- & Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany; ²Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg, Germany

Hintergrund: Rezidivierende ödematöse Veränderungen im Darmtrakt mit folgender Obstruktion, rezidivierendem Erbrechen / Reflux oder Stuhlverhalt mit Ausbildung eines Ileus können durch eine breite Differenzialdiagnose begründet sein. Insbesondere im Zusammenhang mit unklaren, teils heftigen und wiederkehrenden abdominalen Beschwerden können Erkennung, adäquate Einstufung / Deutung und der angemessene therapeutische Ansatz schwierig sein, die nicht selten eine Herausforderung darstellen.

Das Ziel des vorliegenden Fallberichts besteht darin, anhand eines ungewöhnlichen Kases und basierend auf der einschlägigen ausgewählten Literatur jüngerer Datums die Differenzialdiagnose dieser anspruchsvollen klinischen Konstellation im Zusammenhang mit der Diagnosefindung und erzielten therapeutischen Erkenntnis einer adäquaten Versorgung aus dem klinischen Alltag zu beschreiben.

Kasus (Patienten-, Befund- und Therapie-assoziierte Charakteristika, Verlauf, Outcome): Eine 46-jährige Patientin stellte sich in der hiesigen Gastroenterologie aufgrund rezidivierenden Erbrechens

mit konsekutiver Gewichtsreduktion von 30 kg in ca. 5-6 Monaten vor. Das Erbrechen begann intermittierend nach dem Essen.

Die CT ergab eine Wandverdickung im Jejunum. Im Folgenden wurde aufgrund von Leidensdruck und Verschlechterungstendenz eine Jejunumsegmentresektion durchgeführt. Während der Laparotomie sah man einzig die bereits in der CT beschriebene Wandverdickung an drei aufeinander folgenden Lokalisationen von ca. je drei cm Länge. Durch diese Verdickung mit geleeartiger Struktur war eine Lumeneinengung und somit ein inkompletter Ileus gefolgt (Histopathologie: Submuköses, teils transmurales segmentales Ödem, vergleichbar mit einem angioneurotischen Ödem - eine Amyloidose war auszuschließen, ebenso Malignität). Eine C1-Esterase-Inhibitor-Diagnostik ergab physiologische Befunde. Eine weiterverfolgende Ursachenforschung erbrachte bei Hypertonie die Medikation eines ACE-Hemmers, der dann ab der OP nicht mehr eingenommen wurde. Eine einheimische Sprue konnte weder klinisch, endoskopisch noch histologisch bestätigt werden.

Schlussfolgerung: Trotz der simpel erscheinenden Versorgung sind adäquate klinische Diagnosestellung und angemessene therapeutische Entscheidungsfindung im Falle eines letztlich angioneurotischen Ödems als äußerst anspruchsvoll zu betrachten, da es die klassische Konstellation einer morphologisch bedingten, neoplastisch anmutenden, letztlich Op-pflichtigen gastrointestinalen Passagebehinderung nicht exakt erfüllt, jedoch einige Merkmale dessen aufweist. Letztlich führte die Dünndarmsegmentresektion und histologische Untersuchung „erst“ zum letztendlichen diagnostischen Beweis, der zur angezeigten therapeutischen Zusatzmaßnahme hinsichtlich der Optimierung einer laufenden Medikation verhalf.

PS032

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites in höherem Lebensalter – Wagen oder lieber bleiben lassen?

Lena Thöle¹; Marie Schultalbers¹; Tammo L. Tergast¹; Nicolas Simon²; Svetlana Gerbel²; Jan B. Hinrichs³; Markus Cornberg³; Michael P. Manns³; Bernhard C. Meyer³; Benjamin Maasoumy¹

¹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Germany; ²Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt), Hannover, Germany; ³Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Hannover, Germany

Einleitung: Die Versorgung von Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ist besonders herausfordernd, speziell bei Patienten höheren Alters, wo die Möglichkeit zur Lebertransplantation eingeschränkt ist. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) ist ein etabliertes therapeutisches Verfahren bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites, allerdings gibt es wenig Daten zur Sicherheit bei Patienten in höherem Lebensalter. Daher ist das Ziel dieser Studie, die Einsetzbarkeit und Sicherheit von TIPS bei älteren Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und Aszites zu evaluieren.

Methode: Für die Analyse wurden alle konsekutiven Patienten berücksichtigt, bei denen von 2012 bis 2018 an der Medizinischen Hochschule Hannover aufgrund von therapierefraktärem Aszites ein TIPS implantiert wurde. Das Überleben in Abhängigkeit vom Alter (< 65 Jahre (J.) vs. ≥ 65 J.) wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve, Log-rank-Test und einer multivariaten Cox-Regression, in der für den MELD, das Geschlecht und den portosystemischen Druckgradienten adjustiert wurde, untersucht. Periinterventionelle Komplikationen, wie Infektionen, hepatische Enzephalopathie (HE) und akut-auf-chronisches

Leberversagen (ACLF), wurden mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher's Exakt-Test analysiert. Ein Propensity-Score-Abgleich wurde durchgeführt, um TIPS-Patienten ≥ 65 J. 1:1 mit Patienten ≥ 65 J. zu matchen, die bei refraktärem Aszites mit Parazentesen behandelt wurden.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 160 Patienten mit einem mittleren Alter von 59 J. (n = 107 < 65 J. und n = 53 ≥ 65 J.) und mittleren MELD von 12.6 einbezogen. Der periinterventionelle Verlauf bei Patienten ≥ 65 J. erschien etwas komplizierter als bei Patienten < 65 J., was ersichtlich wurde anhand eines signifikant längeren Krankenhausaufenthaltes (p = 0.030), mehr ACLF-Episoden (21% vs. 10%; p = 0.044) und numerisch mehr Infektionen während des Krankenhausaufenthaltes nach TIPS-Anlage (26% vs. 17%; p = 0.153). Hinsichtlich des Auftretens und der Schwere einer HE wurde hingegen kein Unterschied beobachtet. Die 28-Tage-Mortalität war ebenfalls vergleichbar zwischen beiden Gruppen (p = 0.350), wohingegen das Überleben nach 90 Tagen bei jüngeren Patienten signifikant und nach 1 Jahr zumindest numerisch besser war (p = 0.029 bzw. p = 0.171). In der multivariaten Analyse erwies sich Alter ≥ 65 J. als unabhängiger Prädiktor für die 90-Tage-Mortalität (HR: 2.58; p = 0.028), wohingegen nur der MELD-Score mit dem 1-Jahres-Überleben assoziiert war (HR: 1.18; p < 0.001). Nach Abgleich potenzieller Störfaktoren mittels Propensity-Score-Methode erwies sich sowohl das 90-Tage- als auch das 1-Jahres-Überleben nicht unterlegen bei älteren Patienten, die mit TIPS versorgt wurden im Vergleich zu mit Parazentese behandelten Patienten (p = 0.796 bzw. p = 0.637).

Zusammenfassung: TIPS bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites höheren Alters erscheint im Vergleich zu jüngeren Patienten etwas komplizierter, jedoch gut durchführbar und zumindest der Behandlung mittels Parazentese nicht unterlegen.

PS033

Litré-Hernie (Meckelsches Divertikel bei inguinaler Herniation) – seltener hernienassoziierter Zusatzbefund

Kai Clasen; Frank Meyer

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- & Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany

Hintergrund: Die Litré-Hernie stellt einen ungewöhnlichen pathologischen Befund dar, die sich letztlich jedoch nur als seltene Variation einer durchaus alltäglichen medizinischen Befundkonstellation manifestiert.

Ziel: Mittels wissenschaftlichem Fallbericht wird, basierend auf selektiv erhobenen, medizinpublizistischen Daten jüngerer Datums, der seltene Kasus einer letztendlich sicher erkannten Litré-Hernie in seiner spezifischen Befundkonstellation, diagnostischen Eingrenzung und differenzialdiagnostischen Abklärung, des therapeutischen Herangehens als auch letztendlichen „Outcomes“ aufgearbeitet und in seiner klinischen Bedeutung für den chirurgischen Alltag einschließlich klinischer Probleme in der Diagnosestellung gewertet.

Kasus (Patienten-, Befund- und Therapie-assoziierte Aspekte, Verlauf, Outcome): Ein 77-jähriger Patient stellte sich mit akuten Schmerzen und Schwellung in der rechten Leiste vor, die klinisch den dringenden Verdacht auf irreponible, möglicherweise inkarzerierte Leistenhernie ergab. Sonografisch ließ sich die Befundkonstellation nicht bildgebend objektivieren. Die aufgrund der klinischen Befunde erfolgte Operation bestätigte die Verdachtsdiagnose und ergab bei der offenen Versorgung in Shouldice-Technik die Inkarzeration eines Ileumsegments mit Meckelschem Divertikel, das daneben noch zur Medianlaparotomie mit Ileumsegmentresektion und Seit-zu-Seit-Ileostomie veranlasste (postoperativer Verlauf: Unauffällig).

Schlussfolgerung: Der Fall verdeutlicht eindrucksvoll, wie schwierig die korrekte Diagnose der Littré-Hernie präoperativ ist. Obwohl außerordentlich selten, muss sich der Kliniker dieser Variation bewusst sein, da die Symptome stark variieren können und es zu drastischen Komplikationen kommen kann. Dieser Gefahr ist mit einer raschen Diagnosestellung und umgehenden sowie adäquaten Therapieeinleitung zu begegnen.

PS034

Die Ausschaltung zirkulierender Fibrozyten reduziert den hepatischen Interleukin-1 β Spiegel im Mausmodell

Felix Hempel¹; Martin Roderfeld¹; Rajkumar Savai²; Akylbek Sydykov³; Karuna Irungbam¹; Ralph Schermuly³; Robert Voswinckel⁴; Kernt Köhler⁵; Yury Churin¹; Ladislau Kiss³; Jens Bier³; Jörn Pons-Kühnemann⁶; Elke Roeb¹

¹Justus-Liebig-Universität Gießen, Schwerpunkt Gastroenterologie, Zentrum für Innere Medizin, Gießen, Germany; ²Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Mitglied des Cardio-Pulmonary Institute (CPI), Bad Nauheim, Germany; ³Justus-Liebig-Universität Gießen, Schwerpunkt Pneumologie und Intensivmedizin, Zentrum für Innere Medizin, Cardio-Pulmonary Institute (CPI), Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Gießen, Germany; ⁴Bürgerhospital, Klinik für Innere Medizin, Friedberg, Germany; ⁵Justus-Liebig-Universität Gießen, Institut für Veterinärpathologie, Gießen, Germany; ⁶Justus-Liebig-Universität Gießen, Institut für Medizinische Informatik, Gießen, Germany

Hintergrund: Zirkulierende Fibrozyten stellen einen einzigartigen CD45⁺/Col1⁺ Zelltyp dar, der Eigenschaften mesenchymaler und hämatopoetischer Zellen in sich vereint. Sie sind in die Pathogenese von chronisch-entzündlichen Erkrankungen, beispielsweise des Darms, involviert und werden mit zahlreichen fibrotischen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Wir konnten kürzlich zeigen, dass die Ausschaltung zirkulierender Fibrozyten die hepatische Fibrogenese verringert. [1] Fibrozyten entwickeln sich aus einer monozytären Vorläuferpopulation im Knochenmark und zeigen zahlreiche phänotypische Überschneidungen mit Makrophagen. Zellkulturexperimente zeigten die Produktion inflammatorischer Zytokine und die Fähigkeit zur Antigenpräsentation und lieferten damit mögliche Hinweise für eine Beteiligung an hepatischen Entzündungsvorgängen.

Fragestellung: Ziel der aktuellen Arbeit ist es, die inflammatorischen Eigenschaften zirkulierender Fibrozyten im Mausmodell der TAA-induzierten Leberschädigung zu untersuchen.

Methodik: Fibrozyten wurden mittels einer Suizidgenstrategie in vivo ausgeschaltet. Dazu wurden C57BL/6-Mäuse letal bestrahlt und Knochenmark von transgenen Mäusen wurde transplantiert (n=16 pro Gruppe, Kontrollen erhielten Wildtyp-Knochenmark). Die transgenen Spendermäuse exprimierten eine Herpes simplex Virus Thymidinkinase (HSV-TK) unter der Kontrolle eines Kollagen I Promotors. Durch die Gabe von hepatotoxischem Thioacetamid (TAA) und Valganciclovir (VCV), das von der HSV-TK zu toxischen Metaboliten verstoffwechselt wird, konnten so über 18 Wochen eine Leberschädigung induziert und gezielt Kollagen-exprimierende Zellen des Knochenmarkes ausgeschaltet werden. Die Lebern wurden mittels konventioneller Histologie, immunhistochemischer Färbungen und RNA in situ Hybridisierung untersucht. High-Throughput Arrays auf RNA- und Proteinebene wurden genutzt, um Effekte auf inflammatorische Marker und Zytokine zu detektieren. Einzelne Analyte wurden weiterhin mit qPCR und Western Blot untersucht.

Ergebnisse: Die RNA in situ Hybridisierung von Ptpcr (CD45) und Col1a1 (Kollagen Typ I alpha-Kette) erlaubte die Identifizierung zir-

kulierender Fibrozyten anhand der Co-Expression beider Marker und bestätigte die erfolgreiche Ausschaltung dieser Zellen in transgen-transplantierten Mäusen. Histologische Übersichtsfärbungen ergaben keinen Anhalt für Veränderungen der Lebermorphologie durch die Ausschaltung zirkulierender Fibrozyten. Im Grading nach Ishak et al. [2] für die chronische Hepatitis zeigten sich darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede. Immunhistochemische Färbungen des Panleukozytenmarkers CD45 deuteten auf eine verringerte Infiltration inflammatorischer Zellen hin (p=0,054). Multiplex-ELISA Daten zeigten weiterhin die Reduktion des hepatischen Interleukin 1 β -Spiegels in Fibrozyten-ablatierten Mäusen (13,7 \pm 0,98 vs. 12,9 \pm 1,12 ng/g Leber; p=0,044). Die durchgeführten High-Throughput Analysen zeigten jedoch keine generellen Verschiebungen der inflammatorischen Signatur in Folge der Fibrozytenausschaltung.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen die Infiltration von zirkulierenden Fibrozyten im Mausmodell der TAA-induzierten Leberschädigung. Fibrozyten erscheinen hierbei nicht als relevant für die Immunantwort, beeinflussen aber selektiv die Expression von Interleukin-1 β . Dies könnte die Beteiligung der Fibrozyten in der hepatischen Fibrogenese erklären und liefert spannende Perspektiven für weitere Forschung zur Rolle zirkulierender Fibrozyten in chronisch-entzündlichen Erkrankungen.

[1] Hempel, F., et al., Depletion of Bone Marrow-Derived Fibrocytes Attenuates TAA-Induced Liver Fibrosis in Mice. *Cells*, 2019. 8(10): p. 1210.

[2] Ishak, K., et al., Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 1995. 22(6): p. 696-9.

PS035

Die Peliose: eine seltene und chamäleonische Erkrankung mit verschiedenen Lokalisationen - Fallserie -

Patricia-Iuliana Mester; Vlad Pavel; Claudia Kunst; Karsten Gülow; Stephan Schmid; Martina Müller-Schilling

Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Germany

Hintergrund: Peliose ist eine ungewöhnliche, seltene, benigne und meistens asymptomatische Erkrankung, die durch das Vorhandensein unregelmäßiger, mit zystischem Blut gefüllter Hohlräume gekennzeichnet ist. Der Begriff stammt aus dem griechischen pelios, d. h. „Dämmerung“ oder „lila“, die sich aus dem makroskopischen Aussehen der Läsion ergeben. Die Ätiologie ist noch nicht komplett bekannt und verschiedene Ursachen wie HIV-Infektion oder hämatologische Erkrankungen sind als Ursachen in der Literatur beschrieben. Die häufigsten Lokalisationen sind die Leber, gefolgt von der Milz.

Klinischer Fall: Wir berichten über 2 Fälle einer Peliose mit unterschiedlichen Lokalisationen bei Patienten mit Leberzirrhose verschiedener Ätiologien. Im ersten Fall wird über einen 14-jährigen männlichen Patienten mit einer Leberzirrhose CHILD A auf dem Boden einer Hypoplasie der Pfortader mit Ösophagusvarizen berichtet. Bei dem Patienten wurden aufgrund einer langjährigen Krankheit regelmäßige Ultraschallkontrollen im Rahmen der HCC (hepatozelluläres Karzinom) -Prophylaxe durchgeführt und nach 6 Jahren zeigten sich im Bereich der Segmente VII und VIII zwei hepatische Läsionen mit jeweils 3 cm Durchmesser. Die Kontrastmittel-Sonographie zeigte hyperperfundierte Läsionen ohne wash-out und mittels MRT wurden die Läsionen als HCC mit Differentialdiagnose CCC (cholangiozelluläres Karzinom) beschrieben. Die durchgeführte Biopsie zeigte eine hepatische Peliose ohne Zeichen für Malignität und ohne nachweisbare Ätiologie. Bis dato zeigten sich keine Fortschritte in den jährlichen Ultraschallkontrollen und bei den jährlichen MRT-Untersuchungen wurde bisher kein hepatozelluläres Karzinom nachgewiesen. Im zweiten Fall handelt es sich um einen 60-jährigen männlichen Patienten mit

Leberzirrhose Child C äthyltoxischer Genese, bei dem sich im Hilusbereich der Milz eine echoreiche Struktur ohne Hyperperfusion zeigte. In der Kontrastmittel-Sonographie zeigte sich die Läsion hypokontastiert, sodass diese als malignitäts-suspekt eingestuft wurde. Letztendlich ergab sich bei der MR-Untersuchung der Verdacht auf eine splenische Peliose. Diese Vermutung wurde im PET-CT bestätigt.

Schlussfolgerung: Auch wenn die Peliose eine seltene Erkrankung ist, sollte sie immer als Differentialdiagnose im Auge behalten werden, wenn neu aufgetretene Milz- oder Leberläsionen diagnostiziert sind, insbesondere weil die häufigsten Komplikationen lebensbedrohlich sind (hepatozelluläre Dysfunktion, Portalhypertension oder Milzzystenruptur, in beiden Lokalisationen bis zum hämorrhagischen Schock). Unsere Fälle sind dahingehend von großem Interesse, weil in einem Fall die hepatische Peliose bei einem Patienten mit Leberzirrhose nach Jahren entstanden ist, bei dem sich auch ein HCC entwickeln hätte können. Im Gegensatz dazu handelt es sich im zweiten Fall um eine sehr seltene Lokalisation dieser Erkrankung.

PS036 Dimethylfumarat bremst Wachstum und Metastasierung von Kolonkarzinomzelllinien

Benjamin Zwicker¹; Marlen Michalski¹; Anne Schröder²; Martina Müller-Schilling¹; Karsten Gülow¹

¹Klinikum der Universität Regensburg, Innere Medizin I, Regensburg, Germany; ²DKFZ Heidelberg, Immunogenetik, Heidelberg, Germany

Das Kolonkarzinom gehört zu den fünf häufigsten Krebserkrankungen und zeichnet sich durch besonders aggressive Metastasierungen aus, die oftmals zum Tod des Patienten führen. Des Weiteren beruht die Malignität des Kolonkarzinoms darauf, dass die Krebszellen nicht mehr auf Signale reagieren, die den programmierten Zelltod, die Apoptose, auslösen. Das macht die Behandlung dieser Tumoren besonders schwierig, denn die Wirkung der meisten Krebsmedikamente beruht gerade darauf, Apoptose auszulösen.

In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass Dimethylfumarat (DMF), das für die Therapie der Psoriasis schon seit langer Zeit zugelassen und nun auch seit kurzem als Tecfidera[®] zur Behandlung von Multipler Sklerose klinisch im Einsatz ist, in Apoptose resistenten Lymphomen Zelltod induziert und Metastasierung unterbinden kann (Nicolay et al. 2016, Froelich et al. 2019). Wir konnten den molekularen Wirkmechanismus im Detail aufklären (Schroeder et al. 2017) und zeigen, dass DMF ein indirekter, nicht toxischer, Inhibitor des Transkriptionsfaktors NF-kappaB ist. Zurzeit übertragen wir diese vielversprechenden Daten auf das Kolonkarzinom und hoffen somit neue Therapieoptionen zu entwickeln. Erste Ergebnisse zeigen, dass DMF sowohl die Migration, als auch die Invasivität verschiedener Kolonkarzinom-Zelllinien inhibiert. Parallel dazu untersuchen wir auch die Induktion von Zelltod durch DMF in diesen Zelllinien. DMF könnte somit eine neue mögliche Therapieoption für das Kolonkarzinom darstellen.

PS037 Obere GI-Blutung eines 19-jährigen Patienten – hier ungewöhnlich und woanders üblich

Marc Dauer; Martin Killermann; Thomas Decassian

Klinikum St. Marien Amberg, Klinik für Innere Medizin II, Amberg, Germany

Fallvignette: Notfallmäßig Aufnahme eines 19-jährigen Mannes aus Eritrea (seit 10 Tagen in Deutschland) mit Hämatemesis, Hämatochezie und OB-Schmerzen, dabei Zeichen des hämorrhagischen Schocks

(RR 90/60, HF 100/min, Hb 5,7 g/dl, PLT 97.000/µl, INR 1,45). Es erfolgte die Aufnahme auf die Intensivstation, Volumentherapie, Substitution von 6 EKs und 6 FFPs, dann die Notfall-ÖGD. Dabei zeigten sich gastro-ösophageale Varizen Grad IV mit einer spritzenden Blutung aus einer Rupturstelle an der Cardia. Es erfolgten ein Banding mit 10 Ringen und die Injektion von 4 ml Histoacryl, es gelang die primär erfolgreiche Blutstillung. In der erweiterten bildgebenden Diagnostik zeigte sich lediglich eine Splenomegalie, keine Leberzirrhose, keine Pfortaderthrombose. In der erweiterten Labordiagnostik negatives Hepatopathie-Screening, Serologie auf Hepatitis B und C ebenfalls negativ, allerdings Nachweis einer Eosinophilie mit 7b%. Stuhl auf Wurmeier initial negativ (allerdings nach 2 Monaten positiv), Schistosoma mansoni-Serologie mit IgG 18,4 U/ml (Norm < 8,5) positiv.

Diagnose: Portale Hypertension mit Varizenblutung bei Darmbilharziose.

Therapie: Durchführung einer Therapie mit Praziquantel gewichtsdaptiert über 3 Tage.

Verlauf: Noch 2 Rezidivblutungen in den folgenden 3 Monaten, jeweils endoskopisch beherrscht, dann 1 Jahr beschwerdefrei. Infektion geheilt (Kontrolle mittels Serologie und Stuhl-Diagnostik), Pat. ist inzwischen lokal erfolgreicher Langstreckenläufer. Wegen einer zwischenzeitlichen Abschiebung nach Italien kein weiteres Follow-up verfügbar.

Diskussion: Darmbilharziose

- Erreger: Schistosoma mansoni (Pärchenegel)
- häufigste Ursache einer portalen Hypertension in Entwicklungsländern
- bis 300 Mio Menschen weltweit befallen
- endemisch in ganz Afrika, Brasilien, Venezuela, Jemen, Irak, Syrien, Oman, China, Kambodscha, Laos, Philippinen, in Europa autochthone Einzelfälle auf Korsika
- Pathogenese: portale Hypertension durch Leberfibrose periportal
- Diagnostik durch Wurmeier im Stuhl und Serologie
- Therapie Praziquantel, Wiederholung bei Erfolglosigkeit
- Kontrollen: Serologie nach 12 und 24 Monaten, Stuhl nach 6,12 und 24 Monaten.

PS038 Phenotypic and molecular characterization of newly developed specific HDACi in pancreatic cancer cell lines

Carolyn Steindorf¹; Heidi Griesmann¹; Wolfgang Sippl²; Matthias Schmidt²; Patrick Michl¹; Jan Riedel¹

¹University Hospital, Martin-Luther-University, Department of Gastroenterology and Hepatology, Halle (Saale), Germany; ²Martin-Luther-University, Department of Medicinal Chemistry, Halle (Saale), Germany

Introduction: Overexpression or dysregulation of several members of the class of histone deacetylases (HDACs) has been observed in many tumor entities including pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). By executing deacetylation of histone and non-histone proteins HDACs play a critical role in transcriptional regulation, cell cycle

progression and development. This is why HDACs are an attractive target for anti-cancer therapy. So far currently used HDAC inhibitors (HDACi) mainly act as pan-HDACi leading to adverse side effects due to unselectivity. Investigation of selective HDACi targeting distinct members of the HDAC family is therefore of special interest.

Methods: Based on available structural data of HDAC/HDACi complexes, computational structural based design of novel selective HDACi was performed. For in vitro evaluation the pancreatic cancer cell lines PaTu8988t, PANC-1 and PaCa3 were used. Proliferative status, viability and cell cycle distribution was determined +/- distinct HDACi. Molecular targets were analyzed using Western Blots, qRT-PCR and immunofluorescence.

Results: Different classes of newly developed HDACi were initially screened on the basis of their impact on cell viability. A distinct set of HDACi primarily targeting HDAC6 was further characterized in detail. These inhibitors significantly reduced cell proliferation accompanied by a decrease in cell viability and a G2 cell cycle arrest. Substrate specificity could be verified by an increase in the acetylation levels of tubulin. Additionally the novel HDACi destabilize (mutant) p53 on protein and mRNA level and leading inverse to an increased level of p21. Analysis of the degradation mechanism of mutated p53 showed a MDM2-dependent proteosomal degradation. In higher concentrations the HDACi showed unspecific effects. This is reflected in an increased acetylation level of H3. These non-specific effects could be minimized by reducing the dose of the inhibitors.

Conclusion: The tested novel class of HDACi preferentially targeting HDAC6 showed a promising in vitro efficacy. Targeting the activity of specifically upregulated HDACs in pancreatic cancer offers the possibility for optimized therapeutic strategies, aiming to reduce the adverse effects observed with pan-HDACi.

PS039

Weist die Grunderkrankung (chronische Pankreatitis vs. Pankreaskopfkarcinom) einen Einfluss auf das frühpostoperative Outcome bei pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire auf (?) – initiale Ergebnisse an einem tertiären Zentrum

Nikolas Scholz¹; Max Grabowski¹; Ronny Otto²; Roland Croner¹; Henry Ptok¹; Frank Meyer¹

¹Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany;

²Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg mit Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany

Sowohl Patienten(Pat.) mit chron. Pankreatitis (Pan.) als auch mit Pankreaskopfkarcinom (Ca) werden in therapeut.(beschwerdelindernder) bzw. kurativer Intention d. Op-Methode "pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPPHR) n. Traverso-Longmire" unterzogen, was eine vergleichende Analyse d. postop. Verläufe beider Pat.-Kohorten unter def. Bedingg. (Klinik, Versorgung.-Ebene, Alter, Geschlecht etc.) erlaubt.

Ziel: Eruiierung d. Einflusses v. unterschiedl. Diagnosen („Pan.“ vs. „Ca“) & interindiv. Unterschieden wie Alter & Nebenerkrankg. auf das frühpostop. Outcome b. vergl.-barer/m interventioneller Invasivität, Op-Trauma als auch Op-bedingter SIRS-assoziiertes Alteration.

Method: Über einen def. Zeitraum wurden alle konsekutiven Pat., die der Op bei Pan. & Ca in o.g. allg./visz.-chir. Univ.-Klinik unterzogen

wurden, erfasst & hinsichtlich d. Outcomes durch postop. Morbidität (allg./spez. Komplikationsrate) & Hospitalletalität charakterisiert.

Ergebnisse: Von 2003-2015 wurden insgesamt 315 Pat., von denen n=295 („sex ratio“: m/w=181:114 [1,59:1]; medianes Alter: 59 [Streuung: 20-82] Jahre) auswertbar waren, erfasst, davon 197 Fälle mit Ca (66,8 %) & 98 Individuen mit Pan. (33,2 %). Vergleichend zeigt sich ein medianes Alter v. 68,5 (37-82) zu 51 (20-72) Jahren bei Ca bzw. Pan. (p < 0,001), der ASA-Score liegt bei durchschnittlich 2,3 (CA [1-4]) bzw. 2,1 (Pan. [1-4]); p = 0,084). Die mediane präop. Liegedauer war b. beiden Erkrankg. 2 [0-17] d, postop. waren die Pat. im Median noch 18 (Ca [2-88]) bzw. 15 (Pan. [6-48]) d hospitalisiert (p = 0,029).

Überraschend waren die ähnl. hohen allg./spez. Komplikationsraten von 21,3 % (Ca) vs. 21,4 % (Pan.) & 40,1 % (Ca) vs. 43,9 % (Pan.) (p = 0,274; p = 0,616), auch die ansprechenden 30-d-Letalitäten unterschieden sich mit 3,6 % (Ca) vs. 2,0 % (Pan.) (p = 0,723) nur gering.

Von den potenziellen Einfl.-Faktoren auf Morbidität/Letalität, nämlich Geschlecht, Alter, ASA-Kategorie, intraop. EK's, Op-Dauer & präop. Diagnose wurde univariat die ASA-Kategorie mit signifk. Beeinflussg. d. allg. Komplikationen & damit d. Morbidität (p = 0,013) getestet.

Bei vorhandener postop. Morbidität liegen die intraop. verabreichten EK's im Mittel signifkant höher als ohne Morbidität (1,156 vs. 0,304; p=0,000). Die Morbidität hat - univariat getestet - ebenfalls einen signifk. Einfluss auf die Letalität (p = 0,000).

Multivariat ergaben sich jedoch in der logist. Regression keine signifk. Zusammenhänge.

Schlussfolgerung: Der vorab als nachteilig eingeschätzte Einfluss d. Krebserkrankg. (eher nahttechnisch ungünstiges weiches Pankreas, Immunsuppr.-Phänomen) im Vergleich z. chron. Entzündg. kann trotz signifk. höheren Alters & längerer postop. Hospitalisierung d. Pat. anhand d. geg. Morbidität & Letalität nicht eindeutig nachgewiesen werden, wobei die chron. Inflammation den „ausgleichenden“ morbiditätsuntersetzenden Effekt zu bewirken scheint. Weiterf. Betrachtg. zu mikrobiellen Kolonisations-Spektren & SIRS-assoz. Parametern erscheinen angezeigt.

PS040

Technical insights on gastrointestinal organoids

Lucile Broncy

Universitätsklinikum Regensburg, Innere Medizin I, Regensburg, Germany

Background and Aims: In recent years, the development of organoid technologies has provided medical researchers with representative in vitro models of a variety of human tissues for the study of health and diseases. Because of the high turnover of gastrointestinal cells, human gastrointestinal organoids have been particularly useful to understand developmental biology of the gut and to model the gastrointestinal pathophysiology. Since the first report of long term expansion of human intestinal organoids, various methodologies have been described to isolate human adult stem cells from tissue biopsies, cultivate them in vitro and cryopreserve them to construct human organoid biobanks. However, most of these methods have not yet been compared with each other in order to provide a consensus guideline for the generation of human organoids.

Methods: We, at the department of Internal Medicine I of the University Hospital Regensburg, have started to compare distinct methodologies to establish colon organoid lines from primary human tissues obtained by endoscopic biopsy. By comparing the original and fre-

quently cited method using EDTA chelation buffers, to distinct mechanical and enzymatic digestion methods and also by introducing our own technical variants, we have established robust protocols to isolate intact human intestinal crypts, or single-cell suspensions of human intestinal stem cells for the generation of human organoids.

Results: So far, 5 normal colon organoid lines have been established from 5 healthy donors and kept in culture for over 6 weeks. Using the same protocol, a colon cancer organoid line has also been generated.

Conclusion: In the near future, we plan to establish more colon organoid lines from colorectal cancer patients and patients with inflammatory bowel diseases in order to create a cryopreserved biobank of colon organoids for further drug testing. We also plan to expand our technical investigations into the generation of liver organoids from low amounts of biopsied tissues.

PS041

Allergische und paradoxe Krankheitsreaktionen unter moderner Biologikatherapie bei chronisch entzündlichen System- und Darmerkrankungen (CED)

Martin Raithel¹; Oliver Sander²; Dagmar Wilsmann-Theis³; Igor Kremenevskiy⁴; Rotraut Mößner⁴

¹Waldkrankenhaus St. Marien Erlangen, Medizinische Klinik II, Erlangen, Germany; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Rheumatologie, Düsseldorf, Germany; ³Universitätsklinikum Bonn, Dermatologie und Allergologie, Bonn, Germany; ⁴Universitätsklinikum Göttingen, Dermatologie und Allergologie, Göttingen, Germany

Einleitung: Biologika werden zunehmend bei chronisch entzündlichen System- und Darmerkrankungen eingesetzt. Obwohl die typischen Nebenwirkungsraten von Biologika gut bekannt sind, fallen individuelle allergische und paradoxe Krankheitsreaktionen in den Zulassungsstudien nicht auf und werden nicht als therapeutisches Problem dargestellt. Die Daten der großen Register fragt paradoxe Reaktionen nicht explizit ab, was auch hier zu einer Unterschätzung der Prävalenz führt.

Methodik: Zum Thema Allergien, Unverträglichkeitsreaktionen und paradoxe Reaktionen bei Biologika wurde eine MEDLINE-Suche zum Mai 2019 durchgeführt, die sich auf entzündliche Systemerkrankungen bezieht (ohne onkologische Indikationen). Ziel dieser Literaturabfrage ist es, das vorhandene qualitative Spektrum an obigen Krankheitsreaktionen darzustellen, damit unter- bzw. nach Biologikatherapie neu auftretende Krankheitssymptome rasch erkannt und entsprechend therapiert werden können.

Ergebnisse: Spezifische allergische Reaktionen Typ I–IV sind bei allen Biologika in niedrigster Frequenz beschrieben, werden aber oft nicht differenziert bzgl. des jeweiligen Reaktionstyps (oft nur akut oder verzögert). Unspezifische Infusions- oder Injektionsreaktionen finden sich in einer Häufigkeit von 2–23%, wobei nicht-allergischen akuten Infusionsreaktionen häufiger berichtet werden als verzögert.

Paradoxe Krankheitsreaktionen wurden historisch gesehen zunächst bei TNF-bindenden Medikamenten gehäuft berichtet (Etanercept > Infliximab > Adalimumab, Certolizumab, Golimumab). Obwohl hier von einem „Klasseneffekt der TNF-Blocker“ gesprochen wurde, zeigt diese Metaanalyse, dass auch andere biologische Prinzipien (z.B. Ustekinumab, IL-17 Antagonisten) entsprechend ihrem spezifischem Wirkmechanismus im komplexen Zytokin- und Immunregulationssystem konträre paradoxe Reaktionen induzieren können. Typisch für paradoxe Reaktionen ist die oft gute Wirksamkeit im entzündeten Organ, während andernorts neue inflammatorische Krankheitsprozesse an-

gestoßen werden (z.B. Auftreten einer Psoriasis unter TNF-Blockern oder Ustekinumab-Therapie bei M. Crohn). Tückisch ist, dass sie auch nach Absetzen der Biologika auftreten können und manche Patienten doppelt- bzw. dreifach paradoxe Reaktionen nach Umsetzen von Biologika erleiden können.

Zusammenfassung: Allergische und paradoxe Krankheitsreaktionen erschweren die Biologikatherapie, da sie oft in einem anderen Organ auftreten als in dem, wofür die Biologikatherapie verordnet wurde, was eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert. Wichtig ist, diese so zu erkennen und einzuordnen. Therapieoptionen schließen antientzündliche Lokalthérapien, Steroide sowie ein Umsetzen der Biologikatherapie, oftmals auf eine andere Immuntherapie, ein.

PS042

Healing earth in patients with NERD is a safe and effective therapeutic option

Thomas Orth¹; Hubert Mönnikes²

¹Gesundheitszentrum Orth & Orth, Eltville, Germany; ²Martin-Luther-Krankenhaus, Klinik für Innere Medizin, Berlin, Germany

Background: Non erosive esophageal reflux disease (NERD) is a common upper gastrointestinal disease with a significant loss in life quality. Lifestyle modifications, proton pump inhibitors and laparoscopic fundoplication are proven treatment modalities for NERD. Another treatment option is Luvos® Healing Earth, a natural composition of minerals and trace elements with acid-binding capacity and adsorbing properties. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of healing earth in NERD.

Methods: A study designed as an observational study included 146 patients with NERD symptoms and previously endoscopically-confirmed NERD. The patients received Luvos® Healing Earth daily for 14 days. Endpoints included the clinical assessment of the QOLRAD score (Quality of Life in Reflux and Dyspepsia) and the Eypasch index (Gastrointestinal quality of life).

Results: Of 137 patients, which completed the study, 79.7% rated the effect of healing earth as very good or good. Reflux symptoms did not occur again in 71% of cases until the end of the observation period. The effect of healing earth occurred very fast (45 min - 90 min). The vast majority of patients (92.3 %) received only a single dose for a significant complaint reduction. A clinically important increase in all 5 dimensions of the QOLRAD was observed. Parallel an increase of the Eypasch index was documented. No adverse events were observed.

Conclusions: Luvos® Healing Earth is a well tolerated and effective treatment to reduce reflux symptoms and increases life quality in symptomatic NERD patients.

PS043

Delir und Ataxie - ungewöhnliche Erstmanifestation eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms der Leber

Jan Kunath; Svenja Neumann; Birgit Wallat; Christian Buhl; Matthias Albert; Klaus Herrlinger

Asklepios Klinik Nord Heidberg, Innere Medizin I, Gastroenterologie/ Onkologie, Hamburg, Germany

Einleitung: Paraneoplastische Syndrome (PNS) treten in unterschiedlicher Häufigkeit bei verschiedenen Tumorentitäten auf. Bei Hodgkin-

und Non-Hodgkin Lymphomen (HL/NHL) sind sie selten und manifestieren sich meist erst in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Wir berichten hier von einer ungewöhnlichen paraneoplastischen Erstmanifestation eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms der Leber.

Fallbeschreibung: Mittels RTW wurde ein 53-jähriger Patient in unserer Notaufnahme vorstellig. Der Patient zeigte sich weder zu Ort, Zeit noch Person adäquat orientiert, war progredient delirant und agitiert. Weiterhin traten optische Halluzinationen auf. Die körperliche Untersuchung ergab ein ataktisches Bewegungsmuster sowie eine sensomotorische Neuropathie. Der GCS belief sich auf 11 Punkte. Die Liquorpunktion zeigte mit Eiweiß-Werten von 1610mg/dl eine Schrankenstörung auf. Ein cMRT ergab mehrere periventriculäre und subkortikale Marklagerläsionen. Bei im Verlauf steigenden Leberwerten erfolgte eine Abdomensonographie mit Nachweis mehrerer solider Raumforderungen der Leber mit typischem Auswaschphänomen nach Kontrastmittelgabe. Die Punktion zeigte histologisch den Befund eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms. Serologisch waren stark erhöhte ANA-Titer nachzuweisen. Es erfolgte die Bestimmung paraneoplastischer Antikörper mit Nachweis schwach positiver Anti-Yo und Anti-Tr Antikörper. Unter leitliniengerechter Therapie mit R-CHOEP waren die Symptome des Patienten rasch rückläufig bis zur vollständigen kognitiven und neurologischen Rekonstitution.

Zusammenfassung: Paraneoplastische Syndrome sind insgesamt selten beim Non-Hodgkin Lymphom und treten in der Regel erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Die Erstmanifestation der Erkrankung als Präsentation mit sensomotorischer Neuropathie und akutem Delir ist bisher nicht näher beschrieben worden.

Bei Patienten mit diffusen neurologischen Symptomen, sollte in der Differentialdiagnostik immer auch ein paraneoplastisches Geschehen erwogen werden und eine entsprechende Umfelddiagnostik erfolgen.

1) Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2014;123(21):3230–3238. doi:10.1182/blood-2014-03-537506

2) Giometto et. al. Paraneoplastic neurologic syndrome in PNS Euronet database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67:330-335

3) Oh SJ. Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system. *Neurol Clin*. 1997;15(4):849–863.

4) Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*. 2013;136

PS044

Wirksamkeit der Luvos-Heilerde bei dyspeptischen und reizdarmtypischen Symptomen – Ergebnisse einer prospektiven nicht-interventionellen Studie

Ahmed Madisch¹; Sylvia Schaper²; Rainer Stange²; Bernhard Uehleke²

¹KRH Klinikum Siloah, Klinik für Gastroenterologie, Hannover, Germany;
²Immanuel Krankenhaus, Abteilung für Naturheilkunde Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

Einleitung: Dyspeptische und reizdarmtypische Symptome sind in der primärärztlichen Versorgung häufig. Viele Patienten berichten in der Selbstmedikation über eine deutliche Beschwerdebesserung durch die Einnahme von Heilerde. Systematische Daten zur Heilerde bei gastrointestinalen Symptomen fehlten bisher.

Ziele: Wirksamkeit von Heilerde (Luvos) bei Patienten mit dyspeptischen und reizdarmtypischen Symptomen.

Methodik: Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit typischen chronischen dyspeptischen und reizdarmtypischen Symptomen ohne organisches Korrelat bei in der Vergangenheit durchgeführter Diagnostik wurden in die Studie eingeschlossen. Die Beschwerden von mindestens mäßiger Ausprägung mussten an mindestens 5 Tagen in letzten 2 Wochen bestehen – es dürften keine Änderungen von relevanter Medikation in den letzten 3 Monaten erfolgt sein. Die Therapie mit Luvos® Heilerde ultrafein erfolgte mit 3x1 Meßlöffel über 6 Wochen. Primärer Zielparameter war der validierte Nepean Dyspepsie Index (NDI) sowie ein analog aufgebauter Summenscore für reizdarmtypische Beschwerden, als sekundäre Zielparameter die Lebensqualität und Verträglichkeit.

Ergebnis: Insgesamt wurden 64 Patienten (53 % weiblich, mittleres Alter 49,5 Jahre) in die Studie eingeschlossen, für die per-protokoll Analyse standen 46 Patienten zur Verfügung. Der mittlere NDI betrug zu Beginn der Studie im Mittel 44,3. Nach 3 Wochen Therapie fiel der NDI-Wert um durchschnittlich 5 Punkte ab ($p < 0,04$) nach 6 Wochen Therapie um weitere 15 Punkte ($p < 0,001$); insgesamt fiel er um 43 Prozent des Ausgangswertes. Der RDS-Summenscore fiel von 29,8 auf 27,0 nach 3 Wochen und auf 16,2 nach 6 Wochen ($p < 0,001$), insgesamt reduzierte er sich um 47 Prozent. Bei sehr guter Verträglichkeit verbesserte sich nach 6 Wochen Therapie deutlich die Lebensqualität.

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden prospektiven Studie erwies sich Heilerde bei guter Verträglichkeit als effektive Therapieoption bei dyspeptischen und reizdarmtypischen Beschwerden, wobei sich der deutliche Therapieeffekt erst nach einer Therapiedauer von mehr als 3 Wochen einstellt.

PS045

Sonographische Darstellung von Lymphknoten im Leberhilus bei Patienten mit Primär Biliärer Cholangitis

Felix Richter; Moritz Weiher; Yvonne Dörfel

Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Poliklinik, Berlin, Germany

Ziel: Die Primäre Biliäre Cholangitis (PBC) ist eine Erkrankung der kleinen intrahepatischen Gallenwege, die autoimmun vermittelt zu einer chronischen Inflammation und konsekutiver Fibrosierung des Leberparenchyms und im Verlauf zur Leberzirrhose führt. Seit Einführung einer oralen Therapie mit Ursodesoxycholsäure kann die Krankheitsprogression verlangsamt werden. Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität spielt die laborchemische Bestimmung insbesondere der Alkalischen Phosphatase (AP), der Gamma-GT, des Bilirubins und der Transaminasen eine Rolle. Eine sonographische Verlaufskontrolle wird zudem als sinnvoll erachtet. Ein typischer sonographischer Befund bei Patienten mit PBC ist eine Lymphadenopathie im Leberhilus. Ältere Studien haben den Zusammenhang von Lymphknotengröße und laborchemischer Krankheitsaktivität bereits untersucht, kamen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Unsere Untersuchung hatte das Ziel, die Lymphadenopathie als Verlaufsparemeter unter modernen Sonographiebedingungen zu evaluieren.

Methoden: In die Studie eingeschlossen wurden 25 Patienten einer internistischen Hochschulambulanz sowie Patienten einer hepatologischen Schwerpunktpraxis mit einer gesicherten Diagnose einer PBC. Alle Patienten erhielten eine strukturierte Abdomensonographie mit demselben Ultraschallgerät (Canon, Aplio i800) durch einen erfahrenen Untersucher. Zudem wurden klinische und laborchemische Parameter erhoben.

Ergebnisse: Von den untersuchten Patienten konnte bei 22 Patienten (88%) eine hiläre Lymphadenopathie sonographisch detektiert werden. 10 Patienten (40%) wiesen mehrere hiläre Lymphknoten auf. Es zeigte sich dabei keine Korrelation der Lymphknotengröße (Länge, Fläche, Volumen) mit laborchemischen Parametern (AP, GPT, GOT, Gamma-GT, Bilirubin). Zwischen den Patienten zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede im sonomorphologischen Befund der Leber.

Diskussion: Sonographisch konnten wir bei 88% der PBC-Patienten mindestens einen Lymphknoten am Leberhilus darstellen, was somit ein sensitives sonographisches Kriterium für eine vorhandene PBC darstellt. Eine Korrelation der Lymphadenopathie zu klinischen oder laborchemischen Parametern konnte nicht gezeigt werden. Dies erklären wir durch die therapeutisch gut eingestellten Patienten und den chronisch-entzündlichen Verlauf der PBC-Erkrankung selbst. Die abweichenden Ergebnisse teils 30 Jahre zurückliegender Studien, in denen Patienten in höheren Erkrankungsstadien untersucht wurden, können mit den Unterschieden in diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten heutzutage begründet werden. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität sollten weiterhin Klinik und AP verwendet werden. Aufgrund des pathognomonischen Lymphknotens und des chronisch-fibrotischen Umbaus erachten wir die Sonographie der Leber aber weiterhin als erste Bildgebung der Wahl.

PS046

Jejunalarvarizen als Ursache einer gastrointestinalen Blutung nach Pankreas-Nieren Transplantation

Steffen Rassow¹; Ursula Pession²; Axel Thalhammer³; Nora Huber¹; Julia Seifert¹; Helmut Geiger¹; Wolf O. Bechstein²; Ingeborg A. Hauser¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt/Main, Medizinische Klinik III - FB Nephrologie, Frankfurt am Main, Germany; ²Universitätsklinikum Frankfurt/Main, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Frankfurt am Main, Germany; ³Universitätsklinikum Frankfurt/Main, Institut diagnostische und interventionelle Radiologie, Frankfurt am Main, Germany

Einleitung: Nach Pankreas-Nieren Transplantation sind Blutungsereignisse eine häufige Komplikation in der Frühphase. Bei unklarer Blutungsquelle im längerfristigen Verlauf müssen in dieser Patientenkohorte auch atypische Lokalisationen neben weiteren Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden.

Fallvorstellung: Wir berichten über einen 2007 Pankreas-Nieren transplantierten Patienten, der 12 Jahre nach erfolgreicher Pankreas-Nieren Transplantation aufgrund einer unklaren gastrointestinalen Blutung vorstellig wurde. Bei einer durchgeführten Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) fanden sich ein Ulkus an der jejunopankreatischen Anastomose neben varikösen Gefäßen im Anastomosenbereich, jeweils ohne Blutungszeichen. Eine CT-Angiografie verblieb ohne abdominellen Blutungsnachweis. Es erfolgte neben hochdosierter Therapie mit PPI die umgehende Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) bei sinkendem Hämoglobinwert (Hb). Im Verlauf ergaben sich wiederholt fallende Hb-Werte, woraufhin multiple EK-Transfusionen erfolgten. Weder eine Kontroll-ÖGD, noch eine Ileokoloskopie konnten eine Blutungsquelle detektieren. Weitere Diagnostik wurde bei progredienter klinischer Verschlechterung des Zustands und weiterhin unklarer Blutungsursache durchgeführt. Differentialdiagnostisch verblieb eine Knochenmarkspunktion ohne Hinweis auf multiples Myelom. Komplizierend kam ein vorher unbekannter hochreplizierender Hepatitis E Befund mit neu aufgetretenem Aszites hinzu. Des Weiteren zeigte sich eine CMV-Reaktivierung. Die ursprüngliche immunsuppressive Therapie mit Azathioprin wurde bei niedrigen CD4+ T-Helferzellen pausiert.

Im Rahmen eines erneuten Blutungsereignisses mit Teerstuhl und hämorrhagischem Schock erfolgte eine CT-Angiografie. Es konnte proximal als Ursache der Jejunalarvarizen eine Engstellung der porto-systemisch-venösen Anastomose des Pankreastransplantats an der V. Cava inferior gefunden werden. In selber Sitzung wurde diese Engstelle per Ballon dilatiert. Der Interventionserfolg konnte CT morphologisch bestätigt werden, allerdings bei Residuen der Jejunalarvarizen. Im Verlauf kam es erneut zu transfusionspflichtiger Blutung, sodass eine Anastomose zwischen V. Lienalis des Pankreastransplantats und der V. Iliaca interna mit dem Ziel das Pankreastransplantat zu erhalten angelegt wurde. Doch bei persistieren Hämoglobin relevanten Blutungen wurde schließlich die Indikation zur Transplantatpankreatektomie gestellt.

Postoperativ zeigte sich eine normale Nierenfunktion und die Hepatitis E und CMV Infektion ausgeheilt.

Conclusion: Eine mittlere gastrointestinale Blutung stellt eine eher seltene Blutungsquelle dar und erfordert je nach Komplexität des Falls differenziertere Diagnostik und Therapie im interdisziplinären Team.

Rostambeigi et al. Recurrent Ectopic Variceal Bleed After Pancreas Transplantation With No Portal Hypertension: Case Report and Out-comes of Endovascular Onyx Embolization. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2019, Vol. 53(5) 415-419

PS047

Nur ein obstruktives Schlafapnoesyndrom?

Evelyn Martin¹; Rainer Munzinger²

¹UKGM Marburg, Nephrologie, Marburg, Germany; ²Klinik Parsberg, Abteilung für Innere Medizin und Geriatrie, Parsberg, Germany

Wir übernahmen den 78-jährigen Patienten in unsere geriatrische Rehabilitation aufgrund einer seit 14-18 Tagen bestandener rapiden AZ-Reduktion bei diagnostiziertem schwergradigen Schlafapnoesyndrom & Exsikkose. Bekannt war ein permanentes VHF unter NOAK Therapie, eine AS II°, eine art. HTN mit diskreter konzentrischer Hypertrophie, eine Niereninsuffizienz CKD St3 und ein M. Bechterew unter Therapie mit Prednisolon 5mg1x tgl.

Es bestand seit 14d eine Müdigkeit aufgrund dieser der Patient während eines Gesprächs und des Essens einschlieft. Dazu fand sich ein Schwindel, eine generalisierte muskuläre Steifigkeit mit Immobilität sowie eine bis dato unbekannte Sturzneigung bei zuvor mobilem und körperlich aktivem Patienten.

Auffällig war ein rapider kognitiver Abbau, welcher die eigene Versorgung bei zuvor selbstversorgendem Pat. nicht mehr gewährleisten lies. Beklagt wurden zudem Ganzkörperschmerzen.

Als geriatrische Syndrome bestanden die Immobilität und die Instabilität mit Sturzneigung. Eine Pflegestufe existierte nicht. Der LACHS Index lag bei 5 v. 15 Punkten.

In der körperlichen Untersuchung fand sich bei normalen Blutdruckwerten eine HF um 100/min, Temp. 37,0- 37,2° C, Systolikum p. m. 2ICR li. Der BMI lag bei 31,5. Neurologisch bestand eine Gangataxie, eine ungerichtete Fallneigung und Gleichgewichtsstg. Die Orientierung bestand lediglich zur Person. Die Denkwiese war verlangsamt mit verzögerter Reaktion und rigider Muskulatur. Die Reflexe waren reduziert.

Im MMT konnte initial trotzdem eine Punktzahl von 27 von 30 erreicht werden. Der GDS war unauffällig. Der Barthel Index bei 15 von 100 Punkten. Der TUG war nicht möglich, ebenso der Mobilitätstest nach Tinetti. Der Geldzähltest nach Nikolaus war für den Patienten nicht durchführbar.

Im Labor fanden sich leicht erhöhte Retentionswerte im Sinne eines AKIN 1 und eine chronische Niereninsuffizienz CKD St3a. Der Hb lag bei 10.2 g/dl (nz, nc). Die BSG war leicht erhöht (40/55 mm). Entzündungswerte und Auto-AK wie ANA/c-Anca/p-Anca/dsDNA/glatte Muskulatur waren negativ. Die FKDS der Halsgefäße, die Echokardiographie und Abdomensonographie ergaben keine wegweisenden Befunde. Im LZ-EKG nf. AA bei VHF. Im Schlafapnoescreening zeigte sich nach EOG/EEG lediglich 1h Gesamtschlafzeit bei vielen Artefakten und Hinweis auf ein zentrales SAS.

Aufgrund der vordergründigen ZNS-Symptomatik erfolgte eine EEG bei dem eine beginnende diffuse Hirnfunktionsstg. beschrieben wurde. Im cMRT zeigten sich dtl. verdickte und KM-anreichernde Meningen a.e. bei Meningitis. Es wurde eine milde vask. Encephalopathie und ein Defekt cerebellär rechts beschrieben.

Die Serologie auf Lyme-Borreliose zeigte ein pos. IgG und IgM, was für ein frühes florides Spätstadium als auch auf eine inapparante Infektion sprach. Es erfolgte eine Liquorpunktion, bei dem ein klarer Liquor gewonnen wurde mit Nachweis einer leicht erhöhten Zellzahl (8/ μ l), erhöhtem Eiweiß (52mg/dl) sowie erhöhten IgG und IgM Spiegel ohne Bestätigung der Lyme-Borreliose. Dafür wurde eine frische FSME Infektion (FSME IgG- AK < 1000 VIEU/ml, IgM-Ak pos., Index 9) nachgewiesen. Bzgl. CMV & HSV bestand ein Hinweis auf eine zurückliegende Infektion ohne Hinweis auf eine Reaktivierung. Somit traten die Beschwerden und Symptomatik im Rahmen einer Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) auf. Ein Impfschutz bestand nicht. Nach rein symptomatischer Behandlung konnte der Barthel-Index auf 90 von 100 Pkt. gesteigert werden. Der TUG lag bei 22sec, der Mobilitätstest n. Tinetti bei 17 v. 28. Es bestand eine Orientierung zu allen Qualitäten. Eine Pflegestufe wurde nicht beantragt.

Die Diagnose einer viralen Meningitis basiert auf der Analyse von Liquor. Typischerweise ist der Proteinspiegel leicht erhöht, jedoch weniger als bei der akuten bakteriellen Meningitis (z. B. < 150 mg/dl). Eine virale Meningitis ist tendenziell weniger schwer als eine akute bakterielle Meningitis.

Geriatric

PS048

The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial

Christina Moser¹; Ana Strezova²; Himlal Lal³; Igwebuike Enweonye⁴; Laura Campora⁵; Pierre Beukelaers²; Nathan Segall⁶; Thomas C. Heineman³; Anne E. Schuind⁶; Lidia Oostvogel²

¹GSK, Munich, Germany; ²GSK, Wavre, Belgium; ³GSK, King of Prussia, United States; ⁴GSK, Amsterdam, Netherlands; ⁵Clinical Research Atlanta, Stockbridge, United States

Background: This study evaluated immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) and the reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (Tdap) when co-administered in adults aged ≥ 50 years.

Methods: In this open label, multi-center study (NCT02052596), participants were randomized 1:1 to the Co-Administration group (RZV dose 1 and Tdap at Day 0 [Do], RZV dose 2 at Month 2 [M2]) or Control group (Tdap at Do, RZV dose 1 at M2, RZV dose 2 at M4). Co-primary objectives were evaluation of the vaccine response rate (VRR) to RZV in the Co-Administration group, and demonstration of noninferiority of the humoral responses to RZV and Tdap in the Co-Administration compared to Control group. Reactogenicity and safety of RZV and Tdap were also assessed.

Results: VRR to RZV was 97.8% in the Co-Administration group. The non-inferiority criterion was met for the humoral response to RZV and for 4 Tdap antigens, but was not met for the Tdap antigen pertactin. Occurrences of solicited, unsolicited and serious adverse events, and potential immune-mediated diseases were similar between groups.

Conclusions: Co-administration of RZV and Tdap did not interfere with the humoral immune response to RZV or 4 of the 5 Tdap antigens. No safety concerns were identified.

Funding: GlaxoSmithKline Biologicals SA

The results of this study have been published in the journal *Vaccine*. 2019;37(39):5877-5885. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.001> © 2019 GSK. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC-BY license.

PS049

Assoziationen zwischen Diabetes mellitus, Insulinresistenz und Sarkopenie – Daten aus der Berliner Altersstudie II (BASE-II)

Dominik Spira¹; Nikolaus Buchmann²; Ilja Demuth³; Thomas Bobbert¹; Joachim Spranger¹; Elisabeth Steinhagen-Thiessen¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Berlin, Germany; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Kardiologie, Berlin, Germany; ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin und Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies., Berlin, Germany

Hintergrund: Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und Sarkopenie weisen eine mit zunehmendem Alter steigende Prävalenz auf und können bereits jeweils für sich betrachtet langfristig zu erheblichen funktionellen Einschränkungen führen. Während eine zunehmende Insulinresistenz bei abnehmender Muskelmasse plausibel erscheint, sind umgekehrt auch hyperglykämie-bedingte negative Effekte auf die Skelettmuskulatur im Sinne einer sekundären Sarkopenie denkbar. Ziel dieser Arbeit war den Zusammenhang zwischen Sarkopenie, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen.

Methoden: Untersucht wurden 1555 Probanden der BASE-II mit einem durchschnittlichen Alter von 68 ± 4 Jahren. Die Diagnose T2DM wurde nach Anamnese und entsprechender Medikation, sowie mittels oralem Glukosetoleranztest und HbA_{1c} gestellt und die Insulinresistenz via Homeostatic Model Assessment for Insulin resistance (HOMA-IR) und Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda (ISI) eingeschätzt. Die appendikuläre Skelettmuskelmasse (ALM) wurde mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und eine Sarkopenie mit Hilfe der Body-mass-Index(BMI)-korrigierten Muskelmasse (ALM/BMI) nach den Cut-Off-Werten des FNIIH Sarcopenia Project bestimmt. Gruppenvergleiche wurden mittels Kruskal-Wallis-Test berechnet und der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Sarkopenie bzw. ALM und Insulinresistenz mittels geeigneter Regressionsmodelle überprüft.

Ergebnisse: Sarkopenisch-adipöse Probanden wiesen im Vergleich zu nur adipösen, nur sarkopenen oder weder adipösen noch sarkopenen Probanden im Median einen niedrigeren ISI und höheren HOMA-IR auf (jeweils $p < 0,001$). T2DM zeigte sich unabhängig von Alter, Geschlecht, körperlicher Aktivität, Morbiditätsindex, CRP und TSH signifikant assoziiert mit Sarkopenie (OR 3,550, 95%-KI 2,154-5,850, $p < 0,001$), während adjustiert für Alter, Geschlecht, Gesamtkörperfettmasse, körperliche Aktivität, Morbiditätsindex, CRP und TSH und nach Ausschluss bekannter Diabetiker eine höhere ALM mit einem höheren ISI (B 0,234, 95%-KI 0,125 – 0,343, $p < 0,001$) nicht jedoch niedrigeren HOMA-IR (B 0,018, 95%-KI -0,015 – 0,051, $p 0,282$) einherging.

Diskussion: Die vorliegende Analyse weist sowohl einen Zusammenhang zwischen T2DM und Sarkopenie, definiert über niedrige ALM, als auch zwischen ALM und Insulinsensitivität nach. Da es sich um eine Querschnittsstudie handelt ist die Frage bzgl. der Kausalität nicht zu beantworten, jedoch sollte eine mögliche Rolle des T2DM als sekundäre Sarkopenieursache berücksichtigt und weiter untersucht werden. Während eine niedrige ALM möglicherweise zur Entwicklung einer Insulinresistenz beitragen kann, zeigen sich hier jedoch noch erklärungsbedürftige Unterschiede in Hinblick auf die verwendeten Parameter HOMA-IR und ISI. Unter klinischen Aspekten erscheint die Identifikation von Risikopatienten mit kombiniertem Auftreten von Sarkopenie und Insulinresistenz und die Erprobung basaler präventiver Maßnahmen wie gezieltem körperlichen Training ein weiterführendes sinnvolles Ziel.

PS050

Repräsentanz geriatrischer Patienten in klinischen Therapiestudien zur arteriellen Hypertonie

Franzi Trommel; Rupert Püllen

AGAPLESION Markus-Krankenhaus, Geriatrie, Frankfurt am Main, Germany

Einleitung: Diese Arbeit untersucht die Repräsentanz multimorbider geriatrischer Patienten in klinischen randomisierten Doppelblindstudien. Die untersuchten Studien behandeln u.a. die Therapie der arteriellen Hypertonie, welche unter geriatrischen Patienten sehr häufig ist. Es wurde analysiert, wie oft typisch geriatrische Erkrankungen als Ausschlusskriterium in den Studien zur arteriellen Hypertonie genutzt wurden.

Methodik: Mittels der Datenbank PubMed wurden alle randomisierten Doppelblindstudien zur medikamentösen Therapie der arteriellen Hypertonie aus den Veröffentlichungsjahren 2008 bis 2012 erfasst. Anschließend wurden aus den Studien die Ein- und Ausschlusskriterien erhoben. Diese wurden anschließend hinsichtlich der Repräsentanz geriatrischer Patienten in den Studien ausgewertet.

Ergebnisse: Es wurden 78 randomisierte Doppelblindstudien zur medikamentösen Therapie der arteriellen Hypertonie gefunden. 66 dieser 78 Studien konnten in Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien ausgewertet werden. 72,7% der Studien schlossen Patienten mit renaler Erkrankung aus, 51,5% Studien schlossen Patienten mit hepatischer Erkrankungen aus, 21,2% Studien schlossen neurologische Erkrankungen aus, 10,6% der Studien nannten ein psychiatrisches Ausschlusskriterium, 63,6% der Studien schlossen Patienten mit Diabetes mellitus aus, hämatologisch onkologische Erkrankungen führten in 27,3% der Studien zum Ausschluss, 84,8% der Studien schlossen Patienten mit einer kardialen Erkrankung aus und vaskuläre Erkrankungen führten in 87,9% der Studien zum Ausschluss der Patienten.

Schlussfolgerung: Die Ausschlusskriterien der Studien entsprechen in großen Teilen den typischen Grunderkrankungen des geriatrischen Patienten. Daher zeigt diese Arbeit, dass der geriatrische Patient in

klinischen Studien zur arteriellen Hypertonie deutlich unterrepräsentiert ist.

PS051

„Vun nix kütt nix“ – Einfluss von Lebensstil und Selbstwirksamkeit auf die Prognose älterer, multimorbider Patienten

Luisa Siep; Anne Ferring; Laura Wiebe; Jill Stegemann; Lena Pickert; Thomas Benzing; Paul Brinkkötter; Anna Maria Meyer; Maria Cristina Polidori

Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Klinik II für Innere Medizin, Schwerpunkt Klinische Altersforschung; Klinik II für Innere Medizin, Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Innere Medizin; Cluster of Excellence – Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, Köln, Germany

Unsere Gesellschaft wird immer älter und die Herausforderung der Medizin besteht darin, Risikofaktoren zu erkennen, zu beseitigen und somit ein gesundes Altern zu ermöglichen. Basierend auf einem umfassenden geriatrischen Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) lässt sich die individuelle Patientenprognose mit dem Multidimensionalen Prognostischen Index (MPI) berechnen. Inwieweit die Prognose durch patientenzentrierte, multiprofessionelle Behandlung im Akutkrankenhaus verbessert und durch Lebensstiländerungen und dem Erleben von Selbstwirksamkeit verändert werden kann, ist Gegenstand dieser Studie.

In einer prospektiv klinisch-interventionellen Studie werden 120 multimorbide ältere Patienten (> 65 Jahre) rekrutiert. Bei der Aufnahme erfolgt ein klinisches geriatrisches Assessment, das unter anderem eine strukturierte Erhebung des BMI, der körperlichen Fitness (SARC-F), Rosenberg's Selbstwirksamkeitsskala (RSES), der geriatrischen Depressionsskala (GDS) sowie die Erhebung einer bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) umfasst. Mithilfe des MPI wird eine Prognosekalkulation hinsichtlich der Rehospitalisierung, Mortalität und Institutionalisierung getroffen. Die Patienten werden randomisiert in eine Interventions- (I) und Kontrollgruppe (K) eingeteilt. Erstere erhält eine interprofessionelle Behandlungsplanung, eine Schulung zu relevanten Themen im Alltag (Bewegung, Ernährung, Sicherheit, ambulante pflegerische Versorgung) und bei Entlassung einen Schrittzähler, ein Theraband, sowie ein für die Studie designtes Patientenbuch als Leitfaden. Die Kontrollgruppe erhielt ein Standard-Entlassmanagement. Ein telefonisches Follow-up beider Patientengruppen über die Patientenentwicklung erfolgt nach 1,3 und 6 Monaten.

Die Daten befinden sich derzeit noch unter Analyse und werden als Baseline-Ergebnisse zusammengetragen, die Rekrutierung wird im April 2020 beendet. Derzeit (Stand 04.12.19) wurden 22 Patienten rekrutiert (11 Patienten Interventionsgruppe (3M, 8W), 11 Patienten Kontrollgruppe (3M, 8W)). Das Durchschnittsalter beträgt 79,8 (+/- 6,3) Jahre, der durchschnittliche MPI bei einem mittleren Risiko von 0,49 (+/- 0,16), bei 45 % liegt eine mäßige Einschränkung der Selbstwirksamkeit nach Rosenberg vor. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen der Zuteilung in die Risikogruppen des MPI und den Lebensstilparametern: körperliche Fitness ($p < 0,001$), Körperfettanteil ($p=0,032$) und der Muskel- und Organmasse ($p=0,019$). Gleichzeitig kann ein Zusammenhang bezüglich der Lebensqualität und der körperlichen Fitness ($p < 0,001$), sowie der Selbstwirksamkeit und Depression ($p < 0,001$) gezeigt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Lebensstilparameter eine sinnvolle Ergänzung zum MPI sein können. Diese Studie weist außerdem darauf hin, dass die Selbstwirksamkeit Einfluss auf das Auftreten einer Depression hat und damit eine Relevanz in der klinischen Behandlung besitzen könnte. Interessant bleibt abzuwarten, inwieweit die Selbstwirksamkeit mit der Patientenentwicklung korreliert.

PS052

Hausärztliche Beurteilung der Entlassmedikation und Rehospitalisierungen: Erste Ergebnisse aus der prospektiven AGITATE-Studie

Mathias Freitag¹; Olaf Krause²; Albrecht Eisert³; Cornelius Bollheimer¹; Thea Laurentius¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Lehrstuhl für Altersmedizin, Aachen, Germany; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Allgemeinmedizin, Hannover, Germany; ³Uniklinik RWTH Aachen, Apotheke und Institut für Klinische Pharmakologie, Aachen, Germany

Fragestellung: Im Rahmen der mehrteiligen AGITATE-Studie (clinicaltrials NCT03412903) wurde der Einfluss eines klinischen Apothekers im Team der geriatrischen frührehabilitativen Komplexbehandlung u.a. auf Rehospitalisierungen (RH) und „days spent at home“ (DSAH) nach Entlassung untersucht. In dieser Auswertung der ersten Kontrollphase, noch ohne pharmazeutische Intervention, wird der Frage nachgegangen, ob eine beim ersten Patientenkontakt nach Entlassung vorgenommene Änderung der Klinikmedikation durch den Hausarzt (Hausarzturteil; HAU) einen Einfluss auf RH und DSAH haben. Die Hypothese lautet hierbei, dass eine direkte Änderung der Medikation nach einem zwei- bis dreiwöchigen Aufenthalt in einer geriatrischen Fachklinik einen negativen Einfluss auf die oben genannten Endpunkte hat.

Methodik: Zunächst wurde das HAU direkt nach dem ersten Hausarzt-/Patientenkontakt, in der Regel eine Woche nach Entlassung, durch eine standardisierte, telefonische Abfrage der aktualisierten Medikation beim HA in schriftlicher Form erhoben. Durch den Vergleich mit der letzten stationär empfohlenen Medikation wurde bei Übernahme ein positives, bei Nicht-Übernahme ein negatives HAU festgelegt. Abhängig davon wurden die Patienten danach in zwei Gruppen eingeteilt, anschließend über sechs Monate telefonisch nachbeobachtet und Arztbriefe sowie aktuelle Medikationspläne beim HA erfragt, worüber RH und DSAH erfasst wurden. Hierbei wurden sowohl Hausärzte als auch die Patienten bzw. Angehörige kontaktiert, um eine konsistente Datenerfassung zu gewährleisten. Im Rahmen der statistischen Auswertung wird nun überprüft, ob bei einem negativen HAU gehäuft RH und geringere DSAH beobachtet werden. Gleichzeitig werden einzelne, während des Aufenthaltes erhobene Parameter des geriatrischen und pharmazeutischen Assessments sowie die Frailty nach Fried[1], der Hospital Frailty Risk Score[2] und der Charlson Comorbidity Index[3] mittels Multivarianzanalyse ausgewertet.

Ergebnisse: In diese erste Phase der AGITATE-Studie wurden von Januar 2018 bis September 2018 insgesamt 85 Patienten im Franziskus-hospital Aachen eingeschlossen. Die Patienten hatten durchschnittlich ein Alter von 81 Jahren und einen Hospital Frailty Risk Score von 8,5; die Frailty nach Fried betrug im Median 4. Zurzeit werden die weiteren Daten ausgewertet und dann auf dem Kongress vorgestellt.

Fazit: Eines der Ziele von AGITATE ist es, die Kommunikation zwischen stationärem und ambulatem Sektor durch einen klinischen Apotheker zu verbessern. Dabei wird in diesem Projekt der Ist-Zustand der „klassischen“, unidirektionalen Kommunikation mittels Arztbrief von Krankenhaus zu Hausarzt betrachtet, der in Deutschland Standard ist. In Umfragen unter Hausärzten wurde hierbei insbesondere die mangelhafte Begründung von Medikationsänderungen im Krankenhaus hervorgehoben[4], die in der Folge zu einer Nicht-Übernahme der Medikation aufgrund fehlender Informationen führen kann. Diese Lücke wird anschließend in der hier nicht betrachteten Implementierungsphase der AGITATE-Studie durch ein pharmakologisches Konsil mit ausführlichen Informationen des Apothekers an den Hausarzt adressiert.

1. Fried, L.P., et al., Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. 56(3): p. M146-56.

2. Gilbert, T., et al., Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study. *Lancet*, 2018. 391(10132): p. 1775-1782.

3. Charlson, M.E., et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40(5): p. 373-83.

4. Adam, H., W.-B. Niebling, and G. Schott, Die Informationen zur Arzneimitteltherapie im Arztbrief: Was erwarten Hausärzte? *Dtsch med Wochenschr*, 2015. 140(08): p. e74-e79.

PS053

Lp(a) and the metabolic syndrome

Nikolaus Buchmann

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Germany

Background: It is well researched that Lipoprotein (a) [Lp (a)] effects cardiovascular and metabolic health and an inverse association between Lp(a) with type II diabetes (T2D) is well established. However, there is still sparse and conflicting data on the association of Lp (a) with the metabolic syndrome (MetS). This is surprising, given that the development of T2D and MetS overlap in numerous aspects. Hormonal alteration may influence both MetS and Lp(a) concentrations, thus in the current study we investigated the association between Lp(a) and MetS in two large population-based cohorts, the Study of Health in Pomerania (SHIP-o) and the Berlin Aging Study II (BASE-II), with a particular focus on pre- / postmenopausal state in woman.

Methods: Combined and complete cross-sectional data for MetS and Lp(a) were available for 5,743 BASE-II and SHIP-o participants (48.7% men; mean age 58 [20-85] years old). MetS was defined according to NECP/ ATP III modified with AHA/NHLBI and IDF criteria 2009. We calculated different regression models to analyse the association between Lp(a) with MetS and components involved in MetS according to pre- / postmenopausal state in women.

Results: Overall 1573 (27.6%) participants fulfilled the definition characteristics of MetS and 22.5% of the two study cohorts were premenopausal women (n = 1,291). We found a significant inverse association between Lp(a) with MetS in the whole study sample (RR: -11.9 [-21.3; -2.6]). Divided according to sex and pre-/postmenopausal status, these results were evident in men (RR: -16.5 [-28.6; -4.3]) and in postmenopausal women (RR: -25.4 [-46.0; -4.8]). However, in premenopausal women we found a positive association between Lp(a) with MetS (RR: 39.2 [12.3; 65.9]).

Conclusion: This study suggests a link between Lp(a) and MetS. Both the role of specific mechanism in the liver and genetic studies could provide more insight into the relationship between Lp(a) and MetS. The consideration of hormonal aspects and in particular postmenopausal alteration of estrogens seems to be important to gain new insights regarding the Lp(a)-MetS association.

PS054

Long-term Immunological Persistence of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Clinical Data and Mathematical Modeling

Romy Weller¹; Adriana Bastidas²; Gregory Catteau²; Stephanie Volpe²; Tomas Mrkvan²; Adaora Enemuoh³; Jan Smetana⁴; Tino Schwarz⁵; Lars Rombo⁶; Karlis Pauksens⁷; Estelle Berengier²; Caroline Herve²; Lidia Oostvogels²; Anne Schuind³; Romy Weller⁸

¹GSK, Munich, Germany; ²GSK, Wavre, Belgium; ³GSK, Rockville, United States; ⁴Faculty of Military Health Sciences, University of Defence, Hradec Kralove, Czech Republic; ⁵Klinikum Wuerzburg Mitte, Standort Juliusospital, Wuerzburg, Germany; ⁶Dept of Infectious Diseases, Uppsala University, Eskilstuna, Sweden; ⁷Dept of Infectious Diseases, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden; ⁸GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Medizinischer Fachbereich Impfstoffe, Reise- und Tropenmedizin, München, Germany

Background: The adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV, GSK), administered to adults ≥ 50 years of age (YOA) demonstrated $\geq 90\%$ efficacy against herpes zoster across all age cohorts. Vaccine-specific immune responses elicited by two RZV doses in adults ≥ 60 YOA have been shown to persist above pre-vaccination levels at least up to 9 years after initial vaccination. Here we present persistence of the humoral and cellular immunity and safety up to 10 years after initial vaccination as well as data from mathematical modeling, performed to predict immune persistence up to 15 years.

Methods: This phase IIIB, open-label extension trial (NCT02735915) included 70 participants who had received two RZV doses in the initial trial (NCT00434577) and builds on a previous extension trial (NCT01295320). Cellular and humoral immune responses up to year 10 after an initial 2-dose vaccination schedule are presented here. Additionally, prediction of immunological persistence at year 15 was assessed by mathematical modelling (Piecewise, Power-law, Fraser), using the individual subject values for available data up to year 10.

Results: The median frequency of varicella-zoster virus glycoprotein E (gE)-specific CD4+ T-cells expressing ≥ 2 activation markers plateaued at 3.3-fold above pre-vaccination levels starting around year 4 up to year 10 post-initial vaccination. Anti-gE antibody concentrations plateaued starting around year 3 up to year 10 post-initial vaccination. Ten years after initial vaccination, humoral responses remained 5.9-fold higher as compared with pre-initial vaccination levels. No relevant safety events were identified during the study (year 9–10 post-initial vaccination). In line with previous modelling data, the year 10 analysis predicts that both cellular and humoral immune responses will remain above pre-vaccination levels for at least 15 years after initial vaccination.

Conclusion: In adults vaccinated when ≥ 60 YOA, humoral and cellular immune responses induced by two RZV doses persist above pre-vaccination levels for at least 10 years post-initial vaccination. Mathematical modeling predicts a maintained vaccine-related immune response for at least 15 years after initial vaccination.

Funding: GlaxoSmithKline Biologicals SA.

PS055

Aszites als Erstmanifestation der Enteritis cystica profunda- Fallbericht

Ioana Duca¹; Teodora Surdea-Blaga¹; Teodora Atena Pop²; Dan Lucian Dumitrascu¹

¹Med.Klinik Klausenburg, Innere Medizin, Cluj-Napoca, Romania; ²Med. Klinik Klausenburg, Gastroenterologie, Cluj-Napoca, Romania

Hintergrund: Enteritis cystica profunda stellt einen seltenen Befund dar, meist assoziiert mit Peutz-Jeghers-Syndrom, Colitis ulcerosa oder Radiotherapie.

Material und Methoden: Wir berichten über den Fall einer 64-jährigen Patientin, bekannt mit Hypertonie, allergischem Bronchialasthma, welche wegen starken abdominellen Schmerzen im rechten Oberbauch und Epigastrium, Brechreiz, Erbrechen, Ileussyndrom eingewiesen wurde. Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: klinischer Befund, Laborwerte, Sonographie, CT, Entero-CT, Double-baloon-enteroskopie und Histologie.

Ergebnisse: Bei der klinischen Untersuchung stellte man Abdomenschmerzen (rechter Oberbauch, Epigastrium) bei Palpation fest. Die Laborbefunde zeigten normale Entzündungsparameter (inklusive normales Kalprotektin, ausser einer leicht erhöhten CRP), erhöhte Cholesterolverwerte, und normales CEA, aber leicht erhöhtes CA125, ohne andere Veränderungen. Ultraschall schilderte eine kleine Aszitesmenge perisplenisch, perihepatisch, interileal, im Douglas und Morissonpouch, Verdickung der Dünndarmwand bis zu 1.1cm im rechten Oberbauch und lokale Erweiterung des Dünndarmlumens bis zu 3.2cm und inhomogene echoreiche Raumforderung des Uterus. Gynäkologische Untersuchung und Endometrialbiopsie wiesen ein Leiomiom auf. Bei Verdacht auf einer entzündlichen Darmerkrankung, wurden Koloskopie (rektale Petechien) und Gastroduodenoskopie (Mikropolyp des Distalduodenum) durchgeführt, wobei Histologie auf chronische unspezifische Kolitis bzw. chronische unspezifische Ileitis hinwies. Wegen der anhaltender Symptomatik und der unklaren Ätiologie des Aszites, wurde kontrastmittelverstärkte Abdomen-CT durchgeführt, welches verdickte Jejunalwände (12mm), ohne ein Tumor ausschliessen zu koennen, entzündliche Mesenteriallymphknoten und Aszites aufwies. Double-baloon-enteroscopy erwiderte ein 8mm-grosses Polyp im proximalen Jejunum, dessen histologische Untersuchung Enteritis cystica profunda mit foveolärer Metaplasie zeigte. Cortisontherapie führte zum Verschwinden der Symptomatik und der bildgebenden Veränderungen.

Schlussfolgerung: Die Besonderheit des Falles stellt die diagnostische Herausforderung einer seltenen Erkrankung-welche ein Karzinom nachahmen kann- dar, bei einer Patientin mit reichvoller Symptomatik, aber ohne einer assoziierten zugrundeliegender Pathologie.

PS056

Kann ein Comprehensive Geriatric Assessment auch Aussage über die subjektive Lebensqualität von hospitalisierten, älteren Patienten treffen?

Annika Heeß¹; Lena Pickert²; Anna Maria Meyer⁴; Ingrid Becker²; Volker Burst⁴; Nicolas Noetzel²; Joshua Verleysdonk²; Paul Brinkötter⁶; Alberto Pilotto³; Thomas Benzing⁴; Maria Cristina Polidori¹

¹Universitätsklinikum Köln, Schwerpunkt Klinische Altersforschung; Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin; Cluster of Excellence – Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, Köln, Germany; ²Universität zu Köln, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Köln, Germany; ³E.O. Galliera Hospitals, Department of Geriatric Care, Orthogeriatrics, Rehabilitation and Stabilization, Frailty area, Genua, Italy; ⁴Universitätsklinikum Köln, Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin; Cluster of Excellence – Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, Köln, Germany

Die patientenzentrierte Behandlung älterer multimorbider Patienten ist im Klinikalltag eine große Herausforderung. Als Goldstandard zur Identifikation von Hochrisikopatienten gilt das Comprehensive Geriatric Assessment (CGA). Dieses ermöglicht es, zeiteffizient ein umfassendes Bild des Patienten zu erfassen. Zusätzlich zur funktionellen Betrachtung wird auch die Frage nach Lebensqualität und Wohlbefinden der Patienten immer mehr zum Schwerpunkt der Versorgung. Ob es möglich ist, durch Ergebnisse einer CGA-basierten Prognoseberechnung auch Aussage über die Lebensqualität der Patienten treffen zu können, ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Die prospektiv erhobene Database umfasst 165 multimorbiden Patienten > 65 Jahre, die auf der nephrologischen Akutstation der Klinik II für Innere Medizin des Universitätsklinikums Köln hospitalisiert waren. Alle Patienten erhielten bei Aufnahme ein Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) und eine Prognoseberechnung mittels des Multidimensionalen Prognostischen Index (MPI), der funktionelle, körperliche, soziale und geistige Aspekte der Patienten erfasst. Die Ergebnisse des MPI ergeben kontinuierliche Werte zwischen 0 und 1, die zu drei Risikogruppen für Rehospitalisierung, Mortalität und Institutionalisierung zusammengefasst werden: 0.00-0.33 geringes, 0.34-0.66 mittleres und 0.67-1.00 hohes Risiko.

Im Rahmen des CGA wurden außerdem Geriatrische Syndrome und Ressourcen erhoben. Zu diesen zählen beispielsweise Instabilität, Polypharmazie und soziale Isolation (Syndrome) sowie z.B. mnestiche, soziale und intellektuelle Ressourcen.

Zusätzlich wurde die subjektive Lebensqualität der Patienten für die Bereiche: körperliche Gesundheit, seelische Gesundheit, Alltag und Soziales erfasst. Dabei vergaben die Patienten auf einer Skala von 1 bis 10 Punkten aufsteigend Punkte für ihre jeweilige Zufriedenheit.

Untersucht wurden 165 Patienten (97M, 68F). Das Durchschnittsalter betrug 75, ± 6,45 Jahre, der Durchschnitts-MPI 0,47 ± 0,19 und die durchschnittliche Lebensqualität 6,37 ± 1,8 Punkte.

Bei den Patienten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen der Einteilung in die MPI-Risikogruppen und den Mittelwert-Gruppen subjektiver Lebensqualität. Auch konnten signifikante Assoziationen subjektiver Lebensqualität und Anzahl Geriatrischer Syndrome und Ressourcen dargestellt werden (jeweils $p < 0,001$).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass es möglich ist, mithilfe des MPI und der Erfassung Geriatrischer Syndrome und Ressourcen auch Aussage über die subjektive Lebensqualität der Patienten treffen zu

können. Diese Assoziation zwischen objektivem CGA und subjektiven Patientenempfinden kann in Zukunft wichtigen Einfluss auf die patientenorientierte Behandlung nehmen.

Eine tiefergehende Analyse der Daten und weiterführende Forschung sind notwendig, um mögliche Beeinflussung der Ergebnisse auszuschließen, zusätzliche relevante Parameter zu detektieren und den genauen Zusammenhang zwischen Lebensqualität und einem CGA zu identifizieren.

PS057

Analyse von Bioimpedanz und Muskelsonographie bei geriatrischen Patienten nach dem europäischen Konsens zu Diagnose für Sarkopenie

Thea Laurentius; Johanna Christina Schröder; Laura Schmidt; Cornelius Bollheimer; Joao Batista

Lehrstuhl für Altersmedizin, RWTH Aachen, Franziskushospital Aachen, Klinik für Innere Medizin und Geriatrie, Aachen, Germany

Hintergrund: In dem aktuellen europäischen Konsens zur Diagnose für Sarkopenie wird ein gestuftes diagnostisches Tool postuliert (Cruz-Jentoft et al 2019). An erster Stelle steht die Feststellung einer reduzierten Muskelkraft, welche sich z.B. mittels Handkraft bestimmen lässt. An dies schließt sich die Bestimmung der Muskelmasse an. Zur Bestimmung der Muskelmasse wird die mit Strahlenbelastung verbundene DXA-Messung als Goldstandard sowie die Bioimpedanz (BIA)-Messung empfohlen.

Ziel dieser Studie war es bei geriatrischen Patienten mit klassifizierter Frailty nach Fried die Diagnose der Sarkopenie nach der europäischen Konsensempfehlung zu erheben und diese mit erweiterten Kriterien in der Bioimpedanz, Sonographie des M. quadriceps und Ganganalyse zu optimieren.

Methoden: 20 geriatrischen Patienten der zum Lehrstuhl für Geriatrie der Uniklinik RWTH Aachen assoziierten Klinik für Innere Medizin und Geriatrie am Franziskushospital Aachen wurden in der Studie eingeschlossen und einem standardisierten geriatrischen Assessment inklusive Erhebung der Frailty nach Fried unterzogen. Die Sarkopenie wurde mittels 4-poolige BIA-Messung und sonographischer Analyse des M. quadriceps evaluiert.

Ergebnisse: Die BIA und die Muskelsonographie weisen eine schwache Korrelation untereinander auf.

Bei der Analyse der BIA-, Muskelsonographiedaten in Abhängig vom geriatrischen Assessment ergeben sich Hinweise für eine Assoziation mit dem Timed up and Go und dem Frailty-Grad. So weisen Patienten mit einem verlängerten Timed up and Go auch eine Verschlechterung hinsichtlich des Querschnitts des M. quadriceps auf.

Fazit: Sowol BIA als auch Sonographie des M. quadriceps sind als nicht strahlenbasierte diagnostische Verfahren geeignet eine reduzierte Muskelmasse als einen Baustein der Sarkopenie zu messen.

Ein höherer Friedgrad ist auch mit einer Abnahme des Querschnitts des M. quadriceps assoziiert.

Cruz-Jentoft et al, Sarcopenia: revised European consensus definition and diagnosis

PS058

Einfluss geriatrischer Syndrome und Ressourcen auf kardiovaskuläre Ereignisse, Blutungskomplikationen und Rehospitalisierung bei unterschiedlichen Therapieformen älterer Patienten mit Vorhofflimmern

Joshua Verleysdonk; Nicolas Noetzel; Annika Heeß; Lena Pickert; Anna Maria Meyer; Thomas Benzing; Maria Cristina Polidori

Universitätsklinikum Köln, Schwerpunkt klinische Altersforschung, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: Obwohl multimorbiden Patienten hohen Alters bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern häufig eine Antikoagulation verschrieben wird, sind diese Patienten in klinischen Zulassungsstudien (zum Beispiel für direkte orale Antikoagulantien (DOAK)) unterrepräsentiert. Anhand welcher Kriterien im Falle der Multimorbidität und der mit dem Alter abnehmenden Organreserve eine Entscheidung zur und zu welcher Antikoagulation bei Vorhofflimmern getroffen werden sollte, ist deshalb bei der geringen Datenlage noch nicht eindeutig beschrieben. Ziel dieser Studie ist es, Faktoren im Sinne geriatrischer Syndrome und Ressourcen zu identifizieren, deren Berücksichtigung in der Entscheidungsfindung bei der Therapiewahl eine erfolgreiche Antikoagulationstherapie begünstigen.

Methode: Erfasst werden im Rahmen des stationären Aufenthalts auf der nephrologischen und der altersmedizinischen Station des Universitätsklinikums Köln der auf dem Comprehensive Geriatric Assessment basierende Multidimensionale Prognostische Index, geriatrische Syndrome und Ressourcen sowie Diagnosen und Therapien. Das Follow-Up erfolgt telefonisch nach 6 und 12 Monaten mit Erfassung von Medikamenten, Therapiekomplikationen und Rehospitalisierungen.

Ergebnisse: In 4 Monaten konnten 116 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die Rekrutierung dauert noch bis Ende dieses Jahres. Im Mittel sind die Teilnehmer 78,3 Jahre alt, waren 14,2 Tage hospitalisiert und haben 6,6 Dauerdiagnosen, 5,9 geriatrische Ressourcen sowie 6,3 geriatrische Syndrome; von 12 verstorbenen Patienten starben 3 an schweren Blutungen. Bei der Einteilung der Anzahl geriatrischer Syndrome und Ressourcen in 3 Gruppen zeigt sich, dass Patienten mit wenigen (0-4) Ressourcen eher mit Cumarinen als mit DOAK therapiert werden (26,9% gegen 11,5%) und umgekehrt bei vielen (8 und mehr) Ressourcen (7,4% gegen 14,8%). Patienten mit geringer und mittlerer Anzahl (5-7) geriatrischer Syndrome werden weniger mit Cumarinen als mit DOAK antikoaguliert (17,9% gegen 20,5%), bei hoher Anzahl der Syndrome überwiegt die Cumarintherapie (23,7% gegen 13,2%).

Diskussion: Im Rahmen der weiteren Rekrutierung und des Follow-Up soll gezeigt werden, ob und welche Muster sich bei den geriatrischen Syndromen und Ressourcen abzeichnen, deren Kenntnis zur erfolgreichen Therapie älterer Patienten mit Vorhofflimmern beitragen kann.

PS059

Bedeutung von Resilienz und individuellen Ressourcen bei der Prognose älterer, multimorbider Patienten

Jill Stegemann¹; Laura Wiebe¹; Luisa Siep¹; Anne Ferring¹; Lena Pickert¹; Thomas Benzing¹; Paul Brinkkötter²; Anna Maria Meyer¹; Maria Cristina Polidori¹

¹Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Klinik II für Innere Medizin, Schwerpunkt klinische Altersforschung; Klinik II für Innere Medizin, Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Innere Medizin; Cluster of Excellence - Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, Köln, Germany; ²Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Klinik II für Innere Medizin, Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Innere Medizin, Köln, Germany

Mit einer alternden Gesellschaft wächst auch die Forschungsnotwendigkeit für diese Zielgruppe. Im Rahmen einer ganzheitlichen Betrachtung geraten auch soziale und emotionale Aspekte mehr ins Bewusstsein. Durch das Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) lassen sich diese Faktoren erfassen. Die Zusammenhänge zwischen Depression, Lebensqualität und geriatrischen Ressourcen sowie der Prognose erfasst durch den Multidimensionalen Prognostischen Index (MPI) sind Gegenstand der folgenden Studie, um Behandlungskonzepte im Hinblick auf die Lebensqualität bzw. die psychische Gesundheit zu optimieren und den Blick auf diese Aspekte im geriatrischen Bereich zu schärfen.

Prospektiv werden insgesamt 120 multimorbide Patienten > 65 Jahre rekrutiert. Alle Patienten erhalten bei Aufnahme ein CGA und eine Prognoseberechnung mittels MPI, sowie zusätzlich die Erhebung der emotionalen Situation (Geriatrische Depressions-Skala (GDS), Lebensqualität (EQR-5D-5S, VAS) und der geriatrischen Ressourcen). Der MPI ergibt prognostische Werte bezüglich der Rehospitalisierung, Mortalität und Insitutionalisierung. Die Patienten werden randomisiert aufgeteilt in eine Kontroll- und Interventionsgruppe. Letztere erhält ein interprofessionelles Entlassmanagement, welches die ausführliche Auseinandersetzung mit dem Patienten im interdisziplinären Team, den telefonischen Kontakt zwischen behandelndem Geriater und Hausarzt, eine Schulung des Patienten zu relevanten Themen im Alltag (Bewegung, Ernährung, Sicherheit, ambulante pflegerische Versorgung) mittels Theraband, Schrittzähler und einen Leitfaden in Form eines Patientenbuchs beinhaltet. Ein telefonisches Follow-Up über die Patientenentwicklung erfolgt nach 1, 3 und 6 Monaten.

Die Rekrutierung der 120 Patienten dauert an, die Baseline-Ergebnisse werden jedoch bis April 2020 zur Verfügung stehen. Aktuell (Stand 04.12.2019) können 11 Patienten (8W, 3M) in die Interventionsgruppe und 11 Patienten (8W, 3M) in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter beträgt 80,5 (+/- 6,9) (Intervention) und 79,8 Jahre (+/-5,8) (Kontrolle). Bei 27% der Studienteilnehmer liegt bei Aufnahme gemäß GDS eine mäßige Depression vor und 55% verzeichnen eine mäßige Einschränkung der Lebensqualität. Es kann eine signifikante negative Korrelation zwischen der berechneten Prognose und der Anzahl an Ressourcen ($p < 0,05$) identifiziert werden und eine positive Korrelation ($p < 0,05$) bezüglich der Lebensqualität auf den MPI und der GDS. Gleichzeitig ist eine beginnende Korrelation zwischen der Spiritualität und dem MPI erkennbar, die durch eine steigende Studienpopulation nachzuweisen bleibt.

Die vorliegende Studie zeigt auf, dass die individuelle Prognose von der Resilienz der Patienten, gemessen an der Anzahl der Ressourcen und der Spiritualität abhängig sein kann. Gleichzeitig scheint das Vorhandensein von depressiven Symptomen die Lebensqualität negativ zu beeinflussen. Interessant bleibt abzuwarten wie diese Daten mit der tatsächlichen Prognose korrelieren.

Hämatologie

PS060

Inhibition der Proliferation und Migration von Hepatomzellen durch Dimethylfumarat (DMF) Applikation

Marlen Michalski; Olga Wiesner; Martina Müller-Schilling; Karsten Gülow

Universitätsklinikum Regensburg, Innere Medizin I, Regensburg, Germany

Einleitung: Dimethylfumarat (DMF) wird für die Behandlung von Psoriasis (Fumaderm®) verwendet. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass DMF-Applikation Apoptose in NF-κ-B-abhängigen Tumoren induziert. DMF führt zur Bildung einer sogenannten Todesplattform – dem Ripoptosom – welche Apoptose/Nekroptose induzieren kann. Diese Erkenntnis konnten wir in einem Xenograft Mausmodell bestätigen. DMF behandelte Mäuse wiesen ein deutlich reduziertes Tumorwachstum auf. Gleichzeitig zeigte sich eine Reduktion der Metastasen, welche interessanterweise NF-κ-B-unabhängig ist. Solide Tumorentitäten (z.B. Brust-, Pankreas- oder Kolonkarzinom) zeigen keine konstitutive NF-κ-B Expression, dennoch wurde die Migration/Invasion durch DMF-Applikation in diesen Tumorzellen reduziert. Da die Bildung von Metastasen zu enormen Behandlungsschwierigkeiten führt, könnte DMF ein interessanter Ansatz für die Behandlung von Metastasen sein.

Methoden: Die humanen Hepatomzelllinien HepG2, Huh7 und Hep3B wurden mit DMF-Konzentrationen von 25µM 100µM für insgesamt 72h behandelt. Anschließend wurde die Viabilität mittels eines Lumineszenz-basierten Assay über photometrische Quantifizierung der ATP-Konzentration bestimmt. Um Effekte auf die Metastasierung zu untersuchen wurde ein scratch assay durchgeführt. Dazu wurden die Zellen mit DMF-Konzentrationen von 25µM 100µM für insgesamt 48h behandelt. Da DMF Apoptose induzieren kann, wurden die Zellen zusätzlich mit 50µM zVAD, einen Apoptose-Inhibitor, behandelt. Die Migration der Zellen wurde anschließend mikroskopisch verfolgt. Weiterhin wurden die Effekte von DMF auf die Proliferation untersucht. Dazu wurden die Zellen mit einem Cytopainter Cell Proliferation Staining Reagent gefärbt und die Proliferation für insgesamt 96h mittels Durchflusszytometrie analysiert.

Ergebnisse: Die DMF-Applikation resultierte in einer dosisabhängigen Reduktion der ATP Konzentration in allen untersuchten Zelllinien. Die größten Effekte konnten dabei mit einer Konzentration von 100µM DMF erzielt werden. Weiterhin wurde die Migration in Huh7 und Hep3B durch DMF inhibiert. Für Hep3B zeigten sich bereits erste Effekte bei einer DMF-Konzentration von 25µM, wohingegen bei Huh7 eine DMF-Konzentration von 75µM nötig war. Weiterhin wurde die Proliferation der verschiedenen Zelllinien untersucht. Hier zeigte sich sowohl eine zeit- als auch dosisabhängige Inhibition der Proliferation von HepG2, Huh7 und Hep3B.

Schlussfolgerung: Solide Tumore weisen eine relativ hohe Sterblichkeitsrate auf. Dies ist vor allem durch die Bildung von Metastasen dieser Tumorentitäten bedingt. Wir konnten zeigen, dass DMF in der Lage ist, sowohl die Migration als auch die Proliferation verschiedener Hepatomzelllinien zu inhibieren. Da DMF bereits in klinischer Verwendung ist und im Gegensatz zu gängigen Tumortheraeutika geringe Nebenwirkungen aufweist, könnte es eine Behandlungsoption gegen die Bildung von Metastasen darstellen.

PS061

Omalizumabtherapie bei Asthma bronchiale (AB), NSAID-Intoleranz und Mastzellaktivierung (MCAS) führte zu reproduzierbaren schweren vaginalen Blutungen bei einer Patientin mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Endometriose

Anja Rossmeissl¹; Katharina Hotfiel²; Ludger Klimek³; Thomas Hildebrandt⁴; Igor Kremenevskiy¹; Stefanie Finzel⁵; Lisa Dostmann⁶; Martin Raithel¹

¹Malteser Waldkrankenhaus St. Marien Erlangen, Medizinische Klinik II, Erlangen, Germany; ²Praxis, Allgemeinmedizin, Naturheilverfahren, Bünde, Germany; ³Gemeinschaftspraxis, HNO, Wiesbaden, Germany; ⁴Universitätsklinikum Erlangen, Gynäkologie, Erlangen, Germany; ⁵Uniklinikum Freiburg, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg, Germany; ⁶VAEM e.V., VAEM e.V., Erlangen, Germany

Für die Therapie des schweren AB und der chronisch spontanen Urtikaria ist der anti-IgE Ak Omalizumab zugelassen; zudem wurden günstige Effekte bei primärem und sekundärem MCAS berichtet. Typische Nebenwirkungen (NW) des anti-IgE Ak können Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen, Schwellungen, Erythem, Fieber und Pruritus sein. Seltener werden allergische Reaktionen vom Typ I und III (Serumkrankheit), Churg-Strauss-Syndrom und hypereosinophiles Syndrom sowie parasitäre Wurminfektionen beobachtet. Bislang ergibt sich in der Fachinformation kein Hinweis für eine Blutungsneigung oder NW an den gynäkologischen Organen.

Dieser Fall berichtet von einer 29j. Pat. mit AB im Rahmen einer Samter-Trias (chron. Sinusitis, Rhinorrhoe, Asthma), bek. MCAS mit schwerer Obstipation und Bauchkoliken, manifesten Intoleranzreaktionen (Salizylate, Probiotika, Histamin) und Reaktionen auf Nahrungsmittel. Vor Diagnosestellung dieser allergischen Th2-vermittelten Erkrankungen wurde die Patientin anlässlich eines SLE mit NSAR behandelt und erlitt rezidivierend die oben beschriebenen Symptome. Zusätzlich besteht ein Z.n. Adnexektomie beidseits, aktuell unter HRT, bei mehrfach sanierter Endometriose und ein von-Willebrandt-Syndrom.

Trotz NSAR-Karenz und Z.n. ASS-Desaktivierung, hochdosierter Antihistaminikagabe und niedrig-dosierten Steroiden blieben eine schwere Obstipation, rez. Kopfschmerzen, Flush, rezidivierende Lid- und Gesichtsschwellungen neben AB-Exazerbationen und viele andere Krankheitssymptome wie Heiserkeit, Flush, Juckreiz, Hypotonien und Synkopen bei allergischen/anaphylaktoiden Reaktionen bestehen, so dass eine Omalizumabgabe eingeleitet wurde.

Die Serum-IgE Konzentration lag bei 17kU/L (normal), immunhistochemisch war am oberen und unteren GIT eine Mastzellhyperplasie, Eosinophilie und geringe Colitis bekannt.

Nach Omalizumab (insgesamt 4 Gaben, 150-300mg alle 4Wo) kam es jeweils zunächst zu einer 3-5 Tage anhaltenden unspezifischen Immunaktivierung (Flush, Niesanfällen, Schwellung und Lokalreaktionen). Danach zeigt sich eine 3-4 Wochen anhaltende Besserung des AB, der Lid- u. Nasenschwellung bzw. -sekretion, der Bauchschmerzen und Hypotonien. Gleichzeitig trat eine ansteigende Toleranz für Salizylate und Lebensmittel ein. Insgesamt zeigte sich eine deutliche Rückbildung des Erlanger Score für Mastzell-bedingte Beschwerden innerhalb von 6 Monaten.

Im Ggs. zu diesen systemischen Verbesserungen erlitt die Pat. jeweils ca. 3-5 Tage nach der Omalizumab 4 x schwere und langanhaltende vaginale Blutungen mit krampfartigen Schmerzen, die zu rez. Notfallweisungen führten. Schließlich musste die anti-IgE Therapie abgebrochen werden. In dem vor Omalizumabgabe unauffälligen Uterus fand sich danach im transvaginalen Ultraschall Hinweise für eine neu aufgetretene Adenomyose, was neben den therapieresistenten Blutungen zur Hysterektomieindikation führte. Bezüglich des SLE

konnte durch den anti-IgE Ak keine Änderung der Krankheitsaktivität festgestellt werden.

Bei dieser Patientin mit komplexem Krankheitsbild führte die Gabe von Omalizumab nach ca. 3-5 Tagen zu vaginalen Blutungen, die zum Therapieabbruch führten und eine Hysterektomieindikation nach sich zogen. Bislang ist keine Blutungsinduktion durch den anti-IgE Ak bekannt, dies sollte jedoch bei Pat. mit Endometriose und/oder begleitender Antikoagulation in Zukunft in Betracht gezogen werden. Ob die Bindung des IgE durch Omalizumab mit der Gerinnungskaskade zur Blutung führt, und welcher Mechanismus dafür verantwortlich ist, bleibt derzeit unklar.

PS062

Einfluss des BMI auf das früh-postoperative und Langzeit-onkochirurgische Outcome von Patienten mit Magenkarzinom im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven, klinischen Beobachtungsstudie zur Reflexion des viszeralchirurgischen Alltags

Elisa Gaede¹; Frank Meyer¹; Ronny Otto²; Ingo Gastinger²; Hans Lippert²; Karsten Ridwelski¹; Carl Meißner¹

¹Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- & Transplantationschirurgie, Magdeburg, Germany; ²Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg, AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin, Magdeburg, Germany

Bei Erkrankungen wie dem Magenkarzinom(-Ca), bei dem die Adipositas als ein Risikofaktor diskutiert wird, stellt sich die Frage, inwieweit die Begleitdiagnose Adipositas einen Einfluss auf die chirurgisch-operative & onkologische Behandlungsqualität des einzelnen Patienten nimmt.

Ziel: Ermittlung des früh-postoperativen (Morbidity [allgemein/spezielle Komplikationsrate], Letalität) & onkochirurgischen Langzeit-Outcome (5-Jahres[5-J], overall survival" [OS], 5-J-„disease-free survival" [5-J-DFS], 5-J-Lokalrezidivrate [5-J-LRR]) von chirurgischen Patienten mit einem histologisch gesicherten Magen-Ca in Abhängigkeit von der Nebendiagnose Adipositas bzw. Übergewicht anhand verschiedener BMI-Gruppen.

Methode: Verwendet wurden die Daten von Patienten mit Primärtumor der etablierten prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie im Rahmen der Qualitätssicherungserfassung „Magen-Ca, Kardia-Ca, Gastrointestinaler Stromatumor“ des AN-Instituts für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg über einen definierten Zeitraum.

Ergebnisse: Von 2003–2009 wurden 2.897 Patienten eingeschlossen (1.290 Männer; 882 Frauen; 725 ohne Angabe). In der Verteilung auf die Gewichtsklassen waren 89 Patienten unter- (BMI < 18,5 kg/m²), 792 normal- (18,5 kg/m² < BMI < 25 kg/m²) & 1.139 übergewichtig (BMI > 25 kg/m²) - durchschnittlicher BMI bei Männern/Frauen: 25,9/25,6 kg/m². Das mittlere Alter betrug 68,7 (Streuweite: 19-100) Jahre.

Die mittlere Krankenhausverweildauer lag bei 20,8 d bei den unter- & normal- bzw. bei 21,1 d bei den übergewichtigen Patienten.

378 Patienten (13,0 %) erhielten eine neoadjuvante Therapie: 11 unter-, 168 normal-, 199 übergewichtige Patienten.

Zu 95 % wurde elektiv operiert (keine Op: 3 %; Notfall: 2 % - kein Unterschied in der Op-Dringlichkeit).

Op-Zugang: Am häufigsten wurde die Laparotomie in allen BMI-Gruppen gewählt (95,9 %) - nur geringe Rate an primär laparoskopisch assistierten Op's (2,9 %).

Signifikant am häufigsten wurde die totale Gastrektomie durchgeführt (n=1.042 Patienten). Vorwiegend erfolgte eine Lymphadenektomie (LAE) des Kompartiments I (n=1.224) vs. 184 Patienten mit LAE (Kompartiment II; 202 Patienten - keine LAE).

Die Op-Dauer lag im Mittel bei 171/187/201 min (unter-/normal-/übergewichtig - Streubreite: 13 [Gruppe der Untergewichtigen] - 625 [Übergewichtige] min).

Insgesamt traten bei 406 Patienten spezielle postoperative Komplikationen (Platzbauch, Anastomoseninsuffizienz, Wundinfektion, aseptische Wundheilungsstörung, Duodenalstumpfsuffizienz, intraabdominelle Abszess, Peritonitis diffusa, Sepsis, mechanischer/paralytischer Ileus, GI-Passagestörungen) auf.

Statistisch signifikant am häufigsten kamen Komplikationen bei Übergewichtigen vor (Platzbauch: 35,7% [n=10]/p=0,004, aseptische Wundheilungsstörung: 42,4 % [n=14]/p=0,022; Sepsis 40,0 % [n=18]/p=0,009) – tendenziell erhöhtes Risiko: Anastomosen- (n=62; 66,7 %)/Duodenalstumpfsuffizienz (n=25; 78,1 %; p=0,075).

Die Gesamtleitlätät betrug 5,6 %.

Histologisch wurde eine Ro-Resektionsrate von 85,6 % erreicht.

In allen Gruppen fand sich am häufigsten UICC-Stadium 1 (unter-: n=22/normal-: n=200/übergewichtige Patienten: n=444).

Überleben (unklassifiziert): Patienten mit Übergewicht zeigten gegenüber Patienten mit einem Unter- od. Normalgewicht eine signifikant längere Überlebenszeit (p=0,00; p=0,002), Patienten mit einer Adipositas im Vergleich zu jenen mit Untergewicht ebenfalls (p=0,001), hingegen versus Patienten mit Normalgewicht lediglich tendenziell (p=0,061).

Schlussfolgerung: Trotz verlängerter Op-Dauer, vermehrten speziellen Komplikationen postoperativ (Sepsis, Platzbauch & aseptische Wundheilungsstörung – Tendenz: Anastomosen-, Duodenalstumpfsuffizienz) sowie verlängerter Krankenhausverweildauer bei Adipositaspatienten scheint es keine signifikanten Unterschiede in weiteren frühpostoperativen sowie den onkochirurgischen Outcomeparametern zu geben.

PS063

The impact of allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT) on the natural course of poor-risk non-Hodgkin lymphoma (NHL): A retrospective intent-to-transplant (ITT) analysis.

Lorenz Selberg; Peter Stadtherr; Sascha Dietrich; Thomas Luft; Ute Heigenbart; Andrea Bondong; Julia Meissner; Nora Liebers; Michael Schmitt; Carsten Müller-Tidow; Peter Dreger

Universitätsklinikum Heidelberg Innere Medizin V, Innere Medizin V-Hämatalogie, Heidelberg, Germany

Background: AlloHCT is an accepted salvage treatment in high-risk relapsed/refractory NHL. The benefits of allotransplantation in these indications, however, remain controversial, because published studies are mostly retrospective, uncontrolled and limited to patients that actually received transplantation. The present study was designed to assess the impact of alloHCT by ITT, i.e. calculating the outcome from the time of donor search indication and not from the time of trans-

plant, thereby taking into account those patients who fail to proceed to allografting for any reason.

Methods: This single-centre retrospective analysis included consecutive patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL), mantle cell lymphoma (MCL) and peripheral T-cell lymphoma (PTCL) for whom a donor search was performed from 2004 through 2018. Primary endpoint was overall survival (OS) as measured from search initiation. A key secondary endpoint was OS from the 3-month landmark after search initiation.

Results: A donor search was initiated for 189 patients (DLBCL n=61 (32%), FL n=32 (17%), MCL n=43 (23%) and PTCL n=53 (28%)). Median age at donor search initiation was 54 (19-69) years, with the majority being male (74%). Within a median time from diagnosis to search initiation of 1.2 (0.1-19) years, a median of 4 (1-9) treatment lines had been administered, including an autoHCT in 52%. Of note, 133 of 176 patients (76%) with information available on this item had active disease at the time of search initiation (DLBCL: 97%). After a median follow-up 7.1 (0.1-15.8) years, OS at 5 years after search initiation for DLBCL, FL, MCL, and PTCL was 25%, 42%, 52%, and 49%, respectively. 173 patients (92%) were alive at the 3-month landmark. Of these, an MRD (20%), MUD (44%), MMUD (25%), or MMRD (7%) could be identified, whereas a donor was not found in only 4% of the cases. AlloHCT was performed in 72% of all 189 patients, and in 79% of the patients alive at the 3-month landmark, with a significantly lower rate in DLBCL (70%) compared to the other entities.

The 5-year survival after the 3-month landmark for patients actually undergoing alloHCT was 54% compared to 14% without transplantation, with DLBCL 32% vs. 18%, FL 60% vs. 0%, MCL 65% vs. 17% and PTCL 61% vs. 14%, respectively.

Conclusions: Despite a donor search success rate of >90%, >25% of those patients intended for alloHCT for NHL will never proceed to transplant. However, long-term OS by ITT does not seem substantially worse than alloHCT outcome observed in registry studies restricted to patients actually transplanted, with DLBCL appearing inferior to the other 3 entities. Patients surviving the 3-month landmark but not undergoing alloHCT for any reason have a poor outlook. These results could serve as a benchmark for new therapeutic approaches for the treatment of poor-risk NHL.

PS064

Mutationsprofile von TP53 und PPM1D bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen und komplexem Karyotypen

Lea Naomi Eder; Christina Ganster; Katayoon Shirneshan; Katharina Rittscher; Roxana Schaab; Roman Martin; Sascha Dierks; Detlef Haase

Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Hämatologie und medizinische Onkologie, Göttingen, Germany

Einleitung: Ein komplexer Karyotyp, also drei oder mehr zytogenetische Aberrationen, ist bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit einer schlechten Prognose und einem ungünstigen Gesamtüberleben assoziiert. Bei etwa 50% der Patienten mit solchen komplexen Aberrationen lässt sich eine Veränderung im TP53-Gen nachweisen, was zu einer weiteren Verschlechterung der Prognose beitragen kann (Haase et al., Leukemia, 2019). Ebenfalls in den TP53-Signalweg involviert ist das Gen PPM1D, das für das Protein Wip1 codiert, welches wiederum p53 inhibiert. Mutationen in diesem Gen lassen sich gehäuft bei Menschen mit klonaler Hämatopoese mit unbestimmtem Potential (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) finden und sind auch bei therapieassoziiertem MDS bei bis zu 15% nachweisbar (Lindsley et al., NEJM, 2017). Das Ziel unserer

Studie war es, herauszufinden, wie oft sich PPM1D-Mutationen bei MDS-Patienten mit komplexen Karyotypen finden lassen und welche Auswirkungen sie auf das Überleben und die Prognose der Patienten haben.

Methoden und Patienten: Zu diesem Zeitpunkt haben wir 100 Patienten mit komplexem Karyotyp eingeschlossen (67x MDS, 30x sekundäre akute myeloische Leukämie nach MDS, sAML, 3x chronische myelomonozytäre Leukämie, CMML). 20 dieser Patienten haben therapieassoziierte Erkrankungen. Bei allen Patienten wurden sowohl der TP53-Status als auch das Gen PPM1D mittels Next Generation Sequencing (NGS) untersucht. Mittels Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) mit einer Probe für den TP53-Locus auf 17p wurden alle Patienten auf Deletionen des TP53-Locus untersucht. Die Zytogenetik (Chromosomenbänderungsanalyse) war bei allen Patienten vorhanden.

Ergebnisse: Eine biallelische Mutation von TP53 (Mutation und Deletion) wurde bei 30 Patienten gefunden (30%), bei weiteren 34 (34%) fand sich eine Mutation ohne Deletion und bei 4 Patienten (4%) nur eine Deletion von 17p. Eine Deletion von 5q ließ sich bei 71 Patienten (71%) feststellen.

Bei sechs Patienten (6%) konnten wir Sequenzveränderungen von PPM1D feststellen. Vier dieser Varianten sind bereits in Datenbanken zu finden und können am ehesten als Veränderungen ohne Krankheitswert eingestuft werden.

Die anderen zwei Veränderungen sind bis jetzt noch nicht beschrieben und könnten potentielle Mutationen sein. Bei einer Veränderung handelt es sich um eine potentielle Nonsense-, bei der anderen um eine potentielle Missense-Mutation. Bei einem dieser zwei Patienten konnten wir außerdem eine biallelische TP53-Mutation und eine 5q-Deletion feststellen. Der andere Patient zeigte keine weiteren Auffälligkeiten.

Diskussion: Zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen sind für die Abschätzung der Prognose bei MDS-Patienten, vor allem solchen mit komplexen Aberrationen, von großer Bedeutung. TP53-Veränderungen lassen sich in einem großen Teil dieser Patienten finden und haben Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf. Als direkter Inhibitor von p53 könnte ein durch eine PPM1D Mutation verändertes Wip1 an der Entwicklung eines komplexen Karyotypen beteiligt sein. Unsere Ergebnisse lassen jedoch nicht auf eine enge Assoziation von komplexen Karyotypen und PPM1D-Mutationen schließen. PPM1D-Veränderungen scheinen in unserer Kohorte mit komplexen Anomalien sogar seltener zu sein als zum Beispiel bei therapieassoziierten MDS-Patienten. Um weitere Hinweise auf die Bedeutung von PPM1D bei MDS mit komplexen Karyotypen zu bekommen, werden wir gerade die Überlebensdaten der Patienten mit/ohne Veränderungen in PPM1D aus.

PS065

Seltene Ursache eines einseitigen Exophthalmus

Katharina Schulz¹; Thorsten Austein²; Annemone Finck²; Jan Rustemeyer³

¹St. Bernard Hospital in Brake, Innere Medizin, Brake, Germany; ²St. Bernard Hospital in Brake, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Brake, Germany; ³Klinikum Bremen-Mitte, Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie und Plastische Operationen, Bremen, Germany

Einleitung: Ein Exophthalmus, einseitig oder beidseitig, wird meistens mit einer endokrinen Orbitopathie in Verbindung gebracht [1]. Non-Hodgkin-Lymphome treten nur sehr selten extranodal auf, manifestieren sich dann aber an ungewöhnlichen Lokalisationen [2]. Ein

Exophthalmus durch Lymphombefall der Orbita ist außergewöhnlich und betrifft meist die okularen Adnexen [3]. Wir berichten über die sehr seltene Erstmanifestation eines extranodalen Lymphombefalls der Orbita.

Casereport: Im August 2019 stellte sich eine 77-jährige Frau mit einem seit sechs Monaten zunehmenden linksseitigen Exophthalmus in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie vor (Abb.1).

Ein MRT der Orbita erbrachte eine große retrobulbäre Raumforderung links (ca. 50 x 28 x 28 mm) mit Ummauerung des N. Opticus, des M. rectus lateralis, des M. rectus inferior und mit Ausdehnung bis an die Glandula lacrimalis (Abb. 2). Initial bestand der Verdacht auf eine Metastase bei Zustand nach Colonkarzinom 2012. Differentialdiagnostisch kam auch ein Rhabdomyosarkom in Betracht. In einem CT des Craniums wurde eine ossäre Destruktion ausgeschlossen. Es folgte eine offene Probeentnahme vom unteren Augenlid links sowie aus der Orbita über einen mediopalpebralen Zugang. Der histopathologische Endbefund erbrachte ein niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom (Marginalzonenlymphom) der B-Zellreihe.

Nach Überweisung der Patientin in unsere onkologische Abteilung erfolgte die CT-morphologische Komplettierung des Stagings (Thorax CT und Abdomen CT) sowie Beckenkammhistologie. Hinweise für eine weitere Lymphomanifestation ergaben sich weder radiologisch noch in der Knochenmarkshistologie. Nach Portanlage begannen wir mit einer kombinierten Immun- und Chemotherapie mit Rituximab, Bendamustin und Prednisolon.

Nach bereits vier Zyklen lässt sich eine vollständige Remission verzeichnen (Abb. 3). Weitere Zyklen sind vorgesehen.

Schlussfolgerung: Bei einem Exophthalmus sollte neben der Möglichkeit einer endokrinen Ursache und Metastasen, differentialdiagnostisch an eine lymphatische Erkrankung gedacht werden. Aufgrund der grundsätzlich unterschiedlichen Therapiestrategien (Operation versus Chemotherapie oder Bestrahlung) sollte eine Biopsie zur Klärung der Dignität durchgeführt werden.

Quellen: (1) Rosenecker J: Pädiatrische Differentialdiagnostik, 2014, ISBN 978-3-642-29798-4, 259:260

(2) Austein T, Demme B: Uncommon recurrence of follicular lymphoma. *European Journal of Haematology*, 2012, 88:91

(3) Steafanovic A, Lossos, I S: Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*, 2009 Jul 16; 114 (3): 501–510.

Intensiv- und Akutmedizin

PS066

Rolle der Micro RNA 155 am Kapillarleck bei systemischer Inflammation

Valerie Etzrodt¹; Temitayo Opemipo Idowu¹; Kristina Thamm¹; Janina Müller-Deile¹; Hermann Haller¹; Matijs van Meurs²; Sascha David¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Germany; ²University of Groningen, Department of Critical Care, Groningen, Netherlands

Fragestellung: Sepsis ist eine lebensbedrohliche pathologische Wirtsantwort auf eine Infektion die häufig mit erhöhter Gefäßpermeabilität einhergeht. Die zu Grunde liegenden Mechanismen sind

bisher nicht vollständig geklärt und speziell die Rolle von micro RNAs (MIR) wurde nicht näher betrachtet. Wir denken, dass spezielle endotheliale MIRs an der Pathophysiologie des Endothellecks beteiligt sind und hypothetisieren, dass eine therapeutische Modulation das Outcome im Sepsismodell verbessert.

Methodik: Mit Hilfe eines MIR Arrays wurden MIRs aus endothelialen Lungenzellen (CD146+ magnetische Isolation) gescreent. In vivo wurde der Effekt spezifischer MIRs auf die Permeabilität in transgenen Zebrafischen (flk:Cherry) und einem murinen Knockoutmodell (KO B6.Cg-Mir155tm1.1Rsky/J) untersucht (LPS & CLP). In vitro Untersuchungen wurden in Nabelschnur-Endothelzellen (HUVECs) mit Hilfe von molekularen Methoden (RT-PCR, Immunoblot) und funktioneller Permeabilitätsmessung (ECIS-TER) durchgeführt. Zusätzlich wurde die Expression von MIRs in septischen humanen Nieren (n=12) gemessen.

Ergebnisse: MIR155 war im Array am stärksten reguliert (25x) und wurde daher weiter analysiert. Experimentelle Überexpression im transgenen Zebrafisch führte zu einer massiven Induktion von Gefäßpermeabilität (Augenassay, $p < 0.01$). In vitro konnte dies mittels transendothelialen Permeabilitätsmessung bestätigt werden (ECIS-TER $p < 0.01$). Zusätzlich schützt eine MIR155 Blockade gegen klassische Permeabilitätsmediatoren (Thrombin, $p < 0.03$). Als mögliches Target identifizierten wir Claudin-1 (ein Tight Junction Protein) auf mRNA und Proteinebene. In vivo, wies die heterozygote MIR155 Knockout Maus einen protektiven Phänotyp, in Hinsicht auf Kapillarlecks und Überleben, auf (40% Vorteil, $p < 0.01$). MIR155 ist auch in septischen humanen Nierengewebe, im Vergleich zu nicht septischen Patienten, erhöht ($p=0.01$).

Schlussfolgerung: MIR155 ist im septischen Endothel der Maus und des Menschen hochreguliert. Unsere Befunde deuten darauf hin, dass MIR155 an der Pathophysiologie des Gefäßlecks, in einem Claudin-1-abhängigen Mechanismus, beteiligt ist. Weiteres Ziel ist es, MIR155 als potenzielles therapeutisches Target mittels Antagomirstrategie zu untersuchen.

PS067

Modulation des permeabilitäts-induzierenden Faktors Angiopietin-2 mittels Bifonazole bei systemischer Inflammation

Thorben Pape¹; Temitayo Opemipo Idowu¹; Hermann Haller¹; Samir M Parikh²; Sascha David¹

¹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Abteilung für Nephrologie, Hannover, Germany; ²Harvard Medical School, Centre for Vascular Biology Research, Boston, United States

Hintergrund: Sepsis ist ein potenziell letal verlaufendes Syndrom bei dem es zu einer pathologischen Wirtsantwort auf eine Infektion kommt. Durch eine Ausschüttung von Angiopietin-2 (Angpt-2) aus dem Endothel kommt es zur Deaktivierung des Tie2 Rezeptors und konsekutiv zu einem schweren Kapillarleck. Eine Angpt-2 modulierende Therapie gibt es bisher nicht.

Durch Screening FDA-zugelassener Medikamente identifizierten wir das Antimykotikum Bifonazole (BIFO) als potentiellen Senker von Angpt-2 in vitro. Wir hypothetisierten, dass BIFO das Kapillarleck über eine Verringerung von Angpt-2 im Blut reduzieren könnte.

Methodik: In aus Nabelschnüren isolierten humanen Endothelzellen (HUVECs) wurden in vitro-Untersuchungen nach Stimulation mit Bifonazole durchgeführt (RT-PCR, Immunoblot, ELISA, Immunocytochemie).

Ergebnisse: In einer dosis- und zeitabhängigen Untersuchung konnten wir nachweisen, dass BIFO die Ausschüttung von Angpt-2 in Ruhe nach 8 ($p < 0.05$), 12 und 24h signifikant senkt (Veh: 15,58 +/- 0,7 vs BIFO: 8,56 +/- 0,8 ng/mL, $p < 0.001$). Des Weiteren konnte die TNF- α induzierte Angpt-2 Ausschüttung durch Co-Stimulation mit BIFO verringert werden (Veh: 30,3 +/- 3,8 vs. BIFO: 22,2 +/- 2,5 ng/mL, $p < 0.01$). Da BIFO auch im Zell-Lysat Angpt-2 signifikant reduzierte (Veh: 1,00 +/- 0,23 vs. BIFO: 0,73 +/- 0,15, $p < 0.05$), mutmaßten wir einen Exozytose-unabhängigen Mechanismus über eine Beeinflussung der Angpt-2 Biosynthese. Die Angpt-2 Transkription (mRNA) war jedoch nicht durch BIFO beeinflussbar; jedoch fanden wir Hinweise, dass BIFO über den Ubiquitin-Proteasom Signalweg (Western Blot) möglicherweise die Degradation von Angpt-2 steigert.

Schlussfolgerung: Der Endothel-destabilisierende Faktor Angpt-2 wird durch das Antimykotikum BIFO im Überstand und Lysat effektiv reduziert. Unsere Befunde zeigen Hinweise darauf, dass BIFO über einen Ubiquitin-abhängigen Mechanismus protektiv auf die Pathophysiologie der Endothel-Permeabilitätssteigerung bei systemischer Inflammation wirken könnte. Weitere in-vitro Untersuchungen sollen genauere mechanistische Aufschlüsse über die pharmakologische Beeinflussung der Regulation von Angpt-2 mittels BIFO geben. In-vivo Untersuchungen sollen die Befunde in einem murinen Sepsismodell bestätigen.

PS068

Ist die Leber eines der zentralen Organe in der Pathogenese des Delirs? Eine prospektive Beobachtungsstudie zu Ursachen, Inzidenz und Folgen des Delirs auf einer internistischen Intensivstation

Alexander Denk; Michael Selgrad; Nils Happ; Constantin Maier-Stocker; Merlin Küchle; Karsten Gülow; Martina Müller-Schilling; Stephan Schmid

Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Germany

Hintergrund: Das Delir gewinnt in der Intensivmedizin als wichtige Komorbidität zunehmend an Relevanz. Untersuchungen zum Delir wurden vorwiegend auf dem Gebiet der operativen Intensivmedizin durchgeführt. Die vorliegende interprofessionelle Beobachtungsstudie soll Inzidenz, Ursachen und Folgen des Delirs in der internistischen Intensivmedizin analysieren.

Patienten und Methoden: Von März – August 2017 wurden 164 Patienten auf der Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg anhand eines selbst entwickelten standardisierten Fragebogens in drei Schritten auf ein Delir geprüft. Mittels der Richmond Agitation-Sedation Scale erfolgte zunächst die Bestimmung des Sedierungsgrades des Patienten. Bei adäquater Vigilanz erfolgte mittels der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit eine Untersuchung auf ein Delir. Abschließend wurden weitere Parameter erhoben, insbesondere die Hauptdiagnose, Medikation, Laborwerte, Interventionen, Alkoholkonsum und Outcome.

Ergebnisse: 163 Patienten konnten auf ein Delir untersucht werden, die Inzidenz lag bei 32,5%. Das Delir trat nach 5,2 Tagen auf und hielt 5,0 Tage an. Mittlere intensivstationäre Verweildauer und Letalität waren signifikant erhöht. Patienten mit Delir wurden signifikant häufiger in eine stationäre Rehaeinrichtung verlegt, als dass sie auf Normalstation verlegt werden konnten, die Kosten ihrer Behandlung waren signifikant erhöht.

Alkoholabusus und Extubationen konnten als signifikante Risikofaktoren nachgewiesen werden. Patienten mit hepatologischen Er-

krankungen/Erkrankungen der Gallengänge als Behandlungsgrund entwickelten signifikant häufiger ein Delir als Patienten, die aufgrund anderer internistischer Erkrankungen ausgenommen Septitiden behandelt wurden.

Folgende Laborwerte waren bei Patienten mit Delir signifikant verändert: Na⁺, Bilirubin-, INR-, Harnstoff- und PCT-Werte waren signifikant erhöht, Albumin- und Hb-Werte signifikant erniedrigt.

Kreatinin-, Leukozyten- und CRP-Werte waren unauffällig.

Erhöhte MELD-Scores waren nicht signifikant mit einer erhöhten Delirinzidenz assoziiert.

Bei Patienten, die zunächst ohne Delir zuverlegt wurden und dieses erst im Verlauf entwickelten, wurden im Gegensatz zum Aufnahmezeitpunkt signifikant steigende Na⁺- und signifikant fallende Hb-Werte bis zur Delirentwicklung gemessen.

In einem Regressionsmodell wurden zusätzlich potentielle medikamentöse und durch Interventionen bedingte Risikofaktoren des Delirs untersucht. Clonidin und eine invasive Beatmung stellten sich als signifikante Risikofaktoren heraus.

Schlussfolgerung: Patienten mit Delir zeigten ein schlechteres Outcome. Mehrere Laborparameter wichen signifikant zwischen Patienten mit und ohne Delir ab, auffällig waren dabei Bilirubin, Albumin und INR, welche den Verdacht auf eine Beteiligung der Leber in der Delirpathogenese lenken. Passend dazu war die Delirinzidenz in der Gruppe der Patienten mit hepatologischen Erkrankungen signifikant erhöht. Das Delirrisiko stieg nicht mit erhöhtem MELD-Score an. Bereits moderate Leberschädigungen könnten folglich den Schwellenpunkt in der Delirpathogenese darstellen. Na⁺- und Hb-Werte korrelierten mit dem Verlauf zunächst nicht-deliranter und später deliranter Patienten. Das Regressionsmodell zeigte für Clonidin und eine invasive Beatmung ein erhöhtes Delirrisiko. Propofol und Dexmedetomidin zeigten dieses Risiko nicht und könnten besser zur Langzeitsedation geeignet sein.

PS069

Intensivmedizinische Rehabilitation funktionell schwerst betroffener Patienten

Joachim Beyer

Ludmillenstift Meppen, Frührehabilitation, Meppen, Germany

Einleitung: Neben der Schwere einer akuten initialen Gesundheitsstörung mit Intensivbehandlungsbedarf sind Komplikationen ursächlich für lange Behandlungszeiten (1). Es kann u.a. zu einer Beteiligung des Muskel-/Nervensystems, der critical illness polyneuro- und myopathy (CIP/CIM) sowie zu kognitiven/psychischen Störungen (Intensive care unit – Delir) kommen. Vermutlich spielen Infektionen, Toxine, metabolische und vaskuläre Störungen eine Rolle, aber auch beeinflussbare Co-Morbiditäten und Kontextfaktoren. CIP/CIM korreliert mit der Behandlungsdauer und steigt signifikant nach 7 Tagen an. Altersunabhängig arbeitende Frührehabilitative Einrichtungen mit der Möglichkeit einer multidisziplinären Behandlung sind in Krankenhäusern eine Rarität (6). Die Weiterverlegung in - meist neurologische - Frühreha-Einrichtungen findet erst nach über 4 Wochen statt (2). Muskuloskeletale, neurologische und kognitive Funktionserkrankungen sollten frühzeitig erkannt und weitestgehend verhindert werden. Wieso nicht bereits während der Intensivbehandlung?

Methoden: Ein Konzept für eine intensivmedizinische Rehabilitation (IMR) von funktionell schwerstgeschädigten Patienten wurde erarbei-

tet (3). Es besteht umfassender Rehabilitationsbedarf, der über eine Frühmobilisation hinausgeht. Umweltfaktoren im Behandlungssetting wie Licht-/Lärmbelastung, Schlafhygiene, Isolierung sowie limitierte Besuchszeiten wirken sich negativ aus. Eine Psychotherapie ist förderlich für den Genesungsprozess und ein Schutzfaktor für die mitbetroffenen Angehörigen (4). Therapiemaßnahmen müssen auf den jeweiligen funktionellen Zustand des komplikationsgefährdeten Patienten angepasst werden. Die Therapiedichte umfasst mehrstündige Rehabilitationspflege und multidisziplinäre Therapien zusätzlich zur Intensivpflege.

Ergebnisse: Untersuchungen in England haben aufgezeigt, dass die kostenintensive „hyperacute rehabilitation“ langfristig Behandlungskosten einspart.

Schlussfolgerungen: Die IMR kann zu einer Verringerung der Komplikationen, Kosten und Langfristfolgen führen. Eine Entlastung der ITS und der Intensivpflege ist erreichbar. Die zunehmende zu rasche Entlassung in Intensivpflegeeinrichtungen ohne Rehabilitation muss vermieden werden (5). Vor dem Hintergrund des geplanten Rehabilitations- und Intensivpflegestärkungsgesetz hat die IMR besondere Bedeutung (7).

Lit.: 1. <https://www.dgim.de/veroeffentlichungen/internistische-intensiv-und-notfallmedizin/> aufgerufen 6.1.2019

2. Rehabilitationsverlauf von Patienten in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation Pohl M et al *Der Nervenarzt* 6/2016 Springerverlag

3. Intensivmedizinische Rehabilitation funktionell schwerstgeschädigter Patienten Schönle P.W., Beyer J. et al *Neurol Rehabil* 2017; 23(3): 249-255

4. Konzeptuelle Überlegungen für die psychologische Arbeit auf Intensivstationen Deffner T *Anästh Intensivmed* 2017; 58: 248-258

5. Positionspapier Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Ausserklinische Beatmung (DIGAB) 2017

6. Positionspapier zur Fachübergreifenden Frührehabilitation Beyer J et al *Phys Med Rehab Kuror* 2015; 25(05): 260-280

7. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/R/Referentenentwurf_RISG.pdf aufgerufen 4.12.2019

PS070

Ursachen und Outcome des Herzkreislaufstillstandes auf der Intensivstation

Stefanie Entz¹; Fee Oda Holland²; Stella Lamprinak¹; Martin Krüger¹; Rainer Borgstedt³; Sebastian Rehberg³; Gerrit Jansen³

¹Evangelisches Klinikum Bethel, Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie, Bielefeld, Germany; ²Evangelisches Klinikum Bethel, Bielefeld, Deutschland, Klinik für Innere Medizin, Kardiologie, Nephrologie und Diabetologie, Bielefeld, Germany; ³Evangelisches Klinikum Bethel, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall-, Transfusionsmedizin und Schmerztherapie, Bielefeld, Germany

Einführung: Beim Herzkreislaufstillstand auf der Intensivstation (ICUCA) handelt es sich um einen Sonderfall des innerklinischen Herzkreislaufstillstandes, da er bei Patienten unter kontinuierlichem hämodynamischen Monitoring stets beobachtet auftritt und qualifizierte medizinische Hilfe unmittelbar verfügbar ist. Trotzdem existie-

ren nur wenige aktuelle Daten über die Ursachen des ICUCA in der Bundesrepublik Deutschland. Diese Studie untersucht Ursachen und Outcome des ICUCA.

Methoden: Zwischen 2016-2018 erfolgte eine retrospektive Analyse aller ICUCA bei Patienten ≥ 18 Jahre an einem deutschen Klinikum der Maximalversorgung mit insgesamt 71 Intensivbetten auf fünf ICU (zwei internistische, zwei anästhesiologische, eine interdisziplinäre, keine Kardiochirurgie). Als ICUCA wurde die erstmalig auf der ICU aufgetretene Notwendigkeit der Durchführung von Thoraxkompressionen und/oder Defibrillationen definiert. Erfasst wurde die Ursache, der initiale Rhythmus, das Auftreten eines return of spontaneous circulation (ROSC) und Outcome, gemessen an erfolgter Krankenhausentlassung.

Resultate: Im Untersuchungszeitraum wurden 125 ICUCA bei 114 Patienten beobachtet (Inzidenz 79,9 pro 10.000 ICU-Patienten [CI₉₅ 65,3-94,5]). In 70% der Fälle trat der ICUCA in Folge einer akuten Kreislaufinsuffizienz, in 15% auf Grund eines respiratorischen Versagens, in 11% durch Atemwegsverlegungen und in 3% durch neurologische Störungen auf. Die häufigsten Ursachen waren ein Myokardinfarkt und/oder kardiogener Schock (21%), septischer Schock (13%), Atemwegsverlegungen (11%), Narkoseeinleitung (9%) und Lungenarterienembolien (6%).

Ein ROSC war insgesamt bei 83 Patienten (66%) zu erzielen; 25 der 114 Patienten konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden (22%). (Mortalität 62,4/10.000 ICU Patienten [CI 95 49,5-75,3]).

In 66% der Fälle (n=83) zeigten sich im EKG nicht-defibrillierbare Rhythmen [Asystolie (52%); Sinusbradycardie/PEA/AV-Blöcke III (48%)]. Ein ROSC konnte hier bei 72% der Patienten erreicht werden. 68 % (n=17) der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten wiesen einen initial nicht-defibrillierbaren kardialen Rhythmus auf.

Schlussfolgerung: Der ICUCA wird häufig durch kardiogene oder septische Schockgeschehen oder Atemwegsverlegungen ausgelöst. Obwohl initial häufig ein ROSC erzielt werden kann, ist der ICUCA mit einer hohen Mortalität assoziiert. Weitere Studien sind zur Prävention und Verbesserung des Outcomes des ICUCA notwendig.

PS071

Perikardtamponade im Rahmen der Erstmanifestation eines polyendokrinen Autoimmunsyndroms

Katrin Ibing; Michael Sudau; Hendrik Schmidt

Klinikum Magdeburg gGmbH, Klinik für Kardiologie und Diabetologie, Magdeburg, Germany

Die Genese eines Perikardergusses ist oft vielseitig. Häufig ist die Entstehung postoperativ, rheumatologisch oder bei infektiöser Perikarditis. Eine sehr seltene Genese ist der Perikarderguss im Rahmen des Myxödems bei Hypothyreose.

Eine 41-jährige Patientin wurde nach vorausgegangenem Atemwegsinfekt vigilanzgemindert, apathisch und exsikiert durch ihre Eltern in der Häuslichkeit aufgefunden. Bei Aufnahme zeigten sich eine ausgeprägte Hypotonie, Unterschenkelödeme, ein bräunliches Hautkolorit sowie ein Perikarderguss. Laborchemisch fielen deutlich erhöhte Infektwerte, eine ausgeprägte Hypothyreose trotz vorbestehender Substitution sowie eine Hypoglykämie, Hyponatriämie und Hyperkaliämie auf. Nach kurzfristig notwendiger zweifacher kardiopulmonaler Reanimation bei rezidivierenden massiven Blutdruckabfällen und hoher Katecholaminpflichtigkeit wurde der Perikarderguss sofort echokardiographisch gestützt drainiert. Bei Verdacht auf eine

Addison-Krise wurde eine Hydrocortisontherapie intravenös eingeleitet, die Schilddrüsenhormon-Substitution erfolgte ebenfalls i.v.. Der Perikarderguss zeigte sich in der Echokardiographie vollständig regredient.

Der Verdacht auf einen M. Addison bestätigte sich laborchemisch und klinisch. Es konnte die Erstdiagnose eines Polyendokrinen Autoimmun-Syndroms (Morbus Addison, Hashimoto-Thyreoiditis, drohender Diabetes mellitus Typ 1) mit Erstmanifestation durch eine Addison-Krise bei pneumogener Sepsis und Escherichia-coli-Enteritis (Nachweis von enteropathogenen Escherichia coli im Stuhl nach Auslandsaufenthalt) gestellt werden. Die Patientin konnte nach dem Intensivaufenthalt in stabilem Allgemeinzustand zur weiteren Therapieanpassung und Schulung auf die Normalstation verlegt werden.

PS072

The gut hormone GLP-2 predicts cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction

Florian Kahles¹; Marcia Vivianne Rückbeil²; Robert Werner Mertens¹; Ann Christina Foldenauer³; Maria Chiara Arrivas¹; Julia Moellmann¹; Corinna Leberherz¹; Moritz Biener⁴; Evangelos Giannitsis⁴; Hugo Albert Katus⁴; Nikolaus Marx¹; Michael Lehrke¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Aachen, Germany; ²Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Medizinische Statistik, Aachen, Germany; ³Fraunhofer Institut, Molecular Biology and Applied Ecology IME, Frankfurt am Main, Germany; ⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Heidelberg, Germany

Background: GLP-1 and GLP-2 (glucagon-like peptide-1/2) are incretin hormones that are co-secreted from intestinal L-cells in response to food intake. While GLP-1 is known to induce postprandial insulin secretion, GLP-2 has no direct insulinotropic effect. Functionally, GLP-2 enhances intestinal nutrient absorption and is clinically used for the treatment of patients with short bowel syndrome. Interestingly, GLP-2 has been found to provide cardioprotective effects in a rodent model of myocardial infarction. The aim of this study was to assess the predictive value of GLP-2 for cardiovascular outcome in patients with myocardial infarction.

Methods: Total GLP-2 levels, NT-proBNP concentrations and the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score were assessed at time of admission in 918 patients with myocardial infarction presenting with acute chest pain, among them 597 patients with NSTEMI and 321 with STEMI. The primary composite outcome of the study was the first occurrence of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke (3-P-MACE) with a median follow-up of 311 days.

Results: Kaplan-Meier survival plots (separated by the median of GLP-2 with a cut-off value of 4.4 pM) and univariable cox regression analyses found GLP-2 values to be associated with adverse outcome (combined endpoint; logarithmized GLP-2 values HR: 2.87; $p < .0001$). Further adjustment for age, sex, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, previous cardiovascular disease and diabetes mellitus did not affect the association of GLP-2 with adverse outcome (logarithmized GLP-2 values HR: 2.66; $p=0.0055$). Receiver operating characteristic curve (ROC) analyses illustrated that GLP-2 is a strong indicator for early events (area under the curve of the combined endpoint at 7 days: 0.74; 14 days: 0.76; 30 days: 0.76; 6 months: 0.72), which proved to be superior to Troponin T and hs-CRP. Adjustment of the GRACE risk estimate by GLP-2 increased the area under the receiver-operating characteristic curve (AUC) after 1 month from 0.85 to 0.87 in NSTEMI patients. Addition of GLP-2 to a model containing GRACE and NT-proBNP led to

a further improvement in model performance (increase in AUC from 0.88 for GRACE + NT-proBNP to 0.90 for GRACE + NT-proBNP + GLP-2).

Conclusion: The gut-derived incretin hormone GLP-2 may be a novel biomarker of cardiovascular risk and adverse outcomes in patients with acute myocardial infarction and improves the predictive value of the GRACE score in patients with NSTEMI.

Kardiologie

PS073

GIP prevents cardiac remodeling in murine heart failure and predicts a favourable prognosis in patients with acute myocardial infarction

Florian Kahles¹; Julia Moellmann¹; Marcia Rückbeil²; Constantin Halim¹; Robert Stöhr¹; Robert Werner Mertens¹; Maria Chiara Arrivas¹; Bernd Dencke³; Corinna Leberherz¹; Moritz Biener⁴; Evangelos Giannitsis⁴; Hugo Albert Katus⁴; Nikolaus Marx¹; Michael Lehrke¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Aachen, Germany; ²Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Medizinische Statistik, Aachen, Germany; ³Uniklinik RWTH Aachen, IZKF, Aachen, Germany; ⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Heidelberg, Germany

Background: The gut incretin hormones GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) are secreted by enteroendocrine cells following food intake leading to insulin secretion and glucose lowering. Beyond its regulatory effects in glucose metabolism GLP-1 has been found to improve left ventricular function in models of ischemic and hypertrophic cardiomyopathy while activation of the GLP-1 system by GLP-1 receptor agonists decrease cardiovascular endpoints in patients with diabetes and high cardiovascular risk. The functional relevance of GIP (the other main incretin) for cardiac remodeling and heart failure is largely unknown. The aim of the study was to investigate the role of GIP in cardiac remodeling and heart failure.

Methods: GIP (1-42) and LacZ (as control) were overexpressed with a viral adeno-associated vector system (AAV) in C57BL/6J mice ($n=9$ /group). To investigate the effects of GIP on pressure overload-induced hypertensive cardiomyopathy we performed transaortic constriction (TAC) in C57BL/6J mice with GIP or LacZ overexpression and analysed cardiac function 5 weeks later (Millar catheter). In addition, circulating GIP serum levels of 852 patients with acute myocardial infarction were measured after hospital admission (median follow-up: 310 days).

Results: Overexpression of GIP significantly reduced aortic banding-induced left ventricular hypertrophy ($30 \pm 7\%$ reduction; $p < 0.05$; left ventricular and septal thickness), while there was a non-significant trend for decreased fibrosis ($49 \pm 9\%$ reduction; $p=0.055$; histological quantification of collagen content) and improved parameters of diastolic myocardial function ($60 \pm 2\%$ reduction in LVEDP; $p < 0.05$; analysed by Millar catheter). Mechanistically, GIP overexpression reduced cardiac expression of the profibrotic factor TGF- β and diminished cardiac proinflammatory signaling by reducing myocardial IL-6, TNF- α and IL-1 β expression, which was paralleled by an inhibition of p38 phosphorylation. Consistently, cardiac genome-wide transcriptome analysis revealed downregulation of proinflammatory networks (chemokine- and type II interferon signaling) in GIP overexpressing

mice. In the clinical part of our study Kaplan-Meier curves (GIP median; cut-off: 69 pg/mL) and univariable Cox-regression analyses showed that higher GIP levels are associated with a favourable prognosis (logarithmized GIP values HR: 0.520; $p=0.020$ for cardiovascular mortality) in patients with acute myocardial infarction. This association remained significant after adjustment for age, sex, smoking, previous cardiovascular disease, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, serum creatinine, hs-CRP, Troponin T and NT-proBNP (HR: 0.42; $p=0.0495$).

Conclusion: GIP has antiinflammatory and cardioprotective effects in murine heart failure and is associated with a favourable prognosis in patients with acute myocardial infarction. Thus, targeting the GIP system might open novel therapeutical approaches for the treatment of cardiovascular disease.

PS074

Patients With Chronic Kidney Disease And Pulmonary Embolism - Benefit Of Systemic Thrombolysis

Lukas Hobohm; Ingo Sagoschen; Thomas Münzel; Karsten Keller

Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie, Kardiologie I, Mainz, Germany

Background: Renal dysfunction is a well-established risk factor for fatal outcome in various cardiovascular diseases. Previous studies demonstrated that impaired renal function was associated with a poor prognosis in patients with acute pulmonary embolism (PE). Little is known about the use and the benefit of systemic thrombolysis in PE patients with chronic kidney disease (CKD).

Methods: Patients diagnosed with PE based on ICD-code I26 in the German nationwide database were stratified for presence of CKD and compared regarding adverse in-hospital outcomes. (source: RDC of the Federal Statistical Office of the federal states, DRG Statistics 2011 -2015, own calculations).

Results: Between January 2011 and December 2014, 320,767 patients with acute PE (53.3% females) aged ≥ 18 years were included in this analysis; of those, 15.5% had a CKD. PE patients with acute kidney injury were excluded from the analysis.

PE patients with CKD were older (77.0 vs. 67.0 years, $P < 0.001$), more frequently female (57.9% vs. 52.2%, $P < 0.001$), had more often comorbidities such as coronary artery disease (26.3% vs. 10.8%, $P < 0.001$) or heart failure (40.8% vs. 16.6%, $P < 0.001$) and presented more often with RV dysfunction (31.6% vs. 25.2%, $P < 0.001$) and shock (3.5% vs. 2.6%, $P < 0.001$). Overall, 41,226 (12.9%) patients died during in-hospital stay. PE patients with CKD had a higher mortality rate (16.6% vs. 12.2%, $P < 0.001$) compared to those PE patients without renal dysfunction and thus, a higher risk of in-hospital mortality in the univariate logistic regression model (OR, 1.4 [95% CI, 1.4-1.5], $P < 0.001$).

Systemic Thrombolysis was less often administered in PE patient with CKD (3.5% vs. 4.1%, $P < 0.001$). In all PE patients with CKD, thrombolysis was accompanied by an reduced risk to die during hospitalization (OR 0.86, 95% CI, 0.82-0.90; $P < 0.001$). The favorable association between thrombolysis and CKD patients differs across CKD stages. Although, the highest mortality rates were found in PE patients with CKD stage 5 (38.6%), PE patients with CKD stage 5 demonstrated no benefit by thrombolytic treatment (in-hospital death: OR, 1.4 [95% CI, 1.2-1.7]; $P < 0.001$).

Conclusion: CKD is associated with an increased in-hospital mortality rate in PE patients. Overall, systemic thrombolysis was associated with

a reduced in-hospital mortality rate in PE patients with CKD. However, in PE patients of CKD stage 5 systemic thrombolysis had no beneficial impact on survival.

PS075

Left ventricular longitudinal strain in professional athletes: a useful tool to detect an athlete's hearts

Yvonne Bewarder¹; Saarraaken Kulenthiran¹; Ortwin Schäfer²; Lucas Lauder³; Christian Ukena¹; Robert Percy Marshall³; Pierre Hepp⁴; Stephan Stöbe⁵; Andreas Hagendorff⁶; Michael Böhm¹; Felix Mahfoud¹; Sebastian Ewen¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Homburg, Germany; ²Praxis Dres. Ortwin Schäfer und Kirsten Lenthe-Schäfer, Innere Medizin, Quierschied, Germany; ³RasenBallSport Leipzig GmbH, Sportmedizin, Leipzig, Germany; ⁴Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie, Leipzig, Germany; ⁵Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Leipzig, Germany

Background: Professional cyclists frequently present with physiological adaptations to endurance exercise with an increase in left ventricular wall thickness and mass. Global longitudinal strain (GLS) is an early and sensitive echocardiographic method to detect left ventricular dysfunction. However, it is unclear whether GLS is able to differentiate between athlete's hearts or different pathological conditions of left ventricular hypertrophy.

Methods: A total of 87 professional athletes (37 professional cyclists, 29 professional soccer players, and 21 professional handball players) were compared to 125 patients with different forms of left ventricular hypertrophy (17 hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM), 36 hypertensive heart disease (HHD), 35 severe aortic valve stenosis (AVS); 37 untrained individuals served as controls. Examinations were performed between October 2018 to October 2019. All subjects underwent echocardiographic examination, including GLS.

Results: In all 212 participants/patients included a preserved ejection fraction $>50\%$ (mean $61 \pm 7\%$) was detected. Left ventricular mass index (LVMI) in professional cyclists ($165.5 \pm 37.1 \text{ g/m}^2$) was increased when compared to professional soccer players ($97.3 \pm 12.4 \text{ g/m}^2$, $p < 0.001$), professional handball players ($92.2 \pm 15.8 \text{ g/m}^2$, $p < 0.001$) and healthy controls ($94.3 \pm 20.7 \text{ g/m}^2$, $p < 0.001$), as well as to patients with HHD ($129.2 \pm 30.0 \text{ g/m}^2$, $p < 0.001$), or AVS ($140.1 \pm 35.4 \text{ g/m}^2$, $p = 0.064$), but not to patients with HOCM ($159.7 \pm 39.4 \text{ g/m}^2$, $p = 0.64$). Professional cyclists ($-21.0 \pm 3.5\%$) achieved higher average GLS values than professional soccer ($-18.4 \pm \%$, $p = 0.004$) or handball players ($-18.4 \pm \%$, $p = 0.021$), healthy controls ($-19.0 \pm 3.0\%$, $p = 0.008$), HOCM ($-15.0 \pm 6.5\%$, $p < 0.001$), HHD ($-13.8 \pm 5.9\%$, $p < 0.001$), and AVS ($-16.0 \pm 7.0\%$, $p < 0.001$).

Conclusion: In professional cyclists, higher LVMI and average GLS values were detected compared to professional soccer and handball players with lower excessive endurance exercise, as well as untrained healthy controls. Average GLS can help to differentiate between athletes' hearts in professional cyclists compared to pathologic patterns in different diseases characterized by left ventricular hypertrophy with elevated LVMI.

PS076

Effekte renaler Denervation auf das atriale Remodeling im Ratte-modell für chronische Niereninsuffizienz

Muriel Mauz¹; Simina-Ramona Selejan¹; Mathias Hohl¹; Philipp Markwirth¹; Jakob Blaumer²; Sarah Triem²; Timotheus Speer²; Michael Böhm¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin), Homburg, Germany; ²Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Innere Medizin IV (Nieren- und Hochdruckkrankheiten), Homburg, Germany

Einleitung: Der „Receptor for Advanced Glycation End products“ (RAGE) spielt sowohl beim Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz (CKD), als auch bei der Entstehung von Vorhofflimmern (AF) eine wichtige Rolle. RAGE-Aktivierung führt zu oxidativem Stress und fibrotischen Reaktionen in verschiedenen Geweben. Das lösliche RAGE (sRAGE) wirkt als Decoy-Rezeptor protektiv. Ein hoher Plasmaspiegel an sRAGE ist z.B. mit einer geringeren Rezidivrate von AF nach Katheterablation assoziiert. AF tritt bei Patienten mit CKD häufig auf und ist ein unabhängiger Risikofaktor für ischämischen Schlaganfall und Tod bei Dialysepflichtigkeit. CKD-Patienten weisen eine erhöhte sympathische Aktivität auf, ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung von AF. Die Effekte einer Sympathikus-Modulation mittels renaler Denervation (RDN) auf die atriale RAGE/sRAGE-Regulation und die Entwicklung eines pro-arrhythmogenen atrialen Remodelings bei CKD wurden noch nicht untersucht.

Material/Methoden: 10 männliche Sprague-Dawley-Ratten (10 Wochen alt) wurden für 16 Wochen mit 0,25% Adenin-Diät gefüttert, um eine Adenin-induzierte CKD zu erzeugen. 4 mit Standardfutter gefütterte Ratten dienten als Kontrollen. Nach 4 Wochen wurde die Hälfte der Adenin-gefütterten Ratten (n=5) einer bilateralen chirurgischen RDN unterzogen (Adenin-RDN), die anderen Gruppen einer Sham-Operation (Adenin-Sham und Kontrollen). Nach 16 Wochen Gesamtbeobachtungszeit wurden die Tiere echokardiographisch und die Induzierbarkeit von AF durch transösophageale Burst-Stimulation untersucht. Die atriale RAGE/sRAGE-Expression wurde mittels Westernblot-Analyse, die atriale interstitielle Fibrose und die Myocytengröße histologisch erfasst (Sirius-Red- und Hematoxylin-Eosin-Färbung).

Ergebnisse: Unter Adenin-Diät entwickelte sich eine deutliche Urämie (>250 mg/dl Plasma-Harnstoff in den Adenin-Gruppen). Die linksatriale Breite zeigte sich bei Adenin-Sham signifikant erhöht ggn. den Kontrolltieren (+16%), aber signifikant reduziert bei Adenin-RDN (-17% versus Adenin-Sham). Durch transösophageale Burst-Stimulation konnten in Adenin-Sham signifikant mehr AF-Episoden induziert werden als in Adenin-RDN (+300%). Die atriale Myocytengröße war zwischen den Gruppen nicht signifikant verändert. Jedoch zeigte sich eine signifikante interstitielle atriale Fibrose in Adenin-Sham (+48% versus Kontrollen), welche durch RDN signifikant reduziert wurde (-49% versus Adenin-Sham). Die linksatriale RAGE-Expression war gleichfalls erhöht in Adenin-Sham, (+150% versus Adenin-RDN und +220% versus Kontrollen), während sRAGE nach RDN im linken Vorhof signifikant zunahm (+236% versus Adenin-Sham). RAGE korrelierte positiv mit der interstitiellen Fibrose (r=0.68, p=0.01, n=14) und negativ mit sRAGE (r=-0.6, p=0.003, n=14).

Schlussfolgerung: Bei CKD reduziert RDN die Entwicklung einer atrialen RAGE/sRAGE-Dysregulation mit interstitiellem Remodeling und Bildung eines arrhythmogenen Substrates.

PS077

Left ventricular anti-hypertrophic effects of renal denervation in a rat model of adenine-induced nephropathy

Philipp Markwirth¹; Simina-Ramona Selejan¹; Mathias Hohl¹; Jakob Blaumer²; Muriel Mauz²; Andrej Kazakov¹; Sarah Triem²; Timotheus Speer²; Michael Böhm¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin), Homburg, Germany; ²Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Innere Medizin IV (Nieren- und Hochdruckkrankheiten), Homburg, Germany

Introduction: Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) activation leads to oxidative stress and fibrotic reactions in various tissues and plays a deleterious role in chronic kidney disease (CKD) progression. RAGE has also been shown to have a regulatory role in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and soluble RAGE (sRAGE), as a decoy receptor for RAGE, can attenuate cardiomyocyte hypertrophy. The effects of sympathetic modulation by renal denervation (RDN) on left ventricular (LV) RAGE/sRAGE regulation and the development of LV hypertrophy and interstitial fibrosis in CKD have not been investigated yet.

Methods: 10 male Sprague-Dawley rats (10 weeks old) were fed a 0.25% adenine diet for 16 weeks to induce CKD. 4 rats fed standard food served as controls. After 4 weeks, half of the adenine-fed rats (n=5) underwent bilateral surgical RDN (Adenine-RDN), the other groups underwent sham surgery (Adenine-Sham n=5 and Controls n=4). Blood pressure was measured weekly by tail-cuff. Before RDN (after 4 weeks of adenine diet) and after a total of 16 weeks of adenine diet, the animals were echocardiographically examined. LV RAGE/sRAGE expression was determined by western blot analysis, LV interstitial fibrosis and myocyte size by histological staining (picrosirius red and hematoxylin/eosin).

Results: The renal retention parameters were significantly increased under adenine feeding (creatinine > 2,6 mg/dl, blood urea nitrogen > 270mg/dl after 16 weeks versus creatinine < 0,6 mg/dl and blood urea nitrogen < 50 mg/dl in Controls). Kidney tissues displayed distinct adenine-crystal formation without significant difference between Adenine-Sham and Adenine-RDN. Before RDN, all adenine-fed rats showed significantly increased LV wall thickness (+11% interventricular septum thickness versus Controls), although no differences in systolic blood pressure could be detected at this stage between the groups. LV hypertrophy further increased until 16 weeks observation time in Adenine-Sham (+26% versus Controls), but decreased to normal levels after RDN. LV ejection fraction was not altered between the groups. Myocyte cell size was significantly increased in Adenine-Sham (+23%), but normalized after RDN. Significant LV interstitial fibrosis was detected in Adenine-Sham (+41% versus Controls), which was significantly reduced by RDN (-57% versus Adenine-Sham).

LV RAGE expression was significantly elevated in Adenine-Sham (+329% versus Controls), but was greatly reduced after RDN (-87% versus Adenine-Sham), while sRAGE increased significantly after RDN (+423% versus Adenine-Sham). RAGE also correlated positively with LV myocyte hypertrophy (r=0.77, p=0.005, n=14).

Conclusion: In CKD, RDN reduces the development of myocardial RAGE/sRAGE dysregulation, which is associated with a reduction in left ventricular hypertrophy and interstitial remodeling.

PS078**Impact of systemic atherosclerosis on clinical characteristics and short-term outcomes in patients with deep venous thrombosis**

Karsten Keller; Lukas Hobohm; Thomas Münzel; Mir A. Ostad

Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie, Kardiologie I, Mainz, Germany

Background: Venous thromboembolism (VTE) and arterial thrombotic disorders were considered as separate disease entities for a long time. This differentiation of thrombotic disease with regard to arterial and venous origin is based on anatomical differences and differences in clinical presentation. Venous thrombi are mainly composed of red blood cells and fibrin while arterial thrombi are mainly composed of platelets. Despite these differences, a large body of evidence in recent years questioned this oversimplification of separated diseases. Atherosclerosis and VTE are accompanied by cardiovascular mortality and links between both entities were reported. We aimed to investigate the impact of systemic atherosclerosis on adverse outcomes in patients with deep venous thrombosis and thrombophlebitis (DVT) and to identify differences in DVT patients with and without systemic atherosclerosis.

Methods: The German nationwide inpatient sample was used for this analysis (source: RDC of the Federal Statistical Office and the Statistical Offices of the federal states, DRG Statistics 2005-2015, own calculations). Patients admitted for DVT were included in this study and stratified by systemic atherosclerosis (composite of coronary artery disease, myocardial infarction, ischemic stroke, and/or atherosclerotic arterial diseases). We compared DVT patients with (DVT+Athero) and without (DVT-Athero) systemic atherosclerosis and analysed the impact of systemic atherosclerosis on adverse outcomes.

Results: Overall, 489,679 patients with DVT (55.7% females) were included in this analysis. Among these, 53,309 (10.9%) were coded with concomitant systemic atherosclerosis with age-dependent incline. Concomitant PE (4.1% vs. 3.8%, $P = 0.001$) was more frequently in DVT-Athero and risk for PE in DVT patients was independently associated with absence of systemic atherosclerosis (OR 0.87 [95%CI 0.83-0.91], $P < 0.001$). In-hospital mortality (3.4% vs. 1.4%, $P < 0.001$) and adverse in-hospital events (2.2% vs. 0.8%, $P < 0.001$) were more prevalent in DVT+Athero compared to DVT-Athero; both, in-hospital mortality (OR 1.52 [95%CI 1.41-1.63], $P < 0.001$) and adverse in-hospital events (OR 1.49 [95%CI 1.40-1.58], $P < 0.001$) were affected independently of sex, age and comorbidities by systemic atherosclerosis.

Conclusions: DVT patients with concomitant systemic atherosclerosis were associated with poorer outcomes. Systemic atherosclerosis was associated with isolated DVT (without concomitant PE) indicating for a link between atherosclerosis and VTE.

PS079**Hemodynamic and clinical outcomes of patients treated with transcatheter mitral valve repair by direct annuloplasty**Martin Geyer¹; Karsten Keller¹; Efthymios Sotiriou¹; Alexander Tamm¹; Tobias Ruf¹; Felix Kreidel¹; Andres Beiras-Fernandez²; Tommaso Gori¹; Eberhard Schulz¹; Thomas Münzel¹; Ralph Stephan von Bardeleben¹

¹Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie, Kardiologie I, Mainz, Germany; ²Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, Mainz, Germany

Background: Transseptal transvenous direct annuloplasty (Edwards Cardioband[®]) is a relatively novel form of transcatheter mitral valve

repair in patients with functional mitral valve regurgitation (FMR). While feasibility was reported, knowledge about its influence of intracardial pressures, biomarkers as well as predictors for dyspnea reduction is scarce.

Methods: Patients with all initially high-grade MR undergoing transcatheter direct annuloplasty (primarily combined procedures excluded) between 12 / 15 and 4 / 18 were enrolled; echocardiographic measurements, baseline and peri-procedural characteristics, biomarker levels and clinical outcomes after a follow-up of 30 days were gathered and analyzed.

Results: 18 patients (77.0 ± 7.4 years, 44.4 % females, 94.4 % FMR) were included. Procedural success rate was high (94.4 %) and 30-day mortality low (5.6%). Procedures lead to significant MR-reduction (no up to mild MR: 72.2%), clinical improvement of NYHA-class (NYHA ≥ 3 at 30 days: -43.8% compared to baseline, $p = 0.008$), diminution of left atrial volumes (-16.5%, $p < 0.001$), left atrial (LAP: -32.3%, $p = 0.019$; v-wave -31.7%, $p = 0.014$) and systolic pulmonary arterial pressure (PAP: -15.8%, $p = 0.025$). Whereas reduction of dyspnea / NYHA-class ($> = 1$ grade) was not attributable to the extent of MR-reduction, a lower PAP ($p = 0.022$) as well as elevated high-sensitive Troponin I ($p = 0.034$) at baseline could be associated to relevant dyspnea-reduction by the intervention.

Conclusions: Transcatheter direct annuloplasty is capable of a relevant reduction of MR, left atrial volumes, PAP, LAP and dyspnea level. Lower PAP and higher Troponin-values at baseline could be associated to dyspnea reduction.

PS080**Der H2FPEF-Score korreliert signifikant mit NT-proBNP bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie**

Antonia Kuklick; Lara Lorenzen; Matthias Lutz; Norbert Frey; Constantin Kühl

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie, internistische Intensivmedizin, Kiel, Germany

Einleitung: Der Krankheitsverlauf der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) ist variabel und reicht von benignen klinischen Verläufen bis zu schwerer diastolischer und auch systolischer Herzinsuffizienz und dem plötzlichem Herztod. Die Interaktion einer diastolischen Dysfunktion mit einer systolischen Herzinsuffizienz im Rahmen von Kardiomyopathien und der HCM wird intensiv diskutiert. Der H2FPEF-Score berechnet die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer diastolischen Herzinsuffizienz (HFpEF) mittels klinischer und echokardiographischer Parameter (Punktscore 0-9 Punkte). Hierbei fließen ein: Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Vorhofflimmern, Alter > 60 Jahre, die Behandlung mit mehr als 2 antihypertensiven Medikamenten, E/E'-Ratio > 9 , erhöhter systolischer PA-Druck > 35 mmHg. Die klinische Relevanz des H2FPEF-Scores für Patienten mit HCM wird hier erstmals untersucht.

Materialien und Methoden: Wir identifizierten 77 Patienten mit gesicherter Erstdiagnose einer HCM unseres klinikinternen, prospektiven Kardiomyopathie-Registers (all-comers) und errechneten den H2FPEF-Score. Mittels Spearman-Korrelation und Mann-Whitney-U-Tests untersuchten wir die Korrelation mit klinischen und echokardiographischen Parametern (NYHA-Klasse, LVOT-Gradient, Hypertrophie, PA-Druck, E/E') und dem kardialen Biomarker NT-proBNP.

Ergebnisse: Der mittlere H2FPEF Score beträgt $3,4 \pm 2,1$. Unter den eingeschlossenen Patienten waren 47/77 männlich (61%). Das mittlere

re Alter beträgt 61 +/- 15 Jahre. Eine relevante Obstruktion des LVOT (HOCM) liegt bei 38/77 der Patienten vor (49,4%). Der mittlere Durchmesser des interventrikulären Septum (IVSd) beträgt 19 mm +/- 4 mm, der posterioren Wand (LVPWd) 16 mm +/- 4 mm. 12/75 der Patienten sind ICD-Träger (15,6%). Das NT-proBNP zeigt sich deutlich erhöht und beträgt im Mittel 2707 ng/l +/- 3939 ng/l.

Der H2FPEF-Score zeigt keine signifikante Korrelation mit dem IVSd-Diameter ($r=0,22$, $p=0,66$) oder dem Vorliegen einer Obstruktion des LVOT (HOCM vs. HNCM) in Patienten mit HCM ($p=0,93$). Die echokardiographischen Parameter systolischer PA-Druck ($r=0,41$, $p<0,01$) und E/E' ($r=0,40$, $p<0,01$) korrelieren signifikant mit dem H2FPEF-Score, als Zeichen erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke. Zusätzlich zeigt sich eine signifikante Korrelation für den Biomarker NT-proBNP und den H2FPEF-Score in unserem HCM-Kollektiv ($p=0,038$, $|r|=0,280$). Des Weiteren korreliert der Score signifikant mit der Einnahme eines Betablockers ($p=0,020$, $|r|=0,266$).

Zusammenfassung: Der H2FPEF-Score als nicht-invasiver Marker einer diastolischen Dysfunktion zeigt in Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie eine signifikante Korrelation mit NT-proBNP und kann zur klinischen Risikostratifizierung zusätzlich herangezogen werden. Diese Ergebnisse sollten in einem größeren Patientenkollektiv mit HCM validiert werden.

PS081

Der H2FPEF-Score korreliert signifikant mit klinischen Parametern der Herzinsuffizienz und NT-pro-BNP bei dilatativer Kardiomyopathie

Lara Lorenzen; Antonia Kuklick; Matthias Lutz; Norbert Frey; Constantin Kühl

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie, internistische Intensivmedizin, Kiel, Germany

Einleitung: Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste Kardiomyopathie und stellt die dritthäufigste Ursache der systolischen Herzinsuffizienz dar. Der H2FPEF-Score kann nicht-invasiv die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer diastolischen Herzinsuffizienz bestimmen (HFpEF) und korreliert bei HFpEF mit Mortalität und Morbidität (H2FPEF-Score bestehend aus: Adipositas, Vorhofflimmern, Alter > 60 Jahre, Antihypertensiva, Echokardiographie mit E/E' > 9, PA-Druck > 35 mmHg, Wert: 0-9). Die klinische Relevanz des H2FPEF-Scores auch für Patienten mit DCM und systolischer Herzinsuffizienz wird hier erstmals untersucht.

Materialien und Methoden: Wir identifizierten 136 Patienten mit gesicherter Erstdiagnose einer DCM unseres Klinik-internen, prospektiven Kardiomyopathie-Registers (all-comers) und errechneten den H2FPEF-Score. Mittels Spearman-Korrelation und Mann-Whitney-U-Tests untersuchten wir die Korrelation mit klinischen Parametern (NYHA-Klasse, LVEF, PA-Druck, E/E') und dem kardialen Biomarker NT-pro BNP.

Ergebnisse: Wir analysierten die Daten von 95 Männern und 41 Frauen mit DCM, das mittlere Alter beträgt 61 ± 15 Jahre. Der Mittelwert des H2FPEF-Scores in unserem Kollektiv beträgt 3,6 ± 1,9. Die klinische symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA) verteilt sich wie folgt: NYHA I 21,3 % (n = 29); NYHA II 33,1 % (n = 45); NYHA III 16,9 % (n = 23); NYHA IV 14,7 % (n = 20). Die mittlere LVEF bei Einschluss beträgt 30%. Der echokardiographisch bestimmte systolische PA-Druck beträgt im Mittel 43 ± 15 mm Hg. Der Spiegel des NT-pro BNP beträgt im Durchschnitt 4015 ± 8743 ng/l.

Der H2FPEF-Score korreliert signifikant mit der NYHA-Klasse der Patienten ($r=0,33$; $p<0,01$), sowie mit der Einnahme von Schleifendiuretika ($Z=-3,96$; $p<0,01$) und dem Vorliegen peripherer Ödeme in der klinischen Untersuchung ($Z=-1,79$; $p=0,05$). Die echokardiographischen Parameter systolischer PA-Druck ($r=0,44$, $p<0,01$) und E/E' ($r=0,46$, $p<0,01$) korrelieren ebenfalls signifikant mit dem H2FPEF-Score, als Zeichen erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke. Darüber hinaus zeigt sich eine signifikante Korrelation des NT-pro-BNP-Spiegels als Markerprotein der Herzinsuffizienz mit dem H2FPEF-Score ($r=0,30$; $p<0,01$).

Zusammenfassung: Der H2FPEF-Score als initial nicht-invasiver Marker einer diastolischen Dysfunktion zeigt in Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eine signifikante Korrelation mit den klinischen und echokardiographischen Parametern der Herzinsuffizienz und dem NT-pro BNP-Spiegel, auch bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, und kann zur klinischen Risikostratifizierung zusätzlich herangezogen werden. Eine eventuelle prognostische Relevanz dieses Scores sollte für Patienten mit DCM in Zukunft untersucht werden.

PS082

Assessing the impact of switching to the Tobacco Heating System on cardiovascular disease: Translating basic science into clinical benefit

Calin Pater¹; Gizelle Baker²; Guillaume de La Bourdonnaye²; Ashraf Elamin²; Catherine Goujon²; Christelle Haziza²; Annie Heremans²; Julia Hoeng²; Nikolai Ivanov²; Frank Luedicke²; Serge Maeder²; Blaine Phillips²; Patrick Picavet²; Sandrine Pouly²; Carine Poussin²; Pascal Pratte²; Cam Tuan Tran²; Patrick Vanscheeuwijck²; Manuel Peitsch²

¹PMI, Biomedical Research & Development, Bern, Switzerland; ²PMI, R&D, Neuchatel, Switzerland

Background: Cigarette smoke (CS) is causally linked to the development of cardiovascular diseases (CVD). Tobacco harm reduction, by virtue of substituting cigarettes with less harmful products, is a complementary approach to current strategies for smokers who would otherwise continue to smoke. The Tobacco Heating System (THS) 2.2 is a novel tobacco product that heats tobacco instead of burning it, never allowing the temperature to exceed 350°C, thereby preventing the combustion process from occurring and producing substantially lower levels of toxicants than CS.

Objective: Philip Morris International's (PMI) assessment program aims to demonstrate that switching to THS has the potential to reduce the risk of smoking-related diseases compared with continued smoking.

Methods: The program includes in vitro/in vivo toxicology testing methods that follow OECD guidelines and Good Laboratory Practice, a systems toxicology approach, and randomized, controlled clinical studies that follow the principles of Good Clinical Practice.

Results: The results of the THS assessment program demonstrated that cardiovascular toxicants are reduced by an average of >92% in THS aerosol relative to CS and that THS aerosol contains no solid carbon-based nanoparticles.

The effects of THS aerosol on the adhesion of monocytic cells to human coronary endothelial cells in vitro are significantly reduced. Switching to THS halted the progression of CS-induced atherosclerotic changes in ApoE^{-/-} mice in vivo.

Biomarkers linked to the development of smoking-related diseases were analyzed following a 6-month randomized, controlled clinical

study with THS, which demonstrated a consistent improvement of biomarkers in different pathophysiologic pathways leading to atherosclerosis.

Conclusions: The evidence available to date indicates that switching to THS has the potential to reduce the risk of smoking-related diseases such as CVD.

As a next step, PMI will complement its THS assessment program with cardiovascular outcome studies intended to further support the clinical benefits of switching to THS over continuous smoking.

C. Poussin et al. „Systems toxicology-based assessment of the candidate modified risk tobacco product

THS 2.2 for the adhesion of monocytic cells to human coronary arterial endothelial cells.“ *Toxicology* 339 (2016): 73-86.

B. Phillips et al. „An 8-month systems toxicology inhalation/cessation study in Apoe^{-/-} mice to investigate cardiovascular and respiratory exposure effects of a candidate modified risk tobacco product, THS 2.2, compared with conventional cigarettes.“ *Toxicological Sciences* 149.2 (2015): 411-432.

SM Ansari et al. Rationale and Design for a Randomized, Controlled, Multicenter Study to Evaluate Biological and Functional Changes in Healthy Smokers Switching to the Tobacco Heating System 2.2 Versus Continued Tobacco Smoking, *JMIR Res Protoc* 2018;7(8):e11294

F. Luedicke et al. Effects of switching to a heat-not-burn tobacco product on biologically-relevant biomarkers to assess a candidate modified risk tobacco product: a randomized trial, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* July 3 2019

PS083

Diagnose einer HOCM bei einem 49-jährigen Patienten mit auffälligem Auskultations- und EKG Befund

Gerd-Walter Keller; Herbert Lorenz

Asklepions Südpfalkliniken, Innere Medizin - Kardiologie, Germersheim, Germany

Einleitung: Die hypertrophe Kardiomyopathie ist eine genetisch bedingte (autosomal dominant vererbte) Erkrankung des Herzmuskels mit ausgeprägter Hypertrophie (>15 mm) des Myokards (1). Die Prävalenz liegt bei 0,2-0,6% (2). Führende Symptome sind Dyspnoe, Angina pectoris, sowie Prä-Synkopen. Bei ca. 70% der Patienten mit einer HCM findet sich eine Obstruktion = HOCM (3).

Kasuistik: Ein 49-jähriger Patient wurde mit einer hausärztlichen Einweisung mit dem V.a. eine koronare Herzerkrankung aufgenommen. Er klagte über belastungs-abhängige thorakale Schmerzen. Als Vorerkrankung lag eine Leberzirrhose bei Hepatitis C vor. Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren eine mit einem ACE Hemmer behandelte arterielle Hypertonie, sowie ein Nikotinabusus.

Untersuchungsbefund bei Aufnahme: Die Vitalzeichen lagen bei Aufnahme im Normbereich. Es war ein holosystolisches 3/6 Systolikum ohne p.m. zu auskultieren. Im EKG fand sich bei einem normofrequenten Sinusrhythmus eine T Negativierung in den Ableitungen I und AVL.

Weitere Befunde: Im Röntgenbild lag ein unauffälliger kardiopulmonaler Befund vor. Echokardiografisch fand sich eine gute systolische LV Funktion, ein leicht vergrößerter linker Vorhof (43 mm), sowie eine

Mitral- und Trikuspidalklappenregurgitation (Pa sys 35 mmHg). Auffällig war eine deutliche konzentrische LV Wandhypertrophie (17 mm), zudem ein max. Gradient über der Aortenklappe von 40 mmHg. Nach körperlicher Belastung (10 Kniebeugen) stieg der Gradient im Ausflustrakt auf 80 mmHg an. Die transösophageale Echokardiografie zeigte eine unauffällige trikuspidale Aortenklappe. Im Langzeit EKG fanden sich keine höhergradigen Herzrhythmusstörungen.

Therapie und Verlauf: Nach Koronarangiografie (auffällig dominante septale Koronaräste) und einem Kardio MRT (Klinikum Ludwigshafen) wurde nach Abwägung des Risikoprofils (Präsynkope, hypotensive Blutdruckregulation) ein primärprophylaktischer ICD implantiert. Unter Beta Blocker war in der echokardiografischen Kontrolle im Verlauf der Druckgradient deutlich regredient.

Schlussfolgerung: Besonders jüngere Menschen mit einer HOCM sind von der Gefahr eines plötzlichen Herztodes betroffen (4), daher kann eine frühzeitige Diagnose lebensrettend sein. Der Echokardiografie kommt im Rahmen der Diagnostik eine zentrale Rolle zu. Eine primärprophylaktische ICD Implantation sollte nach Risikostratifizierung erfolgen.

Quellen: 1. Elliott PM, et al 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathie *Eur Heart J* 2014; 35: 2733-79

2. Nishimura RA, et al. Clinical practice. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy *N Engl J Med* 2004; 350: 1320-7

3. Prinz C, et al. The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Dtsch. Ärztebl. Int* 2011; 108 209-15

4. Maron BJ, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2009; 2: 368-80

PS084

Deutlich verminderte Strahlenexposition bei der Implantation von CRTD bei Herzinsuffizienzpatienten durch Nutzung magnetbasierter 3D-Katheternavigation

Alma Westhus; Hendrik Schmidt

Klinikum Magdeburg gGmbH, Klinik für Kardiologie und Diabetologie, Magdeburg, Germany

Einleitung: Die Herzinsuffizienz (HI) ist ein klinisches Syndrom. Klassische Symptome sind hierbei Atemnot, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Knöchelschwellungen, welche durch eine herabgesetzte Herzfunktion auf Grund von funktionellen und/oder strukturellen Herzanomalien verursacht werden.

Die Mortalität der HI ist hoch - so versterben im NYHA-Stadium IV ca. 50% der Patienten pro Jahr.

Ist die medikamentöse Therapie nicht ausreichend, um die klinische Symptomatik des Patienten zu verbessern, können in speziellen Fällen Geräte zur Re-Synchronisation der elektrischen Kontraktilität (CRT) des linken und rechten Ventrikels eingesetzt werden. Implantationen von CRT-Geräten sind häufig kompliziert, lang anhaltend und vielschichtig, so dass es für den Patienten sowie den Operateur zu einer erheblichen Strahlenexposition kommen kann. Durch die Anwendung der Röntgenstrahlen ergibt sich ein großer Teil der Strahlenexposition der Allgemeinheit, wobei die Gefahr zu erkranken auch bei der Diagnostik durch eine kleine Dosis an Strahlung gegeben ist.

Methodik: Die neuartige „Medi-Guide®-Technologie“ (MGS) der Fa. Abbott (St. Paul, MN, USA), kann die Dauer der Fluoroskopie und die Exposition der Strahlung deutlich reduzieren. Das System ermöglicht eine nahezu strahlenfreie magnetbasierte Katheterführung im dreidimensionalen Raum. Dadurch ist der Implanteur in der Lage, den Koronarsinus zur Implantation der LV-Sonde im dreidimensionalen Raum darzustellen und zu intubieren. In Deutschland sind nach Firmenangaben zum jetzigen Zeitpunkt ca. 10 Kliniken mit dem MGS ausgestattet. In der Klinik für Kardiologie/Diabetologie der Klinikum Magdeburg gGmbH (KMD) wird seit Anfang 2018 eine solche Anlage betrieben.

Ergebnisse: Im Zeitraum von 2018 bis 2019 wurden 20 konsekutive CRT-Implantationen ausgewertet, welche mit einem MGS ausgeführt wurden. Die Operationen mit dem MGS wurden hinsichtlich der Fluoroskopiezeit, der OP-Dauer sowie aufgetretener Komplikationen und dem Implantationserfolg ausgewertet. Als Benchmark wurden die Daten einer der wenigen Publikationen zu diesem Thema als Referenzwert herangezogen.

Diskussion: Die vorliegende Studie zeigt, dass durch die Verwendung eines MGS die Fluoroskopiezeit im Vergleich zu einer konventionellen OP deutlich reduziert ist. Die OP-Dauer erreicht nach 20 Implantationen den Benchmark einer konventionellen OP. Durch die Verwendung eines MGS erhöht sich die Anzahl der Perikardtamponaden nicht.

PS085

Gesundheitsökonomische Evaluation telemedizinischer Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Sebastian Liersch¹; Wolfgang-Michael Franz²; Stefanie Kornek¹; Jürgen Effenberger¹; Stephanie Sehlen¹; Werner Wyrwich¹

¹AOK Nordost, Versorgungsmanagement, Berlin, Germany; ²SHL Telemedizin GmbH, Medizinischer Direktor, München, Germany

Einleitung: Die Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wird durch das telemedizinische Programm „AOK-Curaplan Herz Plus“ ergänzt. Zur rechtzeitig Erkennung einer drohenden Dekompensation, werden täglich Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz sowie das Körpergewicht ermittelt und telemetrisch übertragen. Bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes erhalten Patienten SOP-basiert konkrete Handlungsempfehlungen. Individuelle, telefonische Schulungs- und Beratungsgespräche erfolgen durch kardiologisch qualifiziertes Fachpersonal zur Stärkung des Empowerments. Das Programm soll Patienten in der regulären ambulanten Versorgung stabilisieren und abwendbare Klinikeinweisungen vermeiden. Die gesundheitsökonomische Evaluation untersucht, ob sich die telemedizinische Betreuung auf Mortalität, Leistungsanspruchnahme und Gesundheitsausgaben auswirkt.

Methoden: Das Programm unterstützt erwachsene Patienten nach initialem Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz (HD/ND ICD-10-GM: I11.0, I13.0-I13.2, I42.0, I42.9, I50.*). Patienten mit schweren Komorbiditäten (z. B. manifesten psychischen Erkrankungen, Dialysepflichtige) sowie stationär Pflegebedürftige werden ausgeschlossen. Die Evaluation erfolgt im Design einer kontrollierten Kohortenstudie. In der Interventionsgruppe (IG) werden n = 9.472 Patienten berücksichtigt, die zwischen 01.01.14 und 30.06.17 in das Programm eingeschrieben waren. Die Kontrollgruppe (KG) wurde mittels Propensity Score-Matching aus den Routinedaten einer Krankenkasse gebildet. Wenn möglich wurden die potentiellen Confounder aus den vorliegenden Informationen zur Soziodemographie, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Arzneimittel, Pflegebedürftigkeit sowie vorausgegangener Leistungsanspruchnahme berücksichtigt. Im Intenti-

on-to-treat-Ansatz werden die Patienten mit ihren individuellen Personenzeiten, ab dem Zeitpunkt der Identifizierung bis maximal zum Beobachtungsende (max. 4,5 Jahre), analysiert. Die Kostenbewertung erfolgt aus der GKV-Perspektive.

Ergebnisse: Insgesamt sind n = 17.494 Patienten nach dem PS-Matching in die Bewertung eingegangen. Die Mortalitätsrate beträgt in der IG 9,1 pro 100 Personenjahre (PJ) und 13,9 pro 100 PJ in der KG. Die Mortalität wird um 34% reduziert (HR 0,66, 95%-KI 0,63-0,70; p < 0,001). Dies entspricht einer NNT von 21. Das Versorgungsprogramm ist bei Männern und Frauen vergleichbar effektiv (Männer: HR 0,67, 95%-KI 0,62-0,72; p < 0,001; Frauen: HR 0,65, 95%-KI 0,60-0,71; p < 0,001). Gemessen am medianen Alter von 76 Jahren ist die Effektivität bei älteren Patienten etwas höher als bei jüngeren Patienten (> 76 Jahre: HR 0,63, 95%-KI 0,59-0,68; ≤ 76 Jahre: HR 0,71, 95%-KI 0,65-0,77), jedoch nicht statistisch signifikant. Finale Ergebnisse zum Einfluss des Versorgungsprogramms auf die Leistungsanspruchnahme sowie die Gesundheitsausgaben werden auf dem Kongress präsentiert.

Diskussion: Die Bewertung des langjährigen Versorgungsprogramms zeigt auf, dass mit der telemedizinischen Betreuung die Versorgungsqualität steigt, da die Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz signifikant reduziert wird. Die wesentliche Limitation der Untersuchung besteht darin, dass es sich um eine Sekundärdatenanalyse handelt, die auf Real World Data basiert. Da diese nicht primär zur Bewertung von medizinischen Interventionen erfasst werden, können ggf. nicht alle relevanten Einflussfaktoren bzw. nur mit Einschränkungen berücksichtigt werden. Sofern IG und KG sich systematisch in der Adhärenz unterscheiden, kann dies eine mögliche Verzerrung darstellen. Die Stärken der Evaluation sind neben der großen eingebundenen Zielgruppe, die vergleichsweise sehr lange Beobachtungszeit von bis zu 4,5 Jahren. Die vorliegende Untersuchung bietet erstmalig die Möglichkeit, die langfristige Effektivität sowie auch die Kosteneffektivität der telemedizinischen Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz aus einer Perspektive der Versorgungsrealität zu bewerten.

Nephrologie

PS086

NT-proBNP und echokardiographische Parameter zur Prognose von kardiovaskulären Ereignissen bei nierentransplantierten Patienten

Elena Solovyeva¹; Michael Böhm²; Gunnar Heine¹; Danilo Fliser³; Insa Emrich²; Anja Scheuer²; Lucie Bauer²; Stephan Schirmer²

¹AGAPLESION Markus-Krankenhaus, Innere Med. II Nephrologie, Frankfurt, Germany; ²Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Innere Medizin III, Homburg, Germany; ³Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Innere Medizin IV, Homburg, Germany

Einleitung: Die Nierentransplantation stellt für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Behandlungsmethode der Wahl dar. Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache bei Patienten nach Nierentransplantation darstellen, ist eine frühe Prädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen bei diesen Patienten von großer Bedeutung. Als Prädiktoren wurden in Vorarbeiten insbesondere kardiale Biomarker wie Plasma NT-proBNP und echokardiographische Parameter, wie Marker der linksventrikulären diastolischen Funktion (insbesondere E/e'), linksventrikulärer Massenindex (LVMI), linksatrialer Volumenindex (LAVI) und die Ejektionsfraktion (EF) identifiziert. Unklar ist bisher, ob die gleichzeitige Bestimmung von Plasma

NT-proBNP und echokardiographischen Parametern ergänzende oder überlappende prädiktive Informationen liefert.

Methoden: In der HOME ALONE Studie wurden 181 nierentransplantierte Patienten untersucht, bei denen bei Studieneinschluss NT-proBNP, sowie die echokardiographischen Parameter E/e', LVMI, LAVI und EF bestimmt wurden. Parallel wurden klassische kardiovaskuläre (CV) Risikofaktoren, die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und Komorbiditäten erfasst.

Die Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen (ASCVD) und dekompensierter Herzinsuffizienz im Mittel $5,9 \pm 1,1$ Jahren nachbeobachtet. Es wurde mittels univariater Kaplan-Meier-Analyse und mittels Cox-Regressionsanalysen untersucht, ob einerseits ASCVD, andererseits kardiale Dekompensationen durch Plasma NT-proBNP und durch die untersuchten Echoparameter vorhergesagt werden. Nach univariater Analyse erfolgte schrittweise eine Adjustierung für traditionelle CV-Risikofaktoren, eGFR, prävalente CVD und nachfolgend für logarithmiertes NT-proBNP (bei allen Analysen mit echokardiographischen Parametern als Expositionsgröße) oder für E/e' (für alle Analysen mit NT-proBNP als Expositionsgröße).

Ergebnisse: Während der Nachbeobachtung waren 18 Patienten kardial dekompensiert und 48 Patienten hatten ein vordefiniertes ASCVD.

In Kaplan-Meier Analysen erwiesen sich hohes Plasma NT-proBNP, hohes E/e' und hoher LAVI als Prädiktoren sowohl für ASCVD als auch für kardiale Dekompensationen.

Plasma NT-proBNP war sowohl in univariaten Cox-Regressions-Modellen als auch nach Adjustierung an traditionelle CV-Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD, sowie nachfolgend an den echokardiographischen Parameter E/e' unabhängiger Prädiktor von ASCVD und von kardialen Dekompensationen. Ebenso waren alle untersuchten echokardiographischen Parameter Prädiktoren für ASCVD und kardiale Dekompensationen in univariaten Cox-Regressions-Modellen. Bei Anpassung an traditionelle CV-Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD, sowie nachfolgend an Plasma NT-proBNP blieb jedoch nur E/e' signifikanter Prädiktor für beide vordefinierten Ereignisse.

Diskussion: Unsere Daten bestätigen, dass NT-proBNP bei nierentransplantierten Patienten unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ergebnisse ist; von mehreren etablierten echokardiographischen Parametern hat lediglich die Bestimmung des nicht-invasiv bestimmten linksventrikulären Füllungsdruckes (E/e') eine unabhängige prognostische Bedeutung für die Vorhersage sowohl von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen als auch von kardialen Dekompensationen. Zukünftige prospektive Studien müssen nun überprüfen, ob durch Bestimmung von NT-proBNP über die bloße Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse hinaus eine Prognoseverbesserung etwa durch frühzeitige pharmakologische Interventionen erreicht werden kann.

PS087

Das akute Nierenversagen nach Herzklappen-OP kann durch die perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit hohem Gehalt an labilem Häm verstärkt werden

Robert Greite¹; Igor Tudorache²; Vijith Vijayan³; Julian Doricic¹; Kirill Kreimann¹; Andreas Leffler⁴; Christine Fegbeutel²; Axel Haverich²; Ralf Lichtinghagen⁵; Hermann Haller¹; Wilfried Gwinner¹; Stephan Immenschuh³; Faikah Güler¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Nephrologie, Hannover, Germany;

²Medizinische Hochschule Hannover, Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Germany; ³Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Transfusionsmedizin, Hannover, Germany; ⁴Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover, Germany; ⁵Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinische Chemie, Hannover, Germany

Hintergrund: Das akute Nierenversagen (AKI) ist eine häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen und erhöht Morbidität und Mortalität. Besonders Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko für ein AKI. Intraoperativ werden bei Klappenersatz-Operationen oftmals Erythrozytenkonzentrate (EKs) benötigt. Alterungsprozesse in den EKs führen zur Freisetzung von Hämoglobin (Hb) Degradationsprodukten wie freies Hb, labilem Häm und freiem Eisen, die alle vasoaktiv und potenziell zytotoxisch sind. In dieser Pilot-Studie wurden Proben aus den intraoperativ verabreichten EKs vor Transfusion entnommen und hinsichtlich der Menge an labilem Häm untersucht und mit der postoperativen Nierenfunktion korreliert.

Methoden: Neun Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (GFR $38 - 84$ ml/min), die eine Herzklappen-OP (mit oder ohne zusätzlichem aortokoronaren Bypass) erhielten, wurden nach vorhergehender Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Blutproben der Patienten wurden vor OP, bei Aufnahme auf Intensivstation und nach 6, 24 Stunden, 3 und 7 Tagen nach OP entnommen. Zusätzlich wurden Proben aus den intraoperativ verabreichten EKs, unmittelbar vor Transfusion, generiert. Das labile Häm in den EKs wurde mittels Apo-Peroxidase-Enzym-Aktivität quantifiziert und mit dem klinischen Outcome korreliert.

Ergebnisse: In der prospektiven klinischen Pilot-Studie hatten 4/9 Patienten ein AKI nach Herz-OP (davon 2 dialysepflichtig). Alle Patienten erhielten mindestens 2 EKs. Die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine und die aortale Klemmzeit als Hinweise für die Komplexität einer OP unterschieden sich nicht zwischen Patienten mit oder ohne AKI. Die Menge an labilem Häm, das den Patienten kumulativ mit den EKs transfundiert wurde, korrelierte signifikant mit der Kreatinin-Erhöpfung innerhalb von 48 Std nach OP. Bereits bei einer Lagerdauer von weniger als 21 Tagen hatten einige EKs sehr hohe Häm Level.

Diskussion: Die transfundierte Menge an labilem Häm während der Herz-OP korreliert mit der Höhe des postoperativen Kreatinin-Anstiegs. Besonders bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion kann diese Häm Belastung ein AKI verstärken. Strategien zur Risikoreduktion könnte ein gezieltes patient blood management mit Einsatz von Cell Saver Strategien zur Reduktion von zytotoxischen Produkten der EK's sein.

PS088

Seltene genetische Erkrankungen mit adultem Beginn – Untersuchungen eines Kölner Transplantationszentrums

Esther Leenen¹; Bodo Beck²; Achim Jörres¹; Alexander Weidemann¹

¹Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Nephrologie, Transplantationsmedizin und internistische Intensivmedizin, Köln, Germany; ²Institut für Humangenetik, Universität zu Köln, Humangenetik, Köln, Germany

Hintergrund: Mit dem Aufkommen moderner Sequenzierungsmethoden können immer mehr monogene Ursachen für terminale Niereninsuffizienz (ESRD) identifiziert werden. Bei niereninsuffizienten Kindern ist bekannt, dass der renalen Erkrankung meist eine genetische Ursache zugrundeliegt. Bei adulten Patienten hingegen liegt die Prävalenz der ESRD ungeklärter Ätiologie europaweit noch bei 20%. Es wird angenommen, dass auch in dieser Gruppe ein signifikanter Anteil an Patienten eine genetische Grundlage für ihre Niereninsuffizienz aufweist. Um die Erkenntnisse über die Prävalenz und den Verlauf seltener hereditärer Nierenerkrankungen mit adultem Beginn voranzubringen und die Vergleichbarkeit transplantationsbezogener Daten zu optimieren, sollten die mittlerweile breit verfügbaren und kosteneffizienten Sequenzierungsmethoden zum Einsatz gebracht werden. Ziel dieser Studie ist es daher, eine große Kohorte von Patienten unseres Transplantationszentrums mit unklarer Nierenerkrankung systematisch auf pathogene Genvarianten zu untersuchen.

Methoden: Das nephrologische Transplantationszentrum der Kliniken der Stadt Köln betreut über 300 Wartelistenpatienten. Außerdem befinden sich ca. 1000 transplantierte Patienten im Nachsorgeprogramm. Patienten mit ESRD unklarer Ätiologie und typischer Familienanamnese oder mit suggestiven extrarenalen Symptomen wurden selektiert. Mittels NGS-basierter Sequenzierungsmethoden wird an diesem Kollektiv in Kooperation mit dem humangenetischen Institut und dem CCG der Universität zu Köln nach kausalen genetischen Varianten in Hinblick auf hereditäre Nephropathien gesucht.

Ergebnisse: Von 316 Patienten auf der Nierentransplantationswarteliste weisen 25% eine terminale Niereninsuffizienz unklarer Ätiologie auf. Aus dieser Gruppe konnten wir bereits mehr als 10 Familien identifizieren, die über mehrere Generationen hinweg Nephropathien mit eindeutigem Erbgang zeigen. Wir konnten bislang Mutationen in folgenden Genen nachweisen: Uromodulin (UMOD), MUCIN-1 (MUC-1), LIM Homeobox Transcription Factor 1 Beta (LMX1B), Hepatocyte Nuclear Factor (HNF1B) und Alpha-5-Kollagen-Typ-IV (COL4A5). In letzterem Fall hat der Mutationsnachweis zur Korrektur der Diagnose und zur Änderung des klinischen Managements geführt.

Fazit: Hereditäre Nephropathien mit adultem Beginn sind mit rein klinischen Untersuchungsmethoden nur schwer zu diagnostizieren und werden daher in ihrer Häufigkeit und ihrer Bedeutung nach wie vor tendenziell unterschätzt. Die Kenntnis von einer hereditären Erkrankung ist sowohl für den Indexpatienten und seine Familie, als auch für transplantierende Nephrologen von herausragender Bedeutung. Durch detaillierte Analysen der gut selektionierten Patientenkohorte unseres Transplantationszentrums hoffen wir, das Verständnis der hereditären Nephropathien und deren Einfluss auf den Transplantationsverlauf, mit dem Ziel einer besseren Risikostratifizierung bereits auf der Warteliste, voranzubringen.

PS089

Nephrotoxizität von Diclofenac beim experimentellen milden akuten Nierenversagen (AKI)

Johanna Störmer¹; Robert Greite¹; Song Rong¹; Mi-Sun Jang¹; Nelli Shushakova²; Sonja Schmidt²; Hermann Haller¹; Faikah Gueler¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik f. Nieren- und Hochdruckerkkrankungen, Hannover, Germany; ²Phenos GmbH, Phenos GmbH, Hannover, Germany

Zielstellung: Eines der am häufigsten verwendeten Schmerzmittel ist Diclofenac. In einer kürzlich publizierten Studie ist gezeigt worden, dass bei einer einmaligen oralen Einnahme von 50mg Diclofenac bei gesunden Probanden die Nierenperfusion innerhalb von einer Stunde signifikant abfällt. In dieser tierexperimentellen Studie sollte untersucht werden, welchen Einfluss Diclofenac auf eine bereits vorgeschädigte Niere hat.

Methoden: Bei ca 7-8 Wochen alten männlichen CD1 Mäusen wurde ein mildes akutes Nierenversagen durch 15 minütiges Abklemmen der Nierengefäße induziert. Nach Freigabe der Reperfusion erhielten die Mäuse einmalig mit 100 bzw. 200mg/kg Diclofenac oral per Gavage. Als Kontrolle dienten Vehikel behandelte Tiere. Am Tag 1 wurde der Urin in metabolischen Käfigen über 6 Stunden gesammelt. Die Organentnahme erfolgte an Tag 1 und 14. Die Nieren wurden hinsichtlich Inflammation und Fibrose mit Hilfe von qPCR, Histologie und Immunhistologie beurteilt.

Ergebnisse: Die mit Diclofenac behandelten Tieren zeigten eine verminderte Urinproduktion. Des Weiteren war auf mRNA Ebene die Expression von IL-6 als pro-inflammatorischem Gen und von CXCL2 als Chemoattractant für neutrophile Leukozyten nach Diclofenac Gabe erhöht. Dazu passend fand sich am Tag 1 eine verstärkte Einwanderung von neutrophilen Leukozyten und im Verlauf nach 14 Tagen eine stärkere Tubulusatrophie nach Diclofenac Gabe. Die pro-fibrotischen Mediatoren CTGF und PAI wiesen bereits am Tag 1 in den Diclofenac Gruppen eine erhöhte mRNA Expression auf.

Schlussfolgerung: Selbst bei einem milden akuten Nierenschaden führt die einmalige Gabe von Diclofenac in der frühen postoperativen Phase bereits zu einer Aggravierung der Inflammation und im Verlauf auch zu einer progressiven Nierenfibrose.

PS090

Ein randalierender Nachbar? Das humane Cytomegalievirus und die Nieren.

Benjamin F. Koch¹; Patrick C. Baer¹; Sonya Saidi¹; Despina Avaniadi¹; Nora Huber¹; Sammy R. Patyna¹; Martin Kraft¹; Jens-Uwe Vogel²; Annemarie Berger²; Holger F. Rabenau²; Helmut Geiger¹; Jindrich Cinatl Jr.²; Ingeborg A. Hauser¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt/Main, ZIM III, Nephrologie, Frankfurt am Main, Germany; ²Universitätsklinikum Frankfurt/Main, Institut für Virologie, Frankfurt am Main, Germany

Hintergrund: Die Infektion mit dem humanen Cytomegalievirus (CMV) zählt zu den bedeutendsten Komplikationen nach Nierentransplantation. Zahlreiche Organe können betroffen sein, häufig sind u.a. CMV-Pneumonie, gastrointestinale CMV und -Hepatitis. Die Infektion kann zu einer vitalen Bedrohung führen. Häufig wird auch eine CMV-Virurie beobachtet, die renalen/urogenitalen Wirtszellen sind jedoch immer noch unbekannt. In der Vergangenheit zeigten Nierenbiopsien keinen einheitlich infizierten Zelltyp. 2018 berichteten Shnyder et al. über eine CMV-Analyse von Genotype-Tissue Expression Project (GTEx)-Proben: hier zeigte sich CMV nach Lunge, Haut und

Blut im Fettgewebe am stärksten nachweisbar. Perirenales Fettgewebe, das Nieren und Teile des Harnleiters umhüllt, ist in den GTEX-Daten nicht enthalten. Daher untersuchten wir die CMV-Suszeptibilität und Permissivität von perirenales „Adipose-derived Stem/Stroma Cells“ (prASC) sowie deren Genexpressionsveränderungen nach CMV-Infektion.

Methoden: Humanes Fettgewebe wurde mit bestehendem Ethikvotum asserviert und prASC nach Baer et al. isoliert sowie mit dem CMV-Patientenisolat Hi91 (Cinatl et al.) bei einer Infektionsmultiplizität (MOI) von 1 infiziert. 96 Stunden nach Infektion wurde eine Immunfärbung für das CMV late-Antigen (gB / gpUL5 MoAb) durchgeführt und RNA aus zusätzlichen Replikaten extrahiert, cDNA synthetisiert und die Expression ausgewählter Transkripte durch quantitative real-time-PCR analysiert.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: prASC zeigen eine ausgeprägte Suszeptibilität und Permissivität für CMV; die Infektion mit MOI von 1 führt zu einem starken zytopathologischen Effekt. Unter den analysierten Transkripten war die long non-coding RNA „Tumor Suppressor Long Noncoding RNA Maternally Expressed Gene 3“ (MEG3) 96h Stunden nach Infektion signifikant hochreguliert. Eine proliferationshemmende und apoptose-induzierende Rolle von MEG3 ist bekannt. Daher könnte CMV in infizierten Zellen via MEG3 Apoptose induzieren, was von uns aktuell näher untersucht wird.

Baer, Koch, Hickmann, Schubert, Cinatl Jr., Hauser, et al.: Isolation, Characterization, Differentiation and Immunomodulatory Capacity of Mesenchymal Stromal/Stem Cells from Human Perirenal Adipose Tissue. *Cells* 2019; 8:1346

Cinatl J Jr., Kotchetkov R, Scholz M, Cinatl J, Vogel J-U, Driever PH, et al.: Human Cytomegalovirus Infection Decreases Expression of Thrombospondin-1 Independent of the Tumor Suppressor Protein p53. *The American Journal of Pathology* 1999 Jul;155:285–292.

Shnayder M, Nachshon A, Krishna B, Poole E, Boshkov A, Binyamin A, et al.: Defining the Transcriptional Landscape during Cytomegalovirus Latency with Single-Cell RNA Sequencing. *MBio* 2018;9:953.

PS091

Spatiotemporal characterization of chronic kidney diseases biomarkers: a MALDI mass spectrometry imaging tentative

Martin Misailovski; Gerhard Müller; Hassan Dihazi

Universitätsmedizin Göttingen Georg-August-Universität, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Germany

Objectives: The mass spectrometry-based imaging technique (MALDI mass spectrometry imaging (MSI)) with its high spatial resolution offers valuable tool to investigate the pathomechanisms of diseases. It allows the capture of the spatial distribution of the measured analytes, enabling a deeper view in the disease mechanisms. The use of this technology in the characterize the pathophysiology of chronic kidney disease (CKD) will offer detailed insights in the spatiotemporal distribution of the measured molecules and improve our understanding of the mechanisms underlying this disease.

Methods: In this study our animal model for CKD the calreticulin (Calr) knockout mouse was used. Calr^{+/-} and Calr^{+/+} mice (15 and 40 weeks-old) were dissected, formalin fixed and paraffin embedded. Kidney secretion were subjected to deparaffinization and gene retrieval step before trypsin digestion. The sections were coated with the matrix, which extracts molecules from the tissue. Afterwards, the sample were measured with the Rapiflex-Tissue Typer instrument resulting

in spatially resolved mass spectra, while the laser beam only hits the matrix crystals by sparing the tissue section. Both the expression and distribution of peptides/proteins and lipids were analyzed. Parallel to MALDI-MSI analysis H&E, Periodic acid shift (PAS) and immunohistochemistry staining were carried out.

Results: The Calr^{+/-} displayed chronic physiological low level of Calr in the kidney compared to Calr^{+/+}. Histological analysis of Calr^{+/-} kidney tissues illustrated that chronic low expression of Calr was associated with progressive glomerulosclerosis and tubulointerstitial damage. The data generated from mass spectrometry demonstrated the strength of the MSI, which could deliver more information than the HE. In HE staining the first injury signs we visualized in Calr^{+/-} were seen in 20-24 weeks old animals. Whereas MSI delivered for both analytes protein/peptides and lipids clear discriminating differences between the two phenotypes from the 12 weeks old animals. The overall analyzes of the lipid spectra revealed specific distribution in kidney from Calr^{+/-} mice, highlighting early metabolic abnormality in CKD before the onset of visible signs for kidney injury. The MALDI-MSI data showed that the heterozygous mice suffer from disturbance in lipid metabolism a fact, which could not be demonstrated by conventional imaging methods. This correlation is completely unexpected results, whose relevance seems to be important in CKD and deserve an intensive investigation.

Conclusion: This finding highlighted the promising potential of MALDI-MSI in CKD and in the field of biomedical research.

PS092

Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy: Long-term Outcomes

Thomas Rauen¹; Stephanie Wied²; Christina Fitzner²; Frank Eitner³; Claudia Sommerer⁴; Martin Zeier⁵; Britta Otte⁶; Ulf Panzer⁷; Klemens Budde⁸; Urs Benck⁹; Peter R. Mertens¹⁰; Uwe Kuhlmann¹¹; Oliver Witzke¹²; Oliver Gross¹³; Volker Vielhauer¹⁴; Johannes Mann¹⁵; Ralf-Dieter Hilgers²; Jürgen Floege¹

¹Universitätsklinikum Aachen (UKA), Medizinische Klinik II, Aachen, Germany; ²Universitätsklinikum Aachen (UKA), Medical Statistics, Aachen, Germany; ³Bayer AG, Kidney Diseases Research, Wuppertal, Germany; ⁴Universitätsklinikum Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Dept. of Nephrology and Renal Center Heidelberg, Heidelberg, Germany; ⁵Universitätsklinikum Heidelberg, Dept. of Nephrology and Renal Center Heidelberg, Heidelberg, Germany; ⁶Universitätsklinikum Münster, Dept. of Nephrology, Hypertension & Rheumatology, Münster, Germany; ⁷Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Dept. of Nephrology, Hamburg, Germany; ⁸Charité Universitätsmedizin der Freien und der Humboldt Universität, Dept. of Nephrology, Berlin, Germany; ⁹Universitätsklinikum Mannheim, Dept. of Medicine V, Mannheim, Germany; ¹⁰Universitätsklinikum Magdeburg, Dept. of Nephrology and Hypertension, Diabetes and Endocrinology, Magdeburg, Germany; ¹¹Central Hospital Bremen, Medical Clinic III, Bremen, Germany; ¹²Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Dept. of Infectious Diseases, Essen, Germany; ¹³Universitätsklinikum Göttingen, Clinic for Nephrology and Rheumatology, Göttingen, Germany; ¹⁴LMU München, Med. Klinik und Poliklinik IV, München, Germany; ¹⁵Universitätsklinikum Erlangen, FfH Kidney Center Munich-Schwabing, München, Germany

Background: The randomized, controlled STOP-IgAN trial in patients with IgA nephropathy (IgAN) and substantial proteinuria showed no benefit of immunosuppression added on top of supportive care on renal function over three years. The aim of this cohort study was to evaluate renal outcomes in patients over a follow-up of up to ten years.

Methods: We obtained information on serum creatinine, proteinuria, end-stage renal disease (ESRD), and death. The adapted primary end-

point was the time to first occurrence of a composite of death, ESRD, or eGFR decline >40% as compared to baseline, i.e. randomization into the STOP-IgAN trial, analyzed by Cox-regression models.

Results: Follow-up data were available for 149 participants of STOP-IgAN (i.e. 92% of the patients originally randomized). Median follow-up was 7.4 years (IQR 5.7 to 8.3 years). The primary endpoint was reached in 36 patients (50.0%) randomized to supportive care and 35 patients (45.5%) randomized to additional immunosuppression (HR 1.20; 95%-CI 0.75 to 1.92; p=0.45). ESRD occurred in 17 patients (23.6%) with supportive care and in 20 patients with additional immunosuppression (26.0%). Rates of eGFR loss over 40% and annual eGFR loss did not differ between groups. Two patients died with supportive-care and three with additional immunosuppression.

Conclusions: Over a follow-up of up to ten years and using an adapted primary endpoint, we failed to detect differences in key clinical outcomes in IgAN patients randomized to receive added immunosuppression on top of supportive care versus supportive care alone.

Funding: No extra funding for this study (ClinicalTrials.gov number, NCT03488368).

PS093

Akutes Nierenversagen (AKI) bei extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) im Mausmodell

Johanna Störmer¹; Ruslan Natanov²; Vijith Vijayan³; Abedalrazag Khalikov²; Mi-Sun Jang¹; Robert Greite¹; Song Rong¹; Igor Tudorache²; Li Wang¹; Hermann Haller¹; Stephan Immenschuh³; Nodir Madrahimov²; Faikah Gueler¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Germany; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Throax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Germany; ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transfusionsmedizin, Hannover, Germany

Hintergrund: Die Verwendung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) sind im Rahmen von Herz-Transplantationen (Tx) unabdingbar. In unserem Kollektiv der Herz- Tx Empfänger haben wir eine Inzidenz des akuten Nierenversagens (AKI) von 72% ermittelt. In dieser experimentellen Studie wurden die histologischen Unterschiede zwischen dem ischämisch induzierten und dem ECMO assoziierten AKI im Mausmodell charakterisiert.

Methoden: An 12 Wo alten C57BL/6 Mäusen wurde durch passageres Abklemmen des Nierengefäßstiels für 35 min ein Ischämie Reperfusionsschaden (IRI) induziert. Außerdem wurde ein subklinisches IRI für 15min induziert und nach Freigabe der Reperfusion noch 20mg/kg labiles Häm injiziert, um die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zu simulieren. Nach 2 stündiger ECMO erfolgte nach 24h die Organentnahme. Die Nieren wurden mittels Histologie, Immunhistologie und qPCR analysiert. AKI-Score, Leukozyten-Infiltrate, Expression von NGAL (tubulärer Schädigungsmarker) und A1M (tubulärer Funktionsmarker) wurden untersucht. Hämoxxygenase 1 (HO-1), die durch Exposition zu labilem Häm induziert wird, wurde ebenfalls analysiert.

Ergebnisse: Das AKI nach IRI und ECMO wies erhebliche morphologische Unterschiede auf. Beim renalen IRI ist die größte Schadensausprägung im Bereich der äußeren Medulla (OM), die eine deutliche Neutrophilen Infiltration aufweist. Nach der ECMO waren nur vereinzelt Neutrophile nachweisbar. Der tubuläre Schaden zeigte einen AKI Score von 4 in der OM nach IRI. Nach ECMO zeigte sich ein diffuses ubiquitäres AKI Muster mit ausgeprägter Vakuolisierung und Autolyse der Tubuli. Nach IRI war eine Hochregulation von NGAL und ein Verlust an A1M Expression nachweisbar. Beides war im IRI+Häm Mo-

dell und nach ECMO deutlich verstärkt. Häm ist ein starker Induktor von HO-1 und war signifikant höher exprimiert in den IRI+Häm und den ECMO Nieren.

Schlussfolgerung: Die pathologischen Veränderungen im Rahmen des AKI nach IRI und ECMO unterschieden sich erheblich. Das freie (labile Häm) aggraviert den Nierenschaden im IRI Modell und trägt vermutlich auch im Kontext von extrakorporalen Verfahren über pro-inflammatorische und vasoaktive Mechanismen zum AKI bei.

PS094

Hepatitis E nach Nierentransplantation – Diagnostik und Therapie

Nora Huber¹; Ingeborg Hauser¹; Aida Asbe-Vollkopf²; Brigitte Böhm²; Benjamin Koch¹; Stefan Büttner¹; Dario Lohmann¹; Steffen Rassow¹; Martin-Walter Welker²; Helmut Geiger¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik III Funktionsbereich Nephrologie, Frankfurt am Main, Germany; ²KfH Nierenzentrum Frankfurt-Niederrad, Nierentransplantationsnachsorge, Frankfurt am Main, Hessen, Deutschland, KfH Nierenzentrum Frankfurt-Niederrad, Nierentransplantationsnachsorge, Frankfurt am Main, Germany; ³Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik I - Gastroenterologie und Hepatologie, Frankfurt am Main, Germany

Einführung: Die Hepatitis E (HEV)-Infektion kann unter Immunsuppression chronisch mit Übergang in eine Leberzirrhose verlaufen. Deshalb sind rechtzeitige Diagnostik und Therapie essentiell.

Methoden: Von 2015-2019 wurde bei >500 Nierentransplantierten in der Nachsorge jährlich eine HEV-Diagnostik durchgeführt (HEV-IgG/IgM, bei IgM-Nachweis oder unklar erhöhten Leberwerten zusätzlich eine HEV-PCR). Bei pos. HEV-PCR wurde die Immunsuppression (IS) reduziert und bei Virusreplikation >6 Monate eine off-label Ribavirin (RIBA)-Therapie eingesetzt.

Ergebnisse: Es wurden 17 Patienten (4 w./13 m.) mit Virusreplikation identifiziert (4/17 innerhalb des ersten Jahres post NTx, 7/17 innerhalb der ersten 5 Jahre post NTx und 5/17 in der Langzeit-Nachsorge).

Wir unterscheiden 2 Gruppen mit pos. HEV-PCR: Zufallsbefund (5/17, Gruppe A) bzw. bei unklar erhöhten Leberwerten (12/17, Gruppe B). Gelegentliche extrahepatische Manifestationen waren Schwäche, GIT-Beschwerden oder Nierenfunktionsverschlechterung.

Bei 2/17 kam es ohne spezifische Therapie zur Ausheilung, bei 4/17 Pat. führte eine Reduktion der IS zur Heilung. 4/17 Pat. zeigten nach einer 3-monatigen RIBA-Therapie eine negative HEV-PCR. 1/17 Pat. ist trotz 6-monatiger RIBA-Therapie weiterhin HEV-positiv. Bei 6/17 Pat. ist die aktuelle Therapiedauer < 3 Monate, so dass zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussage zum Therapieerfolg getroffen werden kann.

1/17 Pat. hatte ein Rezidiv, nur 1/9 Pat. zeigte trotz prophylaktischer EPO-Gabe unter RIBA-Therapie eine transfusionspflichtige Anämie.

11/17 Pat. erhielten in der Vorgeschichte eine Plasmapherese (PP), 8/11 Pat. im Rahmen einer Rejektionstherapie. 6/11 Pat. erhielten zusätzlich zur PP eine intensivierete Immunsuppression; 1/11 PP + T-Zell depletierende Antikörper (ATG), 2/11 PP + Rituximab und 3/11 PP + ATG + Rituximab.

Schlussfolgerung: Die Möglichkeit einer aktiven HEV-Infektion sollte bei erhöhten Leberwerten unabhängig von der Zeit nach NTx differentialdiagnostisch erwogen werden, wobei auch akute HEV-Infektionen mit normwertigen Transaminasen einher gehen können. V.a.

Patienten nach PP bzw. Rituximab- oder ATG-Gabe scheinen gefährdet. Durch Reduktion und/ oder RIBA-Therapie ist ein hoher Therapieerfolg zu erzielen. Regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion inkl. HEV-PCR sind aus unserer Sicht im Kollektiv der nierentransplantierten Patienten sinnvoll.

PS095

Soluble urine E-cadherin is an early marker for diabetic nephropathy and exhibit a stimulating effect on renal cells

Sayman Kakkar; Gerhard Müller; Hassan Dihazi

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Germany

Background: E-cadherin is a calcium dependent cell-cell adhesion protein in epithelial cells, where the complex E-cadherin/catenin is the main mediator of the adhesion. Recent studies revealed that E-cadherin not only functions in cell-cell adhesion but also interacts with and modulates several signal transduction-pathways. Matrix metalloproteinases (MMPs) has been recently shown to be capable of cleaving E-cadherin at the cell surface resulting in a release of 80 kDa large soluble E-cadherin fragment (sE-cad) into the medium. High levels of sE-cad fragment in serum and urine, was associated with poor prognosis for cancer patients.

Material and Methods: sE-cad was identified as potential marker in urine from diabetic nephropathy patients. Proteomics, Western blot, dot blot, ELISA, and label-free quantification were used to quantify and validate sE-cad in urine samples. To investigate the effect of sE-cad on kidney tissue, three types of renal cells (proximal tubule, distal tubule and renal fibroblasts) were treated with different concentration of sE-cad (50-500 ng/ml) and the impact of the treatment on cell phenotype and proliferation behavior was monitored. Beside proteomic analyses, MTT assay, FACS-Analysis, immunofluorescence staining and western blot were used to investigate both the cell transformation upon sE-cad treatment and the E-cadherin/catenin pathway impairment.

Results: We validated the sE-cad as marker for diabetic nephropathy and demonstrated that the amount of sE-cad in urine correlated with the degree of kidney injury in diabetic patients. Treatment of distal tubule cell expressing E-cad with TGF- β 1 and activation of TGF- β 1 / Smad signaling resulted in cell transformation and release of sE-cad in supernatant. Moreover, TGF- β 1 treatment combined with matrix metalloproteinases (MMPs) inhibitor GM-6001 did not result in sE-cad release suggesting renal epithelial cells as potential origin of sE-cad in urine of diabetic nephropathy patients. The impact of sE-cad on renal cells was investigated by treatment of kidney cell with sE-cad for different time and at different concentrations. FACS analyses, MTT assays revealed an impairment in cell proliferation and viability upon treatment. Western blot, qPCR analysis and immunofluorescence staining of the treated cells show a significant impairment in E-cad expression and alteration in both cell phenotype and fibrosis markers expression.

Conclusion: Our data not only highlight E-cad as potential early marker for diabetic nephropathy. Moreover, they shed light on the potential role of sE-cad as an effector protein in diabetic nephropathy.

PS096

Selten, seltener, am seltensten

Evelyn Martin; Christian Haas

UKGM Marburg, Nephrologie, Marburg, Germany

Die Vorstellung eines 50-jährigen Mannes erfolgte mit zunehmenden Knöchelödemen und einem akuten Nierenversagen AKIN 1 (Kreatinin 2,4 mg/dl) nach allogener Nierentransplantation vor 12 Jahren bei vorbeschriebener Balkan-Nephropathie. Zuletzt war ambulant ein stabiler Kreatininwert um 1,6 mg/dl gemessen worden.

Klinisch waren keine Zeichen der Herzinsuffizienz sichtbar, die Blutdrücke lagen ambulant im normo-bis hypotensiven Bereich. Ein Diabetes mellitus bestand anamnestisch nicht.

Initial konnte eine prä- und postrenale Genese des akuten Nierenversagens ausgeschlossen werden. Klinisch und sonographisch zeigte sich bei unauffälligem Nierenbefund mit einem RI von 0,7 kein Anhalt für eine Rejektion. Die Proteinurie wurde mit < 1,5 g/24h gemessen, das Serum-Albumin war leicht erniedrigt, eine Lebersynthesestörung lag nicht vor. Die Spiegel der Immunsuppressiva waren im Zielbereich. Bei Z. n. Posttransplantationslymphom vor einigen Jahren wurde u.a. mittels Labor und CT ein Rezidiv ausgeschlossen.

Bei bekannter koronarer 3-Gefäßerkrankung, Z.n. NSTEMI im 40. Lebensjahr und vorbeschriebener HNCM erfolgte eine Echokardiographie, wobei sich eine deutliche konzentrische LV-Hypertrophie (IVS = 20 mm) mit diastolischer Compliancestörung zeigte. Unter dem V.a. eine Amyloidose wurde ein Kardio-MRT durchgeführt, bei dem zwar der Befund einer HNCM bestätigt, allerdings ein „late enhancement“ eher im Rahmen einer Fibrose anstatt einer Amyloidose gesehen wurde.

Auf den zweiten Blick zeigten sich in der körperlichen Untersuchung des Patienten an Rumpf und Oberschenkel Angiokeratome, welche zuvor wenig Aufmerksamkeit erhielten. Bei intensiver Nachfrage wurde des Weiteren von Palpitationen mit brady- & tachykarden Phasen berichtet sowie eine reduzierte Schweißsekretion beklagt. Aufgrund einer anamnestisch bereits in frühen Jahren aufgetretenen Presbykusis war der Patient bds. mit Hörgeräten ausgestattet, Sehstörungen wurden dagegen negiert. Es erfolgte eine molekulargenetische Analyse des α -Galaktosidase A-Gens (GLA-Gen) mit dem Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation. Bei bestätigtem M. Fabry begannen wir eine Enzymersatztherapie mit Algalosidase alfa und passten die Dosis unter LysoGb3 Kontrolle und nach erneutem kardiovaskulärem Ereignis im Sinne eines apoplektischen Insultes infolge zerebraler Ischämie an. Renal bestand seit Beginn der Therapie eine stabile Transplantatfunktion. Während die HNCM sich morphologisch und funktionell seit Beginn der Enzymersatztherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren unverändert zeigte, waren die Palpitationen regredient. Akroparästhesien und Hypohidrose, chronische Arthralgien sowie Sehstörungen bei möglicher Cornea verticillata als auch gastrointestinale Beschwerden traten im vorliegenden Fall nie auf.

Der M. Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speichererkrankung mit progredientem, jedoch häufig oligosymptomatischen Verlauf und großer klinischer Variabilität. Der Mangel des Enzyms α -Galaktosidase A (AGLA) führt im typischen Fall zur Akkumulation des Sphingolipids Globotriaosylceramid (Gb3) in zahlreichen Organen des Körpers. Betroffene Patienten können nur einzelne Symptome haben (z. B. alleinige Schmerzen oder nur zerebrovaskuläre Störungen) oder auch mit mehreren Manifestationen vorstellig werden. Akroparästhesien und Hypohidrose sind typische Manifestationsformen des M. Fabry, es können auch unspezifische Symptome wie Herzrhythmusstörungen, Dyspnoe, gastrointestinale Beschwerden

und Hörminderung auftreten. Das Auftreten einer deutlichen LV-Hypertrophie, eine ungeklärte Nephropathie als auch kardiovaskuläre Ereignisse in jungen Jahren sollten immer – u.a. aufgrund der therapeutischen Möglichkeiten – auch an einen M. Fabry denken lassen. Unbehandelt beeinträchtigt die Erkrankung die Lebensqualität der Patienten, und reduziert darüber hinaus deren Lebenserwartung. V.a. renale, kardiale und zerebrovaskuläre Manifestationen resultieren in einer erhöhten Morbidität und Mortalität.

PS097

5-Year Experience of In-Hospital Outcomes In Patients hospitalized With End-Stage-Renal Disease (ESRD)

Lukas Hobohm; Ingo Sagoschen; Thomas Münzel; Karsten Keller

Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie, Kardiologie I, Mainz, Germany

Background: We aimed to compare the in-hospital mortality of ESRD patients related to different comorbidities and dialysis procedures in Germany.

Methods: We analyzed data on the patients characteristics, dialysis procedures and in-hospital outcome of ESRD patients based on ICD-code N18.5 in the German nationwide database (source: RDC of the Federal Statistical Office of the federal states, DRG Statistics 2011 - 2015, own calculations).

Results: Between January 2011 and December 2015, 942,833 cases of patients with ESRD (40.9% females) aged ≥ 18 years were identified and included in this analysis. The case-fatality rate of all ESRD patients in Germany was high (8.8%). Non-survivors were older than survivors (78 [IQR, 71-84] vs. 73 [61-79] years, $P < 0.001$) and showed more frequently important comorbidities including cardiovascular diseases such as heart failure (47.5% vs. 26.0%, $P < 0.001$) and coronary artery disease (37.0% vs. 32.8%, $P < 0.001$), but also cancer (14.5% vs. 6.8%, $P < 0.001$).

In non-survivors, myocardial infarction (8.3% vs. 2.7%, $P < 0.001$), ischemic stroke (3.0% vs. 1.3%, $P < 0.001$) and pulmonary embolism (1.7% vs. 0.3%, $P < 0.001$) occurred more often compared to survivors. In addition, non-survivors had more often bleeding events such as intracerebral bleeding (1.2% vs. 0.2%, $P < 0.001$), gastro-intestinal bleeding (5.4% vs. 2.0%, $P < 0.001$) and consecutively, received more transfusions of erythrocyte concentrates (33.5% vs. 15.7%, $P < 0.001$) compared to survivors. Non-survivors underwent more often CPR (16.7% vs. 0.6%, $P < 0.001$) than survivors.

Interestingly, the necessity of using hemofiltration as well as hemodiafiltration were both identified as predictors of in-hospital mortality (OR 3.98 [95%CI 3.8-4.2] $P < 0.001$) and (OR 1.26 [95%CI 1.23-1.29], $P < 0.001$) using logistic regression and associated with an increased probability of in-hospital mortality in Kaplan-Meier (log-rank test: $p=0.001$), whereas the usage of hemodialysis were associated with a reduced risk for in-hospital mortality (OR, 0.84 [95%CI 0.82-0.85], $P < 0.001$)

Conclusion: ESRD patients have a high risk for in-hospital mortality in Germany. Interestingly, while the use of hemodialysis procedure was associated with lower in-hospital mortality, the necessity of hemofiltration as well as hemodiafiltration treatment in ESRD was accompanied by higher in-hospital mortality and thus, different dialysis treatments predicted in-hospital prognosis and might reflecting hemodynamic status of ESRD patients.

Pneumologie

PS098

Association of Functional Capacity with Right Atrial Phasic Function in Pulmonary Hypertension

Merle Antonia Wiegand¹; Khodr Tello²; Henning Gall²; Natascha Sommer²; H. Ardeschir Ghofrani²; Werner Seeger²; Manuel Richter²

¹Universitätsklinikum Gießen Marburg, Medizinischen Klinik II, Ambulanz für pulmonale Hypertonie, Gießen, Germany; ²Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik II, Pneumologie, Gießen, Germany

Background: Functional capacity is an established prognostic factor in pulmonary hypertension (PH). Impairment of functional capacity derives from progressive right heart failure. Increased right ventricular (RV) afterload eventually result RV maladaptation, dilatation and progressive backward flow into the right atrium (RA) with concomitant dilatation and reduced function. As recently shown, retrograde pressure and volume overload has significant impact on the phasic function of the RA. However, association of functional capacity in PH and patient reported functional class and RA phasic performance have not yet been demonstrated.

Methods: Patients with PH from the RIGHT HEART I study (Unique identifier: NCT03403868) were included. Functional capacity was assessed as WHO functional class. Peak oxygen uptake (VO₂ max), reflecting cardiorespiratory capacity during exercise, was measured during a cardio-pulmonary exercise testing. RA reservoir function was prospectively assessed with echocardiographic speckle tracking analysis of RA peak longitudinal strain (PLS%). Differences across cumulated WHO function class was assessed with the two-tailed t-test, while association of PLS with VO₂ max were analyzed with Spearman rho correlation.

Results: In total 51 patients (48 with pulmonary arterial hypertension, 3 with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension) were analyzed. Cumulated WHO class I and II contained 21 patients, and class III and IV 29 patients, respectively. Patients from WHO functional class III and IV showed significantly lower PLS% and accordingly worse RA reservoir function compared to WHO functional class I/II, respectively ($p = 0.018$). Mean VO₂ max was 14 ± 6 ml/min/kg. Reduced VO₂ max was significantly correlated with RA PLS% ($\rho = 0.37$; $p = 0.03$).

Conclusion: Reduced functional and exercise capacity in PH patients is associated with impaired RA reservoir function. Further investigations are necessary to assess the value of RA phasic function on prognosis and survival of PH patients.

1. Richter MJ, Grimminger J, Krüger B, et al. Effects of exercise training on pulmonary hemodynamics, functional capacity and inflammation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(1):20-37. doi:10.1086/690553

2. Plácido R, Martins S. Predictors of Functional Capacity in Patients with Pulmonary Hypertension. *J Pulm Respir Med.* 2015;05(05). doi:10.4172/2161-105x.1000290

PS099

Erfolgreiche Beatmungsentwöhnung bei Patienten mit primärem Weaningversagen durch zertifizierte Weaning-Zentren nach geplanter Entlassung mit invasiver Beatmung in die Häuslichkeit – eine Kostenanalyse.

Florian Bornitz¹; Felix JF Herth¹; Wolfram Windisch²; Friederike Sophie Magnet²; Ralf Ewert³; Christine Knaak³

¹Thoraxklinik, Universität Heidelberg gGmbH, Pneumologie, Heidelberg, Germany; ²Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Pneumologie, Köln, Germany; ³Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Greifswald, Germany

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Anzahl von Patienten mit invasiver Beatmung in der Außer Klinik nimmt stetig zu. Der Großteil dieser hat keinen Zugang zu einem strukturierten Weaning-Prozess in einem spezialisierten Weaning-Zentrum erhalten. Die persönliche Belastung des einzelnen und die Kosten für das Gesundheitssystem sind enorm.

Methoden: 61 Patienten, die als nicht von der Beatmung entwöhnbar eingestuft waren, wurden in ein Weaning-Zentrum übernommen. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach einem halben Jahr erfolgreich entwöhnt waren. Als Vergleichsgruppe dienten Datensätze der Krankenkassen von Patienten, die nach der Akutphase invasiv beatmet entlassen wurden

Ergebnisse: 80% der Patienten konnten über die Weaning-Zentren noch von der invasiven Beatmung entwöhnt werden. Das 1-Jahres-Überleben war signifikant höher in der Gruppe ohne invasive Beatmung. Als Risikofaktoren für ein Weaning-Versagen konnten das Vorliegen von mehr als 5 Komorbiditäten, sowie die Dauer der invasiven Beatmung vor Verlegung in ein Weaning-Zentrum identifiziert werden. In der Kostenkalkulation ergab sich eine Ersparnis von 7 Mio € jährlichen Versorgungskosten.

Schlussfolgerung: Patienten im prolongierten Weaning sollten über ein zertifiziertes Weaning-Zentrum versorgt werden, bevor eine Entlassung mit invasiver Beatmung in die Außer Klinik erfolgt. Dies kann die Anzahl außerklinischer invasiver Beatmeter reduzieren und das Überleben der Betroffenen verbessern und Kosten in der pflegerischen Versorgung einsparen.

PS100

Loss of the classical transient receptor potential 3 protein partially protects from hypoxia-induced pulmonary hypertension in mouse

Caroline Mayer¹; Monika Brosien¹; Alexandra Erb¹; Simone Kraut¹; Norbert Weißmann¹; Werner Seeger¹; Alexander Dietrich²

¹Cardio-Pulmonary Institute (CPI), Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Justus-Liebig-University, Gießen, Germany; ²Walter-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Member of the DZL, Ludwig-Maximilians University Munich, Germany

Chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension (CHPH) is a severe disease where patients suffer from exertional dyspnoea, chest pain, fatigue and dizziness. The raise in right ventricular systolic pressure (RVSP) causes a dilatation of the right ventricle, which can result in right heart insufficiency and malignant cardiac arrhythmia. CHPH is caused by the remodelling of the pulmonary arteries in hypoxic conditions at high altitude or due to lung diseases. It leads to increased

pulmonary arterial pressure (PAP) and pulmonary vascular resistance (PVR). In acute hypoxia the physiological mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) leads to a better perfusion of the superior ventilated areas. This process is physiological and fully reversible. The pathomechanism of the remodelling in CHPH is largely unknown. There is evidence that the increased proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells (PASMCs) results in reduced vessel diameter and increased contractility. Both are driven by intracellular calcium concentration. Classical transient receptor potential (TRPC) channels which belong to voltage-independent calcium channels consist of seven types with largely unknown role in CHPH. They can form homo- and heterotetrameric nonspecific cation channels which are selective for calcium and sodium. It was already shown that TRPC6 deficient mice lack HPV in response to acute hypoxia. Furthermore, TRPC1 deficient mice were characterized by a lower increase in RVSP, less remodelling and reduced PASMC proliferation after exposure to chronic hypoxia. This work focuses on the possible role of TRPC3 in HPV and CHPH. Acute and sustained hypoxic response was not altered by TRPC3 loss. However, TRPC3 deficient mice developed a milder increase of RVSP and a reduced remodelling of small pulmonary vessel after three weeks of hypoxia. In addition, gender specific differences were analysed but no correlation between gender, condition and genotype was observed.

In conclusion TRPC3 influences the development of CHPH and might be a potent target in CHPH therapy.

PS101

Multiresistente Tuberkulose: eine moderne infektiologische Herausforderung

Thea Thiele¹; Oana Joean¹; Katharina Schütz²; Nicolaus Schwerk²; Ludwig Sedlacek³; Barbara Kalsdorf⁴; Ulrich Baumann⁵; Matthias Stoll¹

¹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Germany; ²Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Pädiatrische Pneumologie, Hannover, Germany; ³Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Med. Mikrobiologie, Hannover, Germany; ⁴Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Medizinische Klinik, Borstel, Germany; ⁵Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Päd. Pneumologie, Hannover, Germany

Einleitung: Zur globalen Verbreitung multiresistenter M. Tuberculosis (M.Tb) Stämme tragen weltweite Migrationswellen bei. Die Migration aus Hochprävalenzländern, die hygienischen Bedingungen in Flüchtlingslagern, die Unterernährung und eine mangelnde medizinische Versorgung auf der Flucht können das Risiko einer M.Tb-Infektion erhöhen [1,2]. Diese Fallserie soll die diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen der multiresistenten TB beleuchten.

Fallpräsentation: Eine 21-jährige Frau aus dem Sudan und ihr 7-Monate alter Sohn wurden von Januar bis April 2018 wegen respiratorischer Infekte behandelt. Beide hatten therapierefraktären Husten, hohes Fieber, starken Gewichtsverlust bzw. eine Gedeihstörung entwickelt. Bei beiden wurde im April 2018 eine offene Tuberkulose diagnostiziert, die initial mit der klassischen Vierfachtherapie (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid) behandelt wurde. Darunter verschlechterte sich der Allgemeinzustand beider.

Eine phänotypische Resistenztestung des aus der Mutter isolierten M.Tb-Stammes ergab Resistenzen gegen alle vier verwendeten verwendeten Erstrangmedikamente sowie gegen Rifabutin, Moxifloxacin und Prothionamid. Die genotypische Analyse zeigte Mutationen in den Genen rpo-gen S531L, katG-gen S315T1, inhA-promotor T-8C, gyrB gen 537-541 und Emb-gen M306I. Die antituberkulotische Therapie wurde daraufhin angepasst.

Im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen wurden weitere vier Fälle identifiziert: Der Ehemann, die 4-jährige Tochter sowie die Cousine und ihr 7-Monate alter Sohn. Alle Betroffenen waren bei ihrer Einreise in Deutschland im Mai 2017 noch gesund gewesen.

Epidemiologische Recherchen ergaben, dass dieses Resistenzspektrum ungewöhnlich für eine sudanesishe Herkunft des M.Tb-Stammes wäre. Zusammen mit dem nationalen Referenzzentrum in Borstel, lokalen und überregionalen Gesundheitsbehörden konnte der Indexpatient für den bisher vorwiegend im Kaukasusgebiet prävalenten M.Tb-Stamm als ein aus Georgien stammender Flüchtling identifiziert werden. Dieser wohnte fünf Tage mit o.g. Patienten zusammen in einer deutschen Flüchtlingsunterkunft bevor bei ihm dort eine offene TB diagnostiziert worden war.

Trotz des nebenwirkungsreichen Profils der Therapie, die je nach Schwere in variabler Dauer (11 bis >20 Monate) durchgeführt wurde, konnte bei allen Patienten ein Behandlungserfolg erreicht werden.

Fazit: Die Diagnose und Behandlung einer multiresistenten TB stellt eine Herausforderung dar. Neben einer komplexen, schlecht verträglichen Therapie ergeben sich zusätzliche Hürden aus Sprachbarrieren, anspruchsvollen Umgebungsuntersuchungen, der langen Therapiedauer und Isolation mit Trennung der Familienangehörigen.

Eine enge Zusammenarbeit mit Gesundheitsbehörden und Referenzzentrum, eine rasche Differenzierung der Stämme mittels molekularbiologischer Techniken und eine gemeinsame, interdisziplinäre klinische Betreuung durch infektiologische Pädiater und Internisten sind erforderlich.

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: World Health Organization. 2018.

2. O'Neill MB, Shockey A, Zarley A, Aylward W, Eldholm V, Kitchen A, et al. Lineage specific histories of Mycobacterium tuberculosis dispersal in Africa and Eurasia. Molecular ecology. 2019.

PS102

Effektivität und Nebenwirkungen der Durvalumab-Erhaltungstherapie nach Radiochemotherapie im inoperablen Stadium III NSCLC – eine prospektive Studie

Lukas Käsmann¹; Julian Taugner²; Chukwuka Eze²; Olarn Roengvoraphoj²; Claus Belka²; Farkhad Manapov²

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Radiation Oncology, München, Germany; ²Klinikum der Universität München - Großhadern, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, München, Germany

Hintergrund: Die Erhaltungstherapie mit Durvalumab nach abgeschlossener Radiochemotherapie (RCT) hat sich aufgrund der hervorragenden PACIFIC-Studienergebnisse zum Therapiestandard des inoperablen nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) im Stadium III entwickelt [1]. Das Ziel dieser prospektiven Single-Center-Studie war es, die Effektivität und Toxizität der Erhaltungstherapie mit Durvalumab zu evaluieren.

Methodik: Wir schlossen prospektiv alle Patienten an unserer Klinik ein, die nach abgeschlossener Radiochemotherapie im inoperablen Stadium III NSCLC eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab begonnen haben. Klinische Charakteristiken, Toxizität und Ergebnisse wurden evaluiert. Nebenwirkungen wurde unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Version 5) vor und während der Behandlung erhoben. Das Re-Staging nach

der RCT und vor Beginn von Durvalumab bestand aus einem CT-Scan (Thorax/Oberbauch). Ein 18F-FDG-PET-CT wurde nach 3 Monate und ein CT-Staging 6 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie durchgeführt.

Ergebnisse: Es wurden die klinischen Daten von 16 Patienten ausgewertet, die nach CRT bzw. RT mit Durvalumab behandelt wurden. Drei Patienten (19%) waren weiblich und 13 (68%) männlich. Das mediane Alter bei Behandlungsbeginn betrug 64 Jahre. 10 (53%) Patienten hatten T4- oder T3- Tumore, vier (25%) Patienten hatten einen N3- und 9 (56%) N2-Status. 15 Patienten hatten eine RCT mit einer mittleren Strahlendosis von 63,20 Gy und wurden mit zwei gleichzeitigen Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie behandelt. Ein Patient wurde mit einer moderaten hypofraktionierten Strahlentherapie ohne Chemotherapie behandelt. Die mediane Nachbeobachtung betrug 7 (Bereich: 2-16) Monate. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben. Vier (25%) Patienten haben eine Oligoprogression entwickelt. Zwei Patienten erhielten eine Zweitlinien-Chemotherapie. Weitere zwei erhielten eine stereotaktische Bestrahlung für alle metastasierten Stellen und setzten die Behandlung mit Durvalumab fort. Die häufigste Nebenwirkung während der Erhaltungstherapie war eine Dermatitis (I-II° CTCAE), die frühestens nach 2 Zyklen bei 10 (65%) Patienten auftrat. Weiterhin traten eine Pneumonitis II° CTCAE bei 2 (13%) und III° CTCAE bei 2 (13%) Patienten zwischen 2-7 Monaten nach Abschluss der CRT. Insgesamt brachen 3 (19%) Patienten die Durvalumab-Behandlung nach einer medianen Zeit von 4 Monaten aufgrund von Metastasierung oder Nebenwirkungen ab.

Fazit: Die Erhaltungstherapie mit Durvalumab wurde gut vertragen mit reversiblen Nebenwirkungen. 25% der Patienten entwickelten nach einer medianen Zeit von 5,5 Monaten nach dem Ende der CRT eine Oligoprogression.

[1] Antonia, Scott J., et al. „Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer.“ New England Journal of Medicine 377.20 (2017): 1919-1929.

PS103

Diagnose und Therapie einer Patientin mit schwerem Alpha 1 Antitrypsin Mangel mit compound-heterozygotem Genotyp MMaltonPLOWell

Hannes Semper¹; Annika Burmeister²; Fabian Leo¹; Christian Grohe¹

¹Ev. Lungenklinik Berlin, Pneumologie, Berlin, Germany; ²CSL-Behring GmbH, Medical Affairs, Hattersheim, Germany

Einleitung: Anhand des Fallberichts einer Patientin mit schwerem A1AT-Mangel bei seltenem, compound-heterozygoten Genotyp ohne Z-Allel, wird der Diagnosealgorithmus sowie die Therapie dargestellt.

Anamnese: 09/19 Zuweisung der 52jährigen gebürtigen iranischen Patientin durch ndgl. Pneumologen an Alpha-1-Center. Dyspnoe seit mehreren Jahren sowie 02/19 Hospitalisierung bei Influenza-A Bronchopneumonie; in diesem Rahmen ED eines Lungenemphysems und schweren A1AT-Mangels. Seither zunehmende Dyspnoe. Nie-Raucherin. Berufstätig als Bürokräft, gelernte Hebamme. Onkel sei leber- und lungenkrank.

Diagnostik: A1AT-Serumspiegel bei 40mg/dl stark erniedrigt. Abfall der FEV1 um 340ml im Vgl. zu Befunden 04/19 auf 2,0l bzw. 65% des Sollwerts und Zunahme der Lungenüberblähung (RV: 2,48l auf 3,1l). Im CT-Thorax 02/19 basal betontes, teils zentrilobuläres, teils großbullöses/zystisches Lungenemphysem in deutlicher Ausprägung. Nach Geno- (PCR) und Phänotypisierung (IEF) ohne Nachweis eines S- oder Z-Allels erfolgte bei V.a. eine seltene defiziente Mutation eine Komplettssequenzierung, die die Diagnose des sehr seltenen, compound-heterozygoten Genotyps PI*MMaltonPLOWell ergab.

Therapie: Klinisch und anhand der Lungenfunktion ist derzeit keine spezifische symptomatische inhalative Therapie indiziert. Auf Grund des ausgeprägten Emphysems, der progredienten Dyspnoe sowie der lungenfunktionellen Dynamik in den letzten 6 Monaten, in 11/19 Beginn einer Therapie mit Respreeza (A1AT), u.a. auf Grund der FEV₁-unabhängigen Zulassung sowie Zulassung bei seltenen Genotypen. Gute Verträglichkeit der Therapie. Kontrollen erfolgen nun regelmäßig beim ndgl. Pneumologen und zunächst halbjährlich im Alpha-1-Center. Perspektivisch erwägt die Patientin eine Heimselbsttherapie mit A1AT, da sie viel reise und Wert auf Unabhängigkeit lege.

Diskussion: Generell sollte bei allen Patienten mit Lungenemphysem/COPD mindestens einmalig der A1AT-Serumspiegel bestimmt werden. Insbesondere bei jungen, nie-rauchenden Patienten muss hieran gedacht werden, um diese frühzeitig einer spezifischen Therapie mit A1AT zuführen zu können. Eine Überweisung der Patienten an spezialisierte Alpha-1-Center zur Evaluation der Therapieindikation mit A1AT wird in der europäischen Leitlinie empfohlen. Zur Diagnostik ist es essenziell den in mehreren Leitlinien skizzierten Laboralgorithmus einzuhalten, um seltene defiziente Genotypen ohne S- oder Z-Allel nicht zu übersehen. Bei unklaren oder diskrepanten Befunden in der Geno- und Phänotypsierung sollte eine Sequenzierung erfolgen. Besonders auffällig bei der beschriebenen Patientin ist das ungewöhnliche radiologische Bild mit großen, teils zystenartigen Emphysemlasen in jedoch für einen A1AT-Mangel typischer basaler Präferenz, sowie die fehlende obstruktive Ventilationsstörung in der Funktionsanalyse. Eine ärztlich kontrollierte Heimselbsttherapie mit Respreeza ist eine Therapieoption für geeignete Patienten, um die Vereinbarkeit von Therapie, Alltag & Beruf zu verbessern.

PS104

Was bringt ein neuer PH Bereich an einer Lungenfachklinik ? - Ergebnis aus Gauting, Oberbayern

Katharina Heinig-Menhard¹; Cosmina Stoleriu¹; Marion Heiss-Neumann¹; Ralf Göres²; Wolfgang Gesierich³; Edith Silbernagel¹; Jürgen Behr¹; Margot Neiswirth¹; Frank Reichenberger⁴

¹Asklepios Klinik Gauting GmbH - Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Pneumologie, Gauting, Germany; ²Lungenpraxis München-Pasing, Pneumologie, München, Germany; ³Helios Klinikum München-West, Pneumologie, München, Germany; ⁴Augustinum Klinikum München, Pneumologie, München, Germany

Über die Häufigkeit der verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH) gibt es unterschiedliche Angaben wohl auch wegen eines möglichen fachspezifischen Bias.

Im neu etablierten Bereich PH der Lungenfachklinik Gauting wurden seit 2012 244 Patienten (118 weiblich, 126 männlich, mittleres Alter 69 +/- 10 Jahre) mit Verdacht auf PH aufgrund klinischer Symptomatik und nichtinvasiver Diagnostik (CT Thorax, Ruhe-EKG, pro-BNP, Echokardiographie) weiter abgeklärt inkl. Rechtsherzkatheter und Vasoreagibilitätstest bzw. Volumenbelastungstest.

Dabei konnte bei 180 Patienten (77 weiblich, mittleres Alter 70 +/- 10 Jahre) eine manifeste PH (59%) und bei 31 Patienten (18 weiblich, mittleres Alter 70 +/- 10 Jahre) eine „borderline“ PH (10%) erstdiagnostiziert werden. Bei weiteren 32 Patienten konnte eine manifeste oder „borderline“ PH ausgeschlossen werden (10%). Bei einem Patienten war der Rechtsherzkatheter nicht durchführbar.

In der weiteren Abklärung der Gruppe mit manifester PH fanden sich 140 Patienten mit zugrundeliegender präkapillärer PH, 28 Patienten mit postkapillärer PH und 12 Patienten mit kombiniert post- und präkapillärer PH.

In die Gruppe 1 nach Nizza-Konferenz fielen 16 Patienten (2 IPAH, 13 Kollagenose, 1 pulmonale venookklusive Erkrankung). Es fanden sich weiterhin 40 Patienten mit PH bei Linksherzkrankungen (PH-LHD), 96 Patienten mit Lungenerkrankungen (PH-LD) (darunter 26 mit COPD / Emphysem, 48 mit fibrosierender Lungenerkrankung, 13 mit CPFE), 14 mit chronisch thromboembolischer PH und 14 Patienten mit PH anderer Genese.

Tabelle:

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ED manifeste PH	4	28	35	29	34	29	19	2
PAH	0	3	2	6	1	2	0	1
PH-LE	0	4	6	4	12	6	7	1
PH-LD	3	17	25	12	16	15	11	0
CTEPH	1	2	2	3	1	4	1	0
„Borderline“ PH	1	2	8	5	10	3	1	1

Die Analyse zeigt die Häufigkeit und diagnostische Verteilung von nicht erkannter PH im Umfeld einer Lungenfachklinik ohne bisherigen spezifischen PH Fokus. Trotz der umfassenden medizinischen Abdeckung im Münchener Umland ermöglicht die Etablierung eines PH Bereiches in der Lungenfachklinik Gauting eine Verbesserung der Patientenversorgung.

PS105

Pflastersteine in der Lunge

Christoph Fisser¹; Okka Hamer²; Roland Eiber³; Michael Pfeifer¹; Christoph Lerzer⁴

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg, Germany; ²Universitätsklinik Regensburg, Institut für Röntgendiagnostik, Regensburg, Germany; ³Sana Kliniken des Landkreises Cham, Abteilung für Anästhesiologie, Cham, Germany; ⁴Fachklinik für Lungenerkrankungen, Donaustauf, Pneumologie, Donaustauf, Germany

Anamnese: Ein 51-jähriger Raucher (50 packyears) berichtet über Ruhedyspnoe und trockenen Husten. Der Patient war in der Autobranche tätig, jedoch vorwiegende Bürotätigkeit. Die B-Symptomatik und die Reiseanamnese waren unauffällig. Ambulant wurde ein Röntgen-Thorax durchgeführt, das bipulmonale Konsolidierungen zeigte. Eine ambulante Behandlung mit Levofloxacin erbrachte keine Besserung.

Klinische Untersuchung: Regelrechter Untersuchungsbefund bis auf ein leicht verschärftes Atemgeräusch, eine Atemfrequenz von 20/min in Ruhe und Trommelschlegelfinger mit Uhrglasnägel.

Lungenfunktion: Es findet sich eine grenzwertige Restriktion (TLC: 5,37 l, 74,4%) und eine erniedrigte Diffusionskapazität (TLCO: 3,72, 35,5%; Krogh-Faktor: 0,98, 67,8%). Die BGA zeigt eine Hypoxämie bei Hyperventilation (pO₂ in Ruhe 58 mmHg, pCO₂ 34 mmHg; Standard pO₂ 47 mmHg). Unter Belastung werden 10 l O₂/min benötigt, um eine SpO₂ von >90% zu erreichen.

Bildgebung: In der HRCT des Thorax fällt ein leicht rechtsseitig betontes diffuses pflastersteinartiges Bild, im Sinne eines crazy paving Musters auf. Differenzialdiagnostisch werden folgende Krankheitsbilder erwogen: alveolares Lungenödem, Pneumocystis pneumoniae, pulmonale Alveolarproteinose, pulmonale Hämorrhagie, NSIP etc.

Bronchoskopie: Es lassen sich keine Keime und kein Blut nachweisen. Die Recovery der BAL präsentiert sich milchig trüb. Es fallen PAS-positive, schollige eosinophile Ablagerungen auf. In der Elektronenmikroskopie zeigt sich amorphes Material entsprechend Myelin-like Strukturen.

Laborchemie: Auffällig erhöht sind LDH, Hb, NSE, CEA und CYFRA 21-1. Es können Antikörper gegenüber Granulozyten-Makrophagen Kolonie-bildende-Faktoren (GM-CSF) nachgewiesen werden.

Diagnose: Unter Zusammenführung aller Ergebnisse mit positivem Antikörper gegen GM-CSF, milchiger BAL, crazy paving Muster im HRCT und passender Klinik wird der Patient in unserem Board für interstitielle Lungenerkrankungen vorgestellt und die Diagnose einer autoimmun pulmonalen Alveolarproteinose gestellt. Sekundäre Ursachen (Staubinhalation, hämatologische Erkrankungen, Infektionen, Drogen/Medikamente) können nicht eruiert werden.

Therapie und Verlauf: Es erfolgen rezidivierende Ganzlungenlavagen in Einseiten-Ventilation. Unter progredienter Spülung und Thoraxperkussion präsentiert sich die Lavage zunehmend klarer. Fünf Tage nach der primären rechtsseitigen Ganzlungenlavage (18 l Spülflüssigkeit) zeigt sich eine gebesserte Diffusion (TLCO SB: 4,2 mmol/min/kPa, 40%). Nach der linksseitigen Lavage benötigt der Patient lediglich noch bei Belastung 1,5 l O₂/min. Es folgen zwei weitere Ganzlungenlavagen im Abstand von etwa 1 Monat. Klinisch, lungenfunktionell und in der Bildgebung lässt sich eine deutliche Besserung nachweisen. Die Sauerstofftherapie kann komplett beendet werden. Bei weiterer klinischer Stabilität in den ambulanten Verlaufskontrollen wird auf eine erneute Lavage und auf andere Therapien wie die Gabe von GCS-Antikörper verzichtet.

Fisser, C., et al. „Crazy Paving Pattern of the Lung.“ *Pneumologie* (Stuttgart, Germany) 73.1 (2019): 49-53.

PS106 Retrospektive Analyse zum Einsatz kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika (SABA) bei Patienten mit Asthma in Deutschland

Heinrich Worth¹; Carl Peter Criée²; Claus F Vogelmeier³; Peter Kardos⁴; Eva-Maria Becker⁵; Karel Kostev⁵; Ingo Mokros⁶; Andrea Schneider⁷

¹Facharztforum Fürth, Praxis, Fürth, Germany; ²Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende, Pneumologie, Göttingen, Germany; ³Universitätsklinikum Marburg, Pneumologie, Marburg, Germany; ⁴Lungenpraxis am Maingau Krankenhaus, Praxis, Frankfurt/Main, Germany; ⁵IQVIA Commercial GmbH & Co. oHG, Marktforschung, Frankfurt/Main, Germany; ⁶AstraZeneca GmbH, Medizin, Wedel, Germany; ⁷AstraZeneca GmbH, Marketing, Wedel, Germany

Hintergrund: In dieser Studie wurde die Häufigkeit des Einsatzes von SABA bei ambulanten Asthma-Patienten in unterschiedlichen GINA Stufen untersucht.

Methodik: Die retrospektive Studie verwendet Daten der bundesweiten repräsentativen IMS[®] Disease Analyzer-Datenbank (IQVIA), die demografische und klinische Variablen aus einer Stichprobe allgemeinnärztlicher und spezialisierter Praxen umfasst. Die Studienpopulation besteht aus Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren mit dokumentierter Asthma-Diagnose im Zeitraum Juli 2017-Juni 2018, mindestens einer SABA-Verordnung der 924 Hausärzte (HA) und 22 Pneumologen (PN) und mindestens zweimal jährlicher Arztkonsultation. Der Inhalt eines verordneten SABA-Inhalators wurde auf 200 Hübe standardisiert. Ein Verbrauch von ≥ 3 Inhalatoren pro Jahr wurde als übermäßiger SABA Gebrauch definiert.

Ergebnisse: 15.640 Patienten erhielten mindestens eine SABA-Verordnung (HA: 13.030; PN: 2.610). 21% der HA- und 49% der PN-Patienten wurden in die GINA Stufen 4/5 eingeteilt. Bei HA erhielten 36% ≥ 3 und 7% ≥ 12 SABA Inhalatoren, bei PN erhielten 38% ≥ 3 und 3% ≥ 12 SABA Inhalatoren. Patienten mit Teilnahme am Disease Management Programm „Asthma bronchiale“ hatten einen höheren durchschnittlichen SABA Gebrauch als Nicht-Teilnehmer (HA: 4,0 vs. 3,5 Inhalatoren; PN: 3,4 vs. 3,1 Inhalatoren). Patienten in höheren GINA Stufen wiesen einen höheren SABA Gebrauch auf als Patienten in niedrigen GINA Stufen. Es bestand kein Unterschied im SABA Gebrauch zwischen Patienten, die mit Formoterol-haltiger Bedarfsmedikation behandelt wurden und Patienten unter einer anderen ICS/LABA Therapie. Weiterhin wurde beobachtet, dass 93% der Patienten in GINA 2 eine gegenüber der Empfehlung der Fachinformation geringere Anzahl an ICS Hüben einsetzten.

Schlussfolgerungen: In dieser retrospektiven Analyse wurde bei Asthma Patienten aller GINA Stufen in Behandlung bei Hausärzten und Pneumologen ein höherer SABA Gebrauch beobachtet, als GINA empfiehlt. Für Patienten in GINA 4 und 5 bedeutet dies, dass diese nicht kontrolliert waren, für GINA 2 hingegen deutet der geringe ICS Gebrauch darauf hin, dass die ärztliche Therapieempfehlung möglicherweise nur unzureichend befolgt wird. Weitere Studien sind notwendig, um Gründe für den erhöhten SABA Gebrauch besser zu verstehen.

PS107 63-jährige Patientin mit persistierendem Infiltrat der Lungen nach pneumogener Sepsis

Alessandro Cuneo¹; Maria Schauer²; Günter Platen³; Julien B. Bachelier²

¹Klinikum Westmünsterland Krankenhaus Maria-Hilf Stadtlohn, I. Innere Medizin und Interventionelle Kardiologie, Stadtlohn, Germany; ²Strukturelle und Funktionelle Pflanzendiversität AG, FB Biologie, Chemie, Pharmazie Institut für Biologie / DCPS, Berlin, Germany; ³Facharzt für Innere Medizin in Stadtlohn, Pneumologie, Stadtlohn, Germany

Eine 63-jährige Patientin berichtete über blutig tingiertes Sputum. Hierauf wurde eine Computertomographie des Thorax veranlasst, bei der ein Infiltrat des rechten posterioren Unterlappens der Lunge diagnostiziert wurde. Zudem wurde eine rechtshiläre Lymphadenopathie beschrieben. Zum Ausschluss eines Alveolarzellkarzinoms wurde eine Bronchoskopie veranlasst. Ein Nikotinabusus wurde 19 Monate zuvor eingestellt.

Sechzehn Monate zuvor war die Patientin 35 Tage in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt worden. Die stationäre Aufnahme zu dem Zeitpunkt erfolgte, da ein seit drei Wochen bestehender Husten mit weißlichem Auswurf aggravierte. Die Patientin wurde zu dem Zeitpunkt mit Kortison aufgrund eines Tinnitus behandelt. Im Verlauf dieser stationären Aufnahme entwickelte die Patientin eine Sepsis. Die CT mit intravenöser Kontrastmittelgabe zeigte ein pneumonisches Infiltrat links basal, sowie ein pneumonisches, großteils konsolidiertes Infiltrat im Mittellappen und rechten Oberlappen. Des Weiteren wurden eine reaktive axilläre und mediastinale Lymphadenopathie beschrieben. Der prolongierte stationäre Aufenthalt wurde kompliziert durch multiple Begleiterkrankungen. Die Patientin wurde invasiv beatmet und erhielt vor Dekanülierung eine Tracheotomie zum weaning vom Respirator. Die Therapie der pneumogenen Sepsis erfolgte mit verschiedenen kalkulierten antibiotischen und antimykotischen Therapieregimes, da ein Keimnachweis in den Blutkulturen nicht gelang.

Spiral-Computertomographie des Thorax mit Kontrastmittel

Apikal betontes panlobuläres Lungenemphysem. Entzündliche Verdichtungen des posterioren Unterlappens rechts. Schleimretention in einzelnen peripheren Bronchien. Linksseitig kein Herdbefund. Pathologische Lymphknoten rechts hilär mit bis zu 18 mm Durchmesser. Infrakarinaler Lymphknoten mit einem Kurzachsendurchmesser von 11 mm.

Bronchoskopie: Kehlkopf: Blutiges Sekret im Rachen. Trachea: Leichte chronisch entzündliche Schleimhautveränderungen, leichte tracheobronchiale Instabilität. Hauptkarina: Unauffällig. Bronchien: S.o. Zeichen der stattgehabten Blutung, Blutungsquelle Unterlappen rechts. Fremdkörper im posterobasalen Segmentbronchus rechts, der mit dem Dormiakörbchen extrahiert wird.

Bronchiallavage: Grampräparat aus der Bronchiallavage: < ¹⁰ Epithelzellen/ Gesichtsfeld, < ¹⁰ Granulozyten/Gesichtsfeld

Kultur aerob: Flora des oberen Respirationstraktes.

Mikroskopie: Fluoreszenz-Färbung auf Tuberkulose (TBC): säurefeste Stäbchen nicht nachweisbar, und Direktpräparat auf TBC säurefeste Stäbchen nicht nachweisbar

Pathologischer Befund: Gering hämorrhagische Ausstrichpräparate bronchoalveoläre Lavage mit Zeichen einer nur leichtgradigen gemischtzelligen uncharakteristischen Entzündung, vereinzelt Plattenepithelien der oberen Luftwege ohne Dysplasien sowie leichtgradig reaktiv veränderten Bronchusepithelien.

Makroskopische Beurteilung des Fremdkörpers

Gummiartige Konsistenz. Nach Kompression Einnahme seiner ursprünglichen Form. Kunststoff? Aussehen wie das Ende einer Chili Schote.

Mikroskopische Beurteilung: Zeigt die reguläre Struktur der Epidermis mit einem „crack“ in der Oberhaut, die typische „waxy“ Schicht bedeckt alle äußeren Anteile von Pflanzen und zeigt in einer Vergrößerung, und ein „rough“ Abbildung der Gewebe unterhalb mit „sclerenchymatous fibers“, dies ist die mechanische Unterstützung der Fruchtform, und ein typisches Pflanzen „vascular bundle“.

Fazit für die Praxis: Bei Patienten mit einem Rezidiv einer Pneumonie und einer ähnlichen Lokalisation des Infiltrates wie in einem Vorbefund ist differentialdiagnostisch an eine Fremdkörperaspiration – aber auch an eine poststenotische Pneumonie anderer Genese zu denken. Die Aspiration ist bei gesunden Erwachsenen selten, kann jedoch unerkannt zu schweren Komplikationen führen.

1. al-Majed SA, Ashour M, al-Mobeireek AF, al-Hajjaj MS, Alzeer AH, al-Kattan K. Overlooked inhaled foreign bodies: late sequelae and the likelihood of recovery. *Respir Med* 1997; 91, 293-296.

2. Hewlett JC, Rickman OB, Lentz RJ, Prakash UB, Maldonado F. Foreign body aspiration in adult airways: therapeutic approach. *J Thorac Dis* 2017; 9, 3398-3409.

3. Sehgal IS, Dhooria S, Ram B et al. Foreign Body Inhalation in the Adult Population: Experience of 25,998 Bronchoscopies and Systematic Review of the Literature. *Respir Care* 2015; 60, 1438-1448.

4. Dave YS. Developmental and Anatomical Studies in the Pericarp of Capsicums. *Flora* 1979; 168, 263-275.

PS108 Successful treatment of patients with refractory asthma by efficient use of powder inhaler

Sebastian Ueltzen¹; Stephan Oertel²

¹Praxis Niederschönhausen, Innere, Berlin, Germany; ²Praxis Niederschönhausen, Berlin, Germany

Background: Powder inhalers have improved the clinical course of patients with asthma bronchiale. Unfortunately, some patients are still suffering symptoms, despite repetitive training and intense use of powder inhalers. The clinical course of these patients is characterized by multiple changes of medication, symptomatic disease, impaired lung function and compromised physical activities. We hypothesize that insufficient inhalation despite repetitive training for use is causative for this frustration. The use of powder inhalers is challenging for many patients. The powder can only effectively act when finally ending up in the bronchial system.

Methods: The goal was the efficient use of powder inhalers in patients with so far frustrane treatment of asthma. We defined efficient use of powder inhalers when patients would sense no remaining powder on the tongue or throat.

Patients: Here we describe the clinical experience of a small series of three patients with advanced and treatment-resistant asthma. Two male and one female patients were 78, 45 and 44 years of age, respectively. Two have been suffering intrinsic asthma since childhood while one patient was diagnosed in his forties. All three had GINA 4-5 with impairment of daily activities. Recently, two experienced severe exacerbation with need for hospitalization. At presentation all had been treated with LABA/ICS inhalation and up to 15 shots of emergency inhalation (2 pts. SABA and 1 pt Ipratropium+fenoterol inhalative). All three noticed remaining powder on the tongue after inhalation despite repetitive training of inhalation. We defined this as inefficient use. The goal was to train them to efficient use of powder inhalers, without remaining powder on the tongue after application.

Results: All three patients learned to inhale with no remaining powder on the tongue after application. Within weeks all of them benefited from efficient use of powder inhalers. FEV₁ improved by 50 to 66%, 75 to 90% and 49 to 100%, respectively. In parallel the patients became asymptomatic, emergency medication could be significantly reduced and physical fitness improved.

Conclusion: Ineffective treatment with powder inhalers is caused by inefficient use. This can be easily overcome by application aiming no remaining powder after application on the tongue or the throat.

Rheumatologie

PS109

MDA5-Antikörper positive amyopathische Myositis

Stefanie Hirsch; Alexandra Jablonka; Diana Ernst; Torsten Witte; Linus Risser; Reinhold Ernst Schmidt; Thea Thiele

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Germany

MDA5 Antikörper positive amyopathische Myositis

Fallvorstellung: Eine 55-jährige Patientin berichtet von einer raschen Zustandsverschlechterung mit ungewolltem Gewichtsverlust (-8kg). Intermittierend bestünden Schwellungen der Hände und des Gesichts und Verfärbungen um die Augen. Berichtet werden Muskelschmerzen und starke Luftnot (kein Treppensteigen mehr möglich). In den Untersuchungen zeigte sich ein reduzierter Hb (10,3g/dl), eine Lymphopenie (16,3%) und eine Hypergammaglobulinämie (20,09g/l). Bei berichteten Myalgien war die CK normwertig (66U/l). Klinisch bestand ein heliotropes Exanthem. In einer CT Thorax zeigt sich eine basal betonte Lungenfibrose. In der Lungenfunktionsprüfung mit DLCO zeigt sich eine restriktive Ventilationsstörung mit deutlicher Diffusionsstörung (53%). Im angeforderten Myositis Panel zeigte sich eine Positivität für MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5)-Antikörper.

Somit konnte die Diagnose einer amyopathischen Dermatomyositis (DM) mit Lungenbeteiligung (ILD; Interstitial Lung Disease) gestellt werden. Eine Therapie mit Prednisolon und Cyclophosphamid (insg. 6 Gaben, Wdh. alle vier Wochen) wurde begonnen. Parallel wurde eine Erhaltungstherapie mit Tacrolimus initiiert (Zielspiegel 8-10µg/l). Bei Progress erhielt die Patientin im Rahmen der 4. und 5. Cyclophosphamidgabe jeweils 60 g intravenöse Immunglobuline. Bei akralen Nekrosen erhielt die Patientin ab der 4. Gabe Cyclophosphamid zusätzlich Iloprost. Die derzeitige Therapie besteht aus Tacrolimus und niedrig dosiert Prednisolon (5mg/d). Aktuell berichtet die Patientin von einer besseren Belastbarkeit im Alltag.

Diskussion: Viele der vorliegenden Daten beziehen sich auf Fälle aus dem asiatischen Raum. Dort beträgt die Frequenz der nachgewiesenen MDA5-AK bis zu 35% bei der DM. Bei Patienten kaukasischen Ursprungs mit einer DM liegt die Frequenz von MDA5-AK mit 7-15% deutlich niedriger als bei Asiaten. Klinisch besteht bei den betroffenen Patienten eine amyopathische Myositis. Bei berichteter – rasch progredienter – Dyspnoe sollte die Bestimmung des MDA5-AK erfolgen. In der Regel besteht eine pulmonale Beteiligung (ILD) welche sich durch einen raschen Progress auszeichnet und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Es gibt keine offizielle Behandlungsleitlinie. Die Recherche von Case Series (nahezu allesamt aus dem asiatischen Raum) legt jedoch nahe, dass eine Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden, Tacrolimus, Cyclophosphamid und ggf. intravenösen Immunglobulinen die Mortalität reduziert, bzw. die Prognose des Patienten verbessert. Die Patienten unserer Abteilung zeigen einen stabilen Verlauf unter Tacrolimus. Erste Daten zeigen ein Ansprechen auf Tofacitinib (JAK-Hemmer) bei Versagen der konventionellen Therapie. Ggf. eröffnen sich hier neue therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung der MDA5-AK Myositis.

PS110

SCREENED – Hohe Remissionsraten unterstreichen den Nutzen der Screeningsprechstunde als wirksames und ressourcenschonendes Instrument zur frühen Diagnose und Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen - Daten aus dem prospektiven Register

Oliver Hansen; Vivienne Lion; Hanns-Martin Lorenz; Karolina Benesova

Universitätsklinik Heidelberg, Innere Medizin V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Germany

Einleitung: Zwei Prozent der Erwachsenen in Deutschland sind von einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung betroffen. Der Nutzen einer frühen Intervention und Behandlung nach der Treat-to-Target-Strategie für das langfristige Outcome dieser Patienten ist unbestritten. Es fehlen jedoch bislang flächendeckende Frühversorgungsstrukturen, die einen schnellen Zugang zur fachrheumatologischen Erstabklärung und Behandlung ermöglichen würden, wodurch es regional zu erheblichen Kapazitätsengpässen und langen Wartezeiten kommt. Als Lösungsansatz dieses Defizits sind bundesweit an verschiedenen Standorten Früh- und Screeningsprechstunden mit dem Ziel der effizienteren Ressourcenausnutzung und Verbesserung der regionalen rheumatologischen Versorgungssituation etabliert worden.

Methoden: Die Sektion Rheumatologie des Universitätsklinikums Heidelberg hat durch gezielte Reorganisation bestehender Kapazitäten und Zugangswege seit 02/2016 die Screeningsprechstunde (Kurzsprechstunde, KSS) als Modellprojekt etabliert und seit 02/2018 im Rahmen der SCREENED Studie wissenschaftlich begleitet. Es wurden zwei Patientenkohorten gebildet, die zum einen die Durchführbarkeit der Screeningsprechstunde im verkürzten Zeitrahmen ohne Diagnostik (retrospektive Kohorte von 02/2016-01/2018) und zum anderen den Zusatznutzen eines aktenbasierten Vorscreenings (prospektive Kohorte von 02/2018-01/2020) in Form einer Registerstudie untersuchen. Beiden Kohorten bilden zudem erstmals die Versorgungsqualität und das Krankheitsspektrum entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Metropolregion Rhein-Neckar ab. Hier werden erste prospektive Daten vorgestellt und mit der retrospektiven Kohorte verglichen.

Ergebnisse: Daten aus beiden Kohorten belegen eine Verkürzung der Dauer bis zur ersten Abklärung, Diagnosestellung und Therapieeinleitung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der Screeningsprechstunde. Hohe Remissionsraten unter csDMARDs mit geringem Einsatz von kostenintensiven b/tsDMARDs im Follow-Up weisen zudem auf einen gesundheitsökonomischen Nutzen der Screeningsprechstunde hin. Die effizientere Kapazitätsausnutzung durch die Triage nach Zugangskriterien und Dringlichkeit in der prospektiven Kohorte lässt auf einen zusätzlichen Vorteil des aktenbasierten Vorscreenings schließen.

Schlussfolgerung: Die Verkürzung der Wartezeit bis zur ersten rheumatologischen Abklärung, Diagnosestellung und Therapieeinleitung sowie hohe Remissionsraten im weiteren Krankheitsverlauf unterstreichen den erheblichen Nutzen der Screeningsprechstunde als wirksames und ressourcenschonendes Instrument bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Erste Daten der prospektiven Kohorte weisen auf einen Zusatznutzen des aktenbasierten Vorscreenings für die priorisierte, frühe Behandlung und Einsparung kostenintensiver Medikamente im weiteren Krankheitsverlauf hin.

Das Modellprojekt wird finanziell durch Rheuma-Liga Baden-Württemberg e.V., AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und Novartis Pharma GmbH, unterstützt.

Sonstige

PS111

Leitlinienadhärenz bei ambulant erworbener Pneumonie - Versorgungsrealität und VerbesserungspotentialeLutz Philipp Breitling¹; Jürgen Lohmeyer²; Thomas Gress³¹Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Marburg, Germany;²Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Giessen, Germany; ³Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechsel und Endokrinologie, Marburg, Germany

Hintergrund: Die ambulant erworbene Pneumonie (Community-Acquired Pneumonia, CAP) ist häufig und reicht von ambulant führungsfähigen leichten Fällen bis hin zu schwersten Verläufen mit hoher Mortalität und gravierenden Langzeitfolgen [Breitling 2016]. Standardisierte Diagnostik und risikostratifizierte Antibiotikatherapie stellen die Pfeiler einer qualitätsgesicherten Pneumonieversorgung dar und sind Gegenstand einschlägiger S₃-Leitlinien [Ewig 2016, Koldith 2018]. In der vorliegenden Arbeit sollte die Leitlinienadhärenz hinsichtlich mikrobiologischer Diagnostik und antibiotischer Therapie der CAP in einem Haus der Maximalversorgung evaluiert werden, um im Rahmen des Antibiotic Stewardships Verbesserungspotentiale zu identifizieren.

Methoden: Alle in einem Zeitraum von vier Monaten in der Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechsel und Endokrinologie des UKGM Marburg stationär behandelten Patienten mit der Entlassungsdiagnose einer CAP wurden in die Auswertung eingeschlossen. Daten zur mikrobiologischen Diagnostik und Therapie (u.a. Abnahme von Blutkulturen, Bestimmung des Legionellen-Antigens im Urin, initiale Antibiotikatherapie, Therapiedauer) wurden mittels eines standardisierten Erhebungsbogens aus den Patientenakten extrahiert und hinsichtlich der Leitlinienadhärenz beurteilt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 45 Fallakten ausgewertet. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 71 Jahren. Überwiegend lag eine mittelschwere oder schwere CAP vor. Zwei oder mehr Paar Blutkulturen wurden bei lediglich 62% der Patienten gewonnen. Eine Bestimmung des Legionella-Antigens im Urin erfolgte insgesamt nur bei einem Drittel der Fälle. Die initial gewählte Antibiotikatherapie konnte bei 76% der Patienten als leitliniengerecht beurteilt werden. Unsicherheiten zeigten sich hinsichtlich der Kombinationstherapie mit einem Makrolid, mit sowohl Übertherapie leichter CAP (Kombinationstherapie mit Makrolid ohne dokumentierte Hinweise auf atypische Erreger) als auch Untertherapie schwerer CAP (unbegründeter Verzicht auf Makrolid). Eine Therapiedauer unter 8 Tagen wurde bei 10 der 45 Patienten erreicht.

Diskussion: Obwohl die dargestellten Ergebnisse einen klaren Verbesserungsbedarf belegen, spiegeln sie den Versorgungsalltag auch im internationalen Vergleich wieder [Reissig 2013]. Diverse evidenzbasierte Interventionsmöglichkeiten sind in der Literatur beschrieben [Viasus 2017]. Hinsichtlich der Makrolidtherapie ist eine differenzierte Betrachtung notwendig: es wäre wünschenswert, wenn die Leitlinien für die leichte CAP Entscheidungskriterien für eine additive Makrolidtherapie definieren würden; für die schwere CAP sollte herausgestellt werden, dass die Empfehlung zur Kombinationstherapie mit Makroliden aufgrund einer hochsignifikanten Reduktion der Mortalität in einer retrospektiven Studie [Tessmer 2009] Eingang in die S₃ Leitlinie gefunden hat. Die präsentierten Daten sollen motivieren, die Situation im eigenen Wirkungsbereich im Rahmen des Antibiotic Stewardships zu analysieren und eine kontinuierliche Verbesserung anzustreben.

Breitling LP, Saum KU, Schöttker B, Hollecsek B, Herth FJ, Brenner H. Pneumonien in der nichtinstitutionalisierten älteren Allgemeinbevölkerung - Eine prospektive Beobachtungsstudie über elf Jahre. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 607-14.

Ewig S, Höffken G, Kern WV, et al. S₃-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016. Version 25.02.2016. <https://www.awmf.org>.

Koldith M, Ewig S. Community-acquired pneumonia in adults. Dtsch Arztebl Int 2018;114:838-848.

Reissig A, Mempel C, Schumacher U, Copetti R, Gross F, Aliberti S. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines. Lung 2013;191:239-246.

Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttrop N and the CAPNETZ-study group. Impact of intravenous β -lactam/macrolide versus β -lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2009;63:1025-1033.

Viasus D, Vecino-Moreno M, De La Hoz JM, Carratalà J. Antibiotic stewardship in community-acquired pneumonia. Expert Rev Anti Infect Ther 2017;15:351-359.

PS112

Medikamentöse Therapiestrategien bei Arterieller Hypertonie-Analyse von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung in DeutschlandChristian Beger¹; Stefanie Oswald²; Hermann Haller¹; Florian P. Limbourg¹¹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Germany; ²SERVIER Deutschland GmbH, Market Research, München, Germany

Einleitung: Die unzureichende medikamentöse Behandlung ist eine wichtige Ursache für eine inadäquate Blutdruckkontrolle. Die aktuelle 2018 ESH/ESC Guideline empfiehlt bereits initial eine medikamentöse Kombinationstherapie. Die Leitlinien von 2007/2013 sehen diese Therapieform primär für Patienten mit erhöhtem Risiko oder schwerwiegenden Komorbiditäten vor. Vor diesem Hintergrund analysierten wir antihypertensive Verordnungsmuster und Komorbiditäten bei Patienten mit neu diagnostizierter Hypertonie im Zeitraum 2011-2013.

Material und Methode: Insgesamt wurden die Abrechnungsdaten von 2.077.889 gesetzlich Versicherten im Zeitraum 2011-2013 untersucht. Auf Basis des ICD-Codes wurde das Auftreten von neu diagnostizierter bzw. präexistenter Hypertonie sowie die Prävalenz spezifischer Komorbiditäten (Diabetes, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Nierenfunktionsstörung) analysiert. Ferner wurde anhand der eingelösten Arztnoteinstellungen die Verteilung der Wirkstoffklassen mittels ATC-Code analysiert.

Ergebnisse: Im untersuchten Kollektiv trat die Arterielle Hypertonie mit einer Prävalenz von 32,2% und einer Inzidenz von 2,6% auf. Bei Erstdiagnose erhielten 78,3% der Patienten blutdrucksenkende Medikamente, während bei 21,7% auf eine Therapie verzichtet wurde. 55,4% der behandelten Patienten erhielt initial eine Monotherapie und 22,9% eine Kombitherapie. In der Monotherapiegruppe wurden v.a. ACE-Hemmer (43,5%) und Betablocker (32,2%) verordnet. 33,6% der neu diagnostizierten Patienten wiesen mindestens eine schwere Komorbidität/Risikofaktor auf. Auch bei diesen Patienten erfolg-

te in der Mehrzahl der Fälle initial eine Monotherapie (53,4%). 13,7% erhielten keine Therapie. Nach einem Jahr erhielt die Mehrzahl der Patienten eine Kombitherapie (41%). Eine Monotherapie wurde noch bei 30% der Patienten verordnet. Bei 29,5% der Betroffenen bestand im Folgejahr keine medikamentöse Therapie. Im langfristigen Verlauf waren 68% der Patienten auf eine Kombinationstherapie eingestellt, circa 10% der Patienten bleibt dauerhaft unbehandelt.

Diskussion: Die Mehrheit der Patienten erhält nach Erstdiagnose zunächst eine Monotherapie, während ein Fünftel der Patienten unbehandelt bleibt. Bereits nach einem Jahr erhält die Mehrzahl der Patienten hingegen bereits eine Kombinationstherapie (41%), im langfristigen Verlauf werden circa zwei Drittel der Betroffenen auf diese Therapieform eingestellt. Die rasche Eskalation könnte für eine bereits primär nicht suffiziente Therapie sprechen. Eine signifikante Anzahl von Patienten ohne Therapie bzw. Monotherapie weist jedoch mindestens eine schwere Komorbidität auf, was teilweise auf ein unzureichendes Risikomanagement hindeutet.

PS113

Self-administered parenteral anti-infective therapy (APAT) at home by patients with acquired infections in Cologne region

Vanessa Priesner; Charlotte Leisse; Norma Jung; Max Augustin; Isabelle Suarez; Jakob Malin; Gerd Fätkenheuer; Clara Lehmann

Uniklinik Köln, Innere Medizin, Köln, Germany

Background: APAT stands for intravenous administration of antibiotics outside the hospital. Antibiotics are administered at the patient's home. Despite its broad international application, APAT is rarely practiced in Germany. Systematic data on APAT are not yet available in Germany.

Objectives: Observation of acceptance, effectiveness, complications using APAT within the Cologne Infectious Diseases Network.

Methods: First, we analysed retrospectively a cohort of 56 patients managed with APAT at the University Hospital Cologne from 2016-2019.

Second, 120 patients will be recruited within a multicentered, prospective, observational study (K-APAT) in the Cologne region. The recruitment period is now ongoing. Inclusion criteria oblige suitability for APAT and the patient's capacity for consent.

Results: Between 2016 and 2019 56 patients were treated with APAT. In the majority of cases (28/56) patients were suffering from bone and soft tissue infections. 16/17 APAT treatments were successfully completed in 2016-2017. 1 patient showed signs of an allergic reaction. No catheter related complications were observed.

APAT enabled shortening of hospital stay. Thus positive effects on patient's quality of life and satisfaction could be observed.

Conclusions: APAT is safe, reduces nosocomial infections and has positive effects on patient's quality of life. Therefore, APAT is a potential new form of care in the German health care system. However, patient selection by infectious disease specialists and an interdisciplinary network are mandatory for successful completion of APAT. Standardized structures for patient recruitment and ambulant treatment need to be established. The results of the K-APAT study are awaited.

PS114

Impfen bei Immunsuppression – was ist zu beachten?

Benjamin Schleenvoigt; Christina Forstner; Mathias Pletz

Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Germany

Patienten mit Immunsuppression sind eine heterogene Gruppe von Menschen mit seltenen primären Immundefekten oder sekundärer Immunsuppression. Formen der sekundären Immundefizienz sind häufig und umfassen neben der HIV-Infektion u.a. Autoimmunerkrankheiten, immunmodulatorische Therapien, hämato-onkologische Erkrankungen und Organ- bzw. Stammzelltransplantation. Die betroffenen Patienten haben ein hohes Risiko für Infektionserkrankungen und schweren Erkrankungsverlauf (1-4). Trotz ihrer hohen Vulnerabilität für Infektionen ist diese Patientengruppe nur unzureichend gegen impfpräventable Erkrankungen geschützt (5-8). Anwendungshinweise zum Impfen bei Immunsuppression werden aktuell von der STIKO in 4 Schwerpunkt-papieren aktualisiert (9).

Zur praktischen Umsetzung der umfangreichen STIKO-Impfempfehlungen für immunsupprimierte Patienten soll der vorliegende Kongressbeitrag dem klinisch tätigen Kollegen in der ambulanten Patientenversorgung eine übersichtliche Hilfestellung und Anleitung bieten. Die Einschätzung der individuellen Immundefizienz kann anhand der zur Verfügung stehenden Literatur mit einer Einteilung in drei Schweregrade vorgenommen werden (10-12). Diese Orientierung erlaubt die grundsätzliche Entscheidung über Einsatzmöglichkeiten von Lebendimpfstoffen. Außerdem ist damit eine Einschätzung über den voraussichtlichen Impferfolg von Totimpfstoffen möglich, sodass bei mittelgradiger und schwerer Immunsuppression gezielte Titerkontrollen geplant werden können (12). Für die zeitliche Abstimmung der erforderlichen Impfungen kann ein Procedere über 3 Monate empfohlen werden, das optimalerweise 4 Wochen vor Beginn einer neuen Immunsuppression abgeschlossen sein sollte (11). Falls zur Versorgung der Grunderkrankung nicht mit dem Beginn einer iatrogenen Immunsuppression gewartet werden kann, oder eine Pausierung nicht möglich ist, können die erforderlichen Totimpfstoffe auch während der bereits begonnenen Immunsuppression gegeben werden (11, 12). Serologische Titerbestimmungen für Mumps, Masern, Röteln und Varizellen können im Falle von positiven Befunden die Indikation von Lebendimpfstoffen entkräften, auf deren Einsatz bei schwerer Immunsuppression verzichtet werden muss (11). In einem solchen Fall kann der immunsupprimierte Patient noch durch den Einsatz von gezielten Umgebungsimpfungen geschützt werden (9, 12).

1. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44-100
2. Bühler S, Eperon G, Ribi C et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14159
3. Robert-Koch-Institut. Hinweise zu Impfungen bei Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; 39
4. Theilacker C, Ludewig K, Serr A et al. Overwhelming Postsplenectomy Infection: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 871-878
5. Valour F, Cotte L, Voirin N et al. Vaccination coverage against hepatitis A and B viruses, Streptococcus pneumoniae, seasonal flu, and A(H1N1)2009 pandemic influenza in HIV-infected patients. *Vaccine* 2014; 32: 4558-4564

6. Grabmeier-Pfistershammer K, Herkner H, Touzeau-Roemer V et al. Low tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccination coverage among HIV infected individuals in Austria. *Vaccine* 2015; 33: 3929–3932

7. Loubet P, Kerneis S, Groh M et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine* 2015; 33: 3703–3708

8. Durham MD, Buchacz K, Armon C et al. Rates and correlates of influenza vaccination among HIV-infected adults in the HIV Outpatient Study (HOPS), USA, 1999–2008. *Prev Med* 2011;53: 89–94

9. Niehues T, Bogdan C, Hecht J et al. Impfen bei Immundefizienz. Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2017; 60: 674–684

10. Wagner N, Assmus F, Arendt G et al. Impfen bei Immundefizienz Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsbl* 2019 · 62:494–515

11. Jablonka A, Rößler S, Pletz MW et al. Vaccination of the immunocompromised patient *MMW Fortschr Med*. 2019 Jul;161(13):56–60.

12. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H et al. Impfungen bei Immundefekten/Immunsuppression Expertenstatement und Empfehlungen. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 Suppl 4: 337–376. (Open-Access-Publikation, Link zur Creative Commons Lizenz: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>)

PS115

Subtile Anamneseerhebung nicht vergessen ! Zum weiterhin hohen Stellenwert in der Medizin trotz zunehmender „Gerätemedizin“ und Gefahr von Überdiagnostik – Fallbericht einer Patientin mit gravierenden rezidivierenden Bauchbeschwerden

Richard Eyermann

Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Germany

Problemstellung: In Zeiten mit Diagnosestellung durch immer aufwändigere Bildgebung und umfangreiches Labor wird v.a. durch jüngere Ärzte die Anamnese mit klinischem Status praesens mit daraus resultierender Verdachtsdiagnose und Differenzialdiagnosen zunehmend unterschätzt.

Methodik: Fallbericht

Ergebnisse: 12 6/12 Jahre altes Mädchen zur Rehabilitation bei v.a. psychosomatischen Beschwerden. Seit 3 Jahren rezidivierende Bauchschmerzen, plötzlich einsetzend und teilweise sehr stark. Umfangreiche kindergastroenterologische Diagnostik erfolglos:

Atemtest auf H.p. v. 11/2015: Test: Infai Delta-Wert 30min nach 75mg ¹³C-Harnstoffgabe : 0,1

Test: Diabact Delta-Wert 10min nach 50mg ¹³C-Harnstoffgabe: 0,1 (< 2,5 bzw. <2,2 kein Hinweis auf H.p.-Besatz)

Gastroskopie + PEs v. 7/2016: Endoskopie des oberen GI-Traktes makroskopisch unauffällig. Hinweise auf H.p.-Infektion weder mikrobiologisch noch im Schnelltest.

Großes Labor v. 1/2017 und 1/2018: insges. unauffällig.

Allergietestung: Rast v. 1/2017: Nahrungsmittelscreen FX5: negativ Rast v. 1/2017: Phadiatop Screen SX1; negativ Ges.-IgE(S): 48,10 U/ml (NW <120)

H₂-Exhalationstests: Lactose v. 11/2016: H₂ ppm 0-120min: 17,14,10,9,9; kein max. Anstieg, keine Beschwerden, Normalbefund

Fructose v. 1/2017: H₂ ppm 0-90min: 2,3,12,14; max. Anstieg 12ppm, keine Beschwerden, Normalbefund

Bei Annahme psychosomatischer Beschwerden, Verlegenheitsdiagnose rez. Gastritis und probatorische PPI (Omeprazol)-Therapie.

Bei Aufnahme in der Reha-Klinik und subtiler Anamneseerhebung berichtete die Mutter über die Assoziation mit ausgedehnter Urticaria jeweils bei Bauchschmerzen. Viele Handy-Fotos der Mutter lagen vor, wurden aber ärztlicherseits nicht beachtet.

Diskussion und Konklusion: Unabhängig von der Verlaufsform der Nesselsucht zeigen alle Formen die gleichen Symptome, nämlich das plötzliche Auftreten von Juckreiz, Rötungen und Quaddeln oder Schwellungen der Haut (Angioödem).

Zusätzliche Beschwerden, die bei der Urtikaria auftreten können, sind Schluckbeschwerden, Atemnot, Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall. Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die Mastzellen nicht nur in der Haut, sondern auch an den Schleimhäuten der Atemwege und des Magen-Darm-Traktes vorkommen.

Eine Urticaria ist in den wenigsten Fällen (<5%) allergisch bedingt, wird aber oft als Ursache vermutet! Häufigste Ursachen sind Infektionen, physikalisch (Wärme, Kälte, mechanisch), Begleitsymptom bei immunologischen Erkrankungen, in ca. 50% unklar.

Bei Urticaria können Bauchschmerzen auftreten. Eine subtile Anamneseerhebung kann Überdiagnostik verhindern und psychosomatische Erklärungsversuche ausräumen.

PS116

Wie verändern sich Lebensqualität und bestimmte Blutparameter durch ein Training unter normobarer Hypoxie?

Grit Zwernemann; Hendrik Schmidt

Klinikum Magdeburg gGmbH, Klinik für Kardiologie und Diabetologie, Magdeburg, Germany

Effekte des Höhentrainings mit Spitzensportlern sind bereits häufig untersucht worden, wobei es mittlerweile eine weitgehende Übereinstimmung hinsichtlich genereller positiver Auswirkungen auf die Ausdauerleistung gibt (Adams 1975, Friedmann-Bette 2008, Bonetti et al. 2009, Darell et al. 2009, Schobersberger W & Schobersberger B 2017). Es sind jedoch starke individuelle Reaktionen der Leistungsanpassung auf Sportangebote zu beobachten (Roberts 2000).

Zielsetzung: In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob durch ein 4-wöchiges

Ausdauertraining unter normobaren Hypoxiebedingungen Veränderungen der Blutparametern und der Lebensqualität beobachtet werden können. Der Fokus der Ergebnisse liegt in der Aussage auf die präventive Anwendbarkeit von Hypoxietraining im Gesundheitssport.

Methodik: Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, monozentrische Studie in der 24 gesunde Probanden auf Veränderungen von Blutparametern und der Lebensqualität während eines vierwöchigen Ausdauertraining mit wiederholten Messungen untersucht wurden. Die Probanden absolvierten das Training unter normobaren hypoxischen (n=12) oder normobaren normoxischen Bedingungen (n=12). Die Blutwerte wurden mittels Analyse in einem Labor untersucht. Die Lebensqualität wurde durch den Fragebogen SF 36 Health Survey Version 1.0 erhoben.

Resultate: Wir fanden zunächst einen Abfall der hämatologischen Parameter, nach dem 4wöchigen Ausdauertraining in der Normoxiegruppe. Hb prä/post [9,44±0,54 vrs. 9,04±0,46 mmol/l, p=0,001] und Erythrozyten prä/post [5,11±0,21 vrs. 4,92±0,20 Tpt/l, p=0,002]

Tendenziell zeigten sich nach dem 4wöchigen Training unter Hypoxie keine signifikanten Änderungen. 2 Wochen nach der Trainingspause erfolgte erneut eine Messung. In der Normoxiegruppe wurde ein leichter Anstieg der hämatologischen Parameter verzeichnet.

Hb post/post1 [9,04±0,46 vrs. 9,21±0,57 mmol/l, p=0,117] und Erythrozyten post/post1 [4,92±0,20 vrs. 5,02±0,30 Tpt/l, p=0,162] In der Hypoxiegruppe zeigten sich keine signifikanten Änderungen. In den Aussagen zur Lebensqualität innerhalb der Gruppenvergleiche aller 3 Messzeitpunkte erreichen die Probanden in der Normoxiegruppe in mindestens 6 von 8 Subskalen höhere Werte als die Probanden in der Hypoxiegruppe. Dies bedeutet, dass die Hypoxiegruppe ihren Gesundheitszustand überwiegend schlechter beurteilt.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse zeigen, dass vor allem der Trainingseffekt entscheidend für die Veränderungen der Blutparameter und der Lebensqualität sein kann und ein zusätzlicher Hypoxiereiz eher zu einer unveränderten Lage der Blutwerte und ungünstigen Einschätzung der Lebensqualität führt.

PS117 Kommunikative Kompetenz und Performanz von Ärzten/innen fördern (KPAP-Studienprotokoll) - Langzeiteffekte von Kommunikationstrainings unter Berücksichtigung der Patientensicht (Förderung durch DKH)

Frank Vitinius¹; Stephanie Stock²; Alexander Wunsch³; Martin Hellmich⁴; Helena Langewitz⁵; Hannah Fischer⁶; Michaela Henning⁶; Wolfgang Söllner⁷; Barbara Stein⁷

¹Universitätsklinik Köln, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Köln, Germany; ²Uniklinik Köln, Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie (IGKE), Köln, Köln, Germany; ³Universitätsklinik Freiburg, Tumorzentrum Freiburg - CCCF, Psychosoziale Krebsberatungsstelle Freiburg in Kooperation mit der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Freiburg, Freiburg, Germany; ⁴Uniklinik Köln, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB), Köln, Köln, Germany; ⁵Unispital Basel, Kommunikation in der Medizin, Basel, Basel, Switzerland; ⁶Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Köln, Köln, Germany; ⁷Klinikum Nürnberg, PARACELUS Medizinische Privatuniversität, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Nürnberg, Deutschland, Nürnberg, Germany

Hintergrund: Über Langzeiteffekte von Kommunikationstrainings für onkologisch tätige Ärztinnen und Ärzte ist sehr wenig bekannt. Im Rahmen dieses von der Deutschen Krebshilfe geförderten Projekts soll untersucht werden, ob 3 Jahre nach Durchführung eines, auf dem KoMPASS-Projekt basierenden, regelhaft im Universitätsklinikum Köln implementierten Trainingsprogramm für onkologisch tätige Ärzte (Programm „Kommunikative Kompetenz“) Effekte hinsichtlich der Selbst- und Fremdeinschätzung nachhaltig sind.

Methoden: Zusätzlich zur Selbsteinschätzung der Ärzte wird die Fremdeinschätzung der erstellten Videoaufzeichnungen einer standardisierten herausfordernden Gesprächssituation durch Experten mittels des Roter Interaction Analysis System (RIAS), der ComOn Rating Scale (einer Skala zur Einschätzung der Kommunikation im onkologischen Setting) und der Aufklärungsgesprächsbewertungsskala (AGBS) hinzugezogen. Die standardisierte Gesprächssituation mit einem Simulationspatienten bezieht sich auf das Mitteilen schlechter Nachrichten („breaking bad news“). Primäres Outcome ist das kommunikative Verhalten, das über die AGBS erfasst wird.

Die Patientensicht wird mit einbezogen, indem 30 Patienten die Videoaufzeichnungen mithilfe des AGBS, der ComOn Rating Scale und der wahrgenommenen Empathie (CARE) einschätzen. Zusätzlich machen sie Angaben zur eigenen Gesundheitskompetenz (CAHPS Item Set für Kommunikation mit Ärzten) und Freitextangaben, die inhaltsanalytisch ausgewertet werden sollen.

Ergebnisse: Es wird i.R. des Vortrags das Studienprotokoll vorgestellt.

Diskussion: Über diesen Ansatz können Langzeiteffekte hinsichtlich kommunikativer Kompetenz und Performanz bestimmt werden, so dass u.a. Empfehlungen hinsichtlich der Trainings für onkologisch tätige Ärzte gegeben werden können. Darüber hinaus kann über das multimodale Assessment, das zusätzlich auch die Patientenperspektive einbezieht, eine umfassendere Beurteilung von ärztlichen Kommunikationstrainings erfolgen, zumal die Sichtweisen von Experten und Patienten auseinanderweichen können.

PS118 Cutis marmorata teleangiectatica congenita (CMTC) – Fallbericht eines betroffenen Kindes mit angeborenen vaskulären Malformationen aus dem Formenkreis dermatomaler oder segmentaler Teleangiektasien, Epilepsie und Hemihypertrophie der Extremitäten

Richard Eyermann

Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Germany

Synonyme: angeborene generalisierte Phlebektasie; Cutis teleangiectatica congenita; Livedo reticularis congenitalis; Lohuizen-Syndrom Van; Phlebectasia congenita; Phlebectasia congenita generalisata; Phlebektasie angeborene generalisierte; van Lohuizen-Syndrom; Van-Lohuizen-Syndrom

Erstbeschreiber: Van Lohuizen, 1922

Definition: Konnatale, durch Teleangiektasien und Phlebektasien hervorgerufene, generalisierte oder lokalisierte, nicht selten systematisierte (entweder entlang der Dermatogrenzen ausgebildet oder den Blaschko-Linien folgend), netzförmige Zeichnung der Haut. Die Dystrophie (Unterscheidung zur passageren Livedo reticularis des Neugeborenen) kann isoliert an der Haut auftreten oder mit mesodermalen oder neuroektodermalen Anomalien einhergehen. Nicht selten können Atrophien in der befallenen Haut nachgewiesen werden. Auch lokalisierte Atrophien des subkutanen Fettgewebes, der angrenzenden Muskulatur sowie des knöchernen Skeletts sind beschrieben (s.a. Adams-Oliver-Syndrom).

Manifestation: Ab Geburt, keine Geschlechtsbevorzugung.

Lokalisation: Sowohl lokalisierte, unilaterale Formen (meist segmental oder den Blaschko-Linien folgend), v.a. an den Extremitäten; auch isoliert am Stamm. Selten ist generalisiertes Auftreten möglich.

Klinisches Bild: Integument: Unsymmetrisch, auch segmental verteilte oder systematisierte marmorierte Haut mit Teleangiectasien und Phlebektasien; häufig auffallend dünne, durchscheinende (atrophische) Haut mit deutlicher Venenzeichnung.

Seltener sind eingestreute Spinnennävi oder prominente Venen.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen kann eine deutliche Fettgewebs- und Muskelatrophie vorhanden sein.

Nicht ganz selten ist die *Cutis marmorata telangiectatica congenita* mit einem melanozytären Naevus oder einem Naevus anämicus kombiniert (s.a. pigmentär vaskuläre Phakomatose)

Extrakutane Manifestationen: Genitoanale Anomalien, Skelettveränderungen, Lipome, Hyperkalzämie, Glaukom, Missbildungen wie Hemiatrophie, Hemihypertrophie betroffener Extremitäten, neuromuskuläre Störungen. Vereinzelt Ausprägung eines progerieartigen Aspektes.

Histologie: Vermehrte, zum Teil lakunär erweiterte Kapillaren, Venulen in der Dermis und Subkutis.

Diagnose: Bei Säuglingen ist die Unterscheidung zur reaktiven *Livedo reticularis* wichtig.

Differentialdiagnose: *Livedo reticularis* des Neugeborenen (reaktiv, rückbildungsfähig in den ersten Lebensmonaten)

Genuine diffuse Phlebektasie

Acrodermatitis chronica atrophicans (nicht angeboren, DD bei Erwachsenen, die sich erstmals mit den Erscheinungen vorstellen; fehlende Serologie, Histologie ist für die chronische Borreliose diagnostisch)

Livedo racemosa (nicht angeboren, Histologie ist diagnostisch, weitere Zeichen der Systemvaskulitis); s.u. *Livedosyndrome*.

Therapie: Symptomatisch.

Verlauf/Prognose: Komplette Rückbildung in 50% der Fälle in den ersten Lebensjahren. Ein Teil der Fälle persistiert oder entwickelt sich progredient (Atrophie von Haut, Fettgewebe, Muskulatur und/oder Skelettsystem). Inwieweit diese klinisch differenten Verläufe sich genetisch unterscheiden ist bisher nicht geklärt.

Hinweis(e): Nach Kienast und Höger werden folgende Major- und Minor-Kriterien aufgeführt:

Major-Kriterien: Kongenitales retikuläres Erythem, keine Venektasien, keine Reaktion auf Erwärmung.

Minor-Kriterien: Abheilung über 2 Jahre, Teleangiectasien, Naevus flammeus andernorts, Ulzeration, Atrophie der Haut.

Bormann G et al. (2001) *Cutis marmorata telangiectatica congenita*: laser doppler fluxmetry evidence for a functional nervous defect. *Pediatr Dermatol* 18: 110-113

Burger M, Zillikens D, Burg G (1990) *Cutis marmorata telangiectatica congenita*. *Akt Dermatol* 16: 248-249

Fujita M et al. (2003) *Cutis marmorata telangiectatica congenita* with hemangiomas histopathologic features. *J Am Acad Dermatol* 48: 950-954

Happle R (2015) Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29: 2295-2305.

Kienast A et al. (2009) *Cutis marmorata telangiectatica congenita* a prospective study of 27 cases an review of literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol* 34: 319-323

Krause MH et al. (2000) Coincidence of multiple, disseminated, tardive-eruptive blue nevi with *cutis marmorata telangiectatica congenita*. *Dermatology* 200: 134-138

Megarbane A et al. (2003) Child with overgrowth, pigmentary streaks, polydactyly, and intestinal lymphangiectasia: macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome or new disorder? *Am J Med Genet* 116A: 184-187

Rupprecht R et al. (1997) *Cutis marmorata telangiectatica congenita*. Important aspects for dermatologic Practice. *Hautarzt* 48: 21-25

Torreló A et al. (2003) *Cutis marmorata telangiectatica congenita* and extensive mongolian spots: type 5 phacomatosis pigmentovascularis. *Br J Dermatol* 148: 342-345

Van Lohuizen CHJ (1922) Über eine seltene angeborene Hautanomalie (*Cutis marmorata telangiectatica congenita*). *Acta Dermatovenerol* 3: 202-211

Verweisende Artikel (13)

Adams-Oliver-Syndrom; Augenerkrankungen, Hautveränderungen; *Cutis telangiectatica congenita*; *Livedo reticularis congenitalis*; *Livedovaskulopathie*; *Livedovaskulopathie*; Lohuizen-Syndrom, Van; *Phlebectasia congenita*; *Phlebectasia congenita generalisata*; *Phlebektasie*, angeborene, generalisierte;

Weiterführende Artikel (10)

Acrodermatitis chronica atrophicans; Adams-Oliver-Syndrom; *Livedo reticularis*; *Livedosyndrome* (Übersicht); *Naevus anaemicus*; *Naevus araneus*; *Phlebektasie*; *Pigmentär-vaskuläre Phakomatose*; *Progerie* (Übersicht); *Teleangiectasie*;

PS119 Krampfanfall und Hyponatriämie nach übermäßiger Aufnahme von Cola- Diät

Patricia-Iuliana Mester; Vlad Pavel; Claudia Kunst; Karsten Gülow; Stephan Schmid; Martina Müller-Schilling

Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Germany

Hintergrund: Hyponatriämie durch Wasserintoxikation ist allgemein bekannt, so sind auch die Krampfanfälle infolge einer schweren Hyponatriämie. Nach unserem Wissen, wurde bis dato in der Literatur nur einen Fall eines Krampfanfalls infolge einer Hyponatriämie nach Diät-Cola beschrieben. Abgesehen von der Hyponatriämie aufgrund einer Wasserintoxikation können die Krampfanfälle durch hohe Konzentrationen von Koffein und Aspartam einer Diät-Cola verursacht oder verstärkt werden.

Klinischer Fall: Wir berichten hier über den Fall eines gesunden 60-jährigen Mannes mit einer ersten Episode von epileptischen Anfällen nach einer chronischen und übermäßigen Einnahme von Cola. Der Patient wurde bewusstlos durch den Notarzt aufgefunden und

bei einem niedrigen Glasgow Coma Scale endotracheal intubiert, dann notfallmäßig auf die Intensivstation der Universitätsklinikum Regensburg eingeliefert. Andere Vorerkrankungen waren nicht bekannt. Laut Angehörigen hat der Patient zu sich täglich circa 2-3 l Cola genommen. Alkoholkonsum wurde verneint und die Ethylglucuronid-Untersuchung im Urin zeigte sich negativ. Im Rahmen der Ursachensuche erfolgte eine Schädel-Computertomographie, welche keine pathologischen Befunde zeigte. Nebenbefundlich zeigte sich thorakal eine Pneumonie, die antibiotisch behandelt wurde. Die Hyponatriämie wurde langsam nach Leitlinien ausgeglichen. Andere Ursachen des Krampfanfalls konnten bis dato nicht nachgewiesen werden. Neurologisch konnten keine Pathologien diagnostiziert werden. Anschließend konnte unser Patient in einer Rehabilitationsklinik verlegt werden.

Schlussfolgerung: Koffein ist das am häufigsten verwendete Stimulans für das Zentralnervensystem. Die Beziehung zwischen Koffein, Krampfanfällen und Epilepsie ist komplex und noch nicht vollständig geklärt. Fallberichte suggerieren, dass Koffein bei anfälligen Personen Anfälle auslösen kann. Obwohl Aspartam weit verbreitet ist und allgemein als sicher eingestuft wird, gibt es Hinweise darauf, dass es einen Einfluss auf den Monoaminstoffwechsel hat, der theoretisch die Anfallsschwelle senken könnte. Kliniker sollen die möglichen Auswirkungen von Aspartam und Koffein berücksichtigen, wenn sich Patienten mit unklaren erstmaligen Krampfanfall vorstellen.

- A**
Aden, K. (Kiel), PS014
Albert, M. (Hamburg), PS043
Albrecht, P. (Freiburg), YIA06
Althaus, A. (Oldenburg), YIA04
Altmeier, M. (Dortmund), YIA02
Armburster, F. (Bensheim), PS026
Arrivas, M. (Aachen), PS072, PS073
Arslanow, A. (Mainz), PS015
Arslanow, A. (Homburg), YIA03
Asbe-Vollkopf, A. (Frankfurt am Main), PS094
Aschenbrenner, E. (Regensburg), PS026
Auer, N. (Halle (Saale)), PS025
Augustin, M. (Köln), PS113
Austein, T. (Brake), PS065
Auzanneau, M. (Ulm), PS003
Avaniadi, D. (Frankfurt am Main), PS090
- B**
Bachelier, J. (Berlin), PS107
Baer, P. (Frankfurt am Main), PS090
Baier, C. (Hannover), YIA10
Baker, G. (Neuchatel), PS082
Bals, R. (Homburg), YIA03
Barth, U. (Magdeburg), PS002, PS008
Bastidas, A. (Wavre), PS054
Batista, J. (Aachen), PS057
Bauer, C. (Marburg), PS020
Bauer, L. (Homburg), PS086
Baumann, U. (Hannover), PS101
Bechstein, W. (Frankfurt am Main), PS046
Beck, B. (Köln), PS088
Becker, E. (Frankfurt/Main), PS106
Becker, I. (Köln), PS056
Beger, C. (Hannover), PS112
Behr, J. (Gauting), PS104
Beiras-Fernandez, A. (Mainz), PS079
Belka, C. (München), PS102
Benck, U. (Mannheim), PS092
Benesova, K. (Heidelberg), YIA09, PS110
Benzing, T. (Köln), PS051, PS056, PS058, PS059
Berengier, E. (Wavre), PS054
Berger, A. (Frankfurt am Main), PS090
Bernardes, J. (Kiel), PS014
Berndt-Zipfel, C. (Bad Kreuznach), PS007, PS009
Beukelaers, P. (Wavre), PS048
Bewarder, Y. (Homburg), PS075
Beyer, J. (Meppen), PS069
Biener, M. (Heidelberg), PS072; PS073
Bier, J. (Gießen), PS034
Binder, H. (Freiburg), PS015
Bintaro, P. (Hannover), YIA10
Blaumer, J. (Homburg), PS076; PS077
Bobbert, T. (Berlin), PS049
Bode, C. (Freiburg), YIA06
Bogatyрева, L. (Freiburg), PS015
- Böhm, B. (Frankfurt am Main)**, PS094
Böhm, M. (Homburg), PS075, PS076, PS077, PS086, YIA07
Bollheimer, C. (Aachen), PS052, PS057
Bondong, A. (Heidelberg), PS063
Book, T. (Hannover), PS030
Borgstedt, R. (Bielefeld), PS070
Bornitz, F. (Heidelberg), PS099
Brand, K. (Hannover), PS030
Breitling, L. (Marburg), PS020, PS111
Bremer, B. (Hannover), PS030
Brinkkötter, P. (Köln), PS051, PS056, PS059
Broncy, L. (Regensburg), PS040
Brosien, M. (Gießen), PS100
Buchmann, N. (Berlin), PS049, PS053
Budde, K. (Berlin), PS092
Buhl, C. (Hamburg), PS043
Burbaum, B. (Aachen), YIA03
Burmeister, A. (Hattersheim), PS103
Burst, V. (Köln), PS056
Büttner, S. (Frankfurt am Main), PS094
- C**
Campana, L. (Wavre), PS048
Carvão, J. (Madeira), YIA03
Catteau, G. (Wavre), PS054
Churin, Y. (Gießen), PS034
Cinatl Jr., J. (Frankfurt am Main), PS090
Clasen, K. (Magdeburg), PS033
Conrad, C. (Kiel), PS014
Cornberg, M. (Hannover), PS011, PS030, PS032
Críe, C. (Göttingen), PS106
Croner, R. (Magdeburg), PS024, PS028, PS029, PS039
Cuneo, A. (Stadtlohn), PS107
- D**
Dai, B. (South San Francisco), PS019
Dallmeier, D. (Ulm), YIA02
Dauer, M. (Amberg), PS037
David, S. (Hannover), PS066; PS067
de La Bourdonnaye, G. (Neuchatel), PS082
Decassian, T. (Amberg), PS037
Demuth, I. (Berlin), PS049
Denecke, B. (Aachen), PS073
Denk, A. (Regensburg), PS068
Denk, H. (Graz), YIA03
Diekmann, L. (Heidelberg), YIA09
Dierks, S. (Göttingen), PS064
Dietrich, A. (München), PS100
Dietrich, S. (Heidelberg), PS063
Dihazi, H. (Göttingen), PS091, PS095
Dimanski, D. (Freiburg), YIA06
Dörfel, Y. (Berlin), PS013, PS045
- Doricic, J. (Hannover)**, PS087
Dostmann, L. (Erlangen), PS061
Dreger, P. (Heidelberg), PS063
Drick, N. (Hannover), YIA10
Duca, I. (Cluj-Napoca), PS055
Dufner, B. (Freiburg), YIA06
Dumitrascu, D. (Cluj-Napoca), PS055
- E**
Eckert, A. (Ulm), YIA02
Eder, L. (Göttingen), PS064
Effenberger, J. (Berlin), PS085
Eiber, R. (Cham), PS105
Eisenmann, M. (Magdeburg), PS002
Eisert, A. (Aachen), PS052
Eitner, F. (Wuppertal), PS092
Elamin, A. (Neuchatel), PS082
Elstrott, J. (South San Francisco), PS019
Emrich, I. (Homburg), YIA07, PS086
Enemuo, A. (Rockville), PS054
Entz, S. (Bielefeld), PS070
Enweonye, I. (Amsterdam), PS048
Erb, A. (Gießen), PS100
Ernst, D. (Hannover), PS109
Etzrodt, V. (Hannover), PS066
Ewen, S. (Homburg), PS075
Ewert, R. (Greifswald), PS099
Eyermann, R. (München), PS115, PS118
Eze, C. (München), PS102
- F**
Farin-Glattacker, E. (Freiburg), PS015
Fätkenheuer, G. (Köln), PS113
Fegbeutel, C. (Hannover), PS087
Ferring, A. (Köln), PS051, PS059
Fichtner, U. (Freiburg), PS015
Finck, A. (Brake), PS065
Finzel, S. (Freiburg), PS061
Fischer, H. (Köln), PS117
Fisser, C. (Regensburg), PS105
Fitzner, C. (Aachen), PS092
Fliser, D. (Homburg), PS086
Floege, J. (Aachen), PS092
Foldenauer, A. (Frankfurt am Main), PS072
Foltin Ph D, V. (Bratislava), PS004
Forstner, C. (Jena), PS114
Franz, W. (München), PS085
Freitag, M. (Aachen), PS052
Frey, N. (Kiel), PS080, PS081
Fritsche, A. (Tübingen), PS003
Fromme, M. (Aachen), YIA03
- G**
Gaede, E. (Magdeburg), PS062
Gall, H. (Gießen), PS098
Galle, P. (Mainz), PS015
Ganster, C. (Göttingen), PS064
Gastinger, I. (Magdeburg), PS028, PS029, PS062
Geiger, H. (Frankfurt am Main), PS046, PS090, PS094
Gerbel, S. (Hannover), PS032
Gesierich, W. (München), PS104
Geyer, M. (Mainz), PS079
Ghofrani, H. (Gießen), PS098
Giannitsis, E. (Heidelberg), PS072; PS073
Gillessen, A. (Münster), YIA02
Glaab, D. (Bad Kreuznach), PS009
Glisic, L. (Regensburg), PS026
Gödecke, V. (Hannover), YIA10
Gogineni, A. (South San Francisco), PS019
Göres, R. (München), PS104
Gori, T. (Mainz), PS079
Gößmann, H. (Regensburg), PS022
Göttert, S. (München), YIA05
Goujon, C. (Neuchatel), PS082
Grabowski, M. (Magdeburg), PS039
Graf, E. (Freiburg), PS015
Greite, R. (Hannover), PS087, PS089, PS093
Gress, T. (Marburg), PS020
Gress, T. (Marburg), PS111
Griesmann, H. (Halle (Saale)), PS025, PS038
Grohé, C. (Berlin), PS103
Gross, O. (Göttingen), PS092
Grote-Koska, D. (Hannover), PS030
Gschwendtner, H. (Regensburg), PS016
Gueler, F. (Hannover), PS087, PS089, PS093
Gülöw, K. (Regensburg), PS016, PS021, PS022, PS026, PS035, PS036, PS060, PS068, PS119
Gwinner, W. (Hannover), PS087
- H**
Haas, C. (Marburg), PS096
Haase, D. (Göttingen), PS064
Haderer, M. (Regensburg), PS016
Hagendorff, A. (Leipzig), PS075
Halim, C. (Aachen), PS073
Haller, H. (Hannover), PS066; PS067, PS087, PS089, PS093, PS112
Halloul, Z. (Magdeburg), PS001, PS008, YIA01
Hamer, O. (Regensburg), PS105
Hamesch, K. (Aachen), YIA03
Hannig, J. (Bonn), PS006
Hansen, O. (Heidelberg), PS110
Happ, N. (Regensburg), PS068
Hartmann, B. (Bensheim), YIA02
Hauser, I. (Frankfurt am Main), PS046, PS090, PS094

Haverich, A. (Hannover), PS087
 Haziza, C. (Neuchatel), PS082
 Heeß, A. (Köln), PS056, PS058
 Hegenbart, U. (Heidelberg), PS063
 Heil, F. (Berlin), PS015
 Heine, G. (Frankfurt), PS086, YIA07
 Heineman, T. (King of Prussia), PS048
 Heinig-Menhard, K. (Gauting), PS104
 Heiss-Neumann, M. (Gauting), PS104
 Hellmich, M. (Köln), PS117
 Hempel, F. (Gießen), PS034
 Henning, M. (Köln), PS117
 Hepp, P. (Leipzig), PS075
 Heremans, A. (Neuchatel), PS082
 Herold, J. (Darmstadt), PS001
 Herrlinger, K. (Hamburg), PS043
 Herth, F. (Heidelberg), PS099
 Herve, C. (Wavre), PS054
 Heyer, C. (Viersen), YIA02
 Hildebrandt, T. (Erlangen), PS061
 Hilgers, R. (Aachen), PS092
 Hillert, A. (Hannover), PS011
 Hinrichs, J. (Hannover), PS032
 Hirsch, S. (Hannover), PS109, YIA10
 Hobohm, L. (Mainz), PS074, PS078, PS097
 Hoeng, J. (Neuchatel), PS082
 Hohl, M. (Homburg), PS076, PS077
 Holl, R. (Ulm), YIA02, PS003
 Holland, F. (Bielefeld), PS070
 Holzer, M. (Graz), YIA07
 Höner zu Siederdisen, C. (Hannover), PS011
 Höper, H. (Kiel), PS014
 Hoppe, N. (Freiburg), YIA06
 Horn, M. (Wiesbaden), PS004
 Hotfiel, K. (Bünde), PS018, PS061
 Huber, N. (Frankfurt am Main), PS046, PS090, PS094

I
 Ibing, K. (Magdeburg), PS071
 Ichikawa, R. (South San Francisco), PS019
 Icks, A. (Düsseldorf), PS003
 Idowu, T. (Hannover), PS066, PS067
 Immenschuh, S. (Hannover), PS087, PS093
 Irungbam, K. (Gießen), PS034
 Ivanov, N. (Neuchatel), PS082

J
 Jablonka, A. (Hannover), PS109
 Jäger, J. (Homburg), PS015
 Jang, M. (Hannover), PS089, PS093
 Jansen, G. (Bielefeld), PS070
 Joean, O. (Hannover), PS101

Jörres, A. (Köln), PS088
 Jung, N. (Köln), PS113

K
 Kahles, F. (Aachen), PS072, PS073
 Kakkar, S. (Göttingen), PS095
 Kalsdorf, B. (Borstel), PS101
 Kardos, P. (Frankfurt/Main), PS106
 Karges, W. (Aachen), PS003
 Karnbrock, L. (Freiburg), YIA06
 Käsmann, L. (München), PS102
 Kassner, U. (Berlin), PS005
 Katus, H. (Heidelberg), PS072, PS073
 Kazakov, A. (Homburg), PS077
 Keir, M. (South San Francisco), PS019
 Keller, G. (Germersheim), PS083
 Keller, K. (Mainz), PS074, PS078, PS079, PS097
 Khalikov, A. (Hannover), PS093
 Kilian, R. (Ulm), PS003
 Killermann, M. (Amberg), PS037
 Kiss, L. (Gießen), PS034
 Kleilein, J. (Halle (Saale)), PS023
 Kleinhenz, J. (Walluf), PS018
 Klimek, L. (Wiesbaden), PS061
 Knaak, C. (Greifswald), PS099
 Koch, B. (Frankfurt am Main), PS090
 Köhler, K. (Gießen), PS034
 König, S. (Freiburg), YIA06
 Kornek, S. (Berlin), PS085
 Kostev, K. (Frankfurt/Main), PS106
 Kraft, M. (Frankfurt am Main), PS090, PS094
 Krag, A. (Odense), YIA03
 Krause, O. (Hannover), PS052
 Kraut, S. (Gießen), PS100
 Kreidel, F. (Mainz), PS079
 Kreimann, K. (Hannover), PS087
 Kremenevskiy, I. (Erlangen), PS041, PS061
 Kreyer, R. (Magdeburg), PS028, PS029
 Kropf, S. (Magdeburg), PS001
 Krug, S. (Halle (Saale)), PS023
 Krüger, J. (Magdeburg), YIA01
 Krüger, M. (Bielefeld), PS070
 Kuchle, M. (Regensburg), PS027, PS068
 Kühl, C. (Kiel), PS080, PS081
 Kuhlmann, U. (Bremen), PS092
 Kühn, N. (Regensburg), PS026
 Kuklick, A. (Kiel), PS080, PS081
 Kulenthiran, S. (Homburg), PS075
 Kunath, J. (Hamburg), PS043
 Kunst, C. (Regensburg), PS016, PS021, PS022, PS026, PS035, PS119

L
 Lal, H. (King of Prussia), PS048
 Lammert, F. (Homburg), PS015, YIA03

Lamprinaki, S. (Bielefeld), PS070
 Langewitz, H. (Basel), PS117
 Lanzinger, S. (Ulm), PS003
 Lauder, L. (Homburg), PS075
 Laurentius, T. (Aachen), PS052, PS057
 Leberz, C. (Aachen), PS072, PS073
 Leenen, E. (Köln), PS088
 Leffler, A. (Hannover), PS087
 Lehmann, C. (Köln), PS113
 Lehrke, M. (Aachen), PS072, PS073
 Leipe, J. (Mannheim), YIA09
 Leisse, C. (Köln), PS113
 Leo, F. (Berlin), PS103
 Lerzer, C. (Donauaustauf), PS105
 Lichthagen, R. (Hannover), PS087
 Liebers, N. (Heidelberg), PS063
 Liersch, S. (Berlin), PS085
 Limbourg, F. (Hannover), PS112
 Lion, V. (Heidelberg), PS110
 Lippert, H. (Magdeburg), PS024, PS028, PS029, PS062
 Lohmann, D. (Frankfurt am Main), PS094
 Lohmeyer, J. (Giessen), PS111
 Lorenz, H. (Heidelberg), YIA09, PS110
 Lorenz, H. (Germersheim), PS083
 Lorenzen, L. (Kiel), PS080, PS081
 Luedicke, F. (Neuchatel), PS082
 Luft, T. (Heidelberg), PS063
 Lutz, M. (Kiel), PS080, PS081

M
 Maasoumy, B. (Hannover), PS011, PS030, PS032
 Mader, J. (Graz), YIA02
 Madisch, A. (Hannover), PS044
 Madrahimov, N. (Hannover), PS093
 Maeder, S. (Neuchatel), PS082
 Magnet, F. (Köln), PS099
 Mahendran, P. (Magdeburg), PS024
 Mahfoud, F. (Homburg), PS075
 Maier-Stocker, C. (Regensburg), PS068
 Mainz, D. (Berlin), PS015
 Malin, J. (Köln), PS113
 Manapov, F. (München), PS102
 Mandorfer, M. (Wien), YIA03
 Mann, J. (München), PS092
 Manns, M. (Hannover), PS011, PS030, PS032
 Markwirth, P. (Homburg), PS076, PS077
 Marsche, G. (Graz), YIA07
 Marshall, R. (Leipzig), PS075
 Martin, E. (Marburg), PS047, PS096
 Martin, R. (Göttingen), PS064
 Marx, N. (Aachen), PS072, PS073
 Masaryk, V. (Gera), PS012
 Mauz, M. (Homburg), PS076, PS077
 Maxeiner, S. (Bad Kreuznach), PS007
 Mayser, C. (Gießen), PS100
 McBride, J. (South San Francisco), PS019

Mehrl, A. (Regensburg), PS027
 Meißner, C. (Magdeburg), PS062
 Meissner, J. (Heidelberg), PS063
 Merkt M.Sc., P. (Idstein), PS004
 Mertens, P. (Magdeburg), PS092
 Mertens, R. (Aachen), PS072, PS073
 Merz, J. (Freiburg), YIA06
 Mester, P. (Regensburg), PS021; PS022, PS035, PS119
 Meyer, A. (Köln), PS051, PS056, PS058, PS059
 Meyer, B. (Hannover), PS032
 Meyer, F. (Magdeburg), PS001, PS002, PS008, PS012, PS024, PS028, PS029, PS031, PS033, PS039, PS062, YIA01
 Michalski, M. (Regensburg), PS036, PS060
 Michl, P. (Halle (Saale)), PS023, PS025, PS038
 Milosevic, N. (Gießen), PS025
 Misailovski, M. (Göttingen), PS091
 Moellmann, J. (Aachen), PS072, PS073
 Mokros, I. (Wedel), PS106
 Mönnikes, H. (Berlin), PS042
 Moser, C. (Munich), PS048
 Mößner, R. (Göttingen), PS041
 Mrkvan, T. (Wavre), PS054
 Mücke, U. (Hannover), YIA10
 Mühldorfer, S. (Bayreuth), YIA02
 Müller, F. (Wiesbaden), PS004
 Müller, G. (Göttingen), PS091, PS095
 Müller, J. (Wiesbaden), PS004
 Müller, W. (Mainz), PS026
 Müller-Deile, J. (Hannover), PS066
 Müller-Schilling, M. (Regensburg), PS016, PS021, PS022, PS026, PS027, PS035, PS036, PS060, PS068, PS119
 Müller-Tidow, C. (Heidelberg), PS063
 Münzel, T. (Mainz), PS074, PS078, PS079, PS097
 Munzinger, R. (Parsberg), PS047

N
 Nagel, M. (Mainz), PS015
 Natanov, R. (Hannover), PS093
 Neiswirth, M. (Gauting), PS104
 Neubert, P. (Regensburg), PS016
 Neufurth, M. (Mainz), PS026
 Neumann, M. (Lübben), PS013
 Neumann, S. (Hamburg), PS043
 Nguyen-Tat, M. (Mainz), PS015
 Nikolaus, S. (Kiel), PS014
 Nitzl, V. (Regensburg), PS027
 Noetzel, N. (Köln), PS056, PS058

O

Oertel, S. (Berlin), PS108
 Oostvogels, L. (Wavre), PS048, PS054
 Orth, T. (Eltville), PS042
 Ortner, J. (Mainz), PS015
 Ostad, M. (Mainz), PS078
 Oswald, S. (München), PS112
 Otte, B. (Münster), PS092
 Otto, R. (Magdeburg), PS024, PS028, PS029, PS039, PS062

P

Panzer, U. (Hamburg), PS092
 Pape, T. (Hannover), PS067
 Parikh, S. (Boston), PS067
 Pater, C. (Bern), PS082
 Patyna, S. (Frankfurt am Main), PS090
 Pauksens, K. (Uppsala), PS054
 Pavel, V. (Regensburg), PS021, PS022, PS035, PS119
 Pech, M. (Magdeburg), PS001
 Peitsch, M. (Neuchatel), PS082
 Pereira, V. (Madeira), YIA03
 Pession, U. (Frankfurt am Main), PS046
 Pfeifer, M. (Regensburg), PS105
 Phillips, B. (Neuchatel), PS082
 Piali, L. (Basel), PS019
 Picavet, P. (Neuchatel), PS082
 Pickert, L. (Köln), PS051, PS056, PS058, PS059
 Pilotto, A. (Genoa), PS056
 Platen, G. (Stadtlohn), PS107
 Pletz, M. (Jena), PS114
 Poeck, H. (München), YIA05
 Polidori, M. (Köln), PS051, PS056, PS058, PS059
 Pollinger, K. (Regensburg), PS026
 Pons-Kühnemann, J. (Gießen), PS034
 Pop, T. (Cluj-Napoca), PS055
 Pouly, S. (Neuchatel), PS082
 Poussin, C. (Neuchatel), PS082
 Pratte, P. (Neuchatel), PS082
 Pregartner, G. (Graz), YIA07
 Priesner, V. (Köln), PS113
 Ptok, H. (Magdeburg), PS039
 Püllen, R. (Frankfurt am Main), PS050

R

Rabczak, J. (Magdeburg), PS031
 Rabenau, H. (Frankfurt am Main), PS090
 Radecki, M. (Köln), PS018
 Rademacher, J. (Hannover), PS011
 Raithe, M. (Erlangen), PS018, PS041, PS061

Rassow, S. (Frankfurt am Main), PS046, PS094
 Rauen, T. (Aachen), PS092
 Rehberg, S. (Bielefeld), PS070
 Rehman, A. (Kiel), PS014
 Reichenberger, F. (München), PS104
 Reichert, M. (Homburg), YIA03, PS015
 Richter, M. (Gießen), PS098
 Richtering, F. (Berlin), PS045
 Ridwelski, K. (Magdeburg), PS062
 Riedel, J. (Halle (Saale)), PS025, PS038
 Rigerink, V. (Hannover), YIA10
 Risser, L. (Hannover), PS109
 Rittscher, K. (Göttingen), PS064
 Röcken, C. (Kiel), PS014
 Roderfeld, M. (Gießen), PS034
 Roeb, E. (Gießen), PS034
 Roengvoraphoj, O. (München), PS102
 Roeßler, M. (Marburg), PS020
 Rofa, K. (Freiburg), YIA06
 Rogacev, K. (Wismar), YIA07
 Rombo, L. (Eskilstuna), PS054
 Rong, S. (Hannover), PS089, PS093
 Rose-John, S. (Kiel), PS014
 Rosenstiel, P. (Kiel), PS014
 Rossmeissl, A. (Erlangen), PS018, PS061
 Rückbeil, M. (Aachen), PS072, PS073
 Ruf, T. (Mainz), PS079
 Rustemeyer, J. (Bremen), PS065

S

Sagoschen, I. (Mainz), PS074, PS097
 Saidi, S. (Frankfurt am Main), PS090
 Sander, O. (Düsseldorf), PS041
 Savai, R. (Bad Nauheim), PS034
 Schaab, R. (Göttingen), PS064
 Schadow, C. (Magdeburg), PS031
 Schäfer, I. (Freiburg), YIA06
 Schäfer, O. (Quierschied), PS075
 Schaper, S. (Berlin), PS044
 Scharnagl, H. (Graz), YIA07
 Schauer, M. (Berlin), PS107
 Schermuly, R. (Giessen), YIA08, PS034
 Scheuer, A. (Homburg), PS086
 Schirmer, S. (Homburg), PS086
 Schleenvoigt, B. (Jena), PS114
 Schmidt-Breitung MBA, M. (Falkensee), PS004
 Schmid, S. (Regensburg), PS021, PS022, PS035, PS068, PS119
 Schmidt, H. (Magdeburg), PS071, PS084, PS116
 Schmidt, J. (Hannover), PS030
 Schmidt, L. (Aachen), PS057
 Schmidt, M. (Halle (Saale)), PS038
 Schmidt, R. (Hannover), PS109
 Schmidt, S. (Hannover), PS089
 Schmitt, M. (Heidelberg), PS063
 Schmitz, R. (Halle (Saale)), PS023
 Schneider, A. (Wedel), PS106
 Schneider, C. (Aachen), YIA03

Schneidewind, S. (Hannover), YIA10
 Scholz, N. (Magdeburg), PS039
 Schreiber, S. (Kiel), PS014
 Schreyer, K. (München), PS010
 Schröder, A. (Heidelberg), PS036
 Schröder, J. (Aachen), PS057
 Schuind, A. (Rockville), PS048, PS054
 Schultalbers, M. (Hannover), PS011, PS030, PS032
 Schultze-Florey, C. (Hannover), YIA10
 Schulz, E. (Mainz), PS079
 Schulz, K. (Brake), PS065
 Schumann, F. (Berlin), PS005
 Schütz, K. (Hannover), PS101
 Schwarz, T. (Wuerzburg), PS054
 Schwerk, N. (Hannover), PS101
 Sedlaczek, L. (Hannover), PS101
 Seeger, W. (Gießen), PS098, PS100
 Segall, N. (Stockbridge), PS048
 Sehlen, S. (Berlin), PS085
 Seifert, J. (Frankfurt am Main), PS046
 Selberg, L. (Heidelberg), PS063
 Selejan, S. (Homburg), PS076, PS077
 Selgrad, M. (Regensburg), PS027, PS068
 Semper, H. (Berlin), PS103
 Shah, V. (Boston), YIA02
 Shihan, M. (Giessen), YIA08
 Shirneshan, K. (Göttingen), PS064
 Shushakova, N. (Hannover), PS089
 Siekmeier, R. (Bonn), PS006
 Siep, L. (Köln), PS051, PS059
 Silbernagel, E. (Gauting), PS104
 Simon, N. (Hannover), PS032
 Sinicin, E. (Magdeburg), PS001
 Sippl, W. (Halle (Saale)), PS038
 Smetana, J. (Hradec Kralove), PS054
 Smorodin, S. (Magdeburg), PS001
 Sol Mitre, L. (Freiburg), YIA06
 Söllner, W. (Nürnberg), PS117
 Solovyeva, E. (Frankfurt), PS086
 Sommer, F. (Kiel), PS014
 Sommer, N. (Gießen), PS098
 Sommerbrodt, C. (Wiesbaden), PS004
 Sommerer, C. (Heidelberg), PS092
 Sotiriou, E. (Mainz), PS079
 Speer, T. (Homburg), PS076, PS077
 Spira, D. (Berlin), PS049
 Spranger, J. (Berlin), PS049
 Stachon, P. (Freiburg), YIA06
 Stadtherr, P. (Heidelberg), PS063
 Stange, R. (Berlin), PS044
 Stathopoulos, P. (Marburg), PS020
 Stegemann, J. (Köln), PS051, PS059
 Stein, B. (Nürnberg), PS117
 Steindorf, C. (Halle (Saale)), PS038
 Steinert, R. (Salzkotten), PS024
 Steinhagen-Thiessen, E. (Berlin), PS005, PS049
 Stelzer, D. (Freiburg), PS015
 Stöbe, S. (Leipzig), PS075
 Stock, S. (Köln), PS117
 Stockburger, J. (Giessen), YIA08
 Stöhr, R. (Aachen), PS073

Stoleriu, C. (Gauting), PS104
 Stoll, M. (Hannover), PS101
 Störmer, J. (Hannover), PS089, PS093
 Strezova, A. (Wavre), PS048
 Strnad, P. (Aachen), YIA03
 Suarez, I. (Köln), PS113
 Suda, M. (Magdeburg), PS071
 Surdea-Blaga, T. (Cluj-Napoca), PS055
 Sydykov, A. (Gießen), PS034

T

Tamm, A. (Mainz), PS079
 Taugner, J. (München), PS102
 Tello, K. (Gießen), PS098
 Tergast, T. (Hannover), PS011, PS032
 Thalhammer, A. (Frankfurt am Main), PS046
 Thamm, K. (Hannover), PS066
 Thiele, T. (Hannover), PS101, PS109
 Thiele Orberg, E. (München), YIA05
 Thöle, L. (Hannover), PS032
 Tran, C. (Neuchatel), PS082
 Tran, F. (Kiel), PS014
 Trauner, M. (Wien), YIA03
 Trautwein, C. (Aachen), YIA03
 Trieb, M. (Graz), YIA07
 Triem, S. (Homburg), PS076, PS077
 Trommel, F. (Frankfurt am Main), PS050
 Trupp, S. (Gera), PS017
 Tudorache, I. (Hannover), PS087, PS093

U

Udelnow, A. (Dessau), PS001
 Uehleke, B. (Berlin), PS044
 Ueltzen, S. (Berlin), PS108
 Ukena, C. (Homburg), PS075

V

van Ewijk, R. (Mainz), PS015
 van Meurs, M. (Groningen), PS066
 Vanscheeuwijck, P. (Neuchatel), PS082
 Velthuis, L. (Mainz), PS015
 Verleysdonk, J. (Köln), PS056, PS058
 Vielhauer, V. (München), PS092
 Vijayan, V. (Hannover), PS087, PS093
 Vitinius, F. (Köln), PS117
 Vogel, J. (Frankfurt am Main), PS090
 Vogelmeier, C. (Marburg), PS106
 Volpe, S. (Wavre), PS054
 von Bardeleben, R. (Mainz), PS079
 von Garlen, S. (Freiburg), YIA06

von Kries, J. (Berlin), PS025
Voswinckel, R. (Friedberg), PS034

W

Waetzig, G. (Kiel), PS014
Wallat, B. (Hamburg), PS043
Wang, L. (Hannover), PS093
Weidemann, A. (Köln), PS088
Weiher, M. (Berlin), PS045
Weißbach, J. (Halle (Saale)), PS023
Weißmann, N. (Gießen), PS100
Welker, M. (Frankfurt am Main),
PS094
Weller, R. (München), PS054
Westhus, A. (Magdeburg), PS084
Wex, C. (Magdeburg), PS031
Wiebe, L. (Köln), PS051, PS059
Wied, S. (Aachen), PS092
Wiegand, M. (Gießen), PS098
Wiesner, O. (Regensburg), PS060
Will, U. (Gera), PS012, PS017
Wilsmann-Theis, D. (Bonn), PS041
Windisch, W. (Köln), PS099
Witte, K. (Magdeburg), PS002
Witte, T. (Hannover), PS109
Witzke, O. (Essen), PS092
Woditsch, V. (Aachen), YIA03
Wolff, S. (Magdeburg), PS029
Wörns, M. (Mainz), PS015
Worth, H. (Fürth), PS106
Wünsch, A. (Freiburg), PS117
Wyrwich, W. (Berlin), PS085

Y

Yi, T. (South San Francisco), PS019

Z

Zeier, M. (Heidelberg), PS092
Zipper, G. (Kirkel), PS015
Zirlik, A. (Graz), YIA06
Zwerenz, B. (Prüm), PS015
Zwernemann, G. (Magdeburg),
PS116
Zwicker, B. (Regensburg), PS036