

Internist 2010 · 51:30–38
 DOI 10.1007/s00108-009-2405-z
 Online publiziert: 23. Dezember 2009
 © Springer-Verlag 2009

Schwerpunktherausgeber

H. Haller, Hannover

W. L. Gross, Lübeck

O. Distler · S. Gay

Rheumaklinik und Institut für physikalische Medizin, UniversitätsSpital Zürich

Sklerodermie

Als Systemerkrankung befällt die Sklerodermie (Synonyme: systemische Sklerose, systemische Sklerodermie) neben der Haut in unterschiedlichem Ausmaß auch innere Organe. Fibrotische Manifestationen betreffen die Lunge, den Gastrointestinaltrakt, die Niere und das Herz. Zu den Gefäßmanifestationen zählen Fingerkuppenulzera, die pulmonalarterielle Hypertonie und die akute Nierenkrise. Der aktuelle Stand der Klassifikation und Epidemiologie, Pathogenese sowie aktuelle und mögliche zukünftige therapeutische Möglichkeiten werden nachfolgend dargestellt.

Klassifikation und Epidemiologie

Klassifikationskriterien rheumatischer Erkrankungen wurden entwickelt, um eine möglichst homogene Population für klinische und epidemiologische Studien zu definieren. Sie sind daher oft durch eine hohe Spezifität, aber nur eine mäßige Sensitivität gekennzeichnet. Dies trifft auch auf die derzeit gültigen Klassifikationskriterien der systemischen Sklerose zu (■ **Tab. 1**). Die geringe Sensitivität ist für die klinische Anwendung relevant, da Frühformen sowie leichtere Verlaufsformen nicht erfasst werden. Da viele therapeutische Konzepte in der systemischen Sklerose auf eine Verhinderung von weiteren Organschäden abzielen, ist eine Früherkennung wie in vielen anderen rheumatischen Erkrankungen jedoch essenziell. Aus diesem Grund werden derzeit neue Klassifikationskriterien von einer gemeinsamen Arbeitsgruppe des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) erarbeitet.

Berücksichtigt man die Limitationen bei der Erfassung von abortiven Formen

der systemischen Sklerose, sind die derzeit bekannten Daten zu Inzidenz und Prävalenz mit hoher Wahrscheinlichkeit zu niedrig eingeschätzt (■ **Tab. 2**; [6]).

Manifestationsformen

Die klinische Präsentation der Sklerodermie ist durch eine große Heterogenität gekennzeichnet und umfasst Patienten mit einer klinisch nicht detektierbaren Hautfibrose bis hin zu Patienten mit einer Fibrose großer Teile des Integuments. Bewährt hat sich die Einteilung in die kutan limitierte und kutan diffuse Verlaufsform (■ **Tab. 3**). Hauptkriterium ist eine Hautfibrose nur distal (limitierte systemische Sklerose) oder zusätzlich proximal (diffuse systemische Sklerose) des Ellbogens. Das Akronym CREST (Kalzinosis, Raynaud, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie, Teleangiektasien) wird heutzutage international nicht mehr verwendet, da es der limitierten systemischen Sklerose zugeordnet wird und sich klinisch, serologisch und prognostisch nicht von dieser unterscheidet.

Patienten mit limitierter und diffuser systemischer Sklerose unterscheiden sich grundlegend bezüglich ihrer Organbeteiligungen und ihrer Mortalität. Während Patienten mit limitierter Form durchaus und regelmäßig Organbeteiligungen entwickeln können, sind diese bei Patienten mit diffuser systemischer Sklerose häufiger (■ **Tab. 4**) und insgesamt mit einer höheren Mortalität verbunden.

➤ **Die gefährlichsten Organmanifestation sind pulmonalarterielle Hypertonie und pulmonale Fibrose**

Die bezüglich des Überlebens gefährlichste Organmanifestation bei Patienten mit limitierter systemischer Sklerose ist die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH). Bei Patienten mit der diffusen Variante deuten erhöhte Entzündungsparameter (BSG >25 mm/h), eine erniedrigte Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DL_{CO} <70%) und ein Proteinnachweis im Urin zum Zeitpunkt der Erstpräsentation auf eine besonders schlechte Überlebensprognose hin [5].

Tab. 1 Derzeit gültige Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) für die systemische Sklerose

Hauptkriterium

- Typische sklerodermieforme Hautveränderungen proximal der Metakarpophalangeal- und/oder der Metatarsophalangealgelenke. Typische sklerodermieforme Hautveränderungen sind definiert als verfestigte, verdickte, nicht eindrückbare Hautverhärtung. Lokalisierte Sklerodermieformen (Morphea, lineare Sklerodermie) müssen ausgeschlossen sein

Nebenkriterien

- Sklerodaktylie: oben definierte sklerodermieforme Hautveränderungen beschränkt auf die Finger
- Fingerkuppenulzera: Narben von Fingerkuppenulzera oder Gewebeverlust der Fingerbeere infolge Ulzera. Exogene Ursachen inkl. Trauma müssen ausgeschlossen sein
- Bilaterale, basal betonte Lungenfibrose: Lineare oder linear-noduläre Aufhellungen auf dem Standardröntgenthoraxbild mit Betonung der basalen Abschnitte. Eine primäre Lungenerkrankung muss ausgeschlossen sein

Die Kriterien sind erfüllt, wenn das Hauptkriterium oder mindestens 2 der 3 Nebenkriterien erfüllt sind. Derzeit sind neue, sensitivere Kriterien in Vorbereitung.

Tab. 2 Epidemiologie der systemischen Sklerose	
Inzidenz	0,6–122/1 Mio.
Prävalenz	50–300/1 Mio.
Weiblich/männlich	3/1
Altersgipfel	5. und 6. Lebensdekade
Ethnische Besonderheiten	Afroamerikaner mit höherer Inzidenz, jüngerem Erkrankungsalter und schwererem Verlauf
Geographische Besonderheiten	Prävalenz höher in USA/Australien als in Europa/Japan, Süd-Nord-Gefälle in Europa mit niedrigerer Prävalenz in Nordeuropa

Die großen Schwankungen in der Inzidenz und Prävalenz sind durch unterschiedliche Definitionen der systemischen Sklerose bedingt.

Tab. 3 Definition der kutan limitierten und diffusen systemischen Sklerose	
Kutan limitierte systemische Sklerose	
- <i>Hauptkriterium:</i> Typische sklerodermieforme Hautveränderungen distal des Ellbogens und/oder der Knie. Das Gesicht und der Nacken dürfen befallen sein	
- Hautveränderungen oft Monate bis Jahre nach Beginn des Raynaud-Syndroms	
- Späterer und seltenerer Organbefall	
- Spätere, aber häufigere Entwicklung einer pulmonalarteriellen Hypertonie	
- Assoziation mit Anti-Zentromer-Antikörpern	
- Relativ gute Prognose mit einem Überleben >70% nach 10 Jahren	
Kutan diffuse systemische Sklerose	
- <i>Hauptkriterium:</i> Typische sklerodermieforme Hautveränderungen proximal des Ellbogens und/oder der Knie	
- Schnelle Krankheitsentwicklung oft zeitgleich mit Beginn des Raynaud-Syndroms	
- Häufige und frühe Organbeteiligung: Lunge, Herz, Gastrointestinaltrakt, Niere	
- Keine Assoziation mit Anti-Zentromer-Antikörpern, oft Anti-Scl-70-Antikörper positiv	
- Variable Prognose mit gehäuft fatalen Verläufen, Überleben 40–60% nach 10 Jahren	

Neu aufgetretenes Raynaud-Syndrom

Das Raynaud-Syndrom ist die häufigste Erstmanifestation der Erkrankung und betrifft mehr als 95% der Patienten mit systemischer Sklerose [30]. Umgekehrt ist ein primäres Raynaud-Syndrom mit mehr als 85% deutlich häufiger als ein sekundäres Raynaud-Syndrom, zu dem auch die mit der systemischen Sklerose assoziierten Formen gezählt werden. Somit stellt sich die Frage, wie Patienten mit der Erstpräsentation eines Raynaud-Syndroms abgeklärt werden sollten, die ansonsten weder anamnestisch noch klinisch Hinweise auf eine Kollagenose zeigen.

Aufschluss gibt eine kürzlich veröffentlichte Langzeitstudie an mehreren hundert Raynaud-Patienten. Das Risiko einer späteren Entwicklung einer systemischen Sklerose war deutlich mit dem Nachweis von spezifischen Antikörpern und einer typischen Mikroangiopathie in der Kapillarmikroskopie verbunden, während Patienten ohne diese Veränderungen nur äußerst selten eine systemische Sklerose entwickelten [20]. Die Durchführung eines

Suchtests für ANA (antinukleäre Antikörper) und bei Positivität die Bestimmung der für die systemische Sklerose spezifischen Antikörper inkl. Anti-Zentromer-Antikörper, Anti-Scl-70-Antikörper und Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper verbunden mit einer Kapillarmikroskopie ermöglicht somit eine einfache und nützliche Risikoeinschätzung für die spätere Entwicklung einer systemischen Sklerose.

Pathogenese – Entzündung und Fibrose

Die Pathogenese der systemischen Sklerose ist in den frühen Phasen durch 2, vermutlich parallel ablaufende Mechanismen gekennzeichnet:

- eine frühe Immunaktivierung mit perivaskulären Entzündungsinfiltraten,
- eine Vaskulopathie mit Endothelzellschaden und progredientem Verlust kleiner Gefäße.

Endresultat ist eine vermehrte Synthese von extrazellulären Matrixproteinen, die Fibrose (■ **Abb. 1;** [2]).

Tab. 4 Organbeteiligung bei Patienten mit systemischer Sklerose in Abhängigkeit von der Subgruppe		
Organsystem	Kutan limitierte systemische Sklerose	Kutan diffuse systemische Sklerose
Raynaud-Phänomen	96%	94%
Hautbeteiligung	92%	98%
Pulmonalarterielle Hypertonie	15%	19%
Lungenfibrose	21%	56%
Ösophagus	59%	69%
Magen	15%	16%
Darm	6%	5%
Niere	9%	16%
Herz	12%	23%
Muskuloskeletales System	45%	57%
Nervensystem	4%	7%
Sicca-Syptom	44%	40%

Daten aus dem deutschen Netzwerk für systemische Sklerodermie (DNSS). Für die Definitionen der Organbeteiligungen s. [18].

Die Entzündungsinfiltrate sind gering bis moderat ausgeprägt und schwerpunktmäßig perivaskulär angeordnet. Sie bestehen aus T-Zellen, Makrophagen, Mastzellen und auch B-Zellen. Im weiteren Verlauf bilden sich diese in der Haut zurück und sind oftmals bereits bei der klinischen Erstpräsentation nicht mehr nachweisbar. Jedoch bestehen zunehmende Hinweise, dass persistierende Entzündungsinfiltrate eine größere Rolle bei anderen Organfibrosen der systemischen Sklerose, insbesondere der Lunge und möglicherweise auch des Gastrointestinaltrakts, spielen [22]. In der Haut kommt es nach Rückgang der initialen Entzündungsinfiltrate zu einer anhaltenden Expression profibrotischer Zytokine. Diese werden von diversen Zellarten wie Fibroblasten, Keratinozyten und Endothelzellen gebildet. Beispiele für profibrotische Zytokine sind in ■ **Tab. 5** aufgeführt.

Die zellulären Mediatoren der Fibrose sind die Fibroblasten. Diese werden durch die unkontrollierte und anhaltende Expression profibrotischer Zytokine stimuliert und differenzieren sich gehäuft in aktivierte Myofibroblasten. Daraus resultiert eine gesteigerte Freisetzung von extrazellulären Matrixproteinen (ECM) und auf-

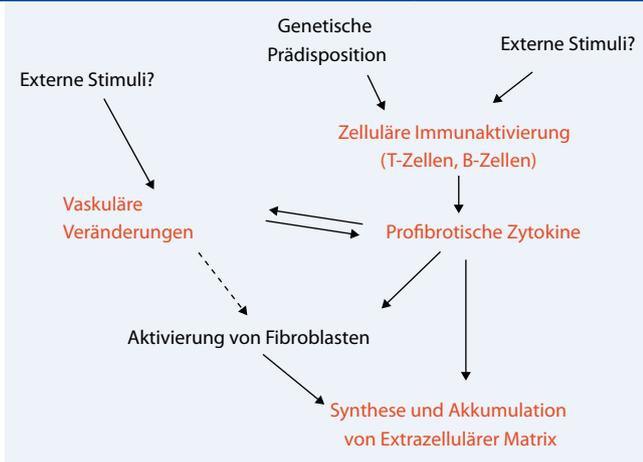


Abb. 1 ◀ Vereinfachtes Schema zur Pathogenese der systemischen Sklerose

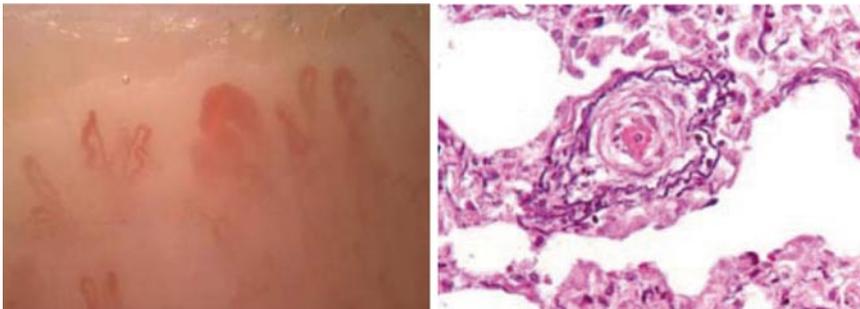


Abb. 2 ▲ Destruktive und proliferative Vaskulopathie bei systemischer Sklerose. Links: Destruktive Vaskulopathie mit Rarefizierung und Malformation der Kapillaren. Rechts: Proliferative Vaskulopathie der kleinen Arterien mit fibrotischer Intimahyperplasie, Intimaproliferation, Fibrose der Adventitia und komprimiertem Lumen



Abb. 3 ◀ Kapillarmikroskopie eines Patienten mit systemischer Sklerose: dilatierte Kapillaren, Riesenkapillaren, torquierte Kapillaren und Reduktion der Kapillardichte

grund des parallel inadäquat gesteigerten ECM-Abbaus eine Fibrose. Bei der Charakterisierung der profibrotischen Zytokine und der aktivierten intrazellulären Signalwege in Fibroblasten konnten in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt werden. Dies ist auch für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze wichtig, da Inhibitoren von profibrotischen Schlüsselmediatoren derzeit als antifibrotische Therapien getestet werden [10].

Darüber hinaus spielt auch eine intrinsische Aktivierung der Fibroblasten eine Rolle. Beispielsweise erhalten Fibroblasten von Patienten mit systemischer Sklerose in der Kultur über mehrere Passagen eine erhöhte ECM-Synthese aufrecht. Möglicherweise sind auch stimulierende Autoantikörper gegen Oberflächenrezeptoren der Fibroblasten von Bedeutung [2, 15], wodurch eine potenzielle Verbindung zwischen aktivierten B-Zellen und der Fibrose hergestellt wird. Dies kann wieder-

um als Rationale für B-Zell-gerichtete Therapieversuche herangezogen werden. Auch eine durch den Gefäßverlust und die Fibrose bedingte Hypoxie trägt zur Fibroblastenaktivierung bei [4]. Neue Studien zeigen zudem, dass epigenetische Mechanismen an der Fibroseentstehung beteiligt sind [19].

Pathogenese der Vaskulopathie

Bei der Vaskulopathie der systemischen Sklerose handelt es sich um eine Mikroangiopathie v. a. der kleinen Arterien und Kapillaren. Ob parallel auch gehäuft makroangiopathische Veränderungen auftreten, ist nicht gesichert und Gegenstand laufender Untersuchungen. Sind die kleinen Arterien betroffen, kommt es zu proliferativen Gefäßveränderungen mit Intimaproliferation, Fibrose der Adventitia und komprimiertem Lumen (▣ Abb. 2). Derartige Veränderungen werden beispielsweise bei der pulmonalarteriellen Hypertonie, aber auch in peripheren Gefäßen gesehen. Wichtige molekulare Mediatoren dieser Veränderungen sind proliferationsfördernde und vasokonstriktorische Faktoren wie Endothelin 1 und das Stickstoffmonoxid/zyklisches Guanosinmonophosphat/Phosphodiesterase-System. Diese molekularen Faktoren werden auch durch die zugelassenen und in klinischer Prüfung befindlichen Therapien der pulmonalarteriellen Hypertonie gezielt moduliert [3].

Sind die Kapillaren betroffen, wird eine destruktive Vaskulopathie mit Rarefizierung und Malformation der Kapillaren beobachtet (▣ Abb. 2). Diagnostisch wird dies in der Kapillarmikroskopie eingesetzt (▣ Abb. 3). Die molekularen Mechanismen der destruktiven Vaskulopathie sind weniger gut charakterisiert als diejenigen der proliferativen Vaskulopathie. Trotz der Hypoxie und Gefäßrarefizierung kommt es nicht zu einer suffizienten Gefäßneubildung durch Angiogenese oder Vaskulogenese. Dies liegt nicht an einer unzureichenden Bildung angiogener Faktoren, da zahlreiche dieser Faktoren sogar vermehrt exprimiert werden [17]. Mögliche Erklärungen sind eine fehlende zeitliche und räumliche Koordination der vermehrt gebildeten angiogenen Faktoren oder eine vermehrte Bil-

derung eines bisher nicht identifizierten angiostatischen Faktors. Zudem könnte eine gestörte Vaskulogenese durch eine reduzierte Zahl und Funktion von endothelialen Vorläuferzellen eine Rolle spielen, wobei die Studien hierzu vermutlich aufgrund unzureichender Definitionen und technischer Limitationen widersprüchlich sind [11]. Neue Untersuchungen deuten zudem auf eine wichtige Rolle des Transkriptionsfaktors Fra-2 hin, der bei systemischer Sklerose überexprimiert ist und im Tiermodell zu einer proliferativen wie auch peripher destruktiven Vaskulopathie führt [23].

Lungenmanifestationen – häufigste Todesursache

Die Lungenmanifestationen mit pulmonalarterieller Hypertonie und interstitieller Fibrose sind heutzutage für mehr als 60% der mit der systemischen Sklerose assoziierten Todesfälle verantwortlich [27]. Dies erklärt die derzeitigen großen präklinischen und klinischen Forschungsanstrengungen in diesen Bereichen. Da die Lungenfibrose Thema eines gesonderten Beitrags dieser Schwerpunktausgabe ist, werden im Folgenden die spezifischen Aspekte der systemischen Sklerose konzentriert dargestellt.

Interstitielle Fibrose

Die interstitielle Fibrose zeigt ähnlich wie die Hautfibrose eine große klinische Heterogenität. Während in Autopsiestudien eine zumindest geringe interstitielle Lungenbeteiligung in der großen Mehrheit der Fälle zu detektieren ist, entwickeln nur etwa ein Drittel der Patienten eine klinisch signifikante interstitielle Fibrose. Diese lassen sich wiederum in Fälle mit mildem und selbst limitierendem Verlauf und solche mit ausgedehntem, rasch-progredientem Befall und hoher Mortalität unterteilen.

- **Die klinische Herausforderung besteht darin, Patienten mit der Gefahr eines rasch progredienten Befalls zu identifizieren.**

Diese sollten so früh wie möglicher einer Therapie bzw. Therapiestudien zuge-

Internist 2010 · 51:30–38 DOI 10.1007/s00108-009-2405-z
© Springer-Verlag 2009

O. Distler · S. Gay
Sklerodermie

Zusammenfassung

Die Sklerodermie (Synonyme: systemische Sklerose, systemische Sklerodermie) ist eine Systemerkrankung, die neben der Haut auch innere Organe wie die Lunge, den Gastrointestinaltrakt, die Niere und das Herz befallt. Pathogenetisch ist zwischen einer unkontrollierten Bindegewebsvermehrung (Fibrose) und einer Vaskulopathie zu unterscheiden. Dies führt klinisch neben den Organfibrosen auch zu Gefäßmanifestationen. Hierzu zählen Fingerkuppenulzera, die pulmonalarterielle Hypertonie und die akute Nierenkrise. Von der systemischen Sklerose sind lokalisierte Sklerodermieformen wie die Morphea abzugrenzen, die ohne Organkomplikationen verlaufen. Aufgrund ihrer klinischen Heterogenität, ihrer hohen

Morbidität und Mortalität stellt die systemischen Sklerose für den klinischen Alltag eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Dieser Übersichtsartikel fasst den aktuellen Stand zur Klassifikation und Epidemiologie, Pathogenese, den wichtigsten klinischen Manifestationen wie interstitielle Fibrose, pulmonalarterielle Hypertonie, akute Nierenkrise und periphere Vaskulopathie zusammen und gibt einen Überblick aktueller und zukünftiger Therapiemöglichkeiten.

Schlüsselwörter

Sklerodermie · Systemische Sklerose · Fibrosierende Erkrankungen · Lungenfibrose · Pulmonalarterielle Hypertonie

Scleroderma

Abstract

Scleroderma (synonyms: systemic sclerosis, systemic scleroderma) is a systemic disease which affects the skin as well as internal organs such as the lungs, gastrointestinal tract, kidneys, and the heart. Pathogenetically a distinction should be made between uncontrolled formation of extracellular matrix proteins (fibrosis) and vasculopathy. In addition to organ fibrosis, this leads to a clinical picture of vascular manifestations. These include fingertip ulcers, pulmonary arterial hypertension, and acute renal crisis. Localized forms of scleroderma, such as morphea, which do not involve organ complications, should be differentiated from systemic sclerosis. Due to its clinical heterogeneity and high rate

of morbidity and mortality, systemic sclerosis poses an enormous diagnostic and therapeutic challenge in everyday clinical practice. This review article summarizes the current status of classification and epidemiology, pathogenesis, and the most important clinical manifestations such as interstitial fibrosis, pulmonary arterial hypertension, acute renal crisis, and peripheral vasculopathy and provides an overview of current and future treatment options.

Keywords

Scleroderma · Systemic sclerosis · Fibrotic diseases · Pulmonary fibrosis · Pulmonary arterial hypertension

Tab. 5 Profibrotische Zytokine bei systemischer Sklerose

Name	Abkürzung
Transforming Growth Factor β	TGF- β
Connective Tissue Growth Factor	CTGF
Platelet-derived Growth Factor	PDGF
Serotonin	5-HT
Monocyte Chemoattractant Protein-1	MCP-1/CCL-2
Monocyte Chemoattractant Protein-3	MCP-3/CCL-7
Interleukin 4	IL-4
Interleukin 13	IL-13
Endothelin 1	ET-1

führt werden. Besonders gefährdet für ein weiteres rasches Fortschreiten sind Patienten, bei denen auf dem hochauflösenden Computertomogramm (HRCT) bereits eine Beteiligung von mehr als 20% des Lungengewebes vorliegt (■ **Abb. 4**). Ein weiterer negativer prädiktiver Faktor ist ein signifikanter Abfall der Lungenfunktionsparameter im Vergleich zu den Voruntersuchungen, was v. a. in den ersten 4 Jahren der Erkrankung gesehen wird [1]. Auch eine Progredienz des Befalls im HRCT oder – weniger sensitiv – im Röntgenthoraxbild gilt als Risiko für eine weitere rasche Verschlechterung. Als weniger hilfreich für eine Therapieindikation hat sich dagegen in neueren Studien der Nachweis von Milchglastrübungen im HRCT herausgestellt.

Pulmonalarterielle Hypertonie

Die pulmonalarterielle Hypertonie betrifft ca. 10% der Patienten mit systemischer Sklerose und ist trotz der verfügbaren Therapien immer noch mit einer hohen Mortalität verbunden. Die Prognose ist nochmals schlechter als bei Patienten mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie (IPAH). Als Risikopatienten gelten Patienten mit limitierter systemischer Sklerose und langjähriger Krankheitsdauer, jedoch kann die pulmonalarterielle Hypertonie auch bei Patienten mit diffuser Form und kürzerer Krankheitsdauer auftreten. Die Dyspnoe ist wie alle klinischen Parameter der pulmonalarteriellen Hypertonie ein Spätsymptom und Zeichen einer

Tab. 6 Formen der pulmonalen Hypertonie bei systemischer Sklerose

	Definition
Pulmonalarterielle Hypertonie	Rechtsherzkatheter: mittlerer pulmonalarterieller Druck >25 mmHg in Ruhe mit normalem kapillarem Verschlussdruck <15 mmHg
Pulmonary Veno-Occlusive Disease	Keine gesicherten klinischen Kriterien, histologische Diagnose
Pulmonale Hypertonie bei Linksherzkrankung	Kapillarer Verschlussdruck im Rechtsherzkatheter erhöht. Bei systemischer Sklerose meist diastolische Dysfunktion
Pulmonale Hypertonie bei interstitieller Lungenerkrankung	Evidenz für interstitielle Lungenerkrankung in den bildgebenden Verfahren und restriktive Veränderung in der Lungenfunktion

bereits fortgeschrittenen Erkrankung. Daher sollten alle Patienten mit systemischer Sklerose regelmäßig, z. B. einmal jährlich mittels Echokardiographie, Lungenfunktion und pro-BNP (pro Brain Natriuretic Peptide) auf Frühformen einer pulmonalarteriellen Hypertonie untersucht werden. Insbesondere Patienten mit einer isolierten Reduktion der DL_{CO} auf weniger als 60% sind gefährdet [26]. Bei diesen Patienten empfiehlt sich auch bei unauffälliger Echokardiographie die Durchführung eines Rechtsherzkatheters.

Der Rechtsherzkatheter ist für die Verifizierung der Diagnose unerlässlich, da alle Screeninguntersuchungen insbesondere in den Frühphasen der pulmonalarteriellen Hypertonie von einer hohen Rate an falsch-positiven (und auch falsch-negativen) Ergebnissen behaftet sind. Auch für differenzialdiagnostische Überlegungen ist der Rechtsherzkatheter von Bedeutung (■ **Tab. 6**). Beispielsweise kann mittels Rechtsherzkatheter aufgrund des erhöhten kapillaren Verschlussdrucks eine pulmonale Hypertonie als Folge einer Linksherzpathologie, insbesondere einer diastolischen Dysfunktion, erkannt und von der pulmonalarteriellen Hypertonie differenziert werden. Diese Unterscheidung ist von Bedeutung für die klinische Praxis, da hierdurch grundlegend unterschiedliche Therapieansätze resultieren.

Der Rechtsherzkatheter ist für die Verifizierung der Diagnose unerlässlich

Des Weiteren muss die pulmonalarterielle Hypertonie von einer pulmonalen Hypertonie bei interstitieller Lungenfibrose (PH-ILD) differenziert werden. Aus Registerdaten ist bekannt, dass die PH-ILD

eine nochmals schlechtere Prognose aufweist als die pulmonalarterielle Hypertonie bei systemischer Sklerose [8]. Aufgrund der Tatsache, dass eine gewisse interstitielle Lungenfibrose bei systemischer Sklerose wie oben erwähnt häufig ist, ist die Unterscheidung einer PH-ILD von einer pulmonalarteriellen Hypertonie oftmals schwierig, nicht selten existieren Überlappungen. Eine PH-ILD-Komponente kann angenommen werden, wenn sich signifikante restriktive Veränderungen in der Lungenfunktion zeigen.

Schließlich führen die neuen Dana-Point-Klassifikationskriterien die PVOD (pulmonale venookklusive Erkrankung) als Subgruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie auf, da diese neben den venösen Veränderungen häufig auch die typischen histologischen Veränderungen kleiner Arteriolen wie bei der pulmonalarteriellen Hypertonie aufweist [25]. Studien an Autopsie- und Lungentransplantationsmaterial deuten auf ein gehäuftes Auftreten einer PVOD bei systemischer Sklerose hin. Da die PVOD eine histologische Diagnose ist und Lungenbiopsien bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie kontraindiziert sind, kann die Verdachtsdiagnose einer PVOD nur aufgrund indirekter klinischer Hinweise erfolgen. Hierzu zählen hämosiderinbeladene Makrophagen („Herzfehlerzellen“) in der bronchoalveolären Lavage, zentri-lobuläre Milchglastrübungen, verdickte septale Linien und vergrößerte Lymphknoten im HRCT sowie eine übermäßig reduzierte DL_{CO}. Sollten Hinweise auf eine PVOD bestehen, müssen die Patienten nach Beginn spezifischer Therapien der pulmonalarteriellen Hypertonie und anderer Vasodilatoren engmaschig über-

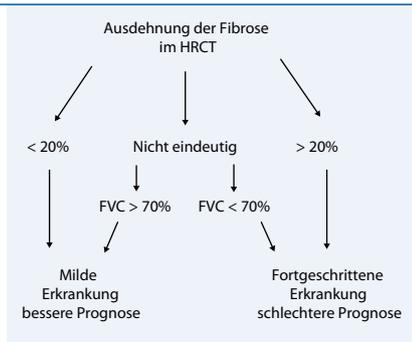


Abb. 4 ▲ Schema zur prognostischen Einteilung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Patienten mit systemischer Sklerose (Nach [16]; HRCT: High Resolution Computertomographie, FVC: funktionelle Vitalkapazität)

wacht werden, da hierunter bei PVOD gehäuft Lungenödeme auftreten können.

Die therapeutischen Möglichkeiten bei pulmonalerterieller Hypertonie haben sich in den letzten 10 Jahren deutlich erweitert. Verfügbar sind Prostazyklinderivate, Phosphodiesterase-V-Inhibitoren sowie Endothelinrezeptorantagonisten. Die derzeitigen Empfehlungen richten sich nach der WHO/NYHA-Funktionsklasse der betroffenen Patienten. Details sind in [3] zusammengefasst. Weitere Substanzklassen sowie Kombinationstherapien der verfügbaren Medikamente befinden sich in klinischer Prüfung. Grundsätzlich gilt, dass Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie bei systemischer Sklerose schlechter auf diese Therapien ansprechen als Patienten mit idiopathischer Form. Getrennte Studien für die pulmonalerterielle Hypertonie bei systemischer Sklerose liegen jedoch meist nicht vor, meist handelt es sich um Post-hoc- und Subgruppenanalysen. Tritt trotz der verfügbaren Therapien eine rasche Verschlechterung auf, sollten geeignete Patienten rechtzeitig in Lungentransplantationsprogramme eingeführt werden.

Periphere Vaskulopathie – wichtiger Morbiditätsfaktor

Die Reduktion der Kapillardichte führt zusammen mit der Minderdurchblutung im Rahmen der proliferativen Vaskulopathie zu peripheren ischämischen Manifestationen. Ulzera treten am häufigsten an der Fingerspitze auf (■ **Abb. 5**; Fingerkuppenulzera, früher: „Rattenbissnekrosen“), werden aber auch über den proxi-



Abb. 5 ◀ Fingerkuppenulzera bei einem Patienten mit systemischer Sklerose

malen Interphalangealgelenken und über anderen Akren wie den Ellbogen, Ohren und Zehen gesehen. Bis zu 70% der Patienten erleben während ihrer Krankheit mindestens ein Ulkus, bei der großen Mehrheit bestehen diese Ulzera für mehr als 6 Monate. Bei bis zu 10% der Patienten muss eine Amputation durchgeführt werden. Darüber hinaus schränken Fingerkuppenulzera die Funktionalität der Hände im Alltag sowie die Lebensqualität ein und sind oft mit starken Schmerzen verbunden. Komplikationen schließen Wund-, Weichteil- und Knocheninfektionen ein.

Entgegen der verbreiteten Meinung leiden Patienten mit diffuser systemischer Sklerose häufiger an Fingerkuppenulzera als Patienten mit limitierter Form [24]. Multiple, parallel auftretende Fingerkuppenulzera bei einem Patienten sind seltener als Einzelulzera, sind dann aber mit einer besonders hohen Morbidität verbunden. Als Risikofaktoren gelten neben der diffusen systemischen Sklerose u. a. ein männliches Geschlecht, ein niedrigeres Alter bei Erstdiagnose des Raynaud-Syndroms, Anti-Scl-70-Antikörper und erhöhte Entzündungsparameter [28].

Therapeutische Optionen

Therapeutisch haben sich die Möglichkeiten deutlich verbessert. Grundlage jeder medikamentösen Therapie ist eine professionelle Wundversorgung durch ein spezialisiertes Wundteam. Kalziumantagonisten wie Nifedipin zeigten in Metaanalysen signifikante Effekte auf die Attackendauer und Frequenz des Raynaud-Syndroms und sollten bei jedem Patienten mit Fingerkuppenulzera versucht werden sein, sofern keine Kontraindikationen be-

stehen. Hierbei ist auf eine ausreichende Dosierung (z. B. 40 mg Nifedipin/Tag zu achten), was jedoch von Patienten häufiger nicht toleriert wird. Das individuelle Ansprechen ist zudem recht unterschiedlich.

Infusionen mit Ilomedin sind für bestehende Fingerkuppenulzera die am besten etablierte Therapie. In einer Metaanalyse konnten auch signifikante Effekte auf die Abheilung bestehender Ulzera gezeigt werden [14]. Die Dosierung und insbesondere die Anwendungsdauer variieren stark zwischen den einzelnen Studien. In der Praxis haben sich individuelle Applikationsformen etabliert. Grundsätzlich gilt, dass längere Anwendungszyklen von z. B. 21 Tagen auch eine verbesserte Abheilungsquote zur Folge haben. Die Wirkung des Ilomedins hält über die Applikationsdauer hinaus an.

In einer kürzlich publizierten ägyptischen Studie wurde eine verminderte Zahl neuer Ulzera unter einer Therapie mit Statinen (Atorvastatin 40 mg/Tag) gezeigt. Diese Ergebnisse müssen noch in weiteren Studien bestätigt werden. Besser belegt ist die prophylaktische Wirkung des Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan, der in 2 großen randomisierten Studien untersucht wurde [21]. Prophylaktische Effekte waren insbesondere bei Patienten mit diffuser systemischer Sklerose und zahlreichen Ulzera zu beobachten. Bosentan hatte jedoch keinen Effekt auf die Wundheilung bestehender Ulzera. Chirurgische Verfahren wie eine digitale Sympathektomie sind unzureichend untersucht und stellen bestenfalls eine Ultima-ratio-Therapie bei kritischer Ischämie dar.

Infobox 1 Risikofaktoren für die Entwicklung einer renalen Krise bei systemischer Sklerose

- Kürzliche Diagnose einer kutan diffusen systemischen Sklerose
- Aktive, rasch progressive Hautfibrose
- Sehnenreiben
- Kortikosteroidgebrauch ≥ 15 mg/Tag
- Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper
- Anämie
- Neue kardiale Ereignisse

Akute Nierenkrise – eine vaskuläre Manifestation

Die akute Nierenkrise ist die wichtigste Nierenmanifestation und stellt eine der wenigen Notfallsituationen in der Rheumatologie dar [9]. Klinisch ist sie durch eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie ($>150/90$ mmHg) sowie eine rasch progrediente akute Niereninsuffizienz gekennzeichnet. Häufig treten eine mikroangiopathische hämolytische Anämie und eine Thrombozytopenie auf. Weitere klinische Manifestationen sind Zeichen des Endorganschadens und Umfassen hypertensive Retinopathie, pulmonales Ödem, hypertensive Enzephalopathie und Epilepsien. Histologisch liegen prominente vaskuläre Veränderungen mit Intimaproliferation, einer thrombotischen Mikroangiopathie und oft einer fibrinoiden Nekrose vor. Die Risikofaktoren einer akuten renalen Krise sind in **Infobox 1** zusammengefasst. Gefährdet sind v. a. Patienten mit diffuser systemischer Sklerose und rasch progredienter Hautfibrose in den ersten Krankheitsjahren. Bei limitierter systemischer Sklerose ist die akute renale Krise dagegen selten. Kortikosteroide sollten bei systemischer Sklerose wegen der Assoziation zur renalen Krise grundsätzlich vermieden werden.

— **Essenziell ist ein rascher Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern.**

Angestrebt wird eine graduelle Senkung des systolischen Blutdrucks um ca. 20 mmHg alle 24 h. Andere blutdrucksenkende Medikamente können ergänzt werden, sollte der Effekt der ACE-Hemmer nicht ausreichen. Durch die Therapie mit ACE-Hemmern konnte die Prognose der Nierenkrise deutlich verbessert wer-

den. Dennoch benötigen rund zwei Drittel der Patienten eine längerfristige Dialyse, und die Mortalität der akuten Nierenkrise ist weiterhin hoch. Ein prophylaktischer Effekt einer ACE-Hemmer-Therapie ist nicht gesichert und wegen der Kupierung des klinischen Kardinalsymptoms, der arteriellen Hypertonie, möglicherweise sogar mit einer verzögerten Diagnose und einem schlechteren Verlauf assoziiert.

Antifibrotische Therapien

Die antifibrotischen Therapieversuche der letzten Jahrzehnte konzentrierten sich auf die Anwendung von Immunsuppressiva, die auch für andere entzündlich rheumatische Erkrankungen eingesetzt wurden. Häufig wurden dabei keine oder relativ geringe Effekte mit grenzwertiger klinischer Signifikanz beobachtet. Ein Beispiel ist D-Penicillamin, das aufgrund von guten Ergebnissen in offenen Beobachtungsstudien viele Jahre in der Therapie der systemischen Sklerose verwendet wurde, bis in einer randomisierten, kontrollierten Studie kein Effekt auf die Hautfibrose gefunden werden konnte [7]. Methotrexat zeigte in 2 Studien mit einer relativ niedrigen Dosis von 15 mg/Woche einen Trend zur Verbesserung der Hautfibrose, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen. Das jüngste Beispiel ist Cyclophosphamid, das in einer großen randomisierten kontrollierten Studie bei Patienten mit interstitieller Lungenfibrose bei systemischer Sklerose untersucht wurde [29]. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der forcierten Vitalkapazität und auch des Hautfibrose-Scores gegenüber Placebo. Allerdings war der klinische Effekt bestenfalls moderat und verschwand innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Therapie.

Über die insbesondere bei rheumatoider Arthritis häufig eingesetzten Biologika liegen bei der systemischen Sklerose keine gesicherten Erkenntnisse vor. Rituximab erwies sich in kleinen offenen Beobachtungsstudien als gut verträglich, ohne jedoch den Hautscore zu verbessern. Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren sollten bei der systemischen Sklerose nur mit Vorsicht und im Rahmen von Studien eingesetzt werden, da experimentelle Hin-

weise auf mögliche profibrotische Effekte bestehen [13].

Derzeit werden die klinischen Effekte einer hoch dosierten, ablativen Immunsuppression und anschließender autologer Stammzelltransplantation in 2 großen randomisierten Studien (SCOT und ASTIS-Trial) untersucht. Die ASTIS-Studie hat die Rekrutierung abgeschlossen, allerdings sind die Resultate erst in einigen Jahren zu erwarten. Offene Fallserien hatten über eine deutliche Verbesserung des Hautscores berichtet. Hauptproblem stellt die behandlungsassoziierte Mortalität dar.

Berücksichtigt man die gering ausgeprägten Entzündungsinfiltrate bei der systemischen Sklerose, sind die eher mäßig ausgeprägten Effekte der immunsuppressiven Therapien nicht sehr überraschend. Neuere Therapieansätze zielen daher auf eine Inhibierung profibrotischer Schlüssel-moleküle. Für mehrere dieser Ziel-moleküle existieren Inhibitoren, die entweder verfügbar sind oder sich bereits in klinischen Studien befinden. Beispiele sind Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Imatinib, das über eine Hemmung des PDGFR- (Platelet-derived Growth Factor Receptor) und des c-abl/TGF- β -Signalwegs antifibrotische Effekte entfaltet [12].

Ausblick

Die systemische Sklerose gehört zu den rheumatischen Erkrankungen mit der derzeit intensivsten Forschungstätigkeit. Fortschritte konnten insbesondere in der präklinischen Charakterisierung profibrotischer Schlüssel-moleküle und präklinischer Tiermodelle erzielt werden. Die Ergebnisse der laufenden klinischen Studien, in denen diese Schlüssel-moleküle gezielt modifiziert werden, bleiben mit Spannung abzuwarten. Des Weiteren werden derzeit mehrere große Genomanalysen zur Identifizierung genetischer Risikofaktoren durchgeführt.

Wertvolle Erkenntnisse über den klinischen Verlauf der systemischen Sklerose werden aus den großen nationalen und internationalen Registern wie dem deutschen Netzwerk für systemische Sklerodermie (DNSS), dem europäischen Register EUSTAR und dem kanadischen Register gewonnen. Hierbei spielen auch

Fazit für die Praxis

- ▶ Die systemische Sklerose wird in eine kutan limitierte und kutan diffuse Verlaufsform eingeteilt. Hauptkriterium ist eine Hautfibrose nur distal (limitierte Form) oder zusätzlich proximal (diffuse Form) des Ellbogens.
- ▶ Während Patienten mit limitierter Form seltener Organbeteiligungen (Lunge, Herz, Niere, Gastrointestinaltrakt) entwickeln, sind diese bei Patienten mit diffuser systemischer Sklerose häufiger.
- ▶ Das Raynaud-Syndrom ist die häufigste Erstmanifestation. Bei Nachweis spezifischer Antikörper und der typischen Mikroangiopathie in der Kapillarmikroskopie ist das Risiko deutlich erhöht, nachfolgend eine systemische Sklerose zu entwickeln.
- ▶ Häufigste Todesursachen bei systemischer Fibrose sind die Manifestationen der Lunge mit interstitieller Fibrose und pulmonalerterieller Hypertonie. Wichtig ist hier v. a. die frühe Diagnose, um die Patienten frühzeitig einer (spezifischen) Therapie oder Therapiestudien zuzuführen.
- ▶ Gefäßmanifestationen belasten die Patienten besonders. Periphere Ischämien, die v. a. im Bereich der Fingerkuppen auftreten, lassen sich durch Ilo- medininfusionen therapeutisch angehen. Die akute Nierenkrise muss frühzeitig mit ACE-Hemmern behandelt werden, da diese mit einer relevanten Mortalität verbunden ist.
- ▶ Die Charakterisierung der profibrotischen Zytokine und der intrazellulären Signalwege in den Fibroblasten ist für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze wichtig, da Inhibitoren von profibrotischen Schlüsselmediatoren derzeit als antifibrotische Therapien entwickelt und getestet werden.

Register verwandter Erkrankungen wie der pulmonalarteriellen Hypertonie (z. B. COMPERA-Register) eine Rolle.

Ein besonderes Interesse besteht in der Erkennung von Frühformen der systemischen Sklerose und in deren klinischer Charakterisierung. Bezüglich klinischer Studien wird die Identifikation von Risikopatienten verbessert, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Progression der Erkrankung aufweisen und sich daher besonders für Interventionsstudien eignen. Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich darüber hinaus mit einer Optimierung und Validierung klinischer Endpunkte insbesondere der pulmonalarteriellen Hypertonie (EPOSS-OMERACT) und der interstitiellen Lungenfibrose bei systemischer Sklerose (ILD-OMERACT). Hauptziel der nächsten Jahre muss die Entwicklung eines Studiendesigns sein, das eine effiziente und aussagekräftige Testung der zahlreichen potenziellen Therapieformen erlaubt.

Korrespondenzadresse

PD Dr. O. Distler

Rheumaklinik und Institut für physikalische Medizin, UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 25, 8091 Zürich
Schweiz
oliver.distler@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Dr. Distler has consultancy relationships and/or has received research funding from Actelion, Pfizer, Encysive, FibroGen, Ergonex, NicOx, BMS, and Biovitrum in the area of potential treatments of scleroderma and its complications. He has received lecture honoraria from Actelion, Pfizer, Encysive, and Ergonex.

Literatur

1. Antoniou KM, Wells AU (2009) Interstitial lung disease in SSC. In: Distler O (ed) Scleroderma – modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy. Uni-med, Bremen, p 33–37
2. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F et al. (2006) Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 354: 2667–2676
3. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA et al. (2009) Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 (suppl): S78–S84

4. Beyer C, Schett G, Gay S et al. (2009) Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 11: 220
5. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ (1999) Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum* 42: 2660–2665
6. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C et al. (2008) Incidence and prevalence of systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 37: 223–235
7. Clements PJ, Furst DE, Wong W-K et al. (1999) High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: Analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 42: 1194–1203
8. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ et al. (2009) Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 151–157
9. Dejthepavorn R, Denon CP (2009) Kidney manifestations in systemic sclerosis. In: Distler O (ed) Scleroderma – modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy. Uni-med, Bremen, p 55–59
10. Distler J, Distler O (2008) Novel treatment approaches to fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 34: 145–159; vii
11. Distler JH, Allanore Y, Avouac J et al. (2009) EULAR Scleroderma Trials and Research group statement and recommendations on endothelial precursor cells. *Ann Rheum Dis* 68: 163–168
12. Distler JHW, Jünger A, Huber LC et al. (2007) Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* 56: 311–322
13. Distler JHW, Schett G, Gay S, Distler O (2008) The controversial role of tumor necrosis factor alpha in fibrotic diseases. *Arthritis Rheum* 58: 2228–2235
14. Distler M, Distler O (2009) Konventionelle Therapiekonzepte akraler Durchblutungsstörungen. In: Müller-Ladner U (Hrsg) Akrale Ischämiesyndrome: vom Raynaud-Syndrom zur systemischen Sklerose. Uni-med, Bremen, S 91–103
15. Dragun D, Distler JH, Riemekasten G, Distler O (2009) Stimulatory autoantibodies to platelet-derived growth factor receptors in systemic sclerosis: what functional autoimmunity could learn from receptor biology. *Arthritis Rheum* 60: 907–911
16. Goh NSL, Desai SR, Veeraghavan S et al. (2008) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1248–1254
17. Guiducci S, Distler O, Distler JHW, Matucci-Cerinic M (2008) Mechanisms of vascular damage in SSC – implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology* 47 (suppl): v18–v20
18. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T et al. (2008) The registry of the German network for systemic scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology* 47: 1185–1192
19. Jünger A, Distler J, Gay S, Distler O (2010) Epigenetic modifications – novel therapeutic strategies for SSC? *Open Arthritis J* (in press)
20. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ et al. (2008) Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 58: 3902–3912

21. Korn JH, Mayes M, Cerinic MM et al. (2004) Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 50: 3985–3993
22. Manetti M, Neumann E, Muller A et al. (2008) Endothelial/lymphocyte activation leads to prominent CD4+ T cell infiltration in the gastric mucosa of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 58: 2866–2873
23. Maurer B, Busch N, Jünger A et al. (2009) Transcription factor Fos-related antigen-2 induces progressive peripheral vasculopathy in mice closely resembling human systemic sclerosis. *Circulation* 120: 2367–2376
24. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP (2008) Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 67: 120–123
25. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. (2009) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 (suppl): S43–S54
26. Steen V, Medsger TA (2003) Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 48: 516–522
27. Steen VD, Medsger TA (2007) Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 66: 940–944
28. Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C et al. (2009) Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 160: 835–843
29. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. (2006) Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354: 2655–2666
30. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L et al. (2007) Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 66: 754–763

Springer CME-Award Der Internist

Preis für den besten Fort- und Weiterbildungsbeitrag 2009

Auch für dieses Jahr vergibt der Springer Medizin Verlag eine Auszeichnung für den besten Beitrag der Rubrik „CME Weiterbildung • Zertifizierte Fortbildung“ in der Fachzeitschrift *Der Internist*. Prämiert wird ein besonders wichtiger und didaktisch wertvoller Artikel aus den Ausgaben des Jahrgangs 2009. Der Preis wird im Rahmen des 116. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden 2010 verliehen werden.

Der „Springer CME-Award Der Internist“ ist mit 3.000 Euro dotiert und wird an Autoren verliehen, die sich mit Ihrer Arbeit in dieser Rubrik für die Fort- und Weiterbildung von Kollegen verdient gemacht haben. Als Jury fungieren neben den Rubrikherausgebern der Rubrik „CME Weiterbildung • Zertifizierte Fortbildung“ vor allem auch Sie als Leserinnen und Leser von *Der Internist*!

Wählen Sie also Ihren Favoriten aus den Beiträgen der Rubrik „CME Weiterbildung • Zertifizierte Fortbildung“ des Jahres 2009 aus und schicken Sie Ihren Vorschlag bis zum 19.02.2010 an:

Redaktion Der Internist
Dr. Jürgen Meyer zu Tittingdorf
Springer Verlag GmbH
Tiergartenstr. 17
69121 Heidelberg
E-Mail: juergen.meyerzutittingdorf@springer.com
Fax 06221/487 68960

Vergessen Sie bitte Ihren Absender nicht!

Unter den Einsendern verlosen wir als Dankeschön:

1. Preis: Ein Springer-Warengutschein im Wert von 150,- Euro
2. Preis: Ein Springer-Warengutschein im Wert von 100,- Euro
3. Preis: Ein Springer-Warengutschein im Wert von 50,- Euro



Themenübersicht 2009

- 01/2009 Polymyalgia rheumatica
- 02/2009 Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
- 03/2009 Ambulant erworbene Pneumonie
- 04/2009 Pharmakotherapie in der Schwangerschaft
- 05/2009 Sarkoidose
- 06/2009 Nosokomiale Infektionen
- 07/2009 Reisemedizin
- 08/2009 *Helicobacter pylori*
- 09/2009 Interstitielle Nephritis
- 10/2009 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- 11/2009 Medikamentöse Therapie des kolorektalen Karzinoms
- 12/2009 Blutungskomplikationen unter Antikoagulationstherapie

Name

Straße

PLZ, Ort

E-Mail

Die persönlichen Daten werden ausschließlich für die Feststellung der Gewinner und den eventuellen Preisversand verwendet. Eine Speicherung oder weitergehende Nutzung findet nicht statt.