

Forum Sanitas

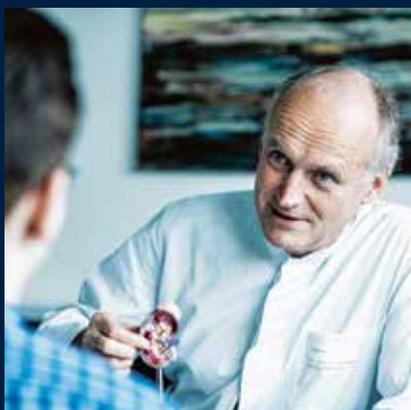
Das informative Medizinmagazin

4. Ausgabe 2018
3,50 Euro



*PD Dr. med. Lukas Beyer
Universitätsklinikum
Regensburg
Zentrum für Radiologisch-
Interventionelle Onkologie*

Tumorerkrankungen Minimalinvasive Ablationsverfahren



■ **Benigne Prostatahyperplasie**
Therapieoption Wärmeenergie



■ **Infektionserkrankungen**
Tuberkulose – ein globales Problem



■ **Pädiatrische Endokrinologie**
Schilddrüsenfunktionsstörungen

- 3 ■ **Das von-Willebrand-Syndrom**
35 Jahre Therapiesicherheit
Dr. med. Georg Goldmann
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
- 6 ■ **Implantierbare Knochenleitungs- und aktive Mittelohr-Hörsysteme als Alternative zu konventionellen Hörgeräten**
Prof. Dr. med. Joachim Hornung
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Iro
- 9 ■ **Die benigne Prostatahyperplasie – Therapieoptionen**
Dr. med. Alfons Gunnemann
Prof. Dr. med. Karl Dietrich Sievert
- 12 ■ **Neue Therapieoption bei atopischem Ekzem (Neurodermitis)**
Prof. Dr. med. Bernadette Eberlein
- 15 ■ **Tuberkulose – Ein globales Problem**
Prof. Dr. med. Torsten Bauer
Dr. med. Ralf Otto-Knapp
Dr. med. Brit Häcker
- 18 ■ **Erworbene Schilddrüsen-funktionsstörungen im Kindes- und Jugendalter**
Dr. med. Thomas Breil
Prof. Dr. med. Markus Bettendorf
- 21 ■ **Das Seltene im Brennpunkt: Lysosomale Speicherkrankheiten**
Dr. rer. nat. Stina Schiller
Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Dr. med. Christin Johnsen
- 24 ■ **Radiologisch-interventionelle Onkologie**
Minimalinvasive und schonende Ablationsverfahren
PD Dr. med. Lukas Beyer
Dr. med. Jan Schaible
- 27 ■ **Neurologische Rehabilitation Spastik nach Schlaganfall (PSS)**
Dr. med. Markus Ebke
- 30 ■ **Familiäre, hypophosphatämische Rachitis**
Phosphatdiabetes
Dr. med. Mirko Rehberg
- 33 ■ **Kataraktoperation bei AMD-Patienten**
Spezielle Intraokularlinsen
Prof. Dr. med. Michael Janusz Koss
- 36 ■ **Multiple Sklerose und Kinderwunsch**
PD Dr. med. Kerstin Hellwig
- 39 ■ **Endovaskuläre Behandlung chronisch venöser Obstruktionen**
Dr. med. Houman Jalaie



Liebe Leser,

die Prävalenz von Tumorerkrankungen unterschiedlicher Genese ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Als Auslöser werden neben einer genetischen Disposition auch virale Infektionen und Umweltfaktoren diskutiert. Die modernen Therapieoptionen sind vielfältig und meistens effektiv, aber für den Betroffenen in der Regel sehr belastend. Der onkologische Patient muss sich entweder einer gezielten Chemo- oder Strahlentherapie, einer Tumorresektion oder einer Kombination all dieser therapeutischen Maßnahmen unterziehen. Die sogenannte „neoadjuvante Therapie“ wird vor der geplanten operativen Sanierung mit dem Ziel eingesetzt, eine verbesserte Ausgangssituation für die Operation zu erreichen bzw. den Tumor überhaupt erst operabel zu machen. Die radiologisch-interventionelle Onkologie bietet in diesem Zusammenhang neue Möglichkeiten und Alternativen, die konventionellen Behandlungsmuster und Standardtherapien zu ergänzen und teilweise sogar zu ersetzen. Minimalinvasive Ablationsverfahren erlauben bei vielen Tumorarten eine zielgerichtete schonende Vorgehensweise. Der Tumor wird lokal behandelt und das umliegende Gewebe nicht geschädigt. Die Autoren berichten von einer niedrigen Komplikationsrate und von geringen Nebenwirkungen. Bemerkenswerte Fortschritte in Forschung und Medizin ermöglichen ein erfolgversprechendes und patientengerechtes Behandlungskonzept. Nur eine moderne interdisziplinäre Zusammenarbeit mit gemeinsamer Therapieentscheidung (Tumorboard) gewährleistet eine individuell optimierte Therapie.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.
Durch die Kombination von neuester Technik
und ökologischen Materialien sowie dem
Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate
erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druck-
ergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.
www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 30.000 Ex.

Forum Sanitas liegt der Landesbibliothek der
Westfälischen Wilhelms Universität Münster
als Pflichtlektüre vor.

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien
www.forum-sanitas.com
info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung
Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Prof. Dr. med. M. Bettendorf, PD Dr. med. L. Beyer
Dr. med. Th. Breil, Prof. Dr. med. B. Eberlein
Dr. med. M. Ebke, Dr. med. G. Goldmann
Dr. med. A. Gunnemann, PD Dr. med. K. Hellwig
Prof. Dr. med. J. Hornung, Dr. med. H. Jalaie
Prof. Dr. med. M. Koss, Dr. med. R. Otto-Knapp
Dr. med. M. Rehberg, Dr. med. J. Schaible
Dr. rer. nat. St. Schiller, PD Dr. med. K. Schleimer
Prof. Dr. med. K. D. Sievert

Layout

Bonifatius GmbH, Druck|Buch|Verlag, Paderborn
Elke Brosch, Katharina Witte,
Michael Meermeyer|prepress
forum-sanitas@bonifatius.de

Bildredaktion|Bildbearbeitung
Elke Brosch, Michael Meermeyer

Webdesign

Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Webmaster|Internetservice

Heiko Garzosch, h.garzosch@forum-sanitas.com

Bezug|Verteilung

Lesezirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH,
christine.boeddeker@bonifatius.de

Titelbild

Universitätsklinikum Regensburg
Zentrum für Radiologisch-
Interventionelle Onkologie

Copyright

Verlag für PR und Printmedien, Birgit Reckendorf.
Nachdrucke und Vervielfältigungen jedweder Art sind
– auch lediglich auszugsweise – nur mit Genehmi-
gung der Chefredaktion oder der jeweiligen Autoren
gestattet und gegebenenfalls honorarpflichtig.
Artikel, die namentlich gekennzeichnet sind, stellen
nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar.
Für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bild-
material wird keine Haftung übernommen



Das von-Willebrand-Syndrom

35 Jahre Therapiesicherheit

Das von-Willebrand-Syndrom zählt zu der weltweit häufigsten Blutgerinnungsstörung, die allerdings nur wenig bekannt ist. Einer von 100 Menschen leidet am von-Willebrand-Syndrom – wird dieses nicht oder zu spät erkannt, kann es zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen.

Namensgeber für das von-Willebrand-Syndrom (syn. u.a. Willebrand-Jürgens-Syndrom) war der finnische Hämatologe Erik von Willebrand, der die Erkrankung 1926 als Erster beschrieb. Im Rahmen eines Aufenthaltes auf den Aalandinseln in der Ostsee fiel ihm eine dort lebende Familie mit einer starken Blutungsneigung auf. Aufgrund des häufigen Auftretens von Nasenbluten (Epistaxis) wurde die Insel in der Umgangssprache auch „Nasenbluter-Insel“ genannt. Durch weitere Forschungen, auch später in Zusammenarbeit mit dem deutschen Arzt Rudolf Jürgens, fand von Willebrand heraus, dass sich das Krankheitsbild von der damals schon bekannten Hämophilie (Bluterkrankheit) deutlich unterschied. Daher wurde die Krankheit zunächst als „Pseudohämophilie“ bezeichnet.

Erst in den 1970er Jahren konnte dann mittels biochemischer Verfahren der Faktor, der ursächlich an der Erkrankung beteiligt ist, identifiziert werden und damit konnte auch eine Klassifizierung erfolgen.

Seit Ende der 1980er Jahre gelang es mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) die Erkrankung sicher molekulargenetisch nachzuweisen.

Der von-Willebrand-Faktor

Die Hämostase ist ein lebenswichtiger Prozess, der die bei Verletzungen der Blutgefäße entstehenden Blutungen zum Stillstand bringt. Dadurch wird der übermäßige Austritt von Blut aus dem Blutkreislauf verhindert und die Voraussetzung für eine Wundheilung geschaffen. Hierbei spielt der von-Willebrand-Faktor (vWF) – eines für die Blutstillung unverzichtbares Eiweiß – eine wichtige Rolle. Der Gerinnungsfaktor wird im Falle einer Verletzung sofort zum Verletzungsort geleitet. Dabei wirkt vWF wie ein Klebstoff, der dafür sorgt, dass die Blutplättchen an der verletzten Gefäßwand anhaften, weitere zusätzliche Lagen Blutplättchen zusammenkleben und so einen Thrombus bilden. Der vWF fungiert auch als Schutzprotein für den Faktor VIII und verhindert den zu schnellen Abbau dieses für die Gerinnung wichtigen Faktors.

Das von-Willebrand-Syndrom (vWS) wird fast immer vererbt, entweder von einem Elternteil oder von beiden Elternteilen. Jedoch können auch be-

stimmte Arzneimittel oder Krankheiten zu einer erworbenen Form des vWS führen.

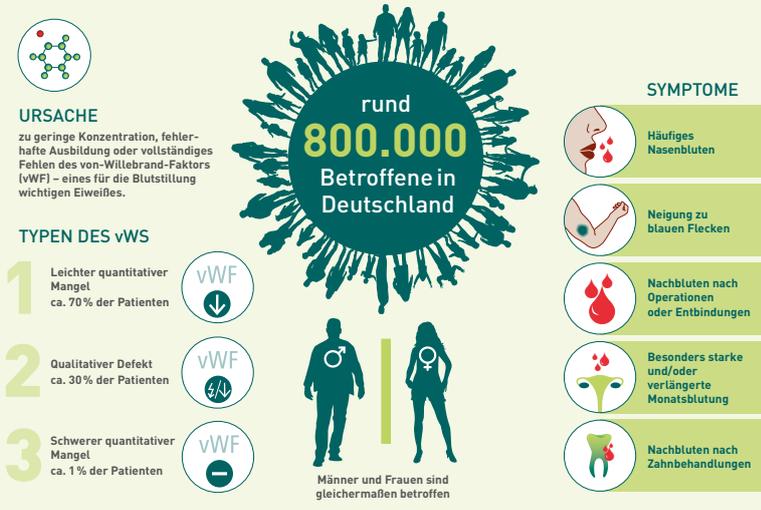
Es tritt im Gegensatz zur klassischen Hämophilie A und B gleich häufig bei Männern und Frauen auf. Die Diagnose erfolgt durch die Messung der Menge und Aktivität des von Willebrand Faktors und des Faktor VIII – sowie mittlerweile immer häufiger durch genetische Laboranalysen.

Zu beachten ist auch, dass bei Menschen mit der Blutgruppe O und A2 der vWF-Spiegel 25-35% niedriger als bei den anderen Blutgruppen ist.

Das von-Willebrand-Syndrom wird in drei Kategorien unterteilt: Typ 1 ist die häufigste und leichteste Form, hier wird der von-Willebrand-Faktor nicht in ausreichender Menge gebildet. Bei Typ 2 wird dieser Faktor fehlerhaft und bei Typ 3, der seltensten und schwersten Form der Erkrankung, gar nicht gebildet. Typ 3 wird in der Regel autosomalrezessiv vererbt, was bedeutet, dass der Nachwuchs defekte Gene von beiden Elternteilen erwirbt. Menschen mit der Erkrankung des Typs 3 haben wenig oder kein vWF und erleben spontane Blutungen, die häufig in Gelenken und Muskeln auftreten. Patienten mit von Willebrand-Syndrom leiden unter langen Nachblutungen nach Verletzungen, Operationen, Zahnbehandlungen und bei bzw. nach der Entbindung. Betroffene mit Blutungsneigungen weisen oftmals vermehrt blaue Flecken – auch bei leichten Stößen – auf. Frauen mit vWS können starke oder langanhaltende Menstruationsblutungen haben, für die oftmals keine plausible Erklärung gefunden wird. Unbehandelte Blutgerinnungsstörungen können in manchen Fällen das Risiko eines unerfüllten Kinderwunsches einhergehend mit Fehlgeburten erhöhen. Die Behandlung ist abhängig vom Typ und der Schwere des vWS. Patienten mit Typ 3 werden häufig regelmäßig mit Fak-

Das von-Willebrand-Syndrom (vWS)

Zahlen, Daten, Fakten



Dr. med. Georg Goldmann



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Institutsdirektor

torkonzentraten behandelt, die FVIII und vWF in hohen, standardisierten Konzentrationen enthalten.

Die meisten Menschen mit vWS, die zum sogenannten Typ 1 bzw. 2 gehören, benötigen keine dauerhafte Behandlung. Jedoch kann es bei operativen Eingriffen, Unfällen, der Menstruation oder Entbindungen zu Blutungen kommen, die dann eine medikamentöse Behandlung zwingend erforderlich machen.

Die Diagnostik und Therapie des von Willebrand-Syndroms wird in der Regel in spezialisierten Behandlungszentren und Laboratorien durchgeführt. Adressen von spezialisierten Einrichtungen sind u.a. auf den Seiten der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG) und der Interessensgemeinschaft Hämophiler (IGH) (siehe Infokasten) zu finden.

Therapie

Es stehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Patienten mit einem vWS Typ 1 (der häufigsten Form) benötigen im Alltag nur selten eine Prophylaxe, also eine regelmäßige medikamentöse Therapie.

DDAVP

In Abhängigkeit vom von Willebrand-Typ wird (vor allem beim Typ 1 Patienten) als therapeutische Maßnahme zunächst versucht, die Freisetzung des körpereigenen von Willebrand-Faktors durch das Hormon DDAVP zu erhöhen.

Hier sollten vorher mögliche Kontraindikationen gegen DDAVP abgeklärt werden, sowie möglichst eine individuelle Austestung zur Überprüfung der Wirksamkeit erfolgen. Zudem sollte vor allem bei Kindern insbesondere bei mehrmaliger Anwendung und an heißen Tagen auf die antidiuretische (wasser ausscheidungshemmende Wirkung) des Medikamentes hingewiesen werden.

DDAVP kann intravenös oder als Nasenspray (Octostim) eingesetzt werden, dabei ist auch zu beachten, dass sich die DDAVP-Wirkung nach mehreren Anwendungen erschöpft.

Faktorkonzentrate

Für den Fall, dass die Therapie bei Patienten mit vWS mit Desmopressin (DDAVP) alleine nicht wirksam oder kontraindiziert ist, können u.a. auch plas-

matische Faktorkonzentrate prophylaktisch bzw. bei Bedarf zum Einsatz kommen. Diese werden in die Vene gespritzt und führen zu einem sofortigen Anstieg des von-Willebrand-Faktors im Blut. Hergestellt werden von-Willebrand-Faktor-Konzentrate aus menschlichem Plasma, das aus Plasmaspenden stammt. Das bei der Transfusion von Blut- und Plasmapräparaten prinzipiell bestehende Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten wie des Hepatitis- oder des HI-Virus ist bei bewährten virusinaktivierten Produkten mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Bei einigen Gerinnungsprodukten die in der Therapie des von-Willebrand-Syndroms heute zum Einsatz kommen, hat man bereits über dreißig Jahre Erfahrung gesammelt, sodass sich deren Anwendung als sicher etabliert hat.

Voraussetzung für eine effektive Therapie ist ein ausreichender Anteil eines funktionell aktiven von-Willebrand-Faktors in diesen Präparaten. Wichtig ist ebenfalls, dass der von-Willebrand-Faktor viele hochmolekulare Multimere enthält, genau wie beim natürlich vorkommenden von-Willebrand Faktor.

Da in Patienten mit vWS Typ 3 der von-Willebrand-Faktor vollständig fehlt, kann daher auch kein körpereigener von-Willebrand-Faktor freigesetzt werden. Zur Prophylaxe und Therapie des von-Willebrand-Syndroms Typ 3 kommen meist nur Plasmakonzentrate in Betracht, die den von-Willebrand-Faktor in ausreichender Menge enthalten. Auch bei vielen Typ 2-Fällen ist oft die Substitution mit Plasmapräparaten angezeigt.

Weitere Therapiemöglichkeiten bei Frauen ist die Östrogenbehandlung mittels hormonellen Verhütungsmitteln (Pille, Hormonspirale), die die Aktivität der Gebärmutter schleimhaut reduzieren und dadurch die monatliche Blutung abschwächen.

Zusätzlich kann Tranexamsäure bei allen Typen des von-Willebrand-Syndroms zur alleinigen oder (Faktor bzw. DDAVP) begleitenden Therapie von Schleimhautblutungen eingesetzt werden. Durch Tranexamsäure verzögert sich die Auflösung von Blutgerinnseln, die Wunde stabilisiert sich dadurch schneller.

Unbedingt vermieden (oder nur nach ärztlicher Absprache eingenommen werden) sollten Medikamente die die Thrombozyten- also Blutplättchenfunktion zusätzlich beeinträchtigen.

Hier ist insbesondere auf Acetylsalicylsäure-haltige Schmerz- oder Erkältungsmittel hinzuweisen.

Das Hämophiliezentrum Bonn

Die in den 1960er-Jahren in den USA eingeführte ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung wurde in Deutschland mit Errichtung des Lehrstuhls für „Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin“ 1969 an der Universitätsklinik Bonn durch Prof. Dr. Hans Egli und Dr. Hans Hermann Brackmann erfolgreich etabliert.

Das am Institut befindliche Hämophiliezentrum wurde im Verlauf der folgenden Jahre zu einem der

Therapierichtlinien für die Behandlung des von-Willebrand-Syndroms (nach Bundesärztekammer, Querschnitt-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2008)

von-Willebrand-Syndrom	Therapie	Dosierung
Typ 1	DDAVP*	0,3 µg/kg KG
Typ 1 (bedrohliche Blutungen und größere operative Eingriffe)	von-Willebrand-Faktor-haltiges Faktor-VIII-Konzentrat	Richtet sich nach der klinischen Situation
Typ 2	von-Willebrand-Faktor-haltiges Faktor-VIII-Konzentrat	Richtet sich nach der klinischen Situation
Typ 3	von-Willebrand-Faktor-haltiges Faktor-VIII-Konzentrat	Richtet sich nach der klinischen Situation

* Bei Kleinkindern (< 4 Jahre) ist die Anwendung von DDAVP wegen der Hyponatriämie und zerebraler Krampfanfälle nicht indiziert.
DDAVP = synthetisches Vasopressin-Analogon (Desmopressin)

weltweit größten Versorgungszentren für Patienten mit Hämophilie A und B, von-Willebrand-Syndrom (vWS) und selteneren schweren hämorrhagischen Diathesen (Blutungerkrankungen) mit derzeit über 1500 Patienten.

Die hämostaseologische Versorgung der Patienten mit Hämophilie findet ambulant und auch während einer notwendigen stationären Behandlung durch die Mitarbeiter des Hämophiliezentrums in Kooperation mit den klinischen Disziplinen statt. Das Hämophiliezentrum verfügt für ambulante und stationäre Patienten zudem über einen rund um die Uhr besetzten ärztlichen Notdienst sowie für die psychosoziale Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen über eine angegliederte psychologische Beratungsstelle.

Für die Durchführung der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung beziehen die Patienten ihre individuell verordneten Gerinnungsfaktorkonzentrate über das Institut. Des Weiteren gehört zum Hämophiliezentrum ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapie relevanten Parameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden/7 Tage) durchgeführt werden.

Selbstmanagement der Erkrankung

Patienten mit von-Willebrand-Syndrom müssen lernen, Blutungen zu erkennen und zu beurteilen, Blutungsrisiken einzuschätzen und zu vermeiden, die Bedeutung der Medikamente und deren Wirkungsweise zu kennen und vieles mehr. Es handelt sich um einen fortlaufenden Lernprozess, der im Hämophilie-Zentrum Bonn therapiebegleitend gestaltet wird. Einbezogen sind Ärzte, Hämophilie-Assistentinnen und eine Psychologin. Die Behandlung der meisten Patienten mit Typ III des von-Willebrand-Syndroms erfolgt durch die Gabe von Gerinnungsfaktoren in die Venen und in der Regel als „ärztlich kontrollierte Selbstbehandlung“. Das bedeutet, die Patienten injizieren sich ihr Medikament gemäß ärztlicher Dosierung selbst. So können Blutungen schnell und oft schon im Entstehen eigenständig behandelt werden; der Patient gewinnt an Unabhängigkeit und Selbständigkeit.

Das Erlernen der Venenpunktion – eine Voraussetzung für die Durchführung der „ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung“ – ist nicht nur ein Training technischer Fertigkeiten, sondern auch ein vielschichtiger emotionaler Anpassungsprozess, von dem – zumindest bei Kindern – alle Familienmitglieder betroffen sind. Zwar werden gelegentlich auch spezielle Informationsveranstaltungen angeboten, im Wesentlichen erfolgt die Schulung der Patienten aber individuell, an ihre jeweiligen Bedürfnisse angepasst.

Effektives Krankheitsmanagement stellt hohe Anforderungen an die Zuverlässigkeit des Patienten und seine Bereitschaft, Verantwortung für die eigene Gesundheit zu übernehmen.

Diese Anforderungen werden Patienten nur dann angemessen erfüllen können, wenn sie überzeugt

Aktuelle Klassifikation nach Sadler (1994)		Frühere Klassifikation nach Ruggeri (1987)	Auswirkungen auf vWF
Typ 1		Typ 1	Verminderung des vWF, alle Multimeren betroffen, oft leichte Form
Typ 2	Typ 2A	Typen IIA, IIC, IID, IIE, IIF	Fehlen der hochmolekularen Multimeren des vWF
Typ 2	Typ 2B	Typ 1 New York/ Malmö, Typ IIB	Erhöhte Affinität zu GPIb
Typ 2	Typ 2M	Typ B, Typ I Vicenza	Multimerenmuster normal, verminderte Aktivität
Typ 2	Typ 2N	–	FVIII-Bindungsfähigkeit reduziert
Typ 3		Typ III	Vollständiges Fehlen des vWF

sind, dass ihr Verhalten einen positiven Einfluss auf den Erkrankungsverlauf hat.

Die dafür erforderlichen Kompetenzen zu vermitteln ist neben zuverlässiger Diagnostik und Therapie eine der Hauptaufgaben eines Hämophiliezentrums.

Leben mit dem von-Willebrand-Syndrom

Wenn die mittlerweile über 70-jährige Ursula K. auf Ihr Leben zurückblickt, fallen ihr viele Situationen ein, die emotional ganz eng mit ihrer schweren Gerinnungsstörung, dem von-Willebrand-Syndrom Typ 3, verbunden sind.

In den vierziger Jahren mit einer damals weder richtig diagnostizierbaren noch gut therapierbaren Blutungsneigung, in einem süddeutschen Dorf aufzuwachsen, war nicht einfach und der Weg in die nächste Klinik beschwerlich.

Es kam oft zu massivem Nasenbluten und Gelenkblutungen, die teilweise nur mit einer Blutübertragung von der Mutter zum Stillstand kamen. Dass die ältere Schwester ebenso betroffen war, machte die Erkrankung auch nicht leichter.

Trotzdem ist Ursula K. zeitlebens zuversichtlich gewesen, hatte nie aufgegeben, sich mit der Erkrankung auseinandergesetzt und nach neuen Therapiemöglichkeiten gesucht:

„1972 hörte ich über Mundpropaganda von einer neuartigen Therapie, bei der sich die betroffenen Patienten ihr Gerinnungspräparat selbst spritzen können und so unabhängig von der Erkrankung ihr Leben bestreiten können.

So kam es, dass ich 1972 durch Dr. Brackmann, den Direktor des Hämophiliezentrums der Uniklinik Bonn, in das Programm der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung“ aufgenommen wurde.

Seitdem hatte sich mein Leben rasant verändert“, berichtet Ursula K. „Ich war auf einmal selbstbestimmt und im Alltag weitgehend blutungsfrei.

Seit dieser Zeit spritze ich mein Gerinnungsfaktorkonzentrat mehrmals wöchentlich, seit Anfang der achtziger Jahre sogar immer dasselbe Produkt.

Natürlich gab es auch immer wieder Einbrüche mit Operationen an den kaputten Gelenken, häufigen Schmerzen und sogar einer Hirnblutung, die dank guter Therapie folgenlos ausgeheilt ist. Aber trotz meiner schweren Erkrankung habe ich es dank bester ärztlicher, pflegerischer und medikamentöser Unterstützung geschafft, mein Leben selber zu gestalten und dieses hohe Alter zu erreichen.

Klassifikation des von-Willebrand-Syndroms

Informationen

■ **Universitätsklinikum Bonn**
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Direktor Prof. Dr. med. J. Oldenburg
Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann
Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn
Telefon: +49-(0)-228-287-15188
24-Notfalltelefon:
+49-(0)-170-2144888

■ **Deutsche Hämophiliegesellschaft**
Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
Tel.: (040) 672 29 70
www.dhg.de; dhg@dhg.de

■ **Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.**
Remmingsheimer Str. 3
D-72108 Rottenburg am Neckar
07472 22648
/www.igh.info; mail@igh.info

■ **Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH)**
Strümpellstrasse 40
04289 Leipzig
Tel.: 0341 6565745
www.bddh.org

■ **CSL Behring GmbH**
Philipp-Reis-Straße 2
65795 Hattersheim
Tel.: 069 305-84437
www.cslbehring.de
www.vonwillebrand.de
www.netzwerk-von-willebrand.de

Sicherheit und Qualität der Produkte hat bei CSL Behring oberste Priorität. Alle Plasmaspenden werden durch hochmoderne Technologien geprüft und unterliegen mehrstufigen Reinigungsprozessen zur Virusinaktivität bzw. -elimination sowie umfassenden Tests. Das Qualitätssicherungssystem von CSL Behring wurde als eines der ersten durch das international anerkannte Sicherheitsprogramm QSEAL der Plasma Protein Therapeutics Association anerkannt.

Implantierbare Knochenleitungs- und aktive Mittelohr-Hörsysteme als Alternative zu konventionellen Hörgeräten



In Deutschland leben etwa 6–7 Millionen Menschen aller Altersstufen mit einer mittel- bis hochgradigen Schwerhörigkeit, die die Indikationskriterien zur Versorgung mit einer Hörhilfe erfüllen. Nur gut die Hälfte davon ist tatsächlich mit einem Hörgerät versorgt. In den allermeisten Fällen handelt es sich dabei um ein konventionelles Hörgerät, welches den Schall verstärkt und rein akustisch im Gehörgang wiedergibt. Im Gegensatz dazu gibt es für sehr schwerhörige oder taube Patienten die sog. Cochlea Implantate, die durch elektrische Stimulation des Hörnervs eine Wiederherstellung des Hörvermögens ermöglichen.

Bei den Hörsystemen, die in diesem Artikel beschrieben werden, handelt es sich um eine weitere Gruppe, die durch mechanische Stimulation des Schädelknochens, der Mittelohrstrukturen oder auch der Cochlea eine Hörverbesserung erreicht. Diese Knochenleitungs- und aktiven Mittelohr-Hörsysteme kommen aus anatomischen oder medizinischen Gründen oder bei Einschränkungen des Tragekomforts als Alternative zu konventionellen Hörgeräten in Frage. Dies kann z. B. bei chronischen Entzündungen des Gehörgangs durch das Tragen eines Hörgeräts, bei Fehlbildungen des äußeren Ohres und/oder des Gehörgangs, nach Mittelohroperationen und fehlender oder erfolgloser Rekonstruktionsmöglichkeiten oder auch bei Vorliegen einer offenen Mastoidhöhle mit sehr weitem Gehörgangseingang der Fall sein. Aus audiologischer Sicht gibt es dabei sowohl gegenüber konventionellen Hörgeräten, als auch gegenüber Cochlea Implantaten keine deutliche Trennung, sondern fließende Übergänge. Bevor jedoch die teilweise kostenintensiven implantierbaren Knochenleitungs- oder aktiven Mittelohr-Hörsysteme eingesetzt werden, müssen für die Kostenträger nachvollziehbar, die kostengünstigeren Alternativen optimiert und ausgiebig getestet werden.



Prof. Dr. med.
Joachim Hornung

Knochenleitungshörsysteme (KLHS)

KLHS stimulieren die Cochlea mechanisch durch Schallweiterleitung über den Schädelknochen. Der Gehörgang und das Mittelohr werden dabei umgangen. Typischerweise werden KLHS bei Patienten mit reinen Schallleitungsschwerhörigkeiten oder bei kombinierten Schwerhörigkeiten mit vorwiegender Schallleitungsschwerhörigkeit und nur geringer Beeinträchtigung der Innenohrfunktion eingesetzt. Auch bei einseitiger Taubheit werden KLHS

als Contralateral-Routing-of-Signals-Versorgung (CROS) angewandt. Dabei werden die vom KLHS auf der tauben Seite aufgenommenen Signale über die Ankopplung an den Knochen auf die gesunde Seite weitergeleitet. Bei den Knochenleitungshörsystemen unterscheidet man passive von aktiven Systemen und bei den aktiven noch perkutane (Implantat penetriert die Haut) oder transkutane (Haut über dem Implantat ist intakt) Systeme.

Passive transkutane KLHS

Die ersten konventionellen KLHS waren zu Beginn des 20. Jahrhunderts Hörbügel, Hörbrille oder ein weiches Stirnband, welche den nötigen Anpressdruck aufbrachten, um eine Stimulation des Schädelknochens durch intakte Haut für ein entsprechendes Hörergebnis zu erreichen. Noch heute wird in der Pädaudiologie mit einem Softband-KLHS eine Übergangslösung in den ersten Lebensjahren, bis eine chirurgische Versorgung möglich ist, genutzt. Nachteil dieser passiven konventionellen KLHS ist, dass die verwendeten Hörhilfen nicht immer zuverlässig über dem Mastoidknochen platziert sind. Eine Verbesserung dazu stellen passive implantierbare KLHS dar. Hierbei wird eine Magnetplatte auf dem Mastoid verankert die einen außen anliegenden ebenfalls mit einer Magnetplatte versehenen Soundprozessor halten. Beim Baha® attract z.B. wird eine Magnetplatte an einer Titanimplantatschraube am Mastoid befestigt. Der Soundprozessor, ebenfalls mit Magnetplatte, wird durch die implantierte Magnetplatte in Position gehalten und überträgt den Schall durch die geschlossene Haut. Das System ist bis 1.5 Tesla MRT-tauglich, hat eine gute Hautverträglichkeit, benötigt aber einen hohen Anpressdruck, um die durch die Hautdicke reduzierte Verstärkungsleistung zu

kompensieren. Gelegentlich ist eine Knochenglättung und/oder Ausdünnen des subkutanen Gewebes nötig.

Beim Sophono® werden 2 Magnete teilweise im retroaurikulären Knochen versenkt und mit 4 Titanschrauben fixiert. Der Sprachprozessor koppelt über die geschlossene Haut mit 2 Magneten daran. Die MRT-Zulassung gilt bis 3 Tesla, Hautverträglichkeit und Anpressdruck sind ähnlich wie beim Baha® attract.

Die Verstärkungsleistung des Baha® attract ist ausreichend bis ca. 25 dB Innenohrstörungen, das Sophono® bis ca. 35 dB. Beide Geräte können wegen des Anpressdrucks nicht ohne Tragepausen verwendet werden.

Aktive perkutane KLHS

Seit 1977 steht mit dem Baha® connect ein perkutanes KLHS zur Verfügung. Eine mit einer Titanschraube im Schädelknochen verankerte Schnappkupplung überträgt den Schall in Form von Vibrationen vom Soundprozessor zum Implantat und dann über den Knochen zum Innenohr. Abhängig von den angekoppelten Soundprozessoren können dann Innenohrstörungen bis 40, 50 oder 65 dB versorgt werden. Momentan gibt es für diese Form der KLHS zwei Systeme, nämlich einerseits das Baha® connect und andererseits das Oticon Ponto®. Die Implantate beider Hersteller unterscheiden sich dabei kaum, sind aber nicht kompatibel, so dass die Soundprozessoren nur an den jeweiligen zugehörigen Schnappkupplungen betrieben werden können. Beide Systeme sind bei Kindern ab 5 Jahren zugelassen. Das eigentliche Implantationsverfahren hat sich mittlerweile stark vereinfacht und kann in örtlicher Betäubung erfolgen. Beide Systeme sind MRT-tauglich und haben, mit einem durch die Haut penetrierenden Implantat, die intensive Pflege und durch Entzündungen bedingten Implantatverlust als wesentlichen Nachteil.

Aktive transkutane KLHS

Die Vorteile der aktiven Knochenanregung ohne die Nachteile der die Haut durchdringenden Schnappkupplung stehen im Bonebridge® (MED-EL, Innsbruck, Österreich) dem ersten aktiven transkutanen implantierbaren KLHS, seit 2012 zur Verfügung. Hierbei werden elektromagnetische Impulse des Audioprozessors durch die intakte Haut an den implantierten Knochenleitungswandler (Bone Conduction Floating Mass Transducer, BC-FMT®) übermitteln und dann vom BC-FMT® in Vibrationen umgewandelt, die durch 2 Fixierungsschrauben im Mastoidknochen dann weitergeleitet werden. Das Bonebridge®-Implantat wird in Vollnarkose hinter dem Ohr platziert. Bei der präoperativen Planung muss dabei der zylinderförmige Platz von 16 (Durchmesser) x 9 (Tiefe)mm für den BC-FMT® berücksichtigt werden. Hierbei kann es durchaus notwendig sein, den Sinus sigmoideus oder die Dura freizulegen und zu komprimieren. Mit den mittlerweile erhältlichen BCI-Lifts ist es nicht mehr not-

wendig den BC-FMT® vollständig im Knochen zu versenken. Das Bonebridge®-Implantat kann bei Kindern ab 5 Jahren angewandt werden und ist bis 1,5 Tesla MRT-tauglich. Es können Innenohrstörungen bis 45 dB damit versorgt werden.

Seit 2017 steht eine Neuentwicklung im Bereich der KLHS zur Verfügung. Das ADHEAR® System von MED-EL (Innsbruck, Österreich) wird im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen implantierbaren Systemen mit einem wasserresistenten 3-7 Tage verwendbaren Klebeadapter an der retroaurikulären Haut fixiert. Der Audioprozessor wird per Klickverbindung am Klebeadapter gehalten und benötigt keinen Anpressdruck. Geeignet ist das System für Patienten mit Schalleitungsstörungen oder einseitiger Taubheit, die ein KLHS benötigen, aber keine Implantation wünschen. Erste Ergebnisse zeigen vergleichbare Resultate zu Softband- oder Stirnband-KLHS bei deutlich verbesserter Handhabung.

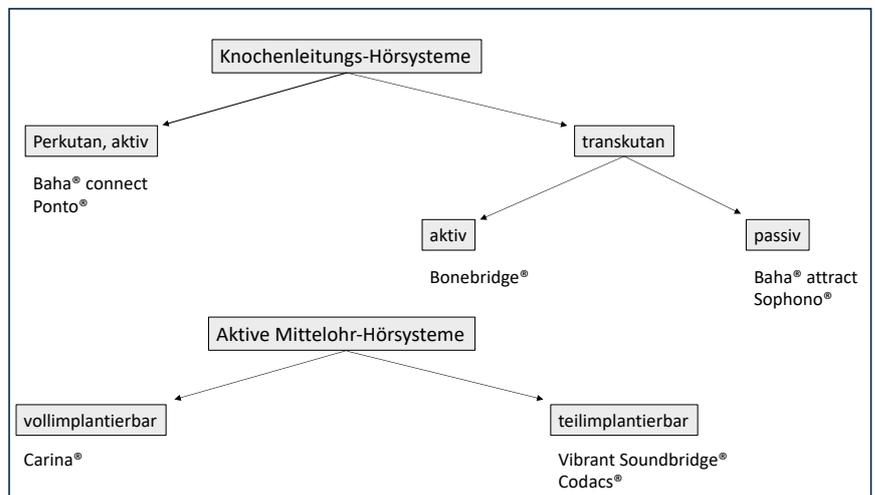
Aktive Mittelohrhörsysteme (AMHS)

Aktive Mittelohrhörsysteme wurden ursprünglich als Ersatz konventioneller Hörgeräte bei mittel- bis höhergradigen Schallempfindungsschwerhörigkeiten und intakter Gehörknöchelchenkette entwickelt. AMHS können vor allem im Hochfrequenzbereich einen hochgradigen Hörverlust besser als konventionelle Hörgeräte ausgleichen. Aufgrund ihres hohen Preises, der zumeist chirurgisch anspruchsvollen Implantation und der Weiterentwicklung konventioneller Hörgeräte wurden sie jedoch kaum noch eingesetzt. Erst die Erweiterung des Indikationsspektrums hin zu voroperierten Ohren mit kombinierten Schwerhörigkeiten oder stenotischen oder entzündlich veränderten Gehörgängen und bei angeborenen Mittelohrfehlbildungen führte zu einem regelmäßigen Einsatz dieser Implantate. Die verstärkten Signale werden bei einem AMHS in mechanische Vibrationen umgewandelt und an den Schalleitungsapparat des Mittelohrs (Trommelfell, Gehörknöchelchen oder Gehörknöchelchenersatzprothesen) oder in die Cochlea weitergeleitet. Wird dazu ein elektromagnetischer Wandler benutzt, werden die Schwingungen zwischen einer stromdurchflossenen Spule und einem



Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Heinrich Iro

Übersicht und Einteilung der klinisch relevanten und in diesem Artikel beschriebenen implantierbaren Knochenleitungs- und aktiven Mittelohr-Hörsysteme.





SYNCHRONY®
Cochlea-implantat-System



SYNCHRONY® EAS
Hörimplantat-System



VIBRANT SOUNDBRIDGE®
Mittelohrimplantat-System



BONEBRIDGE®
Knochenleitungs-



ADHEAR
Knochenleitungshör-

Magneten erzeugt. Bei einem piezoelektrischen Wandler werden die Schwingungen durch strominduzierte Längenänderungen eines piezoelektrischen Kristalls hervorgerufen. Elektromechanische Wandler haben höhere maximale Ausgangsamplituden, verbrauchen aber auch mehr Energie. Piezoelektrische verzerren weniger, sind aber auch steifer bei der Ankopplung an die Ossikel.

Die AMHS werden in vollimplantierbare und teilimplantierbare Systeme unterschieden.

Vollimplantierbare AMHS

Das vollimplantierbare System (Carina®) hat sich aus dem teilimplantierbaren entwickelt. Hierzu wird ein Mikrofon unter die Haut implantiert, welches die akustischen Signale zum implantierten Soundprozessor und dann von dort zum elektromagnetischen Wandler fortleitet. Dieser gibt die Signale umgewandelt als mechanische Energie über den Aktuator an die intakte Gehörknöchelchenkette, die Stapesfußplatte, Mittelohrprothesen oder die Rundfenstermembran ab. Die Energieversorgung übernimmt ein implantierter Akku mit einer angegebenen Laufzeit bis zu 16 Stunden, die jedoch selten erreicht wird. Die Lebensdauer wird mit 12-15 Jahren angegeben. Der Akku kann nur durch einen erneuten operativen Eingriff gewechselt werden. Grundsätzlich kommt das vollimplantierbare System einem idealen Hörgerät nahe. Es wird nicht sichtbar getragen, hat keinen störenden Okklusionseffekt im Gehörgang und bietet eine sehr gute Tonqualität. Das Carina® kann allerdings nur bei Erwachsenen eingesetzt werden, hat eine Akkunutzungsdauer die teils deutlich unter den Herstellerangaben liegt und weist teilweise stark störende Bewegungs- und Rückkopplungsartefakte durch das implantierte Mikrofon auf.

Teilimplantierbare AMHS

Das Vibrant Soundbridge® (VSB) von MED-EL (Innsbruck, Österreich) ist das momentan weltweit am häufigsten eingesetzte implantierbare Mittelohr-Hörssystem. Entwickelt von Geoffry Ball bei Symphonix Devices, wurde es 1996 erstmalig implantiert. Das System besteht aus einem externen Soundprozessor mit Mikrofon, Sendespule und Batterien und einem Implantat mit Empfangsspule, Prozessorelement (vibrant ossicular prosthesis, VORP) und mit einem über ein Kabel daran verbundenen elektromagnetischen Schwinger (floating mass transducer, FMT). Im FMT wird das Schallsig-

nal durch die Rückstoßkraft eines in einer Spule bewegten Dauermagneten in mechanische Vibrationen umgewandelt. Diese können dann durch die Ankopplung mittels diverser Coupler an die Gehörknöchelchenkette, Mittelohrprothesen oder auch an das runde Fenster übertragen werden. Im Gegensatz zum Carina® muss das VSB nicht am Mastoidknochen fixiert werden, es reicht die oben beschriebene Einpunktfixierung mittels Coupler. Deshalb kann das VSB auch unabhängig vom Schädelwachstum eingesetzt werden und ist deshalb auch bei Kindern ab 5 Jahren zugelassen. Nachteilig wirkt sich die fehlende Fixierung bei der Verstärkung von tiefen Frequenzen aus; hier wird ein erheblicher Energieverlust beobachtet. Neben der ursprünglichen Indikation bei alleiniger Innenohr-Hörstörung, kann das VSB bei Schalleitungs- und kombinierten Schwerhörigkeiten, wegen der vielfältigen Ankopplungsmöglichkeiten unabhängig vom Zustand der Gehörknöchelchenkette implantiert werden. Das VSB ist als einziges AMHS MRT-tauglich bis 1,5 Tesla.

Das teilimplantierbare Codacs® stimuliert mechanisch das eröffnete Innenohr über die Ankopplung einer Steigbügelprothese. Indiziert ist das System bei hochgradiger an Taubheit grenzender kombinierter Schwerhörigkeit. Die minimale Knochenleitungsschwelle bei 500 Hz ist 75 dB, bei 2 kHz 90 dB. Ursprünglich war das Implantat für Patienten mit fortgeschrittener Otosklerose entwickelt worden. Das System besteht aus einem externen Sprachprozessor und dem eigentlichen Implantat. Der schwingungsübertragende Teil muss am Knochen fixiert werden. Eine Kopplungsstange mit künstlichem Amboss überträgt die Schwingungen auf eine Stapesprothese und damit auf die Perilymphe. Die Implantation ist technisch anspruchsvoll und mit einem erhöhten Risiko einer weiteren Innenohrschädigung verbunden.

Zusammenfassung

Die derzeit zur Verfügung stehenden Knochenleitungs- und aktiven Mittelohr-Hörssysteme stellen keine Konkurrenz zu konventionellen Hörgeräten, Cochlea Implantaten oder hörverbessernden Mittelohreingriffen dar, sondern schaffen die Möglichkeit Patienten die mit den bisherigen Maßnahmen nicht zufriedenstellend versorgt werden konnten, eine Lösung anbieten zu können. Die implantierbaren Knochenleitungs- und aktiven Mittelohr-Hörssysteme können dabei das Hörvermögen und die Lebensqualität im Einzelfall signifikant steigern.

Informationen

■ **Universität Erlangen-Nürnberg**
Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kopf- und Halschirurgie
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Iro
Klinikdirektor
Prof. Dr. med. Joachim Hornung
Leitender Oberarzt und stellv. Klinikdirektor
Prof. Dr. med. Dr. Ulrich Hoppe
Leiter der Audiologie und des CICERO – Cochlea-Implant-Centrums
Waldstr. 1
91054 Erlangen
Tel.: 09131-85-32980 Anmeldung
www.hno-klinik.uk-erlangen.de

■ **MED-EL Elektromedizinische Geräte**
Deutschland GmbH
Moosstraße 7, 82319 Starnberg
Tel. +49 8151 7703-133
blog.medel.com/de
care.medel.com
http://bit.ly/medelvideo
https://dcig.de/
https://www.schwerhoerigen-netz.de

Die benigne Prostatahyperplasie – Therapieoptionen

Männer wissen erfahrungsgemäß wenig über ihre Prostata und deren Funktion, bis diese mit zunehmendem Alter Beschwerden bereiten kann. Immerhin 60% der Männer sind früher oder später betroffen.



Dabei unterstützt diese große – gut über den Enddarm erreichbare – Drüse jeden Mann bei seiner gesunden Sexualfunktion durch Produktion des Hauptanteils des Samenergusses. Ohne Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, weil sie der Blase nach außen hin vorsteht, wäre der Samenerguß trocken bzw. die Spermien ohne Transportmedium. Die Häufigkeit der gutartigen Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie, BPH) steigt mit zunehmendem Alter und ist eine sehr häufige Erkrankung. Die BPH kann belastende Symptome des unteren Harntrakts bedingen wie eine unvollständige Blasenentleerung, eine hohe Frequenz, einen unterbrochenen Harnstrahl, eine Dranginkontinenz (verkürzte Vorwarnzeit), einen schwachen Harnstrahl sowie häufiges nächtliches Wasserlassen (Nykturie).

Medikamentöse Behandlung

Die Harnblase wird dann zum „Imperator“, zum alles beherrschenden Organ mit nicht aufzuhalten dem Harndrang. Aus diesem Grund bezeichnen Urologen die beschriebene Symptomatik als „imperativen“ Harndrang. Dieser kann dann übrigens auch durch äußere Einflüsse reflektorisch ausgelöst werden. Der verspürte Drang führt in erster Linie zu einem Besuch beim Hausarzt. Der Allgemeinmediziner oder Internist orientiert sich zuerst an den Richtlinien der Fachgesellschaften, die nicht immer

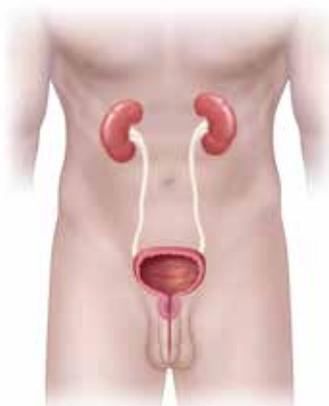
damit übereinstimmen, was sich der Patient als nebenwirkungsarme Behandlung vorstellt. Der Erfolg der meisten operativen Techniken hängt direkt vom Operateur, dem Ausmaß der Abflussbehinderung und den Nebenerkrankungen ab. Die Patientenerwartung an eine wenig invasive Behandlung treibt die Entwicklung von neuen (meist jedoch weniger invasiven) Technologien voran.

In den letzten Jahren wurden keine wirklich innovativen prostataspezifischen Medikamente zur Behandlung der gutartigen Prostatavergrößerung auf den kommerziellen Markt gebracht. Alpha-Blocker, die eine Entspannung der glatten Muskelfasern in der Prostata bewirken, bleiben weiterhin die Therapie der ersten Wahl, obwohl die Medikamente weder einen Einfluss auf das Fortschreiten der BPH haben, noch das Potenzial, eine chirurgischen Behandlung zu verhindern.

Im Gegenteil, aktuelle Studien aus England lassen vermuten, dass der hoch selektive Alpha-Blocker „Tamsulosin“ bei Patienten mit einer Prostatahyperplasie häufiger mit der Entwicklung einer Altersdemenz einhergehen könnte. Weitere Analysen bestätigen, dass die Hauptsubstanzgruppen (Alpha-Blocker (AB) und 5-Alpha-Reduktase-Hemmer (5-ARI) nicht optimal zu sein scheinen und in Kombination auch das Risiko für eine erektile Dysfunktion (Impotenz) und Libidoveränderungen (Verminderung des Sexualtriebes) erhöhen können. Darüber hinaus bestätigen Publikationen, dass nur 40% der Patienten ihre Medikamente länger als 6 Monate einnehmen. In diesem Zusammenhang mangelt es den meisten Betroffenen an der notwendigen Compliance.



Dr. med. Alfons Gunnemann





Prof. Dr. med.
Karl Dietrich Sievert

Folglich hat „Mann“ die Wahl zwischen Lebensstilveränderungen, Phytotherapie (Medikamente auf Pflanzlicher Basis), medizinischer Therapie und chirurgischen Intervention. Obwohl ein sorgfältiges Abwarten (Wait&See) für leichte symptomatische und unkomplizierte BPH empfohlen wird, ergab eine Längsschnittstudie, dass 87% der Männer, die leicht symptomatisch waren, über einen Zeitraum von 4 Jahren eine Verschlimmerung ihrer Symptome erlitten und eigenständig pflanzliche Präparate einnahmen ohne einen Arzt aufzusuchen. Das Volumen dieses Marktes beträgt etwa 200 Millionen € pro Jahr. Aktuelle Diskussionen lassen sogar vermuten, dass eine lange Zeitspanne ohne adäquate Therapie zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen könnte. Z. B. zu einer verminderten Kraft der Harnblase zum Austreiben des Harns.

Viele Patienten reduzieren aufgrund der BPH ihre Flüssigkeitszufuhr und gehen das Risiko einer Dehydratation/ Dehydrierung mit den Folgen einer erhöhten Schlaganfall- und Infarktrate sowie depressiver Verstimmung ein. Auch der Liquor (Hirnwasser) wird etwa im 24 -Stunden- Rhythmus ausgetauscht, bei geringer Trinkmenge bekommen betroffene Männer sprichwörtlich „trübe“ Gedanken.

Die meisten Patienten legen sehr viel Wert auf ihre erektile und ejakulatorische Funktion (EF), die sie natürlich erhalten möchten und nicht durch eine folgenschwere Therapieoption gefährden wollen. Die Ejakulation scheint den Patienten wichtiger zu sein als bisher angenommen, da 60% der Patienten ihre orale medikamentöse Behandlung nicht fortsetzen, entweder aufgrund der nicht erfüllten Erwartung der Wirksamkeit oder bzgl. der Nebenwirkungen oder aus Angst vor möglichen Nebenwirkungen. Diese Patienten zögern die operative Behandlung so lang hinaus, bis sich die Symptome und die Lebensqualität so verschlechtern haben, so dass sie operiert werden müssen oder sich ihre Erwartungen geändert haben.

In der Ära vor allen chirurgischen Möglichkeiten und vor dem Dauerkatheter als Ultima Ratio war die gutartige Prostatavergrößerung eine der Haupttodesursachen der Männer durch eine schleichende Harnvergiftung (Urämie).

Der Begriff „Urämie“ bedeutet übersetzt soviel wie „Urin im Blut“. Das vermehrte Auftreten von giftigen Abbauprodukten, die aufgrund einer mangelhaften Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) eine Harnvergiftung durch toxische Harnbestandteile

(Urämietoxine) bedingen, sind hier als ursächlich zu betrachten. Das klinische Vollbild kann akut oder chronisch auftreten.

Chirurgische Maßnahmen

Die Prostata eines neugeborenen männlichen Säuglings wiegt etwa 2 g, die eines 20-jährigen Mannes etwa 20 g und die eines 60-jährigen Mannes 50-60 g – dies allerdings mit großen individuellen Unterschieden. Die Größe der Prostata und das Volumen korrelieren nicht mit dem Grad der Abflussbehinderung.

Die operative Standardbehandlung der gutartigen Prostatavergrößerung ist die transurethrale Resektion (TURP) und die Laserverdampfung der Prostata. Beide Verfahren sind bezüglich der Verbesserung des Harnstrahls und der Verminderung der Symptome nahezu identisch zu bewerten, aber auch die damit verbundenen Nebenwirkungen wie der sogenannten retrograden Ejakulation. Hierbei erfolgt der Samenerguss in die Blase, was für viele Patienten erstmal befremdlich erscheint. Auch beherrschen einige Operateure die Technik der ejakulationserhaltenden transurethralen Behandlung nicht. Die transurethrale bipolare Enukleation der Prostata mit Ejakulationsrhaltung scheint hier die beste Option.

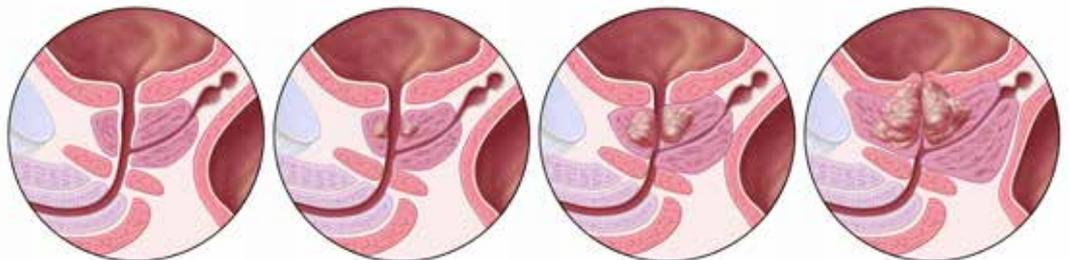
Eine weitere neue Technologie ist die Wasserstrahlabtragung des Prostatagewebes ohne Anwendung von elektrischem Strom oder Laserenergie. Die ersten Daten sind beeindruckend.

Eine Follow-up Studie mit 3 Jahres-Daten belegt eine niedrigere Rezidiv-OP-Rate mit 4.4% sowie eine Verbesserung des IPSS (int. Prostate symptom score) über 50%.

(Three-Year Outcomes of the Prospective, Randomized Controlled Rezum System Study: Convective Radiofrequency Thermal Therapy for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia, UROLOGY 111: 1-9, 2018. Kevin T. McVary and Claus G. Roehrborn)

Diese neue Technologie ist wahrscheinlich sehr präzise, weil intraoperativ sonographisch gesteuert.

Bei sehr großen Drüsen mit einem Gewicht von über 100 g ist mittlerweile neben den alt bewährten offenen Operationsverfahren die minimal-invasive Behandlung roboterassistiert mit dem Da Vinci System sehr schonend möglich, wird aber bislang nur in wenigen Kliniken angeboten.



Um die Invasivität der Eingriffe weiter zu reduzieren hat man viele Verfahren getestet, die aber die Erwartungen in den Studien nicht erfüllt haben, so zum Beispiel die Injektion von Botulinumtoxin A in die Prostata. Auch die Kombination von Injektion und hoch-fokussiertem Ultraschall konnte keine guten Ergebnisse liefern. Andere effektivere Verfahren wie die transurethrale Nadelablation oder die Mikrowellenthermotherapie werden aktuell weiter auf eine Reduktion von Nebenwirkungen untersucht.

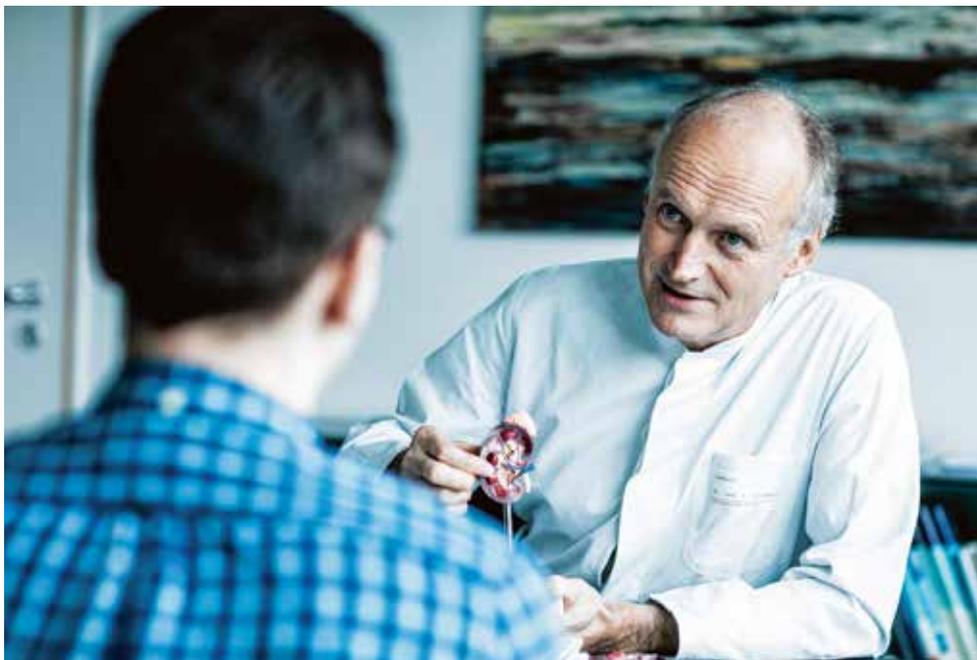
Die Prostata-Arterien-Embolisation (PAE) wurde vor einiger Zeit für andere Organe eingeführt. In Bezug auf die Gefäßversorgung (Vaskularisation) der Prostata wird üblicherweise nur eine Prostatahälfte behandelt. Als mögliche Nebenwirkung wurden Blasenhalsnekrosen und Durchblutungsstörungen des Darmes berichtet.

Als rein mechanisches System zur Verbesserung des Urinflusses hat sich ein modernes „Lifting“ etabliert. Hierbei werden die prallen Prostatalappen, die den Urinfluss behindern, durch Gewebeanker dauerhaft so zusammengezogen, dass der Urin wieder fließen kann. Dieses Verfahren wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht und die 4-Jahres-Daten mit gleichbleibend positivem Ergebnis präsentiert.

Dem Patienten kann auch ein mechanischer Prostataspriker – das temporär plazierte Nitinol-Implantat – vorgestellt werden. Das System wird für etwa 5 Tage implantiert und danach wieder entfernt. Dieses Verfahren soll mindestens ein Jahr eine dauerhafte, zuverlässige Wirkung ohne Nebenwirkungen haben, muss aber sicher durch eine entsprechend größer angelegte Studie bestätigt werden.

Prostata-Stents aus unterschiedlichen Materialien werden nur noch sehr selten eingesetzt, da diese in der Regel nach einiger Zeit durch den Urin verkrusten.

Die Vergrößerung der Prostata kann die Harnröhre derartig komprimieren, dass der Urinfluss aus der Blase nicht nur einschränkt ist, sondern bei einigen Patienten vollständig blockiert. Bei Anwendung von nur ein paar Tropfen Wasser gibt das Rezūm-System gezielte, kontrollierte Dosen von Wärmeenergie in Wasserdampf (oder Dampf) direkt an das Prostatagewebe ab. Die Therapie führt nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung der BPH-Symptomatik – ohne negativen Einfluß auf die sexuelle Funktion und die Harnkontinenz. Die Anzahl der Wasserdampftherapien ist individuell unterschiedlich und hängt von der Größe der Prostata ab. Der eigentliche Eingriff dauert nur wenige Minuten. Der behandelnde Arzt wird möglicherweise für ein paar Tage einen Katheter empfehlen.



Thermische Energie in Form von Wasserdampf

Die wahrscheinlich vielversprechendste neueste Technologie ist die Radiofrequenz erzeugte thermische Energie in Form von Wasserdampf (Rezūm). In jeden Prostatalappen werden hierbei abhängig von der Größe jeweils nur 0,4 ml heißer Wasserdampf eingespritzt, welcher das Gewebe zunächst anschwellen lässt, dann aber die gewünschte Schrumpfung erzeugt, die den anschließenden besseren Durchlass nahezu nebenwirkungsfrei ermöglicht. Diese Methode imponiert nicht nur durch die kurze Behandlungszeit (<1 min/Applikation), die in kurzer Sedierung wie bei einer Darmspiegelung erfolgen kann, sondern auch durch die Tatsache, dass die Daten eine signifikant bessere erektile und Ejakulationsfunktion neben der nicht beeinträchtigten Kontinenz belegt haben. Der einzige Nachteil ist, dass der Katheter für $3,4 \pm 3,2$ Tage verbleiben muss, um einen schwellungsbedingten Harnverhalt zu verhindern. In Bezug auf die verfügbaren Daten ist das Rezūm System eine der zukunftsweisenden Technologien.



Informationen

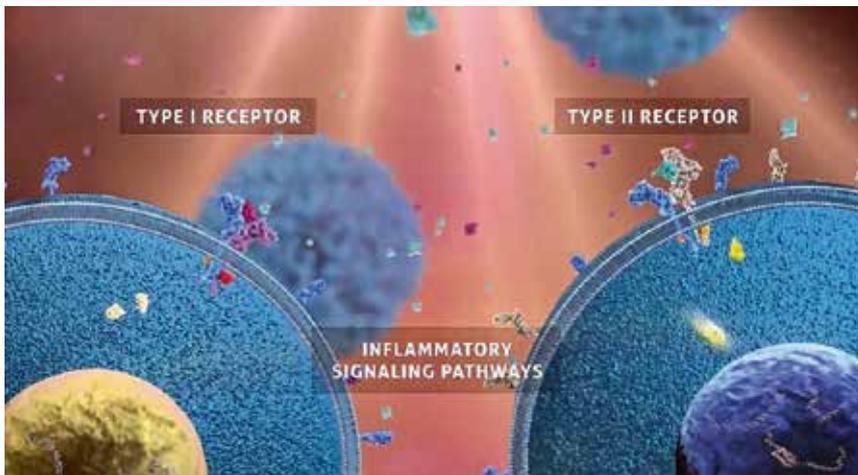
■ **Dr. med. Alfons Gunnemann**
 Chefarzt Urologische Klinik
Prof. Dr. med. Karl Dietrich Sievert
 Klinikum Lippe GmbH
 Röntgenstr. 18 | 32756 Detmold
 Fon +49 5231 72- 0 Zentrale
www.klinikum-lippe.de

■ **Boston Scientific Medizintechnik GmbH**
 Urology and Pelvic Health
 Daniel-Goldbach-Strasse 17-27
 40880 Ratingen
 Tel: +49 (0) 2102-489-3
<http://www.bostonscientific.de /com>

Boston Scientific arbeitet intensiv mit führenden Urologen zusammen, um die Qualität der Patientenversorgung durch innovative Lösungen für die Urologie ständig zu optimieren. Das international agierende Unternehmen bietet ein umfassendes Angebot zur Behandlung von Nierensteinen, BPH, erektiler Dysfunktion, Stressinkontinenz bei Männern und Beckenbodenerkrankungen an.
www.bostonscientific.de/medizinische-fachrichtungen/urologie
germanyreception@bsci.com
<http://www.tcberlin.net/rezum/>
<http://www.rezum.com/>

■ **Deutsche Kontinenz Gesellschaft e.V.**
 Friedrichstrasse 15
 60323 Frankfurt
 Tel.: 069 - 795 88 393
www.kontinenz-gesellschaft.de

Neue Therapieoption bei atopischem Ekzem (Neurodermitis)



Das atopische Ekzem (Neurodermitis) ist eine chronische Hauterkrankung, die mit starkem Juckreiz und einer Entzündung der Haut einhergeht. Daher ist der Leidensdruck der Patienten meist hoch. Zudem hat in den vergangenen Jahrzehnten die Häufigkeit der Erkrankung zugenommen. Derzeit erkranken in industrialisierten Ländern Erwachsene mit einer Häufigkeit von bis zu 10% Prozent, Vorschulkinder sind bis zu 20% Prozent betroffen.

Bisher wurde die Erkrankung vorwiegend mit äußerlicher antientzündlicher Therapie (Glukokortikosteroide, Calcineurininhibitoren), Phototherapie, juckreizstillenden Medikamenten (Antihistaminika) und in schweren Fällen mit systemischen Immunsuppressiva behandelt. Seit September 2017 ist mit Dupilumab eine neue Systemtherapie zugelassen, die auf monoklonalen Antikörpern beruht, die gezielt an der IL-4 Rezeptor alpha Untereinheit angreifen. Dabei wird die Signalaktivität von IL-4 und IL-13 gehemmt, welche eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen. Weitere neue Systemtherapeutika werden derzeit in Studien untersucht.

Zur Behandlung schwerer Formen eines atopischen Ekzems waren bisher als Systemtherapien lediglich systemische Glukokortikosteroide und Ciclosporin für Erwachsene zugelassen, wobei Glukokortikosteroide allerdings nicht in der Langzeittherapie eingesetzt werden sollten. 2017 wurde mit Dupilumab (Dupixent®) erstmals ein monoklonaler Antikörper zur Therapie von Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem zugelassen. Bei diesem Medikament handelt es sich um einen Rezeptorantagonisten, der an die Untereinheit des Interleukin-4-Rezeptors bindet. Durch die Blockade dieses Rezeptors werden die Signalwege von Interleukin 4 und Interleukin 13 gehemmt. Klinische Studien mit dieser Substanz zeigten eine rasche und deutliche Verbesserung des Ekzems und des Juckreizes sowie von Biomarkern.

Pathophysiologie des atopischen Ekzems

Die Ursachen und Auslöser des atopischen Ekzems sind vielfältig und bei jedem Patienten auch individuell unterschiedlich. Meistens ist ein Zusammenspiel aus immunologischen, genetischen und Umweltfaktoren für die Entstehung der Erkrankung

verantwortlich. Beim atopischen Ekzem kommt es zu einer Th2-Zell-dominierten Immunantwort, die zur Bildung von IgE-Antikörpern führt. Die Freisetzung von Th2-Zytokinen wie Interleukin-4 und Interleukin-13 werden für eine Reihe von inflammatorischen Effekten in der Haut verantwortlich gemacht. Mutationen beim atopischen Ekzem betreffen die Hautbarriere (z.B. die Fillagrinmutation), das angeborene und das adaptive Immunsystem. Darüber hinaus sind Triggerfaktoren wie irritierende Substanzen (Wolle, Chemikalien, Wasser), Allergene (Nahrungsmittelallergene, Inhalationsallergene), mikrobielle Faktoren, hormonelle Faktoren, Autoantigene sowie andere Faktoren (Klima, psychischer Stress u.a.) individuell abzuklären.

Klinik des atopischen Ekzems

Je nach Stadium (akut oder chronisch) und Lebensalter präsentiert sich das atopische Ekzem unterschiedlich. Im frühen Kindesalter (0 bis 2 Jahre) findet man meist juckende Ekzeme im Gesichtsgebiet, am behaarten Kopf sowie an den Streckseiten. Bei älteren Kindern und Erwachsenen treten die Ekzeme typischerweise im Bereich der Beugen (Kniekehlen, Ellenbeugen) auf. Eine Sonderform ist die mit stark juckenden Knoten einhergehende Prurigoform des atopischen Ekzems.

Häufige Komplikationen stellen Sekundärinfektionen mit Bakterien (zumeist Staphylokokken) und virale Infektionen (v.a. Eczema herpeticum) dar. Typische Komorbiditäten bei atopischem Ekzem sind die anderen atopischen Erkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis.

Zur Dokumentation der Ausdehnung und des Schweregrads werden validierte Scores wie z.B. der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis Index) oder der EASI (Eczema Area and Severity Index) herangezogen.



Prof. Dr. med.
Bernadette Eberlein

gen. Darüber hinaus werden die Lebensqualität mit Hilfe des DLQI (Dermatology Quality of Life Index) und der Juckreiz auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 festgehalten.

Aktuelle Therapiekonzepte

Nach entsprechender Diagnostik (Anamnese, Hauttests, Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper, Provokationstests) sollten auslösende Allergene sowie irritative Faktoren vermieden werden. Zur Therapie des atopischen Ekzems schlagen die Leitlinien ein Mehrstufenkonzept vor: Trockene Haut erfordert eine topische Basistherapie mit Emollientien zur Hydratation der Haut. Triggerfaktoren sollten vermieden oder reduziert werden (Stufe 1). Bei leichten Ekzemen kommen darüber hinaus niedrig potente topische Glukokortikosteroide und/oder Calcineurininhibitoren zur Anwendung, gegebenenfalls zusätzlich antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe (Stufe 2). Mittelschwere Ekzeme erfordern die Anwendung von höher potenten topischen Glukokortikosteroiden und/oder Calcineurininhibitoren. Darüber hinaus kann eine Phototherapie erwogen werden (Stufe 3). Bei schweren Ekzemen können systemische immunmodulierende Therapien angewandt werden (Stufe 4). Bei starkem Juckreiz können als antipruriginöse Massnahmen z.B. die Anwendung fett-feuchter Umschläge, das Aufbringen Polidocanol-haltiger Externa und/oder die systemische Gabe von Antihistaminika ergriffen werden.

Eine Teilnahme an strukturierten Schulungsmaßnahmen gemäß dem Konzept der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung sollte den Patienten angeboten werden.

Ausgeprägte Superinfektionen mit Staphylokokken können topische antiseptische Maßnahmen, z.B. die Anwendung von Octenisept-Umschlägen oder Farbstofflösungen wie Pyoktanin oder Eosin, den Einsatz von Silber-beschichteten Textilien sowie die systemische Gabe von Antibiotika erforderlich machen. Das Eczema herpeticatum wird mittels systemischer Gabe von Virostatika (Aciclovir) therapiert.

Bisherige systemische immunmodulierende Therapien

Systemische Glukokortikosteroide und Ciclosporin waren bisher die einzigen zugelassenen Systemtherapeutika zur Behandlung schwerer Formen eines atopischen Ekzems. Positive Berichte liegen auch zum Off-label-Einsatz von Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Alitretinoin und Ustekinumab vor, die als „Second-line“ Therapie erwogen werden können.

Indikation für Dupilumab

Dupilumab wird bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem mit relevanter subjektiver Belastung empfohlen,

die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und bei denen eine topische Behandlung oder Phototherapie nicht ausreichend ist bzw. andere systemische Therapien nicht geeignet, kontraindiziert oder nicht wirksam sind.

Das Medikament sollte mit einer topischen Basistherapie und topischen antientzündlichen Substanzen je nach Bedarf kombiniert werden.

Wirksamkeitsdaten aus klinischen Studien

Mehrere randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien an Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem wurden durchgeführt. 2014 wurden erste Studien veröffentlicht, in denen eine 4-wöchige Monotherapie mit Dupilumab zu einer schnellen und Dosis-abhängigen Verbesserung von pathophysiologischen und klinischen Parametern führte. In einer 12-wöchigen, doppel-blinden Studie, in der Dupilumab oder Placebo gegeben wurde und topische Glukokortikosteroide erlaubt waren, hatte die Gruppe, die mit Dupilumab behandelt wurde, signifikant besser abgeschnitten im Hinblick auf die Krankheitsaktivität des atopischen Ekzems und Juckreiz: 85% der Verumgruppe wiesen eine 50%-ige Verbesserung des EASI (versus 35% in der Placebogruppe) auf, wovon 40% eine fast vollständige oder vollständige Abheilung erreichten. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 380 Patienten bestätigt, bei der verschiedene Dosen von Dupilumab (100 mg, 200 mg oder 300 mg in verschiedenen Abständen) oder Placebo über 16 Wochen zur Anwendung kamen. Weitere Studien zeigten, dass ein signifikanter Anteil von Patienten einen IGA Score von „abgeheilt“ oder „fast abgeheilt“ erreichten und mindestens eine 75% Verbesserung im EASI Score. Darüber hinaus blieb entsprechend den Daten weiterer Studien die Effektivität von Dupilumab bei kontinuierlicher Behandlung mit Dupilumab über 1 Jahr erhalten. In den Metaanalysen zeigte sich auch eine Abnahme in der Inzidenz der Hautinfektionen und des Ekzema herpeticatum.

Eine Zulassungsstudie für Dupilumab bei jugendlichen Patienten (12-17 Jahre) mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem zeigte vergleichbare Ergebnisse. Derzeit werden Studien für Kinder unter 12 Jahren durchgeführt.

Bei Patienten mit unkontrolliertem, persistierendem Asthma und perennialer Rhinitis allergica verbesserte Dupilumab zusätzlich zu inhalativen Steroiden und beta-2-Agonisten die Symptomatik: Eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine





Die Abbildung zeigt einen 49-jährigen Patienten mit seit Kindheit bestehendem atopischen Ekzem vor Therapie mit Dupilumab mit einem SCORAD von 64,2, einem EASI von 40, einem DLQI von 22 und einem Juckreiz (VAS) von 9/10 (A). Nach 8 (B) bzw. 16 (C) Wochen reduzierte sich der SCORAD auf 17 bzw. 14, der EASI auf 2,8, der DLQI auf 4 bzw. 2 und der Juckreiz auf 6/10 bzw. 5/10.

Verringerung von Exazerbationen konnte bei Patienten mit Asthma nachgewiesen werden. Patienten, die neben ihrem atopischen Ekzem unter diesen Erkrankungen leiden, könnten somit mehrfach von der Gabe von Dupilumab profitieren.

Nebenwirkungsprofil

Das Nebenwirkungsprofil von Dupilumab war gut, wobei bei Patienten mit atopischem Ekzem (nicht bei Patienten ausschließlich mit Asthma oder nasaler Polyposis) Konjunktivitis die auffallendste Nebenwirkung war, die signifikant häufiger unter Dupilumab (5% bis 28%) im Vergleich zu Placebo (2% bis 11%) aufgetreten war. Schweres atopisches Ekzem in der Vorgeschichte, bereits bestehende Konjunktivitis und niedrige Serumkonzentrationen von Dupilumab waren mit dem Auftreten einer Konjunktivitis assoziiert. Die Konjunktivitis trat in den beschriebenen Fällen teils früh nach Beginn der Dupilumab-Therapie auf (20 Tage), teils deutlich später (> 1 Jahr). Zur Behandlung dieser Konjunktivitis wurden Kortison-haltige, Cyclosporin-haltige Augentropfen oder eine Tacrolimus-haltige Augencreme empfohlen.

Darüber hinaus wurden Reaktionen (Rötung, Schwellung, Jucken) an den Injektionsstellen beschrieben sowie das vermehrte Auftreten von Herpes labialis und Kopfschmerzen.

Anwendung und Überwachung der Therapie

Dupilumab wurde in Form einer Fertigspritze mit 300 mg zur subkutanen Injektion auf den Markt gebracht. Die empfohlene erste Dosis für Erwachsene beträgt 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg). Danach werden alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab als subkutane Injektionen angewandt. Es können Packungsgrößen von 2 oder 6 Spritzen verordnet werden. Die Spritzen sollen im Kühlschrank (2°C – 8°C) gelagert werden. Sie können maximal 14 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25°C gelagert werden. Falls eine Dosis vergessen wurde, so sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden. Danach ist die Dosierung zum regulären planmäßigen Zeitpunkt wieder aufzunehmen.

Während der Therapie mit Dupilumab können topische Glukokortikosteroide angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren können ebenfalls benutzt werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen nicht auf die Therapie ansprechen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

Die Therapie mit Dupilumab sollte bei bekannter Helminthose erst nach Abschluss einer Wurmbehandlung begonnen werden. Totimpfstoffe können während der Behandlung mit Dupilumab angewandt werden, aber keine Lebendimpfstoffe. Regelmäßige Blutkontrollen sind nicht erforderlich.

Eigene Erfahrungen mit Dupilumab und Ausblick

Eigene Erfahrungen im klinischen Alltag seit Markteinführung von Dupilumab spiegeln die in den Studien gewonnenen Ergebnisse wider. So erreichten 66 % der 25 behandelten Patienten nach 8 Wochen einen EASI 75, nach 16 Wochen 83 % der Patienten. Knapp ein Drittel der Patienten entwickelte eine Konjunktivitis oder Blepharitis, ein Patient vermehrt Kopfschmerzen. Bisher fand sich keine erhöhte Inzidenz von Herpes-Infektionen oder Lokalreaktionen an der Einstichstelle. Bei einem Patienten wurde nach 6 Monaten wegen fehlender Wirksamkeit die Therapie abgebrochen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden die topische Therapie mit Emollientien, Glukokortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren auch während der Therapie mit Dupilumab gemäß dem Stufenschema in Abhängigkeit vom Hautbefund fortzuführen.

Weitere neue Systemtherapeutika wie Nemolizumab (IL-31-Rezeptor-Antikörper), Histamin-4-Rezeptor-Blocker und Januskinase-Inhibitoren (Baricitinib, Upadacitinib) werden derzeit in klinischen Studien für ihren Einsatz beim atopischen Ekzem überprüft.

Zusammenfassung

Insgesamt gesehen heilt etwa ein Drittel der Patienten mit atopischem Ekzem unter Dupilumab ganz oder fast ab. Bis zu 70% der Patienten erreichen einen EASI 75 oder eine noch bessere Abheilung. Es dauert etwa 4 Wochen bis sich die volle Wirkung von Dupilumab entfaltet, wobei eine deutliche Wirkung auf Hautveränderungen, Lebensqualität und Juckreiz bereits 2 Wochen nach Beginn der Behandlung nachweisbar ist. Durch die Möglichkeit mit Dupilumab eine zielgerichtete und nebenwirkungsarme Systemtherapie einsetzen zu können, haben sich die Behandlungsoptionen bei mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem deutlich erweitert.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Bernadette Eberlein
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie am Biederstein,
Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
D-80802 München
Tel: +49 89/4140 - 0
www.derma-allergie.med.tum.de

■ Deutscher Allergie- und
Asthmabund e.V.
An der Eickesmühle 15-19
41238 Mönchengladbach
Fon (0 21 66) 64 78 820
www.daab.de

■ Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH
D-10785 Berlin
Potsdamer Strasse 8
medinfo.de@sanofi.com
Tel: 0800 0436996
www.mein.sanofi.de/
therapiegebiete/neurodermitis

Tuberkulose – Ein globales Problem

Weltweit gehört die Tuberkulose immer noch als einzige Infektionskrankheit zu den 10 häufigsten Todesursachen. Schätzungen gehen davon aus, dass jeder vierte Mensch mit Tuberkulose infiziert ist. Nur ein kleiner Anteil der Infizierten (5–10%) entwickelt jedoch nach Infektion eine Erkrankung. Im Jahr 2017 erkrankten 10 Millionen Menschen an Tuberkulose. Obwohl Tuberkulose in den meisten Fällen gut behandelbar ist, verstarben mehr als 1,6 Millionen der Erkrankten.

Eine besondere Herausforderung ist die Behandlung in Ländern, in denen der Zugang zu Medikamenten schwierig ist oder regional häufig vorkommende Koinfektionen mit HIV die Tuberkulosebehandlung erschweren. Darüber hinaus sind Medikamentenresistenzen in vielen Teilen der Welt zunehmend zu einem Problem geworden. Im Osten Europas schätzt man, dass bei jeder fünften Neudiagnose die üblichen Medikamente nicht mehr wirksam sind. Dies führt dazu, dass auf Medikamente ausgewichen werden muss, die schlechter verträglich sind und schlechter wirken.

In Deutschland ist die Tuberkulose (TBC) eine selten vorkommende und gut behandelbare Infektionskrankung geworden. Noch bis in die Nachkriegszeit hinein war die TBC auch in Deutschland eine der häufigsten Todesursachen. Der Volksmund gab der Tuberkulose Namen wie „Schwindsucht“ oder „Weißer Tod“. Die Entdeckung des Erregers der Tuberkulose (*Mycobacterium tuberculosis*) durch Robert Koch Ende des 19. Jahrhunderts in Berlin bahnte den Weg zur heute weltweit üblichen medikamentösen Therapie. Die Erkrankung sollte in Deutschland ihren Schrecken verloren haben, sie sorgt aber immer noch für irrationale Ängste.

Aktuell hat die Tuberkulose in Deutschland wieder Schlagzeilen gemacht. Grund dafür sind unter anderem bei Asylsuchenden nachgewiesene Tuberkulose-Erkrankungen. Auch wenn sie häufiger von Tuberkulose betroffen sind, bleibt eine Übertragung von Asylsuchenden oder Migranten auf die einheimische Bevölkerung eine seltene Ausnahme. Tuberkulose ist nicht sehr ansteckend und es ist daher nicht begründet, Ängste im Zusammenhang mit Tuberkulose und Migration zu wecken.

Von der Übertragung zur Erkrankung

Eine Übertragung ist in der Regel durch das Einatmen bakterienhaltiger Aerosole möglich, die beim Husten entstehen. Besonders intensiver oder häufiger Kontakt zu einem Erkrankten kann zu einer Infektion führen. Diese ist durch immunologische Blut- oder Hauttests nachweisbar und wird zunächst als latente Infektion mit *M.tuberculosis* (LTBI) bezeichnet. Eine latent infizierte Person ist klinisch gesund und nicht ansteckend. Nur 5 – 10% der Menschen, bei denen eine LTBI nachgewiesen wird, erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Tuberkulose. Das höchste Risiko besteht dabei in den ersten beiden Jahren nach einer Ansteckung vor allem für Kinder und Menschen mit geschwächtem

Immunsystem. Die verfügbaren immunologischen Tests können leider nicht vorhersagen, wer später an einer Tuberkulose erkranken wird und wer trotz positivem Test keine Tuberkulose entwickelt. Es besteht die Möglichkeit eine LTBI präventiv zu behandeln, um die Progression zur Erkrankung zu verhindern. Diese sollte jedoch Menschen mit einem besonders erhöhten Progressionsrisiko vorbehalten sein.

Wenn sich nach einer variablen Latenzzeit von Monaten bis Jahren eine Erkrankung entwickelt, zeigt sich diese häufig durch Beschwerden wie persistierender – teilweise auch blutiger – Husten, Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen oder Nachtschweiß. Um eine möglicherweise ansteckende Lungentuberkulose auszuschließen ist dann zumindest eine Röntgenaufnahme des Thorax notwendig. Bei extrapulmonalen Manifestationen ist die klinische Präsentation abhängig von der Lokalisation und macht andere bildgebende Verfahren notwendig. Die Sicherung der Diagnose erfolgt wenn möglich immer durch den Erregernachweis mit mikroskopischen, molekulargenetischen und kulturellen Methoden.

Der Infektionsschutz ist in Deutschland streng geregelt

Die Ansteckungsfähigkeit eines Patienten wird mithilfe mikrobiologischer Verfahren beurteilt. Ansteckend sind Tuberkuloseerkrankungen der Lunge, bei denen Erreger im Sputum nachweisbar sind. Im Jahr 2016 waren etwa Dreiviertel der Fälle von Lungentuberkulose in Deutschland ansteckungsfähig. Ein infektiöser Patient sollte bis zum Nachweis von drei mikroskopisch negativen Sputumproben isoliert werden. Dabei ist unter besonders günstigen Voraussetzungen auch eine Isolation in der häuslichen Umgebung möglich. Diese muss vorab mit dem zuständigen Gesundheitsamt geplant



Marzena Becker,
Stationsleitung Infektiologie



Prof. Dr. med. Torsten Bauer



Dr. med. Ralf Otto-Knapp



Dr. med. Brit Häcker

werden. Als Schutz vor einer Infektion sind Mund-Nasenschutzmasken mit der Bezeichnung FFP2 geeignet.

Jede Tuberkulose muss in Deutschland durch den behandelnden Arzt und parallel durch das diagnostizierende Labor an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden. Die Daten über die Art der Tuberkulose und den Behandlungsverlauf werden an das Robert Koch-Institut (RKI) weitergeleitet, um die aktuelle Tuberkulosesituation bewerten und schnell auf Veränderungen reagieren zu können. Vor Ort werden alle Personen, die längeren oder besonders intensiven Kontakt zu einem ansteckungsfähigen Patienten hatten, durch das Gesundheitsamt untersucht, um weitere Fälle zu verhindern.

Die Standardtherapie der medikamentensensiblen Tuberkulose

Die Therapie der Tuberkulose war laut aktueller Daten des RKI in Deutschland bei 77% der im Jahr 2015 Erkrankten erfolgreich. Diese Ergebnisse liegen damit unter den von der WHO geforderten Therapieerfolgen. Zurückzuführen ist dies vor allem auf einen hohen Anteil von Tuberkulosen bei älteren Menschen mit Begleiterkrankungen, bei denen die Tuberkulose oft nicht die einzige Ursache für ein Therapieversagen darstellt. Bei einer unkomplizierten Tuberkulose sollten die Heilungschancen deutlich besser sein. Einen Rückfall nach erfolgreicher Therapie erleiden weniger als 5% der Behandelten. Um Rückfälle zu verhindern muss allerdings eine Therapiedauer von 6 Monaten in Kauf genommen werden. Bei medikamentenresistenter Tuberkulose werden sogar deutlich längere Medikamentengaben notwendig. Die konsequente tägliche Einnahme ist dabei besonders wichtig, um den Therapieerfolg zu sichern und das Entstehen von Resistenzen zu verhindern. Eine Standardtherapie besteht aus Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol, wovon die Einnahme von Pyrazinamid und Ethambutol nur über 2 Monate notwendig ist. Die Dauer und Zusammensetzung der Therapie kann sich bei Unverträglichkeiten, Medikamentenresistenzen oder extrapulmonalen

Tuberkuloseerkrankungen der Knochen und Gelenke, des Perikards, des ZNS und bei Miliartuberkulose ändern. Die Standardtherapie ist in der Regel gut verträglich, es können aber Nebenwirkungen wie Lebertoxizität oder allergische Reaktionen auftreten. Ein stabiles Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient ist in solchen Situationen besonders wichtig, um schnell auf Nebenwirkungen und andere Probleme reagieren und die langwierige Therapie erfolgreich zu gestalten zu können.

Sprachprobleme und sozialmedizinische Unterstützung

Etwa Dreiviertel der Patienten mit einer Neudiagnose im Jahr 2017 waren nicht in Deutschland geboren, so dass Sprachprobleme den Aufbau eines Vertrauensverhältnisses erschweren können. Um vor allem beim Erstgespräch - vor Eintreffen eines Übersetzers - wichtige Informationen in der Landessprache vermitteln zu können, hat das Forschungszentrum Borstel im Zusammenarbeit mit dem DZK eine mehrsprachige Applikation entwickelt, auf die Arzt und Patient kostenfrei zugreifen können (siehe ExplainTB - www.explaintb.org). Oft treten über die Verständigungsschwierigkeiten hinaus Probleme auf, die den Ablauf der langfristigen Therapie gefährden können. Beispielsweise können ein ungeklärter Aufenthaltsstatus oder andere behördliche Probleme, aber auch die oft psychisch traumatisierenden Belastungen, die mit einer Flucht oder Migration aus dem Heimatland verbunden sind, die Behandlung erschweren. Daher ist die kontinuierliche sozialmedizinische Therapiebegleitung der Patienten entscheidend für das Erreichen eines erfolgreichen Therapieabschlusses.

Um eine wissenschaftlich fundierte Therapieführung für diese komplexe, aber hierzulande selten gewordene Infektionserkrankung zu ermöglichen, wurden die bis dahin gültigen DZK-Empfehlungen im Jahr 2017 aktualisiert und in Zusammenarbeit mit den an der Therapie beteiligten Fachgesellschaften als deutsche S2k-Therapieleitlinie veröffentlicht. Die Therapieleitlinie ist über die

INFORMATIONEN

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)

Das DZK ist in Deutschland für die Erstellung von Empfehlungen und Leitlinien für behandelnde Ärzte, insbesondere für den öffentlichen Gesundheitsdienst zuständig. Ein weiterer wichtiger Schwerpunkt des DZK ist die Information der Öffentlichkeit sowie die Beratung von Laien und Fachleuten.

Das DZK wurde 1895 unter Schirmherrschaft von Kaiserin Auguste Viktoria gegründet als Tuberkulose eines der wichtigsten Probleme für die öffentliche Gesundheit darstellte. Präsident war damals der Deutsche Innenminister. In den letzten Jahrzehnten ist die Tuberkulose zu einer seltenen Erkrankung geworden. Die Aufgaben haben sich daher geändert, ebenso die Informationsmedien. Für seine Aufgaben wird das DZK vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) unterstützt, Präsident des DZK ist jeweils der amtierende Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP).



Internetseiten des DZK (www.dzk-tuberkulose.de) frei zugänglich. Um die Anwendung leitliniengerechten Wissens in der Praxis zu erleichtern, wurde vom DZK ein Ärztebereich eingerichtet, der Behandlungshilfen für eine erfolgreiche Therapieführung verfügbar macht (<https://www.dzk-tuberkulose.de/aerzte/>).

Medikamentenresistenzen – weltweit ein bedrohlicher Trend

Eine besonders schwierige Situation entsteht bei Resistenzen gegen die beiden wichtigsten Medikamente der Tuberkulosetherapie, Rifampicin und Isoniazid. Die Tuberkulose wird in solchen Fällen als multiresistent (MDR) bezeichnet. Kann zusätzlich mindestens ein Medikament aus den beiden wichtigsten Gruppen der Reservemedikamente, Fluorchinolone und Aminoglykoside, nicht angewendet werden, liegt eine extensiv resistente (XDR) Tuberkulose vor. Zur Behandlung solcher komplex resistenter Fälle wurde über lange Zeit eine Kombination aus zumindest 5 Medikamenten der Nicht-Standardtherapie über mindestens 20 Monate angewendet. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat jedoch 2016 eine Empfehlung veröffentlicht, nach der unter bestimmten Voraussetzungen mit einer Fixkombination bestehend aus 7 Medikamenten über 9 bis 12 Monate behandelt werden kann. Seit Mitte 2018 wird nun eine rein orale MDR-/XDR-Therapie unter Einbeziehung neuerer Medikamente mit belegter Wirksamkeit empfohlen. Es bleibt abzuwarten, in wie weit diese bislang noch kostenintensiven neuen Medikamente in Regionen mit limitierten Ressourcen den Patienten erreichen. Ein weiteres Problemfeld stellt die Diagnostik dar. Von den geschätzten 550.000 MDR-Tuberkulosefällen konnte weltweit nur etwa jeder Vierte diagnostiziert werden.

Medikamentenresistenzen sind in Deutschland selten

Trotz der langwierigen und oft belastenden Therapie wird weltweit nur ein geschätzter Behandlungserfolg von ca. 55 % bei MDR-Tuberkulose erreicht. Auch in Deutschland bleibt der Behandlungserfolg bei MDR- / XDR-Tuberkulose laut RKI Daten hinter den Erwartungen zurück. Experten gehen jedoch davon aus, dass in erfahrenen Zentren mit allen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten deutlich bessere Therapieerfolge möglich sind. In Deutschland werden schon seit ihrer Verfügbarkeit die neu zugelassenen Medikamente angewendet. Der Anteil der MDR-Fälle an den Neudiagnosen in Deutschland bleibt über die letzten Jahre stabil bei knapp 3%, was 103 Fällen im Jahr 2016 entsprach. Auch durch die Steigerung der Fallzahlen seit 2015 und die vermehrte Migration der letzten Jahre ist keine relevante Änderung der MDR-Fallzahlen erfolgt, da die Hauptzuwanderungsländer nicht zu den Hochprävalenzländern für MDR-Tuberkulose zählten.

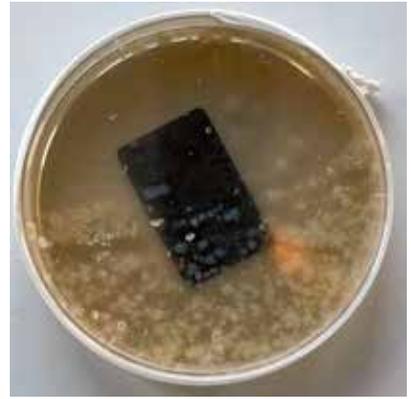
MDR-/XDR-Tuberkulose und HIV in Osteuropa

Der größte Anteil der MDR-/XDR-Fälle in Deutschland stammt aus den Staaten der ehemaligen Sowjetunion. In einigen Ländern Osteuropas ist der Anteil der MDR-Fälle an den Neudiagnosen alarmierend hoch. Bei Menschen, die bereits zuvor wegen einer Tuberkulose behandelt wurden, kann man bereits bei jedem zweiten osteuropäischen Fall mit einer Multiresistenz rechnen. Zudem steigt die Zahl der HIV-Diagnosen in der Region Osteuropa und Zentralasien laut WHO-Daten im Gegensatz zu den anderen WHO Regionen deutlich an. Entsprechend steigt auch der Anteil der HIV-koinfizierten Tuberkulosepatienten. Die Kombination beider Erkrankungen wirkt sich aus immunologischen Gründen negativ auf den Verlauf und die Behandlung aus. Zudem steigt durch die Zahl der täglich einzunehmenden Medikamente das damit verbundene Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen. Für Patienten und Ärzte stellt die Behandlung einer Tuberkulose-HIV-Koinfektion – vor allem wenn es sich um MDR-/XDR-Tuberkulosen handelt – eine sehr schwierig zu bewältigende Behandlungssituation dar, für die oft die dringend notwendigen Voraussetzungen fehlen.

Die weltweiten Zahlen zeigen, dass Tuberkuloseerkrankungen mit resistenten Erregern häufiger werden. Im November 2017 fand daher ein gemeinsames von Russland und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) organisiertes globales Ministerreffen in Moskau statt, um die politische Willensbildung im Kampf gegen die Tuberkulose und zunehmende Resistenzen zu stärken. Am 26. September 2018 fand ein High-Level-Meeting der UN mit Regierungs- und Staatschefs zum Thema Tuberkulose statt. Ohne diese gemeinsamen internationalen Anstrengungen wird es schwierig, die Tuberkuloseepidemie zu kontrollieren und vor allem den alarmierenden Entwicklungen in Osteuropa zu begegnen.

Eine breit wirksame Impfung ist noch nicht verfügbar

Erklärtes Ziel der Weltgemeinschaft ist es, die Tuberkuloseerkrankung bis zum Jahr 2035 zu eliminieren. Hierfür wäre die Entwicklung eines wirksamen Tuberkuloseimpfstoffes von entscheidender Bedeutung. Die bis in die 90er Jahre auch in Deutschland durchgeführte BCG-Impfung bietet zwar Kleinkindern einen Schutz vor der tuberkulösen Meningitis sowie vor schweren Krankheitsverläufen. Darüber hinaus ist sie jedoch nicht geeignet, eine Ansteckung oder Erkrankung an Tuberkulose ausreichend sicher zu verhindern. Deshalb wird die BCG Impfung in Hochprävalenzländern für Kleinkinder empfohlen, in Deutschland wird sie aktuell nicht mehr angewendet. Es gibt erfolgsversprechende neue Impfstoffe, unter anderem aus dem Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin, die sich in der klinischen Prüfung befinden.



Informationen

■ **DZK – Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V.**
Dr. med. Ralf Otto-Knapp
Dr. med. Brit Häcker
Prof. Dr. med. Torsten Bauer

Auf den Internetseiten des DZK finden sich neben aktuellen Informationen zur Tuberkulosesituation, einem Fortbildungskalender und den jeweils gültigen Therapieempfehlungen und -leitlinien auch praktische Behandlungshilfen für Ärzte: <https://www.dzk-tuberkulose.de/aerzte/> und ein Patientenbereich mit Antworten auf häufig gestellten Fragen und Informationsvideos: <http://www.dzk-tuberkulose.de/patienten/>

weitere Adressen zur Tuberkulose:

■ **Robert Koch-Institut**
Postfach 650261
13302 Berlin
www.rki.de/tuberkulose

■ **Forschungszentrum Borstel**
Parkallee 1-40,
23845 Sülfeld
www.fz-borstel.de

■ **Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie**
Charitéplatz 1,
10117 Berlin
www.mpiib-berlin.mpg.de

Erworbene Schilddrüsenfunktionsstörungen im Kindes- und Jugendalter

	Jod (µg, Täg) Deutschland, Österreich	Jod (µg, Täg) WHO, Schweiz
Säuglinge		
0–4 Monate	40	50
4–12 Monate	80	50
Kinder		
1–4 Jahre	100	90
4–7 Jahre	120	90
7–10 Jahre	140	120
10–13 Jahre	180	120
13–15 Jahre	200	150
Jugendliche		
Ab 15 Jahre	200	150
Schwangere	230	200
Stillende	260	200

Abbildung 1:
Täglicher Jodbedarf.
Quelle: Deutsche Gesellschaft für Ernährung.

Schilddrüsenerkrankungen sind nicht nur ein häufiger Vorstellungsgrund beim pädiatrischen Endokrinologen, sondern sie sind auch oft ein Thema in der allgemein-pädiatrischen oder hausärztlichen Praxis.

Zunächst möchten wir auf primäre Schilddrüsenerkrankungen eingehen, die auf einer Erkrankung der Schilddrüse beruhen.

Primäre Schilddrüsenfunktionsstörungen

Struma

Eine Struma ist definiert als jede Vergrößerung der Schilddrüse unabhängig von der Ursache und Schilddrüsenfunktion. Strumen können durch verschiedene Ursachen bedingt sein. Über mehrere Jahrzehnte war die Jodmangelstruma ein häufiger Vorstellungsgrund in der pädiatrischen Endokrinologie, jedoch ist die Prävalenz nach Jodid-Anreicherung der Nahrungskette rückläufig (Abb. 1). Die Jodmangel-Struma ist in der Regel mit einer euthyreoten Stoffwechsellage verbunden. Bei Vorliegen einer Euthyreose ohne Nachweis einer Inflammation mit negativen Schilddrüsen-Antikörpern im Serum und sonographisch unauffälliger Echogenität des Schilddrüsenparenchyms ist eine Substitution mit Jodid indiziert. Die Messung der Jodausscheidung im Urin ist keine individuelle Routineuntersuchung.

Eine Struma kann jedoch auch mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung einhergehen. Die Hashimoto-Thyreoiditis und der Morbus Basedow sind dabei die häufigsten erworbenen Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter, die mit einer Struma und einer Funktionsstörung einhergehen können. Beide Formen sind autoimmune Erkrankungen unklarer Ätiologie, die gehäuft peripubertär häufiger bei Mädchen auftreten und familiär gehäuft vorkommen.

Hashimoto-Thyreoiditis

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist eine Entzündung der Schilddrüse mit lymphozytärer und plasmazytärer Infiltration mit Fibrose und möglicher Parenchymatrophie, die sonographisch durch eine inhomogene teils verminderte, aber auch vermehrte Echogenität und vermehrter Perfusion imponiert. Der positive Nachweis von TPO- oder Tg-Antikörpern im Serum reicht für die Diagnosestellung alleine nicht aus, da bis zu 20% gesunde Menschen positive Antikörperträger sind.

Erst die hypothyreote Stoffwechsellage bedingt die Notwendigkeit einer Therapie mit L-Thyroxin, so dass die gleichzeitige Bestimmung von TSH, T3, T4 und fT4 im Serum erforderlich ist.

- Bei euthyreoter Funktion und sonographisch normal großer Schilddrüse ist keine Behandlung indiziert.
- Bei einer Euthyreose und Struma sollte die Indikation zur L-Thyroxin-Gabe erwogen werden.
- Eine manifeste Hypothyreose zeigt sich klinisch unspezifisch. Es ist jedoch hervorzuheben, dass jede Form einer Reifungsverzögerung wie der Dentition, des Wachstums oder der Pubertätsentwicklung durch eine Hypothyreose bedingt sein kann (Abb. 2). Bei Nachweis einer manifesten Hypothyreose sollte eine Therapie mit L-Thyroxin eingeleitet werden.
- Zu Beginn der Erkrankung liegt initial eine Hyperthyreose vor, welche durch den fehlenden TRAK-Nachweis vom Morbus Basedow zu unterscheiden ist. Meistens ist diese selbstlimitierend, so dass keine spezifische Therapie notwendig ist. Eine symptomatische Behandlung mit einem systemisch wirksamen β -Blocker, z.B. Propranolol wird zur Unterdrückung der sympathikotonen Symptome in den ersten Wochen durchgeführt.

Bei Vorliegen einer Hashimoto-Thyreoiditis sollte an das gleichzeitige oder im Verlauf gehäufte Auftreten von extrathyreoidalen Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1, Zöliakie, NNR-Insuffizienzen gedacht werden. Darüber hinaus tritt sie vermehrt bei syndromalen Erkrankungen, z.B. Ullrich-Turner-Syndrom und Down Syndrom, auf.

Morbus Basedow

Diese Form der Autoimmunthyreoiditis ist durch den zusätzlichen Nachweis von TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK) im Serum charakterisiert. Sonographisch findet sich, ähnlich wie bei der Hashimoto-Thyreoiditis, ein irreguläres und inhomogenes Schilddrüsenparenchym. Darüber hinaus liegt eine unterschiedlich ausgeprägte Hyperperfusion vor.

Klinisch ist der Morbus Basedow klassisch durch die Merseburger Trias definiert: Struma, Exophthal-



Dr. med. Thomas Breil



Prof. Dr. med.
Markus Bettendorf

mus und Tachykardie. Die Symptome sind jedoch oft unspezifisch und führen daher häufig zu einer verzögerten Diagnosestellung. Typische klinische Merkmale sind Unruhe, Tachykardie, Nervosität, vermehrtes Schwitzen, gesteigerter Appetit, Gewichtsabnahme, Diarrhoe, Konzentrationsschwäche, Tremor/verändertes Schriftbild, beschleunigtes Wachstum und Schlafstörungen. Eine Ophthalmopathie mit Exophthalmus und retrobulbären Schmerzen ist im Kindes- und Jugendalter selten. Klinische Zeichen können die von Graefe- (Lidretraktion), Stellwag- (seltener Lidschlag) und Moebius- (Konvergenzschwäche) Zeichen sein. Ferner findet man ein akzeleriertes Knochenalter und bei Neugeborenen und Säuglingen prämatüre Nahtsynostosen.

Die vollständige diagnostische Abklärung umfasst daher neben Serum-Bestimmungen von TSH, T3, T4, fT4, Thyreoglobulin, TRAK und Durchführung der Schilddrüsen-Sonographie eine klinische Untersuchung mit Erhebung der Auxologie, eine augenärztliche Vorstellung mit Exophthalmometrie nach Hertel, eine kardiologische Diagnostik (EKG, Echokardiographie) und eine Röntgen-Untersuchung der linken Hand zur Knochenalter-Bestimmung.

Da die thyreostatische Behandlung mit Carbimazol bzw. Thiamazol (0,5-1 mg/kg/Tag) erst nach 4-6 Wochen zu einer Euthyrose führt, ist initial eine zusätzliche Therapie mit einem systemisch wirksamen β -Blocker z.B. Propranolol (1-2 mg/kg/Tag) bis zum Erreichen einer Euthyrose indiziert. Nach dem Auftreten einer Hypothyreose wird zusätzlich die Gabe von L-Thyroxin notwendig. Auf die Titrierung des Thyreostatikums zur Euthyrose wird im Kindes- und Jugendalter bewusst verzichtet, um häufigere Blutentnahmen, die sehr belastend und schwierig sein können, zu vermeiden. Die thyreostatische Behandlung wird mindestens 2 Jahre durchgeführt und anschließend sollten die Thyreostatika und L-Thyroxin zur Überprüfung einer Remission (bei 40-60%) abgesetzt werden. Es kommt jedoch häufig zu Rezidiven, so dass ein neuer thyreostatischer Behandlungsblock über 2 weitere Jahre gerechtfertigt ist. Sollte keine anhaltende Remission eintreten, muss die Indikation einer definitiven Behandlung durch Radiojodtherapie oder operativer Thyreoidektomie evaluiert werden.

Eine Besonderheit stellt die thyreostatische Behandlung während einer Schwangerschaft dar. Da Carbimazol stark teratogen ist, sollte während des 1. Trimenons die Therapie mit Propylthiouracil (PTU) erfolgen, obwohl PTU generell wegen seiner Hepatotoxizität im Kindes- und Jugendalter kontraindiziert ist.

De-Quervain-Thyreoiditis

Diese subakute granulomatöse Thyreoiditis ist eine eher seltene Schilddrüsenerkrankung, die ebenfalls vorzugsweise peripubertär bei Mädchen auftritt. Sie ist ein transients, meist spontan ausheilender

Entzündungsprozess der Schilddrüse. Die genaue Ätiologie ist bis dato unklar, oft tritt sie jedoch nach Virusinfektionen der oberen Atemwege auf. Auch neuere Therapiekonzepte mit Interleukinen und Tyrosinkinase-Inhibitoren können eine subakute Thyreoiditis induzieren. Das klinische Spektrum ist sehr variabel, es reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu ausgeprägten Schmerzen in der Halsregion mit schwerem allgemeinem Krankheitsgefühl. Klinisch imponiert typischerweise eine schmerzhafte, leicht vergrößerte und konsistenzvermehrte Schilddrüse mit Ausstrahlung der Schmerzen in die umgebenden Halsweichteile. Die Schilddrüsenfunktionsparameter folgen häufig einem dreiphasigen Verlauf. Initial kann es durch die Zerstörung der Schilddrüsenfollikel und Thyreoglobulin-Proteolyse zur Freisetzung von gespeichertem Schilddrüsenhormon kommen, mit der Folge einer transienten hyperthyreoten Stoffwechsellaage. Mit Abklingen der Thyreoiditis ist die Hyperthyreose rückläufig.

Je nach Ausprägung der entzündungsbedingten Zerstörung von Schilddrüsengewebe kann eine passagere Hypothyreose auftreten, die jedoch nur selten substituionspflichtig ist. Nur ca. 2% der Patienten entwickeln eine persistierende Hypothyreose mit der Notwendigkeit einer Substitution von L-Thyroxin. In den meisten Fällen heilt der thyreoidale Entzündungsprozess folgenlos aus.

Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten sind im Kleinkindesalter selten und lassen sich oft erst bei Jugendlichen als sonographischer Zufallsbefund mit einer Prävalenz von ca. 0,6% nachweisen. Daraus ergibt sich allerdings immerhin eine Gesamtprävalenz von ca. 50.000 Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Oft werden Schilddrüsenknoten im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen J1 oder J2 als Zufallsbefund entdeckt. Als Risikopatienten gelten Kinder mit einer Schilddrüsen-Autoimmunerkrankung, einer konnatalen Hypothyreose mit Hormon-Synthesestörung und Struma, nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich oder einer positiven Familienanamnese für ein medulläres Schilddrüsen-Karzinom. Die Mehrzahl der Knoten ist gutartig, etwa 30% zeigen eine

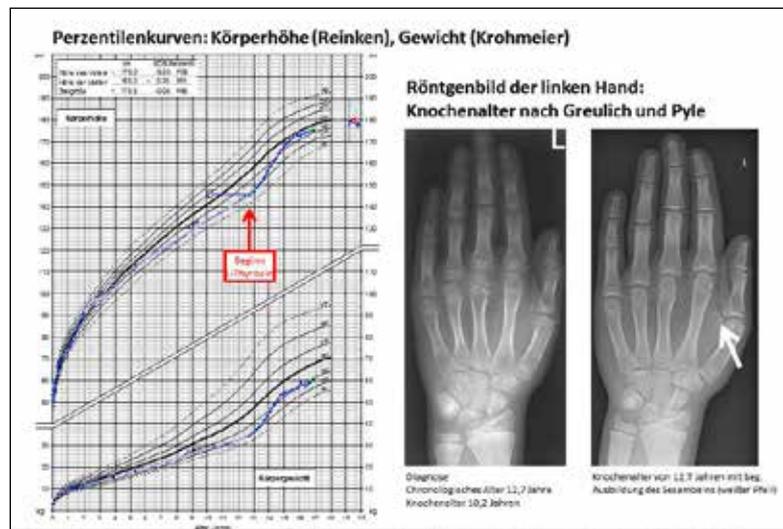


Abbildung 2:
Fallbeispiel: 12,7 Jahre alter Junge mit erworbener primärer Hypothyreose bei Thyreoiditis. Bei ausgesprochener Müdigkeit zeigte die Labordiagnostik eine hypothyreote Stoffwechsellaage im Serum mit TSH >150 mU/l, fT4 0,31 ng/dl und fT3 1,65 ng/l. Die Wachstumskurve (links, Reinken et al. 1992) zeigt einen deutlichen Wachstumsknick mit Perzentilschnitten nach unten und im Röntgen der linken Hand (rechts) ein deutlich retardiertes Knochenalter gegenüber dem chronologischen Alter (Körpergröße bezogen auf Knochenalter s. Pfeil). Nach Therapiebeginn mit L-Thyroxin kam es neben dem Verschwinden der Müdigkeit zu einem schnellen Aufholwachstum und Normalisierung der Körpergröße im Zielgrößenbereich.

Bei Kindern kann ein Mangel an Schilddrüsenhormonen irreversible Schäden hervorrufen und im klinischen Bild des Kretinismus resultieren, das durch eine schwere somatische und mentale Retardierung gekennzeichnet ist. Die Behandlung erfolgt mittels einmal täglicher, oraler Levothyroxin-Gabe. Insbesondere für Säuglinge und Kleinkinder bietet sich die Behandlung mit der Levothyroxin-Lösung an. Zum einen ist diese Formulierung leichter zu schlucken und dadurch auch für Säuglinge und Kleinkinder geeignet. Zum anderen ermöglicht diese Darreichungsform dem Pädiater eine genaue Dosistitration.

Juvenile Adipositas: Hyperthyreotropinämie

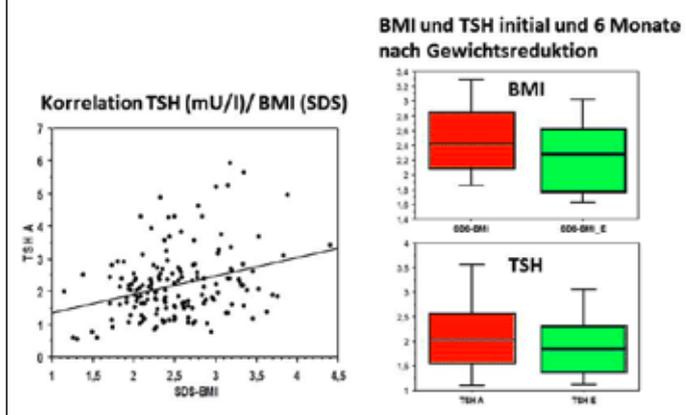


Abbildung 3:

Juvenile Adipositas- Hyperthyreotropinämie. 150 Jugendliche (67 Jungen, 83 Mädchen) zeigten eine signifikante Korrelation zwischen TSH-Serumkonzentrationen (mU/l) und SDS-BMI (Standard Deviation Score, Kromeyer-Hauschild K WM et al. 2001) der Kinder ($r=0.27$, $p<0.016$). Bei 50 Jugendlichen zeigte sich nach Gewichtsreduktion über 6 Monate neben einer Reduktion des BMI-SDS von $+2,47\pm 0,5$ auf $2,27\pm 0,57$ ($p<0.0001$) auch eine Abnahme der TSH-Serumkonzentrationen $2,46\pm 1\mu\text{U/ml}$ auf $1,98\pm 0,83$ ($p<0.03$). Quelle: Schöning, L., S. Lichtenstein, J. Grulich-Henn, M. Bettendorf, G.F. Hoffmann, P.P. Nawroth, und A. Hamann. 2004. Schilddrüsenhormone und Insulinresistenz bei adipösen Kindern und Jugendlichen. *Aktuell. Ernähr.*, 29: 299. (Abstr.)

Informationen

■ **Dr. med. Thomas Breil**
 Facharzt Kinder- und Jugendmedizin,
 in Zusatzweiterbildung Kinderendo-
 krinologie und Diabetologie
Prof. Dr. med. Markus Bettendorf
 Sektionsleiter Pädiatrische Endo-
 krinologie und Diabetologie
 Kinderheilkunde I,
 Zentrum für Kinder- und Jugend-
 medizin und Zentrum für angeborene
 Endokrinopathien im Zentrum für
 Seltene Erkrankungen, Universitäts-
 klinikum Heidelberg,
 Im Neuenheimer Feld 430
 69120 Heidelberg
www.klinikum.uni-heidelberg.de/
 Zentrum-fuer-Seltene-Erkrankungen



■ **Aristo Pharma GmbH**
 Wallenroder Straße 8-10
 13435 Berlin
<http://www.aristo-pharma.de>

Webseminar für Fachkreise (mit 4 Fort-
 bildungspunkten zertifiziert)
 Aufzeichnung vom Aristo-Schilddrü-
 sen-Symposium anlässlich der
 DGIM 2018
 – Update Schilddrüsenkarzinom
 – Schilddrüsenhormontherapie –
 TSH-Zielwerte in verschiedenen Alters-
 stufen, bei verschiedenen internisti-
 schen Erkrankungen und in der
 Schwangerschaft. Anmeldung unter:
www.iww.de/s1767

■ **Deutsche Gesellschaft**
 Kinderendokrinologie und Diabetologie
 (DGKED) www.dgked.de

spontane Remission. Bei Risikopatienten ist die Malignitätsrate jedoch erhöht (bis ca. 25%). Dabei sind differenzierte Karzinome (90% papilläres Karzinom und 10% follikuläres Karzinom) am häufigsten, welche durch eine Operation und eine sekundäre Radiojodtherapie auch bei Metastasierung sehr gut zu behandeln sind.

Isolierte TSH-Erhöhung

Die TSH-Bestimmung im Serum zur „Ausschlussdiagnostik“ gehört zu den häufigen Laboranforderungen. Dabei werden oft grenzwertig oder leicht erhöhte TSH-Konzentrationen im Serum bestimmt (4–10 mU/L), deren klinische Relevanz Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war. Zur Beurteilung der TSH-Serumkonzentrationen sollten zunächst assay-spezifische, alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte herangezogen werden. Ferner ist festzuhalten, dass eine alleinige TSH-Bestimmung im Serum keine umfassende Aussage über die Schilddrüsenfunktion im Kindes- und Jugendalter geben kann. Daher sollten immer gleichzeitig die peripheren Schilddrüsenhormone (gesamte und freie) gemessen werden, um auch zentrale Funktionsstörungen oder Störungen des Schilddrüsenhormonmetabolismus oder Hormontransports zu erfassen. Isolierte TSH-Erhöhlungen im Kindes- und Jugendalter sind als latente Hypothyreose klinisch irrelevant.

So bedürfen Kinder mit alleiniger TSH-Erhöhung bis 10 mU/l und altersentsprechenden peripheren Schilddrüsenhormon-Konzentrationen ohne klinische Auffälligkeiten, ohne Struma und ohne Nachweis von Schilddrüsen-Antikörpern keiner Behandlung; eine Verlaufskontrolle wird empfohlen.

Als eine Besonderheit ist die isolierte, sekundäre TSH-Erhöhung bei adipösen Jugendlichen hervorzuheben. Häufig findet sich in der laborchemischen Abklärung einer Adipositas sekundär eine alleinige TSH-Erhöhung bei normwertigen peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen oder diskret erniedrigtem fT4. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die initial erhöhte TSH-Konzentration im Serum bei Gewichtsreduktion rückläufig war (Abb. 3). Somit besteht bei kindlicher Adipositas mit latenter

Hypothyreose keine Indikation zur Substitutionstherapie mit L-Thyroxin.

Wolff-Chaikoff-Effekt

Hierbei handelt es sich um einen Schutzreflex der Schilddrüse, die bei einem plötzlichen Überangebot von Jod die Hormonsynthese vorübergehend herunterreguliert. So können jodhaltige Kontrastmittel, die bei Röntgenuntersuchungen eingesetzt werden, oder jodhaltige Desinfektionsmittel zu einer Hypothyreose führen. Insbesondere bei jüngeren Kindern ist zu beachten, dass dieser endogene Schutzreflex noch unreif ist und daher eine jodinduzierte Schilddrüsenunterfunktion auftreten kann.

Sekundäre Schilddrüsenfunktionsstörungen

Diese Schilddrüsenfunktionsstörungen sind eher selten und können isoliert oder als Teil einer partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz auftreten. Als Ursachen liegen meist Hirntumore oder Traumata im Bereich der Sellaregion zugrunde. Auch Medikamente, wie Glukokortikoide oder Dopamin können eine sekundäre Hypothyreose zur Folge haben. Die typische Laborkonstellation mit erniedrigten peripheren Schilddrüsenparametern und nicht erhöhtem TSH ergibt den Verdacht auf eine sekundäre Hypothyreose, der durch einen TRH-Test erhärtet werden kann. Die Behandlung besteht aus der Substitutionstherapie mit L-Thyroxin.

Bei niedrigen Gesamt-T3- und T4-Serumkonzentrationen sowie normwertigem TSH sollte differentialdiagnostisch auch an einen Mangel des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG-Mangel) gedacht werden. Ebenso führt ein Eiweißmangel sekundär, z.B. nephrotisches Syndrom, zu niedrigen Gesamt-T3- und T4-Serumkonzentrationen. Die fT4-Serumkonzentration liegt jeweils oft im unteren Normbereich. Aufgrund der insgesamt euthyreoten Stoffwechsellage besteht hier in der Regel keine Indikation für eine Substitutionstherapie

Die Behandlung von Schilddrüsenenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter sollte aufgrund der zahlreichen Besonderheiten durch pädiatrische Endokrinologen gesteuert werden.

Das Seltene im Brennpunkt: Lysosomale Speicherkrankheiten

Lysosomale Speicherkrankheiten gehören zu den seltenen Erkrankungen. Es handelt sich um genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen mit vielfältigen Symptomen und variablen Krankheitsverläufen, welche die Suche nach einer eindeutigen Diagnose häufig erschweren.

Immer häufiger liest und hört man von den sogenannten seltenen Erkrankungen – doch was verbirgt sich hinter diesem Begriff? Mittlerweile sind ungefähr 30.000 verschiedene Krankheiten bekannt. Viele von ihnen sind so häufig, dass so gut wie jeder von uns sie kennt: Diabetes oder Asthma zum Beispiel. Es gibt aber auch Erkrankungen, die so selten sind, dass selbst ein erfahrener Arzt sie kaum einmal zu Gesicht bekommt. Eine Erkrankung gilt dann als selten, wenn sie weniger als einen von 2.000 Menschen betrifft. Da es jedoch Tausende solcher Krankheiten gibt und fortlaufend neue entdeckt werden, sind seltene Erkrankungen in der Summe betrachtet häufig. Man schätzt, dass allein in Deutschland vier Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung leiden. Ein großer Teil dieser Erkrankungen wird vererbt, manche brechen bereits im Kindesalter aus und begleiten den Patienten dann ein Leben lang. Zusätzlich zeigt eine einzelne seltene Erkrankung oft uneinheitliche Symptome, die sich von Patient zu Patient unterscheiden und sich abhängig vom Lebensalter verändern. Kein Arzt oder Wissenschaftler ist in der Lage, sämtliche dieser Krankheiten mit ihren vielfältigen Erscheinungsformen und Ausprägungen vollständig zu überblicken. All dies macht die Diagnose einer seltenen Erkrankung zu einer medizinischen Herausforderung. Zu den seltenen Erkrankungen gehört auch die Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten, die hier anhand von zwei Beispielen vorgestellt werden soll.

Lysosomale Speicherkrankheiten: Krank durch einen Enzymdefekt. Für jeden Umwandlungsprozess im menschlichen Organismus werden sogenannte Enzyme benötigt. Ein Enzym ist ein aus Proteinen (Eiweißen) bestehendes körpereigenes Werkzeug. Der Mensch besitzt eine Vielzahl von Enzymen, von denen jedes eine spezielle Funktion und Aufgabe hat. Die Baupläne dieser Enzyme werden über die Gene von den Eltern an ihre Kinder vererbt. Kommt es zu einer Veränderung (Mutation)

in einem Gen, dann kann die Funktionsfähigkeit des entsprechenden Enzyms eingeschränkt sein oder vollständig verloren gehen. Genau dies geschieht bei den lysosomalen Speicherkrankheiten. Lysosomen sind bläschenartige Strukturen innerhalb menschlicher Körperzellen, die Enzyme enthalten, welche dem Abbau körperfremder und körpereigener Stoffe dienen. Ist eines dieser Enzyme defekt, reichert sich der Stoff, an dessen Abbau das jeweilige Enzym beteiligt ist, in den Lysosomen an und stört die Zellfunktion. Dies führt schließlich zu Schäden an Organen und Organsystemen. Da nahezu alle Körperzellen Lysosomen besitzen, finden sich die Ablagerungen oftmals in zahlreichen Geweben und Organen. Entsprechend vielfältig zeigt sich das Symptomspektrum einer einzelnen lysosomalen Speicherkrankheit.

Morbus Fabry – das Chamäleon der Medizin. Bei Morbus Fabry-Patienten ist die Funktion eines Enzyms namens -Galaktosidase A gestört. Dieses ist am Abbau einer Substanz, die in Zellmembranen zu finden ist, beteiligt.

Ein häufiges Symptom beim Morbus Fabry sind brennende Schmerzen und Missempfindungen (Kribbeln, Taubheit) in Händen und Füßen. Es können aber auch andere Körperregionen betroffen sein (beispielsweise in Form von Kopfschmerzen). Manchmal kommt es zu anfallsartigen Schmerzkrisen, die beispielsweise durch Stress oder Infektionen ausgelöst werden können. Zu den weiteren Symptomen können Beschwerden des Magen-Darm-Trakts (z.B. Bauchkrämpfe und Durchfall) und eine Wärmetoleranz aufgrund einer fehlenden bzw. verringerten Fähigkeit zur Schweißbildung gehören. Im Erwachsenenalter kommen häufig Schäden an den inneren Organen hinzu. Zu diesen gehören Erkrankungen des Herzens wie Herzschwäche oder Herzrhythmusstörungen oder Erkrankungen der Blutgefäße des Gehirns, die sich als Depressionen, kurzzeitige Durchblutungsstörungen mit neurologischen Ausfällen oder Schlag-



Interdisziplinäres Arbeiten als Schlüsselaspekt bei seltenen Erkrankungen: Frau Dr. Johnsen, medizinische Koordinatorin des ZSEG, im Gespräch mit einer Patientin und dem leitenden Oberarzt der Augenklinik Herrn Prof. Feltgen



Dr. rer. nat. Stina Schiller



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Fabry-Zentren

Bei einem bereits diagnostizierten Morbus Fabry besteht die Möglichkeit, sich direkt an ein sogenanntes Fabry-Zentrum zu wenden. Diese bestehen aus einem Zusammenschluss verschiedener Spezialisten wie beispielsweise Pädiatern, Nephrologen, Kardiologen, Neurologen, Gastroenterologen und Humangenetikern, die so eine gebündelte Fachkompetenz bieten können.

Radspeichenartige, cremefarbene Hornhauttrübungen als typisches Symptom bei Morbus Fabry.

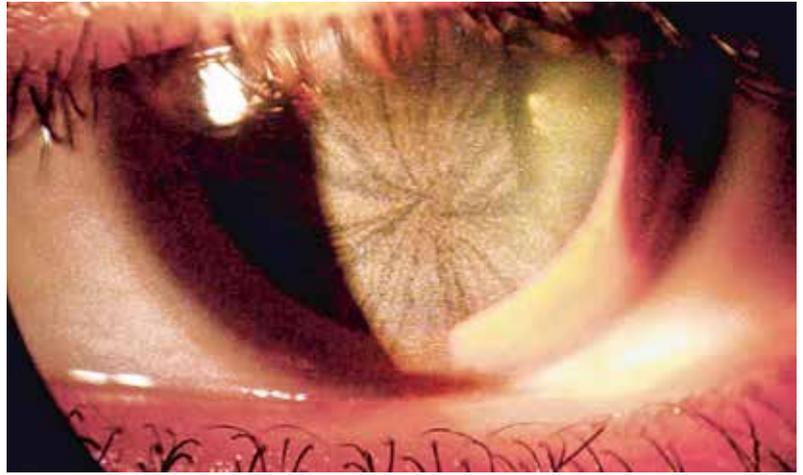


Foto: Shire Deutschland

anfälle zeigen. Insbesondere bei jungen Patienten (18–55 Jahre) sollte deshalb bei einem Schlaganfall an Morbus Fabry gedacht werden. Weitere mögliche Symptome sind Nierenfunktionsstörungen, Hörverlust, Tinnitus und Hornhautveränderungen im Auge. Charakteristisch ist auch die Ausbildung purpurroter, punktförmiger Hauterscheinungen. Die Bandbreite der Symptome und ihre Ausprägung können sich von Patient zu Patient stark unterscheiden. Manchmal zeigt sich sogar nur ein einzelnes Symptom.

Die tatsächliche Häufigkeit des Morbus Fabry ist nicht genau bekannt. Angaben variieren von 1:3.100 bis 1:40.000, da viele Fälle, insbesondere, wenn die Erkrankung im fortgeschrittenen Lebensalter ausbricht, wahrscheinlich oftmals nicht als solche erkannt werden.

Unterschiede zwischen betroffenen Männern und Frauen. Die Baupläne der Enzyme, die den Morbus Fabry verursachen, werden über einen sogenannten X-chromosomalen Erbgang von den Eltern auf ihre Kinder weitergegeben (Abbildung X-chromosomale Erbgänge). Das zum Enzym gehörige Gen befindet sich dabei auf dem X-Chromosom, einem der menschlichen Geschlechtschromosomen. Männer und Frauen unterscheiden sich in Bezug auf ihre Geschlechtschromosomen. Frauen besitzen zwei X-Chromosomen, Männer ein X- und ein Y-Chromosom. Da jede Frau damit noch eine fehlerfreie Kopie des veränderten Gens besitzt, kann ihr Körper eine, wenn auch im Vergleich zum Gesunden geringere Menge an Enzym bilden. Frauen erkranken deshalb meist erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter und die Erkrankung verläuft oft leichter. Eines der weiblichen X-Chromosomen ist jedoch inaktiviert. Durch eine unterschiedliche Verteilung aktiver und inaktiver X-Chromosomen kann die Ausprägung und der Verlauf der Erkrankung deshalb bei Frauen selbst innerhalb einer betroffenen Familie stark variieren.

Diagnostik und Therapie des Morbus Fabry. Aufgrund der Vielzahl möglicher Symptome und ihrer von Patient zu Patient unterschiedlichen Ausprägung sind Fehldiagnosen häufig. Oft werden anstelle eines Morbus Fabry rheumatische Erkrankungen, „Wachstumsschmerzen“ bei Kindern, ein

Reizdarm-Syndrom oder auch Multiple Sklerose vermutet.

Bei Männern ist es möglich, den Mangel des betroffenen Enzyms im Rahmen einer Laboruntersuchung des Blutes nachzuweisen. Ein Gentest sollte zur Diagnosesicherung ergänzt werden. Bei Frauen findet sich oft trotz einer krankheitsverursachenden Genveränderung eine unauffällige Enzymaktivität, deshalb muss bei ihnen grundsätzlich eine genetische Analytik erfolgen.

Eine eindeutige Diagnose ist von entscheidender Bedeutung, da sie eine frühzeitige Therapie ermöglicht. Nur so können schwerwiegende Schäden an lebenswichtigen Organen rechtzeitig eingedämmt und das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden. Auch die Beschwerden, beispielsweise in Form von Schmerzen, werden gelindert und damit die Lebensqualität verbessert. Unbehandelt ist die Lebenserwartung der Patienten im Durchschnitt um 15 bis 20 Jahre verkürzt. Die häufigsten Todesursachen sind Nierenversagen, Störungen der Herzfunktion oder Schlaganfälle.

Derzeit gibt es mehrere Optionen, Morbus Fabry zu behandeln. Um die Erkrankung ursächlich zu therapieren, muss das fehlende Enzym durch eine künstlich hergestellte Form, die dem Körper regelmäßig zugeführt wird, ersetzt werden (Enzymersatztherapie). Es ist aber auch möglich, bei bestimmten Genmutationen die Enzymaktivität durch ein Medikament wiederherzustellen. Wichtig sind darüber hinaus regelmäßige Kontrolluntersuchungen, um mit entsprechenden Zusatztherapien (Herzschrittmacher, Schlaganfall-Prophylaxe, Hörgeräte, Antidepressiva, etc.) frühzeitig auf neu auftretende Symptome reagieren zu können.

Morbus Hunter – betroffen sind vor allem Jungen. Morbus Hunter (Mukopolysaccharidose, Typ II), der ebenfalls zu den lysosomalen Speicherkrankheiten gehört, tritt bei ungefähr einem von 150.000 Neugeborenen auf. Bei dieser Erkrankung ist das lysosomale Enzym Iduronat-2-Sulfatase betroffen, das ebenfalls auf dem X-Chromosom liegt. Im Gegensatz zum Morbus Fabry genügen sehr kleine Mengen an funktionsfähigem Enzym, die bei Frauen durch ein vorhandenes intaktes Gen gebildet werden können, um die Krankheit nicht ausbre-



Dr. med. Christin Johnsen

chen zu lassen (Abbildung X-chromosomale Erbgänge).

Das Enzym Iduronat-2-Sulfatase ist für den Abbau von komplexen Kohlenhydraten zuständig, die zu den sogenannten Mukopolysacchariden gehören und unter anderem strukturelle Bestandteile von Geweben bilden. Fällt das Enzym aus, reichern sich Mukopolysaccharide in den Lysosomen an und schädigen die Zellen.

Die Symptome des Morbus Hunter. Kinder mit Morbus Hunter entwickeln sich anfangs oft unauffällig. Erst ab dem zweiten Lebensjahr treten erste Symptome auf, wobei sich das Symptomspektrum und die Verläufe stark zwischen einzelnen Patienten unterscheiden.

Charakteristisch sind sich vergrößernde Gesichtszüge, Wachstumsverzögerungen und Skelettveränderungen. Typisch sind auch knötchenförmige, blasse Verdickungen der Haut, Atemstörungen und Herzbeschwerden. Oftmals kommt es zu einer deutlichen Vergrößerung von Leber und Milz, wodurch sich der Bauch vorwölbt. Zusätzlich verschlechtert sich im Laufe des Lebens das Sehvermögen und es kommt zur Schwerhörigkeit.

Bei schweren Verläufen ist das Nervensystem betroffen. In diesen Fällen verzögert sich die Entwicklung und die Kinder leiden unter Schlafstörungen und Verhaltensauffälligkeiten. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem fortschreitenden Verlust körperlicher und geistiger Fähigkeiten. In diesen Fällen versterben die Patienten teilweise schon im jungen Jugendalter. Todesursache ist oft akutes Herzversagen oder Störungen der Lungenfunktion.

Bei leichten Formen können erste Symptome auch erst im Erwachsenenalter auftreten, die geistige Entwicklung und die Lebenserwartung sind dann meist nicht oder kaum beeinträchtigt. Die Übergänge zwischen den unterschiedlichen Formen sind fließend.

Diagnose und Therapie des Morbus Hunter. Um einen Morbus Hunter nachzuweisen, kann der Urin im Labor auf erhöhte Mengen an ausgeschiedenen Mukopolysacchariden untersucht werden. Zusätzlich kann die Aktivität des betroffenen Enzyms in Blutproben bestimmt werden. Auch eine Untersuchung des entsprechenden Gens ist möglich. Wie beim Morbus Fabry kann das fehlende Enzym durch eine synthetisch hergestellte Variante ersetzt werden. Hierbei ist es ebenfalls wichtig, die Therapie so früh wie möglich zu beginnen, um Schäden einzudämmen und den Krankheitsverlauf zu verzögern.

Das Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

Unsere Beispiele zeigen, wie vielfältig die Erscheinungsbilder und Verläufe seltener Erkrankungen sein können, selbst dann, wenn sie zu einer gemeinsamen Erkrankungsgruppe wie beispielsweise den lysosomalen Stoffwechselerkrankungen gehören. Dies ist leider typisch für seltene Erkrankungen und erschwert häufig die Diagnosestellung.

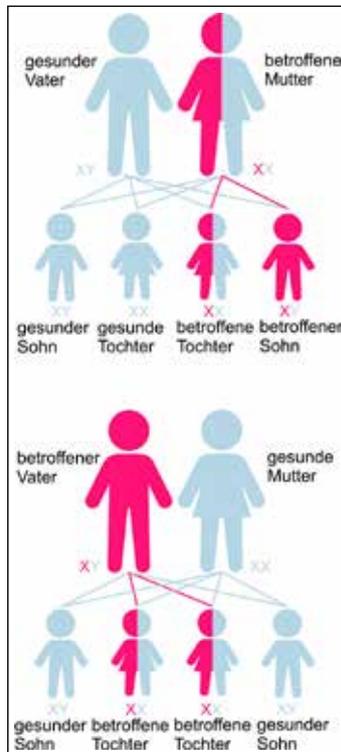


Abbildung X-chromosomaler Erbgang bei Morbus Fabry

X-chromosomale Erbgänge
Frauen besitzen zwei X-Chromosomen, Männer ein X- und ein Y-Chromosom. Ein erkrankter Mann, der ein verändertes X-Chromosom besitzt, gibt das Chromosom mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% an alle seine Töchter weiter, nicht jedoch an seine Söhne. Eine erkrankte Frau vererbt es mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% sowohl an ihre Töchter als auch an ihre Söhne.

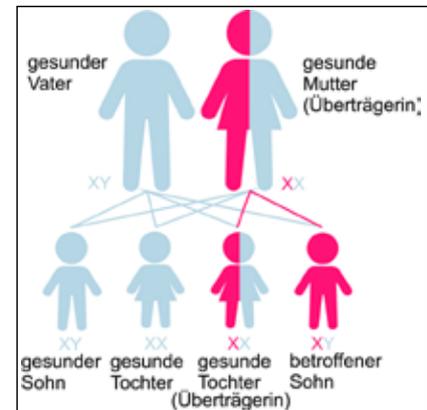


Abbildung: X-chromosomaler Erbgang bei Morbus Hunter

Hilfe bei der Suche nach einer eindeutigen Diagnose oder speziellen Therapieangeboten aber auch nach Spezialisten, die Erfahrung mit der Behandlung einer bestimmten seltenen Erkrankung haben, sollen die interdisziplinär arbeitenden und miteinander kooperierenden Zentren für seltene Erkrankungen bringen, die mittlerweile deutschlandweit an Universitätskliniken gegründet wurden. Zu diesen gehört das Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG), das als Anlaufstelle für Patienten mit seltenen Erkrankungen dient. Das ZSEG besteht aus einem Zusammenschluss aus eng zusammenarbeitenden Spezialzentren, die den Patienten Fachkompetenz, modernste medizinisch-technische Ausstattung und eine internationale Vernetzung bieten. Das ZSEG dient dabei als Ansprechpartner für alle Patienten, bei denen eine seltene Erkrankung vermutet wird oder diagnostiziert wurde, aber auch für ihre Angehörigen und die behandelnden Ärzte.

Die Lebenserwartung von Morbus Fabry-Patienten ist im Durchschnitt um 15 bis 20 Jahre verkürzt. Die häufigsten Todesursachen sind Nierenversagen, kardiale oder zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall). Ziele der Therapie sind die Reduktion von Beschwerden (v.a. Schmerzlinderung), die Verbesserung der Lebensqualität, die Verhinderung von Organfehlfunktionen (v.a. von Nieren, Herz und ZNS) und die Normalisierung der Lebenserwartung. Therapeutisch lässt sich mit einer Enzymersatztherapie der Gb3-Abbau unterstützen und die Anreicherung in den Zellen vermindern. Die Enzymersatztherapie kann die meisten Symptome und Komplikationen des Morbus Fabry verringern oder stabilisieren.

Informationen

Zentrum für Seltene Erkrankungen
Göttingen
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
<http://zseg.uni-goettingen.de/>

■ Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Vorstandssprecherin des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG).

■ Dr. med. Christin Johnsen
Medizinische Koordinatorin des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG).

■ Dr. rer. nat. Stina Schiller
Wissenschaftliche Koordinatorin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin und des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

www.morbus-fabry-selbsthilfegruppe.de
www.fabry-wissen.de
www.fabry-im-fokus.de

Radiologisch-interventionelle Onkologie



Die lokal ablativen Eingriffe erfolgen im RIO in einem eigenen Interventions-CT. Zu Beginn des Eingriffs wird anhand der CT-Bilder ein Plan erstellt, in dem die einzelnen Sondenlagen vorab im Detail festgelegt werden.



PD Dr. med. Lukas Beyer

Minimalinvasive und schonende Ablationsverfahren

Die radiologisch-interventionelle Onkologie bietet bei verschiedenen Tumorerkrankungen zahlreiche Möglichkeiten, medikamentös-systemische und chirurgische Therapien zu ergänzen oder zu ersetzen. Als relativ junge und schnell wachsende Subspezialisierung der Radiologie ist sie einem ständigen Wandel ausgesetzt. Das liegt am rasanten Fortschritt in Forschung und Technik und an den zunehmenden klinischen Erfahrungen, verbunden mit einer engen wissenschaftlichen Verzahnung.

Die Zahl der diagnostizierten Tumorerkrankungen in den verschiedenen Organsystemen ist in den vergangenen Jahren insgesamt gestiegen. Das hat verschiedene Gründe: Eine Zunahme der Neuerkrankungen durch Umwelteinflüsse und Lebensgewohnheiten, verbesserte Diagnosemöglichkeiten und Früherkennungsmaßnahmen, aber auch die steigende Lebenserwartung. Im Alter werden Tumore schlicht wahrscheinlicher. Dank verbesserter Diagnosemöglichkeiten können viele Patienten mittlerweile deutlich früher behandelt werden als vor einigen Jahren. Gleichzeitig aber ist die Patientenklintel älter geworden. Daher muss nicht nur die Diagnostik verbessert, auch die bestehenden Therapiekonzepte müssen stetig weiterentwickelt werden. Sie sollten dabei zweierlei anstreben: Einerseits die vollständige Tumorentfernung oder zumindest langfristige Tumorkontrolle, andererseits aber auch die Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität der Patienten.

Systemisch-medikamentöse Therapien oder chirurgische Eingriffe sind längst als Standardtherapien etabliert. Die interventionelle Radiologie stellt eine Alternative oder Ergänzung der Behandlung bei vielen Tumoren dar. Der Vorteil von minimalinvasiven radiologischen Verfahren ist die schonende Vorgehensweise, die den Tumor direkt therapiert, ohne dabei die Umgebungsstrukturen zu verletzen oder gesundes Gewebe zu schädigen. Meist genügen sehr kleine Zugangswege über Punktionen oder Gefäßzugänge. So haben sich in den letzten Jahren

zahlreiche Verfahren in der radiologisch-interventionellen Radiologie etabliert. Gerade auch bei älteren multimorbiden Patienten bieten sie durch die geringen Nebenwirkungen und niedrigen Komplikationsraten eine gute Alternative zu den herkömmlichen Therapien.

In chemoablativen Verfahren werden Zytostatika lokal in Tumorherde appliziert, um diese zu zerstören – ohne die Nebenwirkungen von klassischen systemischen Therapien hervorzurufen, die für Patienten oft sehr belastend sind. Im Vergleich zu einer systemischen Therapie kann das Chemotherapeutikum in wesentlich geringerer Dosierung mit keinen oder nur minimalen Nebenwirkungen eingesetzt werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Bestrahlung von innen durch radioablativ Verfahren. Dabei werden Trägerpartikel mit Strahlern beladen und über das arterielle Gefäßsystem im Tumorgewebe appliziert. Dadurch kann die Strahlenbelastung auf den restlichen Körper stark reduziert werden.

Ein weiteres großes Therapiefeld sind die lokal-ablativen Verfahren, die eine Zerstörung von Tumorzellen auf thermische oder nicht-thermische Weise ermöglichen. Auf diesen ablativen Verfahren der interventionellen Tumorthherapie liegt einer der Schwerpunkte des RIO (Zentrum für radiologische-interventionelle-Onkologie) am Universitätsklinikum Regensburg. Die thermischen Verfahren führen in dem behandelten Areal zu einer Thermonekrose durch die Applikation von Hitze (Radiofre-

quenzablation, Mikrowellenablation) oder von Kälte (Cryoablation). In beiden Fällen kommt es zu einer Devitalisierung des Tumorgewebes und zu einem Untergang der malignen Zellen. Bei allen Verfahren werden perkutane Sonden direkt im Tumorgewebe platziert, was eine optimale Behandlung mit minimalem Trauma ermöglicht.

Insbesondere die Mikrowellenablation bietet viele Vorteile und ist für viele Patienten eine sehr gute Therapieoption. Im Gegensatz zur Radiofrequenzablation, die mit Wechselstrom arbeitet und deshalb abhängig von Widerstandsänderungen im Gewebe ist, arbeitet die Mikrowellenablation mit hochfrequenten elektromagnetischen Wellen. Das macht sie unabhängig vom Gewebewiderstand. Dieser entscheidende Vorteil führte dazu, dass sich die Mikrowellenablation in den vergangenen Jahren als favorisiertes Verfahren etabliert hat. Sie ist ein minimalinvasives Verfahren mit einer sehr geringen Komplikationsrate und kaum Nebenwirkungen für die Patienten. Moderne Mikrowellensysteme erlauben durch die Abgabe hoher Energien (bis 140 Watt) sehr kurze Ablationszeiten von nur wenigen Minuten um auch mittelgroße Tumore (bis 3 cm) ohne Replatzierung der Sonde mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand zu zerstören. Durch die hohe Energieabgabe können mittels Mikrowellenablation auch Tumore nahe an großen Gefäßen sicher zerstört werden. Dies war bei der niederenergetischeren Radiofrequenzablation nicht möglich, da es durch den hohen Blutfluss zu einer ständigen konkurrierenden Abkühlung des Gewebes kommt (sog. „Heat sink Effekt“), welche der gewünschten Erhitzung entgegenwirkt.

Um auch bei größeren Tumoren (> 3 cm) eine vollständige Ablation mit ausreichendem Sicherheitsabstand zu erreichen und die Rezidivraten gering zu halten wurden in den letzten Jahren neue Technologien entwickelt, wobei hier die Navigations- und Mehrsondensysteme eine entscheidende Rolle spielen. Moderne Navigationssysteme verfügen über eine spezielle Software, mit deren Hilfe anhand eines aktuellen CT-Datensatzes die gesamte Intervention bereits im Vorfeld präzise geplant werden kann. Zudem unterstützen sie mittels Instrumentenführung die millimetergenaue Platzierung der Sonden nach dem vorab angefertigten Plan. Dadurch können die Sonden schnell und präzise platziert werden, was zu einer erheblichen Reduktion der Interventionsrisiken wie Blutungen führt. Auch die Strahlenbelastung kann dadurch sowohl für den Patienten als auch für den interventionellen Radiologen stark verringert werden.

Die zweite wichtige Neuerung sind die Mehrsondensysteme. Hier können mehrere Mikrowellensonden, meistens bis zu 3 Sonden, in und um den Tumor eingebracht werden, um auch bei größeren Tumoren eine vollständige Zerstörung mit ausreichendem Sicherheitsabstand zu erreichen. Form und Größe des Ablationsdefekts kann dabei über die Anzahl der Sonden und deren Platzierung sowie über die Stärke und Dauer der Mikrowellen gesteuert werden. Die Abgabe der Mikrowellen der einzel-

nen Sonden wird dabei vom Gerät synchronisiert, um ungünstige Interferenzen zu verhindern. Auf diese Weise können sehr große, in ihrer Form modulierbare Ablationsvolumina erzeugt werden. Durch die Kombination von Navigations- und Mehrsondensystemen können somit auch Tumore von mehreren Zentimetern Größe sicher zerstört werden – und das mit geringem Zeitaufwand und niedrigem Risiko.

Sollte die Verwendung von thermischen Verfahren unmöglich sein, weil beispielsweise in der Nähe von thermosensiblen Organen wie Dickdarm oder Magen ablatiert werden muss, kommen elektro- und mechanischablativ Verfahren in Frage. Bei solchen Eingriffen erzeugt entweder die irreversible Elektroporation (IRE) eine Apoptose (Zelltod) oder die Verwendung von hochintensivem Ultraschall eine Nekrose im Tumorgewebe. Bei der IRE müssen dazu mehrere Elektroden (2-6) in und um den Tumor platziert werden, auch hier sind Navigations-



Dr. med. Jan Schaible



Die lokal ablativen Verfahren werden in den meisten Kliniken, so auch im RIO, in einer schonenden Vollnarkose durchgeführt und dauern in der Regel 1 bis 3 Stunden. Meistens kann der Patient am Tag nach dem Eingriff schmerzfrei aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Mit Hilfe von Navigationssystemen können die Sonden nach dem vorher angefertigten Plan millimetergenau im Tumor platziert werden. Sichtbar bleibt nur eine kleine Einstichstelle an der Haut.



Informationen

■ **Universitätsklinikum Regensburg**
 Institut für Röntgendiagnostik
 Zentrum für Radiologisch-
 Interventionelle Onkologie (RIO)
PD Dr. med. Lukas Beyer
 Geschäftsführender Oberarzt, Leitung
 Zentrum für Radiologisch-Interventionelle
 Onkologie (RIO)
Dr. med. Jan Schaible
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11
 93053 Regensburg
 Telefon: 0941 944-0 Zentrale
www.ukr.de/kliniken-institute/roentgendiagnostik
info@ukr.de

■ **Johnson & Johnson Medical GmbH**
 Medizinischer Infoservice
 NEUWAVE™ Microwave
 Ablationssystem
 Hummelsbütteler Steindamm 71
 D-22851 Norderstedt
www.ethicon.com/www.jnj.de

systeme äußerst hilfreich in der Planung und Durchführung. Anschließend werden durch starke elektrische Impulse die Zellmembranen zerstört, was letztendlich zum Zelluntergang führt.

Die verschiedenen Verfahren haben natürlich unterschiedlichen Vorteile und Nachteile und stellen unterschiedliche Ansprüche an den durchführenden Radiologen. Besonders wichtig zur Auswahl des besten Verfahrens und zur erfolgreichen Durchführung sind deshalb die Expertise des radiologisch-onkologischen Zentrums und die persönliche Erfahrung des behandelnden Arztes.

Nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit von verschiedenen Fachrichtungen lässt sich eine individuell angepasste Therapie und ein ganzheitliches Behandlungskonzept entwerfen. Eine evidenzbasierte Therapieentscheidung im Tumorboard auf der Grundlage von technischen und onkologischen Kriterien sollte bei der geeigneten Therapie ebenso berücksichtigt werden wie der Wunsch des Patienten.

Gute Ergebnisse konnten in der Ablationsbehandlung von malignen lebereigenen Tumoren wie dem hepatozellulären Karzinom, der Behandlung von Lebermetastasen, insbesondere beim kolorektalen Karzinom und bei Tumoren der Prostata nachgewiesen werden. Aber auch in anderen Organen wie der Niere, der Bauchspeicheldrüse, der Lunge oder in Knochen, Brust, Haut, Schilddrüse und Kopf sind ablativ Verfahren möglich.

Die eigentliche Intervention ist aber nur ein Schritt der Therapie. Im Anschluss ist auch eine strukturierte und patientenorientierte Nachsorge von entscheidender Bedeutung für den Therapieer-

folg. Unmittelbar nach der Intervention und vor der Entlassung der Patienten müssen Komplikationen ausgeschlossen werden. In der Folgezeit sind engmaschige Verlaufskontrollen nötig. So kann im Falle einer unvollständigen Ablation oder beim Auftreten von Tumoren an anderer Stelle schnell reagiert und eine neuerliche Therapie eingeleitet werden.

Das Feld der interventionellen-radiologischen Onkologie bietet heute bereits in vielen Fällen eine kurative minimalinvasive Behandlung von Tumoren als Alternative zu lange etablierten Verfahren wie operativen Eingriffen. Der technische Fortschritt und die zunehmende Unterstützung durch Multi-sondensysteme und Navigationssysteme sprechen dafür, dass das Therapiespektrum in Zukunft noch ausgeweitet werden und die ohnehin schon guten Ergebnisse noch optimiert werden können.

Neben dem kurativen Ansatz können außerdem Patienten behandelt werden, die aufgrund ihrer körperlichen Gesamtkonstitution oder durch Komorbidität anderen Verfahren nicht zugänglich sind. Auch eine symptomatische Therapie beispielsweise bei Schmerzen durch Knochenmetastasen ist möglich. Die Chancen – aber auch die Limitationen dieser modernen Techniken – müssen in jedem Fall in einem offenen Dialog zwischen Patient und Arzt erörtert und individuell auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmt werden. Unter dieser Voraussetzung bietet die interventionelle-radiologische Onkologie vielversprechende Möglichkeiten für die Therapie vieler Tumorerkrankungen. Ihre Bedeutung wird angesichts der Fortschritte in Forschung und Medizin in Zukunft weiter steigen.



Neurologische Rehabilitation

Spastik nach Schlaganfall (PSS)

Neurologische Erkrankungen, zumeist chronisch verlaufend, haben erhebliche Auswirkungen auf das Leben der betroffenen Patienten. Unterteilen lassen sich diese in solche mit plötzlichem Beginn (z.B. Schlaganfall, Subarachnoidalblutung, traumatische wie hypoxische Hirnschädigungen), mit progredientem (z.B. Parkinsonerkrankungen, Multiple Sklerose, Demenzerkrankungen) wie intermittierendem (Epilepsie, Migräne) und stabilem Verlauf (Cerebralparese, Spina bifida).

Die Studie „Global burden of disease“ belegt, dass neurologische Erkrankungen an erster Stelle für Behinderungen und an zweiter Stelle für Todesfälle in Europa verantwortlich sind. Die „Value of Treatment“-Studie des European Brain Council (EBC) weist zusätzlich darauf hin, dass 8 von 10 Patienten mit neurologischen Erkrankungen (noch) keine oder nur eine unzureichende Therapie erhalten. Vor diesem Hintergrund ist ein vernetztes, Leitlinien-orientiertes Zusammenarbeiten von Akut-, Rehabilitations- und Palliativmedizinern zwingend notwendig – mit dem Ziel, einer präventiven wie supportiven lebensqualitätsverbessernden Versorgung der Patienten mit chronisch-progredienten Erkrankungen.

Grundprinzipien der Neurologischen Rehabilitation

In der Neurologischen Rehabilitationsmedizin hat sich die evidenz-gestützte multizentrisch wie multinationale Behandlung (basierend auf Studienergebnissen) durchgesetzt. Die Ergebnisse dieser Studien münden unmittelbar in Leitlinien auf europäischer wie nationaler Ebene. Der Schwerpunkt der Behandlung liegt in der Überwindung des funktionellen Defizits und im Rückgewinn von Mobilität. Dabei steht frühestmöglichster Einsatz (Rehabilitation beginnt am 1. Krankheitstag) und Förderung der kardio-pulmonalen Fitness im Vordergrund, welche langfristig das Lernvermögen erhöht.

- Kontaktaufnahme verbal/taktil
- Aktivierte wie assistierte und/oder passive Bewegung
- Armfunktionsübung
- Mobilisation in den Sitz auf die Bettkante
- Mobilisation in den Stand
- Mobilisation in den Gang mit Gleichgewichtsübungen

Hierbei sind wiederholte Übungen (Repetition) mit Unterstützung der Physiotherapeuten dringend erforderlich. Je besser die jeweilige kardiopulmonale Fitness, umso effektiver kann mit dem Patienten gearbeitet werden.

Behandlung von Schlaganfall-patienten

Nach einem Schlaganfall gibt es eine sensitive Periode, die Recovery und Compensation über Transmitter-orientierte und strukturelle Veränderungen (axonales sprouting im Perinfarktreal innerhalb von Woche 2-4 nach Infarkt maximal) ermöglicht. Dabei ist für die Monate 1-3 post Infarkt gerade die „Reize-setzende“ Umgebung neben dem task-specific training entscheidend.

Der Begriff Frührehabilitation „early rehabilitation“ bezieht sich dabei auf die unmittelbar neben der Akutversorgung beginnende Rehabilitation. Eine sehr frühe Mobilisation (bis zu 2 Wochen nach Schlaganfall (AVERT)) ist dabei effektiv ab einer Zeit von 30 min./Tag bis zu 1,5 Stunden am Tag. Dabei kommt es in der Frühphase erstmal darauf an, was der Patient toleriert. Mehrere Studien im Vergleich hochfrequenter versus niedrigfrequenter Therapie zeigen, dass die hochfrequente Therapie in dieser Phase den Patienten nicht hilft. Ein ähnliches Design bezogen auf den Zeitraum von 3-6 Monaten nach stroke zeigt in der Gruppe der höheren Therapieintensität den größeren funktionellen Benefit. Europäische Leitlinien sehen daher in der Langzeitrehabilitation nach Schlaganfall Therapieeinheiten bis zu eine 45 min. pro Tag an 2-3 Tagen in der Woche mit Anpassung der Therapiefrequenz als notwendige Maßnahme an. Auch gilt als gesichert, dass Rehabilitation innerhalb von 30 Tagen nach dem Schlaganfallereignis ein besseres Behandlungsergebnis erzielt als ein späterer Therapiebeginn (nach 30 Tagen).

Rehabilitationsformen unabhängig von der Ätiologie neurologischer Erkrankungen

Seit 1998 existiert ein Neurologisches Phasenmodell (Abb. 1). Grundlage war die Erkenntnis, dass frühestmögliche Intervention nach schwersten neurologisch-neurochirurgischen Erkrankungen wie Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Subarach-

Neurologisches Rehaphasenmodell VDR 1995, BAR 1995



Das Neurologische Phasenmodell



Dr. med. Markus Ebke



Abbildung 2

noidalblutung oder cerebralen Hypoxie über einen Phasenverlauf, der auch mit der Kooperation des betroffenen Patienten korreliert, das Gesamtoutcome erheblich verbessert.

Phase A - im Krankenhaus - geht in die Phase B über und betrifft Patienten mit zumeist Trachealkanüle, bewegungsbehindernder Spastik, Aphasie, Neglect und Bewußtseins Einschränkungen in unterschiedlichem Ausmaß. Dabei wurde der Schweregrad der Betroffenheit mit Intensität der Behandlung gekoppelt. Diese Intensität verändert sich, wenn die Phase C mit Kooperation und Kommunikation erreicht wurde. Parallel dazu wurde der Frührehabilitationsbarthelindex nach Schönle (Schönle PW 1995) zur Graduierung des Pflegeaufwandes (Frührehabilitations-Barthelindex < 35 Phase B sowie > 30 für die Phase C), nicht aber des medizinischen Aufwandes entwickelt. Wenn die Patienten weitestgehend mobil sind, ist Phase D von Relevanz.

Bezogen auf die Mobilität wird mit dem Phasenmodell dem Problem nach langer Immobilisation auf Intensivstationen mit Auftreten von vier Problemen: Muskelatrophie, Decubitalulcera, Atelektasen und Osteoporose Rechnung getragen.

Das zunehmend führende Krankheitsbild der „critical illness neuropathy und myopathy“ korreliert mit Länge des Aufenthaltes auf einer Intensivstation bei zusätzlicher Beatmung. Gelingt es die Immobilisation signifikant funktionell zu verbessern, kann mit Pflege- und Versorgungskosteneinsparungen gerechnet werden (Turner-Stokes L et al. 2006).

Ein internationaler Vergleich des Neurologischen Rehabilitationssystems im Rahmen der Cerise-Studie in der Schweiz, Belgien, Großbritannien und Deutschland zeigte auf, dass a) das motorische Outcome im Rahmen der Rehabilitation in Deutschland am besten im Vergleich war, vor allem ohne höheren Personalaufwand (Putman K and De Wit C 2009) und b) das motorische Outcome, also die Mobilität nach 6 Monaten, deutlich verbessert war. Erhöhte Mobilität stellt den stärksten positiven Parameter bezüglich des verlängerten Gesamtüberlebens nach 5 Jahren dar (De Wit L et al. 2011).

Das bessere Gesamtergebnis in Deutschland wird mit der besseren Organisation und hier vor allem der nahtlosen Anbindung von Akut- an Rehakliniken erklärt (Putman K and De Wit C 2009).

Spastizität nach einem Schlaganfall Hauptursache für Immobilität nach Schlaganfall Versorgungsrealität

Spastik, diese besondere Form einer neurologisch bedingten Bewegungsstörung, ist mitunter schwer zu erkennen. Bei manchen Patienten tritt Spastizität in den Händen, Handgelenken, Armen oder sogar

in den Beinen auf. Als Folge bleiben die Muskeln kontrahiert, was Schmerzen, Einschränkungen der Beweglichkeit und schwere Beeinträchtigungen der Fähigkeiten des Patienten zur unabhängigen Durchführung täglicher Aktivitäten wie dem Ankleiden und der Körperpflege zur Folge haben kann.

Zu den charakteristischen Haltungen eines an Spastik leidenden Patienten zählen das Zusammenballen einer Faust (Abb. 2), das Abknicken eines Handgelenks, das Anwinkeln eines Ellbogens oder das Pressen eines Arms gegen die Brust.

Die häufigste Ursache ist der Schlaganfall, den laut Statistischem Bundesamt allein im Jahr 2016 rund 258.480 Patienten erlitten haben. Von diesen Patienten entwickeln 19-38% in den ersten zwölf Monaten nach dem Schlaganfall eine Spastik. Unter den geschätzten 200.000 MS-Patienten in Deutschland sind es sogar knapp 85%, die im Laufe ihrer Erkrankung unter einer spastischen Bewegungsstörung leiden.

Diese sog. Spastizität ist Teil des upper motor neuron syndromes (UMNS). Dieses wird definiert als gestörte, sensomotorische Kontrolle resultierend aus einer Schädigung des upper motor neuron (UMN) mit intermittierender oder dauerhafter unwillkürlicher Aktivierung von Muskeln. Spastik tritt somit nach Verletzungen des Rückenmarks wie des Gehirns auf. Dies kann durch Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, zerebrale Hypoxie oder durch chronisch entzündliche Erkrankungen des ZNS wie Multiple Sklerose (MS) bedingt sein.

Negative Konsequenzen des UMNS sind

- Schwäche
- beeinträchtigte Koordination
- beeinträchtigte motorische Kontrolle
- und leichte Ermüdbarkeit

Häufig treten dabei Schmerzen auf, die sehr stark sein können. Bei schweren Spastiken kann es zu Druckstellen (Dekubiti), Pflegeproblemen und Harnwegsinfekten kommen. Zudem bestehen gravierende Auswirkungen auf den Alltag des Patienten: Der Betroffene ist eben weniger mobil, kann Alltagsaktivitäten wie Nahrungsaufnahme, Körperpflege, Ankleiden und Einkaufen nicht mehr eigenständig erledigen, ist auf fremde Hilfe angewiesen und in seiner sozialen Interaktion eingeschränkt. Dies mindert die Lebensqualität beträchtlich und kann zu einem reduzierten Selbstwertgefühl bis hin zur Depression führen, unter anderem auch durch die psychische Belastung, die eine Fehlstellung bzw. eine oft abnorme Körper- oder Gliedmaßenhaltung mit sich bringt.

Durch erhöhte und kontinuierliche Behandlungskosten sowie durch Einkommensverluste für den Patienten und ggf. der pflegenden Angehörigen, die mit einem Verlust an Beiträgen für Kranken- und Rentenversicherung einhergehen, hat die Spastizität zusätzlich gravierende ökonomische Auswirkungen.

Rychlik et al. geben in ihrer Arbeit detailliert Kosten für die medizinische Behandlung der Spastik nach Schlaganfall (ambulant und stationär), Pflege, Arznei- und Hilfsmittel sowie nicht-medikamentöse Therapien einschließlich Erwerbsausfall an.

Diese belaufen sich bei der konventionellen antispastischen Therapie auf 4.794,00 € pro Jahr. Katzenmeyer beziffert in der aSPEKT-Studie allein den zusätzlichen Pflegeaufwand mit 325,00 € pro Monat bzw. 4.000,00 € pro Jahr. Zudem stellt er in seiner Studie heraus, dass bei nur etwa einem Viertel der Patienten mit Spastik nach Schlaganfall überhaupt eine medikamentöse Therapie oder Physiotherapie durchgeführt wird. Ähnlich verhält es sich bei den Patienten mit MS und einer spastischen Bewegungsstörung. Hier erfahren laut Deutschem MS-Register ebenfalls nur 23,3% eine adäquate Behandlung.

Diese Daten werden gestützt durch eine eigene Befragung zur Versorgung nach Schlaganfall. In unserer Studie wurden 607 PatientInnen post stroke befragt. Dabei waren es 10,3 %, die eine behindernde spastische Tonuserhöhung angaben. Dies entspricht dem Anteil an Patienten, die in einer reinen AOK-wie KV-Datenauswertung von 320.000 Behandlungsverläufen in 2007 aus Hessen als in Behandlung befindlich auffielen (Lappe et al., 2013).

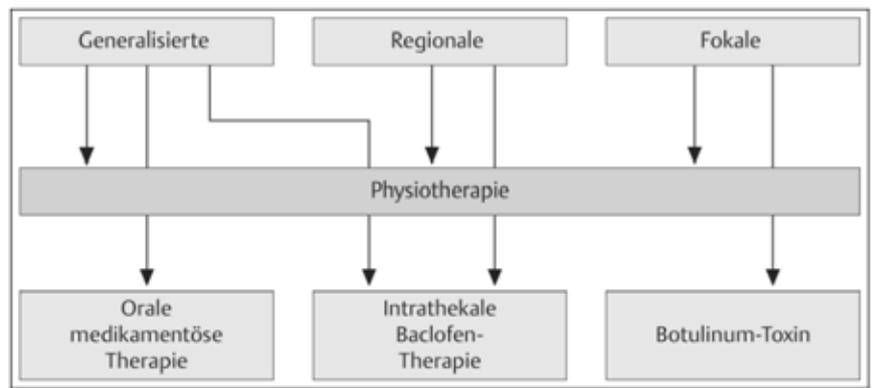
Aus der Gruppe der dabei auffälligen 139 Spastikpatienten erhielten ein Jahr nach Schlaganfall trotz subjektiver Bewegungseinschränkung nur knapp 60 % eine Physiotherapie. Auch diese sehr niedrige Zahl findet sich in der Hessischen Datenerhebung mit 48% im ambulanten Versorgungsbe- reich wieder. Das aktuell entwickelte Post-stroke spasticity Konzept mit seinem multidisziplinären Therapieansatz wird in der Versorgung trotz der ge- sicherten Wirksamkeit von physiotherapeutischen Anwendungen über zwei Jahre offensichtlich nicht umgesetzt.

Im Rahmen der medikamentösen Behandlung werden die Patienten in erster Linie mit oralen antispastischen Arzneimitteln versorgt. Diese sind je- doch häufig mit starken Nebenwirkungen und Be- gleiterscheinungen assoziiert wie z.B. Funktions- einschränkungen relevanter Muskeln oder einer Sedierung des Patienten.

Zu der Vielzahl an weiteren Verfahren werden unterschiedliche Empfehlungen ausgesprochen, in der Praxis werden diese jedoch nicht umgesetzt oder aber Angaben zur tatsächlichen Umsetzung sind nur erschwert zu finden. Kraft- und Ausdauer- training sowie Orthesen und Schienen werden da- bei noch relativ häufig verordnet, ebenso eine ge- räte- oder robotergestützte Therapie. Bei spasti- schen Bewegungsstörungen eingesetzt weitere Verfahren sind unter anderem die Spiegeltherapie, Forced use-, Ergotherapie und das Bobath-Konzept. Das systematisch repetitive funktionell-motorische Training und die Bewegungstherapie im Wasser er- scheinen für die Behandlung spastischer Bewe- gungsstörungen gut geeignet, aussagekräftige Zahlen zu deren Einsatz in Deutschland liegen je- doch nicht vor, ebenso verhält es sich mit Vibration, Akupunktur und Ultraschall.

Insbesondere bei Erwachsenen sind somit erheb- liche Defizite in der Versorgung des spastischen Syndroms auffällig. Dabei sind weitere sinnvolle Behandlungsoptionen wie die medikamentöse The- rapie einschließlich Botulinumtoxin, Baclofenpum- pen und oral zu applizierenden Antispastika be- kannt.

Mit diesen Bausteinen der Therapie lässt sich Spastizität verbessern hin zu mehr Mobilität. Sehr gute Therapieerfolge sind mit Botulinumtoxin Typ A zu erzielen. Dieses Neurotoxin hat die Behand- lung der Spastik revolutioniert. Im Gegensatz zu oral zu gebenden Antispastika wirkt Botulinumto- xin nicht sedierend! Es verbleibt lokal am Injektionsort und wirkt nur an der behandelten Muskula- tur. Mehr noch wissen wir nach über 30 Jahren



Einsatz in der Spastiktherapie, dass keine irrepara- blen Muskelveränderungen auftreten und die regi- onale Minderung der Spastik mit Reduktion von Schmerzen wie Abnahme der Verkrampfungen zeit- lich immer steuerbar bleibt. Botulinumtoxin Typ A ist als natürlich vorkommendes gereinigtes Eiweiß (Protein) somit ein hochwirksames Medikament in der Spastikbehandlung.

Behandlungsziele im Rahmen der Botulinumtoxintherapie sind:

- Minderung der erhöhten Muskelanspannung und Verbesserung der passiven und aktiven Gelenkbeweglichkeit
- Verbesserungen des Geh- und Stehvermögens
- Minderung oder Beseitigung von Schmerzen, die durch die Spastik verursacht werden
- Erleichterung von Maßnahmen, die eine Fehl- stellung korrigieren (Orthesen, Gipsschienen, Operationen)

Chirurgische Eingriffe zur Verringerung der spasti- schen Bewegungseinschränkungen werden einge- setzt, wenn die Bewegungstherapie sowie die me- dikamentöse Therapie nicht mehr ausreichen, um die Schmerzen zu kontrollieren, Fehlhaltungen zu korrigieren oder Bewegungseinschränkungen zu minimieren. Bei geeigneten Patienten sind operati- ve Verfahren durchaus erfolgsversprechend.

Fazit

Für die „konventionelle“ Physiotherapie, eingebun- den in ein professionelles interdisziplinäres Team, kann eine starke Empfehlung ausgesprochen wer- den. Die Wirksamkeit ist hoch und die Wirkdauer > 1 Jahr. Das langfristige Ziel ist es, auch die ambu- lante Behandlung zu verbessern und Kontinuität in der Behandlung zu erreichen. Bereits bestehende Initiativen zur Förderung der interdisziplinären Zu- sammenarbeit sind hilfreich. In diesem Zusammen- hang sollte auch auf die Unterstützung durch sog. Schlaganfall-LotsInnen, die den Patienten lang- zeitbetreuen und die Versorgungsabläufe optimie- ren hingewiesen werden. Einer drohenden Immobi- lität nach Schlaganfall kann heutzutage durch zu- verlässige Therapieangebote und eine fachkompe- tente Betreuung begegnet und vorgebeugt werden.

Literatur beim Verfasser

Behandlung spastischer Bewegungsstörungen in Deutschland

Informationen

■ **MEDIAN Klinik NRZ**
Bad Salzuflen
 Forsthausweg 1
 32105 Bad Salzuflen
Dr. med. Markus Ebke
 Chefarzt Neurologischen Fachklinik
 mit Rehabilitation
 +49 5222398-870/871
 www.median-kliniken.de

■ **Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe**
 Schulstraße 22
 D-33311 Gütersloh
 Telefon: +49 5241 97700
 info@schlaganfall-hilfe.de
 www.schlaganfall-hilfe.de

Familiäre, hypophosphatämische Rachitis

Phosphatdiabetes

Die familiäre, hypophosphatämische Rachitis (auch als Vitamin-D-resistente Rachitis, idio-pathisches Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom oder Phosphatdiabetes bezeichnet) ist eine seltene, angeborene (1:20000 Neugeborene) generalisierte Skeletterkrankung, bei der es durch übermäßige renale Phosphatausscheidung zu Knochenwachstumsstörungen kommt, ähnlich denen bei der Vitamin D-Mangel-Rachitis.

Über den Phosphatmangel kommt es zu Mineralisationsstörungen im Bereich der Wachstumszone. Klinisch zeigen sich neben den Hauptsymptomen Kleinwuchs und Achsabweichungen der unteren Extremitäten auch Schwerhörigkeit und Zahnabzesse. Die Diagnose erfolgt über Serum- und Urinanalyse und wird genetisch bestätigt. Zur Verlaufskontrolle werden Röntgenbilder angefertigt. Die medikamentöse Behandlung besteht traditionell in der Substitution von Phosphat und aktiviertem Vitamin D. Seit April 2018 steht mit Burosumab eine neue Therapieoption zur Verfügung, welche den Phosphat Spiegel dauerhaft normalisiert. Ärzte sollten ihre Patienten mit Phosphatdiabetes über diese Therapieoption aufklären. Darüber hinaus ist eine multidisziplinäre Betreuung durch Kinderärzte, Orthopäden, Physiotherapeuten, Sozialarbeiter und Zahnärzte unbedingt erforderlich.

Ätiologie und Pathogenese

Die hypophosphatämische Rachitis bezeichnet eine Gruppe von meist genetisch bedingten Erkrankungen, für die viele Unterformen mit verschiedenen Vererbungsmustern und Pathogenesen bekannt sind. Grundsätzlich kann zwischen FGF-23 vermittelten Formen und nicht FGF-23 vermittelten Formen unterschieden werden (Tab. 1). Im Weiteren beschäftigt sich dieser Artikel mit der klassischen X-chromosomal vererbten Variante, die für 80 % der angeborenen Formen des Phosphatdiabetes verantwortlich ist. Dabei ist zu beachten, dass 1/3 der Betroffenen eine sporadische Form haben, also keine vorerkrankten Familienmitglieder zu detektieren sind.

Beim klassischen Phosphatdiabetes (XLH, X-linked dominant hypophosphatemic rickets) wird durch verschiedene Mutationen des auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms gelegene PHEX-Gens, die Aktivität einer Endopeptidase vermindert. Dadurch erhöht sich, über bis heute noch nicht vollständig aufgeklärte Mechanismen, die Konzentration des phosphaturischen Faktors FGF-23. Dieser wird von Osteozyten und Osteoblasten gebildet. Durch die erhöhte FGF-23 Konzentration, wird die tubuläre Rückresorption von Phosphat über den

Natrium-Phosphat-Kotransporter (Typ 2) gehemmt. Dadurch wird vermehrt Phosphat über den Urin ausgeschieden. Der niedrige Phosphat Spiegel im Blut führt über das herabgesetzte Kalzium-Phosphat-Produkt zu Rachitis und Osteomalazie, einer Mineralisationsstörung der Knochen. Durch eine unzureichende Mineralisierung der Knochen-Grundsubstanz kann es bei der Osteomalazie zu einer zunehmenden Deformierung der Knochen kommen. Die Deformierung entsteht dabei nicht durch die „Weichheit der Knochen“, wie der Name vermuten lassen würde, sondern durch Störungen im Bereich der Wachstumsfuge.

Zusätzlich wird durch die erhöhte FGF-23 Konzentration auch die Umwandlung von 25(OH)-Vitamin D zu 1,25(OH)₂-Vitamin D reduziert. Dadurch wird der körpereigene Regulationsmechanismus für Phosphat ausgehebelt.

Klinik

Klinisch gibt es eine große Variabilität der Symptomatik und der Schwere der Symptome. In der mildesten Verlaufsform fällt „nur“ eine Hypophosphatämie auf. Mit zunehmenden Schweregrad kommt es zu Mineralisationsstörungen von neu gebildetem Knochen und damit einhergehend zum klinischen Bild einer Rachitis und begleitenden Knochenbildungs- und wachstumstörungen. Dazu zählen neben zunehmenden Achsabweichungen der großen Extremitäten (vor allem der Beine) auch zum Teil starke Schmerzen. Beides geht mit Einschränkungen der Lebensqualität und Teilhabe einher. Radiologisch zeigen sich entsprechende Veränderungen im Bereich der Epiphysen. Klinische Veränderungen werden häufig erst nach dem ersten Geburtstag auffällig. Ein gegebenenfalls disproportionierter Kleinwuchs ist ein weiteres Leitsymptom. Die Differenz beträgt -2 bis -2,5 Standardabweichungen und betrifft die untere Extremität. Zahnwurzelabzesse (häufig ohne Karies) treten in bis zu 25 % der Milchzahngebisse und bei 85 % aller Patienten auf und können als Symptom pathognomonisch sein.

Bei erwachsenen Patienten gehören die Osteomalazie, Knochenschmerzen, Arthritis, Gelenkstei-



Dr. med. Mirko Rehberg

Krankheitsbild	Mutiertes Gen	Mechanismus
FGF-23-vermittelt		
X-chromosomale dominante hypophosphatämische Rachitis („Phosphatdiabetes“)	PHEX	Verminderte Proteolyse des FGF-23
Autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis	FGF-23	Verminderte Proteolyse des FGF-23
Autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis	DMP1, ENPP1	u.a. vermehrte Transkription des FGF-23
McCune-Albright-Syndrome	GNAS	Hypersekretion von FGF-23 durch Knochen
Tumorinduzierte Osteomalazie	Erworben	Hypersekretion von FGF23 durch Tumor
Nicht FGF-23-vermittelt		
Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH)	SLC34A3	Unbekannt
X-gebundene rezessive Hypophosphatämie (XLRH)	CLCN5	Unbekannt
Fanconi	SLC34A1	unbekannt

Tabelle 1 angepasst nach Schnabel, in *Kinder- und Jugendmedizin* 2018; 18:101–106

figkeit und eine zumindest subjektive Muskelschwäche neben einer mehr oder minder ausgeprägten Schwerhörigkeit zu den häufigsten Symptomen.

Diagnostik

Zur Abklärung einer hypophosphatämischen Rachitis ist eine grundlegende Labordiagnostik sowie der Einsatz von bildgebenden Verfahren unerlässlich. Laborchemisch gibt es neben dem erniedrigten Phosphat (unbedingt altersabhängige Normwerte beachten!) eine Reihe weiterer Laborparameter in typischer Konstellation (siehe Tabelle 2). Dazu zählt neben dem niedrigen bis normalen 1,25-OH Vitamin D (inadäquat niedrig in Relation zum Phosphat), dem normalen Kalziumspiegel, einer erhöhten alkalischen Phosphatase (als Zeichen der gestörten Mineralisation) auch das normwertige bis allenfalls leicht erhöhte Parathormon. (Das Parathormon/PTH, auch Parathyrin, ist ein Peptidhormon, welches in der Nebenschilddrüse gebildet wird. Die Hauptfunktion des Parathormons ist die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Kalziumkonzentration.)

Außerdem sollte zur Abgrenzung anderer Rachi-

$TRP = 1 - ((\text{Urinphosphat}/\text{Serumphosphat}) * (\text{Serumkreatinin}/(\text{Urinkreatinin} * 1000)))$
wenn $TRP \leq 0,86$ dann ist $TmP/GFR = TRP * \text{Serumphosphat}$
sonst $TmP/GFR = 0,3 * TRP / (1 - (0,8 * TRP)) * \text{Serumphosphat}$

tisformen auch die Kalzium-, Phosphat- und Kreatinkonzentration im Urin bestimmt werden und darüber die tubuläre Phosphatrückresorption (TRP) und die das auf die GFR bezogene Transportmaximum (TmP/GFR) berechnet werden.

Dabei sind unbedingt altersabhängige Normwerte zu beachten. Geeignet für eine zuverlässige Beurteilung sind Rechner welche z.B. durch ver-

Tabelle 2

	Serum					Urin		
	AP	Kalzium	Phosphat	25-OHD	1,25(OH) ₂ D	PTH	Kalzium	Phosphat
Vitamin D Mangel Rachitis	↑	↓/↔	↓/↔	↓	↑/↔	↑	↓	↑
Phosphatdiabetes	↑	↔	↓	↔	↓/↔	↔/↑	↔	↑

schiedene labormedizinische Praxen online zur Verfügung gestellt werden.

Mittels dieser wenigen Parameter lässt sich die angeborene hypophosphatämische Rachitis in den meisten Fällen sicher von anderen Rachitisformen unterscheiden.

Zusätzlich kann in Einzelfällen und vor Einleitung einer Therapie das zirkulierende FGF-23 bestimmt werden (Tab. 2).

Heute ist für die häufigsten Formen der hypophosphatämischen Rachitis eine genetische Diagnostik möglich. Dazu bietet es sich an, eine Stufendiagnostik oder eine Paneldiagnostik durchzuführen.

Zur Bestätigung der Diagnose einer Rachitis und zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

werden Röntgenbilder angefertigt. Am besten eignen sich Aufnahmen des Knies oder der Hand mit angrenzendem Radio-Ulnargelenk. Beurteilt werden in diesem Zusammenhang Veränderungen im Bereich der epiphysealen Wachstumszone. Hier zeigt sich die verminderte Mineralisation der Osteoidmatrix über die becherförmigen Auftreibungen der metaphysären Wachstumszone. Im Verlauf

Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) – auch Phosphatdiabetes genannt – haben einen genetischen Defekt, der zur übermäßigen Phosphatausscheidung und Mineralisationsstörung der Knochen führt.

Es gibt keine kurative Therapie für XLH. Das Therapieziel bei Kindern ist es, ein normales Wachstum bei guter Knochengesundheit zu erreichen.

Mit Burosumab (Crysvita®), einem rekombinanten humanen monoklonalen Antikörper (IgG1) zur subkutanen Anwendung, steht eine Therapieoption zur Verfügung, die die Pathogenese der XLH kausal angeht.

entwickelt sich zudem eine mediale Verbreiterung der Epiphysen am distalen Femur und an der proximalen Tibia sowie eine „O-Bein-Stellung“. Zur Quantifizierung der O-Beine kann klinisch der Interkondylarabstand gemessen werden; im Verlauf ist häufig eine Ganzbeinröntgenaufnahme notwendig.

Zum Therapie- und Risikomonitoring empfehlen sich regelmäßige Ultraschalluntersuchungen der Niere zur Darstellung und Quantifizierung einer möglichen Nephrokalzinose.

Differentialdiagnostisch sollte leitliniengerecht ein Fanconi-Syndrom (Glukosurie, generalisierte Aminoazidurie, tubuläre Proteinurie) ausgeschlossen werden. Bei Manifestation jenseits des Kleinkindalters und negativer Molekulargenetik ist eine tumorinduzierte Osteomalazie auszuschließen.

Therapie

Die einzig mögliche pharmakologische Therapie bestand bis März 2018 in der Substitution von elementarem Phosphat und aktiviertem Vitamin D.

Die Dosierung von Phosphat beträgt 20 – 40 mg/kg/d verteilt auf mindestens 5 Einzeldosen (je häufiger, desto besser). Die Zieldosis muss einschleichend gesteigert werden. Dabei ist zu beachten, dass für kleine Patienten und zur genaueren Dosierung im Kindesalter häufig Phosphat Brausetabletten (ein Importarzneimittel) benutzt werden müssen. Dies führt bisweilen zu Problemen mit den Apotheken und Kostenträgern. Aus praktischen Erwägungen ist es sinnvoll, die Tagesdosis morgens in einer definierten Menge Wasser aufzulösen und in verschleißbaren Gefäßen für den Tag vorzubereiten.

Zusätzlich erhalten diese Patienten aktiviertes Vitamin D, um der phosphatinduzierten Tendenz zur Hypokalziämie (mit sekundärem und tertiärem Hyperparathyreoidismus) entgegenzuwirken, und die Ausheilung der Mineralisationsstörung zu unterstützen. Es kann 1,25(OH)₂-Vitamin D (Calcitriol) in einer Dosierung von 20-30 ng/kg/d in 2-3 Einzeldosen (einschleichend dosieren mit 15-20 mg/kg/d beginnend) benutzt werden. Alternativ kann Alfacalcidol in einer Dosierung von 50 ng/kg/d in 2-3 Einzeldosen (1-Alpha, 2µg/ml Tropfen) verabreicht werden.

Die Dosierung von Vitamin D muss bei Hinweis auf eine Hypercalciurie (Nephrokalzinose, Hypercalciämie) reduziert und bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus erhöht werden. Die Phosphatdosis muss bei herabgesetzten Wachstumsraten und/oder erhöhter Serum-AP-Aktivität gesteigert werden, was allerdings wegen gastrointestinaler Symptome und sekundären Hyperparathyreoidismus nicht immer möglich ist.

Im Februar 2018 wurde Burosumab, ein inaktivierender FGF-23 Antikörper (rekombinanter, humaner monoklonaler IgG1-Antikörper) zugelassen und steht seit April 2018 zur Verfügung. Durch die Inaktivierung von FGF-23 kommt es über eine Reduzierung der Phosphatausscheidung zur Normali-

sierung des Serum-Phosphat-Spiegels und zur radiologischen und laborchemischen Ausheilung der Rachitis. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass das Wachstum im geringen Ausmaß positiv beeinflusst wird. Vergleichende Untersuchungen zwischen der konventionellen Therapie und der Therapie mit Burosumab liegen momentan noch nicht vor. Entsprechende Studien werden aktuell durchgeführt.

Innerhalb der Europäischen Union besteht für Kinder ab dem 1. Lebensjahr mit X-chromosomaler Hypophosphatämie, wachsendem Skelettsystem und röntgenologischem Nachweis einer Knochenkrankung eine Zulassung für Burosumab.

Die Therapie soll nach Fachinformation durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Knochenkrankungen hat. Die initiale Dosierung liegt bei 0,4 mg/kg. Eine erste Erhaltungsdosierung wird mit ungefähr 0,8 mg/kg erreicht. In der Folge kann bis auf 2 mg/kg Maximaldosis gesteigert werden.

Die Injektion erfolgt alle 14 Tage subkutan und kann nach der Einleitung ambulant durch einen Home-Care-Service beim Patienten zu Hause durchgeführt werden. Durch regelmäßige Serum-Phosphat-Kontrollen wird die Dosierung angepasst.

Die Vorteile der Burosumab-Therapie bestehen in der deutlich vereinfachten Verabreichung und der dadurch gewonnenen Lebensqualität und verbesserte Teilhabe. Zusätzlich ist bei normalen Serumphosphatwerten und radiologischer Ausheilung der Rachitis mit positiven Effekten auf patientenrelevante Outcome-Parameter (Wachstum, Achsabweichung, Schmerzen, Muskelfunktion) zu rechnen. Diese konnten bei den bisher vorliegenden, insgesamt positiv zu beurteilenden Zwischenergebnissen noch nicht vollumfänglich gezeigt werden.

Eine Therapie-Umstellung ist aus Sicht des Autors deshalb aktuell dann nicht zwingend indiziert, wenn die Durchführung der konventionellen Therapie vom Patienten und der Familie toleriert wird, und es unter konventioneller Therapie zu einem altersentsprechenden Wachstum und einer annähernd normalen Skelettentwicklung kommt.

Jeder Patient muss, schon aufgrund der Zulassung und verbesserten Möglichkeiten der Verabreichung, über diese neue Therapieoption aufgeklärt und eine Umstellung der Therapie angeboten werden. Eine Kostenübernahme über die gesetzlichen Krankenkassen ist gesichert.

Die ergänzende Betreuung dieser Patienten sollte multidisziplinär durch Kinderärzte, Orthopäden, Physiotherapeuten und Sozialarbeiter erfolgen. Kindern sollte eine regelmäßige Vorstellung beim Zahnarzt vorgeschlagen werden; erwachsenen Patienten beim HNO Arzt. Es wäre im Sinne der betroffenen Patienten, wenn deren Betreuung ausschließlich in speziellen Fachambulanzen durch erfahrene Spezialisten erfolgen würde.

Zusätzlich gibt es eine deutschlandweit aktive Patientenorganisation (<https://www.phosphatdiabetes.de/>), an die sich Patienten mit vielen Fragen im Bezug zum Phosphatdiabetes wenden können.

Informationen

■ Uniklinik Köln

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Dr. med. Mirko Rehberg

Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Telefon +49 221 478-4359

www.kinderklinik.uk-koeln.de

■ Sozialpädiatrisches Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Dirk Schnabel

Virchow-Klinikum

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

+49 30 450 666 300

www.spz.charite.de

■ Kyowa Kirin GmbH

Medizinischer Informationsdienst

Monschauer Str. 1

40549 Düsseldorf

T.: +49 (0)211 416 119-0

www.kyowakirin.com

■ Phosphatdiabetes Selbsthilfe e.V.

Im Rosengarten 3

D – 59556 Lippstadt

Telefon: +49 (0)2945 / 6342

www.phosphatdiabetes.de

Kataraktoperation bei AMD-Patienten

Spezielle Intraokularlinsen

Zwei der häufigsten Augenerkrankungen treten vornehmlich bei älteren Patienten auf: Der Graue Star (Katarakt) und die altersabhängige Makuladegeneration (AMD). Während die Katarakt, die Trübung der Augenlinse, durch eine Operation und die Implantation einer Intraokularlinse (IOL) erfolgreich behandelt werden kann (wenn keine okuläre Komorbidität vorliegt), ist die Prognose der AMD problematischer. Die exsudative Krankheitsform („feuchte AMD“) wird seit einigen Jahren mit Injektionen in den Glaskörper des Auges behandelt; für die häufigere geographische oder atrophische Form („trockene AMD“) gibt es nach wie vor keine Therapieangebote. Eine besondere Herausforderung für den behandelnden Augenmediziner besteht dann, wenn der Patient gleichzeitig an AMD und Katarakt erkrankt ist. Spezielle Intraokularlinsen können indes auch in solchen Fällen zu guten visuellen Ergebnissen und zu einer hoher Patientenzufriedenheit führen.

Die Kataraktoperation ist die häufigste chirurgische Intervention überhaupt. Rund 900.000 Eingriffe dieser Art werden pro Jahr in Deutschland durchgeführt. Die Erwartungshaltung der Patienten ist hoch - und dies zu Recht. Der Eingriff dauert nicht lange - kaum 15 Minuten bei komplikationslosem Verlauf und in den Händen eines erfahrenen Operateurs. Das funktionelle Ergebnis ist in der Regel sehr gut. Die typischerweise altersbedingt getrübe Linse (in selteneren Fällen kann die Katarakt auch durch ein Trauma oder eine Stoffwechselerkrankung bedingt sein) wird entfernt und an ihrer Stelle eine Intraokularlinse implantiert, die nach den individuellen Wünschen des Patienten und den medizinischen bzw. visuellen Anforderungen ausgesucht wird. Neben monofokalen IOL, die deutliches Sehen in der Ferne ermöglichen, gibt es eine Reihe weiterer optischer Designs wie multifokale und akkommodative IOL, die auch auf Nah- und Intermediärabstand fokussieren lassen oder torische IOL, die eine vorbestehende Hornhautverkrümmung (Astigmatismus) ausgleichen. Für viele Patienten ist „Visus 1,0“, also eine 100%ige Sehschärfe des operierten Auges, heute ein realistisches Endergebnis - und dies ohne Brille. Verständlicherweise wird nach dem erfolgreichen Ersteingriff an einem Auge schnell die Operation auch am Partnerauge gewünscht.

Okuläre Komorbiditäten

Linsentrübung und altersabhängige Makuladegeneration

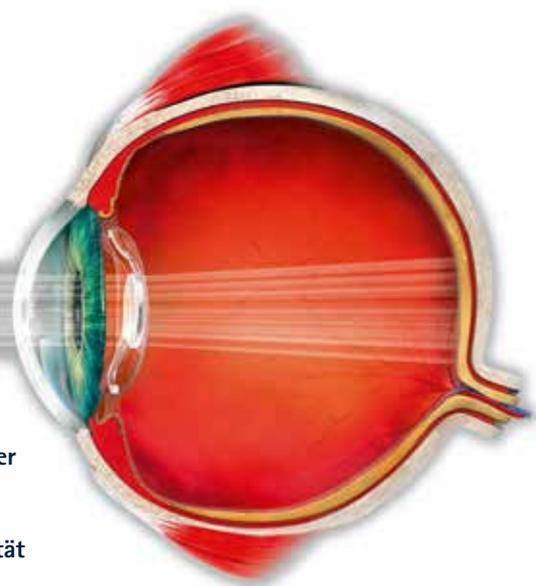
Die Situation ist natürlich komplexer, wenn die Katarakt nicht die einzige Augenerkrankung ist und der Patient weitere okuläre Komorbiditäten aufweist. Besonders häufig ist das gleichzeitige Vorlie-

gen der Linsentrübung mit der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). Die Ursachen der AMD liegen in Alterungs- und auch Entzündungsprozessen in der Mitte der Netzhaut. Bestimmte Ablagerungen sog. „Drusen“ sind ein Merkmal einer beginnenden AMD. Dabei werden Pigmente in der Makula abgebaut und Stoffwechselprodukte der Sinneszellen, der Zapfen und Stäbchen, lagern sich zwischen den einzelnen Netzhautschichten ab.

In westlichen Industrienationen geht man von einer Prävalenz der AMD von etwas mehr als 7% innerhalb einer Bevölkerung jenseits des 50. Lebensjahres aus. (1) In Deutschland gelten fast vier Millionen Menschen als AMD-Patienten, von frühen Formen mit nur leichter oder gar keiner Seheinschränkung bis hin zu weit fortgeschrittenen Spätstadien. Bei der späten AMD unterscheidet man zwei Formen: Die neovaskuläre (oder exsudative, „feuchte“) AMD, bei der sich krankhafte neue Blutgefäße bilden, aus denen Flüssigkeit austreten und zu einem akuten Visusabfall führen kann. Viel häufiger liegt jedoch die „trockene“ AMD vor, bei der durch Zelluntergang von Sinnes- und Stützstellen (Atrophie) die funktionell wertvollste Stelle der Netzhaut, die Makula, in unterschiedlichem Ausprägungsgrad betroffen ist.

Ziel der feuchten AMD-Therapie: Trockenlegung

Seit rund 12 Jahren steht eine wirksame Therapie der exsudativen AMD zur Verfügung. Es handelt sich um die intravitreale (=in den Glaskörper des Auges) Injektion von Inhibitoren des Botenstoffs VEGF (vascular endothelial growth factor). Diese Injektionen müssen in regelmäßigen Abständen erfolgen; ebenso ist eine kontinuierliche Befundkontrolle, vor allem mit der Optischen Kohärenz-Tomo-



Prof. Dr. med.
Michael Janusz Koss



graphie (OCT), unerlässlich. Damit kann bei vielen Patienten mit exsudativer AMD sowohl die Gefäßneubildung als auch der Visusverlust aufgehalten werden. Zahlreiche Studien berichten sogar von mittelfristigen Visusverbesserungen. Die Therapie der neovaskulären AMD mit VEGF-Inhibitoren ist zweifellos einer der großen Fortschritte in der Retinologie der Gegenwart, doch haben sich in letzter Zeit bei der Beurteilung der langfristigen Erfolgsaussichten auch Bedenken eingestellt. Es sind vermehrt Studien publiziert worden, die unter der Therapie eine zunehmende Atrophie der Makula dokumentiert haben. Dies hat zu der Interpretation geführt, dass die Therapie der exsudativen AMD zwar die Gefäßneubildungen für eine gewisse Zeit beherrschen kann, den vermutlich natürlichen Verlauf eines Übergangs der AMD von der exsudativen in die atrophische Form jedoch nicht aufhalten kann („die Trockenlegung“). Von 1.095 mit anti-VEGF-Injektionen behandelten Augen wiesen 29,4% nach zwei Jahren eine Makulaatrophie auf. (2) Die geographische AMD ist bislang nicht therapierbar; pharmakologische Ansätze ein Fortschreiten der Erkrankung zu beeinflussen, haben nicht die in sie gesetzten Hoffnungen erfüllt. (3)

Kataraktoperation und AMD

Katarakt und AMD treten häufig gleichzeitig auf. In Dänemark beispielsweise ist diese Kombination für 74% aller Sehbehinderungen von Menschen jenseits des 65. Lebensjahres verantwortlich.

Die iolAMD® eyemax mono™ ist eine künstliche Linse, die gezielt für Patienten mit Makulalerkrankungen konzipiert wurde und es Patienten ermöglicht, jeden Makulabereich zu nutzen, auch wenn die AMD fortschreitet. Das winzige Implantat wurde von Augenchirurgen und Wissenschaftlern des London Eye Hospital Pharma entwickelt.

Die eyemax mono™-Linse unterstützt die Fähigkeit des Gehirns, die gesündesten Bereiche der Makula zu nutzen und dabei das bestmögliche Ergebnis zu erzielen.

In der Vergangenheit ist immer wieder spekuliert worden, ob die Kataraktoperation möglicherweise zu einer Progression der AMD führen oder beitragen könne. Ein möglicher theoretischer Schadensmechanismus ist die postoperativ erhöhte Exposition der sensiblen und vorgeschädigten Zellschichten in der Makula gegenüber den energiereichen kurzwelligen (blauen) Spektralanteilen – eine Sorge, der man bei zahlreichen Eingriffen durch Implantation einer IOL mit Blaulichtfilter Rechnung trägt. Eine andere Hypothese ging von einer inflammatorischen Imbalance als Folge des Operationstraumas aus. Eine große Meta-Analyse konnte diesen Ansatz nicht bestätigen. Die Untersuchung von Arbeiten, die insgesamt 1.215 Patienten erfassten, belegte nicht nur, dass die Kataraktoperation keine Progression der AMD bewirkt, sondern, dass die Patienten vielmehr einen oft deutlichen funktionellen Nutzen aus dem Eingriff ziehen, welcher in Visusverbesserungen (die natürlich begrenzter als in retinal gesunden Augen sind) und in Eliminierung der störenden Symptome der Linsentrübung (erhöhte Blendempfindlichkeit, Nebelsehen) bestehen. (4)

Für das postoperative Sehvermögen eines älteren Menschen mit AMD ist es entscheidend, dass der Chirurg den morphologischen Besonderheiten der Wahrnehmung mit einer teilweise durch Neovaskularisation oder Atrophie zerstörten Makula gerecht wird und diesen Aspekt präoperativ mit dem Patienten diskutiert. Im Bedarfsfall besteht die Möglichkeit vergrößernde Optiken zu implantieren, um die Erkennbarkeit von Objekten auch mit vermindertem Visus zu erleichtern. Dabei sollte eine moderate Vergrößerung gewählt werden, um das Sehfeld nicht zu stark einzuschränken. Ist das Sehfeldzentrum funktionell ausgefallen, nutzen die Betroffenen in der Regel angrenzende, gesunde Makulaareale als Ersatz. Es bilden sich neue sogenannte „präferierte retinale Loci“ für die zentralen Sehauflagen heraus, die allerdings mit einer geringeren Rezeptordichte auskommen müssen. Einige Entwicklungen, Linsensysteme mit prismatischer Wirkung zu implantieren, um den optischen Fokus auf ein gesundes Netzhautareal zu lenken, wurden nicht weiterverfolgt. Neben der komplexen und

vergleichsweise traumatischen Implantation ist hier vor allem limitierend, dass nur ein Netzhautareal (das vor der Operation festgelegt wird) von der hohen Abbildungsqualität profitiert, welches der Patient bei Fortschreiten der Degeneration nicht „wechseln“ kann.

AMD-Linse eyemax mono

Eine technisch neuartige Lösung bietet die seit gut einem Jahr in Deutschland verfügbare AMD-Linse eyemax mono (www.amdlinse.de). Ähnlich wie bei den prismatischen Systemen ist es das Ziel, die parazentralen Makulabereiche mit einer möglichst guten Abbildungsqualität zu versorgen, um zu erreichen, dass der Patient den neuen präferierten retinalen Locus optimal nutzen kann. Im Gegensatz zu den prismatischen Systemen optimiert die eyemax mono durch ein ausgeklügeltes multiasphärisches Optikdesign die Abbildungsqualität über die gesamte Makula. Die präferierten retinalen Loci können somit weiterhin vom Sehsystem des Patienten frei gewählt und bei Bedarf auch verändert werden. Diese bisher einzigartige als extended macula technology bezeichnete Optik – deren Grundprinzip übrigens durch das Weltraumteleskop Hubble inspiriert wurde – wurde in einer einzelnen Linse umgesetzt. Die eyemax mono ist darauf ausgelegt, zusammen mit einer Brille eine moderate Bildvergrößerung ohne zusätzliche periphere Abbildungsfehler zu erreichen.



Wir setzen die eyemax mono wie eine normale IOL in den Kapselsack der ursprünglichen Linse ein, die vorher per Phakoemulsifikation entfernt wurde. Der Implantationsvorgang unterscheidet sich praktisch nicht von einer Routine-Kataraktoperation und die Implantation durch einen 2.2 Phakoschnitt ist mit Docking möglich, jedoch durch das Hydrophobie Acrylat etwas langsamer. Eine geringe Schnitterweiterung kann hier hilfreich sein. Die Entfaltung und Zentrierung der IOL ist hervorragend, nennenswerte Komplikationen haben wir nicht beobachtet. Der Vergrößerungseffekt wird durch eine Zielrefraktion von bis zu +3,0 Dioptrien und dem postoperativen Tragen einer entsprechenden Brille erreicht.

In unserer Praxis haben wir eine Serie von bis dato 6 Patienten operiert und mit 6 Wochen bis 3 Monaten einen guten postoperativen Eindruck gewinnen können. Fünf der Patienten weisen bereits eine Fernvisusverbesserung von 2 bis 5 Zeilen (10 bis 12 Zeichen) auf der EDTRS Sehtafel auf. Diese Resultate decken sich mit den Ergebnissen der bislang größten Studie zu dieser Form der optischen Rehabilitation. Qureshi et al. berichteten über 244 Augen von mit der eyemax mono versorgten Patienten (Durchschnittsalter von 80 Jahren); der präoperative Fernvisus von logMAR 1,06 konnte auf

logMAR 0,71 (durchschnittliche Nachbeobachtungszeit: 3 Monate) angehoben werden, was beim Sehtest an den ETDRS-Sehtesttafeln bedeutet, dass 18 Zeichen mehr als vor der Operation erkannt wurden! (5)

Die Visusverbesserung im Nahbereich fiel ähnlich eindrücklich aus. In einer erst jüngst publizierten Arbeit konnten Hengerer et al. vergleichbare Visusverbesserungen (im Schnitt um 2 Reihen auf den Sehtesttafeln oder mehr nach 6 Monaten) berichten. In diesem Kollektiv von 22 Augen wurde eine „Add-on-Variante“ der eyemax mono als Zusatzlinse in den Sulkus und ergänzend zu einer früher implantierten Standard-IOL fixiert. Der Nutzen der eyemax mono scheint von der jeweiligen Krankheitsform unabhängig zu sein. Die Linse wurde sowohl von uns als auch in den genannten Studien in Augen mit vormals exsudativer wie auch mit rein atrophischer AMD implantiert. Die Visusentwicklung ist dabei langsamer. Unsere Patienten begrüßen zudem die intensive Nachbetreuung in unserer Praxis und die Vermittlung von wichtigen Informationen auf der Grundlage von vergrößernden Sehhilfen in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Eisenbarth (www.zefas.de).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das operative Procedere bei Implantation der eyemax mono dem einer Standard-IOL entspricht, und sich keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf Nachsorge und Komplikationsraten zeigen. Die funktionellen Ergebnisse belegen eine deutliche Verbesserung der visuellen Wahrnehmung und der individuellen Lebensqualität. Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit sind wünschenswert – vor allem, da es sich bei der AMD um ein progredientes Leiden handelt. Sowohl Ärzte wie Patienten warten noch immer auf einen therapeutischen Durchbruch zur pharmakologischen Prävention bzw. zur Verhinderung einer Progression dieser folgenschweren und einschränkenden Erkrankung.

Literatur

- (1) Akuffo KO et al.: Prevalence of age-related macular degeneration in the Republic of Ireland. *Br J Ophthalmology* 2015; 99:1037-1044.
- (2) Sadda SR et al. (2018): Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2018; 125:878-886
- (3) Rosenfeld PJ et al.: Preventing the Growth of Geographic Atrophy: An Important Therapeutic Target in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2018; 125: 794-795.
- (4) Kessel L et al.: Cataract surgery and age-related macular degeneration. An evidence-based update. *Acta Ophthalmologica* 2015; 93: 593-600.
- (5) Qureshi MA et al.: Consecutive case series of 244 age-related macular degeneration patients undergoing implantation with an extended macular vision IOL. *Eur J Ophthalmology* 2018; 28:198-203.
- (6) Hengerer FH et al.: First results of a new hyperaspheric add-on intraocular lens approach implanted in pseudophakic patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018, online publiziert am 22. Mai.

Informationen

■ Prof. Dr. Michael Janusz Koss, MD, MHBA, FEBO



Augenzentrum Nymphenburger Höfe
Nymphenburger Straße 4
80335 München
info@augenarzt-muc.de
www.augenarzt-muc.de
www.augenlaser-muc.de
Phone 0049 (0)89 18 35 11

■ Augenklinik Herzog Carl Theodor München

Nymphenburger Straße 43
80335 München
info@augenklinik-muenchen.de
www.augenklinik-muenchen.de
Phone 0049(0)89 126 005 - 0

■ Polytech Domilens GmbH

Arheilger Weg 6, 64380 Rosdorf
Tel. +49 6154 - 69 99 0,
Fax +49 6154 - 69 99 40
info@polytech-domilens.de,
www.polytech-domilens.de

■ London Eye Hospital Pharma

4 Harley Street, London W1G 9PB
www.londoneyehospitalpharma.com
+44 (0) 207 060 2763
www.iolamd.com.



Multiple Sklerose und Kinderwunsch



Die Diagnose einer multiplen Sklerose ist in jedem Fall mit der Gründung einer eigenen Familie zu vereinbaren. Auf die wichtigsten medizinischen Aspekte möchten wir im folgenden Artikel eingehen. Ratsam ist es generell, eine Schwangerschaft gut zu planen und sich im Vorfeld mit dem behandelnden Neurologen zu beraten.

Verlauf der Multiplen Sklerose in der Schwangerschaft und postpartum

Noch bis vor einiger Zeit riet man Frauen mit MS von Schwangerschaften ab. Vor 20 Jahren wurde dann eine Studie veröffentlicht, die zeigte, dass die Schubrate in der Schwangerschaft sogar kontinuierlich abnimmt (bis zu 80 % im letzten Drittel). Circa 20 % der beobachteten Studienteilnehmerinnen zeigten Schübe in der gesamten Schwangerschaft; 5 % im letzten Drittel. Nach der Entbindung kommt es in den ersten drei Monaten zu einem signifikanten Anstieg. Etwa 30 % der Frauen erleiden in dieser Zeit einen Schub. Im zweiten Trimenon nach der Geburt geht die Schubrate auf das präpartale (unbehandelte) Niveau zurück. Patientinnen die vor und während der Schwangerschaft eine hohe Krankheitsaktivität zeigten, hatten auch nach der Geburt ein höheres Risiko.

Schwangerschaften scheinen sich nicht negativ auf die Progredienz der Erkrankung auszuwirken. Somit gibt es keinen medizinischen Grund, an MS erkrankten Frauen von eigenen Schwangerschaften abzuraten. Vielmehr unabdingbar ist es, den Kinderwunsch möglichst vorher eingehend zu besprechen und die Schwangerschaft – auch in Abstimmung mit dem behandelnden Gynäkologen – optimal zu planen.

Unerfüllter Kinderwunsch

Existierende Studien zeigen, dass durch Kinderwunschbehandlungen (Reproduktionsmedizin) MS-Schübe ausgelöst werden können.

Dabei erleiden, sollte die hormonelle Stimulation erfolglos sein und keine Schwangerschaft eintreten, bis zu 35 % der Frauen Schübe, wenn eine MS-Therapie schon vor der Behandlung abgesetzt oder nie begonnen wurde.

Wird eine Frau jedoch nach einer Stimulations-therapie schwanger, ist das Schubrisiko minimal. Bisher werden GnRH-Agonisten (Medikamente, die die Produktion der Fruchtbarkeitshormone FSH und LH anregen) als Schubausröser diskutiert, sodass eventuell GnRH-Antagonisten (Medikamente, die die Ausschüttung der Fruchtbarkeitshormone FSH und LH hemmen) bevorzugt werden sollten. Die Datenlage ist allerdings nicht so eindeutig,

Obwohl nicht viele klinische Untersuchungen zur Fertilität existieren, scheint die Fruchtbarkeit von Frauen und Männern mit MS nicht wesentlich eingeschränkt zu sein. Dennoch haben Frauen mit MS weniger Kinder nach der Diagnose, aber auch in den wenigen noch schubfreien Jahren vor der Diagnose. Spezifische Daten, die die Auswirkungen der dringend notwendigen MS-Medikamente auf die Fertilität belegen, wurden bis dato nicht erhoben. Aus der rein klinischen Beobachtung sind Einschränkungen lediglich für immunsuppressive Medikamente wie Cyclophosphamid oder Mitoxantron zu erwarten, die allerdings bei einer zunehmenden Anzahl an alternativen Therapieoptionen sehr selten bei jungen Patienten eingesetzt werden.

Es bestehen aus ärztlicher Sicht auch keine Einwände gegen eine Kontrazeption für Frauen mit MS, die im Wesentlichen alle Präparate einnehmen dürfen. Hormonelle Kontrazeptiva können das Risiko für thromboembolische Komplikationen grundsätzlich erhöhen; inwieweit sich dies auf Patienten mit MS und einer Gehbehinderung auswirkt ist nicht bekannt. Es gibt keine Interaktion hormoneller Kontrazeptiva mit den aktuellen Immuntherapien, eine Interaktionsstudie ist jedoch in naher Zukunft geplant.

Während das Risiko an einer MS zu erkranken in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland ca. 0,1 – 0,2 % beträgt, erhöht sich der prozentuale Wert, wenn ein Blutsverwandter an MS erkrankt ist. Die genetisch disponierte Wahrscheinlichkeit liegt bei 3 – 5 %, wenn ein Elternteil an MS erkrankt ist. Selbst bei eineiigen Zwillingen liegt das Risiko für den gesunden Zwilling nicht über 3 % an MS zu erkranken.



PD Dr. med. Kerstin Hellwig

dass nicht auch GNRH-Agonisten eingesetzt werden könnten, wenn der Reproduktionsmediziner dies als bessere Therapie für eine Schwangerschaft erachtet. Für alle anderen Hormone gibt es keinen Hinweis darauf, dass eine bestimmte Therapie bevorzugt eingesetzt werden sollte. Frauen können die Therapie wählen, die von ihrem Reproduktionsmediziner vorgeschlagen wird. Zum Schutz vor Schüben raten wir Frauen in der Regel, ihre MS-Therapie während der Stimulation beizubehalten und diese abzusetzen, wenn der Schwangerschaftstest positiv ist. Dies gilt für alle Medikamente außer Teriflunomid (Aubagio®) und Fingolimod (Gilenya®). Eine Behandlung mit Cladribin (Mavenclad®) sollte sechs Monate zurückliegen, bevor eine Stimulationsbehandlung begonnen wird. Das genaue Vorgehen sollte mit dem behandelnden Neurologen eingehend diskutiert und abgestimmt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit: Medikation bei Multipler Sklerose

Die gängigen MS-Medikamente sind mit dem Zeitpunkt einer bestehenden Schwangerschaft und auch während der gesamten Stillzeit gar nicht oder nur eingeschränkt zugelassen. Grundsätzlich sind die meisten zuverlässigen Daten zu den altbewährten Therapien wie den Interferonen oder Glatirameracetat vorhanden.

In frühen Tierversuchen zeigte Interferon-beta keine negativen Eigenschaften in Bezug auf Fehlbildungen oder Wachstumsverzögerungen bei den Jungtieren.

Weltweit wurden bisher Daten zu mehr als 2.000 Interferon-beta exponierten Schwangerschaften veröffentlicht. In einer systematischen Untersuchung konnte belegt werden, dass eine Anwendung bis zum Bekanntwerden der Schwangerschaft weder mit einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen noch für Fehlgeburten einhergeht. Einige Studien mit kleiner Fallzahl beschreiben ein leicht (ca. 200 g) geringeres Geburtsgewicht. In unseren eigenen Daten sehen wir jedoch keinen Hinweis darauf, dass das Geburtsgewicht oder die Geburtsgröße von Kindern, deren Mütter erst mit dem positiven Schwangerschaftstest die Interferonmedikation abgesetzt hatten, niedriger ist als Geburtsgewicht und Größe von Kindern, deren Mütter in der gesamten Schwangerschaft keine MS-Medikamente erhalten haben. Interferon-beta (z.B. Betaferon) gelangt nur zu einem winzigen Bruchteil in die Muttermilch (0,006 % der mütterlichen Dosierung). Erste Auswertungen aus unserem Register mit 43 Frauen, die während der Stillzeit eine Interferon-beta Therapie erhalten haben, geben keinen Hinweis darauf, dass Interferon-beta die Entwicklung des Säuglings negativ beeinflusst.

Dennoch sollte die Interferonmedikation in der Regel mit positivem Schwangerschaftstest ärztlich bewertet und beurteilt werden.

In Einzelfällen kann überlegt werden, die Medikation in Schwangerschaft und Stillzeit weiterzuführen

oder auch wieder in der Stillzeit zu beginnen.

Ähnliches gilt für Glatirameracetat. Die Ergebnisse dieser Daten, darunter 150 Schwangerschaften aus dem Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregister, zeigten keinen negativen Effekt auf den Schwangerschaftsverlauf oder Schwangerschaftsausgang.

Leider gibt es bisher keine Untersuchungen dazu, ob GLAT in die Muttermilch gelangt. Aufgrund der Moleküleigenschaften ist ein Übergang in die Muttermilch jedoch sehr unwahrscheinlich. Erste Auswertungen aus unserem Register mit 27 Frauen, die während der Stillzeit GLAT erhalten haben, geben keinen Hinweis darauf, dass GLAT die Entwicklung des Säuglings negativ beeinflusst. Diese Ergebnisse zusammengefasst, ist eine Therapie bis zum Eintritt der Schwangerschaft als sicher zu bewerten, ein Fortführen der Therapie auch nach Bekanntwerden der Schwangerschaft oder ein Wiederbeginn während der Stillzeit kann nach Risiko-Nutzen-Abwägung und Rücksprache mit dem behandelnden Neurologen erwogen werden.

Schwieriger wird es mit Wirkstoffen, die grundsätzlich die Plazentaschranke überwinden können (z. B. orale Therapien oder monoklonale Antikörper). Hier muss eine Schwangerschaft sorgfältig geplant werden. Abgesetzt werden sollten Teriflunomid und auch Fingolimod – mindestens 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft. Dimethylfumarat sollte spätestens mit Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests abgesetzt werden. Natalizumab kann bis zur Schwangerschaft beibehalten werden bzw. fortgeführt werden. Da der monoklonale Antikörper aktiv über die Plazentaschranke transportiert werden kann, müssen die Neugeborenen in Bezug auf hämatologische Auffälligkeiten untersucht und auch überwacht werden. 4 Monate nach dem letzten Alemtuzumabzyklus ist eine Schwangerschaft möglich – 6 Monate nach der Einnahme von Mavenclad. Die letzte Ocrelizumabinfusion sollte nach Fachinformation mindestens 12 Monate zurückliegen. Die gesamte Therapiebegleitung und Festlegung sollte durch den behandelnden Neurologen erfolgen.





Klinikdirektor Prof. Dr. med.
Ralf Gold

Geburt

Die Schwangerschaftsverläufe von Frauen mit MS und gesunden Frauen sind ähnlich. Einschränkungen für die Geburt sollten sich durch die MS nicht ergeben. Der Schubanstieg nach der Geburt ist unabhängig von der Art der Entbindung. Das bedeutet: Ein Kaiserschnitt ist wegen der neurologischen Erkrankung nicht erforderlich.

Frauen, die an einer MS erkrankt sind, müssen nicht auf eine Periduralanästhesie (PDA) verzichten, da eine PDA keinen Einfluss auf die Schubrate nach der Entbindung hat.

Sollte ein Kaiserschnitt medizinisch geboten sein, kann sowohl eine Spinalanästhesie als auch eine Vollnarkose in Erwägung gezogen werden.

Eine erhöhte Rate an Kaiserschnitten ist beschrieben. Diese liegt aber nur wenig über dem Durchschnitt gesunder Frauen. Ein Anstieg an sonstigen Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen bei Frauen mit MS wurde nicht beobachtet. Dies bedeutet konkret, dass Frauen mit einer MS nach persönlichem Wunsch entbinden können, ohne dass das Schubarisiko davon beeinflusst wird.

Nach der Entbindung – Stillen mit Multipler Sklerose

Muttermilch ist die beste Ernährung für ein Baby, daher empfiehlt die WHO 4 - 6 Monate ausschließlich zu stillen und dann sukzessive Beikost einzuführen. In der Regel können Frauen mit leichter bis moderater Krankheitsaktivität den Säugling stillen.

Stillen hat keinen negativen Effekt auf die persönliche Schubrate, wobei ein positiver Effekt nur von einem Teil der Studien belegt werden konnte. Ausschließliches Stillen für mindestens 2 Monate kann das Schubarisiko sogar moderat senken. Wenn die Beikost eingeführt wird, ist das Schubarisiko deutlich niedriger als unmittelbar nach der Geburt. Es gibt keine allgemeinen Empfehlungen, wie schnell nach dem Stillen wieder mit der MS-Therapie begonnen werden sollte. Wir würden betroffenen Müttern empfehlen innerhalb des ersten Lebensjahres abzustillen. Erkrankte Frauen, die gerne stillen möchten, sollten daher in ihrem Vorhaben unterstützt werden. Bei hoher Krankheitsaktivität sollte jedoch zügig wieder mit der MS-Therapie begonnen werden. Frauen, die nicht stillen möchten oder eine hohe Krankheitsaktivität in und vor der Schwangerschaft aufwiesen, ist eine Wiederaufnahme der MS-Therapie in den ersten zwei Wochen nach der Geburt zu empfehlen.

Sollten Schübe in der Stillzeit auftreten, können diese mit hochdosierten Steroiden behandelt werden. In diesem Zusammenhang wird zu einer Stillpause von einer bis maximal vier Stunden geraten.

In manchen Fällen wird eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen bevorzugt. Unter dieser Therapie kann gestillt werden.

In Deutschland ist derzeit kein MS-Medikament uneingeschränkt zur Anwendung in der Stillzeit zu-

gelassen. Da auch nur wenige Daten existieren, in welchem Maße Säuglinge von diesen Medikamenten während der Stillzeit beeinflusst werden, müssen sich viele Frauen zwischen dem Stillen und einer MS-Therapie entscheiden.

Einige MS-Medikamente gelangen wahrscheinlich gar nicht in die Muttermilch; andere überwinden zwar die Blut-Milch-Schranke, haben aber keinen negativen Effekt auf den Säugling. Die Entscheidung, unter einer MS-Therapie zu stillen, sollte nur nach intensiver Risiko-Nutzen-Abwägung für Mutter und Kind erfolgen. In Einzelfällen kann erwogen werden, unter der Therapie mit Interferon-beta oder Glatirameracetat zu stillen, da es sich um relativ große Moleküle handelt, die wahrscheinlich nicht in größerem Umfang in die Muttermilch übergehen können und ohnehin in der Magen-Darm Passage des Säuglings zerstört werden. Diese Entscheidung muss mit dem behandelnden Neurologen besprochen werden.

Erste Auswertungen aus dem deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register (DMSKW) von 76 Säuglingen zeigen eine altersentsprechende Entwicklung bezüglich Größe, Gewicht und Kopfumfang, wenn die Mütter unter Interferon-beta (z. B. Betaferon) oder Glatirameracetat (z.B. Copaxone) gestillt haben. Monoklonale Antikörper wie Tysabri®, Lemtrada® oder Ocrevus® gehen in die Milch über. Die Wahrscheinlichkeit der Aufnahme von monoklonalen Antikörpern aus dem Magen-Darm-Trakt des Säuglings ist gering, aber nicht vollkommen auszuschließen.

Männer mit MS

Männer müssen die gängigen MS-Medikamente vor einer geplanten Zeugung grundsätzlich nicht absetzen.

Eine Ausnahme stellen die Wirkstoffe Mitoxantron und Cladribin (Mavenclad®) dar. Es wird MS-Patienten beider Geschlechter empfohlen, die Therapie mindestens 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft zu beenden.

Männer sollten über die Möglichkeit der Aufbewahrung von Spermien durch Einfrieren (Kryokonservierung) vor der Behandlung mit Mitoxantron aufgeklärt werden. Leider besteht keine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung. Die Kosten liegen bei ca. 300 Euro pro Jahr).

Teilnahme am deutschen MS und Kinderwunsch Register DMSKW

Das DMSKW hat sich über 12 Jahre fest etabliert. Wir möchten auf diesem Wege allen Betroffenen, beteiligten Medizinern sowie allen MS-Schwestern danken, die das wichtige Projekt unterstützt und begleitet haben. Viele wichtige Erkenntnisse konnten gewonnen und auch veröffentlicht werden. Gerne können sich schwangere Frauen mit einer Multiplen Sklerose an uns wenden. Weitere Informationen gibt es auch unter www.ms-und-kinderwunsch.de. Außerdem bei der Selbsthilfeorganisation DMSG mit dem sehr schönen Projekt „Plan Baby“.

Informationen

■ PD Dr. med. Kerstin Hellwig
Klinik für Neurologie
Klinikdirektor Prof. Dr. med. Ralf Gold
St. Josef-Hospital
Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
Gudrunstraße 56
44791 Bochum
Telefon: 0234 / 5 09 - 0
www.ms-und-kinderwunsch.de

■ BETAPLUS®-Serviceteam*
Telefon: 0800-2 38 23 37
(gebührenfrei)
E-Mail: serviceteam@betaplus.net
Internet: www.ms-gateway.de

■ Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V.
Krausenstr. 50
30171 Hannover
Telefon: 0511 / 9 68 34-0
www.dmsg.de

Endovaskuläre Behandlung chronisch venöser Obstruktionen

Einleitung

Venen transportieren das Blut aus den Extremitäten und Organen zum Herzen zurück; dabei wird ein oberflächliches und ein tiefes Venensystem unterschieden. Das meiste Blut wird über das tiefe Venensystem geleitet.

Chronisch venöse Obstruktionen (Rückflussbehinderungen) werden durch eine *Venenkompression* oder durch eine Schädigung der Venen als Folge einer tiefen Venenthrombose (*postthrombotisches Syndrom*) verursacht. Das Auftreten einer tiefen Venenthrombose ist ein relativ häufiges Krankheitsbild. Meist sind die tiefen Venen des Beckens und der unteren Extremitäten betroffen. Das entstandene Blutgerinnsel (Thrombus) kann zum Verschluss der jeweiligen Vene führen. Insbesondere in der Becken- und Leistenregion resultieren aus der Thrombose oft Narbenstränge in den Venen, die einen dauerhaften Verschluss oder eine Einengung verursachen, oft auch mit gleichzeitiger Schädigung der Venenklappen. Dieses postthrombotische Syndrom (PTS) tritt trotz adäquater Blutverdünnung (Antikoagulation) bei bis zu 50 % der Patienten nach Diagnosestellung einer tiefen Venenthrombose der unteren Extremität auf. Beim Beckenvenen-Kompressionssyndrom (May-Thurner-Syndrom) wird der zentrale Anteil der linken V. iliaca communis zwischen der überkreuzenden rechten A. iliaca communis und dem 5. Lendenwirbel eingeeengt (Abb. 1).

Typische **Symptome** solch einer chronisch venösen Obstruktion sind: Schwere- und Spannungsgefühl, Juckreiz, Krämpfe und Schmerzen in den Beinen. Die venöse Claudicatio tritt als Belastungsschmerz beim Gehen auf, der sistiert, wenn der Patient stehenbleibt oder das betroffene Bein hochlagert.

Zu den **Befunden** zählen: Beinschwellung, Venenerweiterungen, Kollateralen (Umgehungsgefäße), Rötung, Hyperpigmentierung, Verhärtung der Haut und ein venöses Unterschenkelgeschwür.

Diagnose

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der o. g. klinischen Symptome und Befunde. Es existieren 6 verschiedene Scores und Klassifikationen, in denen den jeweiligen Symptomen und Befunden je nach Schweregrad entsprechende Punktwerte zugeordnet werden. Der Villalta-Score wird am häufigsten zur prä- und postoperativen Evaluation des PTS verwendet (Tabelle 1).

Mittels Ultraschall, Kernspin (MR)- oder Computertomographie bzw. (CT)-Phlebographie kann das

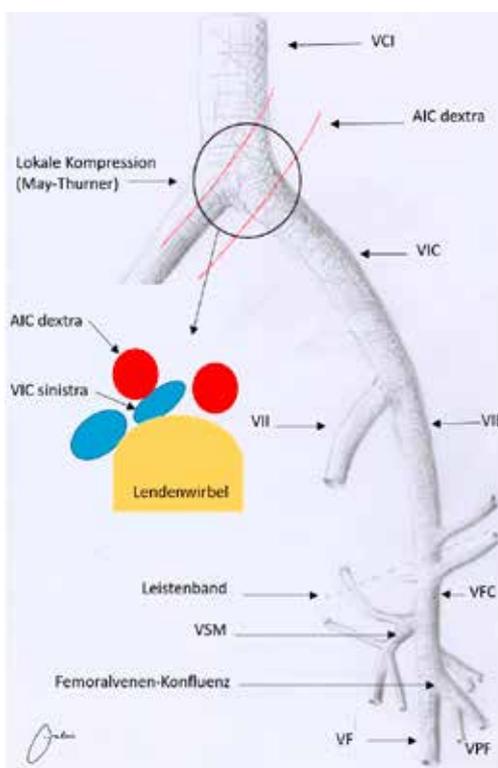


Abbildung 1
AIC: Arteria iliaca communis, VCI: Vena cava inferior, VF: Vena femoralis, VFC: Vena femoralis communis, VIC: Vena iliaca communis, VIE: Vena iliaca externa, VII: Vena iliaca interna, VPF: Vena profunda femoris, VSM: Vena saphena magna.

Ausmaß der chronisch venösen Obstruktion festgestellt und die Operation geplant werden. Mittels Ultraschall sind die Morphologie und Funktion der Becken- und Beinvenen und Venenklappen gut darstellbar. Zur Beurteilung der V. cava eignen sich MR- oder CT-Phlebographie besser. Mit beiden Verfahren können Engstellen, Verschlüsse, externe Kompression und Kollateralen gut dargestellt wer-

	Keine	Mild	Moderat	Schwer
Subjektive Symptome				
Schmerz	0	1	2	3
Krämpfe	0	1	2	3
Schwere Beine	0	1	2	3
Parästhesien	0	1	2	3
Juckreiz	0	1	2	3
Klinische Zeichen				
Prätibiale Ödeme	0	1	2	3
Hautinduration	0	1	2	3
Hyperpigmentation	0	1	2	3
Rötungen	0	1	2	3
Venöse Ektasien	0	1	2	3
Schmerzen bei Wadenkompression	0	1	2	3
Venöses Ulcus	Nicht vorhanden		Vorhanden	

Tabelle 1 Villalta-Score

Ergebnisse der Bewertung 0-4: kein PTS / 5-9: leichtes PTS / 10-14: mäßiges PTS / 15-33: schweres PTS



Abbildung 2
Intraoperative Aufnahme
der Ballon-Dilatation

den. Bei PTS-Patienten können mittels MR-Phlebographie darüber hinaus die Vernarbungen in den Venen und Gefäßwandverdickungen zuverlässig detektiert werden. Die rein diagnostische invasive Phlebographie, d.h. eine Venendarstellung mit Kontrastmittel, wird nur noch selten durchgeführt.

Präoperativ sind folgende drei Pathologien der chronisch venösen Obstruktion zu differenzieren:

1. Kompressionen der Venen von außen, z.B. das May-Thurner-Syndrom (Abb. 1).
2. Postthrombotische Vernarbungen in der Beckenstrombahn und/oder der V. cava inferior und ggf. der V. femoralis communis ohne Beteiligung der Femoralvenen-Konfluenz.
3. Postthrombotische Vernarbungen in der Beckenstrombahn und/oder der V. cava inferior und ggf. der V. femoralis communis mit Beteiligung der Femoralvenen-Konfluenz (Abb. 1).

Diese Einteilung ist therapierelevant. Die ersten beiden Gruppen werden ausschließlich endovaskulär (über eine punktierte Vene) therapiert, wohingegen bei der dritten Gruppe ein Hybridverfahren (endovaskuläre + offene Operation) oder ein aufwändiges endovaskuläres Verfahren notwendig ist.

Konservative Therapie

Die Kompressionstherapie ist die wichtigste Säule der konservativen Therapie der chronisch venösen Obstruktion. Sie reduziert die Druckerhöhung in den Venen der unteren Extremität und verhindert oder reduziert die Schwellneigung. Daher werden in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie (Venenheilkunde) Kompressionsstrümpfe der Klasse II mit einem Empfehlungsgrad A vorgeschlagen. Durch Gehtraining, Krankengymnastik und Gewichtsabnahme wird ebenfalls eine Symptomverbesserung erzielt.

Endovaskuläre Therapie der Obstruktionen

Berger *et al.* veröffentlichten im Jahre 1995 zum ersten Mal die erfolgreiche Behandlung eines Beckenvenen-Kompressionssyndroms mittels Stent-Implantation. Seitdem hat diese Therapie bei chronisch venösen Obstruktionen zunehmend Anwendung gefunden. Neglén *et al.* veröffentlichten im Jahre 2007 die größte Studie mit 982 Patienten, bei denen eine Ballondilatation der Beckenstrombahn und Stent-Implantation durchgeführt worden waren. Die primäre Offenheitsrate betrug nach 72 Monaten 79 % beim May-Thurner-Syndrom, bzw. 57 % beim PTS, die sekundäre Offenheitsrate (also die Offenheitsrate nach erneuter endovaskulärer

Intervention) 100 % beim May-Thurner-Syndrom, bzw. 86 % beim PTS. Neglén konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität der behandelten Patienten nachweisen. Selbst bei Therapieversagen kam es nicht zu einer Verschlimmerung der klinischen Symptome.

Technische Details

Die Behandlung des May-Thurner-Syndroms ist ggf. in Lokalanästhesie möglich.

Da die Ballondilatation und Stentung postthrombotisch vernarbter Venen schmerzhaft ist, sollte bei Vorliegen eines PTS die Operation in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.

Über eine Schleuse, die in der Oberschenkelvene (V. femoralis) platziert wird, erfolgt zunächst eine Phlebographie der betroffenen Venen; die Obstruktionen werden nun mit Drähten und unterstützenden Kathetern passiert. Danach wird ein steifer Draht eingewechselt, über den der Ballon vorgeschoben wird. Nun wird die Obstruktion mit einem großlumigen Ballon vordilatiert, wobei der Ballon mindestens denselben Durchmesser wie der Stent haben sollte (Abb. 2). Die Stentung mittels venösem Stent wird vom gesunden zum gesunden Venensegment durchgeführt, d.h., das gesamte erkrankte Venensegment wird mittels Stent versorgt. Nach Implantation der Stents wird eine Nachdilatation durchgeführt. Die Operation wird mit einer Kontrollphlebographie in zwei Ebenen und/oder einer intravaskulären Ultraschalluntersuchung (IVUS) beendet.

Hybrid-Operation

Bei Nachweis von postthrombotischen Vernarbungen in der V. femoralis communis über die Femoralvenen-Konfluenz hinaus (Abb. 1), ist zusätzlich zur Stentung der Beckenvenen und/oder V. cava eine operative Entfernung der Vernarbungen erforderlich. Dies soll einen adäquaten Einstrom in die rekanalisierten Beckenvenen und eine suffiziente Drainage der Peripherie sicherstellen. De Wolf *et al.* publizierten ihre Ergebnisse nach Durchführung einer solchen Hybrid-Operation bei 70 Patienten. Nach 12 Monaten betragen die primäre und sekundäre Offenheitsrate 51 % bzw. 83 %. Die Rate an Wundinfektionen lag bei 29 %. Der Villalta-Score war 1 Jahr postoperativ um im Mittel 7 Punkte gesunken.

Kontraindikationen

Bei insuffizientem Einstrom aus der Peripherie durch längerstreckige postthrombotische Obstruktionen der V. femoralis und V. profunda femoris (s. Abb. 1) ist eine Rekanalisation der Beckenetape und/oder der V. cava inferior nicht erfolgversprechend und damit kontraindiziert. Ein weiteres Ausschlusskriterium ist eine Kontraindikation gegen eine therapeutische Antikoagulation (Blutverdünnung).



Abbildung 3 und 4
Röntgenaufnahme in zwei Ebenen
nach Platzierung des Stents

Peri- und postoperatives Management

Nach einer venösen Stentung besteht ein erhöhtes Thromboserisiko aufgrund des Fremdkörpers, der Läsion der inneren Venenwand bei der Stentimplantation und ggf. Endophlebektomie sowie Immobilität des Patienten. Ein thrombotischer Stentverschluss ist die häufigste postoperative Komplikation. Daher ist eine suffiziente peri- und postoperative *therapeutische Antikoagulation* (Blutverdünnung) essenziell. Diese wird präoperativ nicht pausiert, intraoperativ wird Heparin verabreicht, sodass die ACT (Activated Clotting Time) über ≥ 200 s liegt. Postoperativ wird die therapeutische Antikoagulation für mindestens 6 Monate mit Vitamin K-Antagonisten (z. B. Marcumar) mit einem Ziel-INR-Wert von 2,5–3,5 oder mit DOACs (direkte orale Antikoagulanzen) fortgesetzt.

Eine frühzeitige *Mobilisation* des Patienten noch am Operationstag ist ebenfalls wichtig für den Erfolg der endovenösen Stentung. Der Patient sollte *Kompressionsstrümpfe der Klasse II* für mindestens 1 Jahr postoperativ tragen.

Ein *systematisches Follow-up* mit engmaschiger Durchführung von Ultraschalluntersuchungen ist empfehlenswert. Die erste Verlaufskontrolle sollte noch während des stationären Aufenthaltes erfolgen, die erste poststationäre Kontrolle ca. 14 Tage nach der Operation. Falls zu diesem Zeitpunkt ein thrombotischer Stent-Verschluss diagnostiziert wird, kann dieser endovaskulär (z.B. mittels medikamentöser Auflösung der Blutgerinnsel (lokale Lysetherapie) suffizient behandelt werden. Eventuell ursächliche Stent-assoziierte Komplikationen können danach ebenfalls interventionell korrigiert werden.

Venöse Stents

Zunächst wurden zur Stentung chronisch venöser Obstruktionen dieselben Stents verwendet, die für das arterielle Gefäßsystem entwickelt worden sind. Diese Stents sind jedoch zur Durchführung einer Stentung einer vernarbten, postthrombotisch veränderten oder von außen komprimierten Vene nicht geeignet. Hierfür werden Stents mit einer höheren Radialkraft benötigt. Darüber hinaus ist eine hohe Flexibilität der Stents erforderlich, damit sie sich dem anatomischen Verlauf der Venen auch bei Beugung anpassen können; im Sitzen kann eine Knickung zwischen V. iliaca externa und communis bis zu 90 Grad auftreten. Seit dem Jahre 2012 wurden spezielle venöse Stents entwickelt, die eine hohe Flexibilität mit einer starken Radialkraft kombinieren.

Ergebnisse der venösen Stentung mit speziellen venösen Stents

De Wolf et al. führten bei 40 PTS-Patienten venöse Rekanalisationen durch. Die postoperative Beobachtungsdauer betrug 5,5 (1–18) Monate. Die primäre Offenheitsrate betrug 97 %, 93 % und 85 %

nach 3, 6 und 12 Monaten. Kein Patient ist verstorben. Bei drei Patienten trat ein thrombotischer Stentverschluss auf, der erfolgreich interventionell therapiert werden konnte (mittels lokaler Lysetherapie und Re-Stentung). Postoperativ sank der Villalta-Score von 11,5 auf 5,0.

Schlussfolgerung

Die endovaskuläre Behandlung chronisch venöser Obstruktionen findet zunehmende Verbreitung; sie wird in aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien bei ausgeprägter Symptomatik empfohlen, wobei aufgrund mangelnder Studienlage diese Empfehlung nur schwach evidenzbasiert ist (Empfehlungsgrad B). Die Indikationsstellung sollte deshalb eine individuelle Entscheidung unter kritischer Berücksichtigung der Symptomatik, der zugrundeliegenden Pathologie, der venösen Anatomie, Begleiterkrankungen des Patienten und der Kontraindikationen sein.

Empfehlungen zur Behandlung chronisch venöser Obstruktionen

Therapie der Wahl ist zunächst die konservative Therapie. Erst wenn diese versagt und die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt ist, insbesondere durch eine venöse Claudicatio oder ein venöses Geschwür, ist die Indikation zur Operation zu erwägen. Aufgrund der geringeren Invasivität sollte der endovenösen Stentung der Vorzug vor der offenen Operation gegeben werden. Die endovenöse Stentung hat sich als sicheres und effizientes Verfahren erwiesen. Es werden gute Ergebnisse ohne Mortalität, mit wenig perioperativen Komplikationen, hohen Offenheitsraten und deutlicher Befundverbesserung erzielt. Im Falle eines Therapieversagens besteht weiterhin die Möglichkeit, eine offene Operation durchzuführen.

Da Hybridoperationen und aufwändigere endovaskuläre Verfahren höhere Komplikations- und geringere Offenheitsraten aufweisen, sollte die Indikationsstellung hierfür besonders streng gestellt werden.

Bei insuffizientem Einstrom aus der Peripherie durch längerstreckige postthrombotische Obstruktionen der V. femoralis und V. profunda femoris ist eine Rekanalisation der Beckenvenen und/oder V. cava inferior nicht erfolgversprechend.

Da die Ergebnisse der endovenösen Stentung abhängig von der Expertise des Operators sind, sollte eine Behandlung in einem ausgewiesenen Venenzentrum erfolgen.

Um möglichst gute Ergebnisse zu erzielen, sind folgende Empfehlungen zu beachten: Adäquate Diagnostik und Berücksichtigung der Kontraindikationen, streng eingestellte therapeutische Antikoagulation, frühzeitige Mobilisation und konsequente Kompressionstherapie sowie systematische engmaschige Verlaufskontrollen.

Literatur beim Verfasser



Dr. med. Houman Jalaie

Informationen

■ **Universitätsklinikum Aachen**
Europäisches Gefäßzentrum Aachen-Maastricht
Klinik für Gefäßchirurgie
Priv.-Doz. Dr. med. Karina Schleimer
Dr. med. Houman Jalaie,
stellv. Leiter des Venenzentrums
Dr. med. Mohammad E. Barbati
Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Grommes
Priv.-Doz. Dr. med. Drosos Kotelis
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
Tel.: 0241-80-0 Zentrale
www.ukaachen.de/kliniken-institute/klinik-fuer-gefaesschirurgie.html

Medtronic
Further.Together

■ **Medtronic GmbH**
Business Unit Periphere Vascular
Venöses Stentsystem „Abre“
Earl-Bakken-Platz 1
40670 Meerbusch
Telefon: 02159 8149 0
deutschland@medtronic.com

FÜR EIN AKTIVES LEBEN



Informationsvideo
zur Behandlung mit
venösen Stents

Details zum ABRE:
[medtronic.de/abre](https://www.medtronic.de/abre)

Medtronic
Further. Together

**MS
MIT**

BETAPLUS[®]



Persönlich

BETAPLUS[®]-Schwestern-Service*

Telefonisch

BETAPLUS[®]-Serviceteam*

Online

Infos, News, App u.v.m.

Mein
PLUS
an Unter-
stützung
bei Multipler Sklerose

BETAPLUS[®]-Serviceteam*

Telefon: 0800-2 38 23 37 (gebührenfrei)

E-Mail: serviceteam@betaplus.net

Internet: www.ms-gateway.de

* Ein Service von Vitartis im Auftrag von Bayer





HÄMOPHILIE A PROPHYLAXE
SO INDIVIDUELL WIE MEIN
LEBENSWEG

Jetzt mit
persönlicher
myPKFiT App



Fragen Sie Ihren Arzt nach mehr Informationen oder besuchen Sie www.myPKFiT.de