

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

3. Ausgabe 2019
3,50 Euro



Allergologie

IgE-vermittelte und pseudoallergische Reaktionen



■ Interventionelle Radiologie
| Projekt Flying Interventionalist
| Gefäßmalformationen der Lunge



■ Kardiologie
| Herzinsuffizienz
| Herzunterstützungssysteme für Kinder



■ Tumorerkrankungen
| Pankreaskarzinom
| Knochenmetastasen

- 3 ■ **Die Konduktorin der Hämophilie: Nur Überträgerin oder auch Patientin?**
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Dr. med. Georg Goldmann
- 6 ■ **Histamin – Antihistaminika und Krankheitsbilder**
Prof. Dr. med. Joachim Saloga
- 9 ■ **Wirbelsäulen-Metastasen**
Prof. Dr. med. Andreas A. Kurth
- 12 ■ **Herzunterstützungssysteme**
Dr. med. Patrick Saur, DESA
Prof. Dr. med. Matthias Gorenflo
- 15 ■ **Arteriovenöse Gefäßmalformationen der Lunge**
Prof. Dr. med. René Müller-Wille
- 18 ■ **Herzschwäche (Heart Failure)**
PD Dr. med. Markus J. Barten
PD Dr. med. Meike Rybczynski
- 21 ■ **Schlaganfall „time is brain“ Flying Doctors**
Dr. med. Christian Maegerlein
- 24 ■ **Klinik, Diagnostik und Therapie sekundärer Immundefekte**
Dr. med. Karsten Franke
- 27 ■ **Moderne multimodale Therapien beim Pankreaskarzinom**
Prof. Dr. med. M. Schwarzbach
Dr. med. F. Scholten
- 30 ■ **Nesselsucht (Urtikaria)**
Prof. Dr. med. Petra Staubach-Renz
- 33 ■ **Die Spinale Muskelatrophie**
Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner
- 36 ■ **Weizensensitivitäten**
Prof. Dr. Dr. med. Detlef Schuppan
Dr. phil. Kristin Gisbert-Schuppan
Dr. med. Tina Friesing-Sosnik
- 39 ■ **Das Hereditäre Angioödem – lebensbedrohliche Schwellungen**
Prof. Dr. med. Randolph Brehler
- 42 ■ **Das Von-Willebrand-Syndrom**
Dr. med. Susan Halimeh
- 45 ■ **Schulmedizinische und komplementärmedizinische Aspekte bei chronischen Rückenschmerzen**
Dr. med. Angi Diana Eibl
Prof. Dr. med. Hans-Georg Predel



Liebe Leser,

aktuelle Studien gehen davon aus, dass jeder dritte Deutsche von einer allergisch disponierten Erkrankung betroffen ist. Wissenschaftler beschreiben eine steigende Tendenz. Die zunehmende Umweltbelastung mit chemischen und synthetischen Substanzen wird als auslösender Faktor diskutiert. Als Allergie wird eine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems auf bestimmte Allergene bezeichnet. Die Lebensqualität betroffener Patienten ist maßgeblich eingeschränkt und der Leidensdruck hoch. Die allergische Symptomatik zeigt sich individuell und in ihrer Ausprägung unterschiedlich. Mediziner differenzieren in diesem Zusammenhang zwischen vier Stadien der Erkrankung, die ihren Zenit in der Anaphylaxie erreicht, einer lebensbedrohlichen Allgemeinreaktion. Es gilt jedoch, allergische Erkrankungen, bei denen das Immunglobulin E (IgE) beteiligt ist, von Unverträglichkeiten (Pseudoallergien) und Intoleranzen (Stoffwechselstörungen) diagnostisch und therapeutisch abzugrenzen. Die Symptomatik ist nahezu identisch; weitergehende Laboruntersuchungen sind zwingend erforderlich. Auch bei der Pseudoallergie werden allergieähnliche Symptome diagnostiziert, ursächlich ist jedoch eine unspezifische Aktivierung der Mastzellen, die Entzündungsmediatoren (Histamin) freisetzen. Eine frühzeitige Differentialdiagnostik durch einen spezialisierten Fachmediziner und eine adäquate medikamentöse Behandlung sind für den Therapieerfolg von allergrößter Relevanz. Leider werden Betroffene sowohl im privaten als auch im beruflichen und sozialen Umfeld häufig mit mangelndem Verständnis konfrontiert. Eine Allergie wird nicht selten nur mit einem Hautausschlag assoziiert. Eine aktive bundesweite Aufklärungskampagne hinsichtlich Schwere und Morbidität sowie potentieller Mortalität dieser Erkrankung wäre wünschenswert und zielführend.

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 Druckergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.
www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas
erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 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
PD Dr. med. M. J. Barten, Prof. Dr. med. R. Brehler
Dr. med. A. D. Eibl, Dr. med. K. Franke
Dr. med. G. Goldmann, Prof. Dr. med. M. Gorenflo
Dr. med. S. Halimeh, Prof. Dr. med. J. Kirschner
Prof. Dr. med. A. A. Kurth, Dr. med. C. Maegerlein
Prof. Dr. med. R. Müller-Wille, PD Dr. med. M. Rybczynski
Prof. Dr. med. J. Saloga, Dr. med. P. Saur
Dr. med. F. Scholten, Prof. Dr. med. D. Schuppan
Prof. Dr. med. P. Staubach-Renz

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

Bildredaktion | Bildbearbeitung
Elke Brosch, Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer

Webdesign
Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Webmaster | Internetservice
Heiko Garzosch, h.garzosch@forum-sanitas.com

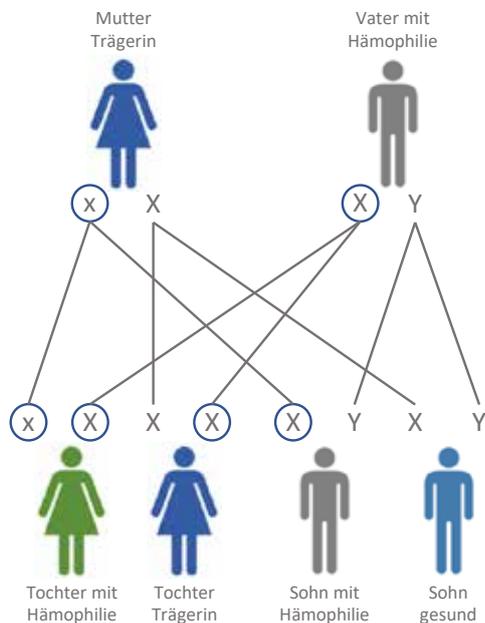
Bezug | Verteilung
Lesezirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH
christine.boeddeker@bonifatius.de

Titelbild
EUROIMMUN AG, Lübeck

Copyright
Verlag für PR und Printmedien, Birgit Reckendorf.
Nachdrucke und Vervielfältigungen jedweder Art sind – auch lediglich auszugsweise – nur mit Genehmigung 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 Bildmaterial wird keine Haftung übernommen.



Die Konduktorin der Hämophilie: Nur Überträgerin oder auch Patientin?



Konduktoren sind Überträger eines bestimmten Erbleidens. Der Konduktor bzw. die Konduktorin ist heterozygot für das betreffende Gen, was bedeutet, dass das Gen in zwei verschiedenen Ausprägungen vorliegt.

Das wiederum kann dazu führen, dass das fehlerhafte Merkmal des Gens (bzw. Erbleidens) gar nicht oder nur gering zur Ausprägung kommt. Beim Menschen bezieht sich der Begriff üblicherweise auf den X-chromosomal-rezessiven Erbgang, der auch bei der Bluterkrankheit (Hämophilie) vorliegt. Die Hämophilie ist eine angeborene und genetisch determinierte Blutgerinnungsstörung.

Einleitung

Betroffenen Patienten fehlt ein bestimmter Gerinnungsfaktor im Blut oder er ist nicht funktionsfähig. Durch diesen Mangel an Gerinnungsfaktoren verläuft beim Hämophilen die Blutungsstillung extrem verzögert. Die Blutungen treten nicht nur bei Verletzungen, Operationen und anderen Eingriffen auf, sondern es kann auch spontan ohne erkennbaren Anlass zu Blutungen kommen. Diese müssen umgehend mittels intravenöser Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt werden.

Die Söhne einer Konduktorin für die Hämophilie (Abb.) zeigen statistisch gesehen in der Hälfte der Fälle das entsprechende Merkmal, da das Y-Chromosom keine homologen Gene besitzt. Das entsprechende Gen kommt daher bei Männern grundsätzlich zur vollen Ausprägung.

Die Söhne des hämophilen Vaters können nicht erkranken. Dafür werden jedoch alle seine Töchter Konduktorinnen, da sie das defekte X-Chromosom in sich tragen.

Frauen, bei denen das Gen zur vollen Ausprägung kommt (erkrankte weibliche hämophile Patienten) sind extrem selten. Allerdings können auch Kinder mit einer Hämophilie geboren werden, obwohl die Mutter selbst nicht von der Krankheit betroffen ist. Dieser Fall tritt durch eine neue, spontane Veränderung des Gens auf, von der rund 20 % aller Patienten mit Hämophilie A oder B betroffen sind.



Königin Victoria (1819 – 1901)



Zarin Alexandra Fjodorowna (1872-1918)

Erkrankung, die bei Männern zu potentiell tödlichen Blutungen nach Bagatelltraumata führen kann.

Die wohl bekanntesten Konduktorinnen für die Hämophilie sind die englische Königin Victoria (1819 – 1901) und Ihre Enkelin, die russische Zarin Alexandra Fjodorowna (1872-1918), die die Erkrankung an Ihren einzigen Sohn Alexei Nikolajewitsch (1904-1918) weitergegeben hat.

Bereits im zweiten Jahrhundert nach Christus wurde im Talmud durch den Patriarchen Rabbi Judah (ca. 135 – 219) auf das Blutungsleiden hingewiesen. Er verfügte darin, dass der dritte Sohn einer Frau, deren beiden ersten Söhne nach der rituellen Beschneidung verblutet waren, nicht mehr beschnitten werden durfte.

Tausend Jahre später, im elften Jahrhundert nach Christus, wurde diese Vorschrift vom jüdischen Arzt Moses ben Maimon („Maimonides“, 1135-1204) dahingehend ergänzt, dass die Vorschrift auch dann anzuwenden sei, wenn die Frau wieder geheiratet habe.

Die erste systematische und wissenschaftliche Beschreibung der Hämophilie und ihrer besonderen Form der Vererbung von nicht betroffenen Müttern auf die Söhne, erfolgte durch den amerikanischen Chirurgen John C. Otto im Jahre 1803 anhand von Familienuntersuchungen („An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families“ Med Repository (New York) 6:!).

Die Bezeichnung „Hämophilie“, also die Liebe oder Neigung zur Blutung, wurde erstmals 1828 durch Friedrich Hopff im Titel seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen“ verwendet (Hopff et al. 1828).

Im Jahre 1900 wird eine neue Mutationstheorie von H. de Vries veröffentlicht, in der er die Mendelschen Gesetze für die Vererbung

Annähernd 2000 Jahre ist die Hämophilie eine bekannte, über Frauen übertragene

der Hämophilie bestätigt und im Zusammenhang mit der Hämophilie eine genetische Mutation vermutet.

1937 identifizieren Patek und Taylor die Hämophilie A als Faktor-VIII-Mangel.

1952 kann Biggs die Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) abgrenzen.

Ab 1953 wurde der Grundstein zur Erforschung der genauen Gendefekte, die zur Hämophilie führen, mit der Entdeckung der Doppelhelix durch J. Watson und F. Crick gelegt. 1984 gelingt es, die Faktor-VIII-Genstruktur durch J. Gitschier und J. Toole aufzuschlüsseln.

Klinische Ausprägung

Da Konduktorinnen ein zweites X-Chromosom besitzen, dass die fehlende genetische Information auf dem anderen X-Chromosom ausgleicht, wird in der Regel eine ausreichende Menge an Gerinnungsfaktoren im Blut gebildet, so dass es im Unterschied zum männlichen Träger zu keiner schweren Krankheitssymptomatik bzw. zu schwerwiegenden Blutungssituationen kommt.

Allerdings findet man bei ungefähr einem Drittel aller Konduktorinnen trotzdem verminderte Faktorwerte, die dann durchaus zu einer vermehrten Blutungsneigung führen können:

- Starkes und/oder häufiges Nasenbluten
- Verstärkte oder länger andauernde Menstruationsblutung
- Auftreten von blauen Flecken nach Bagatellverletzungen
- Nachblutungen nach Operationen oder Zahnentfernungen
- Verstärkte Blutung/Nachblutung während einer Geburt
- Verstärkte Blutungsneigung nach kleineren Verletzungen.

Gerade ältere Konduktorinnen, die früher oftmals als nicht therapiebedürftig galten, können über viele, zum Teil sehr ausgeprägte Blutungsereignisse, insbesondere nach invasiven Eingriffen, berichten.

Mittlerweile ist es medizinischer Standard geworden, auch bei Konduktorinnen (nicht nur vor invasiven Eingriffen) eine Gerinnungsdiagnostik anzuordnen, und auch einen ggf. notwendigen Therapieplan und einen Notfallausweis auszustellen.

Insbesondere im Hinblick auf die psychosoziale Entwicklung junger Mädchen sollte der Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Konduktorinnenstatus bzw. die Messung der Faktoraktivitäten unbedingt vor Beginn der ersten Regelblutung durchgeführt werden, um dann mit einem vorbereiteten Konzept adäquat auf eine möglicherweise verstärkte Blutungsneigung reagieren zu können.



Direktor Prof. Dr. med.
Johannes Oldenburg

Diagnostik

Die Diagnosestellung kann zuverlässig über eine genetische Untersuchung erfolgen, sofern es sich um eine bekannte Mutation handelt bzw. wenn die genetische Veränderung beim Indexpatienten bekannt ist. Sehr wahrscheinlich ist von einem Konduktorinnenstatus auszugehen, wenn der leibliche/genetische Vater unter einer Hämophilie leidet.

Die alleinige genetische Untersuchung sagt allerdings nichts über die mögliche Verminderung der Faktorwerte aus. Es gibt hierbei sowohl Konduktorinnen, die niemals verminderte Werte aufwiesen, als auch Betroffene, die immer verminderte oder sehr schwankende Faktorwerte zeigten. Gerade Konduktorinnen für die Hämophilie A zeigen aufgrund der Akute-Phase-Reaktion des FVIII häufiger wechselnde Werte.

Aufgrund dieser Schwankungen sollten die Faktorwerte einer Konduktorin grundsätzlich zeitnah vor einem geplanten operativen Eingriff – vorzugsweise in einem spezialisierten Hämophilie-Zentrum – überprüft werden.

Dabei sollte immer gezielt der Einzelfaktor untersucht werden: Faktor VIII bei Hämophilie A und Faktor IX bei Hämophilie B. Eine alleinige Bestimmung von Quickwerten, oder aPTT-Untersuchungen reicht nicht aus.

Merke: Eine Faktorbestimmung ist keine Faktorbestimmung!

Behandlungsmöglichkeiten

Tranexamsäure:

Diese Substanz hemmt den Abbau des Blut- bzw. Fibringerinnsels und wird daher als Antifibrinolytikum (Fibrinolysehemmer) bezeichnet.

Tranexamsäure ist gut wirksam bei kleineren Schleimhautblutungen im Bereich von Nase, Mund, Magen, Darm, oder Gebärmutter bzw. zur Vorbereitung auf einen operativen Eingriff in diesen Bereichen.

Cave: Patienten, bei denen es schon einmal zu einem thromboembolischen Ereignis gekommen ist bzw. die ein erhöhtes Risiko hierfür aufweisen.

DDAVP (Desmopressin):

DDAVP ist ein synthetischer Nachbau des körpereigenen Hormons ADH (antidiuretisches Hormon), das über eine Ausschüttung vor allem des von Willebrand Faktors befristet eine gute Anhebung des Gerinnungspotentials bewirken kann. DDAVP wirkt aber nicht bei jeder Patientin gleich gut. Deshalb ist dringend – auch hinsichtlich der individuellen Verträglichkeit – eine ärztlich kontrollierte Austestung vor der ersten therapeutischen Gabe anzuraten.

Auf mögliche Nebenwirkungen wie Kopfschmerz oder Wassereinsparung (insbesondere bei zu hoher Flüssigkeitszufuhr) sollte hingewiesen werden; Kontraindikationen wie z. B. Bluthochdruck oder fortgeschrittenes Lebensalter müssen beachtet werden.

Gerinnungsfaktorsubstitution:

Die Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors ist auch bei Konduktorinnen eine sehr effektive, sichere und gut steuerbare Therapie, die per intravenöser Injektion in die Vene stattfinden muss.

Die Therapie sollte aufgrund Ihrer Komplexibilität in der Regel in Kooperation mit darauf spezialisierten Gerinnungszentren durchgeführt werden.

Bei häufig notwendiger Substitution kann die intravenöse Injektion auch von der Patientin im Rahmen der ärztlich kontrollierten

Heimselfbehandlung für Bluter erlernt werden.

Neben den herkömmlichen Faktor VIII-Standardpräparaten werden mittlerweile zunehmend in der Wirkungsdauer optimierte, verlängerte, sogenannte EHL (Extended-Half-Life) Faktor VIII-Präparate auch für die Konduktorinnen eingesetzt.

Hormonelle Kontrazeptiva:

Bei Vorliegen einer verstärkten Periodenblutung kann sofern möglich durch die Einnahme der Anti-Baby-Pille oder einer Hormon-Spirale die Blutungsneigung deutlich reduziert werden.

Schwangerschaft und Geburt:

Große Hämophiliezentren bieten oft eine sogenannte Konduktorinnen-Sprechstunde an, in der insbesondere auf die eher weiblichen Aspekte der Erkrankung wie „Schwangerschaft und Geburt“ eingegangen wird.

Hier kann bei den meisten Konduktorinnen, sofern noch nicht durch vorhergehende Untersuchungen bekannt, der genaue genetische Defekt und damit der Schweregrad der zu erwartenden Hämophilie festgestellt, dementsprechend behandelt und die Patientin beraten werden. Daneben kann in Kooperation mit den gynäkologischen Kollegen über die Möglichkeiten einer Pränataldiagnostik wie Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Chordozentese oder ggf. Bestimmung der fötalen DNA im mütterlichen Blut (zur Geschlechtsbestimmung des Kindes) gesprochen werden. Zudem sollte über unterschiedliche Entbindungsformen aufgeklärt werden, wobei in der Regel hämophile Kinder bei bekanntem Konduktorinnenstatus ohne Komplikationen entbunden werden, so dass die Indikation zu natürlicher Geburt oder geplantem Kaiserschnitt immer individuell entschieden werden sollte.

Bei einem Großteil der Konduktorinnen, vor allem für die Hämophilie A, steigen im Verlauf der Schwangerschaft die Gerinnungswerte an, bzw. normalisieren sich bis zum Entbindungstermin, so dass es empfehlenswert ist, mehrfach Gerinnungsfaktorkontrollen schwangerschaftsbegleitend durchzuführen.

Sollte es umgekehrt zu keinem ausreichenden Anstieg der Faktorwerte kommen, wird vom Hämophiliezentrum für die Entbindung und im Falle eines Kaiserschnittes auch für die Zeit danach, ein entsprechender Therapieplan zur Substitution von Gerinnungsfaktor oder DDAVP und der Zeitpunkt der ggf. notwendigen Laborkontrollen aufgestellt.

Darüber hinaus sollte jeder Konduktorin – unabhängig von einer Schwangerschaft – ein allgemeiner Notfallausweis ausgestellt werden, der die Form der Gerinnungsstörung, der möglichen medikamentösen Therapien bzw. kontraindizierten Medikamente sowie die Kontaktdaten des betreuenden Hämophiliezentrum bzw. Hämostaseologen enthält.

Das Hämophiliezentrum Bonn

Das Hämophiliezentrum Bonn ist seit fast 50 Jahren eines der größten Hämophiliezentren weltweit.

Jährlich werden hier rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei die Patienten mit der schweren Erkrankungsform einen Anteil von 30 % ausmachen. Jährlich werden circa 200 Hämophiliepatienten operiert und durch die verschiedenen Kliniken der Universitätsklinik Bonn interdisziplinär betreut. Alle Abläufe und Organisationsstrukturen sind hier für die Hämophiliebehandlung optimiert. Diese Strukturen bedingen ein überregionales Versorgungskonzept. Viele Patienten fahren über 100 km zu ihrem Behandlungszentrum. Das Bonner Hämophiliezentrum behandelt derzeit etwa 20 % aller schwer betroffenen Hämophilie A-Patienten in Deutschland. Ein wichtiger Grund für die Größe des Zentrums ist das durch Herrn Dr. Hans Hermann Brackmann bereits in den frühen 70er Jahren eingeführte Konzept der ärztlich kontrollierten (Heim-) Selbstbehandlung der Hämophilie. Dabei erhalten Patienten Faktorkonzentrate und werden angeleitet sich selbstständig eine bestimmte Menge in einem bestimmten Intervall (z.B. 2-3 / Woche) in die Vene zu applizieren. Dieses hat den Vorteil spontanen Blutungen vorzubeugen und damit Blutungskomplikationen und das Entwickeln von Gelenkschäden zu verhindern.

Das Hämophiliezentrum verfügt für ambulante und stationäre Patienten über einen rund um die Uhr besetzten ärztlichen Notdienst sowie eine eigene psychosoziale Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen über eine angegliederte psychologische Beratungsstelle. Ergänzend gehört zum Hämophiliezentrum ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapierelevanten Parameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden/7 Tage) durchgeführt werden.

Ein weiterer Grund für die überregionale Bekanntheit des Hämophiliezentrums Bonn, ist die seit über 40 Jahren bestehende enge Kooperation mit den ärztlichen Kollegen aus der Orthopädie in Form einer ausschließlich für Patienten mit angeborenen Blutungsleiden bestehenden wöchentlichen Spezialsprechstunde. Durch diese hämostaseologisch-orthopädische Spezialsprechstunde und die entsprechende perioperative Betreuung bieten wir Patienten mit Gerinnungsstörungen die Möglichkeit elektive Operationen sicher durchführen zu lassen.

Auch gibt es speziell auf die Bedürfnisse der Hämophilie-Patienten geschulte Physiotherapeuten.

Darüber hinaus verfügt das Bonner Hämophiliezentrum über eine eigene Abteilung für klinische Studien, in der bisher eine große Anzahl von in den letzten Jahren neu entwickelten Medikamenten klinisch erprobt und wissenschaftlich bewertet worden sind.



Oberarzt Dr. med.
Georg Goldmann

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)-228-287-1518824
Notfalltelefon:
Telefon: +49-(0)-170-2144888

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft

Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
Telefon.: +49-(0) 40 672 29 70
www.dhg.de; dhg@dhg.de

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.

Remmingsheimer Str. 3
D-72108 Rottenburg am Neckar
Telefon: +49-(0) 7472 22648
www.igh.info; mail@igh.info

■ Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH)

Strümpellstrasse 40
04289 Leipzig
Telefon: +49-(0) 341 6565745
www.bddh.org

■ Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Fraunhoferstr. 9a
82152 Martinsried
Telefon +49 (0) 89 5506676 - 0
mail.de@sobi.com
sobi-deutschland.de/produkte/electar
Swedish Orphan Biovitrum ist ein international tätiges Unternehmen, das sich auf seltene Erkrankungen spezialisiert hat – mit dem Ziel innovative Therapien zu entwickeln, um das Leben von betroffenen Patienten und ihren Familien zu verbessern.

Histamin

Antihistaminika und Krankheitsbilder



Phadia GmbH

Histamin spielt als Entzündungs-vermittelnder Botenstoff bei allergischen Krankheiten eine herausragende Rolle. Entsprechend hoch ist die Bedeutung von Histamin-1-Rezeptor-(H₁R)-Antagonisten (H₁-Antihistaminika) bei der Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis („Heuschnupfen“) und anderen Histaminvermittelten Krankheiten wie z. B. der Urtikaria („Nesselsucht“).

Das Spektrum der systemischen Histaminwirkungen geht aber weit darüber hinaus, zumal es noch andere einflussnehmende Rezeptoren (H₂R, H₃R und H₄R) gibt.

Partiell Histamin-vermittelte Krankheitsbilder: „Histamin-Intoleranz“

Hierunter wird eine verminderte Toleranz einer Person gegenüber Histamin (und ggf. weiteren biogenen Aminen) verstanden. Als „Histaminintoleranz“ wird die Unverträglichkeit von mit der Nahrung aufgenommenem Histamin definiert. Als Ursache dafür wird u.a. eine verminderte Aktivität des histaminabbauenden Enzyms "Diaminoxidase" (DAO) postuliert. Eine vermehrte endogene Histaminfreisetzung kann zur gleichen Symptomatik mit Herzklopfen, Kopfschmerzen, Hitzegefühl und Flush oder sogar darüber hinausgehenden Beschwerden führen. Als Auslöser kommen daher auch Histamin-freisetzende oder den Histamin-Abbau (DAO) blockierende Medikamente und Nahrungsmittel in Frage.

Die Diagnose kann jedoch nicht einfach über die Bestimmung der Enzymaktivität der DAO im Serum erfolgen, da die Zusammenhänge komplexer sind.

„Mastzellaktivierungssyndrom“ und Mastozytose

Unter Mastozytose versteht man eine (meistens gutartige) Vermehrung von Mastzellen, häufig in der Haut (kutane Mastozytose), aber auch in anderen Organen (systemische Mastozytose). Die Mastzellvermehrung führt häufig zu einer Erhöhung des Mastzellenzym Tryptase im Serum (basale Tryptase). Bei Aktivierung von Mastzellen oder bei spezifischen IgE-vermittelten allergischen Reaktionen kann es auch ohne Mastzellvermehrung zu erhöhten Tryptasewerten kommen. Mastozytosepatienten erleiden häufig schwere allergische Reaktionen und weisen eine erhöhte Empfindlichkeit auf unspezifische Auslöser der Mastzelldegranulation auf (z.B. Medikamente, abrupte Temperaturunterschiede), so dass diesbezüglich besondere Vorsicht geboten ist. Histamin ist hierbei der wesentliche Mediator. Außerdem besteht eine erhöhte Neigung zur Osteoporose, was eine entsprechende Prophylaxe erforderlich macht.



Prof. Dr. med. Joachim Saloga

Urtikaria und Angioödem

Quaddeln entstehen durch Histaminfreisetzung aus Mastzellen durch H₁R-vermittelte Vasodilatation und Plasmaextravasation. Die Histaminfreisetzung wird dabei keineswegs immer über die Kreuzvernetzung hochaffiner IgE-Rezeptoren nach Anlagerung von klassischen Allergenen ausgelöst. Auch freigesetzte mikrobielle Antigene und Autoantigene können auslösend wirken sowie verschiedene unspezifische Faktoren wie Entzündungsmediatoren und Neurotransmitter. Sogar Medikamente wie nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) können eine Urtikaria und Asthma auslösen oder verstärken.

Antihistaminika (H₁R-Antagonisten) sind in der Regel in der Lage, die klinische Symptomatik deutlich zu verbessern, wobei jedoch oft eine erhöhte Dosierung erforderlich ist. Nicht oder wenig sedierende Präparate sollten bevorzugt werden, wobei zu bemerken ist, dass durch die Dosiserhöhung die sedierende Wirkung verstärkt werden kann.

Wenn durch Antihistaminika keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden kann, kommen weitere Medikamente in Betracht. Speziell der gegen IgE gerichtete Antikörper Omalizumab ist für die chronische spontane Urtikaria zugelassen.

Sofern eine auslösende Ursache für die Urtikaria ermittelt werden kann, sollte natürlich versucht werden, diese zu behandeln (z. B. Sanierung einer chronischen Infektion, Meidung auslösender Medikamente). Bei physikalischen Urtikariaformen (durch Druck, Wärme, Kälte etc.) kann ebenfalls eine Meidung der Trigger zur Vermeidung der Symptome beitragen.

Angioödeme können analog zur Urtikaria Histamin-vermittelt entstehen und werden dann ebenfalls mit H₁R-Antagonisten und Cortisongaben behandelt. Sie können aber auch Bradykinin-vermittelt sein wie bei ACE-Hemmer-induzierten Angioödemformen oder den hereditären Angioödemformen. Antihistaminika sind bei Bradykinin-vermittelten Angioödemformen nicht effektiv.

Allergische Rhinokonjunktivitis und weitere IgE-vermittelte allergische Krankheiten vom Soforttyp

Beim „Heuschnupfen“ und anderen Formen der allergischen Rhinitis (bzw. bei zusätzlicher Augenbeteiligung auch Rhinokonjunktivitis) kommt es nach Allergenexposition und Eindringen der Allergene ins Gewebe zur Bindung durch allergenspezifische IgE-Antikörper auf den hochaffinen IgE-Rezeptoren auf Mastzellen und nach deren Kreuzvernetzung zur aktiven Freisetzung präformierter Entzündungsmediatoren wie Histamin. Die darauffolgenden entzündlichen allergischen Reaktionen wie Nasenlaufen und Augentränen werden hauptsächlich über H₁R vermittelt.

Daher sind H₁R-Antagonisten örtlich angewendet als Nasenspray (und am Auge als Augentropfen) sowie nach peroraler Aufnahme auch geeignet, rasch eine Abschwächung der o.g. Symptome herbeizuführen. Insbesondere für Dysphagie-Patienten gibt es eine schnell lösliche Schmelztablette. Sedierende Präparate sollten vermieden werden.

Ergänzend können (vor allem bei nasaler Obstruktion) bevorzugt örtlich Cortison-haltige Nasensprays (und kurzfristig auch Augentropfen) eingesetzt werden. Kombinationsnasensprays sind ebenfalls im Gebrauch. Die systemische Gabe von Cortison sollte nur erfolgen, wenn sonst keine ausreichende Symptomkontrolle zu erzielen ist.

Allergen-spezifisch kann die Meidung des auslösenden Allergens versucht werden (Vermeidung des Kontakts bei Tierhaarallergie, „Encasings“ für Bettdecke, Kopfkissen und Matratze bei Hausstaubmilbenallergie) und es kann eine Allergen-Immuntherapie (AIT, spezifische Immuntherapie oder Hyposensibilisierung) zur Erzielung nachhaltiger und präventiver Effekte (Vermeidung der Ausbreitung des allergischen Geschehens mit weiteren Sensibilisierungen und „Etagenwechsel“ von der Rhinitis zum Asthma) angestrebt werden.

Auch weitere IgE-vermittelte allergische Krankheiten vom Soforttyp wie Patienten mit Nahrungsmittelallergien können von der Gabe von Mastzellstabilisatoren, H₁R-Antagonisten, Cortisonstoßtherapie und ggf. neuen Verfahren der Immuntherapie profitieren. Die Meidung der Auslöser bleibt aber der grundlegende Therapieansatz.

Bei gefährlichen allergischen (und anderen schweren Mastzellvermittelten) Reaktionen sollte ein Notfallset bestehend aus einem Antihistaminikum (H₁R-Antagonist) und Cortison (beides möglichst in flüssiger Form) sowie einem Adrenalin-Autoinjektor verordnet und stets vom Patienten mitgeführt werden.

Histaminrezeptoren

Histamin entfaltet seine Wirkungen über vier G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die eine inaktive Konformation und nach Histaminbindung

eine aktive Konformation annehmen können. Antihistaminika stabilisieren die inaktive Konformation. Unabhängig von spezifischen Rezeptoren kann Histamin wohl auch über Monoaminylierung intrazellulär auf zellbiologische Prozesse Einfluss nehmen, so dass eine Blockade seiner Wirkungen über Rezeptorantagonisten wahrscheinlich nicht vollständig möglich ist. Extrazelluläres Histamin kann selbst aber nicht die Zellmembran durchdringen und benötigt dafür einen Transporter.

H₁-Rezeptoren

Dieser Rezeptor wird auf Endo- und Epithelzellen, Muskelzellen, Leberzellen, Knorpelzellen und Nervenzellen sowie auf etlichen Zellen des Immunsystems (Monozyten, Lymphozyten und Granulozyten) exprimiert.

Die Signaltransduktion erfolgt über G(α)q/11, PLC (Phospholipase C) und dann weiter über IP₃ (Inositoltriphosphat) und Ca²⁺ – Mobilisation oder über DAG (Diacylglycerol) und PKC (Proteinkinase C).

Dadurch wird die vermehrte Synthese von NO (Stickstoffmonoxid), Arachidonsäuremetaboliten, Tromboxan, Prostacyclin, PAF (platelet-activating factor) vermittelt mit der Folge einer erhöhten Gefäßdurchlässigkeit und Kontraktion glatter Muskelzellen. Eosinophile und Neutrophile werden angelockt, antigenpräsentierende Zellen aktiviert und die IgE-Produktion wird gefördert, wenn auch ansonsten eher die Th1- als Th2-Zellentwicklung begünstigt wird. (Th2-Zellen können Botenstoffe wie die Interleukine IL-4 und IL-13 ausschütten, die an der Entstehung von Allergien beteiligt sind.)

H₂-Rezeptoren

Die Expression dieses Rezeptors findet sich auf den Parietalzellen des Magens, aber auch auf Epi- und Endothelzellen, Nervenzellen, Muskelzellen, Leberzellen und Immunzellen.

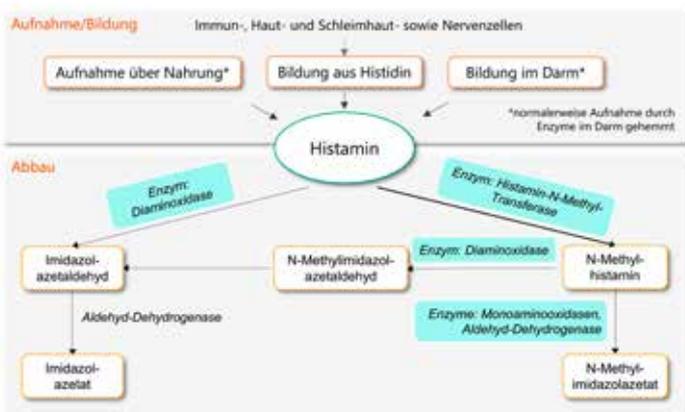
Die Signaltransduktion läuft über G_s, die Adenylcyclase, cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) und PKA (Proteinkinase A).

Die Aktivierung führt zu vermehrter Magensäureproduktion, im Gegensatz zum H₁R zur Erschlaffung glatter Muskelzellen, zur Hemmung dendritischer Zellen mit vermehrter IL-(Interleukin) 10-Produktion und zur Hemmung der Leukotrienproduktion von Neutrophilen. Die TLR (Toll-like receptor)-induzierte Produktion von IL-12 mit TNF-α werden inhibiert, was die Th2-Polarisation fördert. Hier ist die ebenfalls cAMP-vermittelte Hemmung der Transkriptionsfaktoren NF-κB und AP-1 involviert.

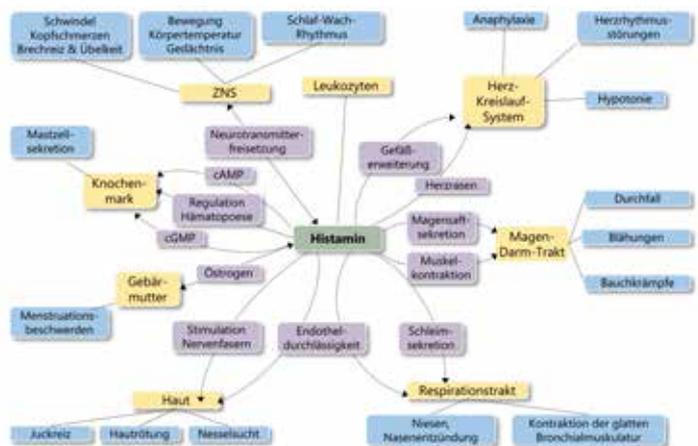
H₃-Rezeptoren

Dieser Rezeptortyp befindet sich auf Nervenzellen im zentralen Nerven-

Histamin: Aufnahme, Bildung und Stoffwechsel



Histamin: (Postulierte) Wirkmechanismen



Grafiken: Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention (FET) e.V.

system und peripheren Nerven sowie auf Monozyten und Eosinophilen. Er kontrolliert die Freisetzung von Histamin und anderen Neurotransmittern und ist auch an der „neurogenen Entzündung“ beteiligt. Das Signaling erfolgt über $G_{i/o}$ und dann auch über durch cAMP und Ca^{2+} , aber im Gegensatz zum H_2R im Sinne der Inhibition (wie auch beim H_4R). Eventuell spielt der H_3R auch eine Rolle beim Juckreiz und bei der Bronchokonstriktion sowie bei der Insulinresistenz und der Leptinfreisetzung. Aminerge Neurotransmitter (Histamin, Dopamin, Noradrenalin und Acetylcholin) sind für die Aufrechterhaltung des Wachzustands wesentlich.

H4-Rezeptoren

Dieser Rezeptor wird hauptsächlich auf Immunzellen, in Knochenmark, Milz, Thymus und Intestinum exprimiert und seine Expression wird durch Entzündungsmediatoren wie TNF- α (Tumornekrosefaktor), IL-6 und Interferon- γ , aber auch IL-13 gefördert und seine Aktivierung führt zum Signaling über $G_{i/o}$ s und darüber zur Hemmung der cAMP-Akkumulation und Aktivierung der MAPK (Mitogen-aktivierten Proteinkinase). H_4R vermittelt die Chemotaxis von Mastzellen und Eosinophilen, aber eine Hemmung der IL-12 und CCL2-Produktion in antigenpräsentierenden Zellen. Die Triggerung des H_4R fördert die IL-31-Produktion von Th2-Zellen, was für die Juckreizauslösung eine wesentliche Rolle spielt.

Antihistaminika

Antihistaminika sind antiallergische, juckreizstillende und entzündungshemmende Medikamente mit einem primär antihistaminergen Wirkprinzip.

Bei dem Begriff Antihistaminika kommen den meisten Ärzten und Patienten in erster Linie H_1R -Antagonisten in den Sinn, die sicherlich den Hauptmarktanteil ausmachen und häufig eingesetzt und verordnet werden. Aber auch H_2R -Antagonisten sind seit vielen Jahren im Gebrauch. H_3R -Antagonisten stellen bislang Nischenprodukte dar und H_4R -Antagonisten wurden bislang nicht als Arzneimittel zugelassen.

H1R-Antagonisten

Zu den Antihistaminika der ersten Generation gehören Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und häufig sedierende Effekte haben, wie z.B. Dimetinden, Diphenhydramin und Doxylamin.

Neben der H_1R -Blockade besitzen sie teilweise auch eine Wirkung auf andere Rezeptoren (z. B. anticholinerge Wirkungen). Sie stehen neben der oralen Applikationsroute teilweise auch für die parenterale Anwendung zur Verfügung. Aufgrund ihrer sedierenden Wirkung werden sie heute eher als Schlafmittel sowie weiterhin als Antiemetika gegen Reisekrankheit u.ä. eingesetzt.

Antihistaminika der zweiten Generation überwinden die Blut-Hirn-Schranke in der Regel nicht

und haben geringere oder gar keine sedierenden Wirkungen. Zu dieser peroral anzuwendenden Substanzklasse gehören Substanzen wie Acrivastin, Cetirizin, Ebastin, Loratadin und Mizolastin sowie Terfenadin und Astemizol. Terfenadin oder Astemizol können jedoch durch eine Verlängerung des QT-Intervalls zu Herzrhythmusstörungen führen.

Nachfolgesubstanz des Terfenadins ist das Fexofenadin, welches die QT-verlängernde Wirkung nicht mehr aufweist. Eine Fortentwicklung des Loratadins, welches erst in der Leber zu Desloratadin verstoffwechselt wird, ist das direkt wirksame Desloratadin. Bei dem Razemat Cetirizin wurde das Rezeptor-inhibierende Enantiomer Levocetirizin eingeführt. Eine Neueinführung stellt auch das Rupatadin dar, welches neben der H_1R -Blockade auch einen PAF-Antagonismus aufweist.

Topisch als Nasenspray oder Augentropfen werden folgende H_1R -Antagonisten verwendet: Antazolin, Azelastin, Emedastin, Levocabastin sowie Epinastin, Ketotifen und Olopatadin.

H_1R -Antagonisten der zweiten Generation (und ihre Fortentwicklungen) sind in der Regel altersabhängig zur Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis und der Urtikaria zugelassen. Sie werden ergänzend verwendet zur Therapie systemischer allergischer Reaktionen und des Juckreizes.

H2R-Antagonisten

H_2R -Antagonisten wie Cimetidin, Famotidin und Ranitidin werden zur Hemmung der Säureproduktion des Magens eingesetzt sowie teilweise ergänzend bei systemischen allergischen Reaktionen. Bezüglich der Hemmung der Säureproduktion wurden sie jedoch durch die Protonenpumpen-inhibitoren weitgehend verdrängt.

H3R-Antagonisten

Der H_3R - (und partielle H_1R -) Antagonist Betahistin wird bei Schwindelerkrankungen eingesetzt und Pitolisant ist für die Narkolepsie zugelassen. Ciprasilant befindet sich in klinischen Studien.

H4R-Antagonisten

Als H_4R -Antagonisten wurden synthetisiert: Clobenpropid, Thioperamid und JNJ7777120. Aufgrund der H_4R -vermittelten entzündlichen Wirkungen werden sie in klinischen Studien als antiinflammatorische Substanzen geprüft, z. B. beim atopischen Ekzem im Hinblick auf die Juckreizhemmung und die Reduzierung des Ekzemscores.

Aktuell spielen H_1R -Antagonisten die herausragende Rolle bei allergischen Erkrankungen. In der Zukunft könnten H_4R -Antagonisten eine Ergänzung bei entzündlichen Krankheiten darstellen.

Informationen

■ **Universitätsmedizin Mainz**
Hautklinik und Poliklinik
Allergieambulanz
Leitung Prof. Dr. med. Joachim Saloga
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
Telefon +49 613117-2928
www.hautklinik-mainz.de

■ **Deutsche Gesellschaft für**
Allergologie und Klinische
Immunologie
(DGAKI) e. V.
Geschäftsstelle
Robert-Koch-Platz 7
10115 Berlin-Mitte
Telefon +49 30-28047100
www.dgaki.de

■ **Deutscher Allergie- und**
Asthmabund e.V.
An der Eickesmühle 15-19
41238 Mönchengladbach
Telefon +49 2166-6478820
www.daab.de

■ **Aristo Pharma GmbH**
Medizinischer Informationsdienst
„Ebastin“
Wallenroder Str. 8 - 10
13435 Berlin
Telefon +49 30 71094 4200
www.aristo-pharma.de

Wirbelsäulen-Metastasen

STAR – Radio-Frequenz-Ablation zur sicheren Therapie und Stabilisierung von Tumorosteolysen

Knochenmetastasen sind die häufigste Form von malignen Knochentumoren. Das Skelett repräsentiert die dritthäufigste Lokalisation für die Metastasierung nach der Lunge und der Leber. Metastatische Läsionen werden hauptsächlich im axialen Skelett (Wirbelsäule, Becken, Rippen, Schädel) und an den langen Röhrenknochen diagnostiziert. Bei historischen Funden konnten Knochenmetastasen bei Menschen, die bereits vor über 3000 Jahren lebten, nachgewiesen werden. Bei 70 Prozent der Patienten, die an den Folgen eines Brust- oder Prostatakarzinoms verstorben waren, ließen sich post-mortem Knochenmetastasen nachweisen.

Metastasen-Ausbreitung

Auch eine Vielzahl anderer Malignome metastasieren bevorzugt in das Skelett (Bronchial-, Nierenzell-, Schilddrüsenkarzinom, Malignes Melanom), wobei das multiple Myelom eine Sonderstellung einnimmt, da der Tumor per se vom Knochenmark ausgeht. In den letzten Jahren ist die Lebenserwartung von Patienten mit einer Neoplasie durch die Fortschritte in der Chemotherapie, der Immuntherapie, der Antikörpertherapie und der Hormontherapie sowie durch optimierte radio-onkologische Interventionen deutlich verbessert worden. Damit ist jedoch auch eine Zunahme betroffener Patienten mit dem Nachweis von Knochenmetastasen und der Entstehung von pathologischen Frakturen verbunden, wobei die steigende Prävalenz dieser Befunde auch im Zusammenhang mit einer veränderten Alterspyramide und mit verfeinerten diagnostischen Möglichkeiten verstanden werden sollte. Die mit der Metastasen-Bildung in der Wirbelsäule verbundene, meist schmerzhafte Einschränkung der Funktionsfähigkeit und damit auch der Lebensqualität, stellen eine bedeutende Herausforderung für Ärzte unterschiedlicher Fachbereiche, Pflegeinstitutionen und Angehörige dar.

Die Metastasen-Ausbreitung im Achsen skelett ist die häufigste Lokalisation ossärer Tumor-Ab-siedlungen. Wirbelsäulen-Metastasen bilden sich zu mehr als 90 Prozent außerhalb des Rückenmarks aus, wobei zunächst meist der Wirbelkörper betroffen ist. Bei etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle kommt es im Verlauf des malignen Prozesses zur Ausbreitung der Metastasen in die Pedikel und in die hinteren Wirbelbe-reiche.

Eine Vielzahl von pathologischen Prozessen (z.B. Inflammation) bedingen eine Schmerzsymptomatik, die sowohl durch nociceptive als auch durch neuropathische Komponenten zu erklären ist.

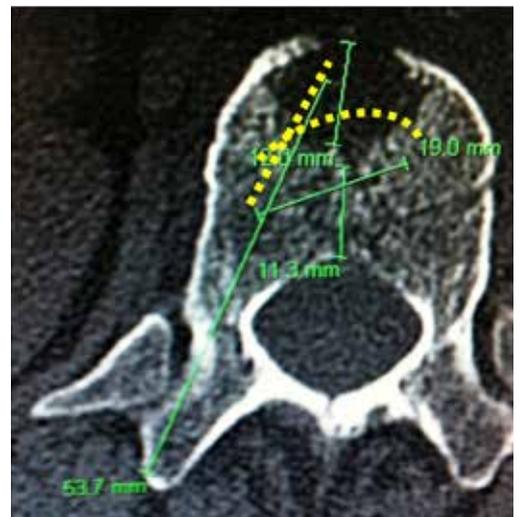
Neben den Schmerzen leiden die Patienten mit Wirbelsäulen-Metastasen häufig auch unter motorisch-funktionellen Störungen, die darüber hinaus von Parästhesien begleitet sein können. Die Progredienz der Erkrankung ist durch eine Zunahme der neurologischen Defizite gekennzeichnet, die sich in Störungen der Darm- und Blasenfunktionen und schließlich in der Ausbildung von Querschnittssyndromen äußern. Auch eine Hyperkalzämie kann auf Metastasen im Knochengewebe hindeuten.

Therapieoptionen

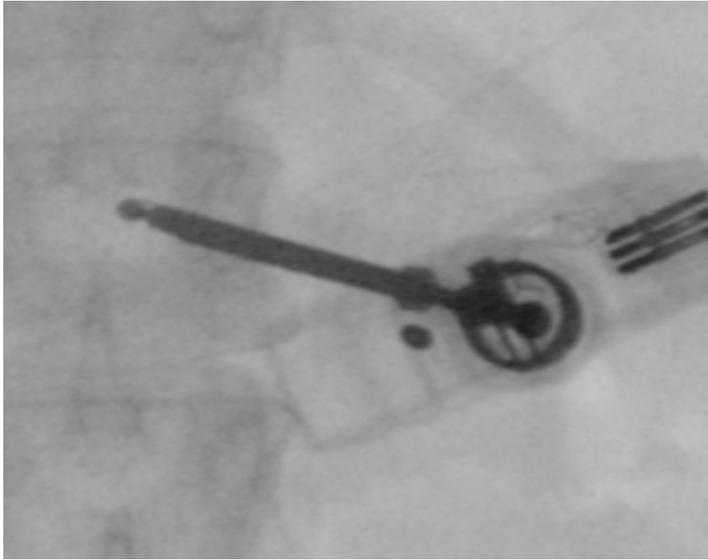
Nicht-invasive Behandlungsoptionen umfassen Analgetika, Osteoprotektiva (Bisphosphonate, Denosumab), Neuroleptika, Antidepressiva, Steroide, Chemotherapie, Hormone, Radioisotope, Strahlentherapie und Orthesen.

Beim Versagen der konservativen Behandlungsansätze, insbesondere bei zunehmender Intensität der Schmerzen und/oder der neurologischen Defizite, bei drohender Instabilität durch Frakturen bzw. beim Nachweis neuer Frakturen, besteht die Indikation zur chirurgischen Intervention, wobei dabei auch die Problematik schwerer Komorbiditäten, des Lebensalters und der Lebenserwartung berücksichtigt werden sollte.

Die chirurgische Behandlung von Knochenmetastasen folgt bisher palliativen Gesichtspunkten und muss eine adäquate Schmerzkontrolle, die Prävention und die Heilung von pathologischen Frakturen und die Wiederherstellung der funktionellen Integrität des Patienten zum Ziel haben. Ein kurativer



Prof. Dr. med.
Andreas A. Kurth



Behandlungserfolg kann nur in sehr seltenen Fällen erwartet werden.

Inzwischen steht eine Anzahl bewährter Operationsverfahren mit modernen, schonenden und minimal-invasiven Techniken zur Verfügung. Die minimal-invasiven Verfahren sind insbesondere mit kurzen Krankenhausaufenthalten und anschließender weiterführender Therapie (z.B. einer Radiatio) und mit weniger post-operativen Beschwerden verbunden.

Für die minimal-invasiven bildgesteuerten Verfahren zur lokalen Tumorelimination wurden ablativ Systeme mit unterschiedlichen Wirkmechanismen entwickelt.

Zur Gruppe der hyperthermischen Verfahren werden verschiedene Methoden gezählt. Dabei werden Temperaturen über 60 Grad Celsius lokal appliziert, die zu irreversiblen Schäden in den Tumorzellen führen und diese abtöten.

Die perkutane Applikation thermischer Energie kann durch Radiofrequenzenergie (RFA) oder als Mikrowelle, als LASER-induzierte Thermoerapie oder auch als fokussierter Ultraschall erreicht werden.

In der Zwischenzeit werden diese Methoden, besonders aber die RFA, zunehmend zur Behandlung von ossären Metastasen eingesetzt. Bei der Radiofrequenzablation werden mit Hilfe von hochfrequenten Wechselstromfeldern Ionen im betroffenen Gewebe angeregt, was zur Erwärmung führt. Durch die nachfolgende Denaturierung der Proteine verliert die Tumorzelle ihre Funktionalität und damit ihre Lebensfähigkeit. Bei der Thermoablation sind Temperaturen zwischen 50 und 100 Grad Celsius empfehlenswert, um eine optimale Gewebezzerstörung zu erreichen.

Eine kontrollierte Navigation gewährleistet einen ausreichenden Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe. Die Energieabgabe muss infolge der während des Ablationsvorgangs sich ändernden Widerstände im Gewebe permanent überprüft und angepasst werden.

Bei hohen Temperaturen kommt es zu einer Gasbildung und Karbonisation (Verkohlung) im Gewebe

und damit zu einer Minderung von Wärmeenergie, so dass das umliegende Gewebe geschont wird.

Spinal Tumor Ablation with Radiofrequency

Eine neuere Entwicklung auf diesem Gebiet stellt das STAR-System (Spinal Tumor Ablation with Radiofrequency) (Merit Medical, USA) dar. Dieses Verfahren wurde speziell für den minimal-invasiven Einsatz an der Wirbelsäule entwickelt. Es besteht aus einem Generator (MetaSTAR) und aus einem bipolaren Ablationsinstrument. Mit dem bipolaren Generator erfolgen die Energie-Abgabe und die Temperaturkontrolle.

Für die Ablationselektrode wurde ein neues Navigationskonzept entwickelt, so dass die Spitze der Elektrode in mehrere Richtungen positioniert werden kann. Durch dieses spezielle Instrument können die betroffenen Bereiche im Knochen gut erreicht und damit komplett ablatiert werden.

Der Zugang zu den betroffenen Wirbelkörpern erfolgt transpedikulär durch eine 10 Gauge Arbeitskanüle. Mit einem Osteotom wird der Kanal dort ausgeformt, wo die Ablation vorgenommen werden soll. Das RFA-Gerät wird dann durch die Arbeitskanüle in die von Metastasen befallenen Bereiche eingebracht. Das eigentliche Ablationsinstrument besteht aus einer flexiblen bipolaren Radiofrequenzelektrode, die zwei aktive Thermoelemente enthält. Sie sind auf der Elektrode im Abstand von 10 mm und 15 mm vom Zentrum der Ablationszone angebracht. Auf der Elektrode befinden sich Markierungen, durch die angezeigt wird, wenn ein Risiko besteht, dass die eigentliche Ablationszone überschritten wird. Der gesamte Prozess erfolgt unter fluoroskopischer Röntgenkontrolle.

Die Anzahl der Ablationszonen sowie die Auswahl der optimalen Temperatur und der Ablationsdauer ist abhängig von der Größe, der Form sowie von den Lokalisationen der zu ablatierenden Metastasen, was mit Hilfe der Magnetresonanztomographie bestimmt wird. Im Allgemeinen wird zu-



nächst die Ablation der am meisten anterior liegenden Metastasen angestrebt und anschließend die der posterioren Areale. Der Eingriff kann auch bipedikulär vorgenommen werden, insbesondere wenn die posteriore Wand stark betroffen ist.

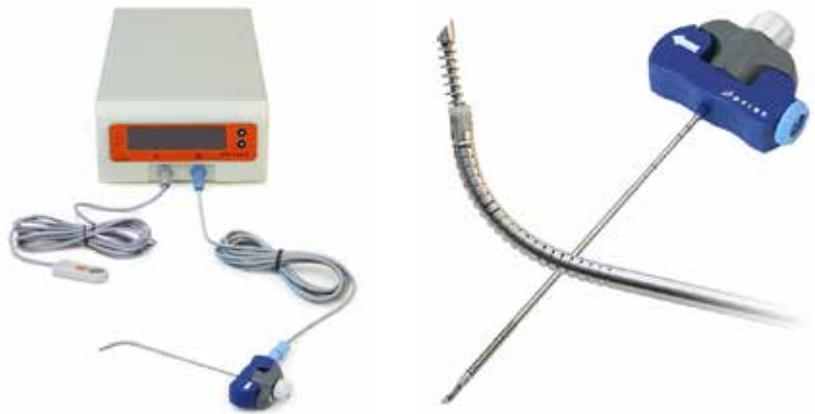
Das Gerät ist so eingestellt, dass eine 30 mm x 20 mm Ablationszone erzielt wird, wenn das proximale Thermoelement (15 mm von der Ablationszone entfernt) eine Temperatur von 50 Grad C erreicht. Bei einem Abstand des Thermoelementes von 10 mm ergibt sich bei 50 Grad C eine Ablationszone von 20 mm x 13 mm. Die durchschnittliche Ablationsdauer ist größenabhängig und beträgt im Mittel 420 Sekunden pro behandeltem Areal.

In einer Multicenter-Studie an 92 Patienten erfolgte diese Ablationstechnik-Prozedur ohne jede Komplikation und führte zu einer signifikanten Abnahme der Schmerzintensität über eine Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Vergleichbar gute Resultate wurden in einer Studie an 26 Patienten mit Wirbelkörpermetastasen erzielt, wobei besonders hervorgehoben wurde, dass dieses Verfahren nicht mit neurologischen Störungen korreliert. Die Bildkontrolle während der Ablation belegte sicher, dass das flexible bipolare Instrument auch posterior gelegenes Tumorgewebe erreichte. Nur bei drei Patienten zeigte sich eine Progression der Metastasen-Ausbreitung in der 6-monatigen Follow-up-Periode. In einigen ausgewählten Fällen wurde auch ein Effekt der lokalen Tumorkontrolle in der Folge einer Radiofrequenz-Ablation beschrieben.

Zur Stabilisierung der Wirbelkörper sollte im Anschluss an die Ablation ergänzend eine Radiofrequenz-Kyphoplastie durchgeführt werden. Bei der Radiofrequenz-Kyphoplastie mit dem Vertebral Augmentation System erfolgt die Hohlrumbaufbildung im betroffenen Wirbelkörper schonend mit einem flexiblen Osteotom, sofern das Zielaerial nicht bereits bei der Ablation freigelegt wurde. Zur Augmentation der Wirbelkörper wird ein ultrahochvisköser Knochenzement verwendet, wodurch eine Applikationsdauer von 30 Minuten pro Zementmischung erreicht wird, um z. B. mehrere Wirbelkörper nacheinander augmentieren zu können. Das Einbringen des hochviskösen Zements kann durch diese Methode kontrolliert werden, was gerade bei Tumorzerstörungen des Knochens von großem Vorteil ist - und außerdem Zementaustritte aus den Knochengrenzen deutlich reduziert werden. Inzwischen liegen mehrere Studienresultate vor, die eine erfolgreiche Anwendung dieser kombinierten Methode aus lokaler Ablation und Stabilisierung durch Zement belegen.

Eine eigene prospektive Untersuchung mit einem zweiten Zentrum an der Orthopädischen Universitätsklinik Frankfurt/Main konnte die Schmerzreduktion bei therapieresistenten äußerst schmerzhaften Knochenmetastasen nachweisen.

Insgesamt wurden 52 Patienten mit Knochenmetastasen behandelt. Die fluoroskopisch gesteuerte RFA wurde mit dem STAR-Tumorablationssystem



tem (Merit Medical, USA) durchgeführt. Die Planung vor dem Eingriff wurde auf der Grundlage einer Schnittbildgebung (CT oder MRT) durchgeführt, um die Anzahl der gezielten Ablationen - basierend auf der Läsionsgröße und den Wärmeverteilungskurven - zu bestimmen. Alle Patienten erhielten nach der Ablation eine Wirbelkörperaugmentation mit einem hochviskösen Zement unter Verwendung derselben Arbeitskanüle wie bei der RF-Ablation. Bei allen Patienten wurden die Schmerzen präoperativ eine Woche nach dem Eingriff und sechs Monate nach der Behandlung mittels Visual Analogue Scale (VAS) beurteilt. Die Ätiologie der Läsionen umfasste eine Vielzahl von Primärtumoren (Lunge, Nierenzelle, Brust, Lymphom, Multiples Myelom, Blase, Prostata, Melanom, Liposarkom). Bei allen 52 Patienten konnten die Ablation und die Augmentation erfolgreich durchgeführt werden. Alle Patienten berichteten im Verlauf über eine deutliche Schmerzlinderung. Das durchschnittliche VAS verbesserte sich von 7,8 vor der Intervention auf 4,4 eine Woche danach ($p < 0,05$) und auf 3,0 nach 6 Monaten ($p < 0,05$). Die Histologie nach der Ablation bestätigte, dass metastatische Läsionen in der Ablationszone abgetötet wurden und nekrotisch waren. Es wurden keine gerätebezogenen Komplikationen oder thermische Nebenwirkungen gefunden.

Fazit

Das STAR-Tumorablationssystem und die Knochenaugmentation mit hochviskösem Zement sind innovative Verfahren, die speziell für die gezielte Ablation und Stabilisierung neoplastischer Läsionen der Wirbelsäule entwickelt wurden und mittlerweile bei mehr als 5000 Patienten weltweit zur Anwendung kommen konnten.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Professor Dr. med.
Andreas A. Kurth
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie,
Hand-, Wiederherstellungschirurgie
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein
gGmbH
Kemperhof Koblenz
Koblenzerstr. 115-155
56073 Koblenz
Tel: +49 261 / 499 - 4990
www.gk.de

■ Merit Medical Systems, Inc.
1600 West Merit Parkway
South Jordan, Utah 84095
Tel: +353 91 703 733
Germany
0800 182 0871
www.merit.com

Herzunterstützungssysteme VAD (ventricular assist device)

Herzinsuffizienz ist deutschlandweit die vierthäufigste Todesursache und verantwortlich für über 40.000 Todesfälle im Jahr. Die Erkrankung ist außerdem mit über 450.000 Behandlungsfällen der zweithäufigste Anlass für eine stationäre Versorgung im Krankenhaus (Daten des Statistischen Bundesamtes).

Ursache der Herzinsuffizienz sind häufig Kardiomyopathien (Erkrankungen des Herzmuskels), die durch eine koronare Herzerkrankung, angeborene Herzfehler, toxische Schädigungen (z. B. durch Chemotherapeutika), Infektionen, Herzrhythmusstörungen, Autoimmunerkrankungen, Speichererkrankungen (z. B. Hämochromatose), Stoffwechselerkrankungen, aber auch durch Mangelernährung, Stress oder eine Schwangerschaft bedingt sein können. Die Therapie der Herzinsuffizienz zielt neben der Behandlung der jeweiligen Ursache auf eine kardiale Entlastung und eine Reduktion zusätzlicher Risikofaktoren. Basis der Behandlung ist eine Gewichtsnormalisierung, Nahrungsanpassung (reduzierte Cholesterin- und Salz- sowie ggf. auch Flüssigkeitszufuhr, Verzicht auf Alkohol und Nikotin) und eine an die Schwere der Erkrankung angepasste und ärztlich kontrollierte körperliche Aktivität. Diese konservative Therapie wird durch eine mehr oder weniger intensive medikamentöse Therapie ergänzt. Teilweise ist die Erkrankung jedoch so schwer oder schreitet im Verlauf so weit voran, dass dies nicht mehr ausreicht und eine intensivmedizinische, interventionelle oder operative Therapie erfolgen muss. Die Funktionseinschränkung des Herzmuskels kann dabei akut oder chronisch so ausgeprägt sein, dass nur noch die Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems oder VAD (ventricular assist device) das Überleben ermöglicht.



Dr. med. Patrick Saur, DESA

Mechanische Herzunterstützungssysteme oder VAD (ventricular assist device) werden eingesetzt, wenn die Pumpleistung des Herzens trotz Ausschöpfung der konservativen Maßnahmen nicht mehr ausreicht, um den Körper effektiv zu versorgen und somit ein Organversagen droht. Laut dem Deutschen Herzbericht 2018 (Deutsche Herzstiftung e.V.) erfolgten 2017 in Deutschland 2.909 VAD-Eingriffe: Im- und Explantation sowie Revisionen von Herzunterstützungssystemen. Dabei kommt eine Vielzahl verschiedener Systeme zur Anwendung:

Passagere Herzunterstützungssysteme sind für einen vorübergehenden „passageren“ Einsatz von einigen Tagen bis Wochen ausgelegt und zeichnen sich unter anderem durch eine schnellere teilweise bettseitig mögliche Implantierbarkeit aus. Daher sind diese Systeme typischerweise Notfallsituatio-

nen und Fällen, in denen eine schnelle Rekompensation zu erwarten ist, vorbehalten. Vertreter der passageren Herzunterstützungssysteme sind die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und kathetergestützte Mikroaxialpumpensystem (z.B. Impella®). Bei der ECMO besteht neben der Unterstützung der Perfusion auch die Möglichkeit der Blutoxygenierung, so dass das Verfahren auch bei schwersten Lungenerkrankungen Anwendung finden kann.

Permanente Herzunterstützungssysteme: Im Gegensatz zu den passageren sind permanente Herzunterstützungssysteme für einen langfristigen Einsatz von Monaten bis zu Jahren ausgelegt und müssen operativ implantiert werden. Die Devices bestehen üblicherweise aus einer Pumpe, Kanülen für die Blutzufuhr zur Pumpe und für die Rückführung in das Gefäßsystem des Patienten, einem Steuergerät sowie dem entsprechenden Verbindungskabel („Driveline“). Die Pumpen werden elektrisch oder pneumatisch betrieben und erzeugen einen kontinuierlichen oder pulsatilen Fluss. Herzunterstützungspumpen (ventricular assist devices = VADs) werden als Ein- oder Zweikammer-Systeme zur Unterstützung des linken (LVAD = Left Ventricular Assist Device), rechten (RVAD = Right Ventricular Assist Device) oder beider Ventrikel (BiVAD = Biventricular Assist Device) eingesetzt. Die Pumpe liegt je nach System intra- oder paracorporal also innerhalb oder außerhalb des Körpers.

Die Implantation mechanischer Herzunterstützungssysteme erfolgt mit unterschiedlicher Zielsetzung:

Bridge-to-the-Decision

Verschlechtert sich der Zustand des Patienten so rasant, dass zur kurzfristigen Stabilisierung der Einsatz eines Assist-Device erfolgen muss, um das Überleben zu sichern, kommen üblicherweise oben genannte passagere aber schnell implantierbare Systeme zum Einsatz, bis der endgültige Patienten- und Angehörigen-Wille eruiert und der gesamte Patientenzustand weiter untersucht und hinsichtlich der Möglichkeit und Sinnhaftigkeit einer weiterführenden Therapie geprüft werden kann. Das VAD kommt also als Überbrückungsmaßnahme bis zur abschließenden Entscheidung („Bridge-to-the-Decision“) zum Einsatz.



Prof. Dr. med.
Matthias Gorenflo



Berlin Heart hat das System speziell für die Anwendung bei Kindern, Kleinkindern und sogar Säuglingen entwickelt. Die Herzpumpe wird zumeist eingesetzt, um die Zeit bis zu einer Herztransplantation zu überbrücken. In manchen Fällen erholt sich das native Herz auch dank der mechanischen Unterstützung. EXCOR® Pediatric hat sich seit seinem ersten Einsatz 1990 bewährt und ist das weltweit einzige zugelassene System für Kinder ab 2,2 kg.

Bridge-to-Recovery

Bei manchen Erkrankungen (z. B. Herzmuskelentzündungen) ist eine Erholung der schwer eingeschränkten Herzfunktion möglich. Das VAD wird nach der Erholung und bei rekompensierter Herzfunktion wieder explantiert („Bridge-to-Recovery“).

Bridge-to-Transplantation

Der Großteil der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz kann auf keine Erholung hoffen, da die Schädigung des Herzmuskels schwer und irreversibel ist. Sind alle anderen Voraussetzungen erfüllt und der Patient als „transplantabel“ eingestuft, bleibt nur die Implantation eines Spenderherzens. Aufgrund des Spenderorganmangels ist jedoch mit einer langen Wartezeit zu rechnen, die die Mehrzahl der Patienten nicht überlebt. Im Jahr 2018 gab es 318 Herztransplantationen (Daten der Deutschen Stiftung Organspende). Auf der Liste für eine Herztransplantation warten jedoch circa dreimal so viele Patienten. Dies führt dazu, dass fast nur Patienten mit hoher Dringlichkeit (HU- oder High Urgency-Status) transplantiert werden. Nicht HUGelistete Patienten haben kaum eine Chance ein Spenderorgan zugeteilt zu bekommen. Selbst HUGelistete Patienten müssen in der Regel mehrere Monate auf die Zuteilung eines passenden Organs warten. Die Implantation eines VAD kann die Wartezeit bis zur Herztransplantation überbrücken („Bridge-to-Transplantation“).

Destination therapy

Diese Einsatzoption betrifft nur Erwachsene: Nicht alle Patienten sind für eine Transplantation geeignet. Strenge Richtlinien sorgen dafür, dass nur Patienten gelistet werden können, die gute Aussich-

ten auf ein langes Überleben nach der Transplantation haben. So können z. B. bestimmte hämodynamische Bedingungen (z. B. therapierefraktäre pulmonale Hypertonie) oder auch nicht kurativ behandelbare Tumorleiden ein Ausschlusskriterium sein. Für diese Patienten ist die VAD-Therapie als abschließende Maßnahme zu sehen („Destination therapy“).

Permanente Herzunterstützungssysteme

Die in Deutschland am häufigsten eingesetzten intracorporalen Herzunterstützungssysteme sind die Modelle HeartMate2 & 3™ und HeartWare HVAD®-System.

Die Systeme eint, dass Blut aus der Spitze der linken Herzkammer über eine miniaturisierte Axialpumpe in die Hauptschlagader gepumpt wird. Die Pumpen arbeiten nahezu geräuschlos; die Akkumulatoren sitzen außerhalb des Körpers, so dass sie problemlos geladen und ausgetauscht werden können. Ihre Laufzeit beträgt in der Regel mehrere Stunden. Pumpe und Akku sind über ein aus dem Körper nach außen führendes Kabel, die sog. Drive-line, miteinander verbunden. Die Unterschiede liegen bei den genannten Modellen im Design der Pumpe sowie der zu- und abführenden Kanülen, den zugehörigen Steuergeräten und den Akkumulatoren. Damit verbunden sind Unterschiede im Gewicht, in den möglichen Flussraten und der Akkulaufzeit aber auch den Komplikationsraten und der Haltbarkeit.

Extracorporale VAD

Aufgrund ihrer Größe und funktioneller Limitationen sind die intracorporalen Systeme für kleine Kinder nicht nutzbar.





Im Gegensatz zu den intracorporalen Herzunterstützungssystemen liegen bei den extracorporalen Systemen die Pumpen außerhalb des Körpers. Die Kanülen führen durch die Haut zum Herz und den Gefäßen. Das führende permanente extracorporale VAD in Deutschland ist das BerlinHeart EXCOR®. Es kann als Ein- und Zweikammersystem implantiert werden. Der Vorteil dieses extracorporalen Systems liegt unter anderem in der visuellen Beurteilbarkeit und auch einfacheren Austauschbarkeit der Pumpen im Falle einer Funktionsstörung oder Gerinnselbildung. Außerdem steht eine breite Auswahl an Kanülen- und Pumpengrößen (von 10-80 ml Pumpvolumen) zur Verfügung. Dies erlaubt den Einsatz des BerlinHeart EXCOR® auch bei Säuglingen und Kleinkindern, weshalb es in unserer Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler in Heidelberg das bevorzugte System ist (<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/zentrum-fuer-kinder-und-jugendmedizin/ii-paediatrische-kardiologie-angeborene-herzfehler/>). Die Blutpumpen sind über Schläuche mit der fahrbaren pneumatischen Antriebseinheit verbunden, die eine wenn auch eingeschränkte Mobilität erlaubt. Diese Versorgung wird auch von kleinen Kindern gut toleriert und kann die oben beschriebene Wartezeit bis zu einer Herztransplantation sicher überbrücken. Wie bei allen mechanischen Herzunterstützungssystemen ist eine medikamentöse Gerinnungshemmung erforderlich, um eine Gerinnselbildung im System mit der Gefahr der Funktionsstörung oder einer Embolie vorzubeugen.

Komplikationen & Risiken

Bei den Komplikationen einer VAD-Behandlung kann zwischen Device-spezifischen und Device-assoziierten Komplikationen unterschieden werden. Device-spezifisch sind Fehlfunktionen, Gerinnselbildungen innerhalb des Systems und Sogbedingte Verlegungen der zuführenden Kanüle. Device-assoziierte Probleme beinhalten Infektio-

nen, Blutungen, Embolien, cerebrovaskuläre Komplikationen, Herzrhythmusstörungen, Aortenklappeninsuffizienz und bei Einkammer-Systemen Versagen des nicht unterstützten Ventrikels.

Die gefürchtetste Komplikation bei Patienten mit permanentem Herzunterstützungssystem sind cerebrovaskuläre Ereignisse wie Durchblutungsstörungen oder Blutungen im Gehirn. Diese können schwer oder auch vollkommen unbemerkt ablaufen und haben eine Häufigkeit von 8-29%.

Durch verschiedene Maßnahmen konnte das allgemeine Thrombose- und Embolie-Risiko bei der aktuellen Generation an VAD-Systemen deutlich reduziert werden. Dennoch ist bei allen Systemen eine Gerinnungshemmung erforderlich, die bei den permanenten VADs typischerweise mit Phenprocoumon (Marcumar®) und Acetylsalicylsäure (Aspirin®) erfolgt. Damit verbunden ist gerade bei Fehldosierungen aber auch wieder ein Blutungsrisiko. Blutungen können dabei nicht nur an den Durchtrittsstellen der Driveline oder der Kanülen, sondern auch beispielsweise im Gastrointestinaltrakt oder wie oben beschrieben im Gehirn auftreten.

Fehlfunktionen des VADs und Infektionen sind sehr selten, haben aber schwerwiegende Folgen.

Absolute Kontraindikationen für die Implantation eines VAD sind nach den Richtlinien der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Multiorganversagen, Endokarditis oder ICD-/Schrittmacherinfektion mit Bakteriämie, terminale Niereninsuffizienz, neuromuskuläre Erkrankungen, Tumorerkrankung mit einer Lebenserwartung unter 2 Jahren, Alkohol-/Drogensucht sowie schwere kognitive oder psychiatrische Störungen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Dr. med. Patrick Saur, DESA**
Leiter des Fachbereichs Kinder-
Herztransplantation und Kunstherz

■ **Prof. Dr. med. Matthias Gorenflo**
Ärztlicher Direktor
Klinik für Kinderkardiologie und
angeborene Herzfehler
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Telefon: +49 6221 56-4606
kinder.kardiologie@med.uni-
heidelberg.de
[www.klinikum.uni-heidelberg.de/
zentrum-fuer-kinder-und-
jugendmedizin](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/zentrum-fuer-kinder-und-jugendmedizin)

■ **Berlin Heart GmbH**
Wiesenweg 10
12247 Berlin
Telefon: +49 30 81 87 26 00
Nur für Fachkreise
Hotline 24/7 + 49 30 8187 2772
[www.berlinheart.de/patienten-
angehoerige/excorr-pediatric](http://www.berlinheart.de/patienten-angehoerige/excorr-pediatric)
www.berlinheart.de

Arteriovenöse Gefäßmalformationen der Lunge

Moderne minimal-invasive Therapieverfahren

Einleitung

Eine arteriovenöse Malformation der Lunge (PAVM) ist eine fehlerhafte direkte Verbindung (Fistel) zwischen einer Lungenarterie und einer Lungenvene. In der Regel sind solche Verbindungen nicht erworben, sondern sie treten gehäuft im Zusammenhang mit der autosomal vererbten Hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT) auf. Es wird angenommen, dass 80-90% der Patienten mit PAVM eine HHT und 15-50% der Patienten mit einer HHT eine PAVM haben.

Die PAVM kann nicht nur einzeln (singulär), sondern auch an verschiedenen Stellen der Lunge gleichzeitig (multipel) auftreten. Betroffen sind meistens die unteren Abschnitte der Lunge. Der Fistelpunkt einer PAVM kann simpel (80-90%) oder komplex (10-20%) konfiguriert sein. Bei der simplen Form gibt es nur eine zuführende Lungenarterie, während bei der komplexen Form zwei oder mehrere Lungenarterien die PAVM speisen. Es ist seit längerem bekannt, dass die Größe einer PAVM im Laufe des Lebens zunehmen kann. Der hohe Durchfluss und die daraus resultierende chronische Beanspruchung der Gefäßwand führen häufig zu einer sackartigen Erweiterung der Fistel. Die PAVM nimmt dann den Aspekt eines dünnwandigen Aneurysmas an. Bei den komplexen Formen der PAVM ist das Aneurysma teilweise von dünnen Septen durchzogen.

Symptome

Funktionell entspricht der Kurzschluss zwischen einer Lungenarterie und einer Lungenvene einem sog. Rechts-links-Shunt. Das sauerstoffarme Blut der Lungenarterie wird am Lungengewebe vorbei direkt zurück in den Systemkreislauf des Körpers geleitet. Anfangs fließt nur wenig Blut durch die Fistel und die Patienten sind asymptomatisch. Nimmt der Blutfluss im Laufe des Lebens zu, kommt es zu ersten Symptomen des Rechts-links-Shunts. Ein typisches Zeichen ist die allmählich einsetzende Luftnot bei Belastung (Belastungsdyspnoe). Hinzu kommen eine bläuliche Verfärbung der Haut und der Schleimhäute (Zyanose). Mit der Zeit können kolbenartige Austreibungen der Fingerendglieder auftreten (Trommelschlegelfinger). Der Körper reagiert auf die Sauerstoffarmut mit einer vermehrten Bildung von roten Blutkörperchen (Polyglobulie). Die Zunahme der Blutkörperchen führt zu einer

Verdickung (Hyperviskosität) des Blutes. Das Risiko für die Entstehung von Blutgerinnseln (Thromben) steigt deutlich an.

Ein weiteres ernstzunehmendes Problem der Kurzschlussverbindung zwischen Lungenarterie und Lungenvene ist die fehlende natürliche Filterfunktion des Lungengewebes. Thromben, die sich im venösen Gefäßsystem oder innerhalb einer aneurysmatischen Aussackung der PAVM gebildet haben, können ungehindert in den Systemkreislauf gelangen und Schlaganfälle verursachen. Auf diesem Weg können auch Bakterien in das Gehirn gelangen und gefährliche Hirnabszesse hervorrufen. Nicht selten sind solche fatalen neurologischen Ereignisse das erste klinische Zeichen einer PAVM bzw. einer HHT Erkrankung überhaupt. Die Gefäßwand einer aneurysmatisch veränderten PAVM ist mitunter extrem ausgedünnt und verletzbar. Dies kann zu lebensbedrohlichen Blutungen in das Bronchialsystem (Hämoptyse) oder sogar in den Pleuraspalt (Hämatothorax) führen.

Bildgebende Diagnostik

Besteht der Verdacht auf eine PAVM verfolgt die weitere diagnostische Abklärung das Ziel, die Lokalisation, die Anzahl (singulär/multipel) und die Form (simpel/komplex) der PAVM genau zu erfassen. Dies gelingt am besten mit der kontrastmittelverstärkten Computertomographie. Die hohe Ortsauflösung der Computertomographie erlaubt eine sehr gute Analyse der Gefäßmorphologie. Dies ist vor allem in Hinblick auf die geplante minimalinvasive interventionelle Behandlung wichtig.

Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie

Sollte es sich um die Erstdiagnose einer PAVM handeln, so sollte unbedingt abgeklärt werden, ob nicht doch eine bis dato unbekannte Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie als Ursache für die PAVM in Frage kommt. Dies ist gerade in Hinblick auf die Identifizierung weiterer betroffener Familienmitglieder wichtig.

Zu den klassischen Symptomen der HHT gehört das chronische Nasenbluten (Epistaxis). Sichtbare Gefäßerweiterungen der Kapillaren von Haut- oder



Abbildung 1) 3D-Rekonstruktion einer PAVM mit aneurysmatischer Aussackung (Pfeil) im rechten Unterlappen (kontrastmittelverstärkte Computertomographie).



Prof. Dr. med.
René Müller-Wille

Schleimhäuten (Teleangiectasien) sind ebenfalls sehr typisch. Auch außerhalb der Lunge können arteriovenöse Malformationen auftreten, z. B. in der Leber oder im Nervensystem. In der Familiengeschichte finden sich häufig Hinweise auf weitere betroffene Personen. Um eine klinische Diagnose der HHT zu ermöglichen, wurden vier diagnostische Kriterien festgelegt, die sog. Curaçao-Kriterien:

- Epistaxis – Nasenbluten (spontan und wiederholt)
- Teleangiectasien (Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase)
- Viszerale Manifestationen (Lunge, Leber, Gehirn und Magen-Darm-Trakt)
- Positive Familienanamnese (ein Verwandter ersten Grades)

Wenn 3 oder 4 Curaçao-Kriterien erfüllt sind, gilt die Diagnose einer HHT als gesichert. Treffen 2 Kriterien zu ist die Diagnose wahrscheinlich. Die klinische Verdachtsdiagnose kann durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt werden.

Wann sollte eine PAVM therapiert werden?

Grundsätzlich sollte jede symptomatische PAVM therapiert werden. Des Weiteren gilt es, die gefürchteten neurologischen Komplikationen und pulmonale Blutungen zu vermeiden. Daher wurde empfohlen, jede zuführende Lungenarterie ab einem Durchmesser von 3 mm zu verschließen. Mittlerweile weiß man jedoch, dass auch Fisteln < 3 mm neurologische Ereignisse auslösen können. Da neuere interventionelle Techniken auch den Verschluss sehr kleiner Lungenarterien ermöglichen, kann auch bei kleineren Fisteln eine Intervention in Erwägung gezogen werden. Grundsätzlich sollten immer die Risiken und der Nutzen einer Intervention gegeneinander abgewogen werden. Dies erfordert ebenfalls eine enge interdisziplinäre Abstimmung und eine ausführliche Beratung der Patienten.

Therapie der PAVM

Prinzipiell kann eine PAVM chirurgisch oder interventionell behandelt werden. Es ist jedoch klar festzustellen, dass seit der Einführung interventioneller Techniken Anfang der 80ziger Jahre die Zahl der chirurgischen Eingriffe deutlich zurückgegangen ist. Im Prinzip werden nur noch Patienten operiert, die aus technischen Überlegungen heraus nicht interventionell behandelbar sind. Im Vergleich zu den chirurgischen Verfahren sind die minimalinvasiven Interventionen wesentlich schonender und komplikationsärmer.

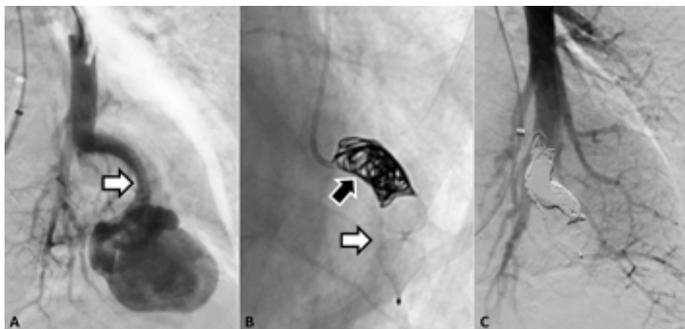


Abbildung 2) Embolisation einer PAVM mit einem Plug und Coils
 A) Simple PAVM mit nur einer zuführenden Arterie (Pfeil) B) Embolisation zunächst mit einem AVP-4 (weißer Pfeil) und Auffüllen der Lungenarterie mit zusätzlichen Detachable Coils (schwarzer Pfeil). C) In der Abschlusskontrolle zeigt sich ein vollständiger Verschluss der PAVM.

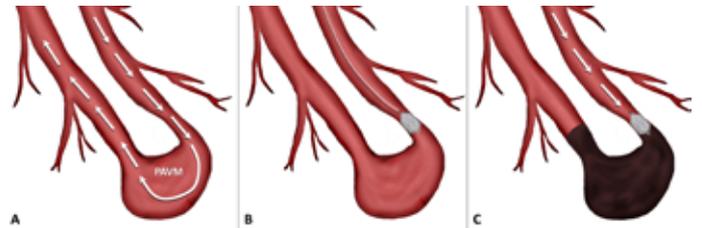


Abbildung 3) Prinzip der Embolisation mit einem MVP (Micro-Vascular Plug): A) Simple PAVM mit einem Rechts-links-Shunt. B) Nach Sondierung der zuführenden Lungenarterie wird ein MVP nahe der aneurysmatischen Aussackung positioniert C) Nach Freisetzung des MVP zeigt sich eine vollständige Thrombosierung der PAVM im Verlauf.

Vorbereitung

Am Vortag des Eingriffs wird der Patient sehr ausführlich über das Vorgehen, die Alternativen und die Risiken der Intervention aufgeklärt. Da während der Intervention Röntgenkontrastmittel verwendet wird, erfolgt am Vortag nochmals eine Überprüfung der Nieren- und Schilddrüsenwerte. Des Weiteren werden auch alle Parameter der Blutgerinnung erhoben. Die Intervention kann prinzipiell unter örtlicher Betäubung stattfinden. Bei komplexer Anatomie und einer zu erwartenden längeren Intervention empfiehlt sich jedoch einer Vollnarkose.

Durchführung der Intervention

Die Embolisation der PAVM erfolgt immer über einen venösen Zugang. Dieser kann unter Ultraschallkontrolle komplikationsarm in der Leiste (V. femoralis communis) oder am Hals (V. jugularis interna) etabliert werden. Die Wahl des Zugangs richtet sich v.a. nach der Lokalisation der PAVM. Nach Etablierung des venösen Zugangs wird unter Durchleuchtung mit Hilfe eines Pigtail-Katheters die arterielle Lungenstrombahn sondiert. Hierfür müssen zunächst der rechte Vorhof und der rechte Ventrikel passiert werden. Nach Durchführung einer Übersichtsangiographie der betroffenen Lungenseite erfolgt die gezielte Sondierung des zuführenden Lungenarterienastes mit Hilfe eines Führungsdrahtes und eines Führungskatheters. Ziel ist es, die Spitze des Katheters so nahe wie möglich an den Fistelpunkt der PAVM heranzuführen. Ist die gewünschte Katheterposition erreicht, kann die zuführende Arterie künstlich verschlossen werden (Embolisation).

Zu den derzeit erhältlichen Embolisationsmaterialien gehören Metallspiralen (Coils), mechanische Verschlusskörper (Plugs), Partikel und Flüssigembolysate (Histoacryl, EVOH). Partikel und Flüssigembolysate spielen in der Embolisation der PAVM nur eine untergeordnete Rolle. Sie finden v.a. Einsatz in der Embolisation von blutenden Bronchialarterien. Für die Embolisation der PAVM eignen sich in erster Linie Metallspiralen und mechanische Verschlusskörper. Die früher vielfach verwendeten ablösbaren Ballons werden nicht mehr benutzt.

Metallspiralen

Bei Metallspiralen, den sog Coils, handelt es sich um feine Spiraldrähte, die über einen Katheter eingeführt und freigesetzt werden. Um eine Fixierung der Metallspirale im Gefäßlumen zu erreichen, wird die Metallspirale üblicherweise 20–30% überdimensioniert. Der Verschluss des Gefäßes wird in erster Linie durch die lokale Aktivierung der Blutgerinnung im Bereich der Metallspirale verursacht. Um die Aktivierung der Blutgerinnung zu beschleunigen, haben viele Coils

zusätzlich Fasern (z.B. aus Nylon) auf ihrer Oberfläche. Die Coil-Embolisation einer PAVM ist sehr anspruchsvoll, da es sich um eine Malformation mit einem sehr schnellen Durchfluss (fast-flow) handelt. Trotz Überdimensionierung der Metallspirale besteht immer das Risiko, dass die Metallspirale vom Blutstrom mitgerissen wird und in den Systemkreislauf gelangt. Zur Vermeidung dieser Materialverschleppung können mittlerweile kontrolliert-ablösbare Coils verwendet werden, die erst bei einer zufriedenstellenden Positionierung vom Führungsdraht abgelöst werden (Detachable Coil Systeme). Eine weitere Technik zur Vermeidung einer Materialverschleppung ist die sog. Anker-Technik (Anchor-technique). Hier wird ein Teil der Metallspirale in einem Lungenarterienast „verankert“, um ein Verrutschen der Metallspirale im Blutstrom zu verhindern. Danach kann vor der verankerten Metallspirale ein dichtes Coil-Paket aufgebaut werden, um das Gefäß vollständig zu verschließen.

Vascular Plug (AVP)

Der Vascular Plug (AVP) gehört zu den mechanischen Verschlusskörpern. Er besteht aus einem sehr eng geflochtenen Nitinolnetz, welches sehr schnell durch Aktivierung der Blutgerinnung zu einem Gefäßverschluss führt. Der Plug ist über ein Mikrowinde mit einem Führungsdraht verbunden. Im gestreckten Zustand ist er so flach, dass er durch das Lumen eines Führungskatheters bis in die Zielregion vorgeschoben werden kann. Beim Austritt aus dem Katheterlumen nimmt er dann wieder seine zylindrische Ausgangsform an. Ähnlich wie bei den Metallspiralen, wird der Plug 30-50% überdimensioniert, um ein Verrutschen im Gefäßsystem zu verhindern. Röntgendichte Marker an den beiden Enden des Plugs erlauben eine präzise Positionierung unter Röntgenkontrolle. Liegt der Plug an gewünschter Position, so kann er durch eine Drehbewegung gegen den Uhrzeigersinn von seinem Führungsdraht abgelöst werden. Mittlerweile gibt es verschiedene Modellvarianten des Vascular Plugs. Für die Behandlung der PAVM haben sich v.a. der AVP-II und der AVP-4 bewährt. Der AVP-II eignet sich aufgrund seiner Größe (bis zu 22 mm Durchmesser) für den Verschluss sehr großer Lungenarterien. Kleinere Lungenarterien können mit der kleineren Variante, dem AVP-4 (bis 8 mm Durchmesser), verschlossen werden.

Micro-Vascular Plug (MVP)

Eine neuerer mechanischer Verschlusskörper ist der sog. Micro-Vascular Plug (MVP). Dieser lässt sich im Gegensatz zum klassischen AVP auch über sehr kleine Katheter, einem sog. Mikrokatheter freisetzen. Dies ist v.a. für den Verschluss von sehr kleinen Fisteln geeignet, welche nur über einen Mikrokatheter erreichbar sind. Der Gefäßverschluss wird quasi unmittelbar durch eine feine PTFE-Membran hervor-

gerufen. Ähnlich dem AVP wird auch der MVP über ein Drehgewinde abgelöst. Röntgendichte Marker erlauben auch hier eine präzise Positionierung.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der kathetergesteuerten Embolisation sind insgesamt sehr vielversprechend. Der vollständige Verschluss einer symptomatischen PAVM führt relativ schnell zu einer deutlichen klinischen Verbesserung. Zeichen der Sauerstoffarmut wie die belastungsabhängige Luftnot verschwinden vollständig. Auch die reaktive Polyglobulie ist rückläufig. Das Schlaganfallrisiko kann nachweislich deutlich gesenkt werden.

Ein Hauptproblem ist jedoch die Wiedereröffnung (Rekanalisation) der zuvor verschlossenen Lungenarterien. Werden die Coils beispielsweise nicht dicht genug gepackt, so ist die Rekanalisationstendenz groß. Es gibt Hinweise, dass gerade die Kombination von Plugs und Coils gute Langzeitergebnisse mit geringer Rekanalisationsrate aufweist. Auch die ersten Ergebnisse mit dem MVP sind insgesamt sehr vielversprechend.

Nachsorge

Der Erfolg der Embolisation sollte nach einem halben Jahr mittels kontrastmittelgestützter Computertomographie kontrolliert werden. Hier zeigt sich bei kompletter Embolisation ein deutlicher Größenrückgang der PAVM. Ein ergänzender „Bubble-Test“ mittels Ultraschall kann eine Rekanalisation oder verbliebene Restshunts ausschließen. Weitere Kontrollen sind dann alle 3-5 Jahre zu empfehlen.

Zusammenfassung

Die PAVM ist eine komplikationsträchtige Erkrankung. Neurologische Komplikationen wie Schlaganfälle oder Hirnabszesse können die ersten Symptome sein. Therapeutisch stehen mittlerweile zahlreiche Embolisationstechniken zur Verfügung. Im Vergleich zur chirurgischen Therapie sind die interventionellen Techniken wesentlich komplikationsärmer. Die Fisteln können mittels speziell ablösbarer Metallspiralen und verschiedensten mechanischen Verschlusskörpern (Plugs) minimalinvasiv verschlossen werden. Bei einer neudiagnostizierten PAVM sollte immer an eine Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie als Ursache gedacht werden, um bisher asymptomatische Familienmitglieder zu identifizieren.



Masterclass Gefäßanomalien
Freitag, 29. November 2019

Tagungs- und Veranstaltungshaus „Alte Mensa“ Göttingen
Wilhelmsplatz 3, 37073 Göttingen

Interdisziplinäres Symposium
Gefäßanomalien
2. Jahrestagung der DiGGefä
Samstag, 30. November 2019

Tagungs- und Veranstaltungshaus „Alte Mensa“ Göttingen
Wilhelmsplatz 3, 37073 Göttingen

Informationen

■ Prof. Dr. med. René Müller-Wille
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Sprechstunde für Gefäßanomalien
Tel.: +49 551 3964141
E-Mail: Interventionelle-Radiologie@med.uni-goettingen.de

■ Medtronic GmbH
Medizinischer Infoservice
Earl-Bakken-Platz 1
40670 Meerbusch
Tel.: +49 2159 8149-0
www.medtronic.de

■ DiGGefä
Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.
Geschäftsstelle
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle (Saale)
Tel.: +49 345 5574264
E-Mail: geschaeftsstelle@diggefa.de
www.diggefa.de

Herzschwäche (Heart Failure)

Modernes Behandlungsmanagement



Mit einer Prävalenz von ca. 1,8 Mio. Patienten ist die Herzschwäche (Heart Failure, HF) eine Volkskrankheit. In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 200.000 Menschen neu an einer HF. Die Zahl der HF Patienten wird durch den demographischen Wandel in den nächsten Jahren weiter zunehmen. Schon heute ist jeder 10. Bundesbürger über 65 Jahre betroffen.

Einleitung

Die HF ist eine der häufigsten Ursachen für Hospitalisierungen. So mussten im Jahr 2014 über 430.000 Patienten wegen einer HF stationär behandelt werden. Das entspricht einem Anstieg um 9% zu dem Jahr 2013. Zudem ist die HF die Haupttodesursache in Krankenhäusern. Deshalb ist diese Erkrankung eine sozio-ökonomische Herausforderung des 21. Jahrhunderts. Die Prognose ist aufgrund der Komplexität der Erkrankung trotz aller therapeutischen Fortschritte weiterhin schlecht, besonders bei fortgeschrittener Erkrankung.

nächst Untersuchungen in klinischen Studien zeigen. Typische Symptome der Herzschwäche:

- Wassereinlagerungen; insbesondere der unteren Extremitäten
- Müdigkeit
- Kurzatmigkeit
- Muskelschwäche und -schmerzen
- Benommenheit und Übelkeit
- Trockener Husten
- Erschöpfung

Medikamentöse Therapie der Herzschwäche

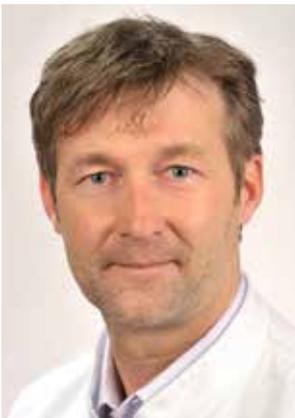
Die Hauptziele jeglicher Therapieformen der HF sind die Verbesserung der Symptomatik/Belastungstoleranz, die Senkung der Mortalität, die Reduktion der Krankenhausaufenthalte und hauptsächlich die langandauernde Verbesserung der Lebensqualität.

Am Anfang der Behandlung einer HF werden evidenzbasierte Medikamente nach den Leitlinien kombiniert, die unterschiedlich wirken, um den Umbauprozess („Remodeling“) am Herzen aufzuhalten und wieder für eine effiziente Herzfunktion zu sorgen.

Schon vor über 30 Jahren haben zahlreiche klinische Studien gezeigt, dass Medikamente aus der Substanzklasse Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) Hemmer das Mittel der Wahl sowohl bei symptomatischen (New York Heart Association, NYHA Klasse II bis IV) als auch bei asymptomatischen (NYHA Klasse I) Patienten mit HF sind. Insbesondere führt die Therapie mit einem ACE-Hemmer zur Verbesserung der Beschwerden, einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und zu einem verlängerten Überleben.

Herzschwäche Schweregrade

- Klasse I Kaum Einschränkungen bei körperlicher Aktivität.
- Klasse II Körperliche Aktivität führt zu Müdigkeit, Herzklopfen und Kurzatmigkeit.
- Klasse III Stärkere körperliche Einschränkungen



PD Dr. med. Markus J. Barten



PD Dr. med. Meike Rybczynski

Definition und Klassifikation der Herzschwäche

Definiert wird die HF als ein klinisches Syndrom, das sich mit unterschiedlichen Symptomen wie z. B. Kurzatmigkeit, Knöchelschwellung, Müdigkeit, erhöhtem Druck in den Jugularvenen, pulmonale Stauung und peripheren Ödemen bemerkbar macht. Verursacht wird die HF durch eine strukturelle und/oder funktionelle Erkrankung des Herzens, welches zu einer verminderten Herzleistung und/oder erhöhten Herzdrücken in Ruhe oder unter Belastung führt. Die Einteilung der HF erfolgt anhand der echokardiographisch ermittelten Auswurffraktion (Ejektionsfraktion, EF, normal >55%) des linken Ventrikels. Da in den meisten klinischen Studien die Patienten anhand der EF eingeschlossen werden, legt diese Einteilung die Behandlung und die Prognose der HF fest. Die häufigste Verlaufsform ist die HF mit reduzierter EF (HFrEF), die am besten durch Studien untersucht ist. Dagegen ist bei der diastolischen HF die EF (HFpEF) wenn auch nicht normal, so aber erhalten (EF>49%). Bei der HFpEF ist die Füllung des Herzens durch eine Steifheit des Herzmuskels eingeschränkt.

In den europäischen Richtlinien für HF wird als eine neue dritte Klasse die HF mit mittelgradig eingeschränkter EF (HFmEF, EF 41-49%) beschrieben. Wie relevant die HFmEF im klinischen Alltag ist, müssen zu-

bei Bewegung und Aktivität.

- Klasse IV Kurzatmigkeit, Schwäche, Erschöpfung, Brustschmerz – auch im Ruhezustand.

Die ebenfalls bei HFrEF effektiven Medikamente aus der Substanzklasse der Angiotensin-Converting-Rezeptor-Blocker (ARB) dienen meistens als Reservemittel bei Unverträglichkeit eines ACE-Hemmers, z. B. durch Husten oder Angioödeme.

Unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren ist das alleinige Vorliegen einer erhöhten Herzfrequenz mit einem erhöhten Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung und Sterblichkeit verbunden. Deshalb werden Betablocker erfolgreich bei Patienten mit HFrEF zusammen mit ACE-Hemmern zur Frequenzregulierung und damit zur weiteren Reduktion der Sterblichkeit und der Hospitalisierung eingesetzt.

Sind die Patienten mit HFrEF trotz ACE-Hemmern und Betablockern weiter symptomatisch, dann können Medikamente aus der Substanzklasse der Mineralkortikoide (MRA) wie Spironolacton oder Eplerenon die Sterblichkeit und die Anzahl der Krankenhausaufhalte wegen kardiovaskulärer Ereignisse senken. Bei Behandlung mit Spironolacton muss das Auftreten von typischen Nebenwirkungen wie Gynäkomastie und Impotenz bei Männern und bei Frauen Unregelmäßigkeiten bei der Menstruation beobachtet werden. Nach Umsetzen der Therapie auf Eplerenon sind diese Nebenwirkungen rückläufig.

Liegt bei fortgeschrittener HFrEF trotz ausdosierter Betablocker Therapie sowie bei einer Kontraindikation oder bei einer Unverträglichkeit eine erhöhte Herzfrequenz vor, dann empfiehlt sich die Gabe von Ivabradin zur selektiven Blockade des Sinusknotens zur Senkung der Hospitalisierungsrate.

Seit einigen Jahren wird bei Herzinsuffizienz eine Kombination aus ARB und einem Wirkstoff Sacubitril, welcher das Enzym Nephylisin hemmt (ARNI), erfolgreich eingesetzt. Diese zweifache Medikamentenwirkung war in der Zulassungsstudie PARADIGM-HF so effektiv, dass Patienten, die von einem ACE-Hemmer/ARB auf ARNI umgestellt wurden, ein um 20% verringertes Risiko hatten, entweder an einem kardiovaskulären Tod zu versterben oder durch eine HF stationär im Krankenhaus behandelt zu werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wird derzeit in den europäischen Richtlinien der Kardiologie empfohlen, HFrEF Patienten, die unter der Standardtherapie mit ACE-Hemmer oder ARB weiterhin symptomatisch sind, auf den ARNI umzustellen. Als positive Nebeneffekte einer ARNI Therapie wurde in PARADIGM-HF festgestellt, dass die Insulinmenge bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber einer Standardtherapie reduziert werden konnte, das gilt auch für Diuretika. Zudem beeinflusste die erhöhte Inzidenz eines niedrigen Blutdrucks unter ARNI nicht die Effektivität.

Kürzlich sind die Ergebnisse von zwei Studien (PIONEER-HF und TRANSITION) mit neu aufgetretener oder verschlechterter HFrEF erschienen, die eine frühe Initiierung einer ARNI Therapie untersuchten. In der PIONEER-HF war die ARNI Therapie effektiver das Risiko schwerwiegender klinischer Ereignisse und die prognostisch ungünstigen Herzinsuffizienz-Biomarker (NT-proBNP/BNP) zu senken. Dabei hatten über 50% der ARNI Patienten vorher keinen ACE-Hemmer oder ARB erhalten und über 30% der ARNI Patienten waren ohne Diagnose einer HFrEF. In der TRANSITION-Studie mit 1000 Patienten waren sowohl ein früher Beginn mit ARNI. In der TRANSITION-Studie mit 1.000 Patienten wurde für den frühen Behandlungsbeginn mit ARNI im Krankenhaus im Vergleich zum Behandlungsbeginn 14 Tage nach Entlassung eine vergleichbare Sicherheit gezeigt.

Anlässlich dieser Ergebnisse empfehlen kardiologische HF-Experten aus ganz Europa in einem Positionsartikel zur Behandlung der akuten

HF - Typ			
Kriterien	HFrEF	HFmEF	HFpEF
1	Symptome + Zeichen	Symptome + Zeichen	Symptome + Zeichen
2	LVEF <40%	LVEF 40 – 49%	LVEF >49%
3		1. erhöhte Konzentration an BNP / NT-proBNP 2. mindestens 1 Kriterium: • relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und / oder LAE) • diastolische Dysfunktion	1. erhöhte Konzentration an BNP / NT-proBNP 2. mindestens 1 Kriterium: • relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und / oder LAE) • diastolische Dysfunktion

Definition der Herzschwäche mit reduzierter (HFrEF), mittelgradig eingeschränkter (HFmEF) und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), modifiziert nach Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016

HF einen Beginn einer ARNI Therapie im Krankenhaus auch ohne vorheriger ACE-Hemmer oder ARB Therapie, wenn bei Patienten das erste Mal eine HF diagnostiziert wird oder wenn Patienten wegen einer Verschlechterung einer chronischen HF behandelt werden müssen.

Gegenwärtig besitzt das älteste HF Medikament (Digitalis) nur einen Stellenwert, wenn trotz Betablocker ein dauerhaft erhöhter Puls die Leistungsfähigkeit weiter beeinträchtigt. Aber gegenwärtig läuft eine multizentrische Studie (DIGIT HF), die den Einfluss von Digitalis bei Patienten mit HFrEF und einer Standard HF-Medikation im Vergleich zu Placebo untersucht.

Außerdem benötigen die meisten HFrEF Patienten entwässernde Medikamente (Diuretika), um eine Überwässerung des Körpers durch das Herzversagen zu verhindern oder rückgängig zu machen. Diuretika haben einen geringen positiven Effekt auf das Überleben.

Die Verlaufsform HFpEF kommt bei älteren Frauen mit arterieller Hypertonie gehäuft vor, eine Hauptursache mit einer Prävalenz von 60 – 89%. Das Profil der Begleiterkrankungen bei Patienten mit HFpEF entspricht dem der HFrEF mit koronarer Herzerkrankung, Übergewicht, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, und Fettstoffwechselstörung. Aber im Gegensatz zur HFrEF ist die Datenlage aus randomisierten Studien zur HFpEF ernüchternd, sodass sich gegenwärtig kein Medikament eindeutig zur Behandlung bewährt hat. Stattdessen empfehlen die Leitlinien eine Symptomkontrolle durch z. B. die Gabe von Diuretika zur Vermeidung bzw. Behandlung einer Kurzatmigkeit und Ödemen. Zudem sollten Begleiterkrankungen wie die arterielle Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung oder ein Vorhofflimmern optimal behandelt werden. Derzeit erfolgt die Auswertung einer klinischen Studie über den Einsatz des Medikaments ARNI zur Therapie der HFpEF.

Probleme der medikamentösen Therapie

Allgemein sind die Ziele einer medikamentösen HFrEF Therapie die Umsetzung einer leitliniengerechten Medikation und die Einstellung auf die individuell maximal tolerable Dosis für jedes Medikament. Untersuchungen in Deutschland zeigen aber, dass bis zu 30% aller behandelten Patienten nicht nach den vorgeschriebenen Leitlinien behandelt werden. Zudem haben bis zu 70% bzw. 80% aller Patienten eine nicht ausreichende Dosierung eines ACE-Hemmers bzw. Betablockers erhalten.

Eine Registeranalyse aus den USA an über 3500 ambulanten Patienten (CHAMP-HF) bestätigte diese Probleme in der Therapie der HF. Dabei wurde in 27%, 33% bzw. 67% der Patienten kein ACEI/ARB/ARNI, Betablocker oder MRA verschrieben. Die Zieldosis wurde nur bei 17% für ACE-Hemmer/ARB, 14% für ARNI und 28% für Betablocker

erreicht. Bei Patienten mit einer Indikation für eine Medikation aller drei Substanzklassen (ACE-Hemmer/ARB/ARNI, Betablocker und MRA) wurde sogar nur bei 1% aller Patienten die empfohlene Zieldosis der Medikamente verordnet.

Allgemein steckt die Therapie der HF in einem Dilemma. Trotz der erwähnten hohen Sterblichkeit der HFrEF (ohne adäquate Behandlung nach den Leitlinien) ist im Gegensatz zur Diagnose Krebserkrankung, die Wichtigkeit und Tragweite der Erkrankung HFrEF nur unzureichend bekannt. Dabei wird oftmals das Überleben mit HFrEF zu optimistisch eingeschätzt. Gerade durch den Einsatz von Diuretika kann eine schnelle Erleichterung der Symptome erreicht werden. Dies führt dann dazu, dass der asymptomatische Patient die für die Langzeitprognose wichtige leitliniengerechte HF-Medikation entweder nicht einnimmt, die Medikation nicht an den Krankheitsverlauf angepasst wird oder Medikamente nur in zu geringer Dosierung bekommt. Darin begründet liegt die Gefahr, dass es zum plötzlichen Herztod als eine häufige Todesursache bei den ambulanten HFrEF Patienten kommt. Im Gegensatz zur Onkologie ist das Bewusstsein der Dringlichkeit bei den ambulant behandelten HFrEF Patienten überschattet von einer allgegenwärtigen klinischen Schwerfälligkeit. Denn die hohe Motivation für die Umsetzung einer leitliniengerechten Therapie verschwindet oft zu Gunsten einer niedrigen Toleranz für Nebenwirkungen einer derartigen Therapie. So führen z. B. der oft initial auftretende niedrige Blutdruck oder die Verschlechterung der Nierenfunktion nicht zu einer Dosisreduktion bzw. Anpassung der Begleitmedikationen, sondern oft sofort zur Absetzung der Therapie und damit einer Einstufung der Unverträglichkeit des Medikaments.

Ursächlich für diese Problematik in der medikamentösen Versorgung der HFrEF Patienten sind zum einen ein mangelhaftes Entlassungsmanagement nach stationärem Aufenthalt, keine oder schlechte Patientenaufklärung, fehlende Kommunikation zwischen Krankenhaus und den Hausärzten bzw. niedergelassenen Kardiologen. Zum anderen ist ein Grund auch die häufig maximale Auslastung der Arztpraxen, was nur Kurzkontakte mit den Patienten mit sich bringt.

Ein weiteres Problem ist der Umgang mit Patienten, deren Herzfunktion sich unter der medikamentösen Therapie wieder erholt hat. Die Patienten drängen oft darauf, die als lästig empfundene Medikamenteneinnahme wieder beenden zu dürfen. Hier zeigen Ergebnisse einer Studie aus England an Patienten mit erholtter Herzfunktion (u.a. normale HF-Biomarker), dass bei den Patienten sechs Monate nach Absetzen der Medikamente die HF-Symptome wieder auftraten.

Management der Herzschwäche

Generell sollte das Management der HF durch ein multidisziplinäres Team erfolgen, und die Behandlung dynamisch an den jeweiligen Verlauf der HF angepasst werden. Der HF-Patient sollte eine leitli-

niengerechte Medikation erhalten und evaluiert werden, ob bei Verschlechterung eine Rhythmustherapie (Defibrillator, Resynchronisationstherapie), eine mechanische Herzunterstützung oder eine Herztransplantation notwendig sein könnte. Des Weiteren sind die Eigenverantwortlichkeit des Patienten, Behandlung der Nebenerkrankungen (u. a. koronare Herzerkrankung, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Depression), sportliche Aktivität und Ernährungsberatung (z. B. Salz- und Wasserzufuhr) weitere wichtige Eckpfeiler des HF-Managements. Eine wichtige Schnittstelle ist die Entlassung aus dem Krankenhaus, sodass eine Fortführung bzw. Anpassung der medikamentösen Therapie im ambulanten Bereich erfolgen muss. Diese erfordert ein sorgfältiges und genau strukturiertes Überleitungsmanagement. Das Entlassungsmanagement sollte am besten bereits vor der Aufnahme, aber spätestens mit ihr beginnen. Eine gute Zusammenarbeit mit dem behandelnden niedergelassenen Kardiologen und/oder Hausärzte ist dabei eine Grundvoraussetzung.

Ein ganz wesentlicher Bestandteil der ambulanten HF-Versorgung sind spezialisierte Pflegekräfte (HF-Nurse, HF-MFA), die als erste Ansprechpartner der Patienten den gesamten Verlauf der HF begleiten und als Schnittstelle zwischen Arzt und Patient fungieren. Neben dem regelmäßigen Patientenkontakt (z. B. Telefonnursing) sind Vermittlung von medizinischem Wissen über Medikamente und regelmäßige Schulungen für Patienten und deren Angehörige obligat. So erhalten die Ärzte frühzeitige Hinweise auf ein etwaiges Fortschreiten der HF und können durch proaktives Management der HF-Medikation Krankenhausaufenthalte reduzieren und die Lebensqualität der Betroffenen erhalten.

Fazit

Die HF ist eine aufgrund des demographischen Wandels stetig zunehmende Erkrankung, die mit hoher Mortalität und häufigen Hospitalisierungen einhergeht. Die Krankheitskosten steigen kontinuierlich. Zur Optimierung der Versorgung bei der HF müssen strukturierte sektorenübergreifende Kooperationen etabliert werden, um sowohl die Behandlungsqualität als auch die Behandlungskontinuität sicher zu stellen. Das gelingt nur, wenn alle beteiligten Ärzte wie niedergelassene Kardiologen, Internisten und Hausärzte sowie Ärzte aus regionalen Krankenhäusern und aus überregionalen Schwerpunktkliniken miteinander kooperieren. Zudem sind hochspezialisierte Pflegekräfte eine weitere Grundvoraussetzung für eine optimale Therapie. Allein dadurch wird es gelingen die HF nach den Leitlinien zu behandeln, um so die Mortalität und Hospitalisierungsrate zu reduzieren. Im Mittelpunkt der Behandlung der HF steht immer der „mündige“ Patient, der über seine Erkrankung und deren Therapiemöglichkeiten umfassend aufgeklärt werden sollte.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Privatdozent

Dr. med. Markus J. Barten

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum
UKE Hamburg,
Klinik und Poliklinik für Herz- und
Gefäßchirurgie

Privatdozent

Dr. med. Meike Rybczynski

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum
UKE Hamburg,
Klinik für Allgemeine und Interventi-
onelle Kardiologie

Martinstraße 52

20246 Hamburg

Tel.: (040) 7410- 52440

Fax: (040) 7410- 54931

www.uh.de

www.herzinsuffizienzantworten.de

Weitere Informationen:

Patienten-Hotline 0800-3982840

www.herzschwäche.de

Schlaganfall „time is brain“ Flying Doctors

Unter einem Schlaganfall (englisch „Stroke“) versteht man die akut aufgetretene Minderversorgung eines Gehirnareals mit Sauerstoff und folglich „schlagartigem“ Ausfall bestimmter Hirnfunktionen. Typische Symptome eines Schlaganfalls sind eine einseitige Lähmung, Gefühls-, Sprach-, Seh- und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. In ca. 80 % der Fälle liegt die Ursache in einem verschlossenen hirnversorgenden Blutgefäß. Diese Art des Hirninfarkts wird als sogenannter ischämischer Schlaganfall (abgeleitet aus dem altgriechischen is=chein/zurückhalten sowie haima/Blut), in Abgrenzung zum hämorrhagischen (blutigen) Schlaganfall, bezeichnet.

Im nachfolgenden Artikel werden aktuelle Entwicklungen in der Therapie dieses Krankheitsbildes beschrieben, wobei insbesondere auf die endovaskuläre Behandlung und eine neuartige Versorgungsstruktur im ländlichen Raum (Flying Doctor) eingegangen wird.



Einleitung

Ein ischämischer Schlaganfall entsteht meist durch ein verschlepptes Blutgerinnsel (Embolus), welches häufig im Herzen seinen Ursprung nimmt. Hauptrisikofaktor ist das unbehandelte Vorhofflimmern. Als weitere wichtige Ursache kommt beispielsweise auch eine atherosklerotische Gefäßläsion, z.B. der proximalen A. carotis interna in Betracht. Obgleich der ischämische Schlaganfall überwiegend ältere Patienten betrifft, können durchaus auch jüngere Menschen (sogar Kinder) betroffen sein. Ursächlich sind bei jüngeren Patienten häufiger atypische Ursachen wie Gefäßverletzungen (Dissektionen) oder Entzündungen der Gefäßwände (sogenannte Vasculitiden).

Die epidemiologische Bedeutung des Schlaganfalles ist aufgrund der Häufigkeit und Schwere der Erkrankung enorm. In Deutschland erleiden jährlich über 200.000 Menschen einen Schlaganfall; der Schlaganfall ist mit ca. 63 000 Todesfällen jährlich die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Zudem ist diese Erkrankung die häufigste Ursache für eine Langzeitbehinderung in der Bevölkerung.

Katheter-basierte Therapie in der Schlaganfallbehandlung

Über viele Jahre stand der Ärzteschaft kein wirkungsvoller therapeutischer Ansatz zur Behandlung des Schlaganfalls zur Verfügung. Als erster wirklicher Meilenstein und Durchbruch in der Behandlung wird die Einführung der systemischen Thrombolyse Mitte der 90er Jahre angesehen. Hierbei wird ein Medikament systemisch verabreicht, um den Thrombus aufzulösen (Lysetherapie). Dieser erstmals kausale Therapieansatz erwies sich in

mehreren Studien als wirkungsvolle Therapie, die initial bis 3, später dann bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn bei ausgewählten Patienten angewandt werden konnte und bis heute noch angewandt wird.

Eine der Hauptschwächen dieses medikamentösen Therapieansatzes ist die deutlich eingeschränkte Wirksamkeit bei größeren Thromben (ab ca. 8mm Thrombuslänge besteht kaum mehr eine Wirksamkeit der systemischen Lysetherapie). Gerade die längeren Thromben befinden sich jedoch typischerweise in den großen, hirnversorgenden Gefäßen (vor allem Arteria carotis interna, Arteria cerebri media und Arteria basilaris) und verursachen sehr schwere Krankheitsbilder mit nicht nur hoher Morbidität, sondern auch Mortalität.

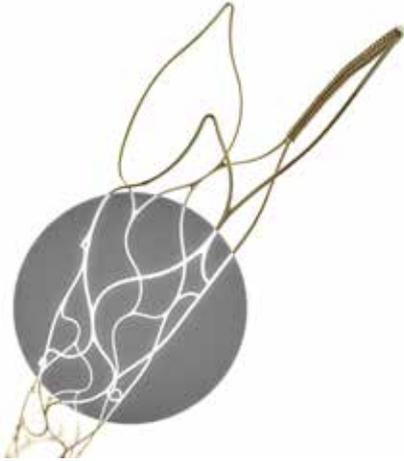
Um gerade diesen sehr schwer betroffenen Schlaganfallpatienten effektiver helfen zu können, wurde nach weiteren therapeutischen Optionen gesucht. Hierbei konzentrierten sich die Bemühungen in den letzten Jahren zunehmend auf endovaskuläre Therapieverfahren. Ähnlich der Katheterbasierten Behandlung des Herzinfarktes durch die interventionelle Kardiologie wurde durch interventionell tätige Neuroradiologen nach Möglichkeiten gesucht, den Gefäß-verschließenden Thrombus mittels spezieller Instrumente über das Gefäßsystem zu entfernen.

Intravenöse Thrombolyse versus mechanische Rekanalisation

Nachdem etliche Materialien und Verfahren nicht zum erwünschten klinischen Erfolg führten, brachte die Einführung der sogenannten Stent-Retriever vor einigen Jahren den entscheidenden Durchbruch. Mit überwältigender Evidenz konnte in zu-



Dr. med. Christian Maegerlein



Die besondere Goldbeschichtung des pRESET LUX dient der verbesserten Sichtbarkeit bei bildgebenden Verfahren. Das ermöglicht dem Radiologen eine sichere Beurteilung des gesamten Implantates. Der Mediziner kann beispielsweise während der Freisetzung die Öffnung des Stents besser nachvollziehen und kontrollieren. Bei herkömmlichen Stents werden nur bestimmte Marker dargestellt.

nächst fünf prospektiv randomisierten Studien, die allesamt im Jahr 2015 im hochrenommierten New England Journal of Medicine veröffentlicht wurden, die Überlegenheit einer Katheter-basierten Therapie gegenüber einer reinen Lysebehandlung nachgewiesen werden, so dass die mechanische Rekanalisation eines akuten, ischämischen Schlaganfalles mittlerweile zum Standardverfahren zählt und entsprechend Einzug in nationale und internationale Leitlinien genommen hat. Hierbei kommt häufig eine Kombinationsbehandlung aus systemischer Lyse und lokaler, mechanischer Thrombektomie zum Einsatz.

Der Thrombus wird bei der mechanischen Rekanalisation üblicherweise durch einen Stent-Retriever gefangen und anschließend mittels eines am Instrument fest montierten Trägerdrahtes aus dem Körper entfernt.

Alternativ und vor allem unterstützend kommen großlumige Aspirationskatheter zum Einsatz, die verhindern sollen, dass Thrombusfragmente während der Prozedur abreißen und in periphere Hirngefäße verschleppt werden, wo sie unter Umständen nicht mehr entfernt werden können. Ziel ist es in jedem Fall, das Thrombusmaterial vollständig mechanisch zu entfernen, um die Gehirndurchblutung restlos wiederherstellen zu können. Üblicherweise verbleibt bei dieser Technik, anders als bei kardiologischen Eingriffen an den Herzkranzgefäßen, kein Fremdmaterial im Körper. Das Verfahren ist bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn (in Abhängigkeit von der individuellen Kollateralisation) möglich. Trotz dieses erweiterten Zeitfensters gegenüber der intravenösen Thrombolyse gilt bei der Behandlung des Schlaganfalles weiterhin und uneingeschränkt der Leitspruch „time is brain“. Dies bedeutet, je mehr Zeit bis zur Eröffnung des Gefäßes vergeht, desto mehr Gehirnareale verlieren irreversibel ihre Funktion und führen zu unter Umständen bleibenden Behinderungen oder gar dem Tod des betroffenen Patienten. Eine amerikanische Studie konnte zeigen, dass jede Minute etwa 1,9 Millionen Nervenzellen im Falle eines Schlaganfalles absterben. Die Aufgabe der behandelnden Ärzte ist es daher, das Zellsterben so rasch wie möglich zu stoppen, indem die Behandlung schnellstmöglich begonnen werden kann und die Hirndurchblutung wiederhergestellt wird.

Time is brain – Es zählt jede Sekunde!

Der klare Zusammenhang zwischen Zeit und klinischem Outcome stellt die aktuelle Versorgungssituation vor allem in ländlichen Regionen vor große Probleme. Während in Deutschland eine gute und flächendeckende Versorgung mit spezialisierten Schlaganfalleinheiten (sogenannte „Stroke Units“) existiert, besteht ein eklatanter Mangel an Spezialisten, die den komplexen Eingriff der zerebralen Thrombektomie tatsächlich durchführen können. Im Wesentlichen sind diese Ärzte als interventionelle Neuroradiologen an größeren Kliniken und Zentren tätig. Um dieses Versorgungsproblem für

Schlaganfallpatienten im ländlichen Raum in Südostbayern anzugehen und zu verbessern, haben sich Experten des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mit einem der größten Schlaganfallnetzwerke weltweit (TEMPiS, Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in der Region Süd-Ost-Bayern), welches durch die Städtischen Kliniken München geleitet wird, zusammengeschlossen. Gemeinsam wurde ein Projekt initiiert, welches in dieser Form einmalig ist und derzeit im Rahmen einer Studie evaluiert wird.

Die „Flying Doctors“ retten Leben

Dieses neuartige, sogenannte „Flying Interventionalist“ (FIT) Konzept sieht eine Umkehr der bisherigen Abläufe vor. Während bislang eine zeitraubende Sekundärverlegung des Schlaganfallpatienten in ein neurovaskuläres Zentrum zur Thrombektomie stattfinden musste, verbleibt der Patient im Rahmen dieses Konzeptes in dem lokalen Krankenhaus, um vor Ort interveniert werden zu können. Der Experte wird für die Behandlung aus München mit einem eigens für das Projekt zur Verfügung gestellten Helikopter in Begleitung einer speziell ausgebildeten Assistenz (OP-Schwester oder MTRA) in das Landkrankenhaus geflogen. Der Patient wird unterdessen in der Partnerklinik bereits für den Eingriff vorbereitet, in den Operationsraum gebracht und dort auch bereits intubiert. Der Flug selbst dauert je nach Entfernung des Landkrankenhauses von München aus nur zwischen 8 und 35 Minuten. Mit Ankunft des Neuroradiologen kann dieser sofort mit dem Eingriff beginnen.

Für die Durchführung der Flüge stehen den Flying Doctors mit der ADAC Luftrettung gGmbH und der HTM Helicopter Travel Munich GmbH zwei sehr erfahrene und zuverlässige Partner zur Verfügung. Mit dem Helikopter vom Typ EC 135 kommt zudem einer der modernsten und leistungsfähigsten Hubschrauber seiner Klasse zum Einsatz, um die Teams schnell und sicher zum Einsatzort zu bringen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Helikopter der Flying Doctors exklusiv für das Projekt zur Verfügung stehen und dem Rettungswesen keine Transportmittel für andere medizinische Notfälle fehlen.

Auch seitens der Münchener Flying Doctors wurde ein eigener Bereitschaftsdienst für das Projekt eingerichtet, der zu jeder Zeit für Flugeinsätze zur Verfügung steht und von anderen, zeitkritischen oder bindenden Tätigkeiten freigestellt wird. Der diensthabende „Flying Doctor“ muss sich in der Nähe des Helikopterlandeplatzes aufhalten, um einen möglichst schnellen Start zum Schlaganfallpatienten zu gewährleisten.

Planung und Initiierungsphase

Im Vorfeld des eigentlichen Projektstartes waren umfangreiche Vorbereitungen und Trainings der Teams vor Ort nötig, um eine sichere und effektive



Behandlung der Patienten im Rahmen des FIT Projektes zu garantieren. Es erfolgten umfassende und wiederholte Schulungen aller in die neue Versorgungsstruktur involvierter Akteure (Ärzte, Pflegekräfte, MTRAS). Die optimale Vorbereitung des Schlaganfallpatienten für den Eingriff und des Behandlungsraumes ist hierbei besonders wichtig, um das Maximum an Zeitersparnis für den Patienten herauszuholen.

Besondere Bedeutung wurde auch bereits in der Initiierungsphase der Kooperation mit der Anästhesie beigemessen, da die Eingriffe in Vollnarkose erfolgen und seitens der Narkose Besonderheiten insbesondere hinsichtlich des Blutdruckmanagements bei der Schlaganfallbehandlung zu berücksichtigen sind.

Die Eingriffe selbst werden entweder an radiologischen Angiographie-Anlagen oder in Herzkatheter-Laboren durch die neuroradiologischen Flying Doctors aus München durchgeführt. Das Material für die Interventionen wird durch die Neuroradiologen im Helikopter mitgeführt. Die Katheter, Stent-Retriever, Stents, spezielle Medikamente und andere Utensilien werden in einem großen Rollkoffer und einer Angeltasche sicher zum Zielkrankenhaus und in den OP transportiert. Hierbei müssen auch spezielle Materialien mitgeführt werden, die im Rahmen potentieller Komplikationen oder unvorhersehbarer Befunde benötigt werden könnten.

Die ersten Behandlungen im Rahmen des FIT-Projektes fanden bereits im Februar 2018 statt. Seither wurden knapp 80 Schlaganfallbehandlungen vor Ort in den Landkrankenhäusern durchgeführt.

Durch die optimierten Abläufe können nach ersten Berechnungen über 100 Minuten Zeit gegenüber dem bisherigen Verlegungsmodell gewonnen werden.

Wissenschaftliche Auswertung

Um einen wissenschaftlich haltbaren Vergleich des neuen Versorgungskonzeptes mit dem bisherigen Standardverfahren (Verlegung der Patienten) zu gewährleisten, wird das neuartige Konzept nun im Rahmen einer Studie evaluiert. Trotz der großen Euphorie aufgrund des offensichtlichen Zeitgewinns sind viele weitere potentielle Faktoren zu berücksichtigen und wissenschaftlich auszuwerten. Es ist insbesondere zu prüfen, ob die komplizierten Eingriffe vor Ort technisch ebenso erfolgreich durchgeführt werden können wie im Zentrum und ob die Nachbetreuung der so behandelten Patienten auf der lokalen Stroke Unit gleichwertig mit der Versorgung im spezialisierten Zentrum ist. Um den letzteren Punkt zu gewährleisten, findet eine enge telemedizinische Anbindung der Patienten – auch nach dem Eingriff – an das Schlaganfallnetzwerk statt. Erfahrene Neurologen aus München und Regensburg und Neuroradiologen aus München stehen für Rückfragen rund um die Uhr zur Verfügung. Zudem werden die Patienten über ein spezielles Kamerasystem auch klinisch neurologisch von den

Experten im Zentrum nachuntersucht. Durch diese enge Anbindung konnte bereits in den vergangenen Jahren bei Patienten mit mildereren Schlaganfällen und ohne Notwendigkeit der zerebralen Thrombektomie eine exzellente Versorgung vor Ort durch das TEMPiS-Netzwerk gewährleistet werden. Neben der Möglichkeit, die Patienten telemedizinisch klinisch zu untersuchen, werden auch CT und MRT-Aufnahmen teleradiologisch nach München übermittelt, damit der Behandlungserfolg überprüft werden kann und etwaige Komplikationen ausgeschlossen bzw. frühzeitig erkannt werden können.

Nach den ersten ermutigenden Zwischenauswertungen werden nun mit Spannung die wissenschaftlich belastbaren Daten aus der Studie FIT erwartet. Das Ziel der immensen Bemühungen ist eine spürbare Verbesserung der Schlaganfallversorgung für die Patienten im ländlichen Raum.

Sollte sich für die im Rahmen des FIT-Projektes intervenierten Patienten ein klinischer Vorteil zeigen, wird eine dauerhafte Implementierung des Konzeptes in die Regelversorgung in der Region Südostbayern angestrebt. Der Aufbau dieser neuen Versorgungsstruktur wurde vom Krankenhausplanungsausschuss bereits 2016 beschlossen. Die Finanzierung erfolgt durch die gesetzlichen Krankenkassenversicherungen und wird weitgehend über das übliche Krankenhausfinanzierungssystem (DRG-System) abgewickelt.

Derzeit nehmen 13 Kliniken (Stand Juli 2019) an dem Flying Interventionalist Projekt teil. Durch den enormen Bedarf im ländlichen Bayern, haben sich bereits weitere Krankenhäuser um eine Teilnahme beworben und sind bereits teilweise in der Vorbereitungsphase.

Literatur beim Verfasser



Informationen

■ **Dr. med. Christian Maerlein**
Oberarzt, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar Technische Universität München
Neuroradiologische Koordination des Projektes Flying Interventionalist im TEMPiS Netzwerk
Ismaninger Str. 22
81675 München
Tel.: +49 (0)89 4140 – 9699
www.mri.tum.de/neuroradiologie

■ **phenox GmbH**
pRESET Thrombectomy Device
Lise-Meitner-Allee 31
44801 Bochum
Tel.: +49 (0)234 36 919 - 0
phenox.net/de

■ **Stiftung**
Deutsche Schlaganfall-Hilfe
Schulstraße 22
D-33311 Gütersloh
Tel.: +49 (0)5241 97700
www.schlaganfall-hilfe.de

Klinik, Diagnostik und Therapie sekundärer Immundefekte

Die Aufgaben des Immunsystems umfassen die Unterscheidung körpereigen/körperfremd, die Abwehr von körperfremden Substanzen, das Erkennen und Neutralisieren von Antigenen, das Erkennen und Abtöten von mutierten Zellen und letztlich die Etablierung eines immunologischen Gedächtnisses. Bei allen diesen Aufgaben sind angeborene oder erworbene Fehlleistungen und Defekte bekannt, die dazu führen, dass Abwehrleistungen nicht oder nur unzureichend erbracht werden können.

Humorales und zelluläres Immunsystem

Grundlegend werden humorales (lösliche Faktoren) und zelluläres Immunsystem unterschieden. Es ist jeweils eine unspezifische und eine lernfähige, spezifische Form bekannt.

Zum unspezifischen zellulären Immunsystem gehören das Monozyten-Makrophagen-System, die dendritischen Zellen (DC), die natürlichen Killerzellen (NK) und die neutrophilen Granulozyten.

B-Lymphozyten und T-Lymphozyten werden dem spezifischen zellulären Immunsystem zugeordnet.

Das unspezifische humorale Immunsystem umfasst die Komplementfaktoren, die Zytokine, die Interferone und die Akut-Phase-Proteine (z. B. CRP), während das spezifische humorale Immunsystem durch die Immunglobuline gebildet wird, hier vor allem IgG, IgA und IgM.

Primäre und sekundäre Immundefekte

Abhängig vom Entstehungsmechanismus werden primäre und sekundäre Immundefekte unterschieden. Gemeinsames Merkmal ist eine pathologische Infektanfälligkeit.

Während diese bei primären (=angeborenen) Immundefekten gut definiert ist, sind die Kriterien bei sekundären Immundefekten (=erworben) uneinheitlich.

Sekundäre Immundefekte in der Hämato-Onkologie sind unterdiagnostiziert, zumeist Folge von Lymphom, Leukämie oder Karzinom, zahlenmäßig zunehmend und häufig, trotz offensichtlicher Problematik, unzureichend therapiert.

Wenn sich der Immundefekt zweifelsfrei als Folge einer antineoplastischen Therapie (Chemotherapie, Chemo-Immuntherapie, Immuntherapie, Radio) etabliert, ist der Begriff des „iatrogenen Immundefekts“ angemessen; eine eindeutige Nomenklatur hat sich jedoch bislang nicht durchsetzen können. Diese Form des Immundefekts ist im Zeitalter moderner Therapiekonzepte und längerer Überlebenszeiten in Zahl und Intensität zunehmend.

Sekundäre Immundefekte gibt es weiterhin bei:

- Virusinfekten mit lymphotropen Viren (z. B. Epstein-Barr-Virus, Humanes Immundefizienz-Virus, Zytomegalie-Virus)
- Chronisch-bakteriellen Infekten
- Autoimmunopathien (z. B. Lupus erythematodes)
- Proteinverlustsyndromen
- Stoffwechselstörungen (z. B. Diabetes mellitus)
- Malnutrition
- Unterernährung (die weltweit häufigste Ursache)

Pathologische Infektanfälligkeit und Immundysregulation

Zu den Gemeinsamkeiten von primären, sekundären und iatrogenen Immundefekten gehört eine signifikante Steigerung von Infekten. Die pathologische Infekthäufung wird oft aber nicht als solche erkannt oder beachtet. Dadurch erfolgt eine stark verzögerte Therapieeinleitung.

Da Diagnose und Therapie eines Immundefektes eindeutige prognostische Bedeutung haben, ist es notwendig, Warnzeichen oder Diagnosehilfen zu etablieren und zu kennen.

Im Bereich der primären Immundefekte wurden im Rahmen der AWMF-Leitlinie die Akronyme ELVIS (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe für die pathologische Infektanfälligkeit) und GARFIELD (Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung) für die Immundysregulation definiert.

Diese können hilfsweise auch bei sekundären Immundefekten Anwendung finden.

Klinik

Die Klinik ist geprägt von einer Trias aus Infektion, Inflammation und Autoimmunität.

Der Leitinfekt der Patienten mit primären Immundefekten ist die (chronisch) rezidivierende Sinusitis. Weitere Krankheitsstationen sind Sinu-bronchiales Syndrom, rezidivierende Bronchitiden und Pneumonien.



Dr. med. Karsten Franke

Bei sekundären Immundefekten ist der Leitinfekt die Pneumonie.

Auffällig sind weiterhin Infekthäufung, ungewöhnliche Infektmannifestationen, ungewöhnliche Infekt komplikationen, fulminante Verläufe, septische Verläufe und opportunistische Infektionen.

Um das individuelle Risiko des Patienten zu kennen und ggf. zu begrenzen ist eine Risikobetrachtung generell sinnvoll.

Einfluss der Therapie am Beispiel der Chronisch lymphatischen Leukämie (CLL)

Einen wichtigen Einflussfaktor hat die gewählte Chemo-, Immun- oder Chemo-Immuntherapie. Hier gilt es, im Vorfeld ein geeignetes Assessment durchzuführen und das Immunsystem des Patienten zu charakterisieren. Sinnvoll ist der Einsatz einer risikoadaptierten Behandlung.

Eine Form der risikoadaptierten Behandlung ist die Auswahl des Therapieregimes. Vergleicht man z. B. die therapieassoziierten Nebenwirkungen FCR (Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab) vs. BR (Bendamustin / Rituximab) so stellt man fest, dass in der FCR-Gruppe 84,2% der Patienten eine Neutropenie entwickeln, während unter BR nur 59% betroffen sind. Weiterhin findet sich in der FCR-Gruppe eine Infektionsquote von 39,1% versus 26,8% in der BR-Gruppe. 5 Monate nach Chemotherapie unterscheiden sich die Infektquoten deutlich. 11,8% versus 3,6% zugunsten der BR-Gruppe. In der Altersklasse über 65 Jahren erleiden 47,7% der Patienten unter FCR eine Infektion, in der BR-Gruppe nur 20,6%.

Bei einer Vielzahl moderner Therapiekonzepte liegen noch keine belastbaren Daten zur möglichen Beeinflussung des Immunsystems vor. Es erscheint naheliegend, dass die aktuellen Therapiekonzepte signifikante Veränderungen verursachen.

Prognose bei CLL

In Zeiten moderner (Chemo-) Therapie ist bei vielen Entitäten die Tumor-bedingte Mortalität deutlich gesunken. So konnten C. da Cunha-Bang et al. (Blood Cancer Journal 2016) über alle Altersgruppen und Zeiträume (5 Beobachtungszeiträume zwischen 1978 und 2013) eine deutliche Verbesserung der CLL-Überlebenswahrscheinlichkeit eindrücklich dokumentieren. Erreicht wurde dies durch eine verbesserte Therapie mit deutlicher Abnahme der Sterblichkeit an der hämatologischen Neoplasie. In 2006 bis 2013 (letzter Beobachtungszeitraum) war die häufigste Todesursache in allen Altersgruppen der Tod an infektiösen Komplikationen, der im Beobachtungszeitraum in der Gruppe der über 75-Jährigen ein neues Hoch erreichte.

Aktuelle Therapiekonzepte werden die Prognose bzgl. CLL-Sterblichkeit weiter verbessern.

Infektionen verursachen aktuell mindestens 25-50% der Todesfälle bei Patienten mit CLL.

Labordiagnostik

Als erste Stufe der Labordiagnostik sollten die Immunglobuline G, A und M und ein Blutbild mit Differentialblutbild durchgeführt werden. Die Betrachtung der Eiweißelektrophorese ist sinnvoll (reduzierte oder fehlende Gammaglobulinfraktion, ggf. findet sich eine monoklonale Bande mit oder ohne polyklonalem Unterbau).

Als weitergehende Diagnostik folgen die Bestimmung der IgG-Subklassen, des sekretorischen IgA, des Komplementsystems, der Impfantikörper und der Immunzellen (Minimalprogramm für FACS-Untersuchung: B-Zellen, T-Zellen, T-Helfer-Zellen, T-Supressorzellen, NK-Zellen). Sollten sich auch hierbei, bei klinisch auffälliger Symptomatik, keine eindeutigen Normabweichungen ergeben, ist der Spezialist zu bemühen.

Antikörperbasierte Infektionsserologie ist bei Patienten mit Immundefekt nicht hilfreich, da meistens unbrauchbare Ergebnisse resultieren. Hier ist dem Erregerdirektnachweis (mittels PCR) der Vorzug zu geben.

Therapiestrategien

Durch geeignete Therapiestrategien lässt sich das Infektionsrisiko der Patienten minimieren.

Durch Therapie der Grundkrankheit mit Zurückdrängen der hämatologischen Neoplasie lassen sich die krankheitsassoziierten Veränderungen des Immunsystems oft günstig beeinflussen.

Impfungen können, so sie zu wirksamen Impftitern führen, das Infektisiko des Patienten mindern. Neben den empfohlenen Standardimpfungen wie Tetanus, Diphtherie, Polio und Pertussis (TdVaP) sind Impfungen gegen bekapselte Bakterien sinnvoll. Hier sind in erster Linie HIB- und Pneumokokken-Impfungen, ggf. auch Meningokokken-Impfungen zu nennen.

In Einzelfällen kann eine Hepatitis B-Immunsierung vor Start der antineoplastischen Therapie empfohlen, sinnvoll oder notwendig sein.

Immunsierungen mit Lebendimpfungen sollten normalerweise unterbleiben.

Grundsätzlich ist es wichtig, den Impferfolg mittels Sero-Kontrolle zu überprüfen.

Sollte es zu schweren Infekten kommen, ist eine sofortige kalkulierte Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung von Leitkeimen sinnvoll. Gleichzeitig sollte eine Erregersicherung durchgeführt werden und ggf. eine Anpassung der Therapie nach Erhalt des Antibiotogramms erfolgen. Wichtig ist eine voll-dosierte konsequente Antibiose, Antimykose, antivirale Therapie, auch mit verlängerter Dauer.

Ein wichtiges Element in der Therapie sekundärer Immundefekte ist die Immunglobulinsersatztherapie (Immunglobulinsubstitution).

Behandlungsnotwendigkeit sekundärer Immundefekte

Die Behandlungsnotwendigkeit des sekundären Immundefektes resultiert aus dem Schweregrad. Behandelt werden Antikörpermangelsyndrome: pathologische Laborkonstellationen mit signifikant vermehrter Infektsymptomatik und/oder lebensbedrohlichen Infekten.

Ein reiner Antikörpermangel ohne eine signifikante Infektneigung wird beobachtet. Antikörpermangel oder Antikörpermangelsyndrome können passager (kurz- oder mittelfristig) oder permanent bestehen.

Eine antineoplastische Chemo- oder Chemo-/Immuntherapie kann ein Antikörpermangelsyndrom auslösen oder die Konversion vom Antikörpermangel zum Antikörpermangelsyndrom verursachen.

Es kann sein, dass sich die Immunitätslage mit der Zeit wieder verbessert und die Infektneigung abnimmt. Repetitive Laboruntersuchungen und sorgfältige Zwischenanamnese sind zielführend.

Behandlung mit Immunglobulinen

Mögliche Therapiestrategien sind die Gabe intramuskulärer Immunglobuline, intravenöser Immunglobuline (IVIg) und die subcutane Gabe von Immunglobulinen (SCIg). Die intramuskuläre Gabe ist aufgrund begrenzter tolerabler Volumina nicht zielführend.

Bei der subkutanen Therapie ist die konventionelle SCIg von der fSCIg-Therapie zu unterscheiden. Die fSCIg-Therapie (Vorabgabe von Hyaluronidase und dann Gabe einer Dosis eines 10% Immunglobulins subkutan) hat den Vorteil 14- bis 21-tägiger Therapieintervalle, folgt aber in der Verteilungskurve der intravenösen Gabe. Die geglätteten Spiegelverläufe einer konventionellen subkutanen Gabe, bei der das Subkutangewebe als Depot dient und die Immunglobuline gleichmä-



Bei der Immunglobulintherapie gibt es zwei Möglichkeiten: Die Immunglobuline werden entweder direkt in eine Vene (intravenös) oder unter die Haut (subkutan) injiziert. Die Art der Gabe und die Höhe der Dosis richten sich nach der Erkrankung und werden auf das Körpergewicht abgestimmt. Die subkutane Immunglobulintherapie hat sich in der Behandlung des Antikörpermangels als eine der wichtigsten Therapieoptionen etabliert. Die Behandlung kann im Gegensatz zur intravenösen Therapie eigenständig und in Selbstbehandlung durchgeführt werden.

Big freisetzt, sind nicht erreichbar. Abgesehen davon ist die fSCIG-Therapie durch den Einsatz von Hyaluronidase mit signifikanten Mehrkosten belastet.

In der Behandlung der sekundären Immundefekte ist die intravenöse Gabe das derzeit führende Therapiekonzept, auch wenn dieses aus verschiedenen Gründen kritisch betrachtet werden muss. Eine entsprechende Publikation aus dem BJM (Chapel et al. 1994) empfiehlt 10 Gramm intravenöse Immunglobuline alle 4 Wochen zu applizieren, was jedoch bei einer Vielzahl von Patienten kritisch unterdoziert ist. Häufig treten weiterhin Infekte auf.

Grundsätzlich ist die intravenöse Therapie der Standard im ambulanten onkologischen Setting, was nicht zuletzt einer fehlenden Abrechnungsmöglichkeit der subkutanen Therapie geschuldet ist. Hier sollte zeitnah ein Umdenken der Krankenkassenversicherungen stattfinden. Eine vernünftige Abrechnungsmöglichkeit der Subkutantherapie wäre außerordentlich hilfreich und würde eine in der Medizin äußerst seltene Win(Patient)-Win(Arzt)-Win(Kostenträger)-Situation bedeuten. Erste Gespräche mit den Kostenträgern zur Einführung einer entsprechenden Abrechnungsziffer wurden bereits geführt.

Die konventionelle subkutane Immunglobulinsubstitution (SCIG)

Der entscheidende Vorteil der subkutanen Gabe sind geglättete Spiegelverläufe ohne Durchbruchsymptomatik oder Durchbruchinfekte.

Unter intravenöser Gabe steigt bei 3- und 4-wöchigen Behandlungsintervallen gegen Ende eines Behandlungsintervalls das Infektionsrisiko deutlich an (Wear-off-Effekt), bei SCIG-Therapie ist dieser Effekt nicht zu beobachten.

Während man bei der intravenösen Gabe in einer Inzidenz von 1:700 bis 1:1.000 mit einer signifikanten systemischen Nebenwirkung rechnen muss, sind solche Komplikationen bei der SCIG sehr seltene Ausnahmen (< 1:200.000). In 22 Jahren Immundefekttherapie und inzwischen über 900 Patienten auf Immunglobulinsubstitutionstherapie sind schwerwiegende systemische Reaktionen an unserem Zentrum bislang nicht aufgetreten.

Weitere Vorteile der SCIG-Therapie sind geringerer Substanzverbrauch, Zulassung zur Heimselbsttherapie, damit mehr Lebensqualität für den Patienten sowie relevante Kostenvorteile für die Krankenkasse (Högy et al., 2005). Auch ältere Patienten sind problemlos schulbar, die Therapiezufriedenheit mit dem SCIG-Konzept seitens der Patienten ist hervorragend. Selbst bei dem äußerst seltenen Einsatz eines ambulanten Pflegedienstes zur SCIG-Therapie in häuslicher Umgebung (derzeit 5 von über 900 Patienten) ist die Gesamtkostenbilanz für die Krankenkassen positiv.

Bei Ausbildung von IgG-Antikörpern der Spezifität Anti-IgA und nach allergischen/pseudoallergischen Reaktionen auf intravenöse Gabe, ist die subkutane Gabe das einzig verantwortbare und erfolgversprechende Therapiekonzept.

SCIG – praktische Durchführung einer Therapieetablierung

Nach Aufklärung über die Immundefekterkrankung folgt die Erläuterung der Therapiemöglichkeiten. Es gilt mögliche Kontraindikationen auszuschließen. Eine Therapie mit Gerinnungshemmern ist hierbei unkritisch, selbst unter Marcumartherapie mit einem INR zwischen 2,5 und 3 wird die SCIG-Therapie nebenwirkungsfrei vertragen.

Mit dem Patienten zusammen erfolgt die Entscheidung über die Therapiemodalität. Das Einverständnis des Patienten ist notwendig.

Nach Gabe einer Testdosis erfolgen insgesamt drei Schulungen, die Dosis wird dabei schrittweise gesteigert. Nach Schulung 2 wird ein Pumpenantrag mit Begründung der Krankenkasse übermittelt, gleichzeitig übersendet der Versorger seinen Kostenvorschlag. Nach Schulung 3 erhält der Patient seinen Aufdosierplan, eine Terminabsprache für seine individuelle Pumpenschulung, zumeist in häuslicher Umgebung, und einen Termin für die erste Kontrolluntersuchung.

IgG-Ersatztherapie – Dosisfindung

Ein Großteil der Dosisempfehlungen stammt aus der Zeit der IVIG-Therapie und ist bei subkutaner Gabe nicht hilfreich.

Durch geglättete Spiegelverläufe und fehlende Aktivierung des abbauenden Systems sind deutlich geringere SCIG-Mengen äquipotent wirksam.

Zur Dosierung

- Eine Standarddosis, die jedem Patienten gerecht wird, gibt es nicht. Die aktuelle Empfehlung lautet: IVIG: 0,2-0,4 g/kg Körpergewicht alle 3-4 Wochen. SCIG: 0,1-0,2 g/kg Körpergewicht pro Woche. Die Dosis sollte entsprechend dem klinischen Verlauf angepasst werden.
- Jeder Patient benötigt eine individuelle „Idealdosis“.
- So wenig Dosis wie möglich, so viel Dosis wie nötig!
- Der Versuch einer Dosisabsenkung in den Sommermonaten ist gerechtfertigt.
- Sekundäre Immundefekte benötigen im Regelfall eine geringere Dosis als primäre.
- Bei hohem Leidendruck, bedrohlichen Infekten und der Notwendigkeit sofortigen Erfolgs ist eine sequentielle Therapie sinnvoll: Start mit IVIG, Fortsetzung mit SCIG.
- Infekte gehen mit erhöhtem Immunglobulinverbrauch einher. Extradosis (IVIG oder SCIG) kann para- oder postinfektiös sinnvoll oder notwendig sein.

Informationen

■ Institut für Klinische Immunologie
Immundefektambulanz
Direktor Dr. med. Karsten Franke
Marien Kliniken –
St. Marien-Krankenhaus Siegen
Kampenstr. 51
57072 Siegen
Tel.: +49 271 231-2802
www.mariengesellschaft.de

■ Octapharma GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
Tel.: +49 (0) 2173 917-0
www.octapharma.de
www.immundefekte.info
www.info-itp.de

Moderne multimodale Therapien beim Pankreaskarzinom

Der Bauchspeicheldrüsenkrebs, das Pankreaskarzinom, gehört zu den bösartigsten Tumoren des Gastrointestinaltraktes und zu den 6 häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland.

Es werden in Deutschland ca. 17.130 Neuerkrankungen im Jahr mit steigender Tendenz verzeichnet. Leider weist die Erkrankung noch immer eine sehr hohe Mortalität auf.



Einleitung

Das Pankreaskarzinom wird selten im Frühstadium erkannt und ist oft zunächst symptomlos. Die Betroffenen erkranken meist im höheren Lebensalter. Am Häufigsten zeigt sich als erstes Symptom eine "gelbe" Verfärbung der Haut oder des weißen Augapfels. Da zumeist der Bauchspeicheldrüsenkopf befallen ist und hier auch der Gallengang zusammen mit dem Pankreasgang in den Zwölffingerdarm mündet, resultiert eine Gallenabflussstörung, der gelbe Blutfarbstoff, das Bilirubin, steigt. Dies verursacht meist keine Schmerzen (schmerzloser Ikterus). Patienten, die die seltenere Erkrankung im Bauchspeicheldrüsenkörper oder -schwanz entwickeln werden meist nicht "gelb", sondern haben andere Beschwerden, wie z. B. gürtelförmige Schmerzen im Mittelbauch, Gewichtsverlust oder Darmpassagestörungen (Stuhlverhalt, aufgetriebener Bauch). Generell liegt bei der Erkrankung zumeist ein lokal fortgeschrittenes Stadium mit Lymphknotenmetastasen oder ein über den Blutweg systemisch metastasiertes Stadium vor. Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist auch heute noch ungünstig. Dennoch ist es möglich, das Leben deutlich zu verlängern und bei einigen Patienten auch eine langfristige Heilung zu erzielen. Hierbei nimmt die Operation einen ganz besonderen Stellenwert ein, sowie auch Chemotherapien, entweder vor oder nach der Operation oder in einer metastasierten Situation.

Chirurgische Behandlung des Pankreaskarzinoms

Das wichtigste Therapieverfahren ist, altersunabhängig, die Operation mit dem Ziel, das Tumorgewebe und die umgebenden Lymphknoten komplett (mit einem Sicherheitsabstand im gesunden Gewebe) zu entfernen. Art und Umfang der Operation hängen von Ort und Ausbreitung des Tumors

ab. Bei einem Tumor im Pankreaskopf wird meistens eine sogenannte pyloruserhaltende Operation nach Longmire-Traverso durchgeführt. Hierbei wird der Bauchspeicheldrüsenkopf zusammen mit dem größten Teil des Zwölffingerdarms, ein Teil des Gallengangs und die Gallenblase entnommen. Der Magen inklusive Magenpförtner (Pylorus) wird dabei komplett erhalten. Zudem werden die Lymphknoten um das Pankreas herum systematisch entnommen. Sind diese nicht von Tumorzellen befallen, hat der Krebs nicht gestreut, was eine günstigere Prognose bedeutet. Anschließend erfolgt die Rekonstruktion, wodurch sämtliche Funktionen des oberen Magen-Darmtraktes bei hoher Lebensqualität wiederhergestellt werden können. Somit wird gewährleistet, dass der Patient wieder ohne Einschränkungen Nahrung aufnehmen kann. Wenn das Pankreaskarzinom in den Magenpförtner oder den oberen Zwölffingerdarm einwächst, erfordert das die klassische „Kausch-Whipple Operation“. Dabei wird ein größerer Anteil des Magens einschließlich Magenpförtner (Pylorus) operativ mit den bereits genannten Strukturen zusammen entfernt. Befindet sich der Tumor im Pankreasschwanz oder Korpus wird in der Regel eine sog. Linksresektion der Bauchspeicheldrüse mit Milzentfernung durchgeführt, ohne dass umfangreiche Wiederherstellungsmaßnahmen erforderlich sind.

Heutzutage ist eine solche OP an spezialisierten Zentren mit geringem Komplikationsrisiko durchführbar. Nach der Operation kann der Patient oft schon nach zwei Wochen das Krankenhaus verlassen. Gerade Patienten mit grenzwertig operablen Tumoren, sogenannten „Borderline Tumoren“ sollten daher immer von erfahrenen Bauchspeicheldrüsenchirurgen gesehen werden, da es vorkommen kann, dass sonst Patienten die operiert werden können, keine Operation erhalten. Das bedeutet eine Lebenszeitverkürzung und keine Chance auf Heilung. Heutzutage werden Pankreaskarzinome auch mit Beteiligung der Pfortader, die das Blut vom Darm in die Leber führt, als Operationsindika-



Prof. Dr. med.
M. Schwarzbach



Dr. med. F. Scholten



tion gesehen. Hier ist es dann erforderlich, Teile der Pfortader zu entfernen und die Pfortader durch gefäßchirurgische Techniken wie einer Direktnaht oder einem Gefäßbinterponat wiederherzustellen. Ebenfalls operabel sind Fälle mit arterieller Blutgefäßbeteiligung linksseitig der Bauchschlagader. Besonders wichtig ist dann die Erfahrung des Operateurs. Durch die exakte Operationstechnik können sehr niedrige perioperative Komplikationsraten erreicht werden. Die radiologische Bildgebung mit Computertomographie oder Magnetresonanztomographie liefern ganz entscheidende Hinweise auf die Operabilität. Dennoch können die "echten" Befunde von der Bildgebung abweichen. Deshalb gilt eine Operation durch einen erfahrenen Chirurgen zur wichtigsten Maßnahme überhaupt, um den Befund ganz sicher zu klären.

Neoadjuvante Therapie – Behandlung vor der Operation

Weist die Bildgebung auf ein lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom hin, ist Folgendes zu bedenken: Nach alleiniger Operation haben diese Patienten ein höheres Rückfallrisiko. Ergebnisse von Studien deuten bei dieser Patientengruppe möglicherweise auf einen Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie hin. Im Rahmen von klinischen Studien oder in Einzelfällen (individueller Heilversuch) kann daher eine chemotherapeutische Vorbehandlung geprüft werden. Ist der Tumor bei Erstdiagnose primär nicht operabel (sog. lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome, ca. 15–20%) und liegen keine Fernmetastasen vor, wird zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie durchgeführt. Wenn sich der Tumor hierunter verkleinert und der Patient im Verlauf keine Organmetastasen entwickelt, kann dann eine Operation angeschlossen werden. Aktuelle Daten belegen, dass einige Patienten, die zunächst nicht operabel waren, im Verlauf nach systemischer Therapie erfolgreich operiert werden konnten. Wenn der Tumor bei Erstdiagnose bereits Tochtergeschwülste (Metastasen) gebildet hat, ist eine Chemotherapie (oft als Kombination aus mehreren Medikamenten) die Methode der Wahl, um das Wachstum des Tumors zu verlangsamen und Beschwerden zu lindern. Eine Operation kann eventuell dennoch erforderlich sein, um tumorbedingte Beschwerden zu lindern oder Komplikationen zu behandeln bzw. zu verhindern.

Adjuvante Therapie – Behandlung nach der Operation

Um die Heilungschancen weiter zu verbessern, haben Studien gezeigt, dass unabhängig vom Stadium nach einer kompletten Operation eine Chemotherapie sinnvoll ist, da dadurch noch im Körper verbliebene Tumorzellen eliminiert werden können. Diese dauert meist ein halbes Jahr und wird nicht im Krankenhaus, sondern ambulant durchgeführt. Mit der Chemotherapie sollte spätestens sechs Wochen

nach der OP begonnen werden. Die Therapie der Wahl ist Gemcitabin-basiert, ggf. in Kombination mit 5-FU in Tablettenform. Bei jüngeren Patienten werden auch drei Medikamente (5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan) im sog. „FOLFIRINOX Schema“ kombiniert. Diese Therapie ist jedoch als nebenwirkungsreicher anzusehen.

Möglichkeiten und Grenzen der Strahlentherapie

Durch Strahlentherapie können Krebszellen vernichtet werden. Beim Pankreaskarzinom kommt diese Therapieform allerdings seltener zum Einsatz. Für eine generelle Empfehlung fehlen die Daten. Bei Tumoren, die lokal fortgeschritten sind, kann eine Bestrahlung sinnvoll sein: Bleiben Patienten unter der Chemotherapie weiterhin tumorfrei, kann eine Kombination mit lokaler Strahlentherapie diskutiert werden. Die Strahlentherapie kann auch bei unheilbarem Pankreaskrebs zum Einsatz kommen, um tumorbedingte Schmerzen zu lindern. Trotz sorgfältiger Therapieplanung und -durchführung können während der Strahlenbehandlung unerwünschte Begleiterscheinungen auftreten, entweder unmittelbar während der Therapie (z. B. Durchfall, Übelkeit) oder erst Wochen oder Monate nach der Behandlung.

Behandlung bei Metastasierung oder Inoperabilität

Eine Heilung des Bauchspeicheldrüsenkarzinoms ist allein durch die Gabe von Zytostatika nicht möglich. Um die größtmögliche Wirkung gegen die Tumorzellen zu erzielen und Nebenwirkungen gering zu halten, kann eine Kombination verschiedenartig wirkender Zytostatika eingesetzt werden. Die Behandlung erfolgt in mehreren Behandlungszyklen, die sich über einige Wochen erstrecken. Wie viele Zyklen im speziellen Fall notwendig sind bzw. durchgeführt werden, hängt davon ab, wie der Patient die Behandlung verträgt und wie sich die Therapie auf den Tumor auswirkt. Zwischen den Zyklen liegen längere Erholungspausen.

Bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs kommen verschiedene der bereits genannten Wirkstoffkombinationen, immer abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, in Frage. Meist wird in der Erstlinie Gemcitabin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder das FOLFIRINOX-Schema eingesetzt.

Nab-Paclitaxel ist eine eiweißgebundene Nanopartikelform des Chemotherapeutikums Paclitaxel. Es enthält Albumin, ein menschliches Protein, und ist frei von Lösungsmitteln. Seit 2014 ist Nab-Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin als Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom zugelassen. Nab-Paclitaxel zeichnet sich nicht nur durch eine bessere Wirksamkeit als die alleinige Gemcitabintherapie aus, sondern auch durch sein günstigeres Nebenwirkungsprofil; so bilden sich Nervenschädigungen meist vollständig zurück.



Eine Chemotherapie wirkt sich bei vielen Patienten günstig auf den Krankheitsverlauf aus. So kann das Tumorwachstum für eine gewisse Zeit zum Stillstand gebracht und die Überlebenszeit verlängert werden. Außerdem lassen sich tumorbedingte Beschwerden und Schmerzen lindern und ein Gewichtsverlust aufhalten. Bei einem Teil der Patienten kann mithilfe der Chemotherapie eine deutliche Verkleinerung des Tumors erreicht werden. Im Verlauf entwickeln die Patienten eine sogenannte Therapieresistenz auf die Chemotherapeutika. Seit 2016 ist mit nal-Irinotecan ein neues Medikament für diese Erkrankten in Kombination mit 5-FU nach Erstlinientherapie zugelassen.

Zielgerichtete Therapien – bislang nur mäßig erfolgreich

Neben den bisherigen Standardverfahren zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs werden laufend neue Methoden erprobt, die die Therapie dieser Krankheit verbessern sollen.

Das Pankreaskarzinom erweist sich bislang jedoch als hartnäckig bei zielgerichteten und immunologischen Therapieansätzen. Unter anderem führen Mutationen im Tumor zu einem immunsuppressiven Umfeld, weswegen auf das Immunsystem zielende Therapien bislang keine Wirkung zeigten. Um das Pankreaskarzinom zugänglich für Immuntherapien zu machen, wird derzeit versucht, zusätzlich die immunsuppressiven Effekte des Tumors zu verringern.

Schon abgeschlossen sind Studien mit einem Enzym (PEGPH20), das Hyaluronsäure spaltet und auf diese Weise das Tumorstroma beeinflusst, sodass die Chemotherapie den Tumor besser durchdringen kann. In der Gemcitabin/nab-Paclitaxel-Studie habe PEGPH20 zumindest bei Patienten mit hoher Hyaluronsäurekonzentration einen Effekt auf das progressionsfreie Überleben gezeigt.

DNA-Reparatur-Defekte

Neue Therapiekonzepte zielen auf Defizite in der DNA-Reparatur ab. Vergleichsweise häufig mit etwa fünf Prozent sind Patienten mit DNA-Reparatur-assoziierten Gendefekten in der Keimbahn, meist die vom erblichen Brustkrebs bekannten BRCA 1/2-Mutationen. Sogenannte PARP-Inhibitoren gelten bei diesen Patienten als eine interessante Therapieoption. Derzeit zeigen vielversprechende Studien, dass der PARP-Inhibitor Olaparib als Erhaltungstherapie nach Chemotherapie bei Patienten mit BRCA-Mutation eingesetzt werden kann.

Nebenwirkungen der Therapien – meist gut beherrschbar

Durch die Behandlung mit Zytostatika wird auch normales Gewebe in Mitleidenschaft gezogen. Davon betroffen sind in erster Linie schnell wachsende Gewebe, etwa die Schleimhäute von Magen und Darm, das blutbildende System im Knochenmark und die Haarwurzeln. Mögliche Begleiterscheinun-

gen der Chemotherapie sind daher Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Haarausfall, eine erhöhte Infektanfälligkeit und Blutungsneigung. Die Nebenwirkungen lassen sich zum Teil sehr gut durch Begleitmaßnahmen bzw. Medikamente abfangen oder lindern (Supportivtherapie).

Palliativmedizin für mehr Lebensqualität

Ist die Erkrankung bereits so weit fortgeschritten, dass eine Heilung oder eine wirksame Tumorbehandlung nicht mehr möglich sind, kommt der lindernden Behandlung, der Palliativmedizin, besondere Bedeutung zu. Dazu gehören die Behandlung tumorbedingter Komplikationen und Beschwerden, die Schmerztherapie, die Enzym-, Diabetes- und Vitamintherapie, die Ernährung sowie die psychosoziale Beratung oder Betreuung des Patienten, z. B. im Rahmen von Selbsthilfgruppen oder speziellen psychosozialen Angeboten.

Ein Karzinom der Bauchspeicheldrüse, das zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr entfernt werden kann, wird mit der Zeit Komplikationen verursachen. Der Tumor kann durch sein Wachstum den Gallengang, den Magenausgang oder den Zwölffingerdarm einengen. Übelkeit, Erbrechen oder eine Gelbsucht können die Folge sein. Während früher eine größere Operation erforderlich war, um die Symptome zu mildern, ist es heute vielfach möglich, den Patienten durch kleine, wenig belastende operative oder endoskopische Eingriffe zu helfen. Im fortgeschrittenen Stadium der Krebserkrankung stehen für den Patienten häufig die Schmerzen im Vordergrund. Eine der wichtigsten Maßnahmen ist in diesem Fall die wirksame Schmerzbekämpfung. Mit den heute verfügbaren Medikamenten und Methoden lassen sich Tumorschmerzen in den meisten Fällen gut lindern. Im Vordergrund steht die Behandlung mit Schmerztabletten, bei sehr starken Schmerzen auch mit Morphin. Die Medikamente zur Schmerztherapie werden möglichst individuell auf den Patienten abgestimmt.

Die Tumorkonferenz

Entscheidungen darüber, welche Therapie für den jeweiligen Patienten geeignet ist, werden von Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen, interdisziplinär (Chirurgie, Onkologie, Gastroenterologie, Strahlentherapie) in einer Tumorkonferenz getroffen. Es wird auch darüber entschieden, ob ein Studieneinschluss für den Patienten sinnvoll ist, um Zugang zu neusten Therapieoptionen zu bekommen.

Zertifiziertes Pankreaszentrum – Kompetenz für die Patienten

Da die Behandlung des aggressiven Pankreaskarzinoms sehr anspruchsvoll ist, sollte eine Therapie nur durch Experten empfohlen werden. Das Klinikum Frankfurt Höchst ist ein nach DKG e.V. zertifiziertes Pankreaszentrum und zeichnet sich durch Hochleistungsmedizin und lange Erfahrung im Be-

reich der lokalen, chirurgischen und systemischen Pankreaskarzinomtherapie aus. Durch die Förderung und Zusammenarbeit mit Selbsthilfgruppen (Arbeitsgruppe der Pankreatektomierten e.V.) und die Vermittlung von Hilfsangeboten erhalten unsere Patienten und deren Angehörige weitreichende Hilfestellung bei der Krankheitsbewältigung. Das Pankreaszentrum am Klinikum Frankfurt Höchst bietet sich durch seine Expertise und der guten Erreichbarkeit auch als überregionales Zentrum für die Behandlung von erkrankten Patienten aus ganz Deutschland an.

Informationen

■ **Dr. med. F. Scholten**
Ltd. Oberärztin Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin
Klinikum Frankfurt Höchst
Akademisches Lehrkrankenhaus der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Gotenstr. 6 – 8
65929 Frankfurt am Main

■ **Prof. Dr. med. M. Schwarzbach**
Chefarzt Chirurgie und Leitung
Pankreaszentrum Klinikum Frankfurt Höchst
Akademisches Lehrkrankenhaus der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Gotenstr. 6 – 8
65929 Frankfurt am Main
chirurgie@KlinikumFrankfurt.de

■ **Pankreassprechstunde**
Donnerstag 9 Uhr – 12 Uhr
nach Vereinbarung
Telefon: +49 69 3106-4611
patientenmanagement@Klinikum-Frankfurt.de

Nesselsucht (Urtikaria)

Eine Mastzell-vermittelte Erkrankung mit unterschiedlichen Subtypen

Die Urtikaria (Nesselsucht) ist eine der häufigsten entzündlichen Hauterkrankungen, die über Jahre andauern kann und durch das Auftreten von Juckreiz, Quaddeln und/oder Angioödem in der Regel gut zu diagnostizieren ist. Das klinische Bild (spontan oder induziert), der Verlauf der Erkrankung (akut oder chronisch) und der Bestand der einzelnen Quaddeln können sehr unterschiedlich sein, deshalb hat es sich bewährt, die Urtikaria in verschiedene Subspezies (Tabelle 1) einzuteilen. Die Urtikaria ist eine Mastzell-vermittelte Erkrankung; Kombinationen von spontaner und induzierbarer Urtikaria sind nicht selten. Patienten sollten gezielt nach den Unterformen befragt werden, da oft nur die im Vordergrund stehende Symptomatik thematisiert wird.



Die Erkrankung „Urtikaria“ ist erworben, das bedeutet, anders als die Neurodermitis oder Psoriasis wird sie nicht vererbt. Es gibt viele Ursachen oder Auslöser für die Urtikaria, wobei eine Abklärung der einzelnen Urtikaria-Formen nicht immer – oder nur bedingt erforderlich ist (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO-Leitlinien zur Behandlung der Urtikaria). Zu bedenken ist, dass bestimmte Testungen/Provokationen nur nach Absetzen der Medikamente (Antihistaminika/Immunsuppressiva) aussagekräftig sind:

1. Vermeiden, Eliminieren oder Behandeln des auslösenden Stimulus oder der auslösenden Ursache (z. B. Ursachensuche bzw. Meiden des Stimulus bei induzierbaren Urtikariaformen).
2. Hemmung des Effektes der Mastzellmediatoren an dem Zielgewebe. Therapie mit Antihistaminika der 2. Generation (Therapie der ersten Wahl); ggf. mit Hochdosis bis zur 4-fach Menge der zugelassenen Dosis.
3. Selten: Hemmung der Freisetzung der Mastzellmediatoren (z. B. Toleranzinduktion bei induzierbaren Urtikariaformen).

Vermeiden, Eliminieren oder Behandeln des auslösenden Stimulus oder der auslösenden Ursache

Akute spontane Urtikaria

Die spontane akute Urtikaria (AU), die jeder 4. Europäer im Laufe seines Lebens durchläuft, bedarf keiner erweiterten Ursachensuche. Hauptauslöser sind – vorwiegend bei Kindern – vorangegangene oder noch persistierende Infekte (bakteriell, viral), seltener Allergene. Es gilt hier die Symptomatik ausreichend zu unterdrücken und additiv den Infekt und/oder die Allergie abzuklären und ggf. zu behandeln. Die diagnostische Abklärung bei Verdacht einer Allergie kann 3–4 Wochen nach Auftreten oder nach Kontakt mit dem relevanten Allergen erfolgen.



Prof. Dr. med.
Petra Staubach-Renz

Gruppe	Urtikaria-Erkrankung	Auftreten	Lokalisation	Häufigkeit
Spontane Urtikaria	Akute Urtikaria	spontan	generalisiert	●●●●●
	chronische Urtikaria			●●●●
Physikalische Urtikaria	Druckurtikaria	induziert	in der Regel lokalisiert, der äußere Reiz einwirkt	●●
	Kälteurtikaria			●●
	Lichturtikaria			●
	Wärmeurtikaria			●
	Symptomatischer Dermographismus			●●●
	Vibrationsassoz. Angioödeme			●
Andere Urtikariaformen	Kontakturtikaria		lokal	●
	Cholinergische Urtikaria		generalisiert	●●
	Aquagene Urtikaria		lokal nach Reiz	●

● = sehr selten, ●● = selten, ●●● = häufig, ●●●● = sehr häufig

Tabelle 1

Chronische spontane Urtikaria

Bei einer Dauer der spontanen Urtikaria > 6 Wochen bestehend, spricht man von der chronischen spontanen Urtikaria (CsU). Hier ist eine Ursachensuche nach einigen Wochen/Monaten vorwiegend dann ratsam, wenn die Urtikaria sehr stark ist und/oder trotz hochdosierter Antihistaminika persistiert. In diesem Zusammenhang werden autoallergische und/oder autoimmune Phänomene diskutiert.

Ursachensuche – Trigger beseitigen

Bei längerem Bestand der Urtikaria sollte immer ein Blutbild und ein Entzündungsparameter abgenommen werden, um andere Differentialdiagnosen auszuschließen.

Bei der durch Infektionen ausgelösten Urtikaria (Infekt-Urtikaria) ist eine Abklärung im Magen-Darm- (*Helicobacter pylori*), im Hals-Nasen-Ohren- sowie im Zahnbereich ratsam. Bei unklarem Stuhldrang und breiigen Stühlen kann auch an eine Histaminintoleranz gedacht werden und/oder eine Yersinienabklärung erfolgen. Bakterien der Gattung *Yersinia* sind weitverbreitete Erreger, die schwere Darminfektionen verursachen können. Eine Infektion mit diesem Keim kann Folgeerkrankungen nach sich ziehen wie z. B. neben der oben beschriebenen Hautsymptomatik auch zu Gelenk- oder Augenerkrankungen führen.

Weiterhin wird diskutiert ob eine pseudoallergen- und/oder histaminarme Kost über mindestens 3-4 Wochen zu einer Symptomreduktion unterstützend beiträgt. Dies sollte je nach Patientenangaben individuell angeordnet werden. Entsprechende Vorlagen sind unter www.urtikaria.net erhältlich.

Während der Sanierung des vermeintlichen Auslösers kann es kurzzeitig zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommen. Ein verzö-

gerter Symptomrückgang nach Ausschalten/Behandeln der Ursache ist bekannt. Eine Beurteilung, inwieweit und ob überhaupt der relevante Auslöser saniert wurde, kann erst nach 4-6 Wochen erfolgen.

Autoreaktive Urtikaria

Diese Form ist in den letzten Jahren publiziert und immer wieder neu diskutiert worden. Die Diagnose wird durch den autologen Serumtest (intracutan-Testung am Patienten mit Patientenserum) bestätigt. Bei positivem Befund sollten andere Autoimmunerkrankungen wie Schilddrüsenentzündungen (Hashimoto-Thyreoiditis) abgeklärt werden.

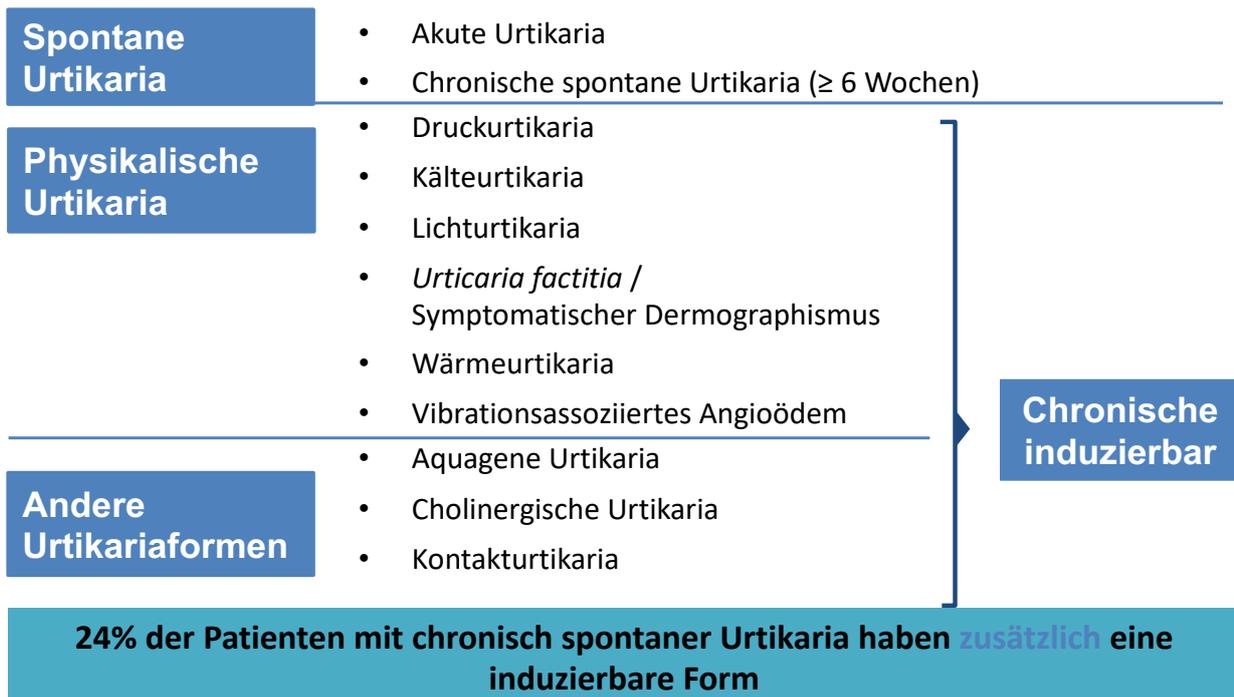
Autoallergische Urtikaria

Gerade 2019 wurde die Diskussion eines autoallergischen Geschehens z. B. auf Autoallergene gegen eigene Schilddrüsenparameter immer lauter. Hier werden die nächsten Jahre weitere Untersuchungen und neuere Erkenntnisse bringen.

Induzierbare Urtikaria

Diese Untergruppe der Urtikaria ist dadurch gekennzeichnet, dass es einen bekannten Auslöser gibt. Dieser lässt die Urtikaria an dem Ort auftreten, an dem der Auslöser mit der Haut Kontakt hatte: Z. B. Kälte, Wärme, Druck, Vibration oder Licht. Die häufigste Form dieser physikalischen Urtikaria ist die *Urticaria factitia* (symptomatischer Dermographismus), die sogenannte Schreibebehaut. Die Patienten bekommen keine spontanen Quaddeln, sondern nur an Stellen, an denen Scherkräfte auf die Haut drücken, entsteht nach wenigen Sekunden

Klassifikation der Urtikaria-Erkrankungen



Stufenschema der symptomatischen Therapie bei chronischer Urtikaria

1. Nicht-sedierendes Antihistaminikum

in der empfohlenen Tagesdosis-Behandlung mit H1-Antihistaminikum (z. B.: Ceterizin, Ebastin, Loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Levocetirizin, etc.)

Bei Nichtansprechen

2. Dosierung des Antihistaminikums erhöhen

Entsprechend der aktuellen EAACI/GA2LEN/EDF/WAO-Leitlinien bis zur vierfachen empfohlenen Tagesdosis

3. Bei Nichtansprechen

(nach 2-4 Wochen) additiv ein sog. Biologikum

4. Kurzzeitige immunsuppressive Therapie

Und/oder erneute Abklärung der Diagnose

Tabelle 2

eine urtikarielle Effloreszenz mit ausgeprägtem Juckreiz. Alle induzierbaren Formen können aber auch vergesellschaftet sein mit einer spontanen akuten oder chronischen Urtikaria v.a. die Urticaria factitia und die Druckurtikaria.

Das Meiden des vermeintlichen Auslösers ist bei der induzierbaren Urtikaria die einzig sinnvolle Empfehlung. Eine weitreichende Abklärung ist nicht erforderlich. Eine Ausnahme bildet hier die Kälteurtikaria; bei dieser Form können bestimmte Infekte als Triggerfaktor dienen. Das strikte Meiden der Kälte ist hier unbedingt zu fordern, da es bei rezidivierenden Kälteexpositionen bis zu schockähnlichen Symptomen kommen kann. Grundsätzlich kann bei Verdacht auf eine induzierbare Urtikaria immer eine physikalische Testung mit Bestimmung der Reizschwelle durchgeführt werden. Dies ist insbesondere für das Feststellen der Schwere der Erkrankung und auch für das Festlegen der therapeutischen Strategie sinnvoll. Z.B. steht bei der Kälte- und Wärmeurtikaria eine geeignete apparative Diagnostik (TEMPTest®) zur Verfügung.

Therapie der Urtikaria

Die Therapie der ersten Wahl bei allen Formen der Urtikaria sind Antihistaminika der 2. Generation. Die aktuellen EAACI/GA2LEN/EDF Leitlinien zur Behandlung der Urtikaria empfehlen bei mangelhaftem Therapieerfolg eine Steigerung der empfohlenen Tagesdosis auf das Vierfache. Damit sind die meisten Patienten gut therapierbar. Sollte dies immer noch nicht zu einer Symptomfreiheit führen, kann bei der chronisch spontanen Urtikaria eine additive Therapie mit einem Biologikum ergänzt werden. Hier kann es kurzfristig (je nach Erkrankungsursache auch verzögert) zu einer Symptombesserung kommen. Wichtig ist zu wissen, dass diese Therapie additiv zu den Antihistaminika erfolgen

sollte. Bei Nichtansprechen kann auch eine immunmodulierende Therapie mit z. B. Cyclosporin, Kortikosteroiden oder anderen Medikamenten für einen begrenzten Zeitraum erforderlich sein (Tabelle 2).

Zur Ermittlung der Erkrankungslast (Erkrankungsaktivität plus Lebensqualität) stehen validierte krankheitsspezifische Scores zur Verfügung. Besonders bewährt und unabdingbar ist der Urtikariakontrolltest (UCT). Hier kann die Krankheitslast durch 4 Fragen einfach und validiert ermittelt werden.

FAZIT

Bei strukturiertem Vorgehen ist die Urtikaria mit ihren Subformen eine gut zu diagnostizierende und therapierende Hauterkrankung. Grundsätzlich ist das Auffinden und Meiden oder Eliminieren des verantwortlichen Auslösers anzustreben. Begleitend dazu ist während des gesamten Erkrankungszeitraums eine medikamentöse Therapie mit Antihistaminika der 2. Generation inclusive Updosing anzuraten. Bei Nichtansprechen oder unzureichendem Ansprechen ist eine additive Therapie bei chronisch spontaner Urtikaria mit einem Biologikum ergänzend erforderlich.

Eine Symptomkontrolle muss über validierte Scores ermittelt werden, hier eignet sich besonders der Urtikariakontrolltest (UCT).

In der Urtikaria-Sprechstunde der Universitätsmedizin Mainz werden Kinder und Erwachsene mit verschiedenen Formen der Urtikaria (spontan und induziert) versorgt. Anhand der Bewertung der individuellen Krankheitsanamnese und den Ergebnissen der Laborspezialuntersuchungen wird der jeweilige Subtyp ermittelt und eine geeignete Therapie ausgewählt.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Petra Staubach-Renz
Leitung CRC, Urtikaria-Sprechstunde
Hautklinik Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
Tel.: +49 6131 17-0 Zentrale
www.hautklinik-mainz.de

■ Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

An der Eickesmühle 15-19
41238 Mönchengladbach
Tel.: +49 21 66 64 78 820
info@daab.de
www.daab.de

■ Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nuernberg
www.novartis.de

www.nesselsuchtinfor.de
www.hautwende.de
www.urtikaria.net



Urticaria-Control-Test (UCT)

Urtikaria-Kontrolltest (UCT)				
0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
1. Wie sehr haben Sie unter den physischen Symptomen der Urtikaria (Juckreiz, Nesselsucht [Quaddeln] und/oder Schwellung) in den letzten 4 Wochen gelitten?				
Sehr stark	Stark	Etwas	Ein wenig	Gar nicht
2. Wie sehr war Ihre Lebensqualität durch die Urtikaria in den letzten 4 Wochen eingeschränkt?				
Sehr stark	Stark	Etwas	Ein wenig	Gar nicht
3. Wie oft war die Behandlung für Ihre Urtikaria in den letzten 4 Wochen nicht genug um Ihre Urtikaria-Symptome zu kontrollieren?				
Sehr oft	Oft	Manchmal	Selten	Gar nicht
4. Insgesamt, wie gut hatten Sie Ihre Urtikaria unter Kontrolle in den letzten 4 Wochen?				
Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Gut	Sehr gut



Die Spinale Muskelatrophie

eine genetisch disponierte, seltene Erkrankung

Die Spinale Muskelatrophie ist eine erblich bedingte Muskelkrankheit. Sie wird autosomal rezessiv vererbt und tritt etwa bei einem von 10.000 Neugeborenen auf. Klinisch zeigt sich die Erkrankung durch eine unterschiedlich stark ausgeprägte Muskelschwäche. Die schwerste Form der Erkrankung beginnt bereits im Säuglingsalter und führt unbehandelt innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zum Versterben der Kinder durch Lähmung der Atemmuskulatur. In den letzten Jahren wurden neue Medikamente entwickelt, die den Krankheitsverlauf deutlich verbessern können.

Ursache der Spinalen Muskelatrophie (SMA) sind Mutationen des Survival Motor Neuron Gens (SMN1) auf Chromosom 5. Etwa einer von fünfzig Personen ist Anlageträger für den genetischen Defekt. Die Erkrankung entsteht, wie bei anderen autosomal rezessiven Erkrankungen, wenn beide Eltern Anlageträger sind und jeweils den genetischen Defekt an das Kind vererben. Das SMN-Gen enthält den Bauplan für das SMN-Protein. Auch wenn das SMN-Protein in fast allen Körperzellen vorhanden ist, hat es für die Motoneuronen im Rückenmark eine besondere Bedeutung. Ist nicht ausreichend SMN-Protein vorhanden, wird die Funktion dieser wichtigen Zellen gestört. Diese können die Befehle der zentralen Nervenbahnen dann nicht an die peripheren Nerven und die Muskeln weitergeben. Folge ist die klinisch sichtbare Muskelschwäche, die zunächst die proximale, aber letztendlich die gesamte Skelettmuskulatur betrifft.

Zwar gehört die SMA zu den sogenannten Seltenen Erkrankungen, weil weniger als einer von 2.000 Menschen davon betroffen ist. Unter den Muskelkrankheiten ist die SMA allerdings relativ häufig und aufgrund des oft schweren Verlaufs gehört sie zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen im Kindesalter.

Krankheitsspektrum mit unterschiedlichem Schweregrad

Der Schweregrad und der Verlauf der Erkrankung können recht unterschiedlich sein. Bei Geburt bestehen meist noch keine Symptome, aber bei der

schwersten und häufigsten Verlaufsform (SMA Typ 1) zeigt sich die Muskelschwäche schon in den ersten sechs Lebensmonaten. Die Muskelkraft der betroffenen Säuglinge ist so reduziert, dass die freie Sitzfähigkeit nicht erreicht wird. Neben der Skelettmuskulatur ist auch die Atemmuskulatur betroffen, so dass die Kraft im Verlauf weder zum Husten noch zum Atmen reicht. Wenn die betroffenen Kinder nicht künstlich beatmet werden, versterben Sie innerhalb der ersten beiden Lebensjahre aufgrund der Atemmuskelschwäche. Aber nicht alle Patienten leiden an der schweren, lebensbedrohlichen Verlaufsform. Grund dafür ist ein zweites Gen in unmittelbarer Nachbarschaft von SMN1 auf Chromosom 5, das bei jedem Menschen in unterschiedlicher Anzahl vorliegt. Dieses Gen ist dem SMN1 sehr ähnlich und wurde deshalb SMN2 genannt. Es unterscheidet sich im kodierenden Bereich lediglich durch ein Nukleotid. Aufgrund dieses Nukleotidaustausches wird das Ablesen (Spleißen) von SMN2 beeinflusst, so dass von dieser „schlechten Kopie“ nur sehr geringe Mengen von normalem SMN-Protein produziert werden können. Wenn das SMN1-Gen aber – wie bei Patienten mit Spinaler Muskelatrophie – komplett fehlt, kommt dieser geringen, vom SMN2-Gen produzierten Proteinmenge, eine besondere Bedeutung zu. Die Anzahl der SMN2-Kopien ist bei der SMA deshalb der entscheidende Faktor für den Schweregrad der Erkrankung. Je mehr SMN2-Kopien ein Patient hat, desto milder ist sein Krankheitsverlauf.

Bei der SMA Typ 2 beginnen die Symptome zwischen dem sechsten und achtzehnten Lebensmo-

Tabelle: Typen und Krankheitsspektrum der SMA

	Alter bei Krankheitsbeginn	Natürlicher Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anzahl der SMN2-Kopien
SMA Typ 1	bis 6 Monate	Kein freies Sitzen, Versterben innerhalb der ersten beiden Lebensjahre oder abhängig von Beatmung	50-60%	2(-3)
SMA Typ 2	6-18 Monate	Freies Sitzen, aber keine Gehfähigkeit, nächtliche Beatmung, Kontrakturen	20-30%	3
SMA Typ 3	18 Monate – 18 Jahre	Freie Gehfähigkeit, kann im Verlauf verloren gehen	10-20%	3-4
SMA Typ 4	Ab 18 Jahren	Freie Gehfähigkeit bleibt oft lange erhalten	< 5%	4-5



Prof. Dr. med.
Janbernd Kirschner



nat. Die Kraft der betroffenen Kinder reicht zum Sitzen, aber nicht für die freie Gehfähigkeit. Im weiteren Krankheitsverlauf führt die Muskelschwäche häufig zu Gelenkkontrakturen sowie zu einer Skoliose. Die Schwäche der Atemmuskulatur ist weniger stark ausgeprägt als bei der SMA Typ 1. In der Regel ist eine nächtliche, nicht-invasive Beatmung über eine Maske ausreichend. Bei der SMA Typ 3 beginnt die Krankheit erst nach dem Erreichen der freien Gehfähigkeit. Das Aufstehen vom Boden und das Treppensteigen bereiten zunehmend Schwierigkeiten. Über die Jahre hinweg nimmt die Muskelschwäche langsam zu, so dass die Gehfähigkeit nicht selten wieder verloren geht und die Betroffenen auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Sehr selten beginnt die SMA erst im Erwachsenenalter und wird dann als SMA Typ 4 bezeichnet. Patienten mit SMA Typ 3 und 4 haben eine normale Lebenserwartung. Die Atemmuskulatur ist kaum betroffen.

Entwicklung neuer Therapien

Nachdem Mutationen des SMN1-Gens als Ursache und das SMN2-Gen als wichtiger Modifikator der SMA erkannt wurden, hat sich die Forschung zunehmend der Entwicklung therapeutischer Strategien gewidmet. Ziel ist es, dem Körper ausreichende Mengen an SMN-Protein zur Verfügung zu stellen und somit den Funktionsverlust der Motoneurone im Rückenmark zu verhindern. Dabei werden bisher vor allem zwei Strategien verfolgt. Eine Strategie ist die sogenannte Splicing-Modifikation. Dabei soll das Ablesen des SMN2-Gens so beeinflusst werden, dass auch von dieser „schlechten“ Genkopie möglichst viel SMN-Protein produziert werden kann. Am weitesten fortgeschritten ist hier der Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden die reversibel sind und das Erbgut der Patienten nicht verändern. Dabei handelt es sich um synthetisch



hergestellte Nukleotidstränge, die an einer bestimmten Stelle der Boten-RNA des SMN2-Gens binden und dadurch das Ableseverhalten beeinflussen. Mit Nusinersen wurde 2017 das erste Medikament zur Behandlung der SMA zugelassen. Es handelt sich um ein Antisense-Oligonukleotid, das über eine Lumbalpunktion in das Nervenwasser injiziert wird. Nach einer initialen Aufsättigung von vier Dosen erfolgt die Applikation der Erhaltungsdosis alle vier Monate. In den Zulassungsstudien zeigte sich, dass sich Patienten unter Nusinersen Therapie im Vergleich zur Scheinintervention motorisch deutlich besser entwickelten. Eine aktuelle Studie untersucht die Wirkung bei einem Therapiebeginn noch bevor erste Symptome auftreten. Hier kann-

Diagnostik-Initiative für Spinale Muskelatrophie

Mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen steht eine spezifische krankheitsmodifizierende Therapie für die 5q-assoziierte SMA zur Verfügung. Ein Trockenblut-Gentest ermöglicht bei Verdacht auf SMA eine frühzeitige Diagnose. Den Test können niedergelassene Ärzte kostenfrei über das Wiener Labor Archimed Life Science GmbH veranlassen: Im Internet unter www.sma-diagnostics.com oder telefonisch unter 0800-4430420 (von 8 bis 16 Uhr).

Das Analyseergebnis für eine SMN1-Deletion- oder Genmutation liegt in der Regel binnen einer Woche vor, sodass im Falle eines positiven Befundes eine sofortige Überweisung an ein SMA-Behandlungszentrum erfolgen kann. Eine laufend aktualisierte Übersicht stellt die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM e. V.) bereit: <http://bit.ly/SMA-DGM>. Bei negativem Befund erfolgt eine Empfehlung zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung.

Voraussetzung für den Zugang zu einer adäquaten Therapie bleibt die korrekte Diagnose der Erkrankung. Bei Verdacht auf SMA gelten molekulare Gentests als diagnostischer Standard. Der Gentest kann schnell eingesetzt werden: Nur wenige Tropfen Blut werden hierfür auf eine Trockenfilterkarte aufgetragen und zur Analyse an das spezialisierte Labor gesendet. Die geringe Probenmenge eignet sich für Jugendliche und Erwachsene, aber auch für Säuglinge und Kleinkinder.

Niedergelassene Ärzte können die Testkits kostenfrei anfordern und die Analyse durchführen lassen. Für eine unkomplizierte Befundübermittlung steht Ärzten ein Webportal zur Verfügung (www.sma-diagnostics.com). Hier können die Einsender- und Patientendaten bereits vorab einer Trockenblutkarten-ID zugeordnet werden. Die Testkits enthalten eine Filterkarte zum Auftropfen von Blut, eine Einverständniserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz und Anweisungen zum Trocknen des Bluts sowie einen Briefumschlag zur Einsendung der Filterkarte und der unterschriebenen Einverständniserklärung an das Labor.

ten in den neuen Auswertungen Entwicklungsschritte fast wie bei gesunden Kindern beobachtet werden. Auch wenn die Studien sich vor allem auf Säuglinge und Kleinkinder mit SMA bezogen, erfolgte die Zulassung für alle Typen der SMA und alle Altersstufen. Mittlerweile wurden weltweit bereits über 7.500 Patienten mit Nusinersen behandelt. Die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung erwies sich dabei als sehr gut. Andere Splicing-Modifikatoren befinden sich noch in der klinischen Entwicklung. Sie werden nicht injiziert, sondern oral verabreicht. Die laufenden klinischen Studien müssen noch abgewartet werden, um genauere Aussagen über die Wirksamkeit machen zu können.

Die zweite Strategie zur Behandlung der SMA ist die Gentherapie. Dazu benutzt man Viren als Transporter. Besonders geeignet zur Behandlung der SMA ist der adeno-assoziierte Virus Typ 9 (AAV9), da er selber keine Krankheiten verursacht, aber in die Nervenzellen im Rückenmark eindringt. Dieser Virus wird gentechnisch entsprechend verändert und mit dem SMN1 beladen, das den Patienten mit SMA fehlt. Dann werden die Patienten über eine Infusion mit einer größeren Menge dieses Virus infiziert. Die Viren transportieren das lebenswichtige SMN1-Gen in die Nervenzellen des Rückenmarks, wo es zwar nicht in die Erbinformation eingebaut wird, aber für die Produktion des SMN-Proteins genutzt werden kann. Da die Nervenzellen sich nicht mehr teilen, steht die genetische Information über Jahre zur Verfügung. Die ersten Studien bei Säuglingen zeigten gute Ergebnisse, so dass die Gentherapie vor einigen Wochen in den USA bereits für Kinder mit SMA bis zum Alter von zwei Jahren zugelassen wurde. Für Europa läuft das entsprechende Zulassungs- und Prüfungsverfahren noch.

Neugeborenscreening für SMA

Sowohl bei der Therapie mit Antisense-Oligonukleotiden wie auch bei der Gentherapie zeigt sich, dass der Zeitpunkt des Therapiebeginns ganz entscheidend ist für den Erfolg. Je früher die Behandlung begonnen wird, also je weniger weit die Krankheit fortgeschritten ist, desto beeindruckender sind die Ergebnisse. Für beide Therapien liegen mittlerweile Zwischenergebnisse von Studien vor, bei denen Patienten bereits behandelt wurden, bevor die Symptome der Krankheit aufgetreten waren. In der Regel lag dies daran, dass bereits ein anderes Familienmitglied von SMA betroffen war und deshalb schon in der Schwangerschaft oder direkt bei der Geburt ein genetischer Test durchgeführt wurde. Bei Therapiebeginn in den ersten Lebenswochen erreichen viele Kinder die Sitz- oder Gehfähigkeit, die sonst an der schweren und letztendlich tödlichen SMA Typ 1 erkrankt wären. Diese Erfahrungen haben dazu geführt, dass Patientenorganisationen und Spezialisten die Aufnahme der SMA in das allgemeine Neugeborenscreening

fordern. Bei dem Neugeborenscreening handelt es sich um eine Blutuntersuchung, die für alle Neugeborenen angeboten wird, um seltene Erkrankungen zu erkennen, bei denen eine frühe Behandlung einen deutlichen Vorteil bringt. Dem Baby werden dafür aus der Ferse ein paar Tropfen Blut abgenommen und in ein spezielles Screening-Labor geschickt. Aktuell läuft bereits ein Pilotprojekt zum Neugeborenscreening auf SMA in Bayern und Teilen von Nordrhein-Westfalen.

Betreuung durch neuromuskuläre Zentren

Trotz dieser neuen therapeutischen Entwicklungen bleibt die SMA für viele Betroffene eine schwere und nicht selten auch lebensbedrohliche Erkrankung. Neben der medikamentösen Therapie sind deshalb Betreuung und Beratung durch ein interdisziplinäres Team dringend erforderlich, so wie es die zertifizierten neuromuskulären Zentren in Deutschland anbieten. Dort arbeiten Ärzte, Physiotherapeuten, Sozialarbeiter und Psychologen Hand in Hand.

Da es sich bei der SMA um eine seltene Erkrankung handelt, basiert die Zulassung von neuen Medikamenten oft auf recht kleinen Studien. Die Ergebnisse lassen sich nicht ohne Weiteres auf andere Patienten übertragen. Deshalb ist es wichtig, auch nach der Zulassung noch weitere Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser neuen Therapien zu sammeln. Für den deutschsprachigen Raum wurde dafür das SMARtCARE Register aufgebaut. In dieser Datenbank sammeln die Behandlungszentren über Jahre die Informationen über den Krankheitsverlauf bei möglichst vielen Patienten mit SMA. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, werden die Ärzte und Physiotherapeuten der teilnehmenden Kliniken regelmäßig geschult. So wird es in Zukunft möglich sein, den langfristigen Erfolg der verschiedenen Therapien zu vergleichen und die Patienten besser beraten zu können. Dabei geht es nicht nur um eine Stärkung der Muskeln, sondern auch um die Alltagsfunktion und die Lebensqualität der betroffenen Menschen.

Fotos: Universitätsklinikum Bonn



Informationen

■ **Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner**
Direktor der Abteilung für Neuropädiatrie und SPZ Universitätsklinikum Bonn
Adenauerallee 119
53113 Bonn
Tel. +49 (0) 228 287-33594

■ **Initiative „Forschung und Therapie für SMA“**
im Förderverein für die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.
c/o Dr. Inge Schwersenz,
Seidlhofstr. 14, 80639 München
Tel. +49 (0) 89 12 71 74 47
www.initiative-sma.de

Die Initiative SMA arbeitet mit der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. zusammen. Sie wurde 2001 von Dr. Inge und Klaus Schwersenz, Eltern zweier Kinder mit SMA, gegründet. Die Organisation finanziert sich durch Spenden und hat das Ziel, die Entwicklung einer Therapie bei SMA durch Informationsaustausch und Förderung der Forschung zu unterstützen.

■ **Diagnostik-Initiative für Spinale Muskelatrophie**
www.sma-diagnostics.com

■ **SMARtCARE Initiative**
www.smartcare.de

■ **SMA-Patientenregister**
www.sma-register.de

■ **Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke**
www.dgm.org

■ **Deutsche Muskelstiftung**
www.muskelstiftung.de

■ **Together in SMA**
www.lebenmitsma.de

Weizensensitivitäten

Zöliakie, Weizenallergien und ATI-Sensitivität

Weizen ist mittlerweile das Hauptnahrungsmittel in den meisten Ländern der Welt. Jedoch klagen zahlreiche Menschen über Weizenunverträglichkeiten, die sich in abdominellen oder extraintestinalen Beschwerden äußern. Bisher waren in den meisten Fällen lediglich die Zöliakie und die klassische Weizenallergie mit den üblichen Labortests und endoskopischen Untersuchungen objektivierbar. Unsere jüngsten wissenschaftlichen und klinischen Studien zeigen jedoch, dass es 2 weitere entzündliche, weizenbedingte Erkrankungen gibt: eine atypische Weizenallergie, die wesentliche Ursache des bisherigen „Reizdarmsyndroms“, und die ATI-Sensitivität, die insbesondere zu einer Verstärkung chronischer Erkrankungen führt. Insgesamt sind geschätzt 15% der Bevölkerung von diesen Weizensensitivitäten betroffen.



Prof. Dr. Dr. med.
Detlef Schuppan

Die Komplexität des Weizengenoms kann sein entzündliches Potenzial erklären

Weizen ist seit der sog. grünen Revolution mit Beginn der 60er Jahre der Hauptenergielieferant in der menschlichen Ernährung. Moderner Weizen (hexaploid, d.h. 3 Chromosomensätze) besitzt mit rund 100.000 Genen das umfangreichste bekannte Genom; er hat 5-mal so viele Gene wie das menschliche Genom aufweist. Da die Wahrscheinlichkeit einer Nahrungsmittelreaktion mit der Vielfalt zugeführter körperfremder Proteine zunimmt, kann die hohe Zahl resultierender Weizenproteine erklären, warum weizenbedingte entzündliche Erkrankungen diese unerwartet hohe Prävalenz haben. Die Zahl der Gene ist in älteren Weizensorten geringer (Einkorn < Emmer < Durum-Hartweizen < Dinkel), was ihre bessere Verträglichkeit bei einigen Patienten, insbesondere mit Weizenallergie, erklären kann.



Dr. phil.
Kristin Gisbert-Schuppan

Die neue Definition der Weizenunverträglichkeiten

Erst in den letzten Jahren konnten wir das Spektrum weizenbedingter Erkrankungen klar definieren. In Anbetracht einer großen Verunsicherung in der Öffentlichkeit, aber auch unter Fachleuten, fehlte bislang eine klare wissenschaftliche, klinische und evidenzbasierte Klassifikation weizenassoziierter Erkrankungen. Selbst unsere regelmäßigen Konsensus-Konferenzen zu den Weizenunverträglichkeiten, bei denen sich die weltweite „Peergroup“ der

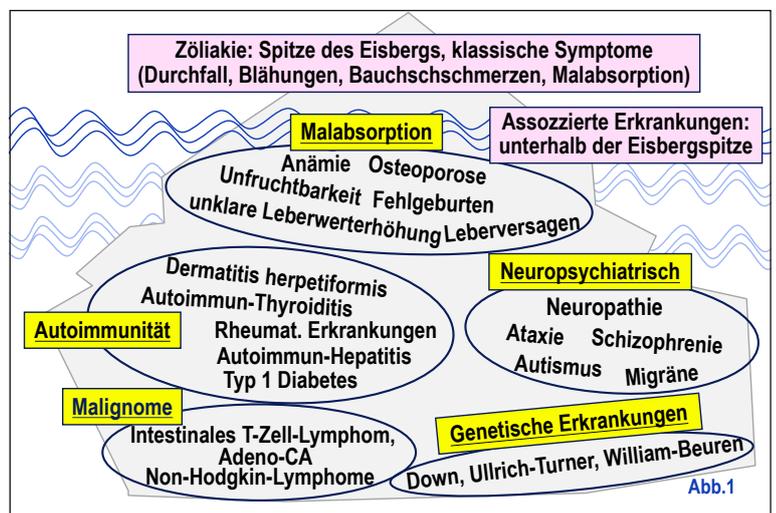


Dr. med. Tina Friesing-Sosnik

Spezialisten seit 2012 alle 1-2 Jahre trifft, zeigen, dass auch dieser Fachkreis erst langsam beginnt, die unterschiedlichen weizenbedingten Krankheiten zu verstehen und einzuordnen. Erst jetzt wird ebenfalls die enorme Tragweite für die Betroffenen und die Gesundheitspolitik in Ländern deutlich, in denen Weizen das Grundnahrungsmittel Nr. 1 darstellt, und das ist inzwischen fast die ganze Welt, inklusive solcher Länder wie China oder Indien, in denen traditionell überwiegend Reis gegessen wurde. Insgesamt kann der Konsum von Weizen und verwandten glutenhaltigen Getreiden, wie z.B. Roggen und Gerste, 4 klassifizierbare entzündliche Erkrankungen hervorrufen oder begünstigen:

1. Zöliakie (Prävalenz ca. 1%)
2. klassische Weizenallergie (IgE und/oder Hauttest-positiv, Prävalenz ca. 0.5-2%)
3. atypische Weizenallergie (Prävalenz ca. 5-6%)
4. ATI-Sensitivität (Prävalenz ca. 10%)

Mit Ausnahme der Zöliakie sind endoskopisch-histologisch im (Dünn-) Darm der Patienten mit Weizenallergie oder ATI-Sensitivität bestenfalls nur geringfügige, unspezifische Entzündungszeichen zu sehen, z.B. leicht vermehrte intra-epitheliale Lymphozyten.



Abzugrenzen von der sogenannten FODMAP-Intoleranz

Anders als bei den 4 Weizensensitivitäten liegt der sog. FODMAP-Intoleranz keine Entzündung zugrunde. Unter FODMAP-Intoleranz versteht man eine Unverträglichkeit von fermentierbaren Oligo-, Di-, Monosacchariden und Polyolen, also einfachen und komplexen Kohlenhydraten, die vorwiegend in Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten und Getreiden vorkommen. FODMAPs werden im Allgemeinen nur unvollständig aus der Nahrung aufgenommen und führen zu bakterieller Vergärung im Darm, die wiederum zu Blähungen, teilweise auch Bauchschmerzen oder Durchfällen führen kann. Diese Symptome sind nicht krankheitswertig, sondern rein mechanisch bedingt. Im Gegenteil müssen FODMAPs als gesundheitsförderlich gelten. Besonders fördern FODMAPs eine gesunde Darmflora, u.a. durch eine erhöhte mikrobielle Diversität und die bakterielle Produktion kurzkettiger Fettsäuren, die sich protektiv auf das Darmepithel auswirken. Patienten mit Darmerkrankungen, auch entzündlichen, berichten oft eine leichte Besserung ihrer Beschwerden unter einer FODMAP-reduzierten Diät, die aber allein auf die Reduktion mechanischer Reizung durch Blähungen zurückgeführt werden kann. Es handelt sich somit um ein reines Sekundärphänomen. Eine strikte FODMAP-reduzierte Diät ist längerfristig für die meisten Patienten weder praktisch durchführbar und noch aus medizinischer Sicht zu empfehlen.

Zöliakie

Die Zöliakie wird durch den Verzehr glutenhaltiger Getreide (Weizen, Dinkel, Einkorn, Emmer, Roggen und Gerste) hervorgerufen. Mit einer Prävalenz um 1% ist sie die häufigste und immunologisch am besten charakterisierte nicht-infektiöse chronisch-entzündliche Erkrankung des Darms weltweit. Sie kann sich in jedem Alter manifestieren, klassisch mit Bauchschmerzen, Diarrhoe oder Gewichtsverlust, überwiegend jedoch mit indirekten Auswirkungen einer Malabsorption (Anämie, Osteoporose) oder mit assoziierten Autoimmunerkrankungen, z.B. der Bauchspeicheldrüse (Typ 1 Diabetes), der Schilddrüse oder der Haut (Dermatitis herpetiformis), sowie einer Reihe weiterer Autoimmunerkrankungen (Abb. 1). Die Pathogenese der Zöliakie ist gut untersucht. So wird das Speicherprotein Gluten nur unvollständig verdaut und aktiviert in der Dünndarmschleimhaut der Patienten entzündliche T-Zellen, die zu einer Atrophie der resorptiven Schleimhautausstülpungen (Villi) führen. Die Voraussetzung für diese Prozesse liegt in einer genetischen Prädisposition (HLA-DQ2 oder -DQ8) auf Antigen-präsentierenden Immunzellen. Darüber hinaus verstärkt das im Darm freigesetzte Autoantigen und Enzym Gewebetransglutaminase (TG2) durch Deamidierung die Immunogenität des Glutens. Der Antikörpertest gegen TG2 ist einer der besten serologischen diagnostischen Tests in der Medizin und sichert gemeinsam mit der charakteristischen Dünndarmhistologie die Diagnose. Dennoch bleibt auch heute die Erkrankung noch in bis zu 90 % der Betroffenen unerkannt – eine erschreckend hohe Dunkelziffer, die auch unter Ärzten vielfach nicht bekannt ist. Die unbehandelte Zöliakie kann zu schweren Komplikationen führen. Hierzu gehören Folgen der Malabsorption wie Anämie oder Osteoporose, wahrscheinlich die Bahnung von Autoimmunerkrankungen sowie Malignomen: die refraktäre Zöliakie Typ 2, das Dünndarm-Adenokarzinom und das intestinale T Zell-Lymphom. Die einzige Therapie besteht in einer strikt glutenfreien Diät, die schwierig durchzuführen, aber bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten wirksam ist. Refraktäre Formen benötigen dringend eine Betreuung durch Spezialisten. Unterstützende pharmakologische Therapien für die Zöliakie werden aber generell benötigt und sind in Entwicklung. Während Therapien mit der Einnahme von hochwirksamen Gluten-spaltenden und damit Gluten-inaktivierenden En-

zymen in der Praxis enttäuscht haben, führen wir z. Zt. eine internationale Phase 2 Studie mit einem oralen Hemmstoff der TG2 durch. Die berechtigte Hoffnung besteht darin, dass durch diesen die Deamidierung des Glutens in der Darmschleimhaut und damit die immunaktivierende Wirkung des Glutens verhindert wird.

Klassische Weizenallergie

Die klassische Weizenallergie äußert sich in einer Sofortreaktion nach Weizenkonsum. Die Symptome treten meist innerhalb weniger Minuten nach Exposition auf und zeigen sich

- gastrointestinal (Bauchschmerzen, Blähungen),
- pulmonal (Asthma, „Bäckerasthma“),
- dermal (juckende Effloreszenzen)
- oder generalisiert.

Patienten mit klassischer Weizenallergie zeigen i.d.R. positive IgE-Antikörper im Blut und/oder eine positive Reaktion gegen Weizen im Allergen-Hauttest (Prick- oder Patchtest). Während IgE-Antikörper gegen grobe Nahrungsmittel-Extrakte oft nur geringe Erhöhungen zeigen, ist hier die allergenspezifische IgE-Testung aussagekräftiger, für Weizenallergien z.B. gegen das Speicherprotein omega-Gliadin bei WDEIA, oder gegen eine Reihe von insbesondere nicht-Glutenproteinen (s. Artikel von Prof. J. Saloga im Forum 1, 2019). Viele Patienten können im Fall der klassischen IgE-vermittelten Allergie eine Verbindung zwischen dem Nahrungsmittelkonsum, hier Weizen, und den rasch auftretenden Symptomen herstellen und damit das allergene Nahrungsmittel meiden.

Atypische Weizenallergie – wesentliche Ursache des Reizdarmsyndroms

Wesentlich verbreiteter als die klassische Weizenallergie ist eine bisher nicht bekannte Variante der Nahrungsmittelallergie gegen Weizenproteine. Diese atypische Weizenallergie ist IgE- und Hauttest-negativ. Die Symptome nach Weizenkonsum treten mit Verzögerung auf, meist erst nach mehreren Stunden. Deshalb können die Patienten kaum einen direkten Zusammenhang zwischen dem alltäglichen Weizenkonsum und ihren Beschwerden herstellen. Eine Sofortreaktion bei diesen Patienten konnten wir jedoch mittels einer endoskopischen Spezialmethode, der konfokalen Laser-Endomikroskopie, innerhalb von 1-3 Minuten nach Auftrag einer Weizensuspension auf die Dünndarmschleimhaut sehen und quantifizieren. Die Videoendoskopie mit einer 1000-fachen Vergrößerung zeigt einen massiven Austritt von Plasmaflüssigkeit aus der Schleimhaut in das Dünndarm-Lumen, die Abschilferung von Darmepithelien und die rasche Entwicklung eines Schleimhautödems. Histologisch sehen wir in den Dünndarmbiopsien kurz nach positiver Provokation eine Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten und eine Aktivierung eosinophiler Granulozyten. Dies betrifft insbesondere Patienten mit der Diagnose „Reizdarm“. Das Reizdarmsyndrom war bisher eine Ausschlussdiagnose, wenn klassische entzündliche Erkrankungen des Darmes, wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie oder infektiöse Enteritiden, mit keiner endoskopischen, mikrobiologischen oder laborchemischen Methode nachgewiesen werden konnten. Immerhin leiden rund 15 % der Bevölkerung in den meisten Ländern der Welt an „Reizdarmbeschwerden“ (Blähungen, Obstipation oder Diarrhoe, z.T. im Wechsel, allgemeine Erschöpfung), ohne dass eine wirksame, geschweige denn kausale Therapie verfügbar wäre. Von diesen Patienten bessern sich aber ca. 2/3 unter einer streng hypoallergen Diät innerhalb von 3-5 Tagen. Eine solche Diät besteht beispielsweise in einer Kartoffel-Olivenöl-Salz-Diät (nur als diagnostische Diät). Nach unseren Befunden reagieren 60 % dieser nahrungsmittelsensitiven Patienten auf Weizen und weitere 20 % auf Hefe, gefolgt von jeweils 5-10 % auf Milch oder Soja. Somit leiden geschätzt 6 % der Bevölkerung, die bisher die



Schuppan D und Gisbert-Schuppan K.
*Tägliches Brot:
 Krank durch Weizen, Gluten und ATI*
 Springer Medizin, Heidelberg,
 April 2018 (145 Seiten).

Diagnose „Reizdarm“ erhalten hatten, an einer atypischen Weizenallergie, weitere ca. 4% an atypischen Allergien gegen entweder Hefe, Soja oder Milch sowie einige andere Nahrungsmittel. Die Beschwerden verschwinden oder bessern sich drastisch und langfristig unter Ausschluss des identifizierten allergenen Nahrungsmittels. Im Fall der Weizenallergie sind dies meist alle glutenhaltigen Getreidesorten.

ATI-Sensitivität

Die vierte Kategorie der weizenbedingten, fälschlicherweise oft als „glutenbedingt“ bezeichneten, entzündlichen Erkrankungen ist die ATI-Sensitivität. ATI steht für Amylase-Trypsin-Inhibitoren und bezeichnet eine Familie von nicht-Gluten Weizenproteinen, die die Reifung des Getreidekorns regulieren. Außer in Weizen treten sie auch in verwandten glutenhaltigen Getreiden auf. Sie sind sehr resistent gegen Abbau durch intestinale Proteasen und Hitze und aktivieren den Lipopolysaccharid (LPS)-Rezeptor (Toll-like-Rezeptor 4, TLR4) auf speziellen Entzündungszellen des Darms (dendritische Zellen, Makrophagen und Monozyten). Die so aktivierten Zellen verlassen den Darm und verstärken auch außerhalb des Darms gelegene chronisch entzündliche Erkrankungen. Die Symptomatik zeigt sich primär extraintestinal, außer im Fall chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, und führt zu einer Verstärkung von Autoimmun- und entzündlichen Stoffwechsel-Erkrankungen. Zu den Erkrankungen, für die wir eine derartige Verstärkung in Krankheitsmodellen nachgewiesen haben, gehören

- chronisch entzündliche Darmerkrankungen,
- multiple Sklerose,
- der systemische Lupus erythematosus,
- rheumatoide Arthritis,
- Typ 2 Diabetes,
- Fettleberhepatitis,
- die entzündliche Leber- und Lungenfibrose sowie
- inhalative (Pollen-) und allgemein Nahrungsmittelallergien.

Mindestens 15 % der Bevölkerung leiden an derartigen chronischen Erkrankungen. Sie profitieren mittelfristig erheblich von einer ATI-freien bzw.

deutlich ATI-reduzierten Diät. Der Effekt ist dosisabhängig und unsere gegenwärtigen klinischen Empfehlungen zielen auf eine weitgehende Elimination glutenhaltiger Produkte um 90-95 % des Normalkonsums. Derzeit führen wir mehrere randomisierte klinische Studien an Patienten mit definierten chronischen und autoimmunen Erkrankungen unter weizenhaltiger verglichen mit weitgehend weizenfreier und damit ATI-freier Diät durch, u.a. mit Bestimmung diverser Entzündungsmarker.

Klinische Differenzierung der weizenbedingten Erkrankungen

Die Diagnose einer aktiven Zöliakie durch positive Autoantikörper gegen Transglutaminase 2 und eine wegweisende Histologie ist meist einfach. Dagegen erlauben die übliche Laborchemie und Endoskopie keine Diagnose der atypischen Weizenallergie oder der ATI-Sensitivität. Zudem sind sich Patienten mit chronischen Erkrankungen meist nicht bewusst, dass eine weitgehend ATI-freie Diät ihre Beschwerden mittelfristig verbessern könnte. Letztlich erfordert die korrekte Diagnose nicht nur aktualisiertes Fachwissen, sondern auch ausreichend Zeit für eine exakte Anamnese und Führung des Patienten, verbunden mit einer längerdauernden Kommunikation. Die Tabelle gibt Hinweise auf primär klinische Zeichen und Symptome. Letztlich wird die Diagnose durch das klinische Ansprechen auf den kontrollierten Ausschluss von Weizen und anderen glutenhaltigen Nahrungsmitteln sowie ggf. eine erneute Exposition bestätigt. Wir arbeiten aber auch an der Entwicklung von Serumtests, die in Zukunft eine rasche und sichere Diagnosestellung erleichtern sollen.

Ernährungsempfehlungen

Die Ernährung muss bei Zöliakie strikt glutenfrei sein, bis auf Weiteres lebenslang. Das Management der Weizenallergien ist diffizil und wenig erforscht. Manche Patienten können nach Jahren eine Toleranz entwickeln oder vertragen bestimmte Weizensorten besser als andere. Bei der ATI-Sensitivität empfehlen wir Patienten z.Zt. eine weitgehende (90-95%ige) Reduktion des Konsums glutenhaltiger Nahrungsmittel.

Informationen

■ Prof. Dr. Dr. med. Detlef Schuppan
 Gastroenterologe, Hepatologe
 Professor of Medicine at Harvard Medical School, Boston, MA
 Direktor Institut für Translationale Immunologie
 Direktor Ambulanz für Zöliakie, Dünndarmerkrankungen, Nahrungsmittelintoleranzen und Autoimmunität
 Allergie-Zentrum Rheinland-Pfalz
 Autoimmun-Zentrum Rheinland-Pfalz
 Mainz-Plattform für Chemische Allergologie (MPCA)
 Universitätsmedizin Mainz
 Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
 Fax: +49-6131-177357

■ Dr. phil. Kristin Gisbert-Schuppan
 Diplom-Psychologin, Psychotherapeutin
 Institut für Translationale Immunologie
 Ambulanz für Zöliakie, Dünndarmerkrankungen, Nahrungsmittelintoleranzen und Autoimmunität
 Universitätsmedizin Mainz

■ Dr. med. Tina Friesing Sosnik
 Ärztin
 Institut für Translationale Immunologie
 Ambulanz für Zöliakie, Dünndarmerkrankungen, Nahrungsmittelintoleranzen und Autoimmunität
 Universitätsmedizin Mainz

Klinik und Differenzialdiagnose weizenbedingter Erkrankungen

	Zöliakie	Weizenallergie	ATI-Sensitivität	FODMAP-Intoleranz
Zeitdauer von Nahrungsaufnahme zu Symptomen	Tage-Wochen	Minuten (klassisch) Stunden (atypisch)	Stunden bis Tage	Minuten-Stunden
Zeitdauer von der Ausschluss-Diät zur Symptombesserung	Tage bis Wochen	Stunden bis Tage	Tage bis wenige Wochen	Stunden bis Tage
Symptome	Intestinal und extraintestinal	Intestinal und extraintestinal	primär extraintestinal	Intestinal
Komplikationen	ggf. Langzeit-Komplikationen	ggf. Anaphylaxie, Lungenemphysem	Verschlechterung chronischer Erkrankungen	keine
Blutmarker	Anti-TG2-Antikörper	Klassisch: IgE-Ak Atypisch: bisher keine	bisher keine	keine
Darmhistologie	Zottenatrophie	ggf. leichte Vermehrung von Entzündungszellen	ggf. leichte Vermehrung von Entzündungszellen	normal
Genetische Veranlagung	HLA-DQ2 (-DQ8)	ggf. multigenetisch/ epigenetisch	Eher keine	keine

Das Hereditäre Angioödem – lebensbedrohliche Schwellungen

In der Praxis muss bei Angioödem, insbesondere bei Schwellungen im Hals- und Rachenbereich, die lebensbedrohlich sein können, umgehend gehandelt und behandelt werden. Die Abklärung und Einordnung rezidivierender Angioödeme ist Grundlage für das zukünftige Behandlungskonzept bei erneut auftretenden, akuten Schwellungen.

Einleitung

Während bei histaminbedingten Angioödem, die meist mit Quaddeln und Juckreiz einhergehen, Antihistaminika, Kortikosteroide und gegebenenfalls auch Adrenalin gut wirken, sind diese Medikamente bei bradykininbedingten Angioödem wirkungslos.

Zu beachten ist aber, dass auch das histaminbedingte Angioödem solitär, also ohne Urtikaria und Juckreiz auftreten kann, was die Unterscheidung in einer akuten Situation unmöglich machen kann. Nachfolgend wird auf das zwar seltene, aber bei nicht adäquater Behandlung immer noch lebensbedrohliche hereditäre Angioödem eingegangen. Dargestellt werden Diagnostik, Auslöser und therapeutische Möglichkeiten.

Klinische Manifestation hereditärer Angioödeme und Einteilung

Klinisch sind Angioödeme, die früher auch als Quinckeödem oder angioneurotisches Ödem bezeichnet wurden, durch tiefliegende Ödeme in der Haut gekennzeichnet. Schwellungen können prinzipiell überall im Bereich der Haut und Schleimhäute auftreten. Bedrohlich werden Schwellungen, wenn Zunge, Pharynx oder Larynx betroffen sind. Die Sicherung der Atemwege, gegebenenfalls auch durch notfallmäßige Koniotomie oder Tracheotomie kann lebensrettend sein. Typischerweise besteht beim hereditären Angioödem kein Juckreiz, gleichzeitig auftretende juckende Quaddeln sprechen gegen die Diagnose. Magen- und Darmatacken durch Schwellungen im Bereich der Darmwand sind häufig und führen zu Schmerzen, Durchfall, Krämpfen, Erbrechen bis hin zu Bewusstlosigkeit durch Hypovolämie und Hämokonzentration. Bauchattacken können Schwellungen in anderen Lokalisationen um Jahre vorausgehen. Die Diagnose hereditäres Angioödem wird oft erst Jahre nach der Erstmanifestation gestellt, gerade bei Bauchbeschwerden werden bei bis zu 20 % der Patienten letztendlich unnötige chirurgische Eingriffe durchgeführt. So kann beispielsweise die Abgrenzung einer akuten Appendizitis schwierig sein und in der

Literatur wurde auch über Patienten berichtet, bei denen eine Appendektomie durchgeführt wurde, aber letztendlich doch eine HAE-Attacke vorlag. Abgegrenzt werden müssen auch Lebensmittelintoleranz und möglicherweise Lebensmittelallergien, wobei solche Unverträglichkeiten ein Angioödem auch tatsächlich triggern können. Beschrieben sind daneben Harnverhalt durch Schwellungen in den ableitenden Harnwegen, Gelenksbeschwerden und zerebrale Symptome. Bei einem Teil der Patienten kommt es einige Tage vor einer akuten Attacke zu Prodromi mit gyrierten, nicht-juckenden erythematösen Hautveränderungen (Erythema marginatum); Patienten berichten häufig auch über den Attacken vorausgehende unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Aggressivität oder auch Depression.

Schwellungen können plötzlich und ohne ersichtlichen Grund auftreten; häufige Auslöser sind Traumen, wie zahnärztliche Eingriffe und Operationen, Verletzungen und Druckbelastung, aber auch schwere Infektionen und psychische Stresssituationen. Schwellungen entwickeln sich meist innerhalb von 1-3 Tagen und klingen dann auch ohne Therapie ab. Bei Frauen können während des Zeitraums der Menstruation gehäuft Anfälle beobachtet werden. Hormonale Antikonzeptiva (insbesondere mit Östrogenanteil) führen zu häufigeren und stärkeren Attacken. Die Einnahme von ACE-Hemmern ist kontraindiziert, auch sie können die Krankheitsaktivität steigern.

Das hereditäre Angioödem manifestiert sich bei über 50 % der betroffenen Patienten vor dem 20. Lebensjahr; nur bei 4 % der Betroffenen kommt es zu einer Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr. Eine späte Erstmanifestation macht ein erworbenes Angioödem deutlich wahrscheinlicher als ein hereditäres Angioödem.

Die häufigste Form des hereditären Angioödems ist mit ca. 85 % das HAE Typ 1, das auf einem genetisch determiniertem C1-Esterase-Inhibitor-Mangel, also einem Synthesedefekt, basiert. Laborchemisch ist eine Verminderung von C1-Esterase-



Prof. Dr. med. Randolph Brehler



Inhibitor-Protein und -Funktion, wie auch C4 nachweisbar. Ca. 15 % der Patienten leiden unter einem HAE Typ 2 aufgrund einer funktionellen C1-Esterase-Inhibitor-Insuffizienz; laborchemisch sind die C1-Esterase-Inhibitor-Funktion und C4 vermindert, die Proteinkonzentration kann erhöht sein - die Funktion des Proteins ist gestört.

Bei fehlendem oder nicht funktionierendem C1-INH kommt es zur Komplementaktivierung und einer fehlenden Regulierung des Faktors XIIa, was eine Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems zur Folge hat. Die vermehrte Bildung von Bradykinin ist für die auftretenden Schwellungen verantwortlich.

Vererbt wird die Erkrankung autosomal-dominant; damit wird die Erkrankung mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % auf Kinder übertragen. Die Mutation betrifft den langen Arm des Chromosoms 11 in der Subregion q11.2-q13. Bekannt sind mehr als 200 Mutationen; bei etwa 20 % der Patienten findet sich eine Neumutation, Patienten sind dann erstmals in der Familie betroffen.

Noch viel seltener ist das überwiegend bei Frauen auftretende HAE Typ 3 heute, wegen der normalen Komplementspiegel, HAE nC1-INH genannt. Bislang sind drei, auch in kommerziellen Laboratorien bestimmbare Mutationen als ursächlich beschrieben worden (Mutationen im F12-, im Plasminogen- und im Angiotensinogen-1-Gen). Nur bei einem Teil der betroffenen Patienten lässt sich eine dieser Mutationen nachweisen. Bei unbekanntem Defekt

wird das Angioödem als HAE Typ 3 „unknown“ (HAE Typ 3 uk) klassifiziert. Komplementfaktoren sind bei dieser Form des hereditären Angioödems nicht vermindert, die Diagnose kann nur aufgrund der Klinik gestellt werden und wird durch Nachweis der bekannten Mutationen gesichert.

Bei später Erstmanifestation und verminderten Komplementfaktoren ist an ein erworbenes Angioödem zu denken, das bei lymphoproliferativen Erkrankungen, aber auch bei Autoimmunerkrankungen vorkommt, typischerweise findet sich bei dieser Form neben der Verminderung von C4 und der C1-INH Funktion zusätzlich eine Verminderung im Faktor C1q, die C1-INH-Protein Konzentration kann normal oder vermindert sein.

Bei der Diagnostik ist zu beachten, dass mit der Manifestation eines komplementbedingten Angioödems erst im Bereich einer C1-INH Funktion von unter 30 % zu rechnen ist. Häufig wird eine verminderte C1-INH-Funktion insbesondere in eingesendeten Blutproben gemessen, was an der Lagerung des Untersuchungsmaterials liegen kann. Kälte, aber auch Wärme, kann die Untersuchung der funktionellen Aktivitäten im Untersuchungsmaterial vermindern. Kritisch zu hinterfragen ist damit ein Laborbefund mit unauffälligem C4, aber geringer bis mäßiger C1-INH-Funktionsminderung.

Behandlung

Akute Behandlung

Patienten mit einer akuten Schwellung, bei denen die Diagnose noch nicht gesichert ist, werden in der Regel mit Antihistaminika, Kortikosteroiden und gegebenenfalls auch Adrenalin behandelt. Hereditäre Angioödeme zeigen auf diese Medikamente kein Ansprechen und Schwellungen nehmen häufig weiter zu. Beachtet werden müssen Schwellungen im Rachenbereich, die zur Erstickung führen können. Bei ausgeprägten Schwellungen ist eine Intubation ausgesprochen schwierig, sodass bei zunehmenden Schwellungen im Rachenbereich zeitgerecht intubiert werden muss und gegebenenfalls das Leben des Patienten nur durch Koniotomie oder Tracheotomie gerettet werden kann.

Befunde und auf die unterschiedlichen Formen des Angioödems hinweisende Fragen sind in Tab. 1 zusammengestellt. Dabei sprechen für die Diagnose eines hereditären Angioödems insbesondere feh-

Tab. 1: Anamnestische Angaben und Befunde, die für Mastzellen bedingte bzw. Bradykinin bedingte Angioödeme sprechen können. (+ „spricht für“; - „spricht gegen“)

	Mastzell-bedingtes Angioödem	Bradykinin-bedingtes Angioödem
Juckreiz und Urtikaria	+	-
2-3 Tage vor Angioödem Erythema marginatum	-	+
Attackenartige Bauchschmerzen auch in Verbindung mit Angioödem		+
Auslösung durch Medikamente wie Antibiotika, NSAID und andere	+	
Einnahme von ACE-Hemmern (Sartanen)		+
Erstmanifestation im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme hormoneller Antikonzeptiva		+
Ansprechen auf Antihistaminika und Kortikosteroide	+	-
Ansprechen auf C1-Esterase-Inhibitor/Bradykinin-Rezeptorantagonist	-	+
Angioödem in der Familie		+

lende Urtikaria und fehlender Juckreiz, frühere Schwellungen, die nicht auf Antihistaminika, Kortikosteroide und Adrenalin angesprochen haben, attackenartige Bauchschmerzen in Verbindung mit einem Angioödem, die Erstmanifestation im Zusammenhang mit der Einnahme von Kontrazeptiva und eine positive Familienanamnese mit weiteren betroffenen Familienmitgliedern.

Da ACE-Hemmer und auch Sartane häufiger als ein hereditäres Angioödem zu Schwellungen führen können, ist die Einnahme dieser Medikamente in der Anamnese dringend zu berücksichtigen. Zu beachten ist auch, dass ebenfalls nicht-steroidale Antiphlogistika neben Antibiotika zu klinisch gleichartigen Angioödem führen können.

Im akuten Anfall spricht das komplementbedingte Angioödem auf eine Behandlung mit dem Bradykinin-B₂-Rezeptorantagonist Icatibant an. Das Medikament ist zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen zugelassen und wird subkutan verabreicht. Lokale Reaktionen sind häufig, und dürfen nicht als Unverträglichkeit interpretiert werden. Zur Behandlung sind im Weiteren zwei aus Plasma gewonnene C1-INH-Konzentrate und ein aus der Milch transgener Kaninchen und damit rekombinant hergestelltes Protein zugelassen.

Kurzzeitprophylaxe

Durch Kurzzeitprophylaxe werden bei betroffenen Patienten Angioödeme verhindert, die im Rahmen von zahnärztlichen Eingriffen, Operationen oder auch schweren Infektionen auftreten können.

Langzeitprophylaxe

Früher wurde die prophylaktische Langzeitbehandlung häufig mit attenuierten Androgenen und Tranexamsäure durchgeführt; heute muss vor allem von der Therapie mit attenuiertem Androgen, das für die Behandlung des HAE nicht zugelassen ist, zugunsten alternativer Medikamente abgeraten werden.

In der Vergangenheit stand nur die Behandlung mit aus Plasma hergestellten C1-INH Konzentrat zur Verfügung. In Deutschland regulär zugelassen war nur ein Präparat, das Medikament muss alle 3-4 Tage intravenös injiziert werden. Durch die Steigerung des C1-INH-Plasmaspiegels konnte die Funktion des Komplementsystems soweit geregelt werden, dass HAE-Attacken weitgehend verhindert werden konnten. Die Indikation für diese Therapie liegt bei hoher Krankheitsaktivität vor, insbesondere wenn häufig bedrohliche Schwellungen auftreten, das heißt bei häufiger Beteiligung von Mundschleimhaut und Rachen.

Aktuell stehen für die Langzeitprophylaxe zwei Medikamente zur Verfügung, die für den Patienten die Behandlung deutlich einfacher machen.

Ein humanes C1-INH-Konzentrat ist für die subkutane Therapie in Deutschland zugelassen, verabreicht werden 60 E/kgKG alle 3-4 Tage. In Studien wurden Larynxattacken sicher verhindert. Das Prä-

parat ist nach Schulung der Patienten und Erlernen der Injektionstechnik für die Selbstinjektion zugelassen.

Mit Lanadelumab steht die erste Antikörpertherapie zur Verfügung. Die gebremste Kallikrein Aktivität wiederum führt zu einer Normalisierung der Bradykinin Konzentration. Damit vermindert die Blockade von Kallikrein die Bildung des zur Schwellung führenden vasoaktiven Peptidhormons Bradykinin, das bei erhöhter Freisetzung für die Gefäßpermeabilität verantwortlich ist. Der Antikörper ist für Erwachsene und Jugendliche in Deutschland zugelassen und wird alle 14 Tage in einer Dosierung von 300 mg subkutan verabreicht. Auch dieses Medikament ist nach Schulung der Patienten für die Eigentherapie zugelassen. Diskutiert wird die Verlängerung der Injektionsintervalle auf alle 4 Wochen bei Beschwerdefreiheit.

Fazit

Angioödeme sind ein nicht ganz seltenes Problem im klinischen Alltag. Da insbesondere bei bradykininbedingten Angioödem lebensbedrohliche Schwellungen im Pharyngolaryngealbereich auftreten können, die mit einer deutlichen Mortalität belastet sind, ist die Kenntnis der Behandlungsmöglichkeiten von hoher Bedeutung.

Die Möglichkeiten zur Behandlung hereditärer Angioödeme haben sich in den letzten Jahren durch neue Medikamente, die auch in Deutschland regulär zur Behandlung zugelassen sind, deutlich verbessert.

Die Langzeittherapie bedeutete für Patienten in der Vergangenheit die Behandlung mit nicht zugelassenen Medikamenten (attenuierte Androgene), die durchaus beträchtliche Nebenwirkungen haben können oder als Therapie der Wahl die intravenöse Injektion eines C1-INH Konzentrat alle 3-4 Tage.

Mit den neuen Behandlungsmöglichkeiten (regulär zugelassen) wird die Therapie für schwer betroffene Patienten deutlich leichter. Schwere Angioödemattacken können weitgehend verhindert werden. Für nie gänzlich auszuschließende Durchbruchschwellungen müssen Patienten auch weiterhin zwei Dosierungen eines für die Akuttherapie zugelassenen Präparates vorrätig halten. Wichtig ist die Information von Hausärzten, Zahnärzten aber auch nahegelegenen Krankenhäusern. Nicht zu unterschätzen ist die Wichtigkeit der Kurzzeitprophylaxe bei insbesondere zahnärztlichen Eingriffen und Operationen.

Das hereditäre Angioödem ist zwar eine seltene Erkrankung, aufgrund der variablen Symptome und Beschwerden der Patienten, sollten Ärzte aller Fachrichtungen die Erkrankung kennen und mit den Behandlungsmöglichkeiten vertraut gemacht werden. Langfristig betreut werden die Patienten in der Regel in spezialisierten Zentren, die die Notwendigkeit zur prophylaktischen Behandlung regelmäßig überprüfen und das therapeutische Procedere festlegen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Randolph Brehler
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Hautkrankheiten
Ambulanz für Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin
Von-Esmarch-Straße 58
D-48149 Münster
randolf.brehler@ukmuenster.de
www.ukm.de

Professor Brehler engagiert sich ehrenamtlich im Vorstand des AeDA (Ärzteverband Deutscher Allergologen) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). Die Arbeitsgrundlage ist das "Weißbuch Allergie in Deutschland".

■ Shire Deutschland GmbH
Medizinischer Informationsdienst
Takhzyro® (Lanadelumab)
Immunology HAE
Friedrichstraße 149
10117 Berlin
www.shire.de/patients/therapeutic-areas/hereditare-angiooedem
www.mein-allergie-portal.com

Das Von-Willebrand-Syndrom

Heavy Menstrual Bleeding (HMB)



v. links nach rechts,
Dr. med. Günther Kappert,
Dr. med. Susan Halimeh,
Dr. med. Hannelore Rott

Von der bekanntesten der erblich bedingten Gerinnungsstörungen, der Hämophilie, sind in der Regel nur Männer betroffen. Andere Blutgerinnungsstörungen kommen bei Frauen aber ähnlich häufig vor wie bei Männern. Noch immer werden diese bei Frauen viel zu selten und oft erst sehr spät diagnostiziert. Das sogenannte „Von-Willebrand-Syndrom“ (vWS) ist eine genetisch disponierte Störung der Blutgerinnung, die 1926 von Professor Erik Adolf von Willebrand erstmalig als Erkrankung erkannt wurde. Prof. von Willebrand behandelte eine junge Patientin mit ausgeprägter Blutungsneigung, die nur vier Monate nach ihrer Menarche verblutete. Heutzutage können selbst Patienten mit einem schweren vWS ein langes und gutes Leben führen; Grundvoraussetzung ist eine rechtzeitige Diagnosestellung und ein frühzeitiger Therapiebeginn.

Einleitung

Die ersten Anzeichen der Erkrankung scheinen harmlos: Häufiges Nasenbluten, Neigung zu blauen Flecken (Hämatome) und Wundheilungsstörungen. In Deutschland leiden rund 800.000 Menschen an dem vWS. Frauen und Männern sind prozentual gleich häufig von der Blutgerinnungsstörung betroffen; Intensität und Ausprägung sind jedoch geschlechtsspezifisch unterschiedlich. Mit Eintritt in die Pubertät stellen sich bei betroffenen jungen Frauen auffällig starke Regelblutungen mit enormen Blutverlusten ein. Heranwachsende Kinder leiden (aufgrund von Einblutungen) unter schmerzenden und verformten Gelenken – bei kleinsten Verletzungen sind die Blutungen nicht aufzuhalten. Noch immer sind es vor allem Frauen, die besonders unter den Symptomen des vWS leiden. Das häufigste Symptom von Frauen mit Gerinnungsstörungen: Immer wieder schmerzhafte Regelblutungen, die mit einem großen Blutverlust einhergehen und oft länger als eine Woche andauern. Noch bis vor wenigen Jahren wurde dafür der Begriff 'Menorrhagie' (gr. 'Menos 'Monat' und 'rhegnynai' 'zerreißen, platzen') verwendet. International und in der medizinischen Wissenschaftsliteratur gilt der Begriff 'Menorrhagie' seit etwa einem Jahrzehnt als überholt.

Für starke Regelblutungen wird aktuell der Begriff 'Heavy Menstrual Bleeding' (HMB) verwendet. HMB wird aus Sicht der Patientinnen definiert als 'Übermäßiger Menstruationsblutverlust, der die körperliche, soziale, emotionale und/oder materielle Lebensqualität einer Frau beeinträchtigt'. Aus der Sicht von Ärzten und Wissenschaftlern wird HMB definiert als 'exzessiver Blutverlust $\geq 80\text{ml}$ / Zyklus'.

Gerinnungsstörung und Blutungsneigung

Das vWS ist die häufigste erblich bedingte Blutgerinnungsstörung überhaupt, die zu HMB führt. Die folgende Tabelle beschreibt die sieben bekannten Formen des vWS:

Typ	Beschreibung
1	Teilweiser quantitativer Mangel an VWF
2	Qualitative Mängel des VWF
2A	Verminderte VWF-abhängige Thrombozytenadhäsion bei Verminderung des hochmolekularen Anteils
2B	Erhöhte Bindungsaffinität von VWF für Thrombozyten
2M	Verminderte VWF-abhängige Thrombozytenadhäsion oder Collagenbindung bei normaler Verteilung der VWF-Multimere
2N	Deutlich verringerte Bindungsaffinität von VWF für Faktor VIII
3	Nahezu vollständiger Mangel an VWF

Typ 3 (nahezu vollständiger Mangel an VWF) ist die mit Abstand schwerste Form des vWS.

Um sich vor Blutverlusten und Einblutungen schützen zu können, verfügt der Körper über die Fähigkeit, Blutungen zum Stillstand zu bringen. Diese Fähigkeit wird auch mit dem Begriff 'Hämostase' bezeichnet; der dazugehörige Fachbereich der Medizin mit dem Begriff 'Hämostaseologie'. Das Blut ist eine derart komplexe Flüssigkeit, dass es von vielen Ärzten und Wissenschaftlern auch als 'flüssiges Organ' oder als 'flüssiges Gewebe' bezeichnet wird. Im gesunden Blut sind neben den Gerinnungsfaktoren auch Bestandteile enthalten, die die Blutgerinnung aufhalten und kontrollieren. Schließlich darf das Blut weder zu wenig noch zu stark gerinnen. Gerinnt es zu wenig, wird der Blutverlust zu groß, gerinnt es zu stark, kommt es zu



Dr. med. Susan Halimeh

lebensgefährlichen Gefäßverstopfungen durch Thromben. Um sich vor zu starker Blutgerinnung zu schützen, hat der Körper Methoden entwickelt, mit denen er Thromben wieder auflösen kann. Dazu nutzt er ein Enzym namens Plasmin, welches viele der im Blut enthaltenen Eiweiße aufzuspalten vermag. Der Vorgang der körpereigenen Blutgerinnungsauflösung wird auch als 'Fibrinolyse' bezeichnet. Störungen der Blutgerinnung, bei denen das Blut zu wenig gerinnt, werden als Blutungsneigung definiert; die entgegengesetzten Gerinnungsstörungen, bei denen das Blut zu stark gerinnt, als 'Pluskoagulopathien'.

Der von-Willebrand-Faktor (vWF)

Das vWS ist durch das geringere Vorkommen, das Fehlen oder die Beschädigung eines bestimmten Eiweißstoffes im Blut charakterisiert, dem sog. nach Dr. Erik Adolph von Willebrand benannten von-Willebrand-Faktor (vWF). Der vWF wird sowohl im Knochenmark als auch in den Innenwänden der Blutgefäße hergestellt und erfüllt zwei wichtige Funktionen der Hämostase: Zum einen bei Wundverschluß nach Verletzungen, indem der Faktor sozusagen Brücken zwischen den Blutplättchen und der verletzten Gefäßwand baut, zum anderen ist der vWF ein Trägerprotein für den Blutgerinnungsfaktor VIII und unterstützt somit die Bildung von Thromben.

Weitere Blutungsneigungen, die zu HMB führen

Die zweithäufigste Blutungsneigung bei Frauen nach dem vWS ist die Hämophilie. Aufgrund der Vererbungslehre, erkranken Frauen nur äußerst selten an einer Hämophilie, können aber 'Konduktorinnen' (Überträgerinnen) der Hämophilie sein. Studien zeigen, dass Hämophilie-Konduktorinnen deutlich weniger Gerinnungsfaktor im Blut aufweisen als Nicht-Konduktorinnen und daher auch häufig unter HMB leiden.

Weitere erwähnenswerte Erkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung bei Frauen sind die sog. Blutplättchen-Funktionsstörungen und seltene Faktormangelerkrankungen. Diese sollen aber wegen ihrer Seltenheit und um den Rahmen des Artikels nicht zu sprengen, hier nicht ausführlicher besprochen werden.

Frauen mit Blutungsneigung leiden häufiger unter HMB – und unter den Patientinnen mit HMB befinden sich überdurchschnittlich häufig Frauen, die unter einer Blutungsneigung leiden.

Blutungsneigung	Häufigkeit (nach James 2010)
von-Willebrand-Syndrom	32 - 100 %
Plättchenfunktionsstörungen	51 - 98 %
Hämophilie-Konduktorin	10 - 57 %
Faktormangelerkrankungen	35 - 70 %

Häufigkeiten von HMB bei Frauen mit Blutungsneigungen in verschiedenen Studien

Unter- und Fehlversorgung von HMB bei Frauen mit Blutungsneigung

Patienten- und Ärztebefragungen aus den USA zeigen, dass zumindest dort bis vor etwa 15 Jahren die Diagnose 'Blutungsneigung' bei Frauen mit HMB viel zu selten und viel zu spät gestellt wurde.

- In einer US-amerikanischen Studie zeigt sich, dass nur 4 % der Ärzte eine Blutungsneigung als mögliche Ursache von HMB in Betracht zogen.
- In der gleichen Studie erklärten nur 3 % der Ärzte, dass sie eine Frau mit HMB an einen Experten überwiesen hätten. (Diley et al 2001).
- In einer US-amerikanischen Studie zeigt sich, dass es bei Frauen mit einem vWS im Durchschnitt 16 Jahre von den ersten Symptomen bis zur richtigen Diagnose gedauert hatte – bei einer Frau hatte es sogar 39 Jahre gedauert (Kirtava et al 2004).

Die daraus resultierende Fehl- und Unterversorgung von Frauen mit Blutungsneigung und HMB haben für die Betroffenen oft schwerwiegende Folgen: HMB stellt nach wie vor die Hauptbegründung für die ca. 300.000 Gebärmutterentfernungen/Hysterektomien (gr. 'hystera' 'Gebärmutter' und 'ektome' 'abschneiden') in den USA pro Jahr dar. Wären nur 21 % dieser Frauen in einem spezialisierten Gerinnungszentrum behandelt worden, („nur“ 21 %, weil ja immerhin vier Prozent der Ärzte richtig diagnostizieren), macht dies mindestens 63.000 überflüssige Gebärmutterentfernungen in den USA pro Jahr aus. Die Gebärmutter ist aus den verschiedensten Gründen ein für jede Frau wichtiges Organ, das nicht nur der Fortpflanzung dient. Eine radikale Operation stellt immer eine körperliche und seelische Belastung dar.

Therapieansätze

Für Frauen mit diagnostizierter HMB stehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten bei Blutungsneigung zur Verfügung. Zunächst einmal sollte die Patientin grundsätzlich auf einen Eisenmangel untersucht werden. Nur wenn ein diagnostizierter Mangel vorliegt, sollten Eisenpräparate verordnet werden.

Die erste Behandlungsmethode der Wahl, die sogenannte Erstlinientherapie, ist die Tranexamsäure (TXA). TXA hemmt die Fibrinolyse und sorgt somit für eine stärkere Blutgerinnung. Wenn TXA therapeutisch nicht ausreicht, sollte spätestens mit der nächsten Regelblutung durch die Zweitlinientherapie bei HMB und Blutungsneigung, „Desmopressin“ eingesetzt werden. Desmopressin wirkt dadurch, dass es die Freisetzung des vWF und somit die Blutgerinnung fördert. Desmopressin wirkt nicht bei



Startbildschirm der My-Flow-Score-App

Frauen mit den vWS-Typen 2a und b und 3 und sollte daher bei diesen Patientinnen nicht eingesetzt werden. Grundsätzlich sollte krankheitsspezifisch mit Gerinnungsfaktoren aus Blutplasma behandelt werden. Ist der von-Willebrand-Faktor fehlerhaft ausgebildet (verschiedene Varianten des Typ 2) oder fehlt er völlig (Typ 3), erhalten die Patienten ein Präparat mit einer standardisierten Konzentration an von-Willebrand-Faktor sowie dem Blutgerinnungsfaktor VIII.

Hormonbehandlung von HMB

Je jünger die Patientin zu Beginn einer Hormontherapie ist, desto länger ist sie potentiell den Risiken einer Hormontherapie ausgesetzt. Dazu gehören eine veränderte Gehirnstruktur, ein erhöhtes Risiko für Depressionen und eine verringerte Libido, um nur die häufigsten zu nennen. In unserer klinischen Praxis empfehlen wir daher eine Hormontherapie frühestens zwei Jahre nach der Menarche.

Naturheilverfahren bei HMB

Für die Frauen, die Naturheilverfahren bevorzugen, weder Antikoagulantien noch Hormonpräparate nutzen und nicht stillen, gibt es auch die Möglichkeit, vor dem Einsatz von Tranexamsäure, eine pflanzliche Therapie mit Mönchspfeffer (*Vitex Agnus Castus* - VAC) anzubieten. Mönchspfeffer wird seit Jahrhunderten zur Behandlung von Menstruationsbeschwerden eingesetzt. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten wurden bisher nicht nachgewiesen. Zwei jüngere iranische Studien mit insgesamt 150 Frauen konnten zeigen, dass HMB durch VAC deutlich verringert wird.

Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten von HMB

Die chirurgische Behandlung von HMB sollte erst dann in Betracht gezogen werden, wenn alle bisher besprochenen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft worden sind. Die chirurgische Erstlinientherapie ist die sogenannte Endometriumablation. Dabei wird die Gebärmutter schleimhaut zerstört bzw. entfernt und somit auch die Fruchtbarkeit der Frau. Heute stehen relativ schonende und sichere Verfahren zu Verfügung. Eine Hysterektomie sollte erst dann in Betracht gezogen werden, wenn auch die Endometriumablation keine Besserung der HMB bewirkt hat.

Die My-Flow-Score-App

HMB kann ein Symptom einer behandlungsbedürftigen Minuskoagulopathie sein. Die Einschätzung, ob Stärke und Dauer der Regelblutung „normal“ sind, fällt den meisten Frauen schwer. Um diese Frauen zu unterstützen und damit Blutungsneigungen möglichst frühzeitig erkannt und nicht mehr übersehen werden, haben wir zusammen mit der Firma CSL Behring die kostenlose App 'My-Flow-Score' entwickelt.

Die App basiert auf wissenschaftlich überprüften Methoden, mit denen Frauen die Stärke und die Dauer ihrer Regelblutungen selbst bewerten können. Wenn alle Daten eingetragen werden, berechnet die App einen Score. Überschreitet dieser Score den Wert 100, könnte eine Minuskoagulopathie die Ursache für die HMB sein. Den Frauen wird dann von der App empfohlen, sich an einen Facharzt zu wenden.

Behandlung von Frauen mit HMB bei Blutungsneigung im Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr (GZRR)

HMB lässt sich zwar sehr gut behandeln, liegt jedoch eine Hämophilie oder das Von-Willebrand-Syndrom zugrunde, so wird die Erkrankung die Patientin ihr Leben lang begleiten. Für eine nachhaltig erfolgreiche Behandlung von chronischen Erkrankungen wie der Blutungsneigung braucht es eine gute Zusammenarbeit zwischen Ärzten und medizinischem Fachpersonal auf der einen und dem Patienten auf der anderen Seite. Gegenseitiges Vertrauen ist dabei unverzichtbar.

Daher legen wir im GZRR großen Wert darauf, Frauen mit HMB bei Blutungsneigung nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand ganzheitlich, dabei aber einfühlsam und engagiert, zu behandeln.

Zur Behandlung von Frauen mit Blutungsneigung gehören im GZRR komplexe Leistungen, die nur durch ein interdisziplinäres Team innerhalb des Gerinnungszentrums bzw. durch enge Kooperationen zwischen den Behandlern erbracht werden können:

- Optimale Versorgung der Patienten mit Gerinnungsfaktoren im Rahmen der Heimselbstbehandlung. Die Versorgung mit Gerinnungsfaktoren erfolgt auch bei stationärer Behandlung der Patienten durch das GZRR.
- Kontinuierliche und fachübergreifende Betreuung.
- Therapiekontrolle und -sicherung.
- Fachlabor zur zügigen Durchführung von hämostaseologischer Spezialanalytik.
- Regelmäßige Kontrolle der Dokumentation der Heimselbstbehandlung.
- Erstellung eines Therapieplans, der regelmäßig überprüft und im Bedarfsfall an neue Gegebenheiten angepasst wird.
- Koordination der im individuellen Therapieplan definierten notwendigen Leistungen.
- Enge Kooperation mit anderen Leistungserbringern.

Frau Dr. Halimeh spendet ihr Autorenhonorar der "Deutschen Bluthilfe e.V."

Informationen

■ **Dr. med. Susanne Halimeh**
Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr
Königstraße 13
47051 Duisburg-Altstadt
Tel.: +49 203 3483360
www.gzrr.de

■ **Deutsche Hämophiliegesellschaft**
Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
Tel.: +49 40 672 29 70
www.dhg.de

■ **Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.**
Remmingsheimer Str. 3
D-72108 Rottenburg am Neckar
+49 7472 22648
www.igh.info

■ **Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH)**
Strümpellstrasse 40
04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565745
www.bddh.org

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

Schulmedizinische und komplementärmedizinische Aspekte bei chronischen Rückenschmerzen

Rückenschmerzen sind eine Gesundheitsstörung von herausragender epidemiologischer, medizinischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. In Deutschland beträgt die Punktprävalenz für Rückenschmerzen ca. 30–35%, die Einjahresprävalenz ca. 65–70% und die Lebenszeitprävalenz 80–85%. Die häufigste Lokalisation ist die Lendenwirbelsäule (LWS).



Einleitung

Schmerzen sind eine subjektive Erfahrung, es gibt keinen Labortest und keine technische Untersuchung, die Rückenschmerzen zweifelsfrei ausschließen oder belegen kann. Bildgebende Befunde (z. B. MRT-Aufnahmen) können nur in Zusammenarbeit mit der Anamnese und den klinischen Untersuchungsbefunden des Patienten sinnvoll interpretiert werden. Synonyme für den unteren Rückenschmerz sind z. B. die Begriffe LWS-Syndrom, Lumbalgie, Lumbago, Kreuzschmerz, Hexenschuss. Alle Bezeichnungen beschreiben zunächst nur die Symptomatik, die zugrundeliegenden Ursachen sind vielfältig. Radikuläre Schmerzen gehen von einer oder mehreren Nervenwurzeln aus und entstehen bei einer Radikulopathie (z. B. durch einen Bandscheibenvorfall, einen Osteophyten oder einen entzündlichen Prozess). Die Schmerzen folgen dem Verlauf des betroffenen Nerven und werden in seinem Versorgungsgebiet wahrgenommen. Sie können von Parästhesien (Taubheitsgefühlen) und Paresen (Lähmungen) begleitet werden. Bei ausstrahlenden Schmerzen in die unteren Extremitäten spricht man von einer Ischialgie. Eine Kombination aus Lumbago und Ischialgie wird Lumboischialgie genannt.

Definitionen und Ursachenbetrachtung

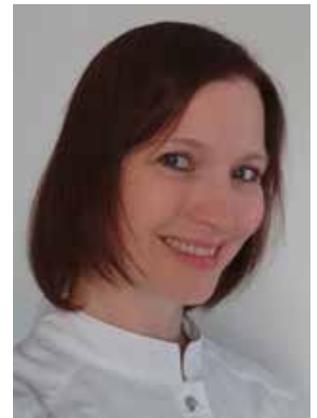
Chronische Rückenschmerzen sind definiert nach der Dauer: Die Schmerzen halten für länger als 3 Monate an und sind mit meist mehr als einer Episode an mehr als der Hälfte der Tage eines Jahres vorhanden. Von nicht-spezifischen Rückenschmerzen spricht man, wenn keine Ursache gefunden werden kann, welche die vorliegenden Beschwerden erklären kann. Das Verhältnis spezifisch zu nicht-spezifischem Rückenschmerz beträgt 1:4. In den meisten Fällen liegt eine unspezifische funk-

tionelle Störung vor. Seit 2010 existiert eine Nationale Versorgungsleitlinie zum nicht-spezifischen Kreuzschmerz, die 2017 aktualisiert wurde. Anfang 2018 folgte eine S2k-Leitlinie zum spezifischen Kreuzschmerz, der z. B. in degenerativen Erkrankungen der Wirbelsäule, deformierten Bandscheiben, Entzündungen oder Verschleißerscheinungen begründet sein kann.

Als „Red Flags“ werden Begleitsymptome und Vorerkrankungen bezeichnet, die auf eine spezifische möglicherweise gravierende Ursache mit dringlichem Behandlungsbedarf hinweisen (z. B. starke Entzündungszeichen, unklares Fieber, starker Gewichtsverlust, Tumorerkrankungen, neurologische Ausfälle, Unfall). Bei älteren Patienten nach einem Bagatelltrauma kann ein klar lokalisierbarer starker Druckschmerz Ausdruck einer frischen osteoporotischen Fraktur sein.

Zusätzlich zu den Red Flags gibt es sogenannte „Yellow flags“, die hinweisend auf psychosoziale Risikofaktoren für eine Chronifizierung sind (z. B. Angst, Depressivität, Schon- und Vermeidungsverhalten, Unzufriedenheit mit dem Arbeitsplatz, Mobbing, Stressempfinden, geringe Anerkennung trotz hohen Einsatzes, körperliche Schwerarbeit). Chronische Rückenschmerzen sind fast immer „mehr als nur Schmerzen im Rücken“.

Bei akuten Beschwerden und fehlenden Red Flags ist eine ärztliche Basisdiagnostik in der Regel ausreichend, v.a. aufgrund der hohen Spontanheilungsrate akuter Beschwerden (ca. 85% der Fälle von unspezifischen Rückenschmerzen klingen mit und ohne Behandlung innerhalb von 6–8 Wochen ab). Der übertriebene Einsatz diagnostischer Maßnahmen ist sogar ein Risikofaktor für eine Chronifizierung. Altersentsprechende degenerative Veränderungen in der Bildgebung müssen keineswegs zwangsläufig Schmerzen verursachen und dürfen nicht überbewertet werden. Wenn der Patient zu



Dr. med. Angi Diana Eibl



Prof. Dr. med.
Hans-Georg Predel



dem Schluss kommt, bei seinem röntgenologisch so stark verschlissenen Rücken könne er ja gar nicht mehr schmerzfrei werden, kann dies zu einer Self-fulfilling Prophecy werden – einer selbsterfüllenden Vorhersage, die über eine unbewusst ablaufende Verhaltensänderung dazu führt, dass eine Erwartung oder Befürchtung tatsächlich Realität wird.

Knapp 10% der Patienten erleben eine Chronifizierung. Eine hohe Komorbidität mit psychischen Erkrankungen (insbes. Depression) und mit anderen orthopädischen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bekannt. Zu Beginn der Erkrankung ist es deshalb von großer Bedeutung, den unspezifischen Rückenschmerz möglichst schnell von Krankheitsbildern zu unterscheiden, die einer gezielten Therapie bedürfen. Nach Ausschluss einer spezifischen Ursache ist möglichst eine multidisziplinäre Diagnostik und Therapie anzustreben, um die entsprechenden Patienten frühzeitig multimodal zu behandeln. Die Voraussetzungen hierfür sind leider noch nicht flächendeckend gegeben. In Deutschland liegt eine Unterversorgung mit spezialisierten Zentren vor, die u.a. auch psychosomatische Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten anbieten, sodass oft kein ganzheitliches Konzept zur Therapie der chronischen Rückenschmerzen zur Verfügung steht.

Therapieoptionen

Bei chronisch unspezifischem Rückenschmerz stehen Physiotherapie mit Erarbeitung eines individuellen Eigenübungsprogramms sowie manuelle Therapie im Vordergrund. Auch Gruppentherapien und kognitiv-verhaltenstherapeutische Therapieansätze werden empfohlen. Patientenaufklärung, Motivation zu Bewegungsprogrammen und Rückkehr in normale Alltagsaktivitäten sind wichtig sowie die Reduktion von Krankschreibungen aufgrund von Rückenschmerzen (eine kurzfristige AU kann notwendig sein, eine leichtfertige Langzeit-AU ist jedoch eine Risikofaktor für eine Chronifizierung). Eine psychologische Mitbetreuung ist ratsam, bei Somatisierungsstörung auch psychosomatische oder psychotherapeutische Mitbetreuung des Patienten, da nicht selten eine stressinduzierte Hyperalgesie eine Rolle spielt. Eine multidisziplinäre, biopsychosoziale stationäre Rehabilitation in spezialisierten Zentren ist angezeigt, wenn die ambulanten Maßnahmen versagt haben.

Medikamentös kann neben einer Schmerztherapie mit Analgetika (NSAR, z.B. Ibuprofen, Diclofenac) auch die Gabe von Muskelrelaxanzien und Antidepressiva sinnvoll sein. Der Einsatz von Gabapentinoiden macht nur bei neuropathischen Schmerzen Sinn (also bei spezifischer Ursache). Ebenso sind invasive Therapien (z. B. epidurale Kortikosteroide, Nervenwurzelblockaden, Facetteninfiltrationen etc.) nur dann sinnvoll, wenn eine entsprechende Pathologie vorliegt, die hierdurch gezielt behandelt werden kann – also auch nur bei spezifischem Rückenschmerz.

Gemäß der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie nicht-spezifischer Kreuzschmerz lässt sich

Folgendes zusammenfassend sagen: Wenn Anamnese und körperliche Untersuchung keinen Verdacht auf gefährliche Ursachen ergeben, soll zunächst keine weitere Diagnostik erfolgen. Passive, reaktive Maßnahmen sollen nicht oder nur in Verbindung mit aktivierenden Maßnahmen eingesetzt werden. Zur symptomatischen Behandlung soll für den individuellen Patienten das am besten passende Medikament so kurz und in so geringer Dosierung wie möglich angewendet werden. Im Krankheitsverlauf soll der Patient kontinuierlich aufgeklärt und zu einer gesunden Lebensführung, die regelmäßige körperliche Aktivität einschließt, motiviert werden.

Myofasziale Dysfunktion als Ursache für unteren Rückenschmerz

Faszien sind reichhaltig mit Mechanorezeptoren ausgestattet, welche auf manuellen Druck reagieren. Deren Stimulation kann zu lokalen Tonusänderungen quergestreifter Muskelfasern führen. Die Mehrheit dieser Rezeptoren ist eng mit dem autonomen Nervensystem verknüpft, welches Veränderungen des globalen Muskeltonus sowie lokale Vasodilatation bewirken kann. Man weiß inzwischen, dass Faszien glatte Muskelfasern enthalten, über die es zu einer aktiven Faszienkontraktion kommen kann.

Myofasziale Dysfunktionen sind Ursache oder Folge von Fehlbelastungen des Bewegungsapparates. Durch propriozeptive und nozizeptive Afferenzen kommt es zu Veränderungen der Bewegungs- und Haltungssteuerung. Die Diagnostik erfolgt durch klinische Funktionstests, erhobene Befunde werden anschließend strukturiert bewertet und eine entsprechende Therapie angeschlossen.

Hypomobile segmentale Dysfunktion der LWS (Blockierung)

Als Blockierung wird in der Manualmedizin eine gerichtete hypomobile Bewegungsstörung in einem bzw. begleitend auch in benachbarten Bewegungssegmenten der Wirbelsäule bezeichnet. Oft werden Blockierungen als Begleitsymptom bei komplexen lumbalen und lumbosakralen Schmerzbildern beobachtet, sind in diesem Komplex aber manuellen Therapieansätzen zugänglich, sodass manuelle Therapie als Bestandteil eines erfolgreichen multimodalen Therapiekonzeptes zu sehen ist.

Lebensstilfaktoren: Ernährung, Bewegung, Stress, Rauchen

Durch Schonhaltungen, Bewegungsmangel, Stress und zunehmendes Lebensalter verkürzen und verhärten sich die Faszien, die elastischen Anteile nehmen ab und werden durch zähe Kollagenfasern ersetzt, die Gleitfähigkeit wird geringer. Durch Lebensstiländerung lässt sich dies jedoch aufhalten und teilweise umkehren. Wer sich gesund ernährt, keinen übermäßigen Disstress (schlechten Stress) hat bzw. über ein gutes Stressmanagement verfügt



(z. B. durch autogenes Training, Muskelrelaxation nach Jacobson, Tai Chi, Qi-Gong, Achtsamkeit, Meditation), hat gute Chancen, sich bis ins hohe Alter elastische und gleitfähige Faszien zu erhalten. Die Spannung des Fasziensystems steht unter dem Einfluss des autonomen Nervensystems, was verständlich macht, dass auch die Psyche einen deutlichen Einfluss auf die Faszien- und Muskelspannung ausüben kann.

Faszientraining ist keinesfalls nur mit einer Faszirolle durchführbar. Auch ohne Hilfsmittel ist ein effektives Training der Faszien möglich und sogar integrativer Bestandteil vieler Bewegungsformen, ohne dass dies aus der Namensgebung ersichtlich sein muss. Die oben genannten chinesischen Bewegungstherapien, asiatische Kampfsportarten oder Yoga enthalten beispielsweise ein effektives Faszientraining. Idealerweise sucht sich jeder Mensch ein Bewegungsangebot, an dem er Freude findet, sodass es ihm leicht fällt, regelmäßig und dauerhaft daran teilzunehmen.

Raucher haben ein 2-3-fach erhöhtes Risiko für eine Chronifizierung ihrer Rückenschmerzen. Die Gründe dafür sind multifaktoriell und Gegenstand aktueller Forschung. Neben bereits lange bekannten Auswirkungen von Zigarettenrauch (Verengung der Blutgefäße, Arteriosklerose, dadurch eingeschränkte Durchblutung von Rückenmuskulatur und Knochen) weisen Studienergebnisse darauf hin, dass das Schmerzzentrum im Gehirn durch das Rauchen dahingehend beeinflusst wird, dass das Schmerzempfinden verstärkt wird.

Neurotrophe Nährstoffe als Nahrungsergänzung

Oftmals sind Lumbalgien mit einer Läsion peripherer Nerven assoziiert. Diese Patienten können von einer Behandlung mit einer neurotrophen Nährstoffkombination aus Uridinmonophosphat, Vitamin B12 und Folsäure profitieren. Die Zufuhr der genannten Mikronährstoffe kann die körpereigenen Regenerationsprozesse betroffener Nerven unterstützen.

Uridinmonophosphat (UMP) ist als essentieller Baustein der Nucleinsäuren dafür verantwortlich, dass im Organismus neue RNA, auch bei Nervenschädigungen, aufgebaut wird. Weiterhin fördert es die Proteinbiosynthese und beschleunigt den Wiederaufbau neuronaler Membranen. Die beiden B-Vitamine Folat (bioaktive Form der Folsäure) und B12 arbeiten im Körper eng zusammen und spielen eine essentielle Rolle im Nervenstoffwechsel.

Osteopathie

Die osteopathische Medizin beinhaltet eine umfassende manuelle Diagnostik und Therapie am Bewegungsapparat, den inneren Organen und am Nervensystem. Funktionsstörungen zeigen sich als einträchtige Bewegung einer Struktur. Durch Er-

fassen der Bewegung werden Funktionsstörungen festgestellt und behandelt. Die Osteopathie findet zunehmend Beachtung bei Schulmedizinern. Sie besteht im Wesentlichen aus drei miteinander verbundenen Bereichen:

1. Parietale Osteopathie: Sie betrachtet den Stütz- und Bewegungsapparat und zielt ab auf eine Verbesserung von artikulären, muskulären und myofaszialen Dysfunktionen, die oft in Verkettungen auftreten.
2. Viszerale Osteopathie: Ziel ist hier die Motilität und Mobilität dysfunktioneller innerer Organe zu verbessern
3. Craniosakrale Osteopathie (sie betrachtet den Schädel, das Sakrum, das ZNS, den Liquor): Eine eingeschränkte Motilität des ZNS spielt bei vielen Schmerzsyndromen eine Rolle.

Kinesiotaping

Ein Kinesio-Tape ist ein elastisches, selbstklebendes Tape aus einem dehnbaren textilen Material. Unter Anwendung spezieller Techniken wird das Tape auf die Haut aufgebracht. Im Gegensatz zum klassischen unnachgiebigen Tape bleibt die volle Beweglichkeit erhalten. Die Wirksamkeit ist zwar wissenschaftlich nicht belegt, dennoch ist der Einsatz recht weit verbreitet.

Als Wirkmechanismus wird zum einen die Gate-Control-Theorie diskutiert: Sensible Wahrnehmungen wie z.B. durch das aufgebrachte Tape auf der Haut werden über A-Beta-Nervenfasern zum Hinterhorn des Rückenmarks geleitet, wo sie hemmende Effekte auf die ebenfalls im Hinterhorn eingehenden Impulse der schmerzleitenden C-Fasern und A-Delta-Fasern haben. Werden überwiegend Mechanoafferenzen erregt, werden inhibitorische Interneurone aktiviert und die Schmerzinformation nicht weitergeleitet.

Ein weiterer Wirkmechanismus entsteht, wenn das Tape ungedehnt über einem vorgedehnten Muskel angelegt und anschließend eine neutrale Grundposition eingenommen wird (z. B. wird ein paravertebrales Tape bei weit vorgebeugtem Oberkörper angebracht, sodass die Rückenstrecker gedehnt werden, danach richtet sich der Patient wieder auf). Das Tape entfaltet bei dieser Anlage eine liftende Wirkung und wirft Wellen (sog. Convolutions), die obere Hautschicht wird angehoben. Es entsteht mehr Raum, wodurch der Flüssigkeitsaustausch im Gewebe besser funktioniert, der Lymphabfluss wird gefördert.

Pressemitteilung

Bei Rückenschmerzen ist häufig das physiologische Gleichgewicht zwischen Nerven, Muskeln und Knochen durch Fehlhaltungen, Bewegungsmangel oder psychische Belastungen gestört.

Für die körpereigenen Reparaturmechanismen bieten sich unterstützend körpereigentliche und bioaktive neurotrophe Mikronährstoffe an, wie z. B. in Doloctan forte. Hier wird durch den Einsatz der patentierten Folsäure (Quatrefolic®), die biologisch aktiv ist, eine höhere Bioverfügbarkeit erreicht. Als Vitamin B12 Quelle wird die natürliche Form des Methylcobalamins empfohlen, dadurch kann eine Aktivierung der körpereigenen Nervenregeneration durch einen ernährungsmedizinischen Ansatz erfolgen. www.doloctan.de/ZeinPharma Germany GmbH

Akupunktur

An bestimmten Punkten des Körpers werden dünne Akupunkturnadeln eingestochen, wo sie etwa 20 bis 30 Minuten verbleiben. Die großangelegte deutsche GERAC Studie (German Acupuncture Trial) hat dazu geführt, dass die Akupunktur bei chronischen Rückenschmerzen im Lendenwirbelbereich in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen wird. Akupunkturierte hatten weniger Schmerzen und nahmen weniger Medikamente ein. Was genau bei einer Akupunktur im Körper abläuft, ist wissenschaftlich noch nicht restlos aufgeklärt.

Neuraltherapie

Die Neuraltherapie nach Huneke ist ein relativ junges Verfahren der Komplementärmedizin. Mit Hilfe der Injektion eines Lokalanästhetikums sollen akute und vor allem chronische Erkrankungen behandelt werden. Die Neuraltherapie zählt zu den sogenannten Regulationstherapien. Diese sollen Funktionsstörungen des gesamten Organismus lösen, das Nervensystem aktivieren oder dämpfen und somit die Selbstheilungskräfte des Körpers aktivieren.

Informationen

- Dr. med. Dipl. Sportwiss. Angi Diana Eibl
- Prof. Dr. med. Hans-Georg Predel
- Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
- Abteilung Präventive und Rehabilitative Sport- und Leistungsmedizin
- Am Sportpark Müngersdorf 6
- 50933 Köln
- www.dshs-koeln.de

12. Symposium Lunge



COPD und Lungenemphysem

Prophylaxe, Diagnostik und Therapien

Am Samstag, 07. September 2019

9:00 bis 17:00 Uhr

Auf dem Gelände des
Westfälischen Industriemuseum
Henrichshütte - Gebläsehalle
Werksstrasse 31-33
45527 Hattingen/NRW

Eintritt frei!

Ein Symposium für alle Atemwegs- und
Lungenerkrankte, deren Angehörige,
Ärzte und Fachpersonal

www.copd-deutschland.de

www.lungenemphysem-copd.de

Veranstalter:



Mitveranstalter:



Fordern Sie hier Ihr kostenloses Programmheft an:

<https://www.copd-deutschland.de/programmheft-bestellen>