

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

2. Ausgabe 2020
3,50 Euro



Prof. Dr. med. Stefan P. Renner, Ärztlicher Direktor
Klinik für Frauenheilkunde, Klinikum Böblingen

Endometriose



■ Onkologie

| Molekulares Tumorprofiling
| Myeloproliferative Neoplasien



■ Neurologie

| Polyneuropathien (SCIG)
| Chronische Migräne



■ Kardiologie

| Atrialer Flussregulator
| Vorhofflimmern

- 3 ■ Minimalinvasive Therapie von komplexen Aortenaneurysmen**
Florian Elger
Prof. Dr. med. René Müller-Wille
- 7 ■ Vorhofflimmern**
Prof. Dr. med. Philipp Sommer
Dr. med. Leonard Bergau
- 10 ■ Gezielte sportmedizinische Betreuung bei seltenen Erkrankungen am Beispiel der Hämophilie**
Prof. Dr. Dr. med. Thomas Hilberg
Dr. med. Georg Goldmann
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
- 13 ■ Obstipation und Morbus Parkinson**
Prof. Dr. med. Dirk Voitalla
- 16 ■ Atrialer Flussregulator: Therapieoption bei Herzinsuffizienz**
Prof. Dr. med. Roman Pfister
Dr. med. Christos Iliadis
- 19 ■ Morbus Fabry – eine Multi-systemerkrankung**
Prof. Dr. med. Andreas Hahn
- 22 ■ Epicondylitis humeri radialis – der „Tennisellenbogen“**
Priv.-Doz. Dr. med. Christian Ries
Priv.-Doz. Dr. med. Konrad Mader
Univ.-Prof. Dr. med. Lars P. Müller
- 25 ■ Erkrankungen des Ellenbogengelenks**
- 26 ■ Diagnose und Therapie der Chronischen Migräne**
- 28 ■ Refraktiver Linsenaustausch**
Prof. Dr. med. G. U. Auffarth, F.E.B.O.
- 31 ■ Metastasiertes Mammakarzinom**
Prof. Dr. med. Nadia Harbeck
PD Dr. med. Rachel Würstlein
- 34 ■ Chirurgische Versorgung von Hernien- und Bauchwandbrüchen**
Dr. med. Jens Burghardt
- 37 ■ Subkutane Immunglobulinsubstitution (SCIG)**
Dr. med. Karsten Franke
PD Dr. med. Kalliopi Pitarokoili
- 40 ■ Inhalative Therapie bei COPD**
Dr. med. Justus de Zeeuw
- 43 ■ Endometriose – eine chronische, nicht seltene Erkrankung**
Prof. Dr. med. Stefan P. Renner, MBA
- 46 ■ Invasive Mykosen durch humanpathogene Pilze**
Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal
Dr. med. Maria Rührich
- 49 ■ Myelofibrose – eine Erkrankung des Knochenmarks**
Prof. Dr. med. Martin Griesshammer
- 53 ■ Gallensäuren-Malabsorption Eine Übersicht**
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Hubert Mönnikes



Liebe Leser,

die Endometriose ist eine chronisch-entzündliche, hormonabhängige Erkrankung, die unterschiedliche Organe betreffen kann. Obwohl der Endometriose grundsätzlich eine gynäkologisch disponierte Ursache zugrunde liegt, sollte eine interdisziplinäre Diagnostik und Therapie in Erwägung gezogen werden, da sich dem Endometrium ähnliches Gewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle ansiedelt. Das Endometriose-Gewebe verändert sich hormonell über den Menstruationszyklus hinweg und kann zu Geweblungen, Narbenbildungen, starken Schmerzen und Sterilität führen. Experten gehen von jährlich 30.000 Neuerkrankungen allein in Deutschland aus. Die Dunkelziffer ist jedoch aufgrund von nicht erkannten oder fehldiagnostizierten Erkrankungen hoch. Betroffene Patientinnen müssen nicht selten eine „diagnostische Odyssee“ erdulden, bis die Endometriose als ursächlich für die jeweiligen Beschwerden identifiziert wird. Vorherrschende Leitsymptome sind krampfartige Schmerzen mit zunehmender Intensität – meistens im Unterleib. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Erscheinungsformen und Lokalisationen wird die Endometriose oftmals nicht erkannt. In seltenen Fällen kann die Erkrankung Lunge, Skelettmuskulatur, Herz und sogar das Gehirn befallen. Es scheint eine Korrelation zum Immunsystem zu geben, da Allergien und andere chronisch-entzündliche Erkrankungen bei Patientinnen mit Endometriose häufiger diagnostiziert werden. Viele betroffene Frauen haben einen langen und schweren Leidensweg hinter sich. Nicht selten werden die starken Schmerzen der unentdeckten bzw. nicht diagnostizierten Endometriose-Herde als „psychisch bedingt“ deklariert. Eine interdisziplinäre Abklärung und Differentialdiagnostik sollte unbedingt in einem spezialisierten Fachzentrum erfolgen. Hier wird eine leitliniengerechte, individuelle Behandlung und Betreuung der Patientinnen gewährleistet. Die Therapie der ersten Wahl ist die chirurgische Entfernung der Endometriose-Herde. Für die operativen Maßnahmen stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Prof. Dr. med. Stefan P. Renner, Chefarzt der Frauenklinik an den Kliniken Böblingen und Leiter des Endometriosezentrums, präferiert schonende und patientengerechte operative Interventionen, die neben einem guten Operationsergebnis mit einer hohen Patientenzufriedenheit einhergehen.

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

Prof. Dr. med. G. U. Auffarth, Dr. med. L. Bergau,
Dr. med. J. Burghardt, Dr. med. J. de Zeeuw, F. Elger,
Dr. med. K. Franke, Dr. med. G. Goldmann,
Prof. Dr. med. M. Griesshammer, Prof. Dr. med. A. Hahn,
Prof. Dr. med. N. Harbeck, Prof. Dr. med. Dr. phil. T. Hilberg,
Dr. med. C. Iliadis, Prof. Dr. med. K. Mader,
Prof. Dr. med. H. Mönnikes, Prof. Dr. med. L. Müller,
Prof. Dr. med. R. Müller-Wille, Prof. Dr. med. R. Pfister,
PD Dr. med. K. Pitarokoili, Prof. Dr. med. S. P. Renner,
PD Dr. med. C. Ries, Dr. med. M. M. Rührich,
Prof. Dr. med. P. Sommer, Prof. Dr. med. M. von Lilienfeld-Toal,
Prof. Dr. med. D. Voitalla, PD Dr. med. R. Würstlein

Layout

Bonifatius GmbH, Druck | Buch | Verlag, Paderborn
Elke Brosch, Michael Meermeyer,
Melanie Schmidt | prepress@forum-sanitas.com

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer, Melanie Schmidt

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

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.





Abb.3 Hybrid OP-Saal der Universitätsmedizin Göttingen

Minimalinvasive Therapie von komplexen Aortenaneurysmen

Die Hauptschlagader (Aorta) des Menschen transportiert das sauerstoffreiche Blut vom Herzen zu den nachgeordneten Schlagadern (Arterien) des Körpers. Im Bereich des Brustraumes spricht man von der thorakalen Aorta, im Bereich des Bauchraumes von der abdominellen Aorta (Abb.1). Zu den häufigsten Erkrankungen der Aorta gehören

- das Aortenaneurysma (Aussackung der Aorta),
- die Aortendissektion (Aufspaltung der inneren Wandschichten der Aorta),
- das penetrierende Aortenulcus (lokale Ausstülpung auf Basis eines Geschwürs der Aorteninnenwand),
- Atherosklerose (degenerative Veränderung der Gefäßwand)

Dieser Artikel befasst sich mit der minimalinvasiven endovaskulären Behandlung des Aortenaneurysmas, welche in den letzten Jahren aufgrund neuer Interventionstechniken deutliche Fortschritte gemacht hat. Die Therapie kann heutzutage individuell auf die anatomischen Erfordernisse des Patienten abgestimmt werden.

Definition des Aortenaneurysmas

Beim Aortenaneurysma handelt es sich um eine krankhafte Aussackung aller Wandschichten der Aorta. Prinzipiell kann jeder Abschnitt der Aorta betroffen sein (Abb. 1).

Die abdominellen Aneurysmen machen mit ca. 55 % den Großteil aller Aneurysmen aus. Eine Erweiterung der abdominellen Aorta auf über 3 cm Durchmesser, wird als Aneurysma definiert (Abb. 2). Nicht selten sind bei diesen Patienten auch die Beckenschlagadern mitbetroffen.

Liegt das Aneurysma der Aorta im Brustbereich spricht man von einem thorakalen Aneurysma und im Übergang von Brust- und Bauchraum von einem thorakoabdominellen Aneurysma.

Häufigkeit

Die Prävalenz (Häufigkeit) des abdominellen Aortenaneurysmas liegt in den westlichen Industrieländern zwischen 1,3 und 1,7 %. Männer sind fünfmal häufiger betroffen als Frauen. Bei Männern beträgt die Prävalenz ab dem 65. Lebensjahr 9 %, ab dem 75. Lebensjahr knapp 17 % und ab dem 85. Lebensjahr sogar 22 %.

Risikofaktoren

Die häufigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Aortenaneurysmas sind das Alter, das männliche Geschlecht und das Rauchen. Raucher haben ein bis zu sechsmal erhöhtes Risiko an einem Bauchaortenaneurysma zu erkranken. Darüber hinaus stellen Gesamtcholesterin, ein erniedrigtes HDL sowie Bluthochdruck-unabhängige Faktoren ein erhöhtes Risiko dar. In den letzten Jahren wurden auch angeborene/genetische Faktoren identifiziert.

Wie hoch ist das Risiko einer Ruptur?

Bei einem Aneurysmadurchmesser von < 5 cm liegt die Rupturrate unter einem Prozent. Ab einem Durchmesser von > 5 cm steigt das Risiko einer Ruptur deutlich an. Ab 6 cm sind es bereits 10-20 % und bei über 7 cm liegt das Rupturrisiko sogar bei 30 %. Es gilt zu beachten, dass bei Frauen die



Florian Elger



Prof. Dr. med. René Müller-Wille

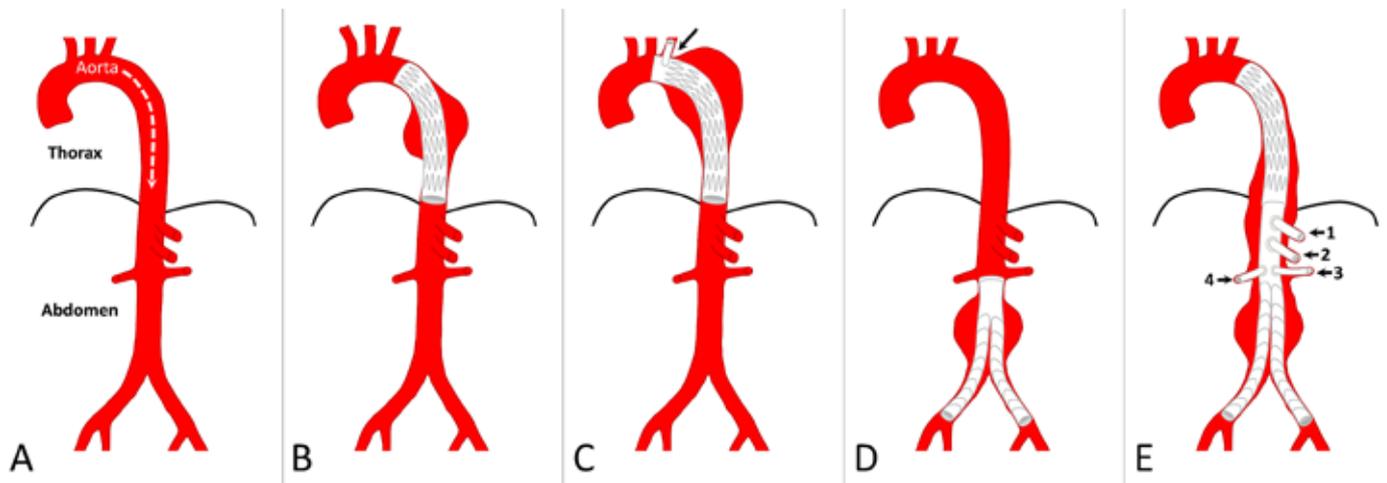


Abb. 1

- A) Normale Aorta
- B) TEVAR
- C) f-TEVAR
- D) EVAR
- E) 4-fach FEVAR mit TEVAR

Aneurysmen bereits bei deutlich geringeren Durchmesser rupturieren können als bei Männern.

Symptome

Die meisten Aortenaneurysmen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch und werden zufällig im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung (z. B. Ultraschall oder Computertomographie) entdeckt. Sehr große oder aktive (im Sinne einer drohenden Ruptur) Aneurysmen können jedoch Beschwerden verursachen (sog. symptomatisches Aortenaneurysma). Typisch sind dann lokale Druckschmerzen sowie Rücken- oder Flankenschmerzen.

Die Ruptur eines Aortenaneurysmas ist in aller Regel ein sehr dramatisches Krankheitsbild, welches neben den Schmerzen durch die Symptome des massiven Blutverlustes (hämorrhagischer Schock) gekennzeichnet ist (Abb. 2c). Trotz der heutzutage sehr guten Infrastruktur im Bereich des Rettungswesens und der klinischen Notfallversorgung, überlebt ein großer Anteil der Patienten eine Ruptur nicht. Es wird daher eine präventive Aneurysmaversorgung angestrebt.

Vorsorgeuntersuchung/Screening

Das Bauchaortenaneurysma kann im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung (Sonographie) mit sehr hoher Genauigkeit diagnostiziert werden. Die Sonographie ist kostengünstig, nicht invasiv und sowohl in Kliniken als auch bei niedergelassenen Kollegen verfügbar. Nachteile einer Sonographie sind die damit verbundene Untersuchungsabhängigkeit (das bedeutet, regelmäßige Kontrollen und Arztbesuche) und die zum Teil eingeschränkte Beurteil-

barkeit der Aorta z. B. bei starkem Übergewicht (Adipositas) oder Darmgasüberlagerung. Die Sonographie wird überwiegend zur Verlaufskontrolle oder zum Screening herangezogen. Seit einigen Jahren übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen hierfür die Kosten bei Männern über 65 Jahren. Für die weitere Abklärung eines Bauchaortenaneurysmas und für die Darstellung der thorakalen Aorta stellt die kontrastmittelgestützte Computertomographie (CTA) (Abb. 2) den Goldstandard dar. Anhand dieser Aufnahmen kann eine weitere individuelle Behandlungsplanung vorgenommen werden.

Wann sollte therapiert werden?

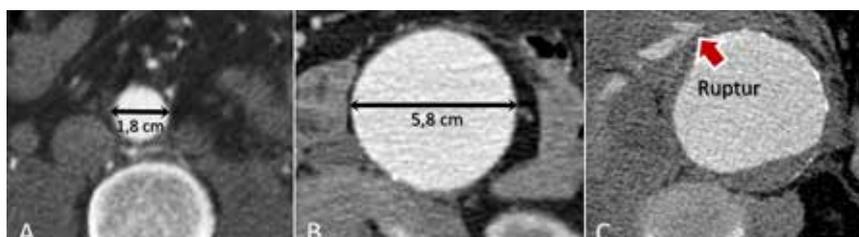
Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einem asymptomatischen und symptomatischen Aneurysma. Bei asymptomatischen Aortenaneurysmen kann nach den geltenden Leitlinien der DGG (Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin) bereits ab einem Durchmesser von 5 cm eine invasive Behandlung erwogen werden; bei Frauen sollte auch bei geringeren Durchmessern eine Therapie in Erwägung gezogen werden. Ab einem Durchmesser von 5,5 cm ist jedes Aortenaneurysma behandlungsbedürftig. Weitere Kriterien zur Therapieentscheidung stellen die Form und die Wandbeschaffenheit eines Aneurysmas dar. Zudem stellt eine Größenzunahme von über 1 cm Durchmesser pro Jahr ebenfalls eine Indikation zur invasiven Therapie dar. Symptomatische Aortenaneurysmen sollten unabhängig vom Durchmesser schnellstmöglich behandelt werden, da von einer drohenden Ruptur auszugehen ist.

Therapieoptionen

Zur Behandlung des Aortenaneurysmas stehen sowohl die offene Operation als auch die minimalinvasive endovaskuläre Versorgung zur Verfügung (Abb. 1).

Bis zur Etablierung der endovaskulären Techniken war die offene Operation der Goldstandard in der Therapie des Aortenaneurysmas. Hierbei erfolgt eine chirurgische Freilegung der Aorta, und der er-

Abb. 2: Kontrastmittelverstärkte Computertomographie der Bauchaorta A) Normaler Aortendurchmesser, B) Patient mit einem Bauchaortenaneurysma (BAA) C) Rupturiertes Bauchaortenaneurysma (roter Pfeil)



krankte Gefäßabschnitt wird in der Regel durch eine Prothese ersetzt, welche in die Aorta eingenäht wird. Es handelt sich um einen vergleichsweise großen, für den Patienten belastenden und risikobehafteten Eingriff. Entsprechend länger ist auch der stationäre Aufenthalt und die notwendige Genesungszeit nach der Operation.

Seit Mitte der 90-iger Jahre hat die minimalinvasive Therapie mittels Aortenstents deutliche Fortschritte gemacht. Heutzutage wird der größte Teil der Aortenaneurysmen endovaskulär versorgt.

Die Entscheidung für das jeweilige Verfahren wird an der Universitätsmedizin Göttingen in einer interdisziplinären Gefäßkonferenz getroffen.

Prinzip der minimalinvasiven endovaskulären Therapie

Bei dieser Methode der Aneurysmaversorgung werden sogenannte Endoprothesen oder auch Stentgrafts von den Leistenarterien aus in einem gefalteten Zustand bis in die Aorta vorgeschoben. Unter Röntgenkontrolle wird die Endoprothese an Ihrem Zielort positioniert und freigesetzt. Das Blut fließt im Anschluss nur noch durch die Endoprothese, welche die erkrankten Gefäßabschnitte überbrückt und abdichtet. Diese Eingriffe sollten idealerweise in einem sog. Hybrid-OP erfolgen, der die Eigenschaften eines sterilen Operationssaals mit den Vorteilen einer modernen Röntgenanlage kombiniert (Abb. 3).

Durch die fortschreitende Miniaturisierung der Stentsysteme und die Weiterentwicklung von arteriellen Verschlussystemen, können die Prozeduren heutzutage nahezu regelhaft perkutan (mittels Miniinzision) erfolgen. Eine offen-chirurgische Freilegung der Zugangsgefäße im Leistenbereich kann damit vermieden werden. An der Universitätsmedizin in Göttingen werden nahezu alle geplanten Endoprothesen perkutan implantiert - in bestimmten Fällen auch unter lokaler Betäubung. Durch diese minimalinvasiven endovaskulären Interventionen entstehen keine größeren Wunden - und dadurch verkürzt sich der Krankenhausaufenthalt sowie das Risiko für Wundheilungsstörungen signifikant.

Die Wahl der verwendeten Endoprothese richtet sich zunächst nach dem betroffenen Abschnitt der Aorta. In der thorakalen Aorta kommen häufig Rohrprothesen zum Einsatz (TEVAR, Abb. 1). In der abdominalen Aorta und im Bereich der Beckenarterien werden Y-förmige Prothesen aus mehreren Komponenten zum Einsatz gebracht (EVAR, Abb. 1). Sind auch die Beckenarterien aneurysmatisch verändert, kann eine normale EVAR Stentprothese z. B. mittels eines sog. Iliac-Branch-Device (IBD) verlängert werden, sodass die Becken- und Gesäßarterien erhalten werden können.

Heutzutage gibt es für nahezu alle Abschnitte der Aorta optimal angepasste und ausgereifte Endoprothesen, welche in einer Art Baukastensystem zusammengesetzt werden können. Der erfahrene Operateur sollte anhand spezifischer Stenteigenschaften (wie z. B. Durchmesser, Aufstellkraft, Fle-

xibilität) den am besten geeigneten Stent für seinen Patienten auswählen. Dazu sind einerseits sehr gute Kenntnisse über die unterschiedlichen Materialien notwendig, andererseits muss die Planung der Operation durch exaktes Ausmessen der CT-Bilder der Aorta mit Hilfe von spezieller Computersoftware erfolgen.

Es besteht zudem die Möglichkeit Stents individuell für den Patienten anfertigen zu lassen, wenn ein kompliziertes Aneurysma das erforderlich macht. Dieses gilt insbesondere für komplizierte thorakoabdominelle Aneurysmen oder Erkrankungen des Aortenbogens.

Versorgung komplexer Anatomien mit individuellen Spezialprothesen (FEVAR)

Erfasst das Aneurysma auch die Aortenabschnitte oberhalb der Nierenarterien, wird eine endovaskuläre Versorgung deutlich komplexer, da in diesem Bereich mehrere wichtige Arterienabgänge liegen. Diese sind u. a. für die Blutversorgung von Darm, Leber und Nieren notwendig und müssen unbedingt erhalten werden. Soll dieser Abschnitt der Aorta versorgt werden, so kommen in der Regel individuell angepasste Endoprothesen zum Einsatz. Diese weisen Öffnungen (Fenestrierungen) oder Ärmchen (Branches) für kleinere Stentgrafts auf, durch welche die Nieren- und Eingeweidegefäße mit Blut versorgt werden (Abb. 1 und 4).

Mittlerweile lassen sich auch im Bereich des Aortenbogens fenestrierte oder gebranchte Stents einsetzen (fTEVAR, Abb. 1 und 5). Hierbei werden z. B. die Hals- und Schulterarterien mit Stents an eine thorakale Prothese angeschlossen. Diese Eingriffe sind in Deutschland noch vergleichsweise selten und nur bei bestimmten anatomischen Voraussetzungen durchzuführen. Auch diese Eingriffe, die im

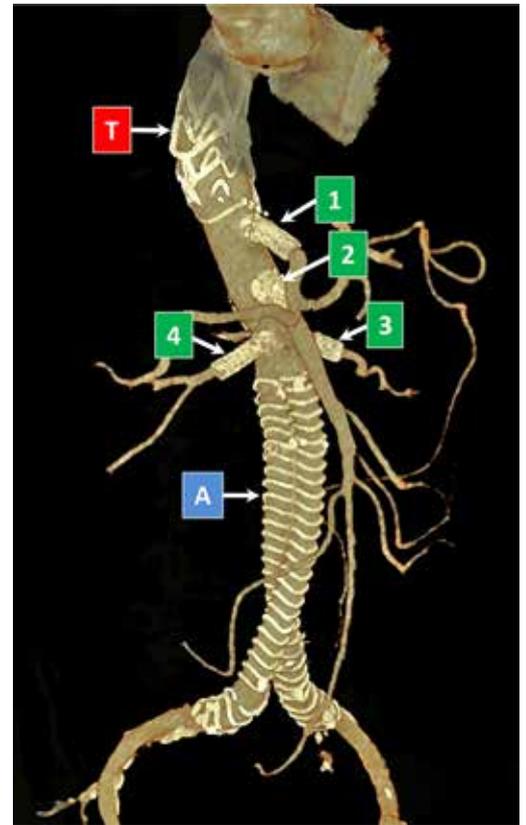
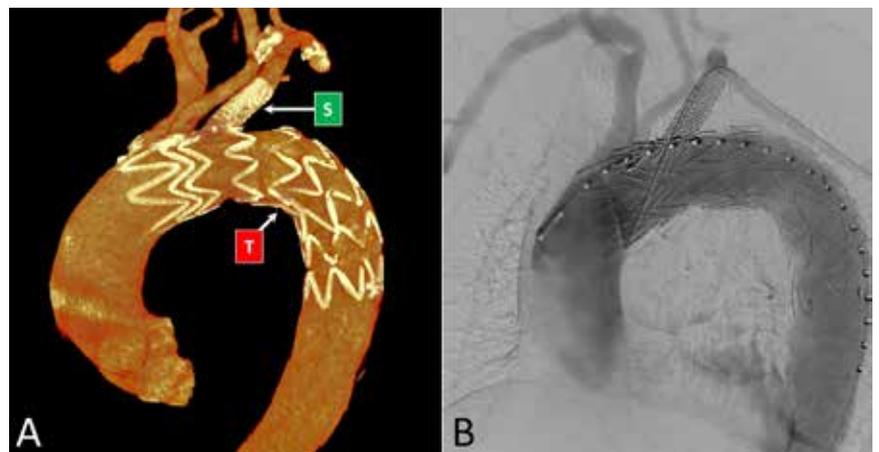


Abb. 4
4-fach fenestrierte thorakoabdominelle Aneurysmaversorgung
T: Verbindungstelle einer TEVAR mit der individuellen Endoprothese (FEVAR)
1 bis 4: Verbindungsstents von der FEVAR zu den Darm- und Nierenarterien
A: Verbindung in die Beckenschlagadern

5a: 1-fach fenestrierte TEVAR (T) mit Aussparung (Scallop) für die Halsschlagader und Verbindungsstent (S) in die linke Schulterschlagader
5b: Intraoperative Gefäßdarstellung mittels DSA



Einzelfall eine Eröffnung des Brustkorbs oder aufwendige Bypassoperationen vermeiden können, werden an der Universitätsmedizin Göttingen regelmäßig durchgeführt.

Planung und Anfertigung dieser patientenindividuellen Spezialprothesen für die thorakale und thorakoabdominelle Aorta sind aufwendig und benötigen in der Regel 4 – 8 Wochen.

Ist bei einer Ruptur eine endovaskuläre Versorgung möglich?

Bei geeigneter Anatomie ist auch bei einer Aortenruptur eine endovaskuläre Versorgung des Aneurysmas möglich. Diese bietet gegenüber einer offenen OP häufig sogar Vorteile, da der Eingriff wesentlich weniger invasiv ist und sogar in örtlicher Betäubung durchgeführt werden kann (wenn z. B. der Kreislauf des Patienten bereits stark beeinträchtigt sein sollte). Voraussetzung ist ferner, dass die Klinik über ein ausreichend großes Lager an verschiedenen Prothesen verfügt, mit denen verschiedene Aneurysmaformen und Größen versorgt werden können.

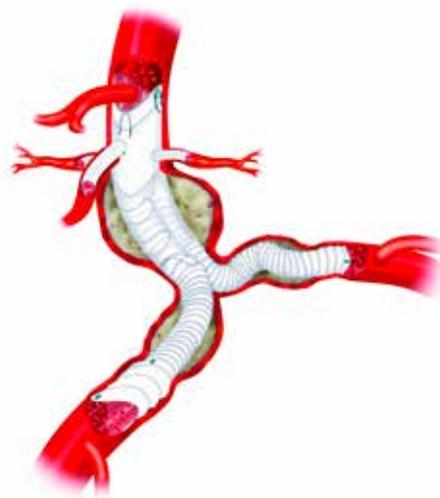
Sogar für Notfälle im thorakoabdominellen Aortenabschnitt gibt es mittlerweile Universalprothesen mit mehreren Öffnungen. Diese passen aber nicht in allen Fällen zu der Anatomie des Patienten und haben auch einige andere Einschränkungen.

Nachsorge

Nach einer endovaskulären Versorgung muss gerade in den ersten Jahren eine regelmäßige bildgebende Kontrolle der Endoprothese durchgeführt werden. Dies kann mittels kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS) oder Computertomographie erfolgen. Ziel ist es, die Position der Endoprothese in der Aorta und die Durchgängigkeit der Komponenten zu beurteilen. Des Weiteren wird auf die Entstehung von sog. „Endoleaks“ geachtet. Der Begriff Endoleak beschreibt einen verbliebenen Blutfluss außerhalb der Endoprothese aber innerhalb des Aneurysmasackes. Erfreulicherweise können behandlungsbedürftige Endoleaks sehr gut mittels minimalinvasiver Techniken (Embolisation oder Stentgraft) verschlossen werden.

Ergebnisse

Für Aneurysmen der absteigenden thorakalen Aorta, welche mittels TEVAR versorgt werden, sind die Ergebnisse deutlich denen einer offenen Operation überlegen. Offene Eingriffe in diesem Bereich sind daher heutzutage extrem selten geworden. Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen besteht bei der TEVAR ein geringes verbleibendes Schlaganfallrisiko. Für die abdominalen EVAR Prozeduren gibt es mittlerweile erste aussagekräftige Langzeitergebnisse. Diese zeigen in den ersten zwei Jahren deutliche Vorteile der EVAR gegenüber einer offenen Operation bezüglich der Mortalität (Sterblichkeit). Im mehrjährigen Langzeitverlauf kommt es aber zu



Fenestrierte Anaconda™ Endoprothese

einer Angleichung der Ergebnisse. Daher kann insbesondere bei sehr jungen und wenig vorerkrankten Patienten noch eine offene Operation erwogen werden. Derzeit wird der allergrößte Teil der abdominalen Aneurysmen in Deutschland endovaskulär versorgt, mit steigender Tendenz.

Auch für die Versorgung der thorakoabdominellen Aortenaneurysmen stellt die endovaskuläre Versorgung mittels FEVAR das führende Verfahren dar. Die FEVAR hat die offene OP im Bereich der thorakoabdominellen Aorta heutzutage nahezu vollständig abgelöst, da die Komplikations- und Mortalitätsraten deutlich niedriger liegen. Aber auch bei der FEVAR gibt es mögliche Risiken wie z. B. eine Schädigung des Rückenmarks (sog. spinale Ischämie) oder den Verschluss von Verbindungsstents zu den Nieren- oder Darmarterien. In den letzten Jahren sind diverse Strategien zur Vermeidung – insbesondere einer spinalen Ischämie – mit Erfolg entwickelt worden. Zum Beispiel werden komplexe Prozeduren in einzelne Teilschritte, welche im Abstand von mehreren Wochen durchgeführt werden, aufgeteilt.

Zusammenfassung

Aneurysmen der Aorta betreffen vor allem ältere Männer mit entsprechenden Risikofaktoren. Ein Screening ist aufgrund der häufigen Symptomlosigkeit ab dem 65. Lebensjahr grundsätzlich anzuraten. Da eine Ruptur des Aneurysmas mit einer sehr hohen Sterblichkeit verbunden ist, muss rechtzeitig eine operative Therapie erwogen werden. Nach aktuellen Empfehlungen ist ab 5,5 cm Durchmesser eine Versorgung zu empfehlen. Ein Großteil der Aneurysmen wird heute nicht mehr offen-chirurgisch, sondern endovaskulär versorgt. Die endovaskulären Verfahren gehen insbesondere im thorakalen und thorakoabdominellen Abschnitt der Aorta mit einer signifikant geringeren Sterblichkeit einher. Mittlerweile ist aufgrund des technischen und medizinischen Fortschritts eine Versorgung auch von komplexen thorakoabdominellen und thorakalen Aortenaneurysmen mittels individuell angefertigter Endoprothesen möglich.

Informationen

■ Florian Elger
Bereichsleiter Gefäßchirurgie
Abteilung für Thorax-, Herz- und
Gefäßchirurgie der Universitäts-
medizin Göttingen

■ Prof. Dr. med. René Müller-Wille
Geschäftsführender Oberarzt
Institut für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie der
Universitätsmedizin Göttingen
2. Vorsitzender der Deutschen
interdisziplinäre Gesellschaft
für Gefäßanomalien e.V.
www.diggefa.de

UMG – Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
www.thg.uni-goettingen.de
www.radiologie.umg.eu
www.herzzentrum.umg.eu

■ Deutsche Gesellschaft für Gefäß-
chirurgie und Gefäßmedizin
Gesellschaft für operative, endovas-
kuläre und präventive Gefäßmedizin
e.V.
Robert-Koch-Platz 9
10115 Berlin
www.gefaesschirurgie.de

■ Vascutek Deutschland GmbH t/a
Terumo Aortic
Albert-Einstein-Ring 19
Hamburg
www.terumoortic.com

Vorhofflimmern –

Pathophysiologie und Therapiekonzepte



Einleitung

Das Vorhofflimmern stellt die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar. Aktuell leiden alleine in Europa ca. 6 Millionen Menschen an Vorhofflimmern. Aufgrund des demografischen Wandels ist in Zukunft mit einer Zunahme der Erkrankung zu rechnen. Daraus ergibt sich eine hohe medizinische und gesellschaftliche Relevanz, die der Diagnostik und Therapie dieser Arrhythmie zukommt. Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, klagen häufig über Herzrasen (Tachykardie), Herzstolpern (Palpitationen), Abgeschlagenheit, innere Unruhe und Schwindel bis hin zum Kollaps. Es drohen jedoch auch folgenschwere Komplikationen, wie z. B. das Auftreten von Schlaganfällen, die häufig durch das Vorhofflimmern bedingt auftreten oder auch die Entstehung einer Herzschwäche. Therapieziel in der Behandlung des Vorhofflimmerns ist, neben der Linderung von Symptomen, die Verhinderung von Komplikationen, insbesondere von Schlaganfällen und der Arrhythmie-bedingten Herzinsuffizienz. Selten tritt das Vorhofflimmern alleine auf, viel häufiger ist es Folge von anderen Erkrankungen, insbesondere aus dem kardiovaskulären Spektrum wie die koronare Herzkrankheit, der Diabetes Mellitus oder die obstruktive Schlafapnoe.

Entstehung und Ursachen

Das Herz besteht aus vier Anteilen, dem rechten und dem linken Vorhof (=Atrium) sowie der rechten und der linken Kammer (=Ventrikel). Es gibt eine elektrische Trennung zwischen den Vorhöfen und den Kammern, nur im Bereich des atrioventrikulär (=AV) Knotens besteht eine Verbindung zwischen den Atrien und Ventrikeln. Diese Verbindung ermöglicht eine Weiterleitung der elektrischen Impulse aus den Vorhöfen in die Kammern. Der reguläre Herzrhythmus, der Sinusrhythmus, entsteht im rechten Atrium im sog. Sinusknoten. Hier befinden sich spezialisierte kardiale Zellen, die durch regelmäßige spontane Depolarisation elektrische Erregung erzeugen, die über ein spezifisches Reizleitungssystem zu einer geregelten und vollständigen Schlagfolge des Herzens führen. So wird ein regelmäßiger Herzschlag mit einer Herzfrequenz von ca. 60 Schlägen pro Minute generiert. Das Vorhofflimmern ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl chaotischer und unkontrollierter Erregungskreisläufe der Vorhöfe, die durch die unregelmäßige Weiterleitung über den AV-Knoten zu einer völlig unre-

gelmäßigen, häufig auch schnellen Überleitung in die Ventrikel führt. Hierdurch entsteht das klassische klinische Erscheinungsbild der Rhythmusstörung im Sinne einer absolut arrhythmischen Tachykardie, welche auch die typischen Symptome im Sinne von Tachykardien und Palpitationen sowie die Belastungseinschränkung erklären.

Die Pathophysiologie hinter dieser Rhythmusstörung ist komplex und noch wesentlicher Bestandteil aktueller klinischer und zellulärer Forschung. Allgemein akzeptiert ist das sog. „Trigger-Substrat-Modell“. Hier wird davon ausgegangen, dass das Vorhofflimmern durch Herzmuskelzellen ausgelöst wird, die bereits in der Embryonalphase in die Lungenvenen „versprengt“ wurden. Die Lungenvenen münden direkt in den linken Vorhof. Von dort aus können die Myokardinseln unkontrolliert elektrische Erregung erzeugen. Trifft diese Erregung auf das restliche Herzgewebe (=Myokard), kann dies der Trigger für Vorhofflimmern sein. Die kreisenden Vorhoferregungen führen in der Summe zu einem funktionellen Stillstand der Vorhöfe mit einem erhöhten Risiko für eine intrakardiale Stase (Stillstand) des Blutes. Hierdurch erklärt sich auch das erhöhte thromboembolische Risiko, welches bei den meisten Patienten mit dem Vorhofflimmern einhergeht.

Das Substrat, welches zur Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung dient, besteht häufig aus vorgeschädigtem Myokard im Sinne von bindegewebigem Umbau und Fibrosierungen der Vorhöfe. Verschiedene Erkrankungen begünstigen die Entstehung dieser fibrotischen Umbauvorgänge. So können etwa Volkskrankheiten wie Diabetes Mellitus oder die arterielle Hypertonie hierzu beitragen. Aber auch Erkrankungen des Herzens wie z. B. die koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen und die chronische Herzinsuffizienz gehen häufig mit fibrotischen Umbauprozessen einher und sind auch deshalb regelhaft mit Vorhofflimmern assoziiert. Persistierendes Vorhofflimmern kann diese Umbauvorgänge (Remodeling) ebenso fördern, so dass sich die Rhythmusstörung im Verlauf selbst perpetuiert. Hinweise auf fortgeschrittenes Remodeling liefern bildgebende Verfahren wie die Echokardiographie oder das MRT durch Darstellung eines dilatierten linken Vorhofs oder durch direkte Darstellung der Fibroseareale im Vorhof.

Die Klinikdirektoren des interdisziplinären Herzinsuffizienz-zentrums am HDZ NRW: (v.l.) Prof. Dr. med. Jan Gummert (Herzchirurgie), Prof. Dr. med. Volker Rudolph (Allgemeine und Interventionelle Kardiologie/Angiologie), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Diethelm Tschöpe (Diabetologie) und Prof. Dr. med. Philipp Sommer (Elektrophysiologie/Rhythmologie).



Prof. Dr. med. Philipp Sommer



Dr. med. Leonard Bergau

Einteilung

Das Vorhofflimmern wird anhand des individuellen Auftretens (Häufigkeit) und der jeweiligen Charakteristik klassifiziert. Ein paroxysmales Vorhofflimmern besteht dann, wenn das Vorhofflimmern im Verlauf spontan in einen Sinusrhythmus konvertiert. Hält es länger als 7 Tage an, gilt das Vorhofflimmern als persistierend. Ein permanentes Vorhofflimmern bedeutet, dass keine Rhythmisierung mehr angestrebt wird, z. B. bei einem kontrollierten, asymptomatischen Vorhofflimmern.

Diagnose

Nach Vorhofflimmern sollte gefahndet werden, wenn typische Beschwerden bestehen. Aber auch nach einem stattgehabten Schlaganfall ist das Screening auf Vorhofflimmern alltägliche Routine. Das Elektrokardiogramm (EKG) als klassisches 12-Kanal-EKG oder in Form eines mehrtägigen Langzeit-EKGs, ist das Standard-Diagnostik-tool zur Diagnosefindung. Insbesondere bei paroxysmalem Vorhofflimmern bietet sich die Implantation eines internen Ereignisrekorders an, welcher kontinuierlich den Herzrhythmus überwacht und verdächtige Episoden speichert. So kann auch die Diagnose von selten auftretendem Vorhofflimmern zuverlässig gelingen.

Komplikationen und Co-Morbiditäten

Wie bereits erläutert, geht das Vorhofflimmern mit einer Stase des Blutes in den Vorhöfen einher. Hier besteht das Risiko, dass sich Thromben in speziellen Strukturen, vorzugsweise dem linken Vorhof, abscheiden können. Die gebildeten Thromben stellen eine potentielle Quelle für Embolisationen dar (Abb. 1). Auf diese Weise ist das Vorhofflimmern eine der häufigsten Ursachen des ischämischen Schlaganfalls oder der transitorisch ischämischen Attacke (TIA). Die Prävalenz bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall oder TIA beträgt bis zu 40 %. In 30 % der VHF-assoziierten Schlaganfälle ist das cerebrale Ereignis sogar Erstmanifestation der Rhythmusstörung.

Das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls ist nicht bei jedem Patienten gleich, sondern es wird vielmehr stark von Co-Morbiditäten beeinflusst. Um dem Rechnung zu tragen, wurde ein Risikoscoring-System entwickelt, mit dessen Hilfe das individuelle Schlaganfallrisiko der Vorhofflimmerpatienten errechnet und eine entsprechende therapeutische Konsequenz gezogen werden kann. Der Risikoscore (CHA₂DS₂-Vasc Score) besteht aus einer Kombination von Co-Morbi-

ditäten (Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, stattgehabter Schlaganfall, Arteriosklerose), dem Alter und dem Geschlecht des Patienten. Eine dauerhafte orale Antikoagulation zur Verhinderung thrombembolischer Ereignisse wird ab einem Scorewert von zwei Punkten empfohlen, ab einem Punkt kann sie erwogen werden (Tabelle 1).

Faktor	Beschreibung	Punkte
C	Herzinsuffizienz	1
H	Arterielle Hypertonie	1
A2	Alter ≥75 Jahre	2
D	Diabetes Mellitus	1
S2	Schlaganfall	2
V	Vaskuläre Erkrankung (pAVK, KHK)	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 1: Bestandteile des CHA₂DS₂-Vasc Scores und die jeweilige Gewichtung der Einzelfaktoren (pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK=koronare Herzkrankheit).

Neben den thrombembolischen Risiken kann das Vorhofflimmern auch zu kardialen Erkrankungen bzw. zur Verschlechterung des kardialen Status führen. So kann eine bestehende Herzinsuffizienz durch das Auftreten tachykarden Vorhofflimmerns verschlechtert und zu einer kardialen Dekompensation führen. Inzwischen wurde der Begriff Tachymyopathie geprägt, wenn die Herzinsuffizienz alleine auf das Vorhofflimmern zurückzuführen ist und sonst keine anderweitige kardiale Erkrankung besteht. In diesen Fällen erholt sich meist die Ejektionsfraktion rasch nach erfolgreicher Behandlung des Vorhofflimmerns. Herzklappenerkrankungen sind unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern. Auf der anderen Seite kann Vorhofflimmern die Entstehung von Klappenerkrankungen auch begünstigen, insbesondere die Mitralklappeninsuffizienz.

Therapie

Die Therapie des Vorhofflimmerns dient in erster Linie der Vermeidung von Komplikationen und der Linderung von Symptomen. Grundlage einer jeden Therapie ist die Schlaganfallprophylaxe. Dies geschieht durch die orale Antikoagulation. Weitere therapeutische Maßnahmen zielen entweder auf eine Frequenzkontrolle des Vorhofflimmerns oder auf eine Rhythmuskontrolle, das bedeutet, die Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus.

Orale Antikoagulation

Wie bereits oben beschrieben geht das Vorhofflimmern mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher. Zur Senkung des Schlaganfallrisikos hat sich die orale Antikoagulation etabliert. Entgegen der landläufigen Meinung ist für diesen Zweck Acetylsalicylsäure nicht ausreichend, so dass ASS bei der medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns keine Indikation besitzt.

Orale Antikoagulantien greifen in die Bluthämostase auf unterschiedlichen Ebenen ein und können so eine Thrombusbildung effektiv verhindern. Der altbekannte Wirkstoff „Phenprocoumon“ ist ein Vitamin K-Antagonist und hemmt hierdurch die Bildung der für die Thrombusbildung wichtigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Durch die konsequente Einnahme von Phenprocoumon kann das Schlaganfallrisiko um bis zu 64 % gesenkt werden. Nachteilig an diesem Wirkstoff sind die schwankenden Plasmaspiegelkonzentrationen,

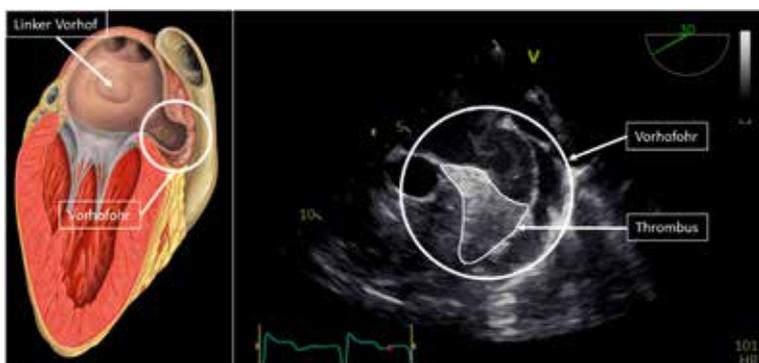


Abbildung 1: Schematische Darstellung des linken Vorhofs und des Vorhofohrs (links). Rechts: Ultraschallvergrößerte Darstellung des Vorhofohrs. Die umschriebene Stelle zeigt einen großen Thrombus, der nahezu das halbe Vorhofohr ausfüllt (links modifiziert nach Patrick J. Lynch, medical illustrator; C. Carl Jaffe, MD, cardiologist, rechts eigene Datenbank).

die eine regelmäßige Kontrolle der Wirkstoffkonzentration mit Anpassung der Dosis notwendig macht. Hierdurch sind Blutungskomplikationen durch Überdosierung bzw. thrombembolische Ereignisse durch Unterdosierung stets wahrscheinlich.

Inzwischen stehen neue Wirkstoffe zur Verfügung, die sogenannten „neuen oder direkten oralen Antikoagulantien“ (NOAK bzw. DOAC). Diese wirken überwiegend durch direkte Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban), bzw. des Gerinnungsfaktors II (Dabigatran). Im Vergleich zur Therapie mit Phenprocoumon senkt die Einnahme eines NOAKs das Schlaganfallrisiko um weitere 19 %. Gleichzeitig zeigt die Evidenz, dass die Zahl der Blutungsereignisse unter NOAK-Therapie signifikant niedriger ist, als unter Phenprocoumon. Insbesondere das Risiko für Hirnblutungen wird um fast die Hälfte reduziert. Ursächlich hierfür ist am ehesten, dass mit der ersten Einnahme eine verlässliche Antikoagulation besteht und ein konstanter Wirkspiegel mit einer festen Dosierung erreicht wird.

Unter Beachtung aller medizinischen und pharmakologischen As-

Die NOAKs werden alle oral eingenommen. Edoxaban wird 1x täglich unabhängig von der Nahrung, Rivaroxaban 1x täglich in Abhängigkeit mit der Nahrung eingenommen. Apixaban und Dabigatran müssen 2x täglich eingenommen werden. Da Vorhofflimmerpatienten häufig weitere Begleiterkrankungen aufweisen, ist zusätzlich das mögliche Wechselwirkungspotential der NOAKs mit anderen Medikamenten ein Auswahl-Kriterium. Alle NOAKs sind Substrate für den P-Glykoprotein(P-gp)-Transporter. Da Patienten mit Vorhofflimmern häufig Arzneimittel erhalten, die P-gp inhibieren (z. B. Verapamil, Amiodaron), muss eventuell die Dosis angepasst oder die Therapie umgestellt werden. Rivaroxaban und Apixaban werden zusätzlich über CYP3A4 metabolisiert. Auch hier muss auf Interaktionen mit Inhibitoren und Induktoren geachtet werden.

pekte ist eine orale Antikoagulation mit einem NOAK sicher und im Hinblick auf die Schlaganfallprophylaxe dem Phenprocoumon überlegen.

Seit einiger Zeit stehen dem behandelnden Kardiologen bei möglichen Blutungskomplikationen sogenannte „spezifische Antidote“ zur Verfügung. Im klinischen Alltag kommt den Antidots aufgrund der niedrigen Rate an ernsthaften Blutungskomplikationen unter laufender NOAK-Therapie eine eher untergeordnete Rolle zu.

Frequenzkontrolle

In der Akutsituation ist die Frequenzkontrolle des Vorhofflimmerns primäres Therapieziel. Dies gelingt in der Regel durch die Gabe von Betablockern oder Digitalispräparaten. Diese Medikamente sind auch die Standardmedikamente, wenn eine langfristige Frequenzkontrolle angestrebt ist, z. B., wenn das Vorhofflimmern als permanent eingestuft wird, also keine Rhythmisierung mehr avisiert wird. Diese Strategie kann erwogen werden, wenn das Vorhofflimmern wenig Symptome macht und keine Tachymyopathie besteht. In der Regel haben die Patienten mit permanentem Vorhofflimmern mehrere erfolglose Rhythmisierungsversuche hinter sich. Ultima ratio der Frequenzkontrolle ist die AV-Knotenablation mit konsekutiver Schrittmacherimplantation.



Rhythmuskontrolle

Eine rasche Wiederherstellung des Sinusrhythmus kann mittels elektrischer Kardioversion erfolgen. Ein langfristiger Rhythuserhalt kann häufig nur durch weiterführende Maßnahmen sichergestellt werden. Eine dauerhafte Therapie mit einem Antiarrhythmikum war über viele Jahre Therapie der Wahl in diesem Falle, jedoch ist unter antiarrhythmischer Therapie mit einer Rezdivrate von > 50 % zu rechnen.

Die katheterbasierte Therapie des Vorhofflimmerns wird inzwischen routinemäßig durchgeführt. Hier werden mittels Radiofrequenzkatheter oder eines speziellen Kälteballons (Cryokatheter) die Mündungen der Pulmonalvenen elektrisch vom linken Vorhof isoliert – der Trigger ist eliminiert. Die Ablationsbehandlung bietet sich insbesondere bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern an. Jedoch auch therapierefraktäre Patienten profitieren von einer solchen Behandlung. Eine Sonderstellung kommt Patienten mit Vorhofflimmern und begleitender Herzinsuffizienz zu. Diese profitieren besonders von einer Ablationsbehandlung, wie die kürzlich vorgestellte CASTLE-AF Studie zeigte, kann durch eine solche Therapie sogar das Überleben dieser Patienten verbessert werden.

Grundsätzlich bietet sich bei allen betroffenen Patienten eine telemedizinische Betreuung und Überwachung (24/7) in einer spezialisierten Einrichtung wie dem „Institut für angewandte Telemedizin (IFAT) im Herz- und Diabeteszentrum NRW an.

Fazit

Das Vorhofflimmern ist eine Krankheit mit weltweit steigender Prävalenz. Ausschlaggebend in der Therapie der Rhythmusstörung ist die Senkung des Schlaganfallrisikos, die Beachtung und Behandlung von Comorbiditäten und die Verhinderung einer Tachymyopathie. Die Indikation zur oralen Antikoagulation muss bei jedem Patienten individuell gestellt werden. Eine Rhythmuskontrolle gelingt meist nur mithilfe einer antiarrhythmischen Therapie. Hier kommen sowohl antiarrhythmische Medikamente oder die interventionelle Katheterablation in Betracht.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Klinik für Elektrophysiologie/ Rhythmologie

Prof. Dr. med. Philipp Sommer
Dr. med. Leonard Bergau
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinik der
Ruhr-Universität Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen

■ Institut für angewandte Telemedizin (IFAT)

Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinik der
Ruhr-Universität Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen
www.hdz-nrw.de

■ Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Zielstattstrasse 48
81379 München
www.daiichi-sankyo.de

Gezielte sportmedizinische Betreuung bei seltenen Erkrankungen am Beispiel der Hämophilie



Prof. Dr. Dr. med.
Thomas Hilberg



Dr. med. Georg Goldmann



Prof. Dr. med.
Johannes Oldenburg

Bewegung dient der Gesunderhaltung von Körper und Geist und ist eine Grundvoraussetzung für Mobilität und damit ein zentraler Teil der Lebensqualität. Weiterhin ist der positive Einfluß einer moderaten Bewegungstherapie durch wissenschaftliche Studien belegt.

Um jedoch eine ausreichende Aktivität zu erreichen, ist ein Mindestmaß an körperlicher Leistungsfähigkeit notwendig. Dies betrifft die motorischen Hauptbeanspruchungsformen Ausdauer, Kraft, Koordination und Flexibilität. Viele Erkrankungen gehen mit Einschränkungen der Organfunktionen bzw. des muskuloskelettalen Apparates einher. Gerade dann ist es besonders wichtig, die oben genannten Leistungsfähigkeiten gezielt zu trainieren. Allerdings ist, insbesondere bei seltenen Erkrankungen mit niedriger Erkrankungsrate, ein klassisches therapeutisches Gruppensetting nicht umsetzbar, weshalb in diesem Fall andere organisatorische Maßnahmen gewählt werden müssen. Am Beispiel der Hämophilie als eine seltene Erkrankung, wird in diesem Artikel einerseits die Notwendigkeit einer sinnhaften körperlichen Bewegung sowie eines gezielten bewegungs- und sporttherapeutischen Trainings beleuchtet und andererseits die Bedeutung einer sportmedizinischen Betreuung herausgestellt.

Die Hämophilie – eine seltene Erkrankung

Die Hämophilie, auch als Blutererkrankung bezeichnet, ist eine X-chromosomal rezessive Erkrankung, die zu einer verminderten Gerinnungsaktivität führt und damit mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht. Dabei handelt es sich bei der Hämophilie A um einen Mangel bzw. Funktionsdefekt des Gerinnungsfaktors VIII, bei der Hämophilie B des Gerinnungsfaktors IX. Durch den Mangel an Gerinnungsfaktoren verläuft beim Hämophilen die Blutungsstillung extrem verzögert. Die Blutungen treten nicht nur bei Verletzungen und Operationen auf, sondern es kann auch spontan ohne erkennbaren Anlass zu Blutungen kommen. Diese müssen umgehend mittels Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt werden. Die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren wird vor allem bei Kindern mit schwerer Verlaufsform regelmäßig als sogenannte Dauerbehandlung (Prophylaxe) mit einem festgelegten Dosierintervall durchgeführt. Im Erwachsenenalter kann die Dauerbehandlung in Abhängigkeit des klinischen Verlaufes fortgeführt werden. Alternativ hierzu kann auch bei Erwachsenen und Patienten mit leichteren Verlaufsformen eine Bedarfsbehandlung (On-Demand-Therapie)

erfolgen. Die Schweregrade der Erkrankung werden nach der Restaktivität eingeteilt, so wird bei einer Restaktivität von unter ein Prozent von einer schweren Hämophilie gesprochen. Insbesondere bei dieser kann es auch spontan zu Blutungen in Gelenke und Muskulatur kommen. Dabei sind Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke am häufigsten von Blutungen betroffen. Infolge dieser Einblutungen in die Gelenke kommt es zu entzündlichen Prozessen an der Gelenkschleimhaut, die mit weiteren Veränderungen am Gelenkknorpel und angrenzenden knöchernen Strukturen einhergehen. Der Umbau der Gelenkschleimhaut, die Destruktionen am Gelenkknorpel und an knöchernen Strukturen führen dann zu dem Endbild der sogenannten hämophilen Arthropathie (Abb. 1). Diese Veränderungen am muskuloskelettalen Apparat haben unmittelbare Auswirkungen auf die Belastbarkeit und Funktionsfähigkeit des Gelenks. Treten vermehrte Blutungen in einem Gelenk auf, so wird dieses Gelenk als sogenanntes Target Joint bezeichnet. Dieses Gelenk ist dann besonders empfindlich hinsichtlich Bewegung und Belastung, was sich dann in zusätzlichen Einblutungen widerspiegelt. Ein Circulus vitiosus entsteht. Die sportmedizinische und hämostaseologische Betreuung soll helfen, die Entwicklung dieses Kreislaufs zu vermeiden. Von hämostaseologischer Seite werden vor allem Patienten mit schweren Verlaufsformen seit über fünfzig Jahren in die sogenannte „Ärztlich kontrollierte (Heim)Selbstbehandlung für Hämophile“ eingewiesen. Dabei erhalten Patienten Gerinnungsfaktorkonzentrate für den häuslichen Gebrauch und werden angeleitet, sich diese selbstständig in einer bestimmten Menge und in einem bestimmten Intervall zu applizieren. Dies hat den Vorteil spontanen Blutungen vorzubeugen und damit Blutungskomplikationen wie eine Arthropathie möglichst zu verhindern. Mittlerweile kann der Patient seine Faktorspiegel im Blut über spezifische App-Programme monitoren, was ihm dann die Möglichkeit gibt, seine Faktoraktivitäten selber zu überwachen (Abb. 3).

Treten Gelenkblutungen auf, gehen diese mit zunehmenden Einschränkungen der Gelenkfunktion und der gesamten Leistungsfähigkeit einher. Hält man sich die Tatsache vor Augen, dass die Ausdauer

erleistungsfähigkeit mit jedem weiteren Jahr ab dem 30. Lebensjahr um ca. ein Prozent abnimmt und auch die Kraft und Koordinationsfähigkeiten mit zunehmendem Alter von deutlichen Verlusten begleitet sind, wird die Notwendigkeit deutlich, sehr frühzeitig dafür zu sorgen, dass diese Fähigkeiten möglichst lange erhalten bleiben. Studien bei Patienten mit Hämophilie konnten zeigen, dass es neben normalen Einschränkungen z. B. der Kraftfähigkeiten mit ansteigendem Alter zu einer viel deutlicheren Hämophilie-spezifischen Abnahme kommt. Um diesem entgegenzuwirken, ist es im Rahmen der sportmedizinischen Betreuung wichtig, schon frühzeitig junge Patienten an entsprechende Bewegungsformen heranzuführen und bei Veränderungen am muskuloskelettalen Apparat sowie während der Alterungsprozesse, Inhalte der Bewegungs- und Sporttherapie – adaptiert an die individuellen Gegebenheiten des Patienten – einzusetzen.

Sportliche Aktivitäten mit Hämophilie

Bis in die siebziger Jahre hinein wurde Patienten mit Hämophilie geraten, keinen Sport zu treiben und sich möglichst wenig zu bewegen. Dies erfolgte aus der Befürchtung heraus, Blutungen durch Bewegung und Sport zu induzieren. Mit der Verfügbarkeit entsprechender antihämophiler Therapeutika wurde die Diskussion zunehmend angestoßen, den Restriktionen im Bereich des muskuloskelettalen Apparates – ausgelöst durch mangelnde Bewegung – durch individuell angepasste körperliche Aktivität entgegenzuwirken. Mit den aktuellen therapeutischen Möglichkeiten ist heute die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie im Vergleich zu Personen ohne Hämophilie nahezu identisch. Damit treten die Veränderungen insbesondere am muskuloskelettalen Apparat und die damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität mehr und mehr in den Vordergrund. Die Erhaltung

der Muskel- und Gelenkfunktion bei Patienten mit Hämophilie ist damit aktuell eine zentrale Aufgabe der sportmedizinischen Betreuung.

In der heutigen Zeit wird auf Basis einer hämostaseologischen Therapie auch Patienten mit Hämophilie eine förderliche sportliche Betätigung ermöglicht. Zwar kann mit einer effizienten antihämophilen Therapie eine nahezu normalisierte Gerinnungssituation erreicht werden, trotzdem sollte die Auswahl der entsprechenden Sportart in Abstimmung mit dem behandelnden Facharzt angepasst an die jeweilige Grunderkrankung erfolgen. Bei der Auswahl der Sportart ist zunächst einmal das Trauma- und Verletzungsrisiko zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist zu beurteilen, inwieweit exzentrische und mit Impact einhergehende Belastungen auf möglicherweise vorgeschädigte Gelenke einwirken können. Zusätzlich sind natürlich auch die individuellen sportmotorischen Voraussetzungen des Patienten sowie auch die Präferenz für bestimmte Sportarten zu berücksichtigen. In verschiedenen Übersichten werden Sportarten nach dem Ampelprinzip beurteilt. Dabei werden – um einige Beispiele zu nennen – Sportarten wie Walking und Schwimmen als grüne und damit geeignete, Joggen und Tennis als gelbe, damit bedingt geeignete, Fußball und Handball als rote und damit ungeeignete Sportarten bezeichnet. Daraus wird ersichtlich, welche Sportarten gewählt und welche Sportarten gemieden werden sollten. Eine enge sportmedizinische Betreuung (zum Beispiel bei der Wahl einer Sportart) beugt Frustrationserlebnissen vor und unterstützt die positiven Aspekte der körperlichen Bewegung.



Abb. 1: Bild der hämophilen Arthropathie

Sporttherapie mit Hämophilie

Liegen schon Veränderungen am muskuloskelettalen Apparat vor bzw. nimmt das Alter des Hämophilie-Patienten zu, ist eine Bewegungs- und Sporttherapie sinnvoll und empfehlenswert. Diese sollte bei dem vorliegenden Krankheitsbild zunächst gezielt den muskuloskelettalen Apparat im Blick haben, aber darüber hinaus ein ganzheitliches Konzept beinhalten. Im Rahmen der Entwicklung einer angepassten Sporttherapie für Patienten mit Hämophilie wurde ein sog. „Zahnradmodell“ entwickelt. Dieses Modell für Personen mit Hämophilie beinhaltet als zentrales Element zunächst einmal die Verbesserung der Körperwahrnehmung (Abb. 2 – Punkt 1) mit einfachen koordinativen Anteilen. Insbesondere bei älteren Patienten, aber durchaus auch bei Jüngeren sind – aufgrund mangelnder Bewegungserfahrung – diesbezügliche Defizite nachweisbar. Um weitere Therapieziele zu erreichen, ist deshalb die Entwicklung der Körperwahrnehmung eine wesentliche Basis. Des Weiteren umfassen zusätzliche Zielelemente die Verbesserung der Gelenkmobilisation (Punkt 2)

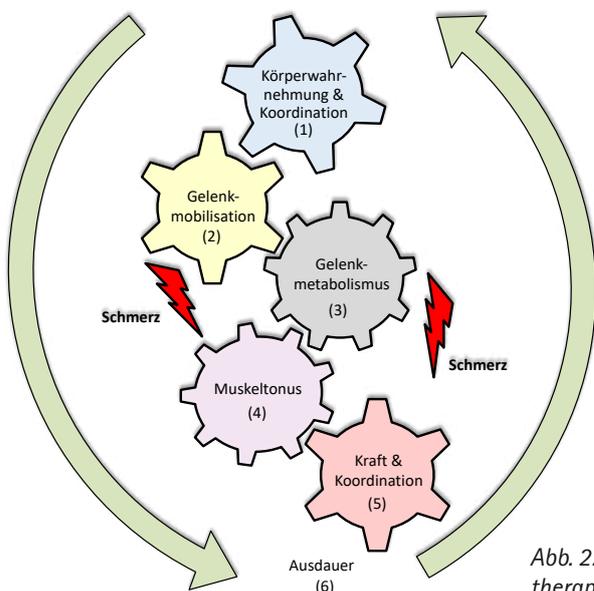


Abb. 2: Zahnradmodell der Sporttherapie bei Hämophilie

PRESSEMITTEILUNG

Im Rahmen des 50. Hamburger Hämophilie Symposions diskutierten Experten über das „Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung“ (GSAV), das im August 2019 verabschiedet wurde und nach einer Übergangsfrist am 15. August 2020 in Kraft tritt. Die Versorgungsstruktur und auch die Vertragsstruktur im Bereich der Hämophilie-Behandlung ändert sich sowohl auf der Behandler- und Apotheker-, als auch auf der Patientenseite. Durch eine Änderung von § 47 (Abs. 1 S. 1 Nr. 2 a) AMG sollen alle Arzneimittel zur spezifischen Behandlung von Blutgerinnungsstörungen bei Hämophilie nun über Apotheken vertrieben werden – und nicht mehr über Hämophilie-Zentren. Weitere Informationen unter GSAVheminfo.de

FAKTORMETER
Über die Softwareeinstellungen des Arztes erhalten die Patienten Zugriff auf die aktuellen und zukünftig geschätzten Faktor VIII-Spiegel, damit sie ihre körperlichen Aktivitäten entsprechend anpassen können.

INFUSIONS-PROTOKOLL
Die Patienten können Datum, Uhrzeit und Details ihrer Infusionen protokollieren und mit ihrem Arzt teilen

ALARM FÜR DEN ROTEN BEREICH
Warnt die Patienten, wenn der geschätzte Faktor VIII-Spiegel niedrig ist und ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

DATENFREIGABE
Patienten haben die Möglichkeit, ihren Behandlungsfortschritt mit ihrem behandelnden Arzt zu teilen. So kann der Arzt über einen längeren Zeitraum Behandlungsdaten analysieren.

Abb. 3



Informationen

■ **Lehrstuhl für Sportmedizin**
Bergische Universität Wuppertal
Prof. Dr. med. Dr. phil.
Thomas Hilberg
Lehrstuhl für Sportmedizin
Moritzstr 14, 42117 Wuppertal
www.spomed-wuppertal.de/info/
www.haemophilia-exercise.de/de

■ **Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT) im Universitätsklinikum Bonn:**
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Direktor der Klinik
Dr. med. Georg Goldmann
Oberarzt der Klinik
Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn
24-Notfalltelefon:
+49-(0)-170-2144888
www.ukbonn.de

■ **Shire Deutschland GmbH**
Shire ist jetzt ein Teil von Takeda
Friedrichstraße 149
D-10117 Berlin
www.shire.de

■ **GSAVheminfo.de**
Servicenummer (0)800 2953333
■ **www.myhaemophilie.org**

■ **Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.**
Bundesgeschäftsstelle
Remmingsheimer Str. 3D
72108 Rottenburg am Neckar
www.igh.info

■ **Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)**
Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
www.dhg.de

und des Gelenkmetabolismus (Punkt 3). Erfahrungsgemäß zeigen Patienten insbesondere bei vorliegender hämophiler Arthropathie eine Erhöhung des Muskeltonus. Um einen Muskel entsprechend trainieren zu können, muss zunächst der Muskeltonus (Punkt 4) reduziert und adaptiert werden. Dann können im weiteren Prozess Kraft- und Koordinationsfähigkeiten (Punkt 5) trainiert werden. Diese Punkte werden eingerahmt von einem entsprechenden Ausdauertraining (Punkt 6) im Sinne der Verbesserung des lokalen Metabolismus, aber auch im Sinne der ganzheitlichen Betrachtung der Sporttherapie zur Vermeidung oder Verbesserung von Begleiterkrankungen. Die Sporttherapie hat sich z. B. bei kardialen und onkologischen Erkrankungen, längst etabliert. Bei diesen Erkrankungen existieren aufgrund der sehr viel höheren Prävalenz schon geraume Zeit Sporttherapiegruppen an unterschiedlichen Standorten. Bei seltenen Erkrankungen werden besondere Anforderungen an die Organisationsform eines Trainings gestellt. Häufig sind die Anfahrtswege für Patienten sehr weit, regelmäßige Teilnahmen sind dann nur schwer zu realisieren. Aus diesem Grund müssen für die Therapie von Patienten mit seltenen Erkrankungen andere therapeutische Organisationsformen entwickelt werden.

Die programmierte Sporttherapie mit Hämophilie (PST)

Die programmierte Sporttherapie umfasst die sporttherapeutische Schulung von Patienten in Theorie und Praxis, um die Hintergründe des sporttherapeutischen Trainings verstehen und anwenden zu können. Dabei sollen Kompetenzen entwickelt werden, Verantwortung für das eigene kör-

perliche Training zu übernehmen. Dazu werden im Theoriebereich u.a. Grundlagen der Trainingstherapie und Grundlagen des menschlichen Körpers vermittelt - in den praktischen Therapieeinheiten konkrete Übungsausführungen trainiert. Am Beispiel der Hämophilie existieren Bewegungs- und Sporttherapiecamp, die diesen Ansatz verfolgen und über einen Zeitraum von dreieinhalb Tagen mehrmals im Jahr stattfinden. Diese Bewegungs- und Sporttherapiecamp werden begleitet von einem supervisierten Heimtraining, welches mit Unterstützung von Trainingsplänen umgesetzt wird. Hier kommt zusätzlich eine App zur Anwendung, die Übungen aus einem Trainingskatalog für den Patienten bereitstellt und diese entsprechend vermittelt. Auf der Basis dieser App kann auch mit dem Therapeuten ein Austausch erfolgen. Damit können die weiten Distanzen zu den Trainingszentren kompensiert und die therapeutischen Ziele erreicht werden. In Studien konnte belegt werden, dass dieses Trainingssetting durchaus erfolgreich sein und zu einer Verbesserung spezifischer motorischer Hauptbeanspruchungen führen kann. Die Teilnahme an diesem Bewegungstherapieprogramm sollte immer in Absprache mit dem verantwortlichen Behandlungszentrum erfolgen. Zurzeit werden jeweils zwei Sporttherapiecamp für Hämophiliepatienten pro Jahr in Deutschland und in der Schweiz durchgeführt.

Die programmierte Sporttherapie ist damit ein grundlegendes und adaptives Bewegungs- und Sporttherapieprogramm, welches auf die Notwendigkeiten und die Bedürfnisse vieler unterschiedlicher seltener Erkrankungen adaptiert werden kann. Das Training verfolgt die Ziele der Entwicklung von Eigenkompetenz und einer spezifischen Verbesserung unterschiedlichster Organsysteme - jeweils mit einem fokussierten, aber auch mit einem ganzheitlichen Konzept. Als übergeordnete Ziele bleiben immer die Erhaltung der Organ- bzw. muskuloskelettaler Systeme mit dem Fokus auf Alltagsaktivitäten im zentralen Blickfeld und damit natürlich auch die gezielte Verbesserung der Lebensqualität unserer Patienten.

Fazit

Bewegung und Sport sind notwendig für den Erhalt der Organfunktionen und des muskuloskelettalen Apparates. Ohne ein Mindestmaß an motorischer Leistungsfähigkeit lässt sich der Alltag nicht bewältigen, die Lebensqualität wird eingeschränkt. Bei Menschen mit seltenen Erkrankungen wie z. B. der Hämophilie, ist eine gezielte sportmedizinische Betreuung - in enger Kooperation mit der hämostaseologischen Einrichtung- dringend notwendig. Dies sowohl bei der Wahl des Sport- und Bewegungsprogramms als auch bei der Umsetzung der Bewegungs- und Sporttherapie, einschließlich der dazu erforderlichen individuellen medikamentösen Einstellung mit Gerinnungsfaktoren.

Obstipation und Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson ist durch einen Mangel an dem Botenstoff Dopamin in einigen Hirnarealen begründet. Die typischen Symptome der Erkrankung wie verlangsamte Bewegungsabläufe, Bewegungsarmut, Muskelsteife, Zittern/Tremor sind gut bekannt. Daneben gibt es jedoch noch eine Vielzahl weiterer, sogenannter „nicht-motorischer Symptome“ wie z. B. die Obstipation. Die akute oder chronische Stuhlverstopfung beeinträchtigt die Lebensqualität von betroffenen Patienten erheblich.

Die Ursache der Obstipation liegt in der Beteiligung des enterischen Nervensystems beim Parkinson-Patienten, welches für die Motilität des Darms verantwortlich ist. Neben allgemeinen Hinweisen zur Lebensführung, die es zu beachten gilt, existieren verschiedene medikamentöse Verfahren zur Behandlung der Obstipation. Betroffene Patienten sollten die Problematik beim Arztbesuch unbedingt thematisieren. Eine gute Zusammenarbeit zwischen Hausärzten und Neurologen ist eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie.



Stuhlentleerungsfrequenz

Die Stuhlfrequenz eines Menschen ist von vielen Faktoren abhängig. Hierzu zählen neben der Ernährung (insbesondere der Anteil faserreicher Nahrungsbestandteile) die Flüssigkeitszufuhr, die körperliche Bewegung, Vorerkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus, aber auch der Morbus Parkinson.

Die Häufigkeit der Stuhlentleerung und die Regelmäßigkeit, mit der diese auftritt unterscheiden sich individuell sehr stark. Es gibt keine Definition für eine „normale Stuhlfrequenz“, weshalb die Definition einer krankhaften Stuhlentleerungsfrequenz deutlich erschwert ist. Die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität definiert eine chronische Obstipation wie folgt:

Das Vorliegen unbefriedigender Stuhlentleerungen, die seit mindestens 3 Monaten bestehen und mindestens zwei der folgenden Leitsymptome aufweisen:

- starkes Pressen,
 - klumpiger oder harter Stuhl,
 - subjektiv unvollständige Entleerung,
 - subjektive Obstruktion
- oder
- manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation jeweils bei $\geq 25\%$ der Stuhlentleerungen -
 - oder
 - < 3 Stühle pro Woche.

Dieser Versuch einer Definition ist unter wissenschaftlich medizinischen Gesichtspunkten erforderlich und notwendig, um beispielsweise Studien

zur Wirkung von Medikamenten durchzuführen. Er spiegelt jedoch nicht das ganze Spektrum der Beschwerden wider, mit denen sich Patienten oftmals über Jahre quälen. Dazu zählt auch die mühevoll Entleerung, die mit Anstrengung und Pressen verbunden ist. Diese Menschen können häufig täglich zur Toilette, erfüllen formal also nicht die Definition einer Obstipation, leiden jedoch gleichwohl erheblich unter ihren Beschwerden.

Ursachen der Obstipation

Der Stuhlgang wird durch rhythmische Kontraktionen durch den Darm bewegt. Der Darm enthält Muskeln, die diese Kontraktionen ausführen. Die Steuerung erfolgt auf verschiedenen Ebenen.

Bereits die Dehnung der Muskulatur durch den Stuhlinhalt (oder auch durch Gase) führt zu einer Zunahme der Muskelaktivität. Unabhängig davon treten Kontraktionswellen auf, die den Darminhalt allmählich fortbewegen. Auch die Verbindung zum Gehirn spielt dabei eine entscheidende Rolle. Über den Nervus vagus ist das Nervensystem des Darms mit dem Gehirn verbunden. Aufregung und Ängste können z. B. zu einer Beschleunigung der Darmpassage führen. Eine Vielzahl chemischer Botenstoffe reguliert darüber hinaus die Darmtätigkeit.

Die Ursachen der Obstipation können in persönlichen Lebensumständen, bestimmten Erkrankungen aber auch in Störungen der Darmtätigkeit begründet sein. Faserarme Kost, Aversionen gegenüber hygienischen Bedingungen des Toilettengan-



Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

ges können die Stuhlfrequenz genauso beeinflussen wie ein Mangel an Bewegung oder eine verminderte Flüssigkeitszufuhr. Diese Faktoren können zumindest teilweise von den Betroffenen selbst beeinflusst werden. Passagehindernisse, beispielsweise durch postoperative Narbenbildungen, führen in aller Regel nicht zu einer chronischen Obstipation, sondern zu sich wiederholenden Phasen akuter Beschwerden. Eine häufige Ursache der Obstipation sind Nebenwirkungen von Medikamenten, die die intestinale Passage beeinträchtigen.

Davon abgegrenzt werden Obstipationsformen, die ihre Ursache in einer nervalen oder muskulären Ursache des Darmes haben. Solche Störungen kommen bei einer Vielzahl von Erkrankungen vor.

Beim Morbus Parkinson wird häufig eine Sonderform der Entleerungsstörung angetroffen, die sogenannte „defäkatorische Dysfunktion“. Hierbei kann es zu einer willkürlich nicht zu beeinflussenden Anspannung des Schließmuskels kommen. In der Folge sammelt sich der Stuhlgang bei normaler Passage im Enddarm, kann jedoch nicht entleert werden. Aus dem gleichen Grund können auch Erkrankungen des Anus, die mit Schmerzen einhergehen, zu einer verminderten Stuhlfrequenz führen. Diese Störungen werden als anorektale Entleerungsstörungen von den Obstipationsformen abgegrenzt, bei denen eine verzögerte Passage die Ursache der Obstipation darstellt.

Medikamente	Häufigkeit des Einsatzes beim Morbus Parkinson
Antazida	
Anticholinergika	++
Antiepileptika	
Antihypertensiva	
Diuretika	+
Monoaminoxidasehemmer	+++
Neuroleptika	
Opiate	++
Spasmolytika	++
Trizyklische Antidepressiva	+



Häufigkeit von Stuhlentleerungsstörungen

Man geht davon aus, dass etwa 5 – 15 % der Deutschen unter einer Obstipation leiden. Die Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu, Frauen sind wesentlich häufiger betroffen als Männer. Die Obstipation beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen erheblich, trotzdem wird ihr häufig nicht die notwendige Aufmerksamkeit geschenkt. Medikamente zur Behandlung der Obstipation werden als Laxanzien und somit als nicht verschreibungspflichtige Medikamente gehandelt.

Der Darm beim Morbus Parkinson-Patienten

Der Darm und insbesondere das Mikrobiom, die bakterielle Besiedlung des Darms, ist in den letzten Jahren beim Morbus Parkinson intensiv erforscht worden. Möglicherweise beginnt die Parkinson Erkrankung in den enterischen Nervenzellen des Darms und nimmt von dort den Weg über den Nervus Vagus in das Gehirn. Die Forschung über diese systemischen Zusammenhänge steht noch ganz am Anfang. Die oftmals diskutierte Annahme durch eine Veränderung des Mikrobioms Parkinson aufhalten oder verhindern zu können, entbehrt bis dato jeder wissenschaftlichen Grundlage.

Die beeinträchtigte Darmfunktion beim Parkinson-Patienten erklärt sich aus der Beteiligung des enterischen Nervensystems, welches sehr früh die pathologischen Veränderungen aufzeigt. Wir glauben heute, dass die Obstipation genau wie die Riechstörung und die REM-Schlafstörung ein Frühsymptom der Parkinson-Erkrankung ist. Die nervale Regulation der Darmtätigkeit wird durch die pathologische Mitbeteiligung beeinträchtigt. Eine verlangsamte Darmpassage ist die Folge. Erschwerend kommt im weiteren Verlauf die eingeschränkte Beweglichkeit der Parkinson-Patienten hinzu, die die Darmtätigkeit zusätzlich beeinträchtigt. Die dringend erforderlichen Parkinson-Medikamente haben keinen Einfluß auf die Darmfunktion bzw. die Darmpassage. Ein besonderes Problem der Parkinson-Patienten ist eine unwillkürliche Kontraktion des Schließmuskels, die zur anorektalen Dysfunktion führt. Dieses bedingt eine schmerzhafte Stuhlentleerung. Bei einigen Patienten ist ein Wechsel von Durchfällen und Tagen ohne Stuhlabgang (sog. paradoxe Diarrhoe) zu beobachten.

Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Obstipation

Auch wenn in Studien bisher kein ausreichender Beleg für eine Beeinflussung der Stuhlfrequenz durch Verhaltensänderungen gefunden wurde, empfehlen wir unseren Patienten unabhängig von der Ursache drei Dinge stets zu beachten: Ausrei-

chende Flüssigkeitsaufnahme (1,5 – 2 l/Tag), faserreiche Kost und ausreichende Bewegung.

Zur individuellen Therapie stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung:

- **Abführzäpfchen**

Ein Mittel der Wahl sind Abführzäpfchen z. B. auf der Basis von Kohlendioxid, da sie nebenwirkungsfrei die Darmtätigkeit aktivieren und nicht zur Gewöhnung oder Abhängigkeit führen. Diese Abführzäpfchen (z. B. Lecicarbon) geben CO_2 im Darm frei und führen so zu einer Dehnung des Enddarmes und lösen hierdurch eine reflexhafte Stuhlentleerung aus. Das Kohlendioxid bildet den Hauptbestandteil der gasförmigen Stoffwechselprodukte, die bei der Verdauung des Darminhaltes entstehen. Von allen Darmgasen regt das Kohlendioxid den Enddarm am intensivsten zur Peristaltik an und beseitigt die Verstopfung nach dem gleichen Prinzip. Durch die Darmbewegung wird der Entleerungsreflex ausgelöst.

- **Ballaststoffe** (z. B. Flohsamen, Leinsamen, Weizenkleie)

Ballaststoffe kommen als natürliche Substanzen (z. B. Weizenkleie) und lösliche Substanzen (z. B. Flohsamenschalen) vor. Sie führen durch die Aufnahme von Wasser zu einer Volumenvermehrung und dabei zu einer Darmwanddehnung. Reflektorisch wird eine Defäkation ausgelöst. Die empfohlene Menge beträgt 30 Gramm pro Tag. Der Wirkeintritt ist nach 12 – 24 Stunden zu erwarten, eine regelmäßige Einnahme daher zu empfehlen. Die konsequente Zufuhr an Ballaststoffen kann den Bedarf an Laxanzien senken. Ballaststoffe können zu unangenehmen Begleitsymptomen wie Blähungen und Bauchkrämpfen führen und bei disponierten Patienten in Einzelfällen auch Allergien bedingen. In diesen Fällen müssen die Ballaststoffe reduziert und andere Verfahren in Erwägung gezogen werden.

- **Osmotische Substanzen** (Salinische Laxanzien, Glaubersalz, Bittersalz)

Osmotische Substanzen binden Wasser im Darm und führen hierdurch zu einer Veränderung des Volumens und der Stuhlkonsistenz. Sie wirken bereits nach 1–2 Stunden, können jedoch von Nebenwirkungen wie Elektrolytstörungen, Meteorismus und Flatulenz begleitet sein.

- **Zucker** (Lactulose), **Zuckeralkohole** (Mannitol, Sorbitol)

Zucker und Zuckeralkohole wirken durch osmotisch aktive metabolische Spaltprodukte. Die Wirkung gleicht der anderer osmotisch wirksamer Substanzen. Sie können zu Nebenwirkungen in Form von krampfartigen Bauchschmerzen, Meteorismus, Flatulenz aber auch Elektrolytverschiebungen führen. Während Lactulose erst nach 24 – 48 Stunden wirkt, tritt die Wirkung von Zuckeralkoholen bereits nach 2 – 10 Stunden ein.



Wirkprinzip von CO_2 -Zäpfchen: Das Gas aktiviert die Darmperistaltik und löst den Entleerungsreflex im Enddarm nach 15 bis 30 Minuten aus. Die Darmtätigkeit wird aktiviert bzw. nebenwirkungsfrei normalisiert; Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt.

- **Makrogole**

Macrogole nehmen Wasser auf und lösen über eine Volumenzunahme einen Dehnungsreflex aus. Der Stuhlgang wird zudem in seiner Konsistenz verändert und weicher. Macrogole führen vereinzelt zu abdominalen Beschwerden.

- **Stimulanzien** (z. B. Rhizinusöl, Diphenole, Natriumpicosulfat, Anthrachinone)

Stimulanzien haben eine fördernde Wirkung auf die Darmperistaltik und führen zu einem Einstrom von Flüssigkeit in das Darmlumen. Die Dauer bis zum Eintritt der Wirkung unterscheidet sich zwischen den einzelnen Präparaten. Als mögliche Nebenwirkungen können krampfartige Bauchschmerzen, Elektrolytstörungen und andere auftreten, daher sind diese Medikamente nur eingeschränkt zur Dauertherapie geeignet.

- **Gleitmittel** (Paraffinöl, Glycerin)

Der Effekt der Gleitmittel beruht auf einer sekretorischen und antiresorptiven Wirkung. Die wesentliche Aufnahme von Paraffinöl kann zu einer Aspirationspneumonie führen.

- **Rektale Entleerungshilfen** (Klysmen, Docusal-Natrium)

Diese Produkte entfalten ihre Wirkung direkt nach der Applikation. Als mögliche Nebenwirkungen werden Reizungen der Darmschleimhaut beobachtet.

- **Probiotika**

Probiotika sollen helfen die Darmflora zu normalisieren. Studien zu ihrer Wirkung liegen nicht vor.

Fazit

Es existieren unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten für von Obstipation betroffene Parkinson-Patienten. Diese sollten individuell eingesetzt werden. Die weitere Therapie hängt wesentlich von der Intensität der Beschwerden ab und sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Grundsätzlich gilt es bei jeder Obstipationsbehandlung die Hinweise zur allgemeinen Lebensführung zu beachten.

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Dirk Woitalla**
Chefarzt der Klinik für Neurologie
St. Josef-Krankenhaus Kupferdreh
Heidbergweg 22-24
45257 Essen
www.contilia.de

www.lecicarbon.de

Atrialer Flussregulator: Therapieoption bei Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz – ein Krankheitssyndrom



Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen in Deutschland und weltweit. Die Gesamtprävalenz in der Bevölkerung beträgt 1–2 %, mit einer steigenden Prävalenz im höheren Alter. Bei über 70-Jährigen ist mit einer 10 %-igen Prävalenz zu rechnen. Mehr als 37 Mio. Menschen sind weltweit daran erkrankt. Der demographische Wandel und die damit verbundene steigende Lebenserwartung führen zukünftig zu einer weiter zunehmenden Inzidenz.



Prof. Dr. med. Roman Pfister



Dr. med. Christos Iliadis

Die Herzinsuffizienz ist mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko und einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Im Durchschnitt liegt die 5-Jahres-Sterblichkeit abhängig vom Stadium und den Grunderkrankungen bei 30–50 %, was die Sterblichkeit von vielen Krebserkrankungen übersteigt. Die Einschränkung der Lebensqualität entsteht neben der ausgeprägten Symptomatik unter anderem auch durch wiederholte Krankenhausaufenthalte. Infolgedessen gelten die Senkung von Krankenhausaufenthalten und die Verbesserung der Lebensqualität neben der Senkung der Mortalität zu den wichtigsten Therapiezielen bei Herzinsuffizienz. Zu den häufigsten Symptomen gehören unter anderem Flüssigkeitseinlagerungen, Luftnot, Leistungsminderung und auf längere Sicht zusätzlich kognitive Einschränkungen sowie Gebrechlichkeit und Gewichtsverlust. Die Beschwerden sind initial belastungsabhängig, im späteren Erkrankungsstadium allerdings bereits auch im Ruhezustand auftretend.

Die Herzinsuffizienz ist keine klassische Erkrankung, sondern ein Syndrom, das bedeutet, eine Konstellation von Symptomen und klinischen Befunden. Pathophysiologisch wird die Herzinsuffizienz klassischerweise mit Angabe der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) klassifiziert (Prozentsatz des Blutvolumens, das von einer Herzkammer während einer Herzaktion ausgeworfen wird in Bezug auf das Gesamtvolumen). Anhand der EF kann die Herzinsuffizienz nach den aktuellen europäischen Leitlinien in drei Kategorien unterteilt werden: Normale $EF \geq 50\%$ (HFpEF), eingeschränkte $EF < 40\%$ (HFrEF) und „mid-range“ EF zwischen 40–50 % (HFmrEF). Die HFmrEF stellt eine Graue- oder Übergangszone zwischen den beiden anderen

Kategorien dar. Die Ursachen, Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich deutlich zwischen diesen drei Kategorien. Historisch wurde lange Zeit aufgrund der einfacheren Diagnostik über die reduzierte EF nur die HFrEF betrachtet.

Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Die Diagnose der HFpEF ist grundsätzlich komplexer als die der HFrEF, da die Füllung in der Diastole und entsprechende Funktionsstörungen mechanistisch schwierig zu erheben sind. Strukturelle und funktionelle Veränderungen am linksventrikulären Herzmuskel (Myokard) führen zu einer diastolischen Dysfunktion, d. h. einer Störung der Füllung des Ventrikels.

Bei der sog. linksventrikulären Hypertrophie handelt es sich um einen Adaptationsmechanismus (Anpassung) des Herzens auf eine erhöhte chronische Belastung des Muskels der linken Herzkammer, z.B. bei chronischem Bluthochdruck. Die Verdickung der Herzmuskels wiederum geht mit einer zunehmenden Steifigkeit des Herzmuskels einher.

Daraus resultiert eine Erhöhung der Füllungsdrücke und anschließend eine Rückstauung in den linken Vorhof (LA). Der LA spielt eine zentrale Rolle bei der Pathophysiologie der HFpEF, da dieser den direkten Rückstau von Blut in die Lungenvenen verhindert, indem er sich als Reservoir vergrößert, um das Stauungsvolumen zu kompensieren. Dieser Kompensationsmechanismus ist wichtig, um einen akuten Rückstau und damit ein klinisches Lungenödem zu verhindern. Allerdings führt dies auf lange Sicht zu einer irreversiblen Schädigung des LA-

Myokards mit Abnahme der normalen Funktion und zunehmender Fibrosierung, einer krankhaften Veränderung des Bindegewebes.

Insgesamt ist klinisch HFrEF und HFpEF nicht zu unterscheiden. Wenngleich die Häufigkeit von HFrEF in den letzten Jahren durch eine verbesserte Behandlung des Myokardinfarktes abnimmt, steigt die Häufigkeit der HFpEF aufgrund der demographischen Entwicklung, aber auch aufgrund der ursächlichen Erkrankungen wie Übergewicht, Hypertonie und Diabetes kontinuierlich an. Für die Diagnosestellung der HFpEF ist der Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung notwendig (Tab. 1). Da dies nicht-invasiv oft nicht zuverlässig möglich ist, werden zusätzliche Parameter zur Diagnosestellung akzeptiert, wie z. B. die Erhöhung der sog. natriuretischen Peptide (Hormone, die bei Dehnung der Herzkammern von den Herzmuskelzellen gebildet werden) als unspezifisches Zeichen einer erhöhten linksventrikulären Wandspannung. Die transthorakale Echokardiographie erlaubt eine nicht-invasive Evaluation vieler Parameter gleichzeitig.

Therapie der Herzinsuffizienz: aktueller Standard

Bei der HFrEF existiert bereits eine gut etablierte Therapie, die sowohl die Sterblichkeit als auch die Morbidität betroffener Patienten senken kann. Neben den 5 Medikamenten aus dem aktuellen Therapiealgorithmus der europäischen Gesellschaft für Kardiologie konnte zuletzt für das Diabetesmedikament „Dapagliflozin“ ein Prognose verbessernder Effekt auch bei nicht Diabetikern mit HFrEF nachgewiesen werden. Zusätzlich kann über den intrakardialen Kardioverter-Defibrillator die Gesamtsterblichkeit bei HFrEF Patienten über eine Verhinderung des rhythmogenen Herztodes gesenkt werden. Für Patienten mit bestimmten Erregungsausbreitungsstörungen besteht mit der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) eine effektive Therapie, die Symptomatik, Hospitalisierungsraten und Mortalität signifikant senken kann.

Im Gegensatz zu den zahlreichen therapeutischen Optionen bei HFrEF existiert bei der HFpEF keine Therapie mit einem nachgewiesenen prognostischen Nutzen. Studien mit Wirkstoffen zur Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems oder der 5-Phosphodiesterase sind neutral ausgefallen. Harntreibende Medikamente sog. „Diuretika“ stellen wie auch bei der HFrEF die Basistherapie dar. Allerdings sind diese Wirkstoffe nur mit einer Symptomlinderung verbunden. Auch wenn die Diuretika mittels Reduktion der Wasseransammlungen im Körper zentral (Lungenstauung, Pleuraergüsse) und peripher (Knöchelödeme, Aszites) helfen können, ist der symptomatische Nutzen insgesamt eingeschränkt und geht mit häufig auftretenden, therapieresistenten Beschwerden einher. Über die Senkung des Flüssigkeitsvolumens werden bei HFpEF Patienten auch Füllungsdrücke reduziert und damit die Symptome verbessert, allerdings lässt sich dies nur bis zu einem gewissen Ausmaß durchführen

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Symptome +/- Zeichen		
EF < 40%	EF 40-49%	EF ≥ 50%
Erhöhte natriuretische Peptide		
Und mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a) Myokardhypertrophie oder linksatriale Dilatation b) Diastolische Dysfunktion		

und kann den gerade unter Belastung auftretenden Anstieg der Füllungsdrücke und die daraus resultierende Atemnot der Patienten nicht komplett verhindern. Die wesentliche Empfehlung zur Behandlung der HFpEF besteht aktuell in der Kontrolle der jeweiligen Komorbiditäten des Patienten. Dies ist aus Patientensicht sehr unbefriedigend, da es im besten Fall den Progress der Erkrankung bremst, nicht aber zu einer merklichen Besserung der klinischen Beeinträchtigung führt.

Füllungsdruck als Therapieansatz bei HFpEF

Die erhöhten linkskardialen Füllungsdrücke und der Rückstau von Blut in den linken Vorhof und letztlich auch in den Lungenkreislauf sind der pathophysiologische Mechanismus zur Entstehung der schweren Atemnot von Patienten mit HFpEF und auch ursächlich für die Entwicklung der Herzinsuffizienz. Ein naheliegender Therapieansatz bei der Behandlung von HFpEF ist damit die Entlastung des erhöhten linksatrialen Druckes. Dies gelingt durch die medikamentöse Behandlung mit Diuretika nur eingeschränkt, und vor allem Belastungs-assoziierte Druckanstiege können so nicht verhindert werden. Mittels einer Art „Überdruckventils“ im linken Vorhof könnte man gerade Druckspitzen unter körperlicher Anstrengung gut abmildern. Dieser symptomorientierte Therapieansatz wird inzwischen verfolgt und man entwickelt Geräte, um kontrolliert Volumen aus dem linken in den rechten Vorhof abzuleiten und so den linkskardialen und damit auch pulmonal-kapillären Druck zu senken.

Unterstützt wird die Sinnhaftigkeit und Machbarkeit dieses Konzeptes durch verschiedene klinische Beobachtungen. So findet sich beim sog. Lutembacher-Syndrom die Kombination aus Mitralklappenstenose und Vorhofseptumdefekt, was eine Art Modellerkrankung für die Kombination aus Erhöhung des linksatrialen Druckes und links-rechts Shunt auf Vorhofebene darstellt. Diese Patienten tolerieren ihre Mitralklappenstenose deutlich besser symptomatisch als Patienten mit isolierter Mitralklappenstenose bzw. zeigen einen massiven Anstieg des pulmonal-kapillären Drucks nach Verschluss des Vorhofseptumdefektes. Dies lässt vermuten, dass eine angelegte atriale Ableitung bei HFpEF Patienten auch zu einer symptomatischen Besserung führen könnte. Ka-

Tab. 1: Diagnosekriterien der verschiedenen Herzinsuffizienzphänotypen.

Abbildung 1. Atrialer Flussregulator (AFR). © Occlutech.





Abbildung 2. Intraprozedurale Ballon-Inflation im Vorhofseptum. © UK Köln.



Abbildung 3. Ultraschall (TEE) Darstellung des links-rechts Shunts durch den AFR (blauer Fluss). © UK Köln.

thetergestützte Verfahren zur Schaffung eines atrialen links-rechts Shunts wie die Ballonatrioseptostomie werden bereits in speziellen klinischen Situationen z. B. für die Behandlung einer Zyanose bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern oder refraktärer pulmonaler Hypertonie seit vielen Jahren als palliatives Konzept angewendet. Allerdings ist die Shuntgröße nach Ballonseptostomie wenig kontrollierbar. Um standardisierte Shuntgrößen zu erzielen, werden grössendefinierte Devices benötigt, die in das Vorhofseptum eingebaut werden.

Atrialer Flussregulator

Frühe Modelle dieses Shuntdevice waren mit einer Klappe ausgestattet, die den Blutfluss in nur eine Richtung von links nach rechts erlaubte. Dies scheint bei überlegter Auswahl der Patienten über invasive Druckmessung im Rechtsherzkatheter und Funktionsbeurteilung des rechten Herzens nicht notwendig zu sein. Anhand von Modellkalkulationen wurde errechnet, dass eine Shuntgröße von ca. 8 mm einen guten Druckabfall im linken Vorhof ermöglicht, ohne eine für das rechte Herz bedeutsame Volumenbelastung zu erzeugen.

Der atriale Flussregulator von der Firma „Occlutech“ besteht aus einem Nitinolgestell, das zentral im Vorhofseptum implantiert und verankert wird und mittig eine 8 bzw. 10 mm große runde Öffnung besitzt (Abb. 1). In der AFR-PRELIEVE Studie wurden 36 Herzinsuffizienzpatienten mit optimaler medikamentöser Therapie eingeschossen, die in Ruhe (≥ 15 mmHg) oder unter Belastung (≥ 25 mmHg) einen erhöhten linksatrialen Füllungsdruck in der Rechtsherzkatheteruntersuchung aufzeigten. Wichtig war, dass Patienten mit schwerer Rechts Herzinsuffizienz oder pulmonaler Hypertonie ausgeschlossen wurden, weil hier die Sorge einer Überlastung des rechten Herzens besteht.

Der Eingriff erfolgt im Herzkatheterlabor unter transösophagealer Ultraschall (TEE) und fluoroskopischer Steuerung. Die Patienten werden dafür sediert. Über einen 4 – 4,6 mm grossen Zugang in der Leistenvene wird mit einer Nadel das Vorhofseptum (interatriales Septum) punktiert. Über einen Führungsdraht wird ein ca. 14 mm durchmessender Ballon im Septum inflatiert, um das Septumgewebe aufzudehnen. Im Anschluss wird in die geschaffene Öffnung im Septum das AFR Device implantiert,

wobei zunächst die Scheibe im linken Vorhof und nach Zug an das Septum die Scheibe im rechten Vorhof entfaltet wird (Abb. 2). Sowohl die Lage als auch der abschließende links-rechts Shunt können im TEE evaluiert werden (Abb. 3).

Der prozedurale Erfolg im Rahmen der Zulassungsstudie betrug 100 %. Die gesamte Dauer der Prozedur betrug im Mittel 90 Minuten. Es zeigte sich ein gutes Sicherheitsprofil mit nur einer

Blutung im Bereich des Leistenzuganges ohne bleibende Folgen. Das Ausmaß des links-rechts-Shunts war in einem Bereich, der nicht zu einer Belastung des Lungenkreislaufes führte. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Funktionalität nach 3 Monaten in der NYHA Klasse und dem Kansas City Cardiomyopathy Fragebogen (KCCQ).

NYHA Klassifizierungen

- Klasse I Kaum Einschränkungen bei körperlicher Aktivität.
- Klasse II Körperliche Aktivität führt zu Müdigkeit, Herzklopfen und Kurzatmigkeit.
- Klasse III Stärkere körperliche Anstrengungen bei Bewegung und Aktivität.
- Klasse IV Kurzatmigkeit, Schwäche, Erschöpfung, Brustschmerz – auch im Ruhezustand.

Zusammenfassung

Das Syndrom der Herzinsuffizienz beinhaltet ein diverses klinisches und pathophysiologisches Spektrum von Erkrankungen und Pathologien, die unterschiedliche Therapieansätze rechtfertigen. Während bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion viele Therapieoptionen mit guten Ergebnissen für die Prognose und Lebensqualität der Patienten zur Verfügung stehen, fehlt dies bislang für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion komplett. Therapieempfehlungen reduzieren sich auf die Behandlung der relevanten Komorbiditäten. In Ermangelung von kausalen und Symptom-verbessernden Therapien ist der erhöhte Füllungsdruck als pathophysiologisches Korrelat der Belastungssymptomatik bei Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener Ejektionsfraktion ein vielversprechender therapeutischer Ansatz. Erste Daten zeigen, dass durch Katheter-gestützte Einbringung eines sogenannten atrialen Flussregulators ins interatriale Septum der linksventrikuläre Füllungsdruck bei Herzinsuffizienzpatienten gesenkt werden kann, und dies im Kurzzeitverlauf auch mit einer Besserung der Symptomatik und Belastbarkeit der Patienten einhergeht. Angesichts des guten Sicherheitsprofils dieser interventionellen Behandlung sind kontrollierte Langzeituntersuchungen gerechtfertigt, und es können symptomatische Herzinsuffizienzpatienten mit nachgewiesenen erhöhten linksatrialen Druckwerten bereits jetzt erfolgreich behandelt werden.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Roman Pfister
Stellvertretender Klinikdirektor

■ Dr. med. Christos Iliadis
Herzzentrum der Universität zu Köln
Kerpenerstr. 62
50937 Köln
www.kardiologie.uk-koeln

■ Occlutech Deutschland GmbH
Winzerlaer Straße 2
07745 Jena
info@occlutech.com
www.occlutech.com

Morbus Fabry – eine Multisystemerkrankung

Verbesserte Prognose durch spezialisierte Behandlung

Der Morbus Fabry ist eine seltene, behandelbare Stoffwechselerkrankung aus dem Formenkreis der lysosomalen Speicherkrankheiten. Die Erkrankung betrifft verschiedene Organe des Körpers und kann zu vielfältigen Symptomen wie chronischen Schmerzen, Niereninsuffizienz und Schlaganfällen im jüngeren Erwachsenenalter führen. Oft wird die Diagnose erst mit großer Verspätung und nach bereits langer Krankheitsdauer gestellt. In Zentren für seltene Erkrankungen kann der Morbus Fabry durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von spezialisierten Ärzten früh erkannt werden. Durch rechtzeitige Einleitung einer kausal wirksamen Therapie können dann irreversible Organschäden verhindert und die Lebensqualität betroffener Patienten entscheidend verbessert werden.



Der Morbus Fabry ist eine Multisystemerkrankung, bei der es zu Schädigungen zahlreicher Organe wie z. B. der Niere, des Herzens, des Gehirns, des Auges, der Haut und der peripheren Nerven kommen kann. Die Häufigkeit der Erkrankung wird unterschiedlich angegeben und beträgt etwa einen Fall auf 40.000 bis 117.000 Geburten. Der Morbus Fabry ist eine genetisch bedingte Erkrankung. Dies bedeutet, dass Betroffene die Erkrankung prinzipiell an ihre Kinder weiter vererben können. Ursache sind Defekte des sog. GLA-Gens, welches das Enzym Alpha-Galaktosidase kodiert. Dieses Enzym benötigt der Körper, um bestimmte Makromoleküle, sog. Glykosphingolipide, abzubauen. Fehlt dieses Enzym, kommt es zu abnormer Ablagerung bzw. Speicherung von nicht abbaubaren Substanzen (Globotriaosylceramid = GB3 oder GL3) in den Organen, was dann zu Funktionseinschränkungen, irreversiblen Organschäden und nicht selten auch vorzeitigem Tod führt. Das kodierende Gen befindet sich auf dem X-Chromosom. Im Gegensatz zu den meisten anderen X-chromosomal vererbten Erkrankungen entwickeln aber nicht nur Männer, sondern auch Frauen Symptome. Obwohl erste Zeichen des Morbus Fabry oft schon im Kindesalter auftreten, wird die Diagnose häufig erst im Erwachsenenalter gestellt. Nicht selten haben Betroffene dann bereits irreparable Organschäden wie eine Niereninsuffizienz oder neurologische Ausfälle aufgrund von Schlaganfällen. Solche Organschäden sind durch frühzeitige Diagnosestellung vermeidbar, da mittlerweile verschiedene, gut wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Klinisches Bild

Folgende Symptome, insbesondere wenn sie in Kombination auftreten, sollten an einen Morbus Fabry denken lassen:

- Ungeklärte chronische Durchfälle und Bauchschmerzen.
- Brennende oder stechende Schmerzen sowie Schmerzattacken mit Verstärkung durch Wärme/Hitze vor allem in den Füßen und Händen (Akroparästhesien).
- Gelenk- oder Muskelschmerzen und vorzeitige Erschöpfbarkeit.
- Verminderte oder völlig aufgehobene Schweißproduktion (Hypo- oder Anhidrose).
- Kleine purpurrote, gruppierte Erweiterungen von Hautgefäßen (Angiokeratome), vermehrte Schlingelung von Gefäßen am Auge.
- Spezielle Form der Hornhauttrübung (Cornea verticillata).
- Schwindel, Ohrgeräusche (Tinnitus) und sensorineurale Schwerhörigkeit.
- Unklare Eiweißausscheidung im Urin (Proteinurie) bis hin zur Niereninsuffizienz.
- Schlaganfälle oder passagere Durchblutungsstörungen des Gehirns- insbesondere bei jüngeren Männern.
- Herzmuskelverdickung und Herzrhythmusstörungen.
- Depressionen durch chronische Schmerzbelastung und Minderung der Lebensqualität.

Jungen und Männer sind in aller Regel früher und schwerer betroffen als Mädchen und Frauen. Erste klinische Symptome können bei Jungen be-

Abbildung 1:

Das Team des ZSEGI: (von links: Prof. Dr. med. Andreas Hahn, Dr. med. Christina Lampe (Leiterin der Spezialsprechstunde Morbus Fabry) und Prof. Dr. med. Bernd A. Neubauer (Leiter der Abteilung Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie des UKGM am Standort Gießen).



Prof. Dr. med. Andreas Hahn

MORBUS FABRY

EINE KRANKHEIT – VIELE MANIFESTATIONEN

PSYCHE:

Depression, Fatigue

AUGEN:

Cornea verticillata

HERZ:

Hypertrophie
Kardiomyopathie,
Myokardinfarkt,
Arrhythmien,
Herzinsuffizienz

NIERE:

Mikroalbuminurie,
Proteinurie,
Niereninsuffizienz

PERIPHERES

NERVENSYSTEM:

Neuropathische Schmerzen
als Brennschmerz in Händen
und Füßen, episodische
Schmerzkrisen, Parästhesien,
Temperaturintoleranz

ZENTRALNERVENSYSTEM:

Transitorische ischämische
Attacke, Apoplex,
Marklagerläsionen

OHREN:

Hörverlust, Tinnitus,
Schwindel

LUNGE:

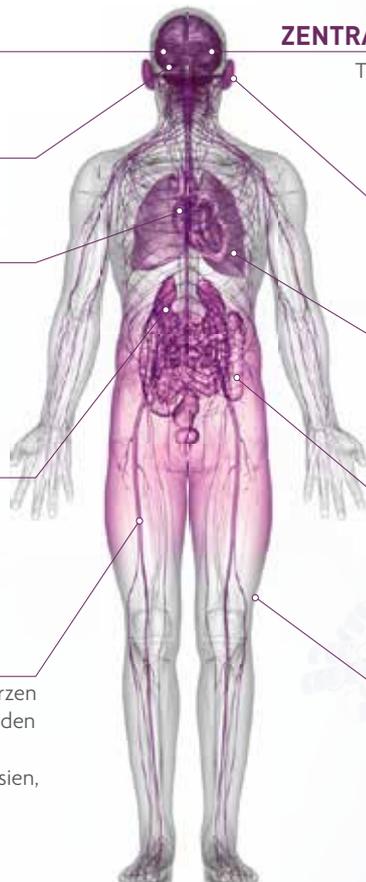
Dyspnoe bei Belastung,
chronisch obstruktive
Lungenerkrankung

GI-TRAKT:

Nausea, Emesis,
Diarrhö, Obstipation,
Bauchkrämpfe,
Bauchschmerzen

HAUT:

Angiokeratome,
Hypohidrose



reits im Alter von 8-12 Jahren auftreten. Während einige Symptome wie chronische Bauchschmerzen oder Durchfälle wenig charakteristisch sind, können andere Symptome wie Angiokeratome, Cornea verticillata oder lanzierende Schmerzen in den Beinen oder Füßen schon früh den Weg zur richtigen Diagnose weisen. Oft müssen die typischen Zeichen der Erkrankung aber gezielt beim Patienten erfragt werden, da die Symptomatik für die Betroffenen oftmals nicht zuzuordnen ist oder diese nicht von sich aus korrekt beschrieben wird.

Nicht selten haben Patienten wegen ihrer zahlreichen Symptome bereits mehrere spezialisierte Fachärzte vergeblich konsultiert, ohne dass die Multisystemerkrankung mit ihren unterschiedlichen Organmanifestationen erkannt wurde.

Diagnostik und Therapie

Bei Männern kann die Diagnose durch Messung der Enzymaktivität der Alpha-Galaktosidase gestellt werden. Zudem sollte die Menge an bereits abgelagertem Speicherematerial (GL3 oder GB3) im Blut bestimmt werden. Hierfür kann sowohl Voll-

als auch sog. Trockenblut verwendet werden. Bei der zuletzt genannten Methode genügt es, lediglich einige Blutropfen auf Filterpapier aufzutragen. Dies kann dann nach Trocknung ohne größeren logistischen Aufwand an ein Speziallabor verschickt werden. Vorteil dieser Methode ist, dass bei Nachweis einer erniedrigten Enzymaktivität unter Verwendung derselben Probe unmittelbar eine genetische Diagnostik angeschlossen werden kann. Bei Frauen reicht die Enzymaktivitätsmessung allein nicht aus, um einen Morbus Fabry auszuschließen. Es muss immer eine genetische Diagnostik erfolgen.

Eine genetische Diagnostik ist auch bei Männern in jedem Fall anzustreben, da vom zugrundeliegenden Defekt (Mutation) abhängt, welche Therapie für den Patienten in Frage kommt. Wie für eine Reihe anderer lysosomaler Speichererkrankungen ist für den Morbus Fabry eine Enzymersatztherapie (EET) verfügbar. Hierfür sind zwei Präparate (Agalsidase alfa und beta) zugelassen. Bei der EET wird dem Patienten das fehlende Enzym in regelmäßigen Abständen über die Vene infundiert. Dies wird dann durch Rezeptoren an der Zelloberfläche aufgenommen und in das Lysosom transportiert, wo es dann wirksam wird. Beim Morbus Fabry ist alle zwei Wochen eine solche intravenöse Gabe notwendig. Wird die Diagnose frühzeitig gestellt, kann hierdurch das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden. Eine solche Therapie muss aber nach derzeitigem Stand der Forschung lebenslang erfolgen. Dies ist für den Patienten aufgrund der regelmäßigen Fahrten in das Krankenhaus sowie den organisatorischen Regularien und Wartezeiten mit einer nicht geringen Einschränkung seiner Lebensqualität verbunden. Prinzipiell kommt für Betroffene aber auch eine sog. Heimtherapie, d. h., eine Infusion im häuslichen Umfeld, in Frage.

Bei vielen Patienten führt der genetische Defekt zur Bildung eines komplett fehlenden oder vollständig defekten Enzyms. Für sie stellt die EET derzeit die einzige Möglichkeit der Behandlung dar. Bei einigen Patienten liegen hingegen Mutationen vor, die zu einer Deformierung oder Instabilität und somit zum Abbau des Enzyms führen, bevor es seinen Wirkungsort, das Lysosom, erreicht. Solche Defekte können in der Regel medikamentös durch Behandlung mit einem sog. Chaperon (englisch für Anstandsdame) korrigiert werden. Chaperone sind Medikamente, welche defekte Enzyme stabilisieren oder ihre Struktur so verändern, dass sie nicht mehr vorzeitig abgebaut werden. Ein solches Präparat ist Migalastat, welches seit Mitte 2016 in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry ab dem Alter von 16 Jahren zugelassen ist. Ein Vorteil dieses Medikamentes liegt in seiner oralen Anwendbarkeit. Es genügt, wenn Betroffene das Präparat jeden zweiten Tag als Kapsel einnehmen. Mittlerweile sind über 1000 Mutationen des GLA-Gens bekannt. Etwa 360 von ihnen können prinzipiell mit Migalastat behandelt werden.

Wurde der Gendefekt bei einem Betroffenen genau charakterisiert, kann bei bestimmten Mutatio-

nen der zu erwartende Verlauf abgeschätzt werden. Während einige Mutationen gerade bei Männern zu einem schweren „klassischen“ Verlauf mit Neigung zu Schlaganfällen oder Niereninsuffizienz schon im früheren Erwachsenenalter führen (z.B. R227X, R220X, R342X), gehen andere oft mit später einsetzenden Symptomen und milderem Verlauf einher (z.B. F113L, N215S, R363H). Weitere Mutationen führen vorrangig zu Veränderungen an nur einem Organ wie z. B. dem Herzen (A20P, M296I). Bei einigen Genveränderungen wird unter Experten derzeit noch diskutiert, ob es sich überhaupt um echte Mutationen handelt, und ob bzw. wann und wie diese Patienten am besten zu behandeln sind (z.B. A143T, D313Y).

Der Nachweis des Gendefektes erleichtert auch die Identifikation weiterer Betroffener innerhalb einer Familie. Wurde bei einem Patienten die Diagnose Morbus Fabry gestellt, muss eine detaillierte Stammbaumanalyse erfolgen. Dies bedeutet, dass genau untersucht werden muss, ob weitere Familienmitglieder betroffen sind oder nicht. Häufig werden so betroffene Patienten identifiziert, die noch keine oder nur geringe klinische Symptome aufweisen, und die daher von einem frühen Therapiebeginn besonders profitieren.

Die Identifizierung der individuellen genetischen Mutation eines Morbus-Fabry-Patienten kann Aufschluss über die Charakteristik seiner Erkrankung geben.

Liegt der Verdacht auf Morbus Fabry nahe, wird eine Gen-Sequenzierung empfohlen.

Es sind über 1000 verschiedene Morbus Fabry-*verursachende* GLA-Mutationen bekannt. Ein validierter Labortest ermöglicht eine personalisierte Therapie, durch Bestimmung der jeweiligen Mutationen. Schätzungsweise 35 % der Morbus-Fabry-Patienten weisen Mutationen auf, die auf eine Behandlung mit Migalastat ansprechen. Der Wirkstoff wird oral verabreicht und stabilisiert das Enzym, welches der Körper auf natürlichem Wege produziert, damit das in den Zellen und Geweben angesammelte GL3 besser abgebaut werden kann.

Bei oder nach Diagnosestellung muss festgestellt werden, welche Organe wie stark verändert sind. Hierfür sind eine ganze Reihe von Labor- und Funktionsuntersuchungen erforderlich. Je nach Befund muss diese Diagnostik im weiteren Verlauf in festgelegten Abständen wiederholt werden. Durch ein solches regelmäßiges Monitoring wird die Therapie gesteuert, und es können mögliche Komplikationen frühzeitig erkannt und suffizient behandelt werden.

Eine umfassende Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry geht weit über die Verordnung einer EET oder Chaperon-Therapie hinaus. So müssen un-

ter Berücksichtigung der Besonderheiten der Grunderkrankung z. B. chronische Schmerzen oder Herzrhythmusstörungen adäquat interdisziplinär behandelt werden.

Bedeutung von spezialisierten Zentren und Netzwerken

Der Morbus Fabry gehört aufgrund seiner nur geringen Häufigkeit zu den sog. seltenen Erkrankungen (weniger als fünf Betroffene auf 10.000 Menschen). Die möglichst frühzeitige und exakte Diagnosestellung durch Einsatz Ressourcen schonender und den Patienten möglichst wenig belastender Diagnostik erfordert Spezialwissen, das nicht von jedem Haus- oder Facharzt erwartet werden kann. Zudem muss entschieden werden, welche Therapie für den Patienten am besten ist. Auch erfordert die Betroffenheit verschiedener Organsysteme und die häufig komplexe klinische Symptomatik eine koordinierte Betreuung durch unterschiedliche ärztliche (z. B. Stoffwechselexperten, (Neuro)Pädiater, Neurologen, HNO-Ärzte, Kardiologen, Orthopäden, Schmerztherapeuten) und nicht-ärztliche Mitarbeiter (z. B. Psychologen, Sozialarbeiter, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Orthopädiemechaniker). Dies macht eine Betreuung in einem Zentrum, welches nicht nur auf die Diagnostik, sondern auch auf die Therapie seltener Erkrankungen spezialisiert ist, dringend erforderlich. Hierfür wurden universitäre Zentren für Seltene Erkrankungen wie das ZSEGL in Gießen oder Fabry-Zentren bzw. Spezialambulanzen gegründet.

Die Betreuung durch solche Zentren ermöglicht Betroffenen einen raschen Zugang zu neuesten Forschungsergebnissen und ggf. die Möglichkeit an Studien teilzunehmen, die neue Therapieoptionen verfolgen.

Neue Erkenntnisse über die Erkrankung können zudem durch eine enge Kooperation größerer Zentren untereinander leichter gewonnen werden.

Damit Patienten aber überhaupt in einem dieser Zentren betreut werden können, muss zunächst einmal eine Zuweisung durch andere Krankenhäuser oder niedergelassene Ärzte erfolgen. Um auch hierbei zeitliche Verzögerungen möglichst zu minimieren, müssen feste Strukturen geschaffen werden. Dies kann durch die Bildung von lokalen und regionalen Netzwerken geschehen. Wir haben in Gießen begonnen, ein solches Netzwerk zu etablieren. In diesem Netzwerk arbeiten wir als Experten im übergeordneten Zentrum eng mit niedergelassenen Ärzten, die in Schwerpunktpraxen mit Bezug zum Krankheitsbild Morbus Fabry tätig sind, und mit Kollegen, die Spezialsprechstunden in Krankenhäusern mit primär lokalem Versorgungsauftrag betreiben, eng zusammen. Besonders wichtig ist dabei die Kooperation mit Schmerztherapeuten, Rheumatologen, Nephrologen, Neurologen und Kardiologen. Weitere Zentrumsaufgaben sind zudem auch der enge Austausch mit Betroffenenverbänden und Patientenorganisationen sowie die Durchführung von Fortbildungs- und Schulungsveranstaltungen.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Andreas Hahn
Abteilung Kinderneurologie,
Sozialpädiatrie und Epileptologie des
Zentrums Kinderkeilkunde,
Universitätsklinikum Gießen-Marburg
Feulgenstr. 10-12
35392 Gießen
ZSEGL@uk-gm.de

www.amicusrx.de

www.orpha.net



Epicondylitis humeri radialis – der „Tennisellenbogen“

Symptomatik, Diagnostik und Therapieansätze

Abb. 2: Klinische Untersuchung des Ellenbogengelenkes. Druckschmerz über den ursprungsnahen Strecksehnen und dem gemeinsamen Strecksehnenursprung (CEO) / Epicondylus humeri radialis.

Inzidenz und Ätiologie

Die Erstbeschreibung der Epicondylitis humeri radialis (EHR) geht auf das Ende des 19. Jahrhunderts zurück. Zunächst als „Schreibekrampf“ titulierte, wurde die schmerzhafte Veränderung des Strecksehnenursprungs über dem äußeren Ellenbogen ein Jahrzehnt später umgangssprachlich bereits als „Tennisellenbogen“ bezeichnet.

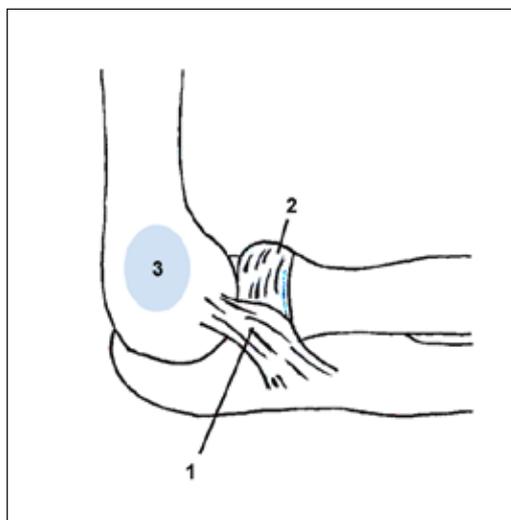
Die Inzidenz der EHR unter Erwachsenen liegt (geschlechtsunabhängig) zwischen 1–3%. Ein Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr, wobei Personen mit hoher alltäglicher Belastung (z. B. Drehen, Schrauben, Tippen, Kassieren) ein erhöhtes Risiko aufweisen zu erkranken. Unter Tennisspielern scheinen die Spielstärke sowie die Technik der Rückhand einen Einfluss auf die Entstehung der EHR zu haben. Anfängerstatus, Spieler mit einhändiger Rückhandtechnik sowie schlechte Schlag- bzw. Grifftechniken wirken negativ aus. Die Wahrscheinlichkeit als Tennisspieler einmal im Leben eine EHR zu erleiden wird mit 50% beziffert.

Vier Muskeln bilden am äußeren Ellenbogen den gemeinsamen Strecksehnenursprung („common extensor origin“ [CEO]). Hierzu gehören der M. extensor carpi radialis brevis (ECRB), der M. extensor digitorum communis (EDC), der M. extensor digiti minimi (EDM) und der M. extensor carpi ulnaris (ECU). Von diesen Muskeln liegt der ECRB am tiefsten und somit am dichtesten an der Gelenkkapsel des Ellenbogens. Unmittelbar unterhalb des CEO, und nicht mit diesem verbunden, befinden sich die Gelenkkapsel sowie das äußere Seitenband des Ellenbogens (Abbildung 1). Aufgrund der topographischen Nähe zwischen dem am tiefsten liegenden Muskel der Strecksehnen (Extensoren) – dem ECRB – und dem knöchernen

Capitulum humeri wird angenommen, dass es durch die entstehende Reibung bei repetitiver Belastung zu einer Reizung des CEO kommt. Da der ECRB funktionell der zentrale Handgelenksstrecker ist – der Muskelansatz liegt an der Basis des III. Mittelhandknochens, führt eine Anspannung des gereizten Muskels mit konsekutiver Streckung im Handgelenk unweigerlich zur Schmerzentstehung. Bei Tennisspielern konnte im Rahmen von elektromyographischen Schlaganalysen nachgewiesen werden, dass die größte Muskelaktivität in der Streckmuskulatur des Unterarmes entsteht. Dies gilt insbesondere für den ECRB. Durch die beim Tennisspiel notwendige dynamische Stabilisation des Handgelenkes (Streckung und Drehbewegung) kann es zu einer Überbelastung des Streckapparates am Unterarm kommen. Für die Beschwerden ist entgegen der allgemeinen Annahme kein entzündliches Geschehen ursächlich, sondern wiederkehrende kleinste Verletzungen, welche degenerative Veränderungen des CEO hervorrufen. Wird eine Sehne vermehrt belastet, so adaptiert sich das Sehngewebe üblicherweise durch eine vermehrte Vernetzung und Anreicherung von Kollagenfasern. Kommt es allerdings zu einer Überbeanspruchung der Sehne, so entstehen kleine Verletzungen, sog. Mikroläsionen. Die hierdurch entstehende Veränderung der Sehne (Tendinopathie) führt bei anhaltender Belastung zu einem pathologischen Umbau bis hin zu einem strukturellen Versagen mit anteiliger oder sogar vollständiger Ruptur. Der ECRB, als tiefst gelegener Muskel des CEO, wird bei Patienten mit einer EHR als „grüliches, unfertiges Narbengewebe, welches glänzend, ödematös und mürbe erscheint“ beschrieben (Nirschl RP, Pettrone FA. Tennis elbow. The surgical treatment of lateral epicondylitis. J Bone Joint Surg Am. 1979; 61:832–839).

In der histopathologischen Aufarbeitung zeigte sich eine Invasion der Kollagenmikrostruktur durch Fibroblasten und Gefäßen (sog. angiofibroblastische Hyperplasie), ohne Anhalt für eine akute entzündliche Veränderung. Daher wird für die Entstehung der Epicondylitis eine degenerative Genese angenommen. Interessanterweise werden vergleichbare Ver-

Abb. 1: Schematische Darstellung des Ellenbogengelenkes – Ansicht von der Seite
 1. Seitlicher Bandkomplex
 2. Radiuskopf in Artikulation mit dem Capitulum humeri
 3. gemeinsamer Strecksehnenursprung (common extensor origin [CEO]) am Epicondylus humeri radialis



änderungen von gesunden Sehnen auch nach Infiltrationen mit Kortikosteroiden beobachtet.

Auf Grundlage der genannten Veränderungen können wiederkehrende Mikroläsionen (z. B. durch Sport oder monotone Bewegungen) zu einem pathologischen Sehnenumbau führen und den CEO strukturell schwächen. Die das Ellenbogengelenk stabilisierende Wirkung des CEO wird somit beeinträchtigt, wodurch die Entstehung einer Gelenkinstabilität (sog. *posterolaterale Rotationsinstabilität*) begünstigt wird. Nach mehrfacher Infiltration des CEO mit Kortison oder aber auch nach operativen Eingriffen im Bereich desselben, kann der CEO ebenso geschwächt werden. Auch hier ist das Risiko für eine posterolaterale Rotationsinstabilität erhöht. Durch die resultierende Instabilität entwickelt sich konsekutiv eine Überlastung der aktiven Gelenkstabilisatoren des Unterarmes. Eine eher unspezifische Schmerzsymptomatik über dem Strecksehnenursprung ist die Folge. Aus diesem Grund muss bei einer chronischen EHR neben intraartikulären Pathologien (z. B. Knorpelschäden) eben auch an eine Gelenkinstabilität gedacht werden. Allerdings entwickeln nur etwa 10% der Patienten eine chronische, therapieresistente EHR. In der Regel lässt sich die akute EHR (die Beschwerden bestehen kürzer als 6 Monate) in bis zu 90% der Fälle durch konservative Maßnahmen zur Ausheilung bringen.

Beschwerdebild, klinische und apparative Diagnostik

Die typischen Beschwerden bei einer EHR entwickeln sich eher schleichend und werden häufig über dem äußeren Ellenbogengelenk wahrgenommen – mit Ausstrahlung über die Außenseite des Unterarms. In der Regel ist dieser Schmerz belastungshängig. Die Beweglichkeit des Ellenbogengelenkes ist im Allgemeinen nicht eingeschränkt. Die Außenseite des Ellenbogengelenkes ist oftmals berührungsempfindlich und der Schmerz lässt sich durch lokalen Druck über den ursprungsnahen Strecksehnen am Unterarm reproduzierbar auslösen (Abbildung 2). Durch den belastungsabhängigen Schmerz können selbst einfachste Bewegungen bzw. Manöver wie z. B. das Heben einer Kaffeetasse spürbar eingeschränkt sein. Dem Arzt stehen im Rahmen der klinischen Untersuchung mehrere Provokationstests zur Verfügung, um die Verdachtsdiagnose der EHR zu sichern. Wenngleich die knöchernen Landmarken gut zu tasten sind, ist das Ellenbogengelenk aufgrund seiner komplexen anatomischen Verhältnisse und der das Gelenk umgebenden Weichteile klinisch nicht einfach zu evaluieren. Insbesondere die Stabilitätsprüfung ist durch die gute muskuläre Führung des Gelenkes – bei aktivem und reflektorischem Gegenspannen durch den wachen Patienten – erschwert. Immer sollten aber die neurovaskulären Strukturen (Nerven und Gefäße) mit in die Untersuchung einbezogen werden. Die freie Funktionalität des Ellenbogen- und Handgelenkes sowie der Finger ist zu prüfen. Als mögliche Differentialdiagnosen

der EHR sind u.a. Veränderungen der Halswirbelsäule mit radikulärer Schmerzausstrahlung, Nervenkompressionssyndrome, oder auch intraartikuläre Pathologien (z. B. Arthrose) als sekundäre Ursache der EHR in Betracht zu ziehen.

Die sonographische Untersuchung erlaubt in der Regel eine adäquate und zudem auch dynamische Darstellung aller relevanten Strukturen rund um das Ellenbogengelenk. Insbesondere der CEO am äußeren Ellenbogen lässt sich mittels Sonographie beurteilen. Veränderungen im Sinne einer Tendinopathie (*echoarmer – schwarzer – Sehnenursprung*) mit zudem vermehrter Gefäßaktivität (*Hypervaskularisation*) erhärten die Diagnose der EHR. Auch lassen sich Kalkdepots und knöcherne Ausziehungen in der Sonographie detektieren. Als weiterführende Bildgebung dient das konventionelle Röntgenbild. Hier lassen sich die Gelenkstellung und etwaige Verschleißerscheinungen nachweisen. Allerdings gilt die Magnetresonanztomographie (MRT) weiterhin als Goldstandard, wenn es um die Beurteilung der Weichteile und Kollateralbänder geht. Die Indikation zur MRT ist bei persistierenden Beschwerden trotz konservativer Therapie (>12 Wochen) gegeben. Die MRT ist bei gestrecktem Ellenbogengelenk und supiniertem Unterarm durchzuführen und ermöglicht indirekt auch die Einschätzung der Gelenkstabilität. Strukturelle Veränderungen des CEO und das Ausmaß eines ggf. vorliegenden Defektes können detailliert evaluiert werden und dienen der Beurteilung der Krankheitschwere (Abbildung 3). Beschwerdeursachen [primär (Verletzungen) und/oder sekundär (Instabilitäten, intraartikuläre Läsionen)] die eine OP-Indikation darstellen, müssen überprüft werden. Eine auffällige Veränderung in der Bildgebung muss jedoch nicht zwangsläufig mit dem klinischen Befund korrelieren und vice versa.

Therapeutische Optionen

Der Schwerpunkt bei vorliegender EHR liegt in der nicht operativen, d.h. konservativen Therapie der Beschwerden. Durch einen konservativen Therapieansatz werden bis zu 90% der Patienten beschwerdefrei. Eine Vielzahl von konservativen Behandlungsmethoden steht zur Verfügung. Allerdings lässt sich durch die einschlägige Fachliteratur kein eindeutiger Vor- und Nachteil für die einzelnen Ansätze herausstellen. Aufgrund der hohen Spontanheilungsrate ist daher sicherlich auch der natürliche Heilungsverlauf mit hervorzuheben.

Im eigenen Vorgehen wenden wir unter Berücksichtigung von Kontraindikationen für eine medikamentöse Schmerztherapie zunächst nachfolgendes Schema an:

2 Wochen	Ibuprofen 600mg 1-1-1, Pantozol 40mg 1-0-0 sowie Kühlung mit Eis mind. 4x/d für 20 min.
2 Wochen	Physiotherapie mit Längsdehnung, Wechsel Kälte/Wärme
2 Wochen	isometrische Physiotherapie mit Friktionsbehandlung, Querfriktion
2 Wochen	vorsichtige Belastungssteigerung



Priv.-Doz. Dr. med.
Christian Ries

Mit freundlicher Genehmigung Medizin Foto Köln



Priv.-Doz. Dr. med.
Konrad Mader



Univ.-Prof. Dr. med.
Lars P. Müller



Abb. 3: Ansicht des Ellenbogengelenkes von vorne im MRT. Chronische Epicondylitis humeri radialis mit Läsion des Strecksehnenursprungs (Pfeil) sowie Teilläsion des radialen Bandursprungs am Epicondylus humeri radialis (Stern).

Therapie. Von lokalen Infiltrationen des Strecksehnenursprungs sehen wir ab. Insbesondere die lokale Injektion von Kortison sollte unter Berücksichtigung der gewebeschädigenden Wirkung (z. B. Fettgewebnekrosen, Hautatrophie, Seitenbandschädigung, Infektion) unterlassen werden. Im Vergleich zur alleinigen physiotherapeutischen Behandlung konnte für die Kortisoninjektion im Langzeitvergleich kein Vorteil nachgewiesen werden. Aktuelle Studien zeigen zudem, dass auch die Injektion von Platelet Rich Plasma (PRP) keine signifikante positive Wirkung erzielt. In der akuten Phase kann die kurzzeitige Ruhigstellung (max. 2 Wochen) des Ellenbogengelenkes oder auch des Handgelenkes (Verhinderung der Streckung mit Aktivierung des gereizten ECRB) in Erwägung gezogen werden. Durch den anliegenden Ellenbogen-cast ist der Patient sozusagen „gezwungen“ die Belastungsreduktion einzuhalten.

Nach der initialen Schonung wird die physiotherapeutische Übungsbehandlung intensiviert (2-3x/ Woche). Die tiefgehende Massage des Gewebes über dem Ort des Hauptschmerzes in Kombination mit Dehnübungen wird als *Querfriktion* bezeichnet und hat einen zentralen Stellenwert in der physiotherapeutischen Behandlung. Exzentrisches Muskeltraining dient der Kraftsteigerung und führt zu einer weiteren Schmerzreduktion. Für die routinemäßige Anwendung von Akkupunktur, Elektromagnetfeldtherapie, Iontophorese oder auch der extrakorporalen Stoßwellentherapie lässt sich in der Literatur keine Evidenz aufzeigen.

Vor allem Tennisspieler im Amateurbereich sind aufgrund mangelhafter Technik anfällig für eine Reizung des Strecksehnenursprungs. Hier kann ggf. die gezielte Änderung der Technik sowie eine Modifikation des Schlägers zu einer Reduktion der Belastung beitragen.

Neben dem allgemein günstigen spontanen Heilungsverlauf macht die Kombination aus physiotherapeutischer Übungsbehandlung, modifizierter Belastung und medikamentöser Schmerztherapie den konservativen Behandlungserfolg aus. Für Kinesiotaping des Ellenbogens konnte ein supportiver Effekt hinsichtlich der Schmerzreduktion aufgezeigt werden. Auch der Einsatz von Epicondylitisbandagen und Unterarmorthesen kann als Therapieoption erwogen werden. Der Wirksamkeitsbeweis ist allerdings noch ausstehend. Die Sportpause bzw. Vermeidung von repetitiven, schmerzauslösenden Bewegungen sind essentieller Bestandteil der konservativen

Erst wenn die konservative Therapie ausgeschöpft ist, sich eine Therapieresistenz über 6 Monate eingestellt hat oder aber eine primäre (z. B. Verletzung) bzw. sekundäre (z. B. intraartikuläre Pathologie, Instabilität) Schädigung vorliegt, ist die operative Therapie zu erwägen. Für die dezidierte Betrachtung der Beschwerdeursache sollte die klinische Untersuchung sowie weiterführende apparative Diagnostik herangezogen werden. Eine operative Therapie der EHR ist sicherlich die „letzte“ Behandlungsoption. Zu berücksichtigen ist, dass bei bis zu 24% der Fälle auch ein Jahr nach der Operation weiterhin mittlere bis starke schmerzhaft Beschwerden persistieren können.

Wird dennoch entschieden einen operativen Eingriff durchzuführen, so muss eine ursachengerechte Therapie der EHR erfolgen. Die „klassischen“ offenen Operationstechniken der EHR (*OP nach Hohmann oder Nirschl, Denervierung nach Wilhelm*) sehen u.a. ein Einkerbigen bzw. Ausschneiden des CEO vor und streben hierdurch eine lokale Schmerzbehandlung an. Problematisch ist, dass die „klassischen“ rein offenen Verfahren nicht den Anspruch haben, den CEO auch wieder zu rekonstruieren. Daher ist das Risiko einer iatrogenen Destabilisation des Ellenbogengelenkes erhöht. Zudem werden intraartikuläre Pathologien (z. B. Arthrose, gelenkseitige Kapsel-Band-Läsionen) bzw. eine vorbestehende Gelenkinstabilität bei rein offenem Eingriff am CEO nicht erkannt. Des Weiteren konnte für den reinen CEO-Eingriff im Vergleich zu einer „Placebo“-Operation mit alleinigem Hautschnitt und Inspektion des CEO ohne Debridement kein Vorteil nachgewiesen werden. Daher kann die Wirkung der „klassischen“ operativen Methoden durchaus in Frage gestellt werden. Die diagnostische Arthroskopie stellt im eigenen Vorgehen neben der klinischen Untersuchung und der weiterführenden Diagnostik mittels MRT einen wichtigen Eckpfeiler der Therapieentscheidung dar. Zeigt sich in der Arthroskopie keine Gelenkinstabilität, führen wir eine „modifizierte“ Operation nach Nirschl durch. Hierbei werden pathologisch veränderte Gewebeanteile des Strecksehnenursprungs ausgeschnitten. Anschließend erfolgt die Refixation des CEO durch Knochenanker. Durch diese Kombination aus Debridement und transossärer Fixierung des CEO – bei fehlendem Nachweis einer Instabilität – aber auch nach einer bandstabilisierenden Operation (Reinsertion und Raffung des LCL-Komplexes oder LUCL-Plastik) bei nachgewiesener Instabilität, lässt sich ein gutes bis sehr gutes Ergebnis erzielen.

Fazit

Die EHR ist die Domäne der nicht-operativen Therapie. Wird dennoch die Indikation zur operativen Therapie gestellt, so wird nach unserer Auffassung eine ursachengerechte Therapie erst durch die vorgeschaltete diagnostische Arthroskopie möglich.

Literatur beim Verfasser

Die vollständigen Literaturhinweise über info@forum-sanitas.com

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Christian Ries, MHBA

Oberarzt der Klinik für Orthopädie
Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Lehrstuhl für Orthopädie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

■ Priv.-Doz. Dr. med. Konrad Mader

Sektionsleiter Hand-, Unterarm- und Ellenbogentraumatologie
Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Lehrstuhl für Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

■ Univ.-Prof. Dr. med. Lars P. Müller

Leiter des Schwerpunktes Unfall-, Hand- und Ellenbogenchirurgie
Unfall-, Hand- und Ellenbogenchirurgie, Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Universitätsklinikum zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Erkrankungen des Ellenbogengelenks

Krankheitsbilder und Therapieansätze

Der Ellenbogen ist ein sehr stabiles, hochdifferenziertes Gelenk, dessen drei Komponenten sich perfekt ergänzen und dadurch einen geregelten Bewegungsablauf garantieren. Das Gelenk ermöglicht eine Scharnierbewegung zwischen Oberarm und Elle sowie die „Umwendbewegungen“ zwischen Elle, Speiche und Oberarm. Die Stabilität gewinnt das Gelenk aus der knöchernen Führung, dem straffen Kapsel-Band-Apparat und der gelenkübergreifenden Muskulatur.

Tennisellenbogen oder Golferellenbogen

Die umgangssprachlichen Bezeichnungen „Tennis- und/oder Golferellenbogen“ beschreiben Schmerzen am Epicondylus des Oberarms, einer natürlichen Knochenvorwölbung, an der Muskeln und Bänder ansetzen. Beim „Tennisellenbogen“ (Epicondylitis humeri radialis) geht der Schmerz vom radialen (außenseitigen) Epicondylus aus, beim „Golferellenbogen“ (Epicondylitis humeri ulnaris) vom ulnaren (innenseitigen) Epicondylus. Bei vielen Patienten strahlt der Schmerz bis in die Unterarmmuskeln aus. Grund der Schmerzen ist eine Ansatzentzündung bzw. eine Verschleißerscheinung der Unterarmstreck- oder -beugesehnen am Oberarmknochen. Von einem „Tennisellenbogen“ Betroffene leiden an Schmerzen, die vor allem durch Alltagsbewegungen ausgelöst werden.

Beim sog. „Golferellenbogen“ wird der Schmerz durch Druck auf die Handfläche oder die Finger aktiviert. Typischerweise sitzt der Hauptschmerz in beiden Fällen direkt am Sehnenansatz am Epicondylus und strahlt häufig in die Unterarmmuskulatur aus. Bei Patienten mit „Golferellenbogen“ wird die Symptomatik oft durch eine angeborene Überstreckbarkeit des Ellenbogens und eine auffallend nach innen knickende Achse des Oberarms (Cubitus valgus) verstärkt.

Die Anwendung von Bandagen und Spangen ist ein Hauptbestandteil des Therapiekonzepts. Die Wirkung lässt sich durch die Kompression des elastischen Gestricks und durch die eingearbeiteten Silikonpelotten erklären. Die Bandage erreicht eine Lastreduktion auf den Sehnenansätzen und verteilt die Belastung großflächig über die Unterarmmuskulatur. Die Pelotten haben eine Massagewirkung und stimulieren die schmerzhaften Triggerpunkte.

Arthritis und Arthrose

In der Regel ist ein degenerativer Verschleiß des Gelenks die Ursache für die Entstehung einer Arthrose. In selteneren Fällen kann ein zurückliegender Unfall bzw. die Folgen eines Unfalls zur Zerstörung des Gelenks führen. Arthrotische Gelenke neigen durch die Abbauprodukte der Knorpelschäden zu entzündlichen Schüben (Arthritis) der häufig freien Gelenkkörper und der reaktiven Schleim-

hautentzündung. Dabei bildet sich ein übermäßiger Gelenkerguss, der zu Schmerzen und Bewegungseinschränkungen führen kann. Verschleiß sowie Bewegungseinschränkungen werden oft erst registriert, wenn der Schmerz intensiver wird. Ein arthrotischer Ellenbogen ist in der Regel noch recht gut belastbar. Auf Belastungsphasen können jedoch Schmerzen, Schwellung und Überwärmung folgen.

Eine Arthrose des Ellenbogens ist konservativ nicht zu heilen. Es ist jedoch sinnvoll, das Gelenk in akuten Phasen durch eine Bandage zu entlasten. Entzündungshemmende Medikamente sind Grundlage der Therapie. Sollte das Gelenk einklemmen oder blockieren und die Funktion zu sehr beeinträchtigt sein, wird der behandelnde Orthopäde zur Operation raten.

Schleimbeutelentzündung

Eine Bursitis olecrani (Schleimbeutelentzündung) des Ellenbogens kann durch einen Sturz bzw. das Anschlagen an der Ellenbogenspitze ausgelöst werden oder durch eine ständige Druck- oder Scherbelastung.

Das sog. „Sulcus ulnaris Syndrom“ bezeichnet eine Irritation des Nervus ulnaris in seinem Gleitlager hinter dem innenseitigen Oberarmknochen (Kubitaltunnel). Auslöser sind Druckbelastungen, eine Prellung oder eine mechanische Irritation. Bandagen dienen dazu, die im Alltag unvermeidlichen Belastungen zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern.

Bandagen und Orthesen

Bandagen und Orthesen sind funktionssichernde Hilfsmittel. Konstruktion und Komponenten sind je nach Indikation festgelegt. Die Ruhigstellung führt zu einer Schmerzreduktion, der Muskeltonus nimmt ab und die Stoffwechselaktivität wird gefördert. Die entzündungsbedingte Schwellung geht zurück, die Regeneration wird unterstützt.

Die Kombination von ärztlich oder physiotherapeutisch verordneten Ellenbogenprodukten in Kombination mit einem gezielten Übungsprogramm bietet die Grundlage für ein erfolgreiches Behandlungskonzept.



*EPI-HIT
Epicondylitis humeri radialis/
ulnaris*



*EPIDYN
Arthrose, Bandinsuffizienzen,
Ellenbogendistorsionen, Rheuma*

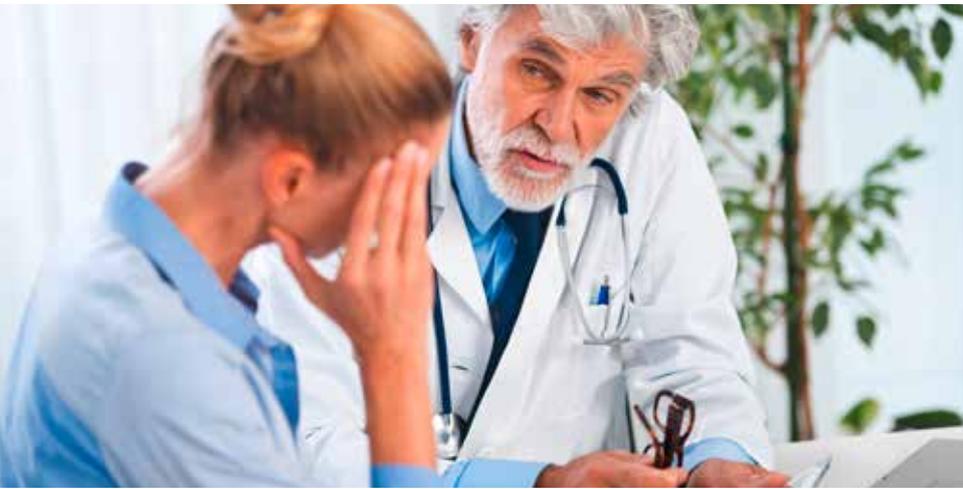


*OLECRANON-BANDAGE
Bursitis olecrani,
Insertionstendopathie der
Trizepssehne, Sulcus-ulnaris-
Syndrom*

Informationen

■ Sporlastic GmbH
Medizinische Produkte
Weberstraße 1
72622 Nürtingen
info@sporlastic.de
www.sporlastic.de

Diagnose und Therapie der Chronischen Migräne



Durchschnittlich leiden jährlich weltweit im Mittel 1,4 – 2,2 % der Bevölkerung an Chronischer Migräne.¹ Rechnerisch betrifft das bis zu 1,8 Millionen Menschen in Deutschland. Angela Antonakakis, Ärztin für Anästhesie und Spezielle Schmerztherapie in Frankfurt/Main, erläutert die wichtigsten Sachverhalte zur Anwendung und Wirkung von Botulinumtoxin Typ A. Zudem berichtet ihre Patientin, Maria R. (57), über den langen Leidensweg mit der Diagnose Chronische Migräne und erklärt, wie BOTOX® zur Verbesserung ihrer Lebensqualität beigetragen hat.

Frau Antonakakis, wie viele Patienten mit Chronischer Migräne kommen in Ihre Praxis und wie ist deren Gesundheitszustand?

Wir behandeln im Schnitt ca. 400 Patienten mit Chronischer Migräne. Eine Migräne zeichnet sich durch ein- oder wechselseitig pulsierende, pochende Schmerzen über 4 bis 72 Stunden aus, die von Übelkeit und Erbrechen begleitet werden können.² Von einer Chronischen Migräne spricht man, wenn über mind. 3 Monate an mind. 15 Tagen im Monat Kopfschmerzen auftreten und diese an mind. 8 Tagen die Kriterien einer Migräne erfüllen.³ Wenn Patienten das erste Mal zu uns kommen, ist der Gesundheitszustand dementsprechend sehr schlecht und die Lebensqualität massiv beeinträchtigt. Um eine spezifizierte Therapie einleiten zu können, ist daher die Diagnosestellung durch einen Spezialisten enorm wichtig.

Maria, Sie leiden bereits seit vielen Jahren an Migräne, die letztlich von einem Kopfschmerzspezialisten diagnostiziert wurde. Welche Auswirkungen hatte die Erkrankung auf Ihren Alltag?

Mein Alltag war durch die Migräne stark beeinträchtigt. An Freizeitaktivitäten teilzunehmen war fast nicht möglich. In der Regel habe ich mich während der Attacken in abgedunkelte Räume zurückgezogen und stark von allem isoliert. Nicht nur meine sozialen Kontakte litten darunter, sondern letztlich sogar meine Ehe. Während dieser Zeit war ich sehr verzweifelt und wurde zunehmend depressiv.

Wie lange leiden Sie schon unter der Chronischen Migräne und wie äußerte sich diese zu Beginn?

Das erste Mal trat bei mir mit 13 Jahren eine Migräne auf. Anfänglich ging man von einem nor-

malen Spannungskopfschmerz aufgrund eines sehr aktiven Lebensstils aus. Da jedoch bereits mehrere Fälle der Chronischen Migräne in der Familie bekannt waren, ging ich zu einem Neurologen, der die entsprechende Diagnose stellte. Ich litt etwa an 15 bis 20 Tagen pro Monat unter Migräneattacken, immer begleitet von starkem Erbrechen.

Welche Behandlungsmöglichkeiten hatten Sie vor der BOTOX®-Therapie ausprobiert?

Neben herkömmlichen Schmerzmitteln nahm ich Topiramat und einen Blutdrucksenker. Ersteres musste ich jedoch aufgrund von Nebenwirkungen wieder absetzen. Auch Akupunktur, Massagen oder eine Kur brachten nicht den gewünschten Erfolg. Erst mit der BOTOX®-Behandlung hat Frau Antonakakis eine Behandlungsmethode gefunden, die für mich dauerhaft funktioniert hat.

Wie sieht die Therapie mit Botulinumtoxin Typ A in der Praxis aus, Frau Antonakakis?

Im Rahmen der 3-Säulen-Therapie ist Botulinumtoxin Typ A eine Option für die medikamentöse Behandlung der Chronischen Migräne. Der Wirkstoff wird nach dem sogenannten PREEMPT-Schema in mind. 31 Stellen der Kopf-, Nacken- und Schultergürtelmuskulatur gespritzt.³ Bei Bedarf können gemäß des „Follow the Pain“-Schemas bis zu 8 weitere Injektionen gesetzt werden.⁴

Die Behandlung selbst dauert nur wenige Minuten. Die Ansprache der Therapie sollte nach drei Injektionszyklen beurteilt werden und dann kontinuierlich alle 12 Wochen erfolgen.⁵

1 Straube A et al. Nervenarzt 2012; 83:1600-8

2 International Headache Society (IHS) ICHD-3. Cephalalgia 2018; 38:1-211

3 Blumenfeld AM et al. Headache 2010; 50:1406-18

4 Blumenfeld AM et al. Headache 2017; 57:766-77

5 <https://www.dgn.org/leitlinien/3583-II-030-057-2018-therapie-der-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migraene>; letzter Zugriff Dezember 2019

Wie wirkt Botulinumtoxin Typ A bei Chronischer Migräne und welche Nebenwirkungen können auftreten?

Bei der Pathophysiologie der Migräne spielt die periphere und zentrale Sensibilisierung von Nervenzellen eine zentrale Rolle. Durch eine Überaktivität der Neuronen werden vermehrt Schmerzreize über den Trigeminusnerv an das Gehirn gesendet.⁶ Maßgeblich beteiligt an der Reizübertragung sind Neuropeptide, wie z. B. das Calcitonin Gene-Related Peptide. Botulinumtoxin Typ A kann die Ausschüttung dieser Peptide und somit die neurogene Entzündung sowie die trigeminale Übererregbarkeit reduzieren.^{7,8,9} Zudem wird die Ausschüttung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte blockiert.⁷

Botulinumtoxin Typ A ist allgemein gut verträglich. In der Literatur wird zum Beispiel von muskelerähnlichen Beschwerden in der Schultergürtelmuskulatur, hängenden Augenlidern oder Schmerzen an der Injektionsstelle berichtet.¹⁰

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Studiendaten für eine Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A sprechen. Nach 3 Behandlungszyklen liegt die Response-Rate bei mehr als 70 %.^{11,12} Diese Erfahrung teile ich auch in der Praxis.

Aus Sicht einer Patientin. Maria, wie hat sich Ihr Leben seit Beginn der Therapie verändert?

Seitdem ich mich mit BOTOX® behandeln lasse, habe ich nur noch an 4 bis 6 Tagen pro Monat Migräneattacken, die lediglich etwa alle drei Monate von Erbrechen begleitet werden.

Inzwischen bin ich in meiner beruflichen und privaten Leistungsfähigkeit nicht mehr so stark eingeschränkt und kann öfter zusammen mit Freunden etwas unternehmen. Die Behandlung selbst lässt sich sehr gut in meinen Alltag integrieren, da sie nur wenige Minuten dauert und ich kaum Nebenwirkungen habe. Herkömmliche Schmerzmittel nehme ich keine mehr.

Foto S. 22 oben links: Adobe Stock © Jonas Glaubitz

Pflichttext

BOTOX® 50 / 100 / 200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Wirkstoff: Clostridium botulinum Toxin Typ A. Zusammensetzung: 1 Durchstechflasche enthält: Clostridium botulinum Toxin Typ A, 50, 100 bzw. 200 Allergan-Einheiten. Botulinumtoxin-Einheiten sind nicht von einem Präparat auf andere übertragbar. Sonstige Bestandteile: Albumin vom Menschen, Natriumchlorid. Lagerungshinweis: Ungeöffnete Durchstechflaschen und gebrauchsfertige Injektionslösung gekühlt lagern. Anwendungsgebiete: Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien; zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus); fokale Spastizität in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre und älter sind; fokale Spastizität des Fußgelenkes und des Fußes, des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten; starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann; idiopathische

6 <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/neurologie/erkrankungen/migraene/ursachen/>; letzter Zugriff Februar 2020.

7 Dolly JO et al. Eur J Neurol 2006; 13:1-9

8 Aoki KR. Neurotoxicology 2005; 26:785-93

9 Durham PL et al. Headache 2004; 44:35-43

10 Blumenfeld AM et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019; 90:353-60

11 Silberstein SD et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86:996-1001

12 Aurora SK et al. Headache 2011; 51:1358-73

13 BOTOX® Fachinformation, Stand Januar 2019

1. Sie haben regelmäßig Kopfschmerzen?

Bitte überlegen Sie, ob folgende Aussagen auf Sie zutreffen.

1.1 Während der Kopfschmerzen ist mir übel oder ich muss sogar erbrechen.	Ja	Nein
1.2 Während der Kopfschmerzen bin ich empfindlich gegen Licht und/oder Lärm.	Ja	Nein
1.3 Unbehandelt sind meine Kopfschmerzen oft so stark, dass ich mich hinlegen muss.	Ja	Nein
1.4 Der Schmerz pocht und pulsiert besonders in einer Kopfhälfte.	Ja	Nein
1.5 Beim Aufstehen oder Treppensteigen werden meine Kopfschmerzen stärker.	Ja	Nein

2. Beschreiben die folgenden Aussagen Ihre Situation in den letzten drei Monaten oder länger?

2.1 Ich habe an mindestens 15 Tagen im Monat Kopfschmerzen (also weniger kopfschmerzfreie Tage als Tage mit Kopfschmerzen).	Ja	Nein
2.2 Ich habe häufig Migräne-Attacken und leide insgesamt an mindestens acht Tagen im Monat unter Migräne.	Ja	Nein

Definiert nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft

(ICHD-3: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) et al. Cephalgia. 2013 Jul;33(9):629-808.)

überaktive Blase mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben; Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität bei neurogener Blase infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarksverletzung oder Multipler Sklerose; Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Gegenanzeigen: Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen Botulinumtoxin Typ A oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei Infektionen an den vorgesehenen Injektionsstellen. Für die Behandlung von Blasenfunktionsstörungen nicht anwenden bei Harnwegsinfekt, akutem Harnverhalt, der nicht durch Katheter behandelt wird und bei Patienten, die nicht willens und/oder fähig sind, ggf. einen Katheter zu verwenden. Nebenwirkungen: Allgemein: Patienten mit BOTOX®-assoziierten unerwünschten Ereignissen in klin. Studien: Blepharospasmus 35 %; zervikale Dystonie 28 %; infantile Zerebralparese 17 %; primäre Hyperhidrosis axillaris 11 %; fokale Spastizität der oberen Extremitäten nach Schlaganfall 16 %; fokale Spastizität der unteren Extremitäten nach Schlaganfall 15 %; überaktive Blase 26 % bei der Erstbehandlung und 22 % bei der zweiten Beh.; Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität 32 % bei der Erstbehandlung und 18 % bei der zweiten Beh.; chronische Migräne 26 % bei der Erstbehandlung und 11 % bei der zweiten Beh. Generell treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage nach der Injektion auf und sind i.A. vorübergehend. Lokale Muskelschwäche stellt eine erwartete pharmakolog. Wirkung von Botulinumtoxin im Muskelgewebe dar. Allerdings wurde von Schwäche angrenzender Muskeln und/oder entfernten Muskeln von der Injektionsstelle berichtet. Wie bei Injektionen zu erwarten, können lokale Schmerzen, Entzündung, Parästhesie, Hypoästhesie, Druckempfindlichkeit, Schwellung/Ödem, Erythem, lokalisierte Infektion, Blutungen und/oder Blutergüsse im Bereich der Injektionsstelle auftreten. Mit der Injektionsnadel in Zusammenhang stehende Schmerzen und/oder Angstgefühle führten zu vasovagalen Reaktionen, einschließl. vorübergehender symptom. Hypotension und Synkope. Berichtet wurden auch Fieber und grippeähnliche Symptome. Nebenwirkungen nach Indikation: Blepharospasmus/Hemifazialer Spasmus/Dystonien: Sehr häufig: Oberlidptosis; häufig: Keratitis punctata, Lagophthalmus, trockenes Auge, Photophobie, Augenreizung, Zunahme der Lakrimation, Ekchymose, Irritationen, Gesichtsdöme; gelegentlich: Schwindel, Fazialparese, Fazialparalyse, Keratitis, Ektropium, Diplopie, Entropium, Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Exanthem/Dermatitis, Erschöpfung; selten: Augenlidödem; sehr selten: ulzerative Keratitis, cornealer Epitheldefekt und corneale Perforation. Zervikale Dystonie: Sehr häufig: Dysphagie, Muskelschwäche, Schmerz; häufig: Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, Schwindel, Muskelhypertonus, Hypoästhesie, Somnolenz, Kopfschmerzen, trockener Mund, Übelkeit, Steifheit d. Skelettmuskulatur, Wundsein, Asthenie, grippeähnliche Erkrankungen, Unwohlsein; gelegentlich: Dyspnoe, Dysphonie, Diplopie, Oberlidptosis, Fieber. Infantile Zerebralparese: Sehr häufig: Virusinfektion, Ohrinfektion; häufig: Myalgie, Muskelschwäche, Asthenie, Schmerzen in den Extremitäten, Harninkontinenz, Somnolenz, Störung des Gangbildes, Sturz, Unwohlsein, Exanthem, Parästhesie, Schmerzen an Injektionsstelle. Fokale Spastizität der oberen Extremitäten im Zusammenhang mit Schlaganfall: Häufig: Ekchymose, Purpura, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschwäche, Muskelhypertonus, Schmerzen an Injektionsstelle, Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Blutung an der Einstichstelle, Irritation an der Injektionsstelle; gelegentlich: Depressionen, Insomnie, Hypoästhesie, Kopfschmerzen, Parästhesie, Unkoordiniertheit, Amnesie, Schwindel, orthostatische Hypotonie, Übelkeit, orale Parästhesie, Dermatitis, Pruritus, Exanthem, Arthralgie, Bursitis, Asthenie, Schmerzen, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Unwohlsein, peripheres Ödem. Fokale Spastizität der unteren Extremitäten im Zusammenhang mit Schlaganfall: Häufig: Exanthem, Arthralgie, Muskelsteifheit, Muskelschwäche, peripheres Ödem, Sturz. Primäre Hyperhidrosis axillaris: Sehr häufig: Schmerzen an Injektionsstelle; Häufig: Kopfschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Parästhesie, Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen, anormaler Hautgeruch, Pruritus, subkutaner Knoten, Alopezie, Schmerzen, Hitzewallungen, Asthenie, Ödem/Blutung/Überempfindlichkeit/Reizung/Reaktionen an der Injektionsstelle; gelegentlich: Muskelschwäche, Myalgie, Arthropathie, Übelkeit, überaktive Blase: Sehr häufig: Harnwegsinfektion, Dysurie; häufig: Bakteriurie, Harnretention, erhöhte Restharmenge, Pollakisurie, Leukozyturie. Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität: Sehr häufig: Harnwegsinfektion, Bakteriurie, erhöhte Restharmenge, Harnretention; häufig: Insomnie, Obstipation, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Hämaturie, Dysurie, Blasendivertikel, Erschöpfung, Störung d. Gangbildes, autonome Dysreflexie, Sturz. Chronische Migräne: Häufig: Kopfschmerzen, Migräne, Fazialparese, Oberlidptosis, Pruritus, Exanthem, Nackenschmerzen, Myalgie, Schmerzen am Bewegungsapparat, Steifheit der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, -anspannung und -schwäche, Schmerzen an Injektionsstelle; gelegentlich: Haut- und Kieferschmerzen, Dysphagie. Nebenwirkung seit Markteinführung unabhängig von Indikationen: Anaphylaxie, Angioödem, Serumkrankheit, Urtikaria, Anorexie, Erkrankungen des Plexus brachialis, Dysphonie, Dysarthrie, Fazialparese, Hypästhesie, Muskelschwäche, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Parästhesie, Radikulopathie, epileptische Anfälle, Synkope, Fazialparalyse, Engwinkelglaukom (nach Behandlung von Blepharospasmus), Strabismus, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, trockenes Auge (in Verbindung mit periokularen Injektionen), Hypoakusis, Tinnitus, Schwindel, Arrhythmie, Herzinfarkt, Aspirationspneumonie (zum Teil mit tödlichem Ausgang), Dyspnoe, Atemdepression, Atemversagen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Mundtrockenheit, Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, psoriasisartige Dermatitis, Erythema multiforme, Hyperhidrosis, Madarosis, Pruritus, Exanthem, Muskelatrophie, Myalgie, lokalisiertes Muskelzucken, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Denervierungstrophie, Unwohlsein, Fieber. Hinweis: BOTOX® darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und Fachkenntnis in der Behandlung und der Anwendung der erforderlichen Ausstattung angewendet werden. Diagnose chronischer Migräne und Verabreichung ausschließlich durch bzw. unter Aufsicht von Neurologen, die sich auf die Behandlung chronischer Migräne spezialisiert haben. Verschreibungspflichtig • Stand: Okt. 2018 • Pharmazeutischer Unternehmer: Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, County Mayo, Irland. • Weitere Hinweise enthalten die Fach- bzw. die Gebrauchsinformationen, deren aufmerksame Durchsicht wir empfehlen.

Selbsttest mit Auswertung unter www.chronischemigraene.de/selbsttest

Informationen

■ **MigräneLiga e.V. Deutschland**
Bundesgeschäftsstelle
Willy-Brandt-Str. 20
76829 Landau
www.migraeneliga.de

■ **Aktiv leben trotz Chronischer Migräne Patientenaufklärungsseite**
Allergan GmbH
Stichlingstr. 1
60327 Frankfurt am Main
www.chronischemigraene.de

■ **Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.**
www.dmkg.de

■ **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.**
German Neurological Society
www.dgn.org

Refraktiver Linsenaustausch

Katarakt oder Presbyopie – „im Duett“ korrigieren



Das Auge ist das komplexeste Sinnesorgan des Menschen und zentraler Bestandteil der Sehfähigkeit, indem es Licht in Signale umwandelt und an das Gehirn weiterleitet.

Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich aber auch die Leistungsfähigkeit des menschlichen Auges. Insbesondere nach dem 40. Lebensjahr treten gehäuft Beschwerden auf. Das Sehvermögen im Allgemeinen sowie die Fähigkeit, Objekte im Nahbereich erkennen zu können, lassen bei vielen Patienten altersbedingt nach. Dies liegt hauptsächlich daran, dass die Augenlinse nicht mehr in der Lage ist, sich zu verkrümmen, sodass die Nahsicht (z. B. beim Lesen) nicht mehr optimal funktioniert. Der medizinische Hintergrund für diese Altersfehlsichtigkeit – die sogenannte Presbyopie – ist der natürliche Alterungsprozess der Augenlinse. Ab dem 40. Lebensjahr verhärtet sich die Linse und ist somit weniger flexibel, um sich den jeweiligen Gegebenheiten und Entfernungen entsprechend anpassen zu können.

Vergleichbar mit anderen körperlichen Alterungsprozessen kann sich die menschliche Augenlinse im Laufe des Lebens eintrüben und ist damit weniger transparent. Diese weit verbreitete ophthalmologische Erkrankung wird als „Grauer Star“ oder „Katarakt“ definiert.

Für betroffene Kataraktpatienten verschlechtert sich die Sehleistung spürbar, da nicht mehr genug Licht auf die Netzhaut einfallen kann, um eine ausreichende Sehqualität zu ermöglichen. Dieses zeigt sich anfangs durch eine erhöhte Blendungsbereitschaft. Besonders nachts wird das von Patienten als äußerst belastend beschrieben. Diese Blendungsempfindlichkeit ist durch die Lichtstreuung in den getrübbten Linsenbereichen zu erklären.

Bei der Presbyopie klagen die Patienten über Schwierigkeiten und Einschränkungen im Berufs- und Alltagsleben: Zeitungsbuchstaben verschwimmen beim Lesen, Beipackzettel von wichtigen Medikamenten können nicht mehr gelesen werden. Spätestens in diesem Stadium der Erkrankung wenden sich nahezu alle Patienten an einen Facharzt für Augenheilkunde, um sich mit einer Lesebrille versorgen zu lassen, die erstmal für Abhilfe – allerdings nicht für eine Ursachenbehandlung dienlich ist.

Zur unterstützenden Sehhilfe gilt es aus augenmedizinischer Perspektive einige erwähnenswerte Nachteile zu benennen: Der Patient sieht nun durch

seine Lesebrille in der Nähe klar und deutlich, aber das gesamte Umfeld erscheint unscharf und verschwommen. Dabei gibt es ganz hervorragende und den Patienten nur minimal belastende operative Möglichkeiten, um die Altersfehlsichtigkeit zu korrigieren bzw. zu beseitigen. Die Altersweitsichtigkeit lässt sich mittlerweile mit speziellen Intraokularlinsen (IOL) ganz hervorragend und unkompliziert behandeln. Die meisten Eingriffe können in örtlicher Betäubung vorgenommen werden, dauern in der Regel nur einige Minuten und haben ein eher geringes Risikoprofil, was allerdings vom Augenmediziner individuell zu bewerten ist.

Refraktiver Linsenaustausch

Der nachvollziehbare Wunsch, das berufliche und private Leben wieder unbeschwert ohne Sehhilfe verbringen zu können, kann durch die moderne Augen Chirurgie erfüllt werden. Es stehen unterschiedliche Optionen und Verfahren zur Verfügung, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen:

Der operative Linsenaustausch, die sogenannte Kataraktoperation bzw. „Staroperation“ gehört mit ca. 800.000 – 1.000.000 Eingriffen pro Jahr zu den häufigsten chirurgischen Interventionen überhaupt. Die moderne Augen Chirurgie macht es möglich, die natürliche Linse durch eine neue, künstliche Intraokularlinse zu ersetzen.



Prof. Dr. med. G. U. Auffarth,
F.E.B.O.

Eine sogenannte Multifokallinse verteilt das einfallende Licht auf mehrere Brennpunkte im Auge und ermöglicht dadurch scharfes Sehen – sowohl in der Ferne als auch im Nahbereich.

Es werden unterschiedliche Multifokallinsen angeboten, die ihren Fokus entweder verstärkt in der Nähe, im Intermediärbereich (Computer/Laptop) oder der Ferne haben. Der Augenmediziner bezeichnet diese Optiken als Trifokallinsen.

Diese trifokale Linse bzw. der trifokale Ansatz bringt aber auch Probleme mit sich:

Den eigentlich genutzten Fokus der Linse erreichen in der Regel nur Anteile des einfallenden Lichts (40 %). Das bedingt Schwierigkeiten beim Kontrastsehen und auch eine Blendungsempfindlichkeit könnte problematisch sein. Die klassischen sogenannten „diffraktiven Trifokalen“ nutzen z. B. ca. 40 % des einfallenden Lichts für die Fernsicht, ca. 15-20 % für den Intermediärbereich und ca. 30 % für die Nahsicht. Den hier aufgeführten potentiellen Nachteilen stehen die Auswirkungen einer Katarakt entgegen. Die meisten Patienten berichten nach der Intervention über eine Verbesserung der Sehfunktion und der damit einhergehenden Lebensqualität (Brillenunabhängigkeit).

Notwendigkeit einer Reversibilität

Im Falle des Auftretens von Nebenwirkungen, welche auf das optische Prinzip zurückzuführen sind, ist eine Explantation der Linse aus dem Kapselsack bisher die einzige Therapieoption. Dies ist jedoch mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden.

Eine besondere Herausforderung stellt der operative Austausch dar, wenn die Linse, die es zu explantieren gilt, im Kapselsack eingewachsen ist.

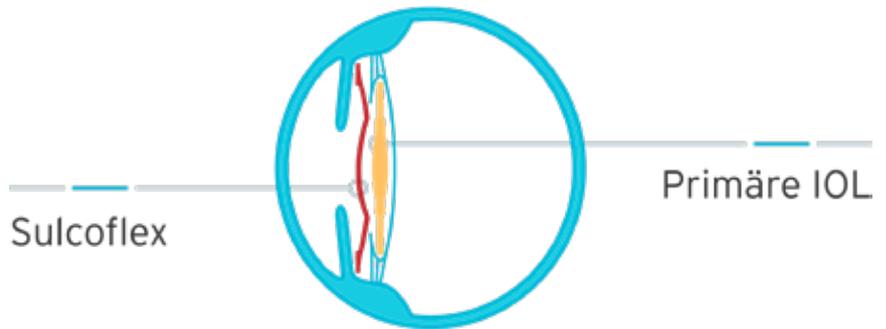
Außerdem können Patienten im Laufe des Lebens Erkrankungen entwickeln, bei denen eine multifokale Optik von Nachteil sein kann. Auch in diesen Fällen wäre eine einfachere Reversibilität wünschenswert.

Aus diesen Gründen werden Augen-gesunden Patienten diffraktive trifokale Intraokularlinsen von den meisten Chirurgen erst nach eingehender Aufklärung und bei explizitem Wunsch nach Brillenunabhängigkeit angeboten.

Das Duett-Verfahren

Zur Anatomie des Auges: Der Augapfel wird von einer festen weißen Hülle, der sog. Lederhaut (Sklera), umschlossen. Im vorderen Augenbereich geht die Lederhaut in die transparente Hornhaut (Cornea) über. Anschließend folgen die vordere mit Flüssigkeit gefüllte Augenkammer und die Regenbogenhaut (Iris) mit der Pupille in der Mitte.

Hinter der Regenbogenhaut befindet sich die natürliche Augenlinse. Die Linse ist von einer Kapsel umgeben, die über feine Fasern (den Zonula) mit dem Strahlenkörper (einem Ringmuskel; Fachbegriff Ciliarkörper) verbunden ist. Zwischen Linse und Ziliarkörper (hinter der Regenbogenhaut) gibt es einen anatomischen Raum, der neben der Linse



als Ort einer Linsenimplantation auch für das Einsetzen eines Implantates geeignet ist: der Sulcus ciliaris. Speziell gefertigte Implantate wie die Sulcoflex-Linse der Firma Rayner können hier zusätzlich zu einer im Kapselsack fixierten Kunstlinse eingesetzt werden.

Die Implantation einer monofokalen oder monofokal-torischen IOL in den Kapselsack und einer additiven multifokalen IOL in den Sulcus ciliaris bietet im Rahmen eines sog. „Duett-Verfahrens“ die Möglichkeit, Patienten mit einer multifokalen Optik zu versorgen, die gegebenenfalls bei entsprechender Indikation auch wieder explantiert werden kann. Dafür wird nach Entfernung der körpereigenen Linse eine primäre IOL (monofokal oder torisch) in den Kapselsack implantiert. Anschließend erfolgt das Einsetzen einer speziell für den Sulcus ciliaris entwickelten additiven IOL vor die primäre Kapselsack-fixierte IOL.

Sulcoflex trifocal

Seit kurzem ist nun auch die weltweit erste trifokale additive diffraktive Intraokularlinse für die Implantation in den Sulcus ciliaris erhältlich. Der Aufbau der Linse entspricht dem der vorangegangenen Sulcoflex IOL-Modelle, welche speziell für die Im-





Die Fachzeitschrift „The Ophthalmologist“ nominiert die einflussreichsten Persönlichkeiten in der Augenheilkunde. Eine unabhängige Fachkommission ermittelt weltweit die 100 ausgewählten Personen. Veröffentlichungen, Vorträge, medizinisches Renommee sowie internationale Forschungskooperationen und -kompetenzen liegen der objektiven Bewertung zugrunde.

Bereits zum vierten Mal wurde Professor Dr. med. Gerd Auffarth, Ärztlicher Direktor der Universitäts-Augenklinik Heidelberg, auf der Liste platziert. Im Ranking von 2018 belegte er einen hervorragenden zweiten Platz.

Prof. Dr. G. Auffarth ist der einzige deutsche Ophthalmologe der von 2014 – 2020 kontinuierlich auf der Powerlist der weltweit einflussreichsten 100 Persönlichkeiten in der Augenheilkunde aufgeführt wird. Professor Dr. med. Gerd Auffarth ist seit 2011 Ärztlicher Direktor der Universitäts-Augenklinik Heidelberg und leitet zudem das International Vision Correction Research Center (IVCRC) und das David J. Apple Laboratory for Ocular Pathology, die er als Forschungseinrichtungen der Universitäts-Augenklinik initiativ gründete.

Beide Institutionen sind in Bezug auf Forschung und Studienlage international anerkannt und führend (Implantat- und Biomaterialforschung).

<https://theophthalmologist.com/subspecialties/the-power-list-2020>

Mit dieser Linse kann nun erstmals ein Verfahren angeboten werden, welches eine reversible Trifokalität ermöglicht. Im Folgenden soll das operative Vorgehen des Duett-Verfahrens unter Verwendung der neuen Sulcoflex trifocal vorgestellt werden.

Operatives Vorgehen

Zur Optimierung des refraktiven Ergebnisses können ein Femtosekundenlaser-System oder ein digitales System eingesetzt werden. Zunächst wird mit dem Femtosekundenlaser die Kapsulotomie (5 mm Durchmesser) angelegt sowie die Vorfragmentierung des Linsenkerns durchgeführt. Anschließend wird das Auge mit dem Führungssystem digital markiert, um den Hauptschnitt so zu platzieren, dass ein bestehender (geringer) kornealer Zylinder optimal korrigiert wird. Durch das Führungssystem werden wichtige Informationen in das Operationsmikroskop eingeblendet, z. B. die ideale Position des Tunnelschnitts zur Optimierung des kornealen Astigmatismus – der Hornhautkrümmung. Nach Entfernung der Linse werden der Kapselsack und die Vorderkammer mit einer (kohäsiven) viskoelastischen Substanz versorgt und eine monofokale IOL in den Kapselsack implantiert.

Dann kann die additive Sulcoflex trifocal IOL (Rayner, UK) in den Sulcus ciliaris implantiert werden.

Fazit

Bei dem hier vorgestellten Duett-Verfahren wird in einer Sitzung eine monofokale oder monofokaltorische IOL in den Kapselsack und eine trifokale additive IOL in den Sulcus ciliaris implantiert. Der Vorteil dieses Vorgehens besteht in der reversiblen Trifokalität, da die additive IOL auch Jahre nach dem Eingriff ohne größeren Aufwand gegebenenfalls entfernt werden kann.

Insbesondere Patienten, die sich im Alter von 50-55 Jahren eine solche Linse gegen ihre Alterssichtigkeit einsetzen lassen, können noch 20 Jahre später durch einen Linsenaustausch profitieren und eine Optimierung ihrer Sehkraft erreichen.

plantation in den Sulcus ciliaris bei pseudophaken – also bereits mit Kunstlinsen versorgten – Augen entwickelt wurden. In die Optik der Linse wurden diffraktive Ringe eingearbeitet, welche neben dem Fernfokus zwei zusätzliche Brennpunkte generieren.

Informationen

■ Prof. Dr. med. G. U. Auffarth, F.E.B.O.

Ärztlicher Direktor
Universitäts-Augenklinik
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
augenlinik@med.uni-heidelberg.de
www.augenlinik-heidelberg.de

www.sulcoflex.com/de/forumsanitas

www.rayner.com/raypro



Metastasiertes Mammakarzinom

Personalisierte Medizin durch molekulares Tumorprofiling

Pro Jahr erkranken in Deutschland ca. 70.000 Frauen und ca. 800 Männer an Brustkrebs (Mammakarzinom). Über 75 % dieser Patienten können durch die moderne Medizin dauerhaft geheilt werden (www.rki.de). Dahingegen bleibt das metastasierte Mammakarzinom (mBC) eine unheilbare, wenn auch gut behandelbare systemische Erkrankung. Der klinische Befund in Verbindung mit der pathohistologischen Analyse und einer gezielten genetischen Diagnostik des Tumors (molekulares Tumorprofiling) ergeben das Gesamtbild der Krebserkrankung und unterstützen die Auswahl der bestmöglichen Therapieoptionen.



Beim metastasierten Mammakarzinom spielen neben den bekannten Faktoren wie Tumorlast und -verteilung, Symptomatik, Patientenwunsch, Vorbehandlungen und Therapieziel die tumorbiologischen Eigenschaften eine entscheidende Rolle. Interdisziplinäre Behandlungsteams, die sich auf das Mammakarzinom spezialisiert haben, benötigen eine hohe Expertise und Zugriff auf alle modernen diagnostischen wie therapeutischen Verfahren. Interdisziplinäre Tumorkonferenzen bilden in diesem Zusammenhang eine wesentliche Grundlage für Therapieplanung und Vorgehensweise. Basis einer individuellen Behandlung ist eine spezielle Diagnostik – insbesondere die sog. Molekulardiagnostik. Pathologen analysieren und quantifizieren aus Gewebe und/oder Blut spezielle (Bio-)Marker, die helfen können, die Wirksamkeit eines Behandlungsalgorithmus im Vorfeld vorherzusagen.

Vom Biomarker zur personalisierten Medizin

Die charakteristischen genetischen Veränderungen der Krebszelle bedingen die Effektivität der jeweiligen Therapieansätze. Jeder Krebs besitzt eine andere, eigene DNA mit einem für den jeweiligen Tumor typischen Muster an Genmutationen, die über Aggressivität, Resistenzentwicklungen, Ausbreitung und Progressionsverhalten der Erkrankung entscheiden. Gleichzeitig sind diese Mutationen aber auch Angriffspunkte für zielgerichtete Therapieansätze. Die Tumoranalytik von Immunhistochemie über ISH-Diagnostik und Einzelpaneltestung bis hin zum umfassenden Next Generation Sequencing (NGS/großes Genpanel) hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht.

Mögliche Mutationen können erblicher (z. B. BRCA 1 und 2) aber auch spontaner oder induzierter (z. B. Strahlung, kanzerogene Substanzen, Tumorstadium) Genese sein. Um eine breite Analyse zu ermöglichen, werden heute NGS-Panels in der onkologischen Molekulardiagnostik eingesetzt. NGS erlaubt die Testung größerer, definierter Genbereiche, um ein umfassendes Bild über die molekularen Informationen des jeweiligen Krebses zu erhalten und diese dann für eine individuelle Therapie zu nutzen.

Die klassischen Biomarker für Brustkrebs (auf Basis der Immunhistochemie) sind die Hormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptor) und der HER2-Status. Diese Biomarker entscheiden über zielgerichtete Therapieansätze wie antihormonelle oder HER2-gerichtete Therapien, die einzeln oder in Kombination zum Einsatz kommen. Neue Wirkstoffe und Therapieoptionen wie die Immuncheckpoint-Inhibitoren beim triple negativen Tumor und die PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen ermöglichen eine optimierte Behandlung.

Die Identifikation von therapieassoziierten Biomarkern, sog. prädiktiven Faktoren, und deren Prüfung in evidenzbasierten, randomisierten, klinischen Studien gelingt beim Mammakarzinom aufgrund der großen Patientenzahlen gut. Dennoch werden auch Patientinnen, deren Tumoren spezielle seltene Marker aufweisen, zunehmend in entitätsübergreifenden sogenannten Basket-Studien betreut, um individuelle Behandlungsansätze früh und als Einzelfallentscheidung ermöglichen zu können. Innerhalb weniger Jahre konnten so auch Mammakarzinom-spezifische Marker identifiziert werden (z. B. PIK3CA). Der Nachweis eines vom Ursprung des Tumors völlig unabhängigen Markers wie die seltenen NTRK-Genfusionen führte zur Entwicklung neuer zielgerichteter und hochwirksamer TRK-Inhibitoren. Auch moderne Krebs-Immuntherapien wie Checkpoint-Inhibitoren basieren zum Teil auf molekularer Testung krebsgenomischer Marker (MSI, TMB). Inzwischen ist bekannt, dass bestimmte Mutationen erst im Verlauf der Erkrankung durch die bereits durchgeführten Therapien getriggert werden und somit Resistenzentwicklungen gefördert werden (z. B. ESR1). Im Fall einer Östrogenrezeptormutation (ESR1-Mutation) ist dann eine Therapie mit Antiöstrogenen sinnvoller als eine Therapie mit Aromataseinhibitoren.

Im Rahmen unseres Molekularen Tumorboards geben wir auch Mammakarzinom-Patientinnen nach Ausschöpfung aller therapeutischen Maßnahmen oder in Ermangelung von Standardtherapien und unter Berücksichtigung weiterer individueller Behandlungskonstellationen einen frühen Zugriff auf die erforderliche molekulare Diagnostik und somit auf eine zielgerichtete Therapie. Dabei wird das Outcome (Ef-



Prof. Dr. med. Nadia Harbeck



PD Dr. med. Rachel Würstlein



*Molekulares Tumorboard
Interpretation der Ergebnisse
und Festlegung der Therapieopti-
onen*

ektivität, Toxizität und Lebensqualität) in real world Registern zusammengefasst. Die AGO Mamma publizierte bereits 2018 eine Leitlinienempfehlung zur molekularen Diagnostik durch umfassende Multigen-Panel-Analysen.

Die personalisierte Medizin erfordert neue Strukturen in unserem Gesundheitssystem für die bisher organbezogene Onkologie, aber auch für die Implementierung neuer Berufsgruppen in der Onkologie. Dazu zählen u. a. Expertisen auf den Gebieten der Molekularpathologie, Genetik, Statistik, Datenmanagement sowie zentrale Studieneinheiten für das Management von Basket-Studien, Organisation von early access Programmen in Kooperation mit Pharmaindustrie und Gesetzgebern. Darüberhinaus zählt auch die Regulation von Kostenübernahme und Einführung neuer Medikamente und der Aufbau von real world data Registern und deren Management dazu.

Von der Indikation zur Therapie-Empfehlung

Bei folgenden Indikationen wird aktuell eine molekularpathologische Untersuchung beim Mammakarzinom durchgeführt:

1. Fortgeschrittene oder besonders aggressive Tumorerkrankungen, bei denen die Standardtherapien nach Leitlinie bereits durchgeführt wurden.
2. Spezielle Patientengruppen oder seltene Subtypen (z. B. sekretorisches Mammakarzinom).
3. Patienten mit mehreren Karzinomen in der Vorgeschichte.
4. Tumoren mit unklarer Primärlokalisation (CUP-Syndrom).
5. Sarkome
6. Suche nach seltenen Genveränderungen.
7. Vermeidung von Nebenwirkungen bei vorhersehbarer Resistenz auf eine Substanz.

Zeitpunkt und Indikation zur Testung sollten immer vom behandelnden onkologischen Team in Abstimmung mit der Patientin getroffen werden. Aus den Analysen ergeben sich Hinweise auf mögliche Therapiealgorithmen oder den Ausschluß unwirksamer Behandlungen.

Tumorspezifische Genveränderungen

Voraussetzung für die Testung ist das Vorliegen einer (aktuellen) Gewebeprobe oder auch einer Blutprobe (v. a. für den Nachweis von Keimbahnmutationen wie gBRCA). In der Regel wird hierfür eine Metastasenbiopsie durchgeführt. Dies erfordert ebenfalls eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Radiologen, Interventionellen Radiologen, Pathologen und Molekularpathologen. Schon kleine Gewebeproben reichen für eine umfassende genetische Analyse der Tumor-DNA aus. Gesucht wird nach tumorspezifischen Genveränderungen (wie Punktmutationen, Insertionen, Deletionen, Amplifikationen oder Gen-Rekombinationen). Das umfassende molekulargenetische Profiling von Tumorgewebe (comprehensive genomic profiling oder CGP) zeigt Mutationen mit bekanntem, an der

Krebsentstehung entscheidend beteiligtem Potential auf (sog. Treibermutation, Bsp. BRCA 1 und 2). Es werden aber auch Veränderungen gefunden, über deren klinische Relevanz noch nicht genug bekannt ist, so dass hier im Einzelfall beurteilt werden muss, ob sie sich als therapeutische Zielstruktur eignen, und entsprechende Wirkstoffe bereits auf dem Markt oder im Rahmen von Studien verfügbar sind.

In den akademisch forschenden Einheiten werden eigene Panels für die NGS-Analysen verwendet, wie beispielsweise in den großen pathologischen Instituten oder Pathologien der CCCs. Das Genpanel kann bedarfsadaptiert erweitert werden, wenn neue Therapieoptionen zur Verfügung stehen oder Marker integriert werden. Der Befundbericht mit den detektierten Mutationen ermöglicht den Onkologen, anhand der gefundenen genetischen Alterationen die entsprechende Therapieoption vorzuschlagen. Hierbei spielen im Sinne eines individuellen Heilversuches oder Studieneinschlusses auch zielgerichtete Medikamente aus anderen Entitäten eine Rolle wie auch der Zugriff auf rekrutierende Studien z. B. im Umfeld des behandelnden Zentrums oder – bei guter Mobilität – im Netzwerk der Studiengruppen in Deutschland. Für diese Recherchen bereiten die Teams der Molekularen Tumorboards die Anamnese, den Befund und die Therapieoptionen vor.

Als kommerziell erhältlicher Service für die molekulare Tumordiagnostik können mit FoundationOne® CDx Veränderungen in mehr als 320 krebsrelevanten Genen erkannt und darüber hinaus die Tumormutationslast (TMB) sowie die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bestimmt werden. Die zu den detektierten Alterationen passenden Therapien und Studien werden in einem einzigen Bericht zusammengefasst. Der Test ist in Europa verfügbar, klinisch validiert und als CE-in-vitro Diagnostik zertifiziert.

Limitationen und Entwicklungspotentiale

In Zukunft sind auch sogenannte whole genome sequencing Analysen und somit die Analyse des gesamten Genmaterials des Patienten eine Möglichkeit. Dies ist momentan in Netzwerkstudien wie dem Master Programm des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) möglich.

Für die Zukunft ist zu hoffen, dass auch beim Mammakarzinom kein Gewebe- oder Zellmaterial mehr aus dem Tumorherd gewonnen werden muss, sondern das molekulare Profiling aus Blut mittels Liquid Biopsy ausreichend ist. Dies würde aufwendige Gewebebiopsien eliminieren und die im Verlauf der Behandlung wiederholt notwendigen Analysen reduzieren. Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) wird bereits in laufenden Studien zum Metastasierten Mammakarzinom untersucht, aber auch als möglicher Verlaufsmarker in der Nachsorge nach frühem Mammakarzinom evaluiert. Erste Daten dazu wurden beim SABCs 2019 vorgestellt (Plasma Match Trial) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03182634>. Noch ist der Nachweis dieser geringen ctDNA Konzentrationen jedoch eine Herausforderung an die Nachweissysteme und die damit verbundene Validierung. Als Testsystem kann heute schon Foundatio-

nOne Liquid angeboten werden, unabhängig von der Tumorentität.

Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten (z.B. NSCLC) liegen beim Mammakarzinom bisher sehr heterogene Ergebnisse zum Erfolg molekularpathologisch-basierter Therapiestratifizierungen vor. Dies liegt zum einen an den vielen wirksamen leitlinienkonformen Standardtherapieoptionen, zum anderen an der niedrigen Mutagenität des Mammakarzinoms. Eine Herausforderung stellt auch die Analyse von Keimbahn-relevanten Genmutationen (wie BRCA) dar, da hier eine klare Kommunikation im Sinne des Gendiagnostikgesetzes mit der Patientin aber ggf. auch deren Familie gewährleistet sein muss.

Die Verarbeitung und Integration der Datenmengen dieser molekularen Analysen in Prozesse zur verbesserten Gesundheitsversorgung, ebenso wie die damit verbundenen Kosten, könnten eine Neuausrichtung des Gesundheitssystems zur Folge haben. Fokussierung auf die Spezialisierung von Experten - in molekularer Präzisionsanalytik und Datenmanagement sind erforderlich, um Patientinnen auch in der Breite sinnvoll personalisiert behandeln zu können. Bisher fehlen klare Empfehlungen in Leitlinien zum idealen Zeitpunkt der umfassenden molekularen Testung und zur Bewertung eines personalisierten Therapieansatzes versus weiterer zur Verfügung stehender etablierter Therapieoptionen. Die Möglichkeit der Studienteilnahme im Rahmen der personalisierten Medizin im internationalen Kontext wird momentan in Deutschland ausgeweitet, so dass hier mehr Behandlungsspielraum geschaffen wird. Beim DKK 2020 wurden Ergebnisse aus Heidelberg und München gezeigt, wie bei gezieltem Einsatz der NGS-Testung nach klaren Kriterien gute Ergebnisse bei Mammakarzinom-Patientinnen erreicht werden können; hier erwarten wir für das laufende Jahr weitere nationale wie internationale Studienergebnisse. Bis dahin sind Indikation und Umsetzung der molekularen Testungen weiterhin individuell zu prüfen.

Ein umfassendes Tumorprofil durch NGS-Analyse kann für die einzelne Patientin eine Chance für eine Studienteilnahme sein, ist aber in jedem Fall die Basis für eine weitere translationale wissenschaftliche Forschung. Im Sinne der wissensgenerierenden Forschung wird auf der Basis vieler Einzelanalysen und entsprechender klinischer Daten (z.B. follow up) die personalisierte Medizin weiter intensiv diskutiert. So konnten wir beispielsweise in der eigenen Abteilung 2019 im Rahmen eines early access Programms - kaum ein Jahr nach der ersten Präsentation und Publikation der Studiendaten für Alpelisib - den ersten Patientinnen diese Therapie im Rahmen eines Studieneinschlusses zugänglich machen. Dafür ist eine gewachsene Zusammenarbeit im Netzwerk aller beteiligten onkologischen Einheiten der Region erforderlich, um die entsprechenden Patientinnen zu identifizieren. Wir benötigen spezielle Lotsen in der Onkologie, die die Patienten dann durch diese Phase der Erkrankung mit wechselnden behandlungsführenden Einheiten begleiten.

Die Outcome Daten für das Mammakarzinom zeigen bereits eine Verbesserung durch den Einsatz dieser personalisierten Therapieansätze. Dennoch müssen bei jedem Behandlungsschritt in interdisziplinären

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	PARP Inhibitor	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+/-
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7,9 und 20	Primärtumor,	1b	A	+
			Metastasen, Plasma			
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen: S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor,	4	C	+/-
			Metastasen, Plasma			
ESR1	Resistenz gegenüber AI	Exon 4,7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+/-
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Splicevarianten	Tumorgewebe, ins. Sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten-Instabilität	Gewebe	2a	B	+

ren und verpflichtenden Konferenzen Abwägungen für/gegen Standardtherapien oder in weit fortgeschrittener Situation für best supportive care am Lebensende getroffen werden. Bereits 2017 stimmte das internationale Expertenpanel beim ABC4 mit 82,9 % für eine individuelle Indikationsstellung durch Experten beim Einsatz von NGS-Panels beim metastasierten Mammakarzinom. Die Deutsche Gesellschaft für Hämato-Onkologie hat 2019 in Zusammenarbeit mit allen onkologischen Fachgesellschaften eine Stellungnahme für die Implementierung für Molekulare Tumorboards (MTBs) veröffentlicht. Wie neue Medikamente/Marker im Umfeld der bisherigen Therapieempfehlungen für Brustkrebs zu positionieren sind, hat die ESMO ebenfalls 2019 klassifiziert.

Die großen Herausforderungen sehen wir aktuell in Aus- und Weiterbildung, Indikationsstellung, Harmonisierung der Testverfahren (kommerziell wie institutionell), Qualitätssicherung, Etablierung von MTBs zur individuellen Fallbesprechung, Studienrekrutierung, Strukturierung der Daten sowie Finanzierung dieser gesamten Logistik.

Fazit

Das genetische Profil eines metastasierten Mammakarzinoms im Sinne der personalisierten Medizin kann eines der zentralen Kriterien für die Therapieentscheidung sein, insbesondere bei der Indikation für zielgerichtete Therapien oder Immuntherapien. Genetische Alterationen treten häufig entitätsübergreifend in unterschiedlichen Tumoren auf; die Analyse von klinisch relevanten Biomarkern und Mutationen kann daher die therapeutischen Optionen entscheidend erweitern und optimieren - auch wenn zu zugelassenen Substanzen noch keine entitätsspezifischen klinischen Studien durchgeführt wurden. Von diesen modernen tumorbasierten Ansätzen profitieren auch Patientinnen mit seltenen Tumorsubgruppen, für die bisher kaum evidenzbasierte Therapien zur Verfügung stehen. Eine optimale personalisierte Medizin beim metastasierten Mammakarzinom bedeutet: Für die richtige Patientin zum richtigen Zeitpunkt das richtige Medikament mit optimaler Wirksamkeit und wenig Nebenwirkungen anbieten zu können. Molekulares Tumorprofiling ist dafür die diagnostische Basis.

Literatur beim Verfasser

Einsatz von molekularer Diagnostik beim metastasierten Mammakarzinom (www.ago-online.de)

Informationen

■ PD Dr. med. Rachel Würstlein

■ Prof. Dr. med. Nadia Harbeck

Brustzentrum und CCC München LMU Klinikum der Universität München Marchioninstr. 15 81377 München www.lmu-brustzentrum.de

Weitere Informationen: Roche Pharma AG Personalised Healthcare Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen www.roche.com

www.ccc-netzwerk.de

www.rki.de

www.ago-online.de

www.foundationmedicine.de

germany.foundationmedicine@roche.com

Chirurgische Versorgung von Hernien- und Bauchwandbrüchen



Leistenhernie links, Ansicht vom Bauchraum aus

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich mehr als 350.000 Operationen wegen des Austritts von Eingeweiden aus der Bauchhöhle (Hernien- oder Eingeweidebruch) durchgeführt. Diese „Brüche“ treten als Bauchwandbrüche oder auch innere Brüche (z. B. im Bereich des Zwerchfells) auf. Bei Bauchwandbrüchen werden verschiedene Formen in Abhängigkeit von der Lokalisation unterschieden. Die häufigste Bruchform stellen Nabel- und Leistenbrüche dar. Der Leistenbruch (Leistenhernie, *Hernia inguinalis*) entsteht, wenn Schichten der Bauchwand den Leistenkanal durchbrechen. In der Regel verursacht der Leistenbruch selten Schmerzen. Patienten berichten von einem Druck- oder Fremdkörpergefühl. Seltener Bruchformen sind epigastrische und Spiegelsche Hernien.

Obwohl Operationen bei Eingeweidebrüchen zu den häufigsten Interventionen überhaupt gehören, ist das Wiederauftreten von Brüchen nach erfolgreicher Operation mit einer Rezidivrate von ca. 10 % relativ hoch. Auch klagen viele Patienten nach der OP über chronische Schmerzen im Operationsbereich. Brüche können auch nach Operationen auftreten wie z. B. Narbenhernien oder Hernien im Bereich künstlicher Darmausgänge. Es stehen unterschiedliche Möglichkeiten für die chirurgische Behandlung zur Verfügung. Diese sollten individuell und in Abstimmung mit dem betroffenen Patienten gewählt werden.

Die ersten Veröffentlichungen zum Einsatz von Kunststoffnetzen in der Versorgung großer Leistenbrüche gab es bereits im Jahre 1964. Ziel hierbei war und ist es noch heutzutage, die Rate an Rezidiven (Wiederauftreten eines Eingeweidebruchs nach erfolgter Operation) durch eine sogenannte spannungsfreie Operationstechnik zu senken und damit auch die postoperativen Schmerzen zu limitieren. Zwischenzeitlich wurde eine Vielzahl von Netzen (>150) entwickelt.

Zum Einsatz kommen verschiedene Kunststoffnetze aus unterschiedlichen Werkstoffen und biologische Netze aus tierischen Materialien. Bei den nichtbiologischen Netzen wiederum werden selbstauflösende Netze (resorbierbar) von teilresorbierbaren und nicht resorbierbaren Netzen unterschieden. Am häufigsten werden stabile, nicht resorbierbare Netze, verwendet. Diese verhindern durch die mit dem Einwachsen einhergehenden Vernarbungsprozesse ein Rezidiv, und erscheinen somit

aus chirurgischer Perspektive die beste Option zu sein.

Diese Netze wurden in der Vergangenheit nach Gewicht, Porengröße und Beschichtung beurteilt und eingeteilt. Ziel der hiermit einhergehenden Diskussion war es, den Anteil des Fremdmaterials zu reduzieren, ohne hierdurch eine erhöhte Rate an Rezidiven zu produzieren. Als entscheidend für die mit der Netzimplantation einhergehenden Entzündungsreaktionen und/oder Narbenbildung hat sich jedoch nicht das Netzgewicht, sondern die Porengröße und das Material als relevanter Faktor gezeigt.

Ebenso kontrovers wie die Diskussion um die optimale Netzstruktur gestaltete sich die Frage, welche Netze insbesondere im Rahmen der Versorgung von Narbenhernien zu empfehlen sind, denn durch den direkten Kontakt mit den Eingeweiden besteht ein hohes Risiko für Verwachsungen von Körpergewebe und Netzen.

Operationstechniken bei den häufigsten Bauchwandbrüchen

Grundsätzlich werden die offenen Operationsverfahren von den Schlüssellochoperationen differenziert. Unabhängig davon, ob der Eingriff ambulant oder im Krankenhaus erfolgt, haben sich in der jüngeren Vergangenheit die minimal-invasiven Operationstechniken (nicht zuletzt wegen der im Vergleich zur offenen Technik geringeren Rate an Wundinfektionen) einen festen Platz im Repertoire der Chirurgen erworben.



Dr. med. Jens Burghardt

Bei den offenen Verfahren erfolgt die Versorgung des Eingeweidebruchs über einen größeren Hautschnitt. Hierbei gibt es neben den Netztechniken auch Operationsverfahren ohne den Einsatz von Fremdmaterial. Der Nachteil bei den Techniken ohne die Bruchpforte überbrückende Netze ist, dass kein sogenannter spannungsfreier Verschluss des Bruchs möglich ist. Das bedeutet für den Patienten, stärkere postoperative Schmerzen und eine höhere Rate an erneut auftretenden Brüchen (Rezidiven). Der offene Einsatz von Kunststoffnetzen ermöglicht auch in der konventionellen Technik einen spannungsfreien Verschluss der Bruchpforte und geht mit geringen Schmerzen und einer geringeren Rezidivrate einher. Bei den minimal-invasiven Techniken wird die Operation über mehrere kleine Schnitte unter optischer Kontrolle mit einer Kamera (heute häufig mit 3D-Technologie) durchgeführt. Gemeinsam ist allen endoskopischen Verfahren die Verwendung von Kunststoffnetzen, die mit ausreichender Überlappung der Bruchpforte implantiert werden. Damit erfolgt ein spannungsfreier Verschluss der Bruchpforte. Die Rezidivrate ist entsprechend niedrig.

Anforderungen an das optimale Herniennetz aus der Sicht des Patienten:

1. Gute Verträglichkeit
2. Kein Fremdkörpergefühl
3. Nur geringe oder keine Verwachsungen mit den Eingeweiden
4. Einen sicheren Verschluss der Bruchpforte
5. Keine postoperativen Infektionen

Zusätzliche Anforderungen des Chirurgen:

1. Gutes Handling intraoperativ (kein Memoryeffekt nach Zusammenrollen des Netzes, um es durch eine Hülse in den Bauchraum einzubringen sowie eindeutige Identifizierung der Netzlage)
2. Sichere Netzplatzierung und möglichst einfache Fixierung
3. Geringe Schrumpfungstendenz
4. Eine Netzart für alle Bruchversorgungen

Diese gemeinschaftlichen Anforderungen und Wünsche von Chirurgen und Patienten werden von den sog. „titanisierten Netzen“ erfüllt.

Titan ist ein aus verschiedenen Bereichen der Medizin gut bekanntes Material, welches sich durch eine besonders hohe Körperverträglichkeit auszeichnet.

In der Hernienchirurgie kommen überwiegend nichtresorbierbare Netze zum Einsatz deren Grundmaterial aus Polypropylen besteht. Mit einem speziellen Verfahren ist es möglich, den Kohlenstoff aus der titanhaltigen Schicht über eine atomare Bindung kovalent an das Polypropylenetz zu binden. Diese Titanschicht ist besonders dünn. Hierbei bleibt die Flexibilität und Elastizität des Polypropylenetzes vollständig erhalten. Durch die Titanbeschichtung ändern sich jedoch die Oberflächeneigenschaften des Polypropylenetzes entscheidend. Aus der wasserabweisenden Oberfläche entsteht durch die Beschichtung eine hydrophile Oberfläche, die



Monströse Leistenhernien beidseits

sich im Vergleich zur Trägersubstanz durch eine verminderte Bindung von Makrophagen und Lymphozyten auszeichnet. Die hierdurch vermittelte Fremdkörperreaktion fällt deutlich geringer aus als bei unbeschichteten Netzen. Durch die geringere Aktivierung des Immunsystems können Fibroblasten einsprossen, und die Integration des Netzes erfolgt mit deutlich reduzierter Narbenbildung. Es kommt hierdurch zu einer wesentlich schwächeren Entzündungsreaktion beim Patienten – und das bedingt eine bessere Verträglichkeit des eingebrachten Materials sowie weniger Verwachsungen. Im postoperativen Verlauf ist eine nur geringe Netzschumpfung festzustellen. Mit der schwachen Entzündungsreaktion geht auch eine geringere postoperative Flüssigkeitsansammlung (Serom) einher. Einige Untersuchungen konnten auch einen reduzierten postoperativen Schmerzmittelverbrauch beim Einsatz titanisierter Netze im Vergleich zu unbeschichteten Polypropylenetzen aufzeigen.

Der Leistenbruch stellt die häufigste Form des Eingeweidebruchs dar und bevorzugt das männliche Geschlecht. Hierbei kommt es zum Durchtritt von Eingeweide durch die Bauchdecke im Bereich der Leiste. Eine offene Versorgung beider Seiten

Nutzen der Titanisierung				
Hydrophilie	Geringeres Entzündungsrisiko*	Weniger Schrumpfung*	Sehr gutes Einwachsverhalten	Weniger Fremdkörpergefühl

*Verglichen mit nicht-titanisiertem Polypropylen



Titanisiertes Netz der Firma
pfm medical ag

geht mit erheblichen postoperativen Schmerzen und größeren Operationswunden einher.

Bei der minimal-invasiven Methode erfolgt die Intervention entweder durch das Insufflieren von Kohlendioxid in den Bauchraum (Transabdominelle Präperitoneale Netzplastik) oder vor den Bauchraum (Total Extraperitoneale Netzplastik). Nachdem man unter Kamerakontrolle den Inhalt des Eingeweidebruchs und die Ausstülpung des Bauchfells in den Bauchraum zurückverlagert hat, wird die Bruchpforte in Abhängigkeit von der Größe mit einer ausreichenden Überlappung durch ein Netz verschlossen. Durchgesetzt hat sich eine Netzgröße von 10 x 15cm. Die Bauchdeckenmuskulatur bildet das Widerlager des Netzes, wodurch sich der Druck der Eingeweide auf die gesamte Fläche verteilen kann.

Die Versorgung von Bruchpforten nach Operationen und im Bereich des Nabels können zum Teil mit erheblichen Problemen einhergehen. Sie stellen häufig aufgrund ihrer Größe und Lage eine Herausforderung dar. Nur bei sehr kleinen Brüchen ist eine Versorgung mit einer Naht ausreichend. Bei der überwiegenden Anzahl dieser Operationen müssen Netztechniken eingesetzt werden. Hierbei wird der Operateur mit 3 Hauptproblemen konfrontiert:

1. Die Platzierung des Netzes mit einer ausreichenden Überlappung der Bruchpforte (>5cm).
2. Flüssigkeitsansammlungen im Bereich des Netzes nach der Operation.
3. Häufig ist eine Bedeckung des Netzes mit Bauchfell als Abgrenzung zu den Eingeweiden nicht möglich.

Titanisierte Netze sind in verschiedenen auch sehr großen Abmessungen erhältlich und können bei Bedarf angepasst werden. Das bedeutet: Durch die Titanbeschichtung der Kunststoffäden verringert sich die Entzündungsreaktion und damit die Flüssigkeitsbildung um das Netz herum. Da die Netze nur selten Verwachsungen hervorrufen, dürfen sie auch direkt mit den Eingeweiden in Berührung kommen. Aus diesem Grunde muss die Netzorientierung nicht beachtet werden.

Die operative Versorgung von großen Narben- und Nabelbrüchen erfolgt heute überwiegend minimal-invasiv. Auch bei dieser Operationstechnik wird zunächst Kohlendioxid in den Bauchraum eingebracht. Nach Lösung eventuell vorhandener Verwachsungen werden sehr große Bruchlücken zunächst mit Nähten verkleinert. Hierbei hat es sich

bewährt mit besonders niedrigen intraabdominellen Drücken zu arbeiten. Anschließend wird das zusammengerollte Netz eingebracht und entfaltet sowie an der Bauchdecke mit ausreichender Überlappung der Bruchpforte fixiert. Für diese Fixierung stehen verschiedene Techniken wie Nähte, Tacker oder aber auch Kleber zur Verfügung. Schon kurz nach der Operation kommt es zum Einwachsen von Fibroblasten und damit einhergehend zur Bildung eines Neoperitoneums.

Der Einsatz von titanisierten Netzen bei inneren Brüchen

Unter inneren Brüchen versteht man das Durchtreten von Eingeweiden aus dem Bauchraum – z. B. in den Brustkorb. Die hierbei häufigste anzutreffende Bruchform stellt der Zwerchfellbruch dar, welcher häufig ursächlich für Sodbrennen ist. Dabei ist der muskuläre Durchtritt der Speiseröhre durch das Zwerchfell erweitert, so dass Teile der Speiseröhre und auch der untere Schließmuskel der Speiseröhre im Brustkorb liegen. Durch die hier im Vergleich zum Bauchraum umgekehrten Druckverhältnisse, kann der morphologisch intakte Schließmuskel seine Funktion nicht wahrnehmen und es läuft saurer Mageninhalt in die Speiseröhre.

Ziel der Operation ist es, den unteren Schließmuskel der Speiseröhre wieder in den Bauchraum zu verlagern und den hierfür ursächlichen Zwerchfellbruch zu verschließen.

Dabei werden die muskulären Anteile im Bereich des Durchtritts der Speiseröhre mit Nähten eingengt, wobei man die Lücke ausreichend weit geöffnet halten muss, um postoperative Schluckstörungen zu verhindern. Die auftretende Rate an Rezidiven ohne die Verwendung von Netzen ist hoch. Die Netze dürfen zum einen keine Verwachsungen mit der sich täglich mehrere tausend Male kontrahierenden Speiseröhre produzieren und das Netz darf nicht schrumpfen, da es ansonsten die Speiseröhre einengen könnte. Aus diesem Grunde verwenden wir auch hier die titanisierten Netze. Die Größe beträgt regelhaft 7 x 10cm. Das Netz kann mit verschiedenen Techniken fixiert werden, wobei wir zur Verwendung eines Histoacrylklebers übergegangen sind.

Fazit

Entscheidend für den Erfolg einer Hernienoperation und der postoperativen Lebensqualität des Patienten ist neben der Qualifikation des Operateurs die Qualität des eingesetzten Netzmaterials. Durch die Titanisierung von Kunststoffnetzen werden die Oberflächeneigenschaften des Herniennetzes optimiert. Diese technologische Veränderung führt zu einer wesentlichen Verbesserung der Gewebetragfähigkeit und zu einer erhöhten Patientenzufriedenheit. Von diesen Vorteilen profitieren auch Patienten, die im Bereich der Uro-Gynäkologie und der Senologie (Brustrekonstruktion) mit titanisierten Netzen versorgt werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Jens Burghardt
Chefarzt Klinik für Allgemein- und
Visceralchirurgie
Vivantes Klinikum Kaulsdorf
Myslowitzer Str. 45
12621 Berlin Kaulsdorf
www.vivantes.de

Chirurgische Praxis
Dr. med. Jens Burghardt
Klinik am See
Seebad 84
15562 Rüdersdorf
www.klinikamsee.com

pfm medical ag
Wankelstr. 60
50996 Köln
www.pfmmmedical.de

Subkutane Immunglobulinsubstitution (SCIG)

bei chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), als die häufigste behandelbare chronische Polyradikuloneuropathie weltweit, stellt ein Spektrum heterogener, behindernder Neuropathien dar, die pathogenetisch durch eine Autoimmunreaktion gegen spezifische Komponenten der peripheren Myelinscheide oder neuronale Antigene charakterisiert sind. Eine Besonderheit der CIDP sind ihre mannigfaltigen klinischen Varianten. Die CIDP hat ihren Erkrankungsgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, Männer sind häufiger betroffen (Dyck et al. 2018).



Bis zur Zulassung der Subkutantherapie mit Immunglobulinen (SCIG) im Frühjahr 2018 war die intravenöse Therapie mit Immunglobulinen (IVIG) bei Patienten mit chronisch inflammatorischen neurologischen Erkrankungen die übliche und wirksame Therapiestrategie. Die immunmodulatorischen Eigenschaften der IVIG in Kombination mit einem attraktiven Sicherheitsprofil war die Ratio für ihre Etablierung als Erstlinientherapie bei CIDP (Lünemann et al. 2015).

Diese Therapiemodalität bedingt ein regelmäßiges ärztliches Monitoring in einer Praxis oder im Krankenhaus. Durch intravenöse Applikation wird schnell ein hoher Wirkspiegel erreicht, sodass die möglichen Nebenwirkungen (erhöhte Blutdruckwerte, Tachykardie, leichte grippeähnliche Symptome und Kopfschmerzen) während oder direkt nach der Behandlung auftreten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind selten und umfassen akutes Nierenversagen, aseptische Meningitis, akute anaphylaktische oder thromboembolische Ereignisse sowie die hämolytische Anämie. Es ist zu empfehlen, intravenöse Immunglobuline langsam zu verabreichen, die Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht soll auf 2-3 Tage aufgeteilt werden (Kapoor et al. 2020).

Gesundheitspolitische Aspekte

Auch wenn es sich dabei zweifelsfrei um den etablierten Therapiestandard handelt, gab und gibt es in jüngster Vergangenheit zunehmend Diskussionen mit den Kostenträgern und dem MDK, die beide die Notwendigkeit stationärer Aufenthalte in Abrede stellen und die Zahlung der relativ hohen Krankenhausrechnungen (Krankenhausaufenthalt zuzüglich der Zusatzentgelte für polyvalente intravenöse Immunglobuline, zumeist zwischen ZE93.10 (75-85 g; 2.813,41 €) und ZE93.16 (185-205 g; 6.883,88 €; hohe Dosen bei Erstgabe/therapierefraktäre Patienten)) verweigern.

Mit Hinweis auf die Möglichkeit ambulanter Behandlung (häufig haben die kleineren neurologischen Abteilungen keinen Zugang zum ambulanten Markt; viele niedergelassene Neurologen lehnen aus zumeist gut nachvollziehbaren Gründen die IVIG-Therapie in der Praxis ab), bleiben bei den Krankenhäusern 6-stellige Summen offen.

Ein Zustand, der die Durchführung der notwendigen IVIG-Therapie in diesem Kontext stark belastet.

Die alternative Einstellung des neurologischen Patienten auf ein Subkutantherapie-Konzept ermöglicht die in der Medizin sehr seltene Win-Win-Win-Situation für Patienten, behandelndem Arzt oder Krankenhausabteilung und für den Kostenträger.

In unserer Immundefektambulanz (Institut für klinische Immunologie, St. Marienkrankenhaus Siegen) haben wir die Subkutantherapie bei mehreren Patienten mit chronisch inflammatorischen neurologischen Erkrankungen bereits seit etwa 20 Jahren etabliert, damals außerhalb der offiziellen Zulassung – als Off-Label-Therapie, jeweils mit Einzelfallgenehmigung des entsprechenden Kostenträgers. Vorausgegangen war jeweils eine akutallergische (Typ1-) Reaktion der Patienten auf intravenöse Applikation, so dass sich die Fortsetzung des bisherigen Therapiekonzeptes verbot. Aus Kenntnis der Vorteile und der guten Verträglichkeit der SCIG-Therapie bei der Behandlung primärer und sekundärer Immundefekte in diesem Kontext, haben wir dieses Konzept an die Erfordernisse der neurologischen Patienten adaptiert.

Klinische und konzeptionelle Durchführung

Diese zunächst kleine Patientengruppe zeigte eine hervorragende Verträglichkeit der SC-Therapie ohne signifikante Nebenwirkungen und nach Erreichen eines Wirkspiegels (subkutane Immunglobuline werden aufgrund besserer Lokalverträglichkeit schritt-



Dr. med. Karsten Franke



PD Dr. med. Kalliopi Pitarokoili



weise aufdosiert) eine erfreulich gute Wirkung, mindestens auf dem Niveau der vorherigen intravenösen Therapie. Über eine Durchbruchsymptomatik (Wiederauftreten der neurologischen Symptome bei Nachlassen der Immunglobulinwirkung durch Spiegelabfall), unter IVIG gelegentlich aufgetreten, berichtete bei dosisgleicher Umstellung nach einer ausreichenden Therapiedauer kein einziger Patient. Einzelne Patienten erreichten sogar einen Grad an Symptommfreiheit, der zuvor unter dem konventionellen Konzept nie erreicht worden war. Vorteilhaft empfanden alle Patienten den Wegfall der stationären Aufenthalte, das völlige Fehlen von Kreislaufreaktionen und die Möglichkeit einer Therapie im häuslichen Umfeld. Positive Aspekte für den Behandler waren geglättete Spiegelverläufe bei vollständigem Fehlen eines End-of-Dose-Effektes.

Lange Zeit wurde unter Fachleuten kontrovers diskutiert, ob die hohen Spitzenspiegel an den Tagen 1-3 nach Immunglobulingabe zwingender Bestandteil des therapeutischen Konzepts sein müssen. Es stellte sich für viele Neurologen die Frage, ob das Fehlen dieser Spiegel mit teilweiseem Wirkverlust vergesellschaftet sei. Seit der Zulassungsstudie und den klinischen Erfahrungen der vergangenen beiden Jahre wissen wir, dass die SCIG-Therapie der IVIG-Therapie mindestens

ebenbürtig, bei Teilaspekten und vor allem bezüglich systemischer Nebenwirkungen, sogar überlegen ist.

Seither gehören die kräftezehrenden Diskussionen um therapieassoziierte stationäre Aufenthalte und deren anschließende Bezahlung durch die Kostenträger der Vergangenheit an. Während die IVIG-Therapie mit systemischen Unverträglichkeitsreaktionen einhergehen kann, prädominieren bei subkutanen Therapievarianten die lokalen Nebenwirkungen wie Rötung, Schwellung, Induration etc., meist auf dem Niveau eines Insektenstiches. Bei erster subkutaner Applikation ist mit einer lokalen Nebenwirkungswahrscheinlichkeit von etwa 20 % zu rechnen, in den nächsten 4 Monaten mit etwa 10 %, um dann im weiteren Verlauf auf eine kleine einstellige Prozentzahl zu sinken. Wichtig hierbei ist der frühzeitige und konsequente Einsatz hypoallergener Materialien, hier sind insbesondere chrom- und nickelhaltige Nadelssysteme zu vermeiden. Förderlich für eine gute Verträglichkeit ist die Vermeidung sehr hoher Infusionsgeschwindigkeiten. Ideal ist die nächtliche Therapie mittels Pumpe (z.B. SoConnect+) mit Geschwindigkeiten zwischen 5 und 7 ml/ Stunde bei Gabe von 10 g Immunglobulin (= 50 ml Hizentra®) pro Sitzung.

Speziell die jüngeren Patienten, die noch im Beruf stehen, wissen die vielen Vorteile der Heimselbstthe-

Kommentar PD Dr. med. Kalliopi Pitarokoili

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) gehören zu den etablierten 'First-Line'-Therapien bei CIDP. In 2018 wurde im Rahmen der PATH-Studie gezeigt, dass die subkutane Verabreichung (SCIG) die klinische Stabilität bei Patienten, die auf IVIG ansprechen, aufrecht erhält, mit dem Zusatznutzen von reduzierten systemischen unerwünschten Ereignissen und mehr Unabhängigkeit für die Patienten.

Die PATH-Studie, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, untersuchte das Rezidivrisiko bei 172 Patienten mit CIDP, die auf 0,2 g/kg oder 0,4g/kg SCIG wöchentlich für 24 Wochen umgestellt wurden, verglichen mit denen, die Placebo erhielten. Alle Teilnehmer erhielten vorher eine Therapie mit IVIG und waren darunter stabil. 63 % der Teilnehmer, die Placebo erhalten haben, 39 % der Teilnehmer unter niedrig dosierten SCIG und 33 % der Teilnehmer unter hochdosierten SCIG erlitten Rückfälle oder waren aus der Studie zurückgezogen. Somit reduzierte SCIG signifikant das Rezidivrisiko im Vergleich zu der Kontrollbehandlung (absolute Risikoreduktion 25 % für niedrig dosiertes SCIG und 30 % für hochdosiertes SCIG gegenüber Placebo). Leichte unerwünschte Ereignisse wurden bei niedrig dosierten SCIG (30 %) oder hoch dosierten SCIG (34 %) häufiger als bei Placebo Patienten (18 %) berichtet. Nur 3 % der Teilnehmer hatten ernsthafte Nebenwirkungen (allergische Reaktionen). Die Ergebnisse der PATH-Studie sind ermutigend und haben das derzeitige Management und die Strategien zur Behandlung von Patienten mit CIDP drastisch geändert (van Schaik et al. 2018).

SCIG und IVIG unterscheiden sich bezüglich ihrer Pharmakokinetik. Die langsame Freisetzung unter SCIG erklärt wahrscheinlich, warum weniger systemische Nebenwirkungen auftreten. Die SCIG-Therapievariante ist nicht nur besser verträglich und weniger invasiv als IVIG, sie hat auch zusätzlich das Potential, Flexibilität in der Therapie ohne Abhängigkeit von einer Klinik oder Infusionsambulanz zu ermöglichen. Manuelle Geschicklichkeit oder alternativ, bei erheblichen Ausfällen der oberen Extremitäten, Hilfestellung bei der Verabreichung, ist dabei allerdings Voraussetzung für den Therapieerfolg.

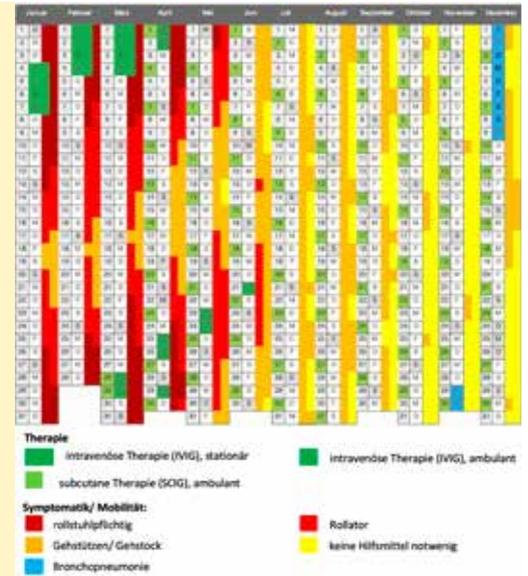
Aktuell, 2 Jahre nach der Zulassung des einzigen Präparats für die SCIG-Therapie bei CIDP, gibt es noch keine neuen publizierten Studien zu der Anwendung der SCIG in großen Kohorten mit CIDP Patienten. Die Daten aus der täglichen klinischen Erfahrung und aus kleineren Studien sind allerdings ermutigend.

Eine kleine aktuelle Studie stellt Langzeitdaten für 14 Patienten mit CIDP vor, die über 48 Monate mit SCIG behandelt wurden. Alle Patienten zeigten nach 24-monatiger Therapie eine Verbesserung der klinischen und elektrophysiologischen Parameter. Die Patienten zeigen auch nach 48 Monaten eine weitere Verbesserung hinsichtlich Sensibilität und Kraft. Diese Ergebnisse sind von erheblicher praktischer Bedeutung, da sie eine kontinuierliche Verbesserung der klinischen und elektrophysiologischen Ergebnisse bis zu 4 Jahre nach Beginn der SCIG-Therapie dokumentieren. Die Ergebnisse dieser Studie stehen in Übereinstimmung mit der PATH-Verlängerungsstudie, die Hinweise auf eine Subpopulation von CIDP-Patienten mit kontinuierlicher Verbesserung liefert. Allerdings erhielten alle Patienten in der zweiten kleineren Studie eine hohe SCIG-Dosis (0,4g/kg/Woche). Daher sind die Ergebnisse möglicherweise nicht auf Patienten übertragbar, die niedrigere SCIG-Dosen erhalten (Cirillo et al. 2018, 2019, Barnett et al. 2019).

Dementsprechend und weil die SCIG-Dosis in der PATH-Studie nicht einheitlich war und die CIDP hinsichtlich des Bedarfs an IVIG oder SCIG eine extrem heterogene Erkrankung ist, sollte heutzutage die Entscheidung für die SCIG-Dosis individuell getroffen werden, immer mit dem Ziel, langfristig die Dosierung zu reduzieren (Uniyal et al. 2018, Wakerley et al. 2018). Um die Fragen der richtigen Dosierung der SCIG und der Wirksamkeit beim heterogenen Spektrum der CIDP-Patienten zu beantworten, sind sicherlich weitere kontrollierte klinische Studien erforderlich.

Fallbeispiel aus der Immundefektambulanz

Um die Therapieumstellung und den damit verbundenen Zugewinn an Lebensqualität zu dokumentieren, nachfolgend die graphische Auswertung des Symptom- und Therapietagebuchs eines Patienten (männlich, * 1958) mit CIDP. Hier bestand regelmäßig eine sehr gravierende Durchbruchssymptomatik. Ab Ende März 2019 erfolgte die schrittweise Umstellung auf eine subkutane Heimselbsttherapie, wobei die Umstellung zunächst leicht dosisgesteigert geplant wurde. Die Umstellung erfolgte über drei Monate, ab Juli 2019 wurden keine weiteren intravenösen Dosen appliziert, jetzt entsprach die subkutan applizierte Dosis der vorherigen IV-Therapie. Unter erfreulicher Symptomkontrolle konnte ab Anfang Mai komplett auf den Rollstuhl und ab Juli auf den Rollator verzichtet werden. Im weiteren Verlauf verbesserte sich das Gangbild kontinuierlich, was einen deutlichen Zugewinn an Mobilität und Lebensqualität bedeutete. Eine schwere antibiotikapflichtige Bronchopneumonie im November/Dezember 2019 führte zu einer passageren Verschlechterung der Mobilität durch IgG-Abfall. Mehrere Extradosen Immunglobuline ermöglichten die Rückkehr zur vorherigen Mobilität und Leistungsfähigkeit. Aufgrund der sehr positiven Entwicklung wurde die SC-Dosis ab Februar 2020 auf 80 % der vorherigen Dosis reduziert. Den Patientenwunsch nach Applikation von 50 ml (10g) pro Infusion respektierend, wurden die Infusionsintervalle entsprechend verlängert. Dieses Konzept reduziert die Belastung des Patienten und senkt die Gesamtkosten (weniger Infusionen/Jahr).
*CIDP-Symptomtagebuch 2019, Patient männlich, * 1958,
CIDP-Erstdiagnose 2015, Therapiestart IVIG 12/ 2016, Umstellung IVIG – SCIG ab 03/ 2019*



rapie zu schätzen, fallen doch die stationären Aufenthalte oder die Infusionstermine in der niedergelassenen Praxis komplett weg.

Eine Durchbruchssymptomatik, bei IVIG häufig anamnestisch eruierbar, kommt im Rahmen der SCIG-Therapie nur bei stark unterdosierten Patienten oder bei IgG-Spiegelabfall durch Akutereignisse, wie z. B. einem schweren Infekt, vor. Hier sollte der Behandler zeitnah durch eine Extradosis oder einer Verkürzung der Dosierungsabstände gegensteuern.

Es gibt aber auch einige Einschränkungen, die es zu beachten gilt, möchte man bei Ersteinstellung oder Therapieumstellung auf ein SCIG-Konzept besonders erfolgreich sein.

Eines ist klar, ab Werk sind Bauchdecke oder andere geeignete Infusionsstellen für ein höheres Infusionsvolumen nicht vorgesehen, d.h., man muss sie an größere Volumina schrittweise gewöhnen.

Daher steht am Anfang der erfolgreichen Therapieumstellung/-einleitung einer chronisch inflammatorischen neurologischen Erkrankung zunächst die Fortführung der bisherigen intravenösen Therapie, bei Therapieeinstiegern eine Aufsättigung mittels intravenöser Startdosis. Zeitgleich kann man mit einer strukturierten Schulung des Patienten und ggf. seiner Angehörigen beginnen, unser dreistufiges Konzept (siehe Forum Sanitas, 1. Ausgabe 2020, Seiten 39-41 „Subkutane Therapie mit Immunglobulinen“) hat sich mit einer Erfolgsquote von über 98 % bewährt. Nach Erhalt der Pumpe erfolgt eine schrittweise Aufdosierung (Aufdosierplan) in häuslicher Umgebung, der Patient gewöhnt sein Subkutangewebe an höhere Dosen. Während dieser Zeit wird zunächst die intravenöse Gabe dosisgleich weitergeführt. Erst wenn der Patient eine relevante Dosis subkutan appliziert, wird die intravenöse Dosis

schrittweise heruntergefahren um letztlich, bei Erreichen der SC-Zieldosis, terminiert zu werden.

Bei Umstellungen von IVIG auf SCIG reichen nach unseren Erfahrungen den meisten gut eingestellten Patienten 80 % der vorherigen Dosis als subkutane Gabe. Bei dosisgleicher Umstellung berichten viele unserer Patienten nach etwa 4-6 Monaten über einen weiteren, teils deutlichen Rückgang der neurologischen Symptomatik. Dieses lässt sich sehr häufig im Rahmen der regelmäßigen neurologischen Verlaufskontrollen durch eine Verbesserung der Messparameter im Bereich der Elektroneurographie und Elektromyographie objektivieren.

Fazit

Wir behandeln in Siegen derzeit über 50 Patienten mit chronischen inflammatorischen neurologischen Erkrankungen, teils im Bereich der Zulassung (z. B. CIDP), teils nach Einzelfallgenehmigung durch die Kostenträger (z. B. MMN, Susac-Syndrom, Einschlusskörperchenmyositis, Myasthenia gravis). Für alle Patienten gilt: Keiner möchte auf sein altes Therapiekonzept zurück, bei allen Patienten wird mindestens das Qualitätsniveau der vorherigen IVIG-Therapie erreicht, bei vielen geht die Umstellung mit einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität einher.

Die Kostenträger profitieren von einer deutlichen Absenkung der Therapiekosten, lassen sich nach unseren Erfahrungen bei der SC-Therapievariante zwischen 25 und 35 % der Therapiekosten einsparen. Selbst wenn, bei fortgeschrittener Lähmung oder starker Einschränkung der Feinmotorik, ein Pflegedienst die Basisverrichtungen der SCIG-Therapie übernehmen muss, bleibt die Subkutantherapie für die Kostenträger ein monetäres Erfolgskonzept.

Literatur bei den Verfassern

Informationen

■ Institut für Klinische Immunologie
Immundefektambulanz
Direktor Dr. med. Karsten Franke
Marien Kliniken –
St. Marien-Krankenhaus Siegen
Kampenstr. 51
57072 Siegen
www.mariengesellschaft.de

■ PD Dr. med. Kalliopi Pitarokoili
Klinik für Neurologie
St. Josef-Hospital
Klinikum der
Ruhr-Universität Bochum
Gudrunstraße 56
44791 Bochum

Forschungszentrum
Neuroimmunologie
Universitätsstr. 150
Ruhr-Universität Bochum
44801 Bochum

www.klinikum-bochum.de

Inhalative Therapie bei COPD

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählt weltweit zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Die Weltgesundheitsorganisation publizierte bereits im Jahre 2016 eine traurige Bilanz von über 250 Millionen betroffenen Menschen. Auch in Deutschland leiden Millionen von Menschen an einer COPD. Die Atemwege von betroffenen Patienten sind dauerhaft verengt. Bei der Therapie werden in erster Linie Medikamente eingesetzt, die vom Patienten einfach inhaliert werden können.



COPD – eine Volkskrankheit

Die Prävalenz (Häufigkeit) von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen steigt mit dem Alter an. Wir gehen bei den über 40-jährigen Erwachsenen von etwa sechs Prozent Erkrankten aus, bei den über 70-jährigen ist es sogar schon jeder Dritte. Die Erkrankung entsteht schleichend über Jahre hinweg und wird deshalb meistens erst spät bemerkt. Luftnot, Husten und Auswurf sind die typischen Symptome. Da sich die Symptomatik langsam und allmählich entwickelt, nehmen die Betroffenen den Beginn der Erkrankung kaum wahr. Erst mit zunehmenden Krankheitserrscheinungen und Einschränkungen im beruflichen und privaten Alltag wird ärztlicher Rat eingeholt und eine Diagnose gestellt.

Ursachen der COPD

Bei mehr als 90 Prozent der Patienten ist das Rauchen ursächlich für die Entstehung einer COPD verantwortlich. Selten sind angeborene Enzymdefekte, Frühgeburtlichkeit oder andere Ursachen zu diagnostizieren. In anderen Kulturen stellt auch das Einatmen von Rauch aus der Verbrennung von Biomasse einen bekannten Risikofaktor dar. Wird im Haushalt ein offenes Feuer unterhalten, das als Kochstelle und/oder Heizung dient, so kann bei den Bewohnern nach vielen Jahren eine COPD entstehen.

COPD steht für die englische Bezeichnung „chronic obstructive pulmonary disease“. Gemeint ist damit eine Erkrankung der Lungen, die durch eine dauerhafte Verengung der Atemwege (Bronchien) gekennzeichnet ist. Diesem krankhaften Zustand liegen verschiedene Mechanismen zugrunde: Das Einatmen des Zigarettenrauches verursacht eine Entzündung der Bronchialschleimhaut. Dadurch schwillt die Schleimhaut an, gleichzeitig wird in den Bronchien vermehrt Schleim produziert. Der Schleim ist dabei zäher als das in gesunden Atemwegen vorhandene Sekret. Sowohl die Schwellung der Atemwegschleimhaut als auch der zähe Schleim führen zu einer Verkleinerung des Atemwegsdurchmessers. Um die Atemwege herum liegt ein Schlauch aus Muskeln. Im Laufe der Zeit ziehen sich diese Muskeln zusammen, so dass sich die Atemwege weiter verengen. Die chronische Entzündung kann außerdem dazu führen, dass Strukturen zerstört werden, die dem Offenhalten der Atemwege

dienen. Aus den Millionen kleiner Lungenbläschen werden so größere Blasen. Dieses Stadium der Erkrankung bezeichnet der Pneumologe als ein sog. „Lungenemphysem“.

COPD oder Asthma?

Die Verengung der Atemwege ist zwar auch eine Ursache von Asthma bronchiale, dennoch gilt es in diesem Zusammenhang zwei vollkommen unterschiedliche Krankheitsbilder zu differenzieren. Hauptursache der COPD ist in erster Linie jahrelanger Tabakkonsum (ferner andere Luftschadstoffe und genetische Dispositionen); Asthma hingegen wird in der Regel durch allergische Reaktionen, seltener auch durch andere Entzündungsmechanismen hervorgerufen. Die Entzündung bei COPD ist durch bestimmte Zellen geprägt, die sog. „neutrophilen Granulozyten“. Ein besonderes Enzym (die neutrophile Elastase) löst körpereigenes Gewebe auf – und so entsteht das Lungenemphysem. Bei Asthma spielen andere Zellen (die eosinophilen Granulozyten) eine entscheidende Rolle im Krankheitsgeschehen. Diese Eosinophilen können an verschiedenen Entzündungsmechanismen beteiligt sein, das Lungengewebe bleibt dabei allerdings intakt. Die COPD entwickelt sich erst nach vielen Jahren, so dass die Erkrankung bei den meisten Patienten erst nach dem 40. Lebensjahr auftritt. Aufgrund des schleichenden Verlaufs können die Betroffenen den Beginn der Erkrankung oft nicht genau beschreiben. Asthma hingegen beginnt sehr häufig schon in der Kindheit. Die Betroffenen können gut zwischen dem zuvor bestehenden Wohlbefinden und dem Beginn der Erkrankung unterscheiden. Meist ist sogar ein Ereignis erinnerlich, bei dem das Asthma zum ersten Mal spürbar vorhanden war.

Beide Erkrankungen führen jedoch zu dem jeweils symptomatischen „Husten“. Menschen mit COPD berichten, dass sie vor allem morgens nach dem Aufstehen Schleim abhusten. Sie empfinden das Husten meistens als entlastend; das Atmen ist nach dem Freihusten leichter. Menschen mit Asthma hingegen husten häufiger nachts und wachen davon auf. Tagsüber leiden sie unter Hustenanfällen, die manchmal kaum zu stillen sind. Husten wird bei Asthma als unangenehm und belastend empfunden. Bei der ärztlichen Untersuchung werden die Ursachen (Rauchen oder Allergie), der Erkrankungsbeginn (vor oder nach



Dr. med. Justus de Zeeuw

dem 40. Lebensjahr und die Hustenqualität (produktiv, vor allem morgens und entlastend oder trocken, vor allem nachts und belastend) abgeklärt, um zwischen COPD und Asthma zu unterscheiden. Diese Differenzierungen sind wichtig, da sich die Therapie beider Erkrankungen unterscheidet.

Grundlagen der Therapie

COPD ist eine chronische Erkrankung, bei der eine dauerhafte Behandlung erforderlich ist. Es geht dabei sowohl um eine Linderung der Symptome als auch darum, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Grundsätzlich ist die Entscheidung, rauchfrei zu werden, die wirksamste und sinnvollste Therapie der Erkrankung. Rauchfreiheit stellt eine der wenigen lebensverlängernden Maßnahmen bei der Behandlung einer COPD dar. Ebenso sinnvoll ist es, im Alltag körperlich aktiv zu sein. Je mehr Schritte der COPD-Patient geht, desto besser ist dies für den Krankheitsverlauf und umso geringer ausgeprägt sind die Symptome. Aus diesem Grund ist jedem betroffenen Patienten die Teilnahme am Lungensport dringend zu empfehlen. Rehabilitationsmaßnahmen werden von den Rentenversicherungen und den Krankenkassen finanziert. Zu guter Letzt stellen auch Impfungen einen wichtigen Baustein der Behandlung dar. Die Pneumokokkenimpfung gegen (diesen Erreger der) Lungenentzündung sowie die jährliche Grippeimpfung sollen regelmäßig erfolgen.

Inhalative Medikamente

Die medikamentöse Therapie der COPD erfolgt über inhalierbare Medikamente. Dies hat den großen Vorteil, dass die Wirkstoffe über das Einatmen direkt in die Atemwege gelangen, den Ort also, an dem sie ihre günstigen Effekte entfalten. Hierfür wird nur ein Hundertstel der Wirkstoffmenge benötigt, die man für Tabletten verwenden müsste: Eine Tablette wird über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen und mit dem Blutkreislauf im gesamten Körper verteilt – nur ein kleiner Teil der oral verabreichten Wirkstoffe findet seinen Weg in die Atemwege. Die inhalative Therapie erreicht diese direkt.

Atemwegserweiterung – wichtig für COPD

Man unterscheidet drei Wirkstoffklassen bei der inhalativen Behandlung der COPD: Die atemwegserweiternden Anticholinergika (LAMA), die ebenfalls atemwegserweiternden Betaagonisten (LABA) und das entzündungshemmende Kortison (ICS). Betaagonisten und Anticholinergika haben ein unterschiedliches Wirkprinzip. Betaagonisten führen zu einer Erschlaffung der verkrampften Bronchialmuskulatur. Anticholinergika verhindern, dass sich die Bronchialmuskulatur zusammenzieht. Diese drei Wirkstoffarten werden sowohl für die Behandlung der COPD als auch des Asthmas eingesetzt. Deshalb ist es wichtig, zu verstehen, worin sich die Therapie beider Erkrankungen unterscheidet: Die dem

Unterscheidung zwischen COPD und Asthma

Erkrankungsbeginn	COPD nach dem 40. Lebensjahr (schleichend)	Asthma vor dem 40. Lebensjahr (deutliche Erstsymptomatik)
Rauchen	mindestens 10 Jahre	weniger als 10 Jahre
Allergie	nein	ja
Husten	produktiv (entlastend)	trocken (belastend)

Wie wirken Anticholinergikum (LAMA) und Betaagonist (LABA)?

Betaagonisten und Anticholinergika haben ein unterschiedliches Wirkprinzip. Betaagonisten führen zu einer Erschlaffung der verkrampften Bronchialmuskulatur. Anticholinergika verhindern, dass sich die Bronchialmuskulatur zusammenzieht. Es ist einfacher zu verstehen, warum beide Wirkmechanismen zusammen stärker wirken, wenn man sich das Prinzip am Beispiel eines Autos vorstellt: Möchte man die Geschwindigkeiten erhöhen, so gibt es dafür zwei Möglichkeiten: Man kann Gas geben (das bewirkt in den Atemwegen der Betaagonist) oder man kann die Handbremse lösen (das bewirkt das Anticholinergikum). Beides zusammen hat den besten Effekt.

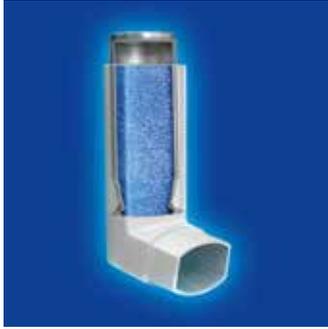
Fallbeispiel

Herr Feller benutzt seit 6 Monaten einen Trockenpulverinhalator für die Behandlung seiner COPD (LAMA/LABA Therapie). Obwohl seine Ärztin ihm versichert hat, dass es sich um sein sehr wirksames Präparat handelt, verspürt er keinen positiven Effekt. Die Ärztin ist ebenfalls erstaunt, dass ihre sonst guten Erfahrungen mit dem Präparat bei Herrn Feller ausbleiben. Sie bittet ihn, dass er ihr seine Inhalationstechnik vorführt. Dabei stellt sie fest, dass er es nicht schafft, mit der notwendigen Kraft am Inhalator zu saugen. Sie verordnet ihm deshalb ein anderes Medikament, das als Dosieraerosol für Herrn Feller leichter zu inhalieren ist. Nun spürt er auch eine deutliche Besserung seiner Symptome. Nicht nur die Wirkstoffe, auch der Inhalator entscheidet über den Therapieerfolg.

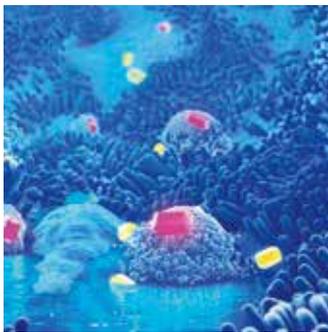
Asthma zugrundeliegenden Entzündungsvorgänge lassen sich sehr gut mit Kortison regulieren. Deshalb stellt das inhalierbare Kortison den wichtigsten Baustein für die Behandlung des Asthmas dar. Erst als zusätzliche bzw. ergänzende Therapieoption kommen bei Asthma die atemwegserweiternden Substanzen zum Einsatz. Bei COPD ist es genau umgekehrt: Die atemwegserweiternden Wirkstoffe stellen die Basis der Therapie dar; zusätzlich können in bestimmten Fällen inhalative Kortisonpräparate eingesetzt werden. Mit Hilfe der atemwegserweiternden Substanzen, auch Bronchodilatoren genannt, werden bei COPD-Patienten Ziele erreicht, die in wissenschaftliche Studien untersucht wurden: Die Symptome werden gelindert, die Lungenfunktion wird verbessert, die körperliche Belastbarkeit erhöht sich und die Lebensqualität steigt. Atemwegsinfekte, die zu einer Verschlimmerung der Erkrankung führen können, werden seltener, und Menschen, die an COPD leiden, müssen seltener wegen dieser Erkrankung im Krankenhaus behandelt werden. Wir haben heute verstanden, dass die Erweiterung der verengten Atemwege die wichtigste medikamentöse Behandlung der COPD darstellt.

Individuelle Medikation

Für jeden einzelnen Patienten ist es wichtig, eine individuelle – für ihn optimale Therapie – zu erhalten. Entscheidend für die Frage, welche Wirkstoffe einge-



Dosieraerosol: Durch Schütteln entsteht eine homogene Suspension. Die Galenik ermöglicht eine konstante Dosierung und eine effektive Verteilung in der gesamten Lunge.



Die mit Wirkstoff beladenen Phospholipid Partikel (natürlicher Bestandteil des Lungensurfactants) verteilen sich gleichmäßig in den Atemwegen

setzt werden, sind zwei Aspekte: Wie ausgeprägt ist die Symptomatik und wie oft kommt es zu Verschlimmerungen sog. Exazerbationen?

Auch bei der COPD gibt es gute und schlechte Tage. Um die Ausprägung der Symptome zu erfassen, gibt es verschiedene Möglichkeiten: Ein Fragebogen aus 8 Fragen kann verwendet werden, um Beschwerden wie Kurzatmigkeit, Erschöpfung, Husten oder Auswurf zu dokumentieren. Bei der Auswertung des „COPD Assessment Tests (CAT)“ können zwischen null (keinerlei Beschwerden) und vierzig (maximales Beschwerdebild) Punkte erreicht werden. Sind die Symptome nur gering ausgeprägt, so liegt das Ergebnis des Patienten meistens im Bereich unter 10 Punkten. In diesem Fall muss nicht unbedingt medikamentös behandelt werden. Bei Werten über 10 Punkten wird ein langwirksamer Bronchodilatator eingesetzt. Werden 25 Punkte oder mehr ausgewertet, verfolgt die Behandlung das Ziel einer größtmöglichen Atemwegserweiterung. Hierfür kommen Kombinationspräparate mit zwei Bronchodilatoren zur Anwendung: Betaagonist und Anticholinergikum werden kombiniert.

Wird der Schweregrad der Erkrankung bzw. die Ausprägung der Symptomatik ohne Fragebogen ermittelt, ist folgender Aspekt von diagnostischer Relevanz: Führen die Beschwerden zu Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten? Wer zu ebener Erde zügig gehen kann und auch mehrere Etagen ohne Pausen Treppen steigen kann, kommt in der Regel mit einem einzigen Bronchodilatator aus. Wer hingegen zu ebener Erde im eigenen Tempo gehen muss und beim Treppensteigen pausieren muss, benötigt in der Regel die Kombination aus zwei atemwegserweiternden Wirkstoffen.

Die inhalativen Kortisonpräparate kommen zum Einsatz, wenn das Krankheitsbild durch häufige Verschlechterungen geprägt ist. In diesen Phasen verschlimmern sich die Symptome deutlich (Exazerbationen). Die Betroffenen erleben diese Verschlechterung als Atemwegsinfekt mit vermehrtem Husten und vermehrtem Auswurf. Tatsächlich stellen Virusinfekte die häufigste Ursache der Exazerbation dar. Wer solche Episoden nur selten (höchstens einmal im Jahr) erlebt, der benötigt in der Regel kein Kortison. Bei Patienten, die zweimal oder häufiger pro Jahr

eine akute Verschlechterung durchleiden, hilft inhalierbares Kortison. Auch, wenn eine stationäre Krankenhausbehandlung wegen der COPD erforderlich war, kann dies eine Indikation für den Einsatz inhalierbarer Kortisonpräparate sein. Wichtig ist auch hierbei, dass für die Inhalation nur etwa ein Hundertstel der Tablettendosis eingesetzt werden muss. Das reduziert das Auftreten von Nebenwirkungen drastisch, so dass die Präparate zur Dauertherapie eingesetzt werden können.

Die Substanzen wirken allerdings nur, wenn sie auch in die Atemwege gelangen. Das bedeutet, dass neben der Auswahl der Wirkstoffe auch die Wahl des Inhalators von großer Bedeutung ist. Grundsätzlich werden zwei verschiedene Typen von Inhalatoren unterschieden: mit Trockenpulver oder Aerosol. Bei Trockenpulver-Inhalatoren sind die Wirkstoffe als Pulver im Inhalator enthalten. Durch kräftiges Saugen am Gerät werden die Wirkstoffe freigesetzt, vernebelt und durch den Luftstrom bis zum Mundstück transportiert. Vom Mundstück gelangen sie dann über die Mundhöhle, den Rachen und den Kehlkopf in die Atemwege. Wichtig ist bei der Anwendung von Trockenpulver-Inhalatoren, dass ein möglichst kräftiger Sog erreicht wird. Beim Aerosol ist es genau umgekehrt: Durch einen Auslösemechanismus gibt der Inhalator die Wirkstoffe als Aerosolwolke frei, man kann sie als Sprühstoß aus dem Inhalator entweichen sehen. Bei der Anwendung von Aerosolen ist wichtig, dass das Gerät kurz nach Beginn der Einatmung ausgelöst wird, dabei wird weiter langsam und tief inhaliert.

Die häufigste Fehlerquelle bei der Anwendung von Trockenpulver-Inhalatoren ist ein zu schwacher Sog: Nur wer kräftig einatmen kann, schafft es auch, das Pulver mit genügend Kraft aus dem Inhalator zu ziehen. Gelingt dies nicht, so kann der Wechsel auf ein Aerosol-Präparat sinnvoll sein, denn dieses wird mit einem langsamen, tiefen Atemzug inhaliert. Beim Aerosol ist der häufigste Fehler das zu frühe Auslösen des Inhalators, so dass die Sprühwolke schon vor dem Einatmen abgegeben wird. Fällt es schwer, Auslösen und Einatmen optimal zu koordinieren, so kann ein Spacer eingesetzt werden. Mit Hilfe dieser Kunststoffhülle, die an den Inhalator angeschlossen wird, fällt die Anwendung leichter: Der Sprühstoß wird zunächst in den Spacer abgegeben und dann ganz ruhig aus diesem inhaliert.

Bislang standen die häufig bei COPD eingesetzten Kombinationen aus Betaagonist und Anticholinergikum bis auf eine Ausnahme nur als Trockenpulver zur Verfügung. Wer damit nicht zurecht kam, konnte nicht ohne Weiteres auf ein Dosieraerosol wechseln. Seit Anfang 2020 ist das erste Dosieraerosol mit einer Kombination aus Betaagonist und Anticholinergikum verfügbar. Diese Kombination liegt als sogenannte homogene Suspension vor. Das bedeutet, dass der Inhalator nicht wie üblich lange und gründlich geschüttelt werden muss, um eine Durchmischung von Wirkstoff und Treibmittel zu erreichen. Es reicht aus, den Inhalator etwas zu bewegen, um eine gleichmäßige Mischung zu erreichen. So wird sichergestellt, dass von der ersten bis zur letzten Anwendung die richtige Wirkstoffmenge abgegeben wird.

Für die Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung steht in Europa eine neue LAMA/LABA-Fixkombination zur Verfügung. Das Dosieraerosol ist zugelassen für die bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Durch die AEROSPHERE™ Delivery Technology wird eine erhöhte Lungendeposition in den großen und kleinen Atemwegen im Vergleich zu herkömmlichen pMDIs (38 % vs. 10-20 %) erreicht. Die LAMA/LABA-Fixkombination (Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat) ist für den langfristigen Gebrauch zur Behandlung von COPD bestimmt. Zur richtigen Anwendung des Dosieraerosols: www.atemwegsliga.de/dosieraerosol.html

Informationen

■ Dr. med. Justus de Zeeuw
 Facharzt für Innere Medizin
 Facharzt für
 Pneumologie-Schlafmedizin
 Medizinisches Versorgungszentrum
 GbR
 Rolshover Str. 526
 51105 Köln
lunge@gesundeshertz.de
www.gesundeshertz.de

Endometriose – eine chronische, nicht seltene Erkrankung

Endometriose zählt zu den häufigsten chronischen und gutartigen Erkrankungen von Frauen vor der Menopause. Schätzungen gehen davon aus, dass 10 % aller Frauen zwischen 15–50 Jahren an Endometriose erkrankt sind. In Schmerzkollektiven sowie bei Frauen mit einer Sterilitätsproblematik geht man von einer Prävalenz von ca. 50 % aus. Genaue Zahlen zum Vorkommen fehlen, da die Endometriose häufig nicht oder erst spät erkannt wird. So vergehen in Deutschland durchschnittlich 6–10 Jahre bis die Diagnose gestellt wird. In den letzten Jahrzehnten hat sich das Bewusstsein für die Erkrankung zunehmend gesteigert. Dies liegt auch an der Öffentlichkeitsarbeit von Organisationen wie der Stiftung Endometriose Forschung e.V. (SEF), der Europäischen Endometriose Liga e.V. (EEL) sowie lokalen und bundesweiten Europäischen Selbsthilfegruppen (z.B. EVD e.V.).



Der Leidendruck bei betroffenen Patientinnen ist extrem hoch und der Alltag durch immer wiederkehrende Schmerzen beeinträchtigt. Diese treten anfangs während der Menstruation auf (Dysmenorrhoe). Bei weiter fortschreitender Erkrankung kommen chronische Schmerzen sowie Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie), beim Stuhlgang (Dyschezie) oder beim Wasserlassen (Dysurie) hinzu. Nicht selten berichten Frauen mehrere Tage im Monat durch die Erkrankung arbeitsunfähig zu sein oder generell erwerbsgemindert. Eine Sterilitätsproblematik kann zusätzlich oder als einziges Merkmal auftreten. Häufig unterschätzt und wenig untersucht ist der Einfluss der psychischen Belastung sowie die Folgen auf Partnerschaft, Sexualität und Familienplanung. Angststörungen und Depression treten auf, da die Rezidivrate hoch ist, und Arbeitsunfähigkeit oder –ausfall für viele Frauen eine existenzielle Bedrohung bedeutet.

Grundprinzipien der Diagnostik

Trotz hoher Prävalenz ist die Endometriose wahrscheinlich auch die am häufigsten „übersehene“ Erkrankung. Dabei ist eine strukturierte Anamnese schon zielführend. Die Dysmenorrhoe stellt das charakteristische Symptom dar, welches im späteren Krankheitsverlauf in rezidivierende oder dauerhafte Schmerzen übergehen kann. Problematisch für die Diagnose ist, dass betroffene Frauen häufig einen komplett unauffälligen Ultraschallbefund zeigen. Die Anamnese wird ergänzt durch eine rektovaginale Tastuntersuchung, bei der ein besonderes Augenmerk auf spezielle Schmerzpunkte gerichtet ist. Gerade eine knotige, sog. „tief-infiltrierende Endometriose“ z. B. von Scheide, Darm, Douglas-Raum (taschenförmige Einsenkung des Bauchfells zwi-

schen Rektum und Uterus) oder Blase lässt sich hier evtl. schon ertasten. Im vaginalen Ultraschall können Zysten, größere Knoten oder eine Adenomyose (Endometriose der Gebärmuttermuskulatur) nachgewiesen werden. Sollte sich der Verdacht auf eine Endometriose erhärten, so stellt die Laparoskopie in der Primärsituation den Goldstandard dar. Bei Krankheitsnachweis sollte diese möglichst in der gleichen Sitzung direkt therapiert werden. Bei milden Beschwerden kann ein hormoneller Behandlungsversuch initial eingeleitet werden. Die asymptomatische Endometriose sollte nicht behandelt werden. Tests zum Nachweis der Endometriose im Blut, Menstruationsblut oder Speichel haben immer wieder in kleinen Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt. In größeren Evaluationsstudien haben sich diese jedoch nicht bestätigt.

Therapieoptionen

Prinzipiell unterscheidet man zwischen einer medikamentösen und einer operativen Therapie. Trotz jahrzehntelanger Forschung auf dem Gebiet der Endometriose ist es immer noch nicht gelungen eine kausale Therapie zu entwickeln. Alle verfügbaren medikamentösen Optionen zielen deshalb auf eine Symptomreduktion. Ziel der operativen Behandlung ist die komplette Entfernung der Endometriose. Neben der chirurgischen Expertise sollte der Operateur auch über eine „diagnostische Expertise“ verfügen, da leider immer noch allzu häufig Endometriose bei Laparoskopien übersehen wird – mit entsprechend fatalen Auswirkungen für die betroffenen Frauen. Das bedeutet neben der Diagnoseverzögerung auch häufig noch zusätzlich die Mutmaßung einer psychischen Ursache, was nicht selten dazu führt, dass Frauen nicht ernst genommen werden und anstatt der dringend erforderli-



Prof. Dr. med. Stefan P. Renner, MBA



Herzförmige Gebärmutter und Endometriose im Bereich der Ligamenta sacrouterina

chen symptomatischen Therapie unnötigerweise zur Psychotherapie/in die Psychiatrie überwiesen werden. Die Stiftung Endometriose Forschung (SEF) hat gemeinsam mit der Europäischen Endometriose Liga (EEL) und der Endometriose Vereinigung Deutschland (EVD) ein sehr erfolgreiches Zertifizierungskonzept etabliert, welches behandelnden Ärzten, Kostenträgern und Patientinnen den Weg in zertifizierte Fachzentren mit nach- und ausgewiesener Expertise weist.

1. Medikamentöse Therapie

Analgetika

Obwohl es sich bei der Endometriose um eine Schmerzerkrankung handelt, sind Studien zur Gabe von Analgetika rar. So konnten in einem Cochrane Review 2017 lediglich 2 Studien identifiziert werden, die sich mit der Gabe von NSAID und Endometriose beschäftigt haben – mit unklarem Ergebnis. Bei Versagen von NSAIDs insbesondere in der Rezidivsituation und bei neuropathischen Schmerzen scheinen Gabapentene, trizyklische Antidepressive sowie Opioide wirksam.

Hormonelle/antihormonelle Therapie

Während seit Jahrzehnten die Dysmenorrhoe mit klassischen oralen Kontrazeptiva (OC) behandelt wird, scheint die alleinige Gabe von Gestagenen aufgrund des fehlenden Östrogens den OC überlegen. Es stehen verschiedene Präparate (z. B. Zafrilla, Visanne) mit dem Wirkstoff „Dienogest“ zur Verfügung. Als lokale Gestagene sind Hormonspiralen in verschiedenen Dosierungen mittlerweile am Markt erhältlich. Am besten untersucht ist die Hormonspirale mit 52 mg Levonorgestrel (z. B. Levosert, Mirana), die einen positiven Effekt auf die Dysmenorrhoe, die Hypermenorrhoe und Endometriose-assoziierten Beschwerden zeigt (sog. „off-label use“).



Neben Dienogest stellen GnRH-Analoga (z. B. Enantone Gyn, Zoladex Gyn) die einzig weitere zugelassene Therapie dar. Aufgrund der Nebenwirkungen ist die Therapie jedoch nur für maximal 6 Monate – im Ausnahmefall 12 Monate – zugelassen. Neben klassischen Wechseljahrsbeschwerden (u. a. Hitzevallungen, Stimmungsschwankungen, Depression, trockene Scheide und Schleimhäute) kommt es bei Frauen unter GnRH-Therapie zu einer Abnahme der Knochendichte. Deshalb sollte eine add-back Behandlung mit niedrig dosiertem Östrogen oder Tibolon in Erwägung gezogen werden.

2. Operative Therapie bei unterschiedlichen Lokalisationen der Endometriose

Peritonealendometriose

Das Bild der Peritonealendometriose ist mannigfaltig. So können leicht blasige, glasige Herde ebenso vorkommen wie rote, schwarze oder weiße Endometrioseherde. Während man aufgrund der makroskopischen Erscheinung früher von einem „Lebenszyklus“ der Endometrioseherde ausging, scheint das Erscheinungsbild eher ein Ausdruck des Anteils an glandulären Anteilen sowie Ferritin-Einlagerungen in Endometrioseherden zu sein. Eine Korrelation zwischen dem Erscheinungsbild der Endometriose, dem Schmerzlevel, Schwangerschaftsraten oder der Rezidivwahrscheinlichkeit besteht nicht. Oberstes Therapieziel der Peritonealendometriose ist die vollständige Entfernung der Endometriose. Eine Destruktion scheint hierbei ähnliche Erfolgsraten wie die Exzision zu haben. Die histologische Sicherung ist anzustreben. Das operative Vorgehen bei der Peritonealendometriose ist unterschiedlich. Exzisionen können hierbei mit bipolarem oder monopolem Strom (Koagulationszangen, Haken oder Nadeln) ebenso durchgeführt werden wie mit Lasern (CO₂ Laser oder Diodenlaser). Daneben stehen sogenannte Advanced Energy Instrumente zur Verfügung, die mittels Ultraschall oder einer Kombination aus Ultraschall und bipolarem Strom die Herde koagulieren. Hierbei handelt es sich häufig meist um Einmalinstrumente (z. B. Harmonic ACE+7 der Firma Ethicon). Eine Koagulation kann analog mit den vorbeschriebenen Instrumenten durchgeführt werden. Bei allen Operationen ist die Kenntnis der Anatomie und Schonung der Strukturen oberstes Therapieziel. Insbesondere gilt es den Ureter, Blutgefäße und Nerven nicht zu verletzen oder zu durchtrennen.

Ovarialendometriose

Wenn auch auf den ersten Blick trivial erscheinend stellt die Ovarialendometriose – und hier insbesondere die große und rezidivierende Zyste – höchste Anforderungen an die Expertise des Operateurs. Neben einer Schädigung der ovariellen Funktion durch die Zyste selbst, stellt die Operation ein Hauptrisiko der (iatrogenen) Schädigung des Eierstocks dar. Neben der kompletten Entfernung der Zyste in der Primärsituation bedeutet die nur punktuelle Blutstillung und organschonende Präparation ein Qualitätskriterium für die gesamte Operation und den Operateur. Zur punktuellen Koagulation eignen sich feine (bipolare) Koagulationsinstrumente sowie Laser. Im Einzelfall (mehrfaches Rezidiv, sehr große Zysten) kann ein individualisiertes Vorgehen mit der Patientin besprochen werden.

Adenomyose

Die kausale Therapie der Adenomyose ist die operative Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie).

Medikamentöse Optionen – insbesondere die off-label Einlage einer Hormonspirale – stellen neben der Gestagensubstitution die Therapien der Wahl dar. Radikale lokale Resektionen sind eine Alternative zur Hormonbehandlung („Osada-Operation“), bei der die Adenomyose aus der Muskulatur geschnitten wird. Nur bei sicher (!) abgeschlossener Familienplanung und sehr starken Schmerzen sollte die Hysterektomie in Erwägung gezogen werden. Diese sollte möglichst laparoskopisch erfolgen, um eine begleitende Endometriose nicht zu übersehen. Zur Hysterektomie eignen sich alle bei der Therapie der Peritonealendometriose beschriebenen Instrumente. Advanced Energy ermöglicht es ohne Instrumentenwechsel ggf. Operationszeit einzusparen. Einige Operateure beschreiben eine zusätzliche Sicherheit nahe kritischer Strukturen wie z. B. dem Harnleiter, dem sog. Ureter.

Tief infiltrierende Endometriose (TIE)

Tief infiltrierende Endometriose (TIE) ist ein Überbegriff für knotige Endometriose, die am häufigsten im Bereich des Douglas, des Darmes, der Blase oder der Beckenwand/Ureteren vorkommt. Eine Therapie sollte nur bei entsprechender Beschwerdesymptomatik durchgeführt werden. Einzige Ausnahme stellt der asymptomatische Harnstau in Folge einer TIE des Ureters oder des umliegenden Gewebes dar. Die Therapie richtet sich nach der Lokalisation. Bei Endometriose des Ureters und des Darmes sollte aus forensischen und Qualitätsgründen ein interdisziplinärer Ansatz gewählt werden. Zertifizierte Endometriosezentren gewährleisten eine interdisziplinäre, Leitlinien-gerechte und individuelle Behandlung. Die operative Therapie der TIE stellt eine im Einzelfall sehr komplexe und hochspezialisierte Operation dar und sollte deshalb nur von ausgewiesenen Spezialisten mit Kenntnis der anatomischen Strukturen im kleinen Becken durchgeführt werden.

Blasenendometriose

Oberstes Therapieziel der Blasenendometriose sollte die komplette Exzision sein. Häufig kommt die Endometriose im Bereich des Blasendaches vor. Die Exzision erfolgt hier meist bei leicht gefüllter Blase. Einige Operateure präferieren eine präoperative Schienung, die insbesondere bei Ureter-naher Lage empfehlenswert ist. Die Exzision erfolgt monopolar oder mittels Ultraschall-Instrumenten. Nach zweischichtiger Naht erfolgt eine Dichtigkeitsprüfung der Harnblase.

Ureterendometriose

Hierbei unterscheidet man zwischen der extrinsischen (äußeren) und intrinsischen (inneren) Endometriose. Bei der häufiger vorkommenden extrinsischen Endometriose genügt es meistens, den Ureter von der Endometriose zu befreien und die umgebende Endometriose zu reseziieren. Bei der

intrinsischen Endometriose reicht diese häufig bis in die Lamina muscularis des Ureters. Eine Teilentfernung mit End-zu-End-Anastomose oder Ureterneuimplantation sollte hier angestrebt werden. Je nach operativer Expertise kann dies sowohl laparoskopisch als auch Roboter-assistiert mittels Da-Vinci-Operationssystem erfolgen.

Rektumendometriose

Verschiedene Operationsverfahren stehen zur Verfügung: Bei kleinen Befunden kann eine lokale Exzision und Naht ebenso erfolgen wie eine perianale Staplerexzision unter laparoskopischer Kontrolle. Daneben kann es mit der sogenannten Shaving-Technik gelingen, die Endometriose oberflächlich bis in die Lamina muscularis des Darmes zu exzidieren. Bei größeren Befunden kommt häufig die Segmentresektion als einzige Möglichkeit in Betracht. Über potentielle postoperative Risiken sind die Patientinnen aufzuklären. Je nach Beschwerdeausmaß sollte auch über eine eingeschränkte Radikalität präoperativ gesprochen werden. Zur Resektion kommen neben abwinkelbaren, geraden Staplerinstrumenten auch Rundstapler für die Anastomose zum Einsatz (z. B. Ethicon Circular Stapler (ILS)). Die Koagulation erfolgt mittels oben beschriebener bipolarer Instrumente oder mit den bekannten Ultraschallverfahren (Advanced Energy). Letztere zeigen hier Vorteile, da gerade bei der Präparation in Nervennähe eine kleinere Koagulationszone vor akzidentiellen Nervenverletzungen schützen kann und auch ein Instrumentenwechsel in schwierigen Situationen entfällt.

Fazit

Endometriose stellt eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen dar und betrifft ca. 10 % aller Frauen in der reproduktiven Phase. Trotz der hohen Prävalenz wird die Erkrankung oftmals spät oder nur unzureichend diagnostiziert. Klassische Symptome wie die Dysmenorrhoe sind bei der Diagnostik wegweisend. Eine ausgewiesene Expertise des Operateurs garantiert eine bestmögliche Diagnostik und Therapie. Schonenden Operationstechniken ist der Vorzug zu geben. Advanced Energy Technology wie z. B. Ultraschall Instrumente zur Dissektion können von Vorteil für das Operationsergebnis sein. Die Radikalität der Therapie richtet sich nach der Beschwerdesymptomatik, dem Ausmaß der Endometriose und letztendlich dem Wunsch der Patientin. Hormonelle und antihormonelle Therapie kommen in der Primärsituation bei leichten Beschwerden sowie zur Rezidivprophylaxe und bei Beschwerdepersistenz zum Einsatz.

Literatur beim Verfasser.



Advanced Energy Instrumente wie die HARMONIC ACE+7 von Ethicon ermöglichen eine schichtgenaue Präparation gerade in komplexen und laparoskopischen Verfahren. Vorteilhaft können auch die geringere thermale Schädigung und die Versiegelungseigenschaften des Instrumentes wie z. B. im Adv. Hämostase Modus sein.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Stefan P. Renner, MBA
Endometriose- und Myomzentrum
Kliniken Böblingen, Klinikum Sindelfingen-Böblingen
Bunsenstrasse 120
71032 Böblingen
www.klinikverbund-suedwest.de

Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V.
Bernhard-Göring-Str. 152
04277 Leipzig
www.endometriose-vereinigung.de

Stiftung Endometriose-Forschung
Lange Strasse 38
26655 Westerstede
www.endometriose-sef.de

Europäische Endometriose Liga e. V
Geschäftsstelle c/o Conventus
Carl-Pulfrich-Str. 1
07745 Jena
www.endometriose-liga.eu

Weitere Informationen:
Johnson & Johnson Medical GmbH
Hummelsbütteler Steindamm 71
D-22851 Norderstedt
www.jnjmedicaldevices.com/de-DE

Invasive Mykosen durch humanpathogene Pilze

Resistenzentwicklung und Therapieoptionen

Weltweit gibt es mehr als 1,5 Millionen bekannte Pilzarten. Etwa 300 davon sind humanpathogen. Basierend auf ihrer Morphologie und ihres Krankheitsbildes erfolgt die Unterteilung in Dermatophyten, Hefe- und Schimmelpilze. Dermatophyten befallen primär Haut, Haare und Nägel und sind obligat humanpathogen. Hefe- und Schimmelpilze hingegen sind opportunistische Krankheitserreger. Neben dem lokalen Befall können diese opportunistischen Erreger, primär bei immunsupprimierten Patienten, zu schweren invasiven Pilzinfektionen führen. Diese sind mit einer hohen Rate an Morbidität und Mortalität assoziiert. Haupterreger sind *Candida*, nachfolgend *Aspergillus* spp. Weltweit leiden mehr als 300 Millionen Menschen an schweren Pilzinfektionen, etwa 1,6 Millionen versterben – mehr als an Malaria und ähnlich viel wie an Tuberkulose. Die Zahl invasiver Pilzinfektionen wird als steigend verzeichnet. Parallel zeigt sich ein Anstieg resistenter Erreger, primär der Gattungen *Candida* und *Aspergillus*. In Deutschland erkranken jährlich etwa 6/100.000 Einwohner an invasiven Mykosen, schätzungsweise wird jedoch nur die Hälfte der Infektionen zu Lebzeiten erkannt.

Candidosen oder Candida spp.

In Europa sind 2 – 3 % der nosokomialen Infektionen auf *Candida* spp. zurückzuführen. War der Haupterreger invasiver Hefepilzinfektionen vor einigen Jahren noch *C. albicans*, zeigt sich derzeit eine epidemiologische Verschiebung zugunsten von non-*albicans* *Candida*-Arten (NAC). Zu diesen zählen in absteigender Häufigkeit *C. glabrata*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*. *Candida*-Infektionen manifestieren sich primär als Blutstrominfektion (Candidämie), nachrangig als disseminierte Candidose mit Organbeteiligung oder als chronische hepatosplenische Candidose. Letztere zeigt sich gehäuft in Krebspatienten. Ein Großteil der invasiven Candidosen tritt bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstation auf. So sind *Candida* spp. häufig Ursache für Katheter-assoziierte Infektionen bei Intensivpatienten. Sie stellen nach Septikämien durch gram-negative und -positive Erreger die dritthäufigste Intensivstation-assoziierte Blutstrominfektion dar. Täglich kommt es zu 79 Neuinfektionen. Die 30-Tages Mortalität liegt bei bis zu 43 %, die assoziierte Mortalitätsrate liegt bei bis zu 70 % – das ist mit den Mortalitätsraten schwerwiegender Bakteriämien oder Virämien vergleichbar.

Die Diagnostik erfolgt primär über den direkten mikrobiologischen Nachweis aus sterilen Materialien oder aus der Blutkultur – mit einer Sensitivität von 30 bis 50 %. Organcandidosen gehen häufig mit negativen Blutkulturen einher. Die Diagnosestellung ist somit erschwert, die Initiierung der antifungalen Therapie meist verzögert. Durch den vermehrten Einsatz von Fluconazol in den 1990er Jahren und im Verlauf auch von Echinocandinen zeigte sich weltweit eine Häufung resistenter *Candida*-Isolate, insbesondere von non-*Albicans* *Candida* spp. Ist ein Großteil von *C. albicans* meist empfindlich gegenüber den eingesetzten Antimykotika, weisen einige NAC-Arten eine intrinsische Azol-Resistenz auf, beispielsweise *C. krusei* und *C. glabrata*. Darüber hinaus werden vermehrt erworbene Resistenzen gegenüber Echinocandinen beobachtet. Schätzungsweise sind 3 % der Fluconazol-resistenten *C. glabrata*-Isolate weniger empfindlich gegenüber Echinocandinen. Der Anteil Fluconazol-resistenter NACs mit herabgesetzter Echinocandin-Empfindlichkeit liegt bei bis zu 14 %. Aktuell sind 20 – 30 % der Candidämien auf Fluconazol- oder Echinocandin-resistente Stämme zurückzuführen. Von Kreuzresistenzen gegenüber Amphotericin B (AmphB) wird zunehmend berichtet. Zugrundeliegende Resistenzmechanismen sind genetische Veränderungen, welche zu einer vermehrten Expression der Zielstruktur oder zu Änderungen in der Bindungsaffinität von Medikament und Zielstruktur führen sowie Mutationen, welche die intrazelluläre Akkumulation des Antimykotikums reduzieren.

Invasive Schimmelpilzinfektionen

Zweithäufigste Erreger invasiver Pilzinfektionen sind *Aspergillus* spp. *Aspergillus*-Sporen sind allgegenwärtig. Ihre Aufnahme erfolgt inhalativ. Folglich handelt es sich bei Schimmelpilzinfektionen primär um Infektionen der oberen- und unteren Atemwege. Unter den bekannten humanpathogenen Arten stellt *A. fumigatus* den häufigsten Erreger invasiver Aspergillosen dar. Bei Immungesunden sind invasive



Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal



Dr. med. Maria Rührich

Erregerspektrum

Canidosen können sowohl endogener als auch exogener Genese sein. Als Kommensale der menschlichen Haut- und Schleimhäute gelangen *Candida* spp. durch Schädigungen dieser Barrieren, u.a. durch intravenöse Venenverweilkatheter oder bauchchirurgische Eingriffe, in den Blutstrom oder in einzelne Organe. Zu den Risikopopulationen für invasive Candidosen zählen kritisch kranke, nicht-neutropene Patienten in intensivmedizinischer Betreuung sowie immunsupprimierte Patienten mit zugrundeliegenden Zytopenien oder Immundefekten. Invasive Candidosen präsentieren sich meistens unspezifisch, u.a. mit antibiotikaresistentem Fieber unklarer Genese und einer sukzessiven klinischen Verschlechterung.

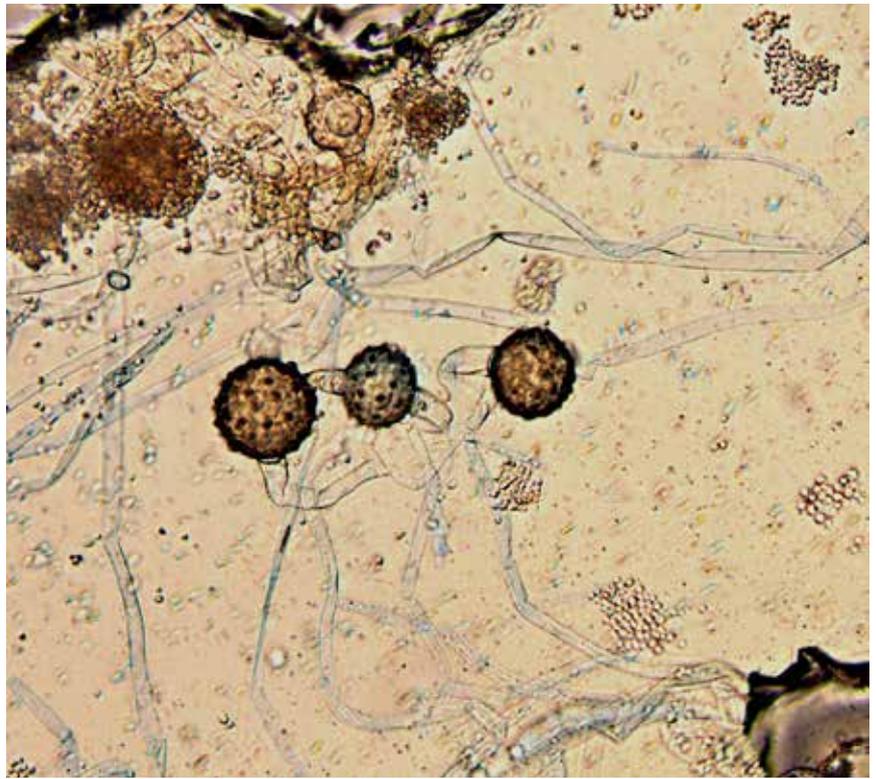
Schimmelpilzinfektionen selten. Als Krankheitsbild zeigen sich hier meist lokale Infektionen oder Absiedlungen, sog. Aspergillome. Invasive pulmonale Aspergillose hingegen werden gehäuft bei immunsupprimierten Patienten, primär Krebspatienten, transplantierten Patienten sowie auch bei Patienten unter prolongierter Steroidtherapie beobachtet. Darüber hinaus werden auch bei Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen sowie bei intensivmedizinisch betreuten Patienten vermehrt Fälle invasiver Schimmelpilzinfektionen beobachtet. Die jährliche Inzidenz wird weltweit mit mehr als 200.000 lebensbedrohlichen invasiven Aspergillosen geschätzt. Die Mortalität liegt in Abhängigkeit verschiedener Risikofaktoren bei bis zu 90 %.

Neben Krebspatienten stellen Intensivpatienten eine relevante Risikogruppe dar. Zu den Risikofaktoren intensivmedizinisch betreuter Patienten zählen die exazerbierte COPD unter Steroidtherapie und Breitbandantibiose, die äthyltoxische Leberzirrhose sowie die maschinelle Beatmung. Ferner können nach schweren respiratorischen Virusinfektionen invasive Aspergillose beobachtet werden. So lag in einer europäischen Fallserie der Anteil invasiver Aspergillose bei Patienten, die infolge einer Influenza intensivmedizinisch betreut wurden, bei 19 %. Die 90-Tages Mortalität lag bei 51 %.

Klinisch stellt sich die invasive Aspergillose häufig unspezifisch mit Fieber, Husten oder Auswurf dar. Die Diagnostik erfolgt im Idealfall durch den direkten mikroskopischen Nachweis des Erregers in Gewebeproben.

Resistenzentwicklung

In der Therapie kommen seit mehr als 20 Jahren Azole zum Einsatz. Diese hemmen CYP51A, ein Schlüsselenzym in der Ergosterolsynthese. Sowohl in klinischen Isolaten als auch in Isolaten aus der Umwelt stellen Mutationen im CYP51A-Gen den häufigsten Resistenzmechanismus dar. Infolge derer werden Resistenzen gegen einzelne Azole, aber auch Pan-Azol-Resistenzen beobachtet. Als ursächlich für die Zunahme resistenter Schimmelpilze werden zwei Mechanismen diskutiert. Zum einen die Resistenzentwicklung infolge einer stattgehabten Therapie oder Prophylaxe mit Azolen und zum anderen der globale Einsatz azolhaltiger Fungizide in der Landwirtschaft. Ende der 1990er Jahre wurde in den Niederlanden erstmals von Itraconazol-resistenten *A. fumigatus*-Isolaten berichtet. Mittlerweile werden weltweit Azol-Resistenzen in steigender Inzidenz beobachtet. Zeitgleich scheint die Mortalität der IA um fast ein Drittel anzusteigen. Die Häufigkeit resistenter Isolate weist eine große geographische Varianz auf. Konnte für den Raum Manchester eine Inzidenz von 28 % und ein Anstieg der Jahresprävalenz von 5 auf 20 % innerhalb von 6 Jahren ermittelt werden, zeigten sich in den Niederlanden Azol-Resistenzraten von bis zu 10 % in der Gesamtpopulation und von knapp 30 % bei Krebs- und Intensivpatienten. In Deutschland liegt die Resistenzrate im Durchschnitt bei 3 %. Die Datenlage ist jedoch un-



Rhizomucor

einheitlich. So wurde in einer Gruppe stammzelltransplantierten Patienten mit IA in 8/27 (30 %) Fällen eine Azol-Resistenz detektiert. Im Rahmen der SEPIA-Studie, welche die Epidemiologie der IA bei Patienten mit akuten Leukämien untersuchte, waren nur 2/77 (2 %) der klinischen Isolate Azol-resistent.

Therapieoptionen

Derzeit stehen vier Substanzklassen zur Behandlung systemischer Pilzinfektionen zur Verfügung: Polyene, Azole, Echinocandine und Nucleosidanaloga. Letztere dürfen jedoch durch rasche Resistenzentwicklungen nur in Kombination mit anderen Antimykotika eingesetzt werden. Für viele Jahrzehnte war AmphB Mittel der Wahl in der Behandlung invasiver Mykosen. AmphB steigert die Membranpermeabilität von Pilzen und wirkt in Abhängigkeit der erlangten Konzentration in den Körperflüssigkeiten und der Empfindlichkeit des Pilzes entweder fungistatisch oder fungizid. Resistenzentwicklung wurde in Hefepilzen bisher selten, in *A. fumigatus* jedoch zuletzt vermehrt beobachtet. Der Einsatz von AmphB ist durch eine geringe therapeutische Breite, insbesondere durch die Nephrotoxizität, limitiert. Eine bessere Verträglichkeit konnte durch die liposomale Zubereitung erreicht werden. Abgelöst wurde AmphB in der Primärtherapie durch die in den 1990er Jahren eingeführten Azole. Insgesamt werden fünf Azole in der Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen eingesetzt: Itraconazol, Isavuconazol, Voriconazol, Posaconazol und Fluconazol. Die jüngste Substanzklasse bilden die Echinocandine, welche über die Hemmung der 1,3-beta-D-Glucansynthese bei Hefepilzen fungizid, bei Schimmelpilzen fungistatisch wirken. Wesentliche Vertreter sind Caspofungin, Micafungin und Anidulafungin.



C. glabrata auf Chrom

Der in Liposomen verkapselte Wirkstoff „Amphotericin B“ ist angezeigt zur Behandlung von schweren systemischen oder tiefen Mykosen. Die liposomale Formulierung erhöht das therapeutische Potential von Amphotericin B und reduziert bei einem breiten Wirkspektrum unerwünschte Nebenwirkungen. Der Wirkstoff wird direkt an der Pilzzelle freigesetzt und zerstört Pilzzellen in allen Phasen des Lebenszyklus durch Porenbildung in der Zellmembran.

In der Therapie invasiver Blutstrominfektionen durch *Candida* spp. sind Echinocandine sowohl in der Behandlung nicht-neutropener Intensivpatienten als auch bei hämatologischen und onkologischen Patienten Mittel der Wahl. Im Falle einer Resistenz gegenüber Echinocandinen wird alternativ liposomales AmphB in der Primärtherapie empfohlen. Bei Nachweis von *C. albicans* oder *C. parapsilosis* kann unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation Fluconazol gegeben werden. Ähnliches gilt für stabile nicht-neutropene Patienten. So kann in dieser Patientengruppe nach Ausschluss einer möglichen Vorbehandlung mit Azolen, Fluconazol in der Primärtherapie verwendet werden. Für die empirische Therapie existiert für nicht-neutropene Intensivpatienten keine Evidenz, prinzipiell ist bei hochgradigem Verdacht auf eine Candidämie jedoch von einem günstigeren Krankheitsverlauf bei frühzeitiger Initiierung einer antimykotischen Therapie auszugehen. Entscheidungen diesbezüglich sollten individuell vor dem Hintergrund der lokalen Epidemiologie und möglicher Arzneimittelinteraktionen getroffen werden. Der alleinige Nachweis von Beta-D-Glucan sowie der Nachweis von *Candida* spp. in respiratorischen Sekreten stellt keine Therapieindikation dar. Unabhängig von der Ein-

trittspforte sind intravenöse Katheter als Fokus zu sehen. Sie sollten zügig entfernt werden. Ist dies nicht möglich, ist die Behandlung mit einem Echinocandin oder liposomalem AmphB möglich. Die Dauer der Therapie sollte mindestens 14 Tage ab dem Zeitpunkt der ersten negativen Blutkultur umfassen. Bei stabilen Patienten kann bei Nachweis einer entsprechenden Empfindlichkeit des Erregers nach 10 Tagen auf Fluconazol deeskaliert werden. Generell gilt, dass die Therapie resistenzgerecht erfolgen und ggf. dementsprechend angepasst werden muss. Bei chronisch disseminierter Candidose, Candida-Endokarditis und pädiatrischen Candidosen ist liposomales AmphB indiziert.

Infolge der hohen Letalität invasiver Aspergillosen ist bei Veracht die frühzeitige Gabe von Antimykotika indiziert. Mittel der Wahl sind Voriconazol oder Isavuconazol, alternativ wird bei vorheriger Azol-Exposition, bekannten Resistenzen oder auch vor dem Hintergrund von Arzneimittelinteraktionen liposomales AmphB empfohlen. Der Stellenwert einer Kombinationstherapie (zum Beispiel Voriconazol plus Echinocandin/liposomales AmphB) ist unklar. Empfohlen wird die Kombinationstherapie als Initialtherapie in Gebieten mit einem Anteil azol-resistenter Umweltisolate >10 %. Im Falle einer zerebralen Manifestation ist die Gabe von Voriconazol empfohlen. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie ist, insofern möglich, die operative Sanierung empfohlen. Bei neutropenen Patienten kann supportiv die Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) erwogen werden. Die Therapiedauer ist abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf und umfasst durchschnittlich sechs bis zwölf Wochen. Die prophylaktische Gabe von Antimykotika wird für hämatologische und onkologische Patienten empfohlen. So ist im Falle einer Hochrisikokonstellation, beispielsweise unter der Induktionstherapie bei AML/MDS oder einer GvHD, eine Hefe- und Schimmelpilzwirksame Prophylaxe indiziert. Nach allogener Stammzelltransplantation reicht ein hefefilzwirksames Antimykotikum. Für Intensivpatienten ist unter anderem die hefefilzwirksame Prophylaxe nach bauchchirurgischen Eingriffen mit rezidivierenden gastrointestinalen Perforationen oder mit Anastomoseninsuffizienz indiziert.

Fazit

Vor dem Hintergrund der steigenden Inzidenz invasiver Pilzinfektionen, der wachsenden Zahl gefährdeter Patientengruppen und der überschaubaren Menge angewandter Antimykotika stellt die Zunahme resistenter Erreger eine große Herausforderung in der effektiven Behandlung invasiver Hefe- und Schimmelpilzinfektionen dar. Insbesondere innerhalb spezifischer Risikogruppen, primär hämatologische und onkologische Patienten sowie Intensivpatienten, sind die differentialdiagnostische Berücksichtigung invasiver Pilzinfektionen und die damit einhergehende zügige Diagnosestellung, inkl. Empfindlichkeitstestung und Therapieeinleitung unabdingbar in der Reduktion von Morbidität und Mortalität betroffener Patienten.

Literatur beim Verfasser.

Informationen

■ Dr. med. Maria Rüttrich

■ Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal

Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Hämatologie und
Internistische Onkologie
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena
onkologie@med.uni-jena.de

■ Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal

Nationales Zentrum
für invasive Mykosen
Leibniz-Institut für Naturstoff-
Forschung und Infektionsbiologie
Hans-Knöll-Institut
Adolf-Reichwein-Straße 23
07745 Jena
www.nrz-myk.de

Gilead Sciences GmbH
Medizinischer Informationsservice
"AmBisome" (Für Fachkreise)
Fraunhoferstr. 17
82152 Martinsried
www.gilead.com

Myelofibrose – eine Erkrankung des Knochenmarks

Fatigue, ein häufiges Symptom

Die Myelofibrose (MF) ist eine seltene Erkrankung des Knochenmarks. Pro Jahr erkrankt etwa einer von 100.000 Menschen an der MF. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren, wobei ca. 20 % der Erkrankten bei Erstdiagnose jünger als 56 Jahre alt sind. Die MF gehört zu der Gruppe der sogenannten „Myeloproliferativen Neoplasien“ (MPN), zu denen auch die Essentielle Thrombozythämie (ET) und die Polycythaemia vera (PV) gezählt werden.

Bei diesen chronischen und irreversiblen Erkrankungen kommt es im Knochenmark [myelos (griech.) = Mark] zu einer Vermehrung, d.h. zu einer Proliferation bestimmter Blutzellen.

Leukämie (20,1 %), kardiovaskuläre Erkrankungen (12,3 %) und Infektionen (10,4 %).

Symptome der Myelofibrose

In der Frühphase der MF sind insbesondere die Blutplättchen (Thrombozyten) betroffen. In der Regel ist auch die Anzahl der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) erhöht. In der Spätphase der MF lassen sich zu wenige funktionsfähige Blutzellen nachweisen. Dies gilt nicht nur für die Blutplättchen und die weißen Blutkörperchen, sondern auch für die roten Blutkörperchen (Erythrozyten). Ein Mangel an roten Blutkörperchen führt zu einer Blutarmut, die sich in einer verminderten Leistungsfähigkeit äußert. Bei den roten Blutkörperchen kommt es durch die Blutbildungsstörung zu weiteren Veränderungen, die zum Beispiel die Form betreffen.

Das klassische klinische Bild der Myelofibrose (MF) besteht aus einer Milzvergrößerung (= Splenomegalie), einer Blutarmut (= Anämie) und dem Vorliegen sogenannter konstitutioneller Symptome (Fieber, Knochenschmerzen, Nachtschweiß, Müdigkeit und Gewichtsverlust). Allerdings liegt bei der Mehrheit der MF Patienten diese klassische Konstellation nicht vor. Vor allem in der Frühphase stellen sich die Beschwerden oft schleichend ein und sind relativ unspezifisch. Die meisten Betroffenen berichten dann über eine starke chronische Müdigkeit (=Fatigue), aber auch über eine zunehmende Inaktivität oder Nachtschweiß. Darüber hinaus werden auch Juckreiz bzw. Brennen der Haut, Konzentrationsstörungen oder Knochenschmerzen angegeben. Im weiteren Verlauf bzw. in den Spätstadien berichten die MF-Patienten über Fieber, unbeabsichtigten Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und schnelles Völlegefühl beim Essen, was sich durch die krankheitsbedingte Milzvergrößerung erklären lässt. Bei Verdacht auf Myelofibrose wird im Rahmen der körperlichen Untersuchung auch überprüft, ob eine Milz- oder Lebervergrößerung vorliegt.

Die MF kann entweder als primäre Myelofibrose (PMF) oder sekundär aus einer Polycythaemia vera (PV) oder einer essentiellen Thrombozythämie (ET) entstehen und wird dann als sekundäre Myelofibrose bezeichnet.

Die Ursachen für die Entstehung einer Myelofibrose (MF) sind nicht bekannt. Allerdings tritt bei ca. 60 % der Patienten eine Mutation (= Veränderung) im sogenannten Januskinase (JAK2) Enzym auf. Dieses JAK2 Enzym, ein Eiweiß, steuert normalerweise biochemische Prozesse und ist hier für die Zellvermehrung zuständig. Das JAK2 Enzym regelt dann je nach Bedarf ein mehr oder weniger an Zellvermehrung. Infolge der bei der MF vorliegenden Mutation des JAK2 Enzyms werden vermehrt Blutzellen produziert. Außerdem kommt es durch die Veränderung des JAK2 Signalwegs zu einer gesteigerten Freisetzung von Zytokinen (= Botenstoffe des Immunsystems), die zu einer Faservermehrung im Knochenmark (= Myelofibrose) und mannigfaltigen Symptomen (wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, starke Müdigkeit = Fatigue etc.) führen.

Zu den häufigsten Todesursachen der MF gehören die Transformation in eine akute myeloische

Leukämie (= Botenstoffe des Immunsystems) verursacht, die bei der Myelofibrose (MF), wie oben beschrieben, vermehrt freigesetzt werden. Wichtig ist daher, dass die meisten dieser Symptome mit zielgerichteten Therapien behandelt werden können, die diese exzessive Freisetzung der Zytokine hemmen.

Die genannten Symptome beeinträchtigen (oft einschneidend) die Lebensqualität, da diese die körperliche Leistungsfähigkeit im Alltag und insbesondere die Arbeitsfähigkeit mehr oder weniger stark einschränken. Allerdings treten diese Symptome nicht bei jedem MF-Patienten gleich und oft in unterschiedlicher Ausprägung auf. Bemerkenswert ist, dass alle genannten Symptome relativ unspezifisch sind und die Patienten diese anfänglich nicht unbedingt mit einer hämatologischen Erkrankung in Verbindung bringen.



Prof. Dr. med. Martin Griesshammer



Wenn die Blutbildung weniger im Knochenmark und zunehmend in der Milz und der Leber stattfindet, werden diese Organe im Verlauf der Myelofibrose immer größer. In der späten Phase liegt häufig eine sogenannte Riesenmilz vor, die Schmerzen im oberen Bauchbereich hervorrufen kann. Zudem ist es möglich, dass die Milz so groß wird, dass sie andere Organe wie Magen und Darm verdrängt. Nur wenn die medikamentöse Therapie nicht ausreicht, kann eine Bestrahlung oder die operative Entfernung der Milz (Splenektomie) in Erwägung gezogen werden.

Fatigue, das häufigste Symptom bei der Myelofibrose

Fast alle Patienten mit MF berichten über eine außergewöhnlich starke Müdigkeit, die sogenannte Fatigue. Hierbei handelt es sich nicht einfach um ein stärkeres Müdigkeitsgefühl, wie es jeder hin und wieder erlebt, sondern um ein extremes Empfinden von Abgeschlagenheit und absoluter Erschöpfung. Diese Tumor-assoziierte Fatigue ist auch bei anderen Krebserkrankungen ein sehr häufiges und wichtiges Symptom. Die Tumor-assoziierten Fatigue ist äußerst facettenreich und mit Gefühlen der Abgeschlagenheit, einer fehlenden Energie bis zur völligen Antriebs- und Interessenslosigkeit mit Konzentrations- und Gedächtnisstörungen verbunden. Hierbei beeinflussen sich wechselseitig somatische, emotionale, kognitive und psychosoziale Faktoren. Leider werden im klinischen Alltag die Beschwerden und Zeichen einer Fatigue zu selten systematisch erfragt. Als Folge werden dann die Belastungen und Einschränkungen durch die Fatigue nicht ausreichend wahrgenommen und die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten nicht realisiert. Zur Diagnose einer Fatigue spielt das anamnestische Gespräch die zentrale Rolle.

Umfragen unter MF-Patienten zeigen das volle Ausmaß der Einschränkung durch die Fatigue: Über zwei Drittel der Betroffenen klagen über eine deutliche Beeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten, über die Hälfte ist in der Lebensplanung deutlich behindert und zusätzlich leiden fast die Hälfte unter einer spürbaren Beeinträchtigung ihrer Arbeit. Letztere müssen dann oft wegen der Fatigue auch ihre Arbeitszeit reduzieren, um den Arbeitsalltag überhaupt noch bewältigen zu können.

Dokumentation des Befindens – MPN10 Symptomerfassungsbogen

Da bei der MF häufig krankheitsbedingt die oben genannten belastenden Symptome auftreten, die die Lebensqualität deutlich und nachhaltig einschränken, kommt der Erkennung und Erfassung dieser Beschwerden eine besondere Bedeutung zu. In den einschlägigen ärztlichen Leitlinien für die

MF haben diese Symptome eine wichtige Bedeutung – sowohl für die Einschätzung der Prognose als auch zur Definition und Erreichung der Therapieziele. Konkret bedeutet das, dass eben nicht nur Laborwerte über eine angemessene Behandlung und den Therapieerfolg bzw. die Prognose entscheiden, sondern auch die von MF-Patienten berichteten Beschwerden. Die Lebensqualität spielt also bei der Therapie der MF eine entscheidende Rolle.

Zur Objektivierung der MF-bedingten Symptome wurde daher der sogenannte MPN10 Symptomerfassungsbogen entwickelt (siehe Abbildung). Dieser erfragt insgesamt 10 relevante MF-assoziierte Beschwerden und deren Schweregrad (von 0 bis 10 – wobei die 0 für „nicht vorhanden“ steht und die 10 für „schlimmstes erdenkliches Ausmaß“). Der MPN10 Symptomerfassungsbogen zeigt dem Patienten und dem behandelnden Arzt das Ausmaß und die Stärke der typischen MF-bedingten Beschwerden auf und dokumentiert wie sehr diese Symptome die Lebensqualität und den Alltag beeinflussen. Da wir in der klinischen Praxis die Erfassung der Beschwerden im Verlauf, also idealerweise bei jeder quartalsweisen Vorstellung, für sinnvoll erachten, können dadurch auch Veränderungen der Beschwerden im Laufe der Zeit objektiviert werden. Darüber hinaus kann mit dem MPN10 Symptomerfassungsbogen eingeschätzt werden, ob eine Behandlung nötig ist und wie effektiv diese ist. Gerade für die Behandlung der MF gibt es aus internationalen Studien belastbare Daten, die zeigen, dass ab einem Gesamtwert von ≥ 20 Punkten im MPN10 Symptomerfassungsbogen oder bei Angabe eines Einzelsymptoms mit einem Wert > 5 Punkten MF-Patienten von einer symptomorientierten Therapie profitieren. (Symptomerfassungsbogen unter www.leben-mit-myelofibrose.de/MPN10).

Es wurde auch eindeutig in Studien belegt, dass MF-Patienten mit einer höheren Lebensqualität eine höhere Überlebenszeit aufweisen. Gerade die letzten Punkte zeigen eindrücklich, wie wichtig heute bei der MF die Symptomerfassung für Behandlung und Prognose sind. Dabei ist insbesondere die Fatigue ein häufig unterschätztes oder gar nicht beachtetes Symptom der MF.

COVID-19-Pandemie Hinweise für Myelofibrose-Patienten

Stand: 7.4.2020

Aufgrund der bestehenden COVID-19 Pandemie hat eine Expertengruppe der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aktuelle Empfehlungen für Patienten mit Myelofibrose erarbeitet: Momentan gibt es keine Daten, die derzeit den Rückschluss erlauben würden, dass COVID-19 Infektionen bei MF-Patienten aggressiver verlaufen. Die individuell unterschiedlichen Verläufe der MF erfordern allerdings hinsichtlich einer COVID-19 Infektion eine auf den einzelnen Patienten bezogene Risikoeinschätzung. Generell sollte diesen Patienten eindringlich dazu geraten werden, als vordringliche Maßnahme den aktuellen Empfehlungen der Gesundheitsbehörden zur Hygiene (Händewaschen mit Seife), zu den Abstandsregeln (mindestens 1,5 Meter) und zur freiwilligen Isolation besonders sorgfältig zu folgen. Alter (über 65 Jahre) sowie chronische kardiale und pulmonale Vorerkrankungen werden nach aktuellem Wissensstand als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der COVID-19 Infektion angesehen. Zytopenien (insbesondere Neutropenie) und Koinfektionen können, insbesondere bei Patienten mit PMF im fortgeschrittenen Stadium, einen Risikofaktor darstellen, ebenso der Zustand nach Stammzelltransplantation, insbesondere bei noch durchgeführter Immunsuppression (z.B. Steroide, Cyclosporin). Zum aktuellen Zeitpunkt können keine Empfehlungen zu einer Therapieänderung bei diesen Erkrankungen abgeleitet werden. In der Regel handelt es sich um Langzeittherapien, deren Unterbrechung oder Umsetzung für den Patienten mit potentiellen Nachteilen verbunden wäre.

Es kann zum jetzigen Zeitpunkt davon ausgegangen werden, dass die effektive Behandlung der MPN wichtiger ist als ungesicherte Vorsichtsmaßnahmen. Auch kann ein unnötiges Absetzen gut eingestellter Medikamente Patienten durch unerwünschte Ereignisse gefährden.



Name: _____

Datum: _____

Der MPN10 Symptomerfassungsbogen hilft Ihnen, die Symptome Ihrer Erkrankung zu erkennen und aktiv zu verfolgen.

1. Bitte beurteilen Sie Ihre Erschöpfung (Mattheit, Müdigkeit) **während der letzten 24 Stunden**.

Kreuzen Sie dazu die Zahl an, die das schlimmste Ausmaß Ihrer Erschöpfung am besten beschreibt.

SYMPTOME	keine Erschöpfung						schlimmste vorstellbare Erschöpfung				
Erschöpfung (Fatigue)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. Kreuzen Sie bitte die Zahl an, die das Ausmaß Ihrer Schwierigkeiten mit jedem der folgenden Symptome **in der letzten Woche** beschreibt.

	nicht vorhanden						schlimmste erdenkliche Form				
Schnelles Völlegefühl beim Essen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bauchbeschwerden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Inaktivität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Konzentrationsschwierigkeiten*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nachtschweiß	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Juckreiz**	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Knochenschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fieber (> 37,8 °C)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Unbeabsichtigter Gewichtsverlust*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

1079347 Stand 06/2019

Berechnen Sie Ihren MPN10 Symptomwert für ein Gesamtbild

Ihrer MPN Symptomlast, indem Sie die angekreuzten Zahlen aufaddieren: **Total** _____

Adaptiert von Emanuel RM et al. Myeloproliferative Neoplasms (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. J Clin Oncol. 2012; 30 (33): 4098-4103.
* im Vergleich zur Zeit vor meiner Diagnose; ** besonders nach Kontakt mit Wasser; # in den letzten 6 Monaten

Informationen

■ Professor Dr. med. Martin
Griesshammer
Direktor der Universitätsklinik für
Hämatologie, Onkologie, Hämo-
staseologie und Palliativmedizin
Johannes Wesling Klinikum Minden
Universitätsklinikum der
Ruhr-Universität Bochum
Hans-Nolte-Straße 1
32429 Minden

www.muehlenkreiskliniken.de
haematologie-onkologie@muehlenkreiskliniken.de

www.leben-mit-myelofibrose.de/
MPN10
www.mpn-netzwerk.de
www.spotlightonmpn.com
www.leukaemie-hilfe.de
www.deutsche-fatigue-gesellschaft.de
www.krebshilfe.de
www.onkopedia.com
www.infoservice.novartis.de

- ▶ Trotz ausreichend Schlaf ständig müde?
- ▶ Ohne wirkliche Anstrengung erschöpft?
- ▶ Wider Willen leistungsschwach?

ACHTUNG ERSCHÖPFUNG BEI MYELOFIBROSE UND POLYCYTHAEMIA VERA!

Warum bei der Fatigue oft nur der Arzt helfen kann und wieso gerade Angehörige besonders wichtig sind

„Ein gutes Gewissen ist ein sanftes Ruhekissen“, lautet ein Sprichwort. Leider ist das kein Garant für erholsamen Schlaf. Alle Jahre wieder klagen Millionen Bundesbürger zu Beginn der dunklen Jahreszeit über Ein- und Durchschlafprobleme und – damit verbunden – ungewohnte Tagesmüdigkeit. Ursache bei den meisten Betroffenen ist eine verzögerte Anpassung der Zirbeldrüse im Gehirn und – damit verbunden – der Melatoninproduktion.

Glücklicherweise erledigt sich dieses Problem nach gewisser Zeit fast immer von selbst.

Komplexer die Situation bei „Fatigue“: Diese extreme Müdigkeit trotz ausreichend Schlaf wird schon länger von Patienten während einer Krebserkrankung beschrieben. Bis heute ist unklar, wieso es zur belastenden Leistungsschwäche wider Willen kommt. In einigen Fällen macht man die Chemotherapie verant-

wortlich. In anderen Entzündungsprozesse. In weiteren Fällen steckt die Müdigkeit nicht bloß in den Knochen, sondern kommt auch aus ihnen. Genauer gesagt: aus dem Knochenmark!

Menschen mit einer Myeloproliferativen Neoplasie – so bezeichnen Ärzte die krankhafte Zellneubildung im Knochenmark – leiden besonders häufig an Fatigue. Laut Studie mehr als 90 Prozent!¹ Betroffen sind vor allem Patienten mit **Myelofibrose (MF)** und **Polycythaemia vera (PV)**.

Bedauerlicherweise wird die anhaltende Erschöpfung allzu oft bagatellisiert. Die Folge: eine Unterversorgung – und damit verbunden eine vielfach unterschätzte Einschränkung der Lebensqualität. Einfache, alltägliche Aktivitäten werden schnell als zu viel empfunden, Hobbys und Kontakte leiden. Das Berufsleben wird reduziert oder gar aufgegeben!

Das ist tragisch, da gerade bei der MF und PV die Chance besteht, die Fatigue und andere belastende Symptome medikamentös erfolgreich zu behandeln. Innerhalb weniger Wochen könnten die Belastungen gelindert werden. Dazu müsste der Arzt die Fatigue jedoch erst einmal richtig diagnostizieren.

Die Herausforderung: Den Betroffenen selbst fehlt aufgrund der Fatigue vielfach die Kraft, die Initiative zu ergreifen und zum Arzt zu gehen. Hier kommt gerade **Partnern, Angehörigen und Freunden** eine wichtige Rolle zu, Menschen mit MF oder PV zu ermutigen, sich an einen spezialisierten Arzt – in den meisten Fällen ist das ein hämatologischer Onkologe – zu wenden.

Mit freundlicher Unterstützung von Novartis

MÖCHTEN SIE WEITERE INFORMATIONEN ZU MYELOFIBROSE BZW. POLYCYTHAEMIA VERA ERHALTEN? MELDEN SIE SICH AN!

Die Initiative „**Leben mit PV & MF**“ sendet Ihnen gerne hilfreiche Anregungen und wertvolle Selbsthilfe-Tipps regelmäßig und bequem per Post zu. Das Anmeldeformular können Sie mit dem Kennwort „**Forum Sanitas**“ hier anfordern:

Telefon: 0911-27312100 / Fax: 0911-27312160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Live Chat: www.chat.novartis.de
Internet: www.infoservice.novartis.de



Gallensäuren- Malabsorption Eine Übersicht

Differentialdiagnostik und Therapieoptionen



Copyright: Manuel Tennert,
Portrait: Christina Stivali

In der Leber synthetisierte Gallensäuren, die in der Gallenblase gespeichert und als Reaktion auf die Einnahme einer fetthaltigen Mahlzeit ausgeschieden werden, spielen eine wichtige Rolle bei der Aufnahme von Fett aus dem Dünndarm. Mehr als 95 % werden im unteren Teil des Dünndarms – dem sogenannten terminalen Ileum – resorbiert und in einem als enterohepatischer Kreislauf bekannten Prozess recycelt. Wenn dieser Prozess fehlerhaft ist, gelangen Gallensäuren in großen Mengen in den Dickdarm und verursachen hypersekretorische Diarrhöen mit oft wässrigem Durchfall, häufig assoziiert mit krampfartigen Schmerzen, Blähungen und imperativem Stuhldrang bis hin zur Inkontinenz. Die chologene Diarrhö (engl. Bile Acid Diarrhea) wird auch als Gallensäurenmalabsorptions-Syndrom (GMS; engl. Bile Acid Malabsorption) oder als Gallensäureverlustsyndrom beschrieben, obwohl nicht alle Fälle auf Malabsorption zurückzuführen sind. In der anglo-amerikanischen Fachliteratur wird die Erkrankung zunehmend als Bile Acid Disease (BAD) "Gallensäurekrankheit" bezeichnet.

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist die bei weitem häufigste gastrointestinale Erkrankung im ambulanten Bereich. Aktuelle Daten zeigen auf, dass ein Drittel der Patienten mit den Symptomen eines Diarrhö-prädominanten Reizdarmsyndroms (RDS-D) tatsächlich unter chologener Diarrhö (CD) leiden. Somit ist dieses klinische Problem weitaus häufiger als bisher angenommen – mit signifikantem Einfluss auf die Lebensqualität zahlreicher Patienten und erheblichen Kosten für andere negative Untersuchungen und ungezielte Therapien.

Schätzungen zufolge leiden 4–5 % der westlichen Population an chronischem Durchfall. In Deutschland entspricht das ca. 4 Millionen Menschen. Es wird angenommen, dass ein Drittel der Patienten mit der Diagnose „funktioneller Durchfall oder IBS-D“ eine der drei Formen der durch Gallensäuren induzierten chologischen Diarrhö aufweisen.

Subtypen chologener Diarrhö

Es werden drei Typen chologener Diarrhö unterschieden. Beim Typ 1 ist die Malabsorption von Gallensäuren die Folge einer Ileocecalresektion (Entfernung des letzten Ileum-Abschnitts) oder aktueller Erkrankungen des terminalen Ileums. Der Typ 2, die primäre chologene Diarrhö (PCD), bei der sich in der Routinediagnostik keine Veränderungen im terminalen Ileum nachweisen lassen, geht mit einer gesteigerten Produktion von Gallensäuren einher. Initial erfolgte die Diagnosestellung durch den Ausschluss anderer ursächlich infrage kommender Erkrankungen, den Nachweis von vermehrten Gallensäuren im Stuhl und das gute Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie mit dem Gallensäurebinder (GB) Colestyramin.

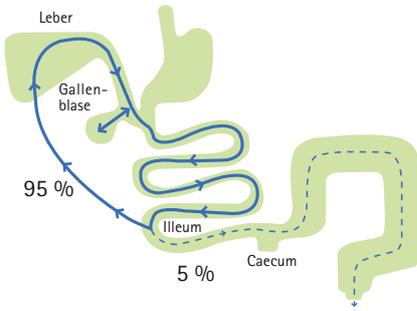
Der Typ 3 ist mit einem oder mehreren gastrointestinalen Faktoren assoziiert, aufgrund derer eine Malabsorption von Gallensäuren resultiert und zu denen unter anderem Zöliakie, exokrine Pankreasinsuffizienz, HIV-Infektion, intestinale bakterielle Fehlbesiedlung, die Situation nach Entfernung der Gallenblase (Cholezystektomie) oder Magenoperationen einschließlich Vagotomie, eine mikroskopische Colitis sowie Radio- oder Chemotherapie zählen können.

Epidemiologie

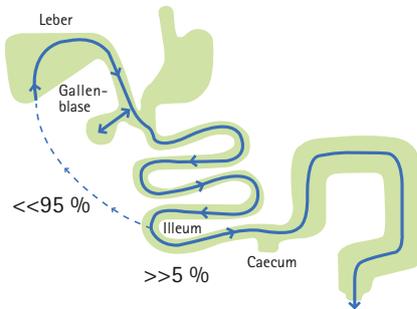
Die Häufigkeit chologener Diarrhö wurde im klinischen Alltag bisher unterschätzt. Es wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass bei etwa einem Drittel der Patienten mit chronischer Diarrhö und ebenfalls bei Patienten mit Diarrhö-prädominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D) tatsächlich eine primäre chologene Diarrhö (Typ 2) vorliegt. Auf einem Ergebnis von weniger als 10 % Retention im ⁷⁵SeHCAT-Test basierende Studien in Schweden und Großbritannien lassen abschätzen, dass bei 28,1 % der Patienten mit zuvor diagnostiziertem RDS-D de facto eine PCD vorliegt. Untersuchungen in diversen Zentren, in denen ein ⁷⁵SeHCAT-Test <10 %, erhöhte FGF-19-Fastenspiegel, C4 oder die fäkale 48-Stunden Gallensäureausscheidung be-



Prof. Dr. med. Dipl.-Psych.
Hubert Mönnikes



Bei Gesunden: Die Gallensäure wird in der Gallenblase gesammelt und bei der Nahrungsaufnahme in den Dünndarm abgegeben. Sie passiert den Darm zusammen mit der Nahrung. Normalerweise wird ~95% der Gallensäure im terminalen Ileum absorbiert und wieder in den Kreislauf zurückgeführt.



Bei Patienten mit BAD: Gallensäuren gelangen überschüssig ins Colon → Gallensalze stimulieren Sekretion und Motilität → sekretorische Diarrhö, Krämpfe



stimmt wurden, kommen zu dem Ergebnis, dass bei 25 % der Patienten mit funktioneller Diarrhö (FD) oder RDS-D eine PCD vorliegt. Nach epidemiologischen Berechnungen aus Großbritannien liegt die Prävalenz der PCD in der Bevölkerung bei >1 %.

Diagnostik der chologischen Diarrhö

Die bisherigen Defizite in der täglichen Praxis der Diagnosestellung der verschiedenen Formen der chologischen Diarrhö resultieren zum einen aus der vielerorts eingeschränkten Verfügbarkeit der relevanten Nachweismethoden und dem sich daraus zudem ergebenden Nachholbedarf, den Einsatz des aktuellen Goldstandards, den ⁷⁵SeHCAT-Test, in den klinisch relevanten diagnostischen Algorithmen klar zu favorisieren. In aktuellen Leitlinien britischer und kanadischer gastroenterologischer Fachgesellschaften zur Diagnostik von Patienten mit dem Symptom „chronische Diarrhö“ und von Patienten mit dem Bild eines Diarrhö-prädominanten Reizdarmsyndroms, wird dies nun berücksichtigt. Hingegen ist der ⁷⁵SeHCAT-Test in den USA bisher nicht zugelassen, sodass dort nur die Bestimmung der Gallensäureausscheidung im Stuhl und serologische Verfahren (Messung von 'fibroblast growth factor 19' (FGF-19) oder '7-alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one' (C4) im Serum) in der klinischen Routinediagnostik verfügbar sind.

Die vor dem Hintergrund der limitierten oder komplizierten Verfügbarkeit objektiver Nachweisverfahren in der klinischen Praxis auch in Deutschland oft vorgenommene Probebehandlung mit einem Gallensäurebinder (GB) wie Colestyramin - vor oder auch ohne den folgenden Einsatz der genannten Nachweisverfahren - hat gravierende Nachteile. Dazu zählt eine eingeschränkte Ansprechrate auf die Therapie der PCD mit Colestyramin, die zu einem falsch negativen PCD-Ausschluss bei etwas 30 % der tatsächlich Erkrankten führt. Ein weiteres wichtiges Argument für den primären Einsatz der genannten objektiven Nachweisverfahren, idealerweise des ⁷⁵SeHCAT-Tests bei Verdacht auf chologene Diarrhö, ist das Vermeiden von Kosten und von unnötigen Belastungen für den Patienten, sowohl durch vorherige diagnostische Verfahren als auch vermeidbare ungezielte symptomatische Therapien.

⁷⁵SeHCAT-Test

Mit dem ⁷⁵SeHCAT-Test wird der Verlust von Gallensäuren nach oraler Applikation einer Kapsel mit radioaktiv markierter Tauroselcholsäure (⁷⁵Se) (engl. 75-selenium homocholic acid taurine, abgekürzt ⁷⁵SeHCAT) nach der Kapseleinnahme und nach einem Zeitintervall von sieben Tagen durch Messung mit der Gamma-Kamera kalkuliert und als Restaktivität in Prozent des Ausgangsbefundes angegeben (7-Tage-Retention), um Patienten mit chologener Diarrhö zu identifizieren. Dabei wird ein 7-Tage-Retentionswert von 10-15 % als leichter, ein Wert von 5-10 % als mittelschwerer und ein Wert von 0-5 % als schwerer Gallensäureverlust (GSV) definiert.

Für diese quantitative Kategorisierung der CD ließ sich in Therapiestudien eine prädiktive Bedeutung für das Ansprechen auf Gallensäurebinder nachweisen. Bei einer ⁷⁵SeHCAT-Retention von >15 % als Grenzwert für Gallensäuren-Malabsorption war in den klinischen Subgruppen ein erhöhter Gallensäureverlust bei 79 % der Patienten mit Typ 1, bei 42 % mit Typ 2 (ICD) und bei 44 % der Untersuchten mit Typ 3 festzustellen.

Prädiktoren für einen positiven ⁷⁵SeHCAT-Test waren rechtsseitige Hemikolektomie (chirurgische Entfernung von Teilen des Dickdarms) (OR 4.88), Cholezystektomie (OR 2.44) und Ileitis terminalis bei M. Crohn (OR 1.86).

Ein systematischer Review der 7-Tage-Retentionswerte bei Patienten mit einem Diarrhö-prädominantem Reizdarmsyndrom zeigte, dass 10 % dieser Patienten eine schwere, 32 % eine mittelschwere und 26 % eine milde Form der Gallensäuremalabsorption aufwiesen.

Die ⁷⁵SeHCAT-Untersuchung wird von allen gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland gemäß EBM erstattet.

Die Guideline der British Society of Gastroenterology machte 2018 folgende Empfehlung für den optimalen Untersuchungsalgorithmus bei chronischer Diarrhö: „Bei Verdacht auf eine funktionelle Darmerkrankung oder IBS-Diarrhö empfehlen wir, dass eine Diarrhö durch Gallensäureverlustsyndrom ausgeschlossen werden sollte, entweder mit einer ⁷⁵SeHCAT Testung oder einem Serum C4 (7α-hydroxy-4-cholesten-3-one) Nüchternwert Bestimmung.“
Evidenzlevel 1; starker Empfehlungsgrad

Gallensäureausscheidung im Stuhl

Die Messung der fäkalen Gallensäureausscheidung ist eine andere Option zur Diagnostik bei der chologischen Diarrhö. Dazu wird die komplette Gallensäureausscheidung über 48 Stunden unter fettreicher Diät bestimmt. Der Test ist aufgrund der Notwendigkeit, den Stuhl zu sammeln, aufwendig und wird nur selten von Labors angeboten. Cut-off einer erhöhten Ausscheidung der Gallensäuren ist nach Studien ein Wert von >2337 µmol/48 Stunden.

FGF-19 Serumspiegel

Ein möglicher Fortschritt in der Diagnosestellung der CD könnte die Bestimmung von FGF-19 (fibroblast growth factor 19) im Serum mittels ELISA als Surrogatmarker der Synthese von Gallensäuren sein. Es ließ sich für einen Fastenspiegel von <145 pg/ml als cut-off ein positiver prädiktiver Wert von 61 % und ein negativer prädiktiver Wert von 82 % in Bezug zum 7-Tage-Retentionswert von >10 % im ⁷⁵SeHCAT-Test als Goldstandard zeigen. Allerdings erfordert die klinische Etablierung eines erniedrigten

FGF-19-Nüchternspiegels oder auch postprandialer FGF-19-Spiegel als Marker der chologischen Diarrhö zusätzliche umfassende Validierungsstudien.

C4-Serumspiegel

Ein erhöhter C4-Serumspiegel ist ein weiterer potentieller diagnostischer Nachweistest bei der chologischen Diarrhö. C4 (7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one) ist ein Intermediärprodukt in der Bildung von Gallensäuren aus Cholesterol und somit ein Maß für deren Synthese. Erhöhte Nüchternwerte sprechen für das Vorliegen einer chologischen Diarrhö. Dabei hat ein C4-Wert von 47,1 ng/ml als cut-off (bezogen auf eine 7-Tage-Retentionsrate von <10 % im ⁷⁵SeHCAT-Test) einen negativen prädiktiven Wert von 95 % und einen positiven prädiktiven Wert von 74 %. Das macht C4 attraktiv als Screening-Parameter für einen exzessiven Umsatz von Gallensäuren. Diese Raten steigen nach Studien sogar auf 98 % und 74 % in Bezug zum therapeutischen Ansprechen auf Gallensäurebinder. Da die C4-Spiegel im Serum tageszeitlich variieren, ist die Beachtung des Messzeitpunkts bedeutsam.

Pathophysiologie der primären chologischen Diarrhö

Pathophysiologisch liegt bei der primären chologischen Diarrhö eine Störung des für die Regulation der Gallensäurensynthese verantwortlichen Feedback-Mechanismus vor.

Alterationen in der Gallensäuren-induzierten Stimulation des Farnesoid-X-Rezeptors (FXR) sind begleitet von einer ungenügenden Bildung von FGF-19 in Enterozyten des Ileums. Infolge erniedrigter zirkulierender Spiegel von FGF-19 sowie Alterationen in der Synthese und Degradierung von Proteinen, die an der Regulation von FGF-19 in Hepatozyten beteiligt sind, resultiert eine vermehrte Synthese und Exkretion von Gallensäuren in der Leber. Dies führt zu hohen Konzentrationen von Gallensäuren im Kolon und einem Anstieg des fäkalen Gallensäurenverlustes. Die vermehrten Gallensäuren im Kolon induzieren durch Freisetzung diverser Mediatoren die Stimulation von Sekretion und Motilität als auch sensorische Prozesse im Kolon, welche die Beschwerden auslösen. Es gibt zahlreiche Hinweise auf verschiedene genetische Polymorphismen, die mit den pathophysiologischen Mechanismen assoziiert sind.

Therapie

Diätetische Behandlung

Nach den Ergebnissen aktueller Untersuchungen verbessert die Ernährungsumstellung auf eine fettreduzierte Kost bei Patienten mit (nach dem Ergebnis des ⁷⁵SeHCAT-Tests) leichter oder mittelschwerer Form der Gallensäurenmalabsorption zahlreiche gastrointestinale Symptome; hierzu zählen imperativer

Stuhldrang, Blähungen, Stuhlfrequenz und Flatulenz. Bei Patienten mit schwerem Gallensäurenverlust (7-Tage-Retention < 5%) führt dies in einer Kombination mit Colesevelam zur Beschwerdenbesserung.

Medikamentöse Behandlung

Gallensäurebinder sind die primäre medikamentöse Behandlungsoption bei chologener Diarrhö. Der FXR-FGF-19 Regulationsweg bietet alternative therapeutische Ansatzpunkte.

Gallensäurebinder

Gallensäurebinder sind zur Therapie der Hyperlipidämie zugelassene Anionenaustauscher. Da diese nicht resorbierbaren Polymere die Gallensäuren binden und damit deren Potential reduzieren, Diarrhöen auszulösen, sind sie "Behandlung der Wahl" der chologischen Diarrhö. Es gibt drei Substanzen in der Medikamentengruppe (Colestyramin, Colestipol, Colesevelam), von denen in Deutschland Colestyramin (als Granulat oder Kautablette) und Colesevelam (als Tablette) zur Verfügung stehen, wobei nur Colestyramin für die Indikation „chologische Diarrhö“ zugelassen ist.

Ein klinisch gutes oder partielles Ansprechen auf die Behandlung mit dieser Substanzklasse bei Patienten mit chronischer Diarrhö variiert und ist abhängig vom Schweregrad des Gallensäureverlustes (leicht: 67 %, mittelschwer: 79 %, schwer: 76 %). Ähnlich dazu zeigen sich auch in Studien bei Patienten mit RDS-D unterschiedlich gute Ansprechraten: 96 % bei 7-Tage-Retention im ⁷⁵SeHCAT-Test von <5 %, 80 % bei einem Wert <10 %, 70 % bei <15 %.

Da eine einmal diagnostizierte chologische Diarrhö in der Regel auf Jahre unverändert bleibt, benötigen die Patienten meist eine Langzeittherapie für eine adäquate Symptombesserung. Hierbei ist zu beachten, dass die Resorption von fettlöslichen Vitaminen und Medikamenten beeinträchtigt werden kann. Bis zu 25 % der Patienten beenden die Therapie mit Colestyramin wegen unerwünschter Effekte (Nebenwirkungen, geschmackliche Aspekte).

Farnesoid-X-Rezeptor Agonisten

Obeticholsäure ist ein potenter Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) Agonist, der die Bildung von FGF-19 stimuliert, was zu einer Reduktion der hepatischen Gallensäurensynthese führt. In Studien an Patienten mit im ⁷⁵SeHCAT-Test nachgewiesener primärer (idiopathischer) und sekundärer Gallensäurenmalabsorption wurde gezeigt, dass eine Behandlung mit Obeticholsäure die Serumspiegel von FGF-19 erhöht, die von C4 und Gallensäuren reduziert und sowohl die Stuhlfrequenz als auch die Stuhlkonsistenz verbessert. Diese Beobachtungen wecken Hoffnungen auf einen zukünftigen erfolgreichen Einsatz von Farnesoid-X-Rezeptor Agonisten in der Therapie der chologischen Diarrhö.

Literatur beim Verfasser

Abkürzungen

BAD: Bile Acid Disease
"Gallensäurekrankheit"
RDS: Reizdarmsyndrom
CD: Chologene Diarrhö
IBS-Diarrhö: Reizdarmsyndrom mit vorwiegend Durchfällen
PCD: Primäre chologische Diarrhö
GB: Gallensäurebinder
C4: 7 α -hydroxy-cholesten-3-one
FGF-19: fibroblast growth factor-19
FGFR4: fibroblast growth factor receptor 4
FXR: Farnesoid-X-Rezeptor
GPBAR1: G-protein coupled bile acid receptor (aka TGR5)
KLB: klotho β

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Hubert Mönnikes

Facharzt für Innere Medizin,
Gastroenterologie,
Diabetologie, Palliativmedizin
Forschungsschwerpunkte: Neurogastroenterologie, Gastrointestinale Funktionserkrankungen
Martin Luther Krankenhaus
Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité
Caspar-Theyß-Straße 27-31
14193 Berlin
www.jsd.de/martin-luther

Medizinischer Infoservice „SeHCAT™“
GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG
Oskar-Schlemmer-Straße 11
80807 München
Tel.: 089-96281302
med-wiss@ge.com

