

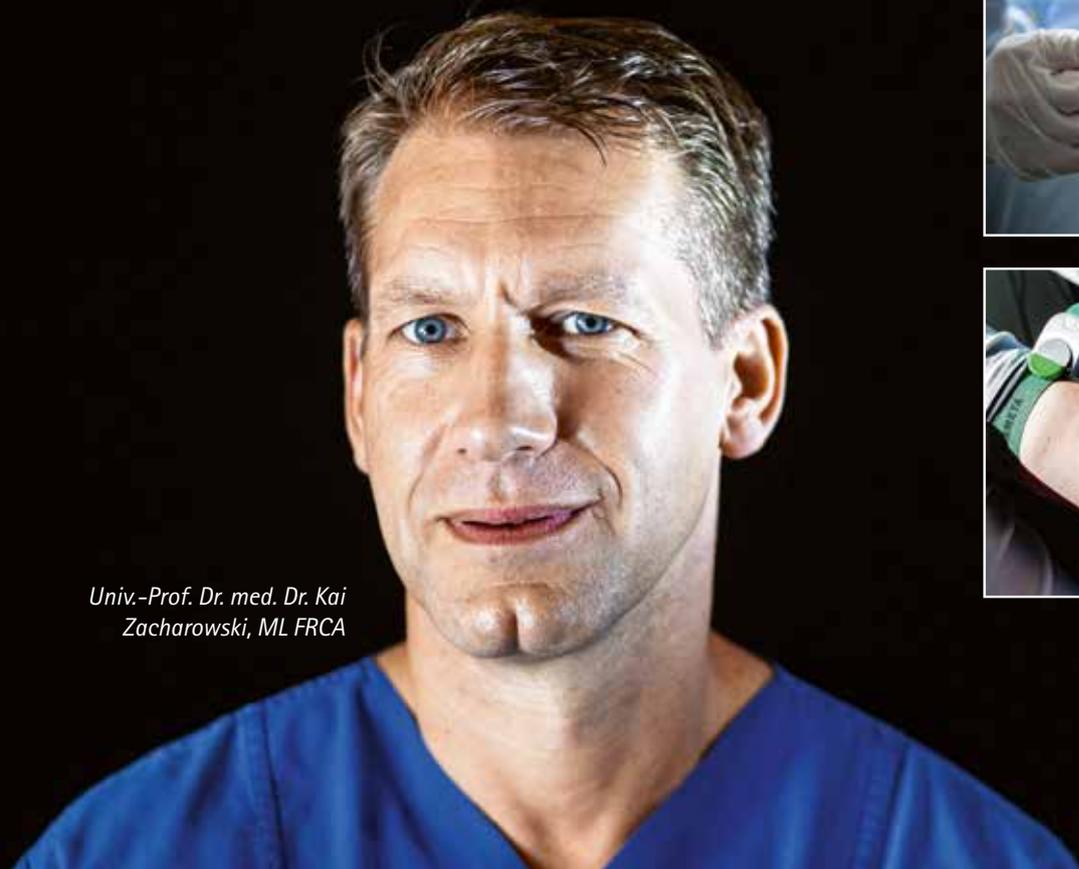
Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin



2. Ausgabe 2017
3,50 Euro

Patient Blood Management



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. Kai
Zacharowski, ML FRCA



■ Neurologie

- | Amyotrophe Lateralsklerose
- | Cluster-Kopfschmerz



■ Selbsthilfe

- | Interessengemeinschaft
Hämophiler e.V.
- | Symposium Lunge in Hattingen



■ Therapieoptionen

- | Alternative zu Antibiotika
„Endolysin Staphefekt“
- | Blasenenerkrankungen

- 03 ■ **Frühzeitiger Einsatz von Pentaglobin reduziert gefährliche Antikörper nach Organtransplantation**
PD Dr. med. Markus J. Barten
- 06 ■ **Patient Blood Management**
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. Kai Zacharowski, ML FRCA
Prof. Dr. med. Patrick Meybohm
Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach
- 09 ■ **Revisionen von Knieprothesen**
Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson
PD Dr. med. Arnd Steinbrück
- 12 ■ **Die Therapie der Aortenklappenstenose – Perspektiven für die tägliche Praxis**
Prof. Dr. med. Matthias Paul
- 15 ■ **Eine neuartige, interventionelle Behandlungsform für Patienten mit einem Lungenhochdruck (pulmonaler Hypertonus)**
Dr. med. Anne Michalk
Prof. Dr. med. Nikolaus Haas
PD Dr. med. I. Schulze-Neick
- 18 ■ **Bedeutung und Nutzen von Selbsthilfegruppen am Beispiel der Hämophilie**
Dr. med. Thomas Becker
- 21 ■ **Das 10. Symposium Lunge in Hattingen**
- 22 ■ **Die überaktive Blase – eine belastende Erkrankung**
Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Wiedemann
- 25 ■ **Persistierendes Foramen ovale (PFO)**
Dr. med. Thomas Schmitz
- 28 ■ **Die Protonentherapie – ein innovatives radioonkologisches Verfahren**
Prof. Dr. med. Beate Timmermann
Prof. Dr. med. Jochen A. -Werner
- 31 ■ **Cluster Kopfschmerz**
Priv.-Doz. Dr. med. Jan Hoffmann
- 34 ■ **Optimierte Behandlung von Patienten mit einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)**
Dr. med. Torsten Grehl
- 37 ■ **Neue, zielgerichtete Therapie bei Staphylococcus aureus-vermittelten Pyodermien und Sekundärinfektionen**
Dr. rer. nat. Bettina Hofer
Dr. Bjorn Herpers, MD, PhD



Liebe Leser,

der Einsatz von Spenderblut oder besser Fremdblut ist insbesondere in der Intensivmedizin eine wichtige und auch lebensrettende bzw. -verlängernde Maßnahme, die es bei schweren Erkrankungen und fachkompetenter Indikation in der Regel nicht zu hinterfragen gilt. Dennoch wäre es sinnvoll, vorhandene Ressourcen schonend und, wenn möglich, limitiert einzusetzen.

Blut ist ein kostbarer und auch kostspieliger Saft – sowie ein interessanter „Rohstoff“ für Medikamente und verschiedene Therapieoptionen.

Unser Blut ist eine sehr individuelle Körperflüssigkeit, bestehend aus Plasma – einer flüssigen Interzellularsubstanz – und Blutzellen, die mit Hilfe des Herz-Kreislauf-Systems den gesamten Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen.

Das Blutvolumen eines Erwachsenen liegt bei rund drei bis sechs Litern (abhängig vom Körpergewicht). Neben dem Plasma und den zellulären Bestandteilen (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) transportiert dieses besondere „Organ“ noch viele andere Komponenten, die nicht nur die Einzigartigkeit seines Trägers kennzeichnen, sondern auch im Falle einer Übertragung Risiken für den Empfänger mit sich bringen können. Hier wären insbesondere Mikroorganismen wie Bakterien, Viren, Parasiten und Prionen zu nennen, die eine folgenschwere oder letale Infektion bedingen können. Auch schwere systemische allergische Reaktionen auf das Fremdblut sind bekannt.

Des Weiteren sind im Blut eines jeden Individuums Hormone und auch Gene enthalten, die diesen einen bestimmten Menschen ausmachen und prägen. Am Universitätsklinikum Frankfurt wurde durch Prof. Dr. med. Dr. Kai Zacharowski & Prof. Dr. med. Patrick Meybohm ein multidimensionales klinisches Konzept etabliert mit dem Ziel, im Sinne der Patientensicherheit, die patienteneigenen Blutressourcen präoperativ zu stärken sowie postoperativ durch den Einsatz blutsparender Maßnahmen zu erhalten. „Patient Blood Management“ – ein zukunftsweisendes, patientengerechtes und zielführendes Konzept.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.

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

Impressum

Forum Sanitas
erscheint alle drei Monate, Auflage: 30.000 Ex.

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

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien
33719 Bielefeld
33818 Leopoldshöhe, Tel. 05208.958898
www.forum-sanitas.com
info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

PD Dr. med. M. Barten, Dr. med. Th. Becker
Dr. rer.nat. Ch. Füllenbach, Dr. med. G. Goldmann
Dr. med. T. Grehl, Prof. Dr. med. N. Haas
Dr. B. Herpers, MD PhD, Dr. rer. nat. Bettina Hofer
PD Dr. med. J. Hoffmann, Prof. Dr. med. V. Jansson
Jens Lingemann, Prof. Dr. med. P. Meybohm
Dr. med. A. Michalk, Prof. Dr. med. M. Paul
Dr. med. Th. Schmitz, PD Dr. med. J. Schulze-Neick
PD Dr. med. A. Steinbrück, Prof. Dr. med. B. Timmermann
PD Dr. med. A. Wiedemann, Prof. Dr. med. K. Zacharowski

Layout

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

Bildredaktion|Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer, Sandra Drösler

Webdesign

Heiko Garzosch

Webmaster|Internetservice

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

Bezug|Verteilung

Leserzirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH,
Karl Wegener (Tel. 05251.153220)

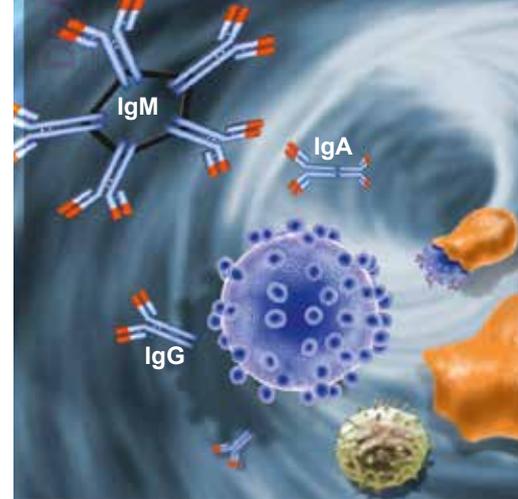
Copyright

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

Titelbild

Patrick Ohligschläger PHOTOGRAPHY

Frühzeitiger Einsatz von Pentaglobin reduziert gefährliche Antikörper nach Organtransplantation



Allgemein bezeichnet man als Abstoßung die Immunantwort des Empfängers auf das transplantierte Organ, wenn dieses durch die ständige Auseinandersetzung mit dem Immunsystem des Empfängers und den daraus resultierenden pathologischen Umbauvorgängen im Transplantatgewebe zunehmend die Funktion verliert – bis hin zum Versagen. Die Immunantwort beruht im Wesentlichen auf einem Zusammenspiel bestimmter Zellen der weißen Blutkörperchen (Leukozyten), den T- und B-Lymphozyten, mit dem Spenderorgan. Man unterscheidet eine zelluläre Abstoßung, an der spezifische, zytotoxische T-Zellen beteiligt sind von einer humoralen Abstoßung, bei der B-Zellen oder Plasmazellen spender- (donor)-spezifische Antikörper (DSA) bilden. Beide Prozesse können auch parallel ablaufen.

Eine Abstoßung ist umso ausgeprägter, je verschiedener oder unverträglicher die Gewebe von Empfänger und Spender sind. Die Zellstrukturen des Organs, die hierfür verantwortlich sind, werden Transplantationsantigene genannt. Eine Unverträglichkeit (Inkompatibilität) von Transplantationsantigenen ist auf genetische Unterschiede zwischen Spender und Empfänger zurückzuführen, die vom Immunsystem des Empfängers nicht toleriert werden können.

Die stärksten Alloantigene stellen die Produkte des major histocompatibility complex (MHC) dar, welcher sich auf dem Chromosom 6 befindet, das auch die Gene für die sogenannten MHC-Proteine enthält. Sie werden als die menschlichen Leukozytenantigene (Human Leukocyte Antigen = HLA) bezeichnet. Sie ermöglichen es, dass eine Zelle als zum Individuum zugehörig erkannt wird. Aufgrund des großen Polymorphismus dieser Gene sind die MHC-Proteine bei jedem Individuum unterschiedlich, es sei denn, sie sind genetisch identisch wie bei eineiigen Zwillingen. Die MHC-Proteine werden in Klasse I (HLA-A, -B und -C) und Klasse II (HLA-DR, -DQ, -DP) eingeteilt. Die physiologische Aufgabe der HLA-Proteine ist vor allem, den T-Zellen Antigene zu präsentieren, damit sie als fremd erkannt werden (HLA-Restriktion).

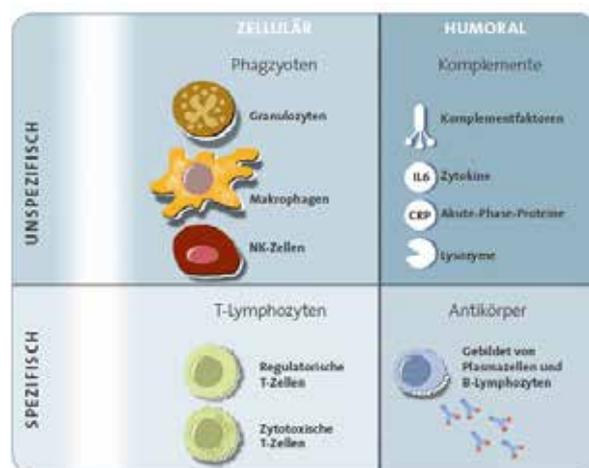
Verlaufsform einer Abstoßung

Je nach Zeitpunkt der Abstoßung kann man auf den jeweiligen Mechanismus zurückschließen. So tritt eine hyperakute Abstoßung innerhalb von Minuten auf, wenn das Transplantat an die Blutzirkulation des Empfängers angeschlossen ist. Ursächlich dafür sind vorbestehende (präformierte) DSA des Empfängers gegen das Transplantat. Durch Bindung der Antikörper an Alloantigene der Endothelzellen des transplantierten Organs, kommt es zu einer Aktivie-

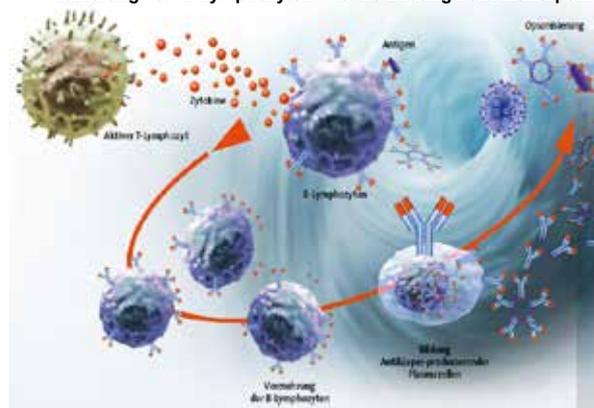
rung des Komplementsystems und zum Verschluss der Transplantatgefäße sowie zu großen Gerinnungsreaktionen im Blutkreislauf und damit zur Lebensbedrohung. In einem solchen Fall muss das Transplantat sofort wieder entfernt werden. Diese Komplikation ist besonders bei Nierentransplantationen gefürchtet. Präformierte DSA gegen die Alloantigene können beispielsweise von früheren Bluttransfusionen, Einsatz von mechanischen Herzunterstützungssystemen, Schwangerschaften oder einer früheren Organtransplantation stammen und zu einer Sensibilisierung des Empfängers führen. Ob dies der Fall ist, wird präoperativ durch eine Kreuzprobe getestet. Dabei wird untersucht, ob sich im Serum des Empfängers Antikörper gegen Spenderlymphozyten befinden, um das Risiko einer Transplantation zu beurteilen.

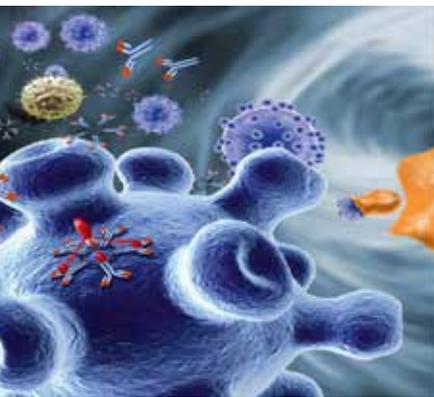
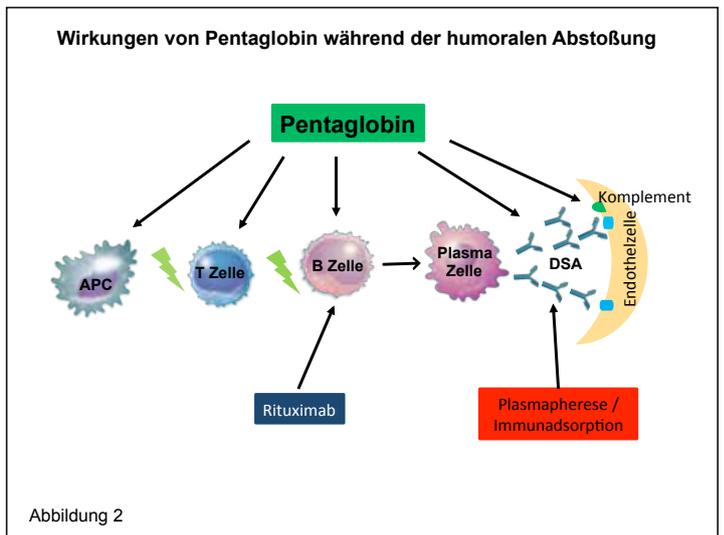
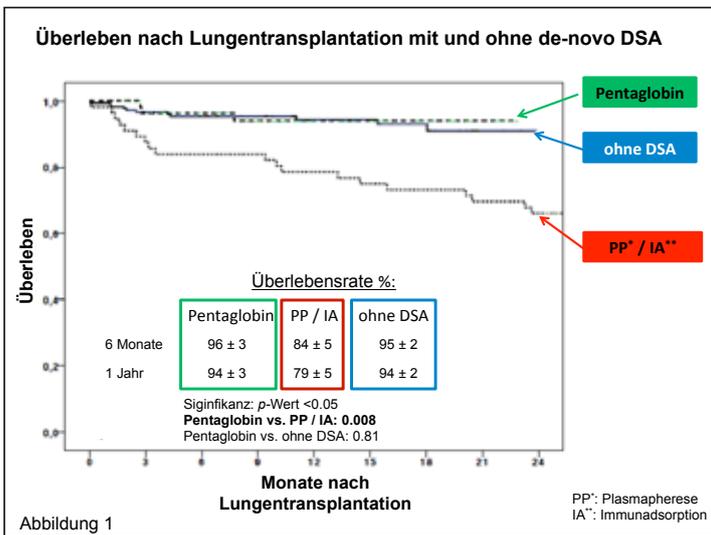
Eine akute Abstoßung wird meist innerhalb der ersten Tage bis Wochen induziert und in den Folgemonaten manifest. Diese Form kann auch Jahre nach der Transplantation auftreten, wenn die Unterdrückung des Immunsystems durch spezifische Medikamente (Immunsuppressiva) zu schwach ist. Beteiligt sind bei der akuten zellulären Abstoßung vor allem zytotoxische T-Zellen des Empfängers, die über das Blutgefäßsystem in

Das zelluläre und humorale Immunsystem



Aktivierung von B-Lymphozyten und die Bildung von Antikörpern





das Transplantat gelangen, wo sie fremde HLA-Proteine z.B. auf den Endothelzellen des Transplantats erkennen und zu deren Zerstörung führen.

Bei der akuten humoralen Abstoßung binden neu gebildete DSA an die Endothelzellen des Transplantats und aktivieren das Komplementsystem, die unspezifische humorale Immunantwort. Diese vaskuläre Abstoßung führt zu Einzelnekrosen der Blutgefäße im Transplantat. Daher sollte eine Testung auf eine möglichst enge Übereinstimmung der HLA-Moleküle vor der Transplantation erfolgen.

Die chronische Abstoßung präsentiert sich Monate bis Jahre nach der Transplantation und ist durch eine progrediente Abnahme der Organfunktion gekennzeichnet. Eine Aktivierung der Empfänger-T-Lymphozyten über die indirekte Antigenerkennung kann zu einer persistierenden Immunantwort führen. Antigene des Spenders werden kontinuierlich von antigenpräsentierenden Zellen (APC) des Empfängers den T-Zellen angeboten, was zur Aktivierung von vielen T-Zellklonen unterschiedlicher Spezifität führen kann. Eine wesentliche Rolle bei der chronischen Abstoßung spielen humorale Effektormechanismen, denn bei mehr als 70% der betroffenen Patienten sind bei der Abstoßung DSA nachweisbar.

Risikofaktoren für eine Neubildung (de-novo) von DSA nach der Transplantation sind Impfungen, virale und bakterielle Infektionen und eine Unterimmunsuppression (z.B. Verzicht auf die Medikamente Ciclosporin oder Tacrolimus als Basisimmunsuppressiva). Zudem scheint das Risiko mit der Anzahl der HLA Mismatches zwischen Donor und Empfänger, besonders der HLA-DR Mismatches, zu steigen.

Therapie der Abstoßungsreaktion

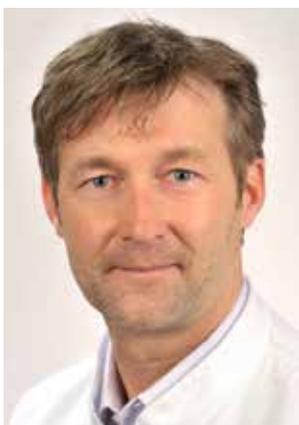
Eine akute zelluläre Abstoßung nach Organtransplantation lässt sich sehr gut mit einer vorübergehenden Erhöhung der Immunsuppression behandeln und ist in den meisten Fällen reversibel.

Im Gegensatz dazu ist die Therapie einer humoralen Abstoßung komplexer und uneinheitlich, da es keine Resultate aus großen multizentrischen Studien gibt. Unstrittig ist, dass eine Desensibilisierung des Empfängers vor oder um den Zeitpunkt der

Transplantation stattfinden muss, wenn präformierte DSA vor der Transplantation vorhanden sind, um eine hyperakute Abstoßung zu vermeiden. Des Weiteren ist es Expertenkonsens, dass beim Nachweis von de-novo DSA nach der Transplantation im Zusammenhang mit einer akuten oder chronischen Abstoßung eine Therapie erfolgen sollte. Erforderlich ist eine Kombinationstherapie, um zum einen die Antikörper aus dem Blut zu entfernen und zum anderen die Effektorzellen, die B-Zellen bzw. Plasmazellen, spezifisch an der Neuproduktion zu hindern. Häufig erfolgt eine Kombinationstherapie mittels Plasmapherese bzw. Immunadsorption und / oder Gabe von Immunglobulinen sowie mit medikamentöser Hemmung der B-Zellen (z.B. Rituximab), oft in wiederholter Anwendung über Monate.

Dagegen wird derzeit kontrovers diskutiert und zwar unabhängig, welches Organ transplantiert wird, ob das alleinige Vorhandensein von DSA ohne Hinweis auf eine Abstoßung eine Therapie berechtigt, da es auch zum spontanen Verschwinden der DSA kommen kann.

In diesem Zusammenhang sind die Resultate einer großen retrospektiven Analyse aus Hannover an über 500 Lungentransplantierten mit de-novo DSA interessant, in der die frühzeitige Therapie von DSA mit Pentaglobin®, ein speziell mit Antikörpern der Klassen IgM, IgG und IgA angereichertes Immunglobulin, untersucht wurde. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt. Patienten mit de-novo DSA wurden entweder mit wiederholter Gabe von Pentaglobin oder mit Plasmapherese bzw. Immunadsorption therapiert. In beiden Gruppen erhielten die Patienten zusätzlich einmalig Rituximab. Als Kontrolle diente eine dritte Studiengruppe aus Patienten die keine DSA hatten. Die Therapiedauer war ausgerichtet bis zur Beseitigung der DSA oder 6 Monate nach Therapiebeginn. Patienten mit Pentaglobin-Therapie hatten eine deutlich erhöhte und länger anhaltende Beseitigung von DSA, 92% nach der letzten Behandlung und 90% am Studienende, als vergleichsweise Patienten, die mit Plasmapherese / Immunadsorption therapiert wurden (75% und 56%). Allgemein war die Inzidenz von Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Anämie, allergische Reaktion) nach Pentaglobin-Gabe niedrig. Bemerkenswert ist, dass im Vergleich zu Patienten ohne



PD Dr. med. Markus J. Barten

DSA, die im gleichen Beobachtungszeitraum ein neues Organ erhielten, das Überleben, die Freiheit von Infektionen mit Hospitalisierung und die Lungenfunktion (1-Sekunden Kapazität) in der Pentaglobin-Studiengruppe vergleichbar gut war (Abbildung 1).

Zudem zeigte sich am Studienende ein Trend, aber ohne statistische Signifikanz, dass die mit Pentaglobin behandelten Patienten einen geringeren Anteil an klinisch vermuteter Abstoßung (Steroid-therapiert) und Biopsie bestätigter Abstoßung hatten, als die Patienten der beiden anderen Gruppen. Die vorliegende retrospektive Studie ist die größte und längste Studie auf diesem Gebiet.

Die guten Ergebnisse der Pentaglobin Therapie im Vergleich zu einer Plasmapherese und Immunadsorption sind damit erklärbar, dass diese beiden letzteren Verfahren ausschließlich eine Entfernung der Antikörper aus dem Plasma bewirken (Abbildung 2). Des Weiteren haben beide Verfahren, sowohl die Plasmapherese als auch die Immunadsorption, den Nachteil, dass sie mit einem hohen personellen Aufwand verbunden sind und nur von ausgebildeten Fachkräften durchgeführt werden können. Bei der Plasmapherese besteht die Abhängigkeit von der Blutspende der Bevölkerung, trotz Testung bleibt ein Restrisiko der Übertragung von Infektionen (z.B. Hepatitis), und die große Volumenbelastung während der Anwendung kann bei Patienten mit eingeschränkter Kreislauffunktion problematisch werden. Bei der Immunadsorption muss spezifisch geplant werden, welche Antikörper entfernt werden. Zudem sind die zu verwendenden Säulen nur begrenzt wiederverwertbar, was zu hohen Therapiekosten führt.

Vorteile haben die Immunglobuline wegen der einfachen Durchführbarkeit und der allgemein sehr guten Verträglichkeit der Therapie. Gelegentlich werden allergische Reaktionen beobachtet, die aber bei den betroffenen Patienten nach eigenen Erfahrungen in Hamburg meist unter Vorbehandlung mit Kortikosteroiden nicht wieder auftreten.

Im Vergleich zur Plasmapherese bzw. Immunadsorption haben Immunglobuline wie Pentaglobin vielfältige (Abbildung 2) und dadurch langanhaltende Wirkungen. Neben der Blockierung der Antikörper im Plasma, bewirken Immunglobuline eine Aktivierung der regulatorischen T-Zellen (IgG), Modulation der B-Lymphozyten mit Inaktivierung (IgM>IgG), Reduktion der Antikörperbildung und Überführung in den programmierten Zelltod (Apoptose) (IgG). Zudem induzieren Immunglobuline nicht-entzündliche Signalproteine (Zytokine) und blockieren die in der humoralen Immunantwort wichtige Komplementkaskade (Inhibierung der C3-Aktivierung).

Außer Pentaglobin wurden auch Immunglobulin-Präparate erfolgreich zur Entfernung von DSA z.B. nach Nierentransplantation eingesetzt. Aber im Vergleich zu anderen Immunglobulinen scheint besonders Pentaglobin gut geeignet für die Entfernung von DSA zu sein, da es als einziges derzeitiges Präparat neben IgG zusätzlich auch Antikörper der

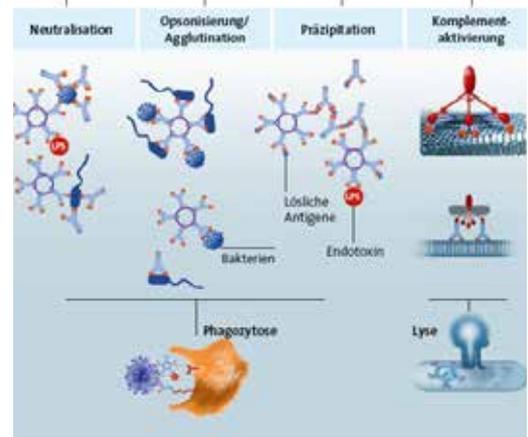
Klassen IgA und IgM enthält. Denn gerade IgM-Antikörper inaktivieren zehnmal stärker als IgG-Antikörper freies Komplement, das eine entscheidende Rolle bei der Abstoßungsreaktion spielt. Zudem verhindern IgA-Antikörper, dass spezielle Immunzellen (neutrophile Granulozyten und Monozyten) in das Gewebe wandern. Des Weiteren bieten IgM-Antikörper einen Vorteil durch antibakteriellen Schutz. Denn die Bildung von IgM-Antikörpern ist die primäre Antwort des Immunsystems auf Infektionen. IgM-Antikörper binden direkt an bakteriellen Oberflächenproteinen des Erregers, und IgM besitzt im Vergleich zum IgG u.a. eine 1.000-fach höhere Bindungsaffinität zum Komplementprotein C1q, wodurch Erreger effektiv eliminiert werden. Aus diesen genannten Gründen verwenden auch wir in Hamburg für die Therapie von herztransplantierten Patienten mit de-novo DSA Pentaglobin als Immunglobulin.

Schlussfolgerung

Mitentscheidend für das Langzeitüberleben und eine gute Lebensqualität nach Organtransplantation ohne erneute Krankenhausaufenthalte mit langwierigen Therapien, ist das Wissen über Abstoßungen, deren unterschiedliche Formen und Risikofaktoren sowie Kenntnis von modernsten Therapiekonzepten.

Ist gegenwärtig die akute zelluläre Abstoßung mit den vorhandenen Immunsuppressiva kontrollierbar, so besteht in der Behandlung der akuten humoralen Abstoßung noch Aufklärungsbedarf. Hier ist gerade der Umgang mit DSA, präformiert oder neu entwickelt, eine Herausforderung, die alle Organe betrifft. Es ist bekannt, dass Patienten mit DSA nach Organtransplantation ein erhöhtes Risiko für eine akute humorale Abstoßung und für das Entstehen einer chronischen Abstoßung haben. Folglich haben diese Patienten auch allgemein eine erhöhte Sterblichkeit gegenüber Patienten ohne DSA. Neuste Studienergebnisse zeigen, dass die frühzeitige Erkennung der DSA und die Einleitung einer adäquaten Therapie von großem Vorteil sind. In der Therapie bieten Immunglobuline wegen ihres großen Wirkungsspektrums bei der Entfernung der DSA und der Verhinderung der Neuproduktion einen schnellen und langanhaltenden Effekt. Besonders das Immunglobulin Pentaglobin scheint, durch die besondere Anreicherung mit drei Antikörperklassen IgM, IgA und IgG, zum einen gegenüber Infektionen bei der Therapie der DSA zu schützen und zum anderen mitverantwortlich für ein geringeres Vorkommen von Abstoßungen zu sein. Wünschenswert sind multizentrische prospektive Studien, um die guten Erfahrungen mit Pentaglobin nach Lungentransplantation zu bestätigen und um einheitliche Konzepte zur Therapie von DSA nach Organtransplantation zu entwickeln.

Die antibakterielle Wirkung von Pentaglobin



Informationen

■ **Privatdozent Dr. med. Markus J. Barten**
 Universitäres Herzzentrum Hamburg
 Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie
 Martinistrasse 52
 20246 Hamburg; Kontakt:
 Tel.: (040) 7410- 0 Zentrale
 Fax: (040) 7410- 54931
 www.uke.de

■ **Biotest AG**
 Intensivmedizin/Pentaglobin®
 Landsteinerstr. 5
 D-63303 Dreieich
 Tel.: +49 - 6103 / 801 - 0
 mail@biotest.com



Foto: Patrick Ohligschläger PHOTOGRAPHY

Patient Blood Management

Klinisches Konzept zur Steigerung der Patientensicherheit

Patient Blood Management macht sich als multidimensionales klinisches Konzept für einen rationalen Umgang mit Blutprodukten stark und verbessert so die Sicherheit der Patienten. Dabei ist es das Ziel, die patienteneigenen Blutressourcen präoperativ durch Alternativtherapien zu stärken und intra- sowie postoperativ durch den Einsatz blutsparender Maßnahmen zu schonen. Die Transfusion von Fremdblut erfolgt dabei nur bei vorhandener medizinischer Indikation, wodurch weniger Patienten den potentiellen Risiken einer Bluttransfusion ausgesetzt werden. Um die deutschlandweite Implementierung der Maßnahmen zu unterstützen, wurde am Universitätsklinikum Frankfurt im Jahr 2014 das „Deutsche Patient Blood Management Netzwerk“ gegründet.



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. Kai Zacharowski, ML FRCA

Es steht außer Frage, dass die Bluttransfusion eine essentielle und lebensrettende Maßnahme, z.B. bei Massivblutungen, darstellt. Auch bei verschiedensten chirurgischen Eingriffen finden Erythrozytenkonzentrate (EK) häufig Anwendung. Dabei wird jedoch, getreu des kaum hinterfragten Dogmas eines durchweg positiven Effekts von Bluttransfusionen, vielfach vorschnell, teils sogar prophylaktisch zum Blutbeutel gegriffen. So ist es wenig überraschend, dass die Fremdbluttransfusion auf den Spitzenplätzen der zu häufig genutzten Therapien vertreten ist. Ebenso wenig überrascht es, dass die Anzahl transfundierter Blutkonserven deutschland-, europa- und weltweit stark divergiert. Werden in Deutschland beispielsweise im Durchschnitt 50 Einheiten pro 1.000 Einwohner und damit mehr als in jedem anderen europäischen Land transfundiert, so sind es in den Niederlanden nur 34. Aus der großen Streubreite lassen sich potentielle Unsicherheiten bei der adäquaten Indikationsstellung ableiten. Tatsächlich stellt die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten immer eine „Mini-Transplantation des flüssigen Organs Blut“ dar, welche automatisch sowohl in einer Aktivierung als auch einer Belastung des Immunsystems resultieren kann. Zu den dadurch verursachten immunologischen und nicht-immunologischen Risiken zählen unter anderem: die Übertragungen von Bakterien, Viren, Parasiten oder Prionen, die transfusionsassoziierte Volumenüberladung, Hypothermie, Hyperkaliämie, Zitrat-Überladung, Transfusionshämolyse, allergische Transfusionsreaktion, febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion, transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz, hämolytische Transfusionsreaktion, transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Erkrankung und die transfusionsassoziierte Immunmodulation. Des Weiteren gibt es zunehmend Hinweise bezüglich einer möglichen Assoziation zwischen einer höheren Anzahl an Bluttransfusionen und einer erhöhten Morbidität. Anhand von einzelnen Studienergebnissen könnte selbst die Transfusion einer einzelnen Blutkonserven die Wahrscheinlichkeit eines Herz- und/oder Hirninfarktes erhöhen und mit einem längeren Krankenhausaufenthalt im Zusammenhang stehen.

Bei Patienten mit Kolonkarzinom war ein operatives Management, welches eine Bluttransfusion erforderte, sogar mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs assoziiert. Ein restriktiver Umgang mit Blutpräparaten kann darüber hinaus dabei helfen, die als Folge des demographischen Wandels knapper werdenden Blutressourcen zu schonen. So ließe sich auch für die Zukunft sicherstellen, dass in Situationen, in denen eine adäquate Patientenversorgung nur mittels Bluttransfusion realisierbar ist, genügend Blutkonserven vorhanden wären.

Patient Blood Management

Patient Blood Management (PBM) ist ein mehrdimensionales und evidenzbasiertes klinisches Konzept mit großem Potential, den o.g. Herausforderungen gerecht zu werden. PBM unterstützt das medizinische Personal bei einer korrekten Indikationsstellung von Fremdblutpräparaten, hält Alternativtherapien bereit und fördert die interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die Anwendung von PBM im klinischen Alltag beruht vor allem bei chirurgischen Patienten auf drei Säulen: (i) Präoperatives Anämie-management; (ii) Minimierung der perioperativen Blutverluste und vermehrte Nutzung fremdblutsparender Maßnahmen; (iii) Rationaler Einsatz von Blutkonserven auf Basis einer adäquaten Beur-



Foto: Patrick Ohligschläger PHOTOGRAPHY

Patient Blood Management Das Drei-Säulen-Konzept



Abbildung 1: Die drei Säulen des Patient Blood Management-Konzepts.

teilung und Ausschöpfung der patienteneigenen Anämietoleranz (siehe Abbildung 1). Das enorme Potential des PBM-Konzepts wurde bereits 2010 durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) erkannt. Diese fordert seitdem die Implementierung in den 194 Mitgliedsstaaten. Trotz des stetig zunehmenden wissenschaftlichen und öffentlichen Interesses verläuft die Umsetzung der Maßnahmen jedoch noch immer schleppend. Obgleich des ansonsten hohen medizinischen Standards herrscht dahingehend auch in Deutschland erheblicher Nachholbedarf. Tatsächlich ist hierzulande ein nicht nachvollziehbarer – häufig kräftiger – Gegenwind zu spüren, der durch eingefahrene Berufsroutinen noch verstärkt wird. Neue Studienerkenntnisse werden die Umsetzung von PBM in Zukunft weiter stützen. Im Rahmen eines Pilotprojektes wurde PBM 2013 an 4 deutschen Universitätsklinika (Frankfurt, Bonn, Münster und Kiel) implementiert und gleichzeitig der Grundstein für das Deutsche Patient Blood Management Netzwerk gelegt. Durch eine wissenschaftliche Begleitevaluation des Pilotprojekts und Datenanalyse von knapp 130.000 stationären Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die Implementierung von PBM zu einem deutlich geringeren EK-Verbrauch führt und gleichzeitig sicher ist. Diese Ergebnisse konnten auch die Jury des „Aktionsbündnis Patientensicherheit“ überzeugen, die das Projekt 2016 mit dem „Preis für Patientensicherheit“ auszeichnete. Dem im Jahr 2014 am Universitätsklinikum Frankfurt gegründeten deutschen Patient Blood Management-Netzwerk gehören mittlerweile mehr als 100 Kliniken an, die durch das Frankfurter PBM-Team bei der Umsetzung der Maßnahmen unterstützt werden. Um die Implementierung auch international voranzutreiben, wurden 2016 das European PBM Network und 2017 das World PBM Network gegründet. Um möglichst jedem Krankenhaus die Umsetzung des PBM-Konzepts zu erleichtern, wurden auf Basis der drei PBM-Säulen zuletzt mehr als 100 Einzelmaßnahmen formuliert, deren jeweilige Anwendung den finanziellen, personellen und strukturellen Voraussetzungen des jeweiligen Krankenhauses angepasst werden können.

Präoperatives Anämiemanagement

Im Vorfeld einer Operation leiden etwa 30% der Patienten an einer Anämie (WHO-Definition: Hämoglobinwert (Hb) = ♀ < 12 g/dl, ♂ < 13 g/dl). Diese ist ein eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen und eine erhöhte postoperative Sterblichkeit. Zusätzlich stellt die Anämie den stärksten Prädiktor einer perioperativen Fremdbluttransfusion dar, wobei diese häufig nur das Resultat einer unzureichenden präoperativen Vorbereitung des Patienten ist. In ca. 30% aller Fälle ist ein Mangel an Eisen die Ursache der Blutarmut. Dieser lässt sich wiederum präoperativ relativ leicht und kurzfristig korrigieren – beispielsweise durch intravenöse Eisensupplementati-

on. Sind die Ursachen der Anämie andere Genese, kann die Gabe von Vitamin B12, Folsäure oder Erythropoetin indiziert sein. Um einen optimalen Behandlungserfolg zu erzielen, ist es essentiell, anämische Patienten möglichst frühzeitig zu identifizieren. Dabei sollten insbesondere Patienten mit einer Transfusionswahrscheinlichkeit > 10% sowie einem erwarteten Blutverlust > 500-1000 ml im Fokus von Diagnostik und Therapie stehen. Wenn indiziert, erfolgt eine Algorithmus-basierte präoperative Anämiemessung (siehe Abbildung 2). So lassen sich die patienteneigenen Ressourcen optimieren, wodurch sich der Fremdblutbedarf später bei der Operation automatisch reduziert. Die Etablierung einer Anämie-Ambulanz kann das präoperative Anämiemanagement maßgeblich fördern.

Prävention der Krankenhaus-erworbenen Anämie durch Minimierung unnötiger Blutverluste

Im perioperativen Verlauf wird das Blutvolumen des Patienten durch diagnostische Blutentnahmen weiter verringert. Häufig führt dies zu einer Krankenhaus-erworbenen Anämie. Dies ist insbesondere bei intensivmedizinisch betreuten Patienten relevant, da notwendig engmaschige Verlaufsprotokolle und ein detailliertes Organmonitoring einen wöchentlichen Blutverlust von bis zu 600 ml verursachen können (≈ Volumen zweier EKs). So ist es nicht überraschend, dass die auf der Intensivsta-

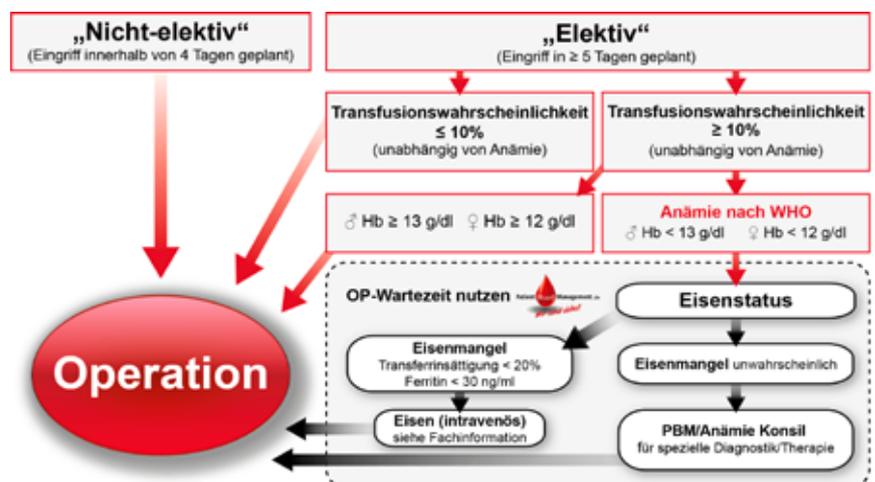


Prof. Dr. med. Patrick Meybohm



Dr. rer.nat. Christoph Füllenbach

Abbildung 2. Algorithmus zum präoperativen Anämiemanagement wie es am Universitätsklinikum Frankfurt praktiziert wird.





Prof. Kai Zacharowski mit dem ehemaligen US-Präsidenten Bill Clinton im Rahmen der Humanitarian-Award-Verleihung.



tion ohnehin hohe Anämieprävalenz innerhalb von einer Woche nach Aufnahme über 90 % der Patienten umfassen kann. Durch kleinere Blutentnahmeröhrchen, eine optimierte Entnahmefrequenz sowie eine strengere Indikationsstellung der Blutentnahme, können iatrogene Blutverluste relativ leicht, und wohlgemerkt bei gleichbleibender diagnostischer Qualität, reduziert werden. Mit Hinblick auf eine aktuelle Hochrechnung, welche den jährlichen Blutverlust durch Laborproben nach aktuellem Standard für die westliche Welt auf circa 25 Millionen Liter schätzt, sollten die o. g. Maßnahmen unbedingt Teil der klinischen Routine werden.

Minimierung perioperativer Blutverluste

Eine in sich schlüssige Möglichkeit, den perioperativen Fremdblutbedarf zu reduzieren, besteht darin, perioperative Blutverluste möglichst gering und so patienteneigene Blutreserven möglichst groß zu halten. Insbesondere bei stark blutenden Patienten hat diese Herangehensweise großes Potential und sollte möglichst durch ein Massivblutungs-Protokoll koordiniert sein. Am Beginn der Behandlung sollte unbedingt eine optimale und adäquate chirurgische Blutstillung stehen. Bei elektiven Eingriffen muss bei Patienten mit aktiver Langzeitantikoagulation in Abhängigkeit des jeweiligen „Blutverdünners“ (z. B. Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulanzen) individuell entschieden werden, wann diese präoperativ abzusetzen oder durch kurzwirksame Alternativen (z. B. niedermolekulares Heparin) überbrückt werden müssen. Bei Notfalleingriffen müssen die Risiken einer Thromboembolie gegen die einer Blutung abgewogen werden, wobei hier zusätzlich die Applikation eines Antidots indiziert sein kann. Bevor eine weitere Algorithmus-basierte Therapie der Hämorrhagie und Koagulopathie erfolgen kann, sollten die physiologischen Rahmenbedingungen einer optimalen Hämostase sichergestellt sein (u. a.: pH > 7,2; ionisiertes Calcium > 1,0 mmol/mol; Körperkerntemperatur > 36°C). Die Gerinnungsdiagnostik kann durch den Einsatz aggregometrischer oder viskoelastischer Methoden, die eine detaillierte Überwachung des Gerinnungsprozesses in nahezu Echtzeit ermöglichen, unterstützt werden. Diese erlauben nicht nur ein frühzeitiges Erkennen von abfallenden Gerinnungsfaktoren, sondern können auch zur Steuerung der Therapie herangezogen werden.

Maschinelle Autotransfusion

In vielen Fällen lässt sich der perioperative Fremdblutbedarf durch den Einsatz einer maschinellen Autotransfusion reduzieren. Darunter versteht sich das intraoperative Auffangen, Reinigen und Zurückführen von Wundblut. Ein Einsatz dieser zwar scheinbar komplexen, aber doch effektiven Methode ist bereits ab einem geschätzten intraoperativen Blutverlust von 500 (bis 1000) ml medizinisch und

ökonomisch sinnvoll. Kontraindikatoren, wie Infektion oder Kontamination des Eigenblutes, müssen vor der Rückführung sicher ausgeschlossen werden. Für den Einsatz bei Tumorpatienten wäre eine Aufbereitung des Wundblutes durch Bestrahlung oder zukünftig durch leukozytendepletierende Filter denkbar, und sollte aktuell bei Patienten mit schwieriger Antikörper-/ Blutgruppenkonstellation in Erwägung gezogen werden.

Rationale Transfusionstrigger

Nach Definition der WHO liegt eine Anämie vor, sobald ein bestimmter Hb-Schwellenwert ($\text{♀} < 12 \text{ g/dl}$, $\text{♂} < 13 \text{ g/dl}$) unterschritten wird. Dabei ist zu beachten, dass die Unterschreitung des Schwellenwertes nicht automatisch die Indikation einer Bluttransfusion darstellt, da das therapeutische Ziel letzterer in der Vermeidung einer anämischen Hypoxie und nicht ausschließlich in der Korrektur des Hb-Wertes liegt. Entsprechend empfiehlt die Bundesärztekammer eine multifaktorielle Indikationsstellung, die auch die individuelle Anämietoleranz, den akuten klinischen Zustand des Patienten sowie den physiologischen Transfusionstrigger berücksichtigt. Tatsächlich können Patienten mit normaler Herz-Kreislauf-Funktion niedrigere Hb-Werte (6-8 g/dl) kompensieren und tolerieren, sodass die Indikation einer Bluttransfusion dann nicht gegeben ist. Wird trotzdem transfundiert, wird der Patient unnötigerweise vermeidbaren Risiken ausgesetzt. Folglich muss vor jeder Transfusion eine umfassende Risiko-Nutzen-Analyse stehen, wobei mit Hinblick auf transfusionsassoziierte Risiken eine restriktive Transfusionsstrategie anvisiert werden sollte. Dies wird auch durch die Tatsache gestärkt, dass nach wie vor kein vorteilhafter Effekt einer liberalen (Ziel-Hb-Wert 9-11 g/dl) gegenüber einer restriktiven Transfusionsstrategie (7-9 g/dl) gezeigt wurde. Eine mögliche Ausnahme stellen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder instabiler Hämodynamik dar. Vielfach lässt sich die Anzahl transfundierter EKs bereits durch die Einführung von (elektronischen) Anforderungsformularen mit integrierter Entscheidungshilfe reduzieren. Die verpflichtende Angabe des Transfusionsgrundes auf diesen Formularen kann den reflektierten Umgang mit Fremdblut ebenfalls fördern.

Fazit

Das primäre Ziel des Patient Blood Management Konzeptes ist die Steigerung der Patientensicherheit. Dieses wird erreicht, indem patienteneigene Blutressourcen präoperativ gestärkt und inter- sowie postoperativ geschont werden. Gleichzeitig wird so die Anzahl perioperativ unnötiger Bluttransfusionen reduziert, sodass weniger Patienten den potentiellen Gefahren einer Fremdbluttransfusion ausgesetzt werden müssen. Dass das Konzept dabei eingefahrene Behandlungsroutinen hinterfragt, sollte als Chance zur Optimierung der Versorgungsqualität angesehen werden.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dr. Kai Zacharowski
Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach;
Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Prof. Dr. med. Patrick Meybohm;
Leitender Oberarzt
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7,
60590 Frankfurt am Main
Tel: + 49 (0) 69/6301 – 0 Zentrale
www.kgu.de/zaw
patientbloodmanagement@kgu.de

Mit freundlicher Unterstützung von
CSL Behring und
Vifor Pharma Deutschland

Revisionen von Knieprothesen



Die Implantation einer Knieprothese bei Gonarthrose stellt einen der häufigsten Eingriffe in der Orthopädie dar. Gemäß Statistischem Bundesamt waren es im Jahr 2014 in Deutschland 149.126 Implantationen. Damit sind die Zahlen in den letzten 5 Jahren weitgehend konstant geblieben. Im internationalen Vergleich belegt Deutschland nach den USA und Österreich bei den Primärimplantationen einen Spitzenplatz bezogen auf die Eingriffe pro Einwohner.

Aufgrund der hohen Anzahl an Erstimplantationen ist auch dementsprechend eine Fülle an den unterschiedlichen Revisionseingriffen erforderlich. Das Statistische Bundesamt gab für das Jahr 2014 in Deutschland 21.678 Revisionseingriffe an Knieprothesen bekannt. Die Zahl hat in den letzten Jahren stetig zugenommen.

Aseptische Lockerungen

Die Ursachen für den Revisionseingriff sind vielfältig. Gemäß dem Jahresbericht des Endoprothesenregisters Deutschland (EPRD) für das Jahr 2015 war mit 34,5% die aseptische Lockerung der Prothese der häufigste Grund. Zur Lockerung der Prothese kommt es vor allem durch Verschleiß der Lauffläche (Inlay) bestehend aus Polyethylen (PE). Die entstehenden Abriebspartikel führen zu einer dauerhaften Entzündungsreaktion am Gelenk, früher auch „Abriebskrankheit“ genannt. Die Folge sind Osteolysen am angrenzenden Knochen und ein Ablösen der Prothese aus ihrem Knochenlager. Für den Patienten macht sich dies meist durch Schmerzen bemerkbar. Die durchschnittliche Standzeit der meisten Prothesentypen bis zum Auftreten einer abriebsbedingten Lockerung liegt mittlerweile bei über 15 Jahren. Die Verbesserung der Standzeiten in den letzten Jahren ist vor allem durch Materialverbesserungen, vor allem des Polyethylens, bedingt.

Nach Sicherung der Prothesenlockerung mittels Röntgen und ggf. Skelettszintigraphie geht es im nächsten Schritt vor allem darum den notwendigen Wechselseingriff zu planen. Falls es frühzeitig (in den ersten 3-5 Jahren nach Primärimplantation) zu einer Lockerung gekommen ist, sollte in jedem Fall eine periprothetische Infektion (z.B. durch Gelenkpunktionen oder Probenentnahme) ausgeschlossen werden. Die Wahl der beim Wechsel zu verwendenden Revisionsprothese richtet sich nach der Lokalisation der Lockerung, dem Ausmaß der Knochendefekte und der Stabilität des Kniegelenks. Falls nur ein Anteil der Prothese (das tibiale oder das femo-

rale Kompartiment) sich gelockert hat, wird meist auch nur dieses typgleich gewechselt. Voraussetzung hierfür ist bei nicht-gekoppelten Oberflächenersatzprothesen, dass die Stabilität des Kniegelenks ausreichend ist.

Ist ein kompletter Wechsel der Prothese erforderlich, so kann dies meist nicht typgleich erfolgen. Bei einer Lockerung einer unikondylären Schlittenprothese kann zumeist der Wechsel auf eine Oberflächenersatzprothese erfolgen. Kommt es zu einer Lockerung einer Oberflächenersatzprothese, so ist meist die Verwendung einer teil- oder komplett gekoppelten Revisionsprothese mit verankernden Schäften erforderlich. In der modernen Revisionsendoprothetik handelt es sich hierbei um modulare Implantate, die an die Knochendefekte und Anatomie angepasst werden können. Die notwendigen Größen der Ober- und Unterschenkelkomponente sowie die Dicke und Länge der im Femur und in der Tibia verankernden Schäfte werden durch Probeprothesen bestimmt und anschließend die originalen Implantate modular zusammengebaut. So entsteht eine für den Patienten und die jeweilige Situation maßgeschneiderte Revisionsprothese (siehe Abb. 1 der Firma Medacta International). Durch Osteolysen entstandene Knochendefekte können hierbei durch sogenannte Spacer, welche an der Unterseite der jeweiligen Komponente zu montieren sind, überbrückt werden. Die Schäfte können jeweils zementfrei oder mit Knochenzement im Femur bzw. in der Tibia verankert werden. Die Entscheidung, welche Variante gewählt wird, richtet sich nach den knöchernen Gegebenheiten des Patienten und dem Ausmaß der Osteolysen. Zementfreie Schäfte benötigen eine ausreichende Strecke der knöchernen Verankerung von min. 5-6 cm.

Eine weitere Entscheidungsmöglichkeit besteht in der Wahl des Kopplungsgrades. Sind die Osteolysen nicht sehr ausgeprägt und noch eine gewisse Reststabilität des Gelenkes gegeben, so können meist teilgekoppelte Revisionsimplantate verwendet werden. Hierbei wird durch einen im Inlay oder



Prof. Dr. med. Dipl.-Ing.
Volkmar Jansson



PD Dr. med. Arnd Steinbrück



Abb. 1: Zwei modulare Revisionsprothesen. Oben ein teil-gekoppeltes Modell (GMK Revision, Firma Medacta International) und unten ein komplett gekoppeltes Modell (GMK Hinge, Firma Medacta International).



in der Unterschenkelkomponente eingebauten Zapfen die Gelenkstabilität erhöht. Der Zapfen kommt zwischen der medialen und lateralen Lauffläche der Oberschenkelkomponente zu liegen. Die beiden Prothesenkomponenten sind aber nicht fest miteinander verbunden. Im Gegensatz dazu wird bei komplett gekoppelten Prothesen (auch achsgeführt genannt) eine feste Verbindung durch eine Achse geschaffen. Hierdurch wird die Stabilität des Kunstgelenks weiter erhöht.

Periprothetische Infektionen

Der zweithäufigste Grund für eine Revision einer Knieprothese stellt gemäß der Daten des EPRD die periprothetische Infektion mit 19,3 % dar. Dies entspricht somit etwa 4.000 Operationen im Jahr oder bezogen auf alle Primärimplantationen und Revisionen ca. 2,5%. Das Vorgehen bei Protheseninfektionen richtet sich nach der Dauer des Infektes. Bei einer Frühinfektion – in den ersten 4–6 Wochen nach Primärimplantation oder Revision – kann eine alleinige Revision mit Wechsel des Inlays und Spülung mittels Jet-Lavage oft eine Infektsanierung bewirken. Ein ähnliches Vorgehen ist auch bei akuten Infektionen möglich. Hierbei handelt es sich um eine hämatogen gestreute Infektion bei zuvor beschwerdefreiem Kunstgelenk, welche nicht mehr als 2 Wochen bestehen sollte. Die Erfolgsrate des Inlay-Austausches hängt entscheidend von der Dauer des Infektes und dem auslösenden Erreger ab. Je schwerer der Erreger zu behandeln ist, desto geringer ist die Erfolgsrate. Als komplizierende Keime sind hier vor allem Oberflächenschleimhaut-bildende (Biofilm) Bakterien, wie Staphylokokkus epidermidis, koagulase-negative Staphylokokken oder Enterokokken zu nennen. Auch multiresistente Keime, wie MRSA oder ESBL, stellen ein großes Problem dar.

Besteht die periprothetische Infektion bereits länger ist ein Wechsel unbedingt erforderlich. Als Variante einer Spätinfektion sind hier vor allem sogenannte „low-grade“ Infekte zu nennen, da diese am schwersten zu diagnostizieren sind. Hierbei geben die Patienten oft schon seit Jahren Beschwerden an. Zur Feststellung eines Spätinfektes erfolgt zunächst meist eine Punktionen des Gelenks. Wichtig ist hier eine Langzeit-Bebrütung des Punktats von mindestens 10–14 Tagen, um im Labor den pathogenen Keim ausfindig machen zu können. Falls sich hierdurch ein Keim nachweisen lässt, sind die Voraussetzungen für die notwendige Wechseloperation besser, da durch das Antibio-gramm die entsprechende Antibiose im Knochenzement und i.v. gezielt auf den Keim abgestimmt werden kann. Ein weiterer Hinweis für eine Infektion lässt sich durch die Bestimmung der Zellzahl im Punktat ermitteln. Je nach Literaturstelle wird hierfür ein Grenzwert von >1.700 oder > 3.000 Zellen/μl angeführt. Falls nach den Punktionen weiterhin der Verdacht auf einen low-grade Infekt besteht, kann als ergänzende Maßnahme eine Arthroskopie mit Probenentnahmen erfolgen. An-



Abb. 2: Infektionsbedingte tibiale Lockerung einer Revisionsprothese am rechten Knie.



Abb. 3: Zustand nach Explantation der Prothese und Einbringen einer zweiteiligen Spacer-Prothese.



Abb. 4: Röntgenverlaufskontrolle nach Reimplantation einer komplett gekoppelten modularen Revisionsprothese (GMK Hinge, Firma Medacta International).



Abb. 5: Ausgeprägte lateral betonte Instabilität einer Oberflächenersatzprothese am rechten Knie.



Abb. 6: Postoperative Kontrolle nach Wechsel auf eine komplett gekoppelte modulare Revisionsprothese (GMK Hinge, Firma Medacta International).



hand der Gewebeproben ist ein Keimnachweis oft leicht möglich. Zusätzlich können pathologische Untersuchungen der Proben weitere Hinweise auf eine Infektion erbringen. Als weitere diagnostische Untersuchungen, welche einen Hinweis auf einen Infekt ergeben, wären noch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Granulozyten-Szintigraphie zu nennen, deren Nutzen bei der Diagnostik einer perioprothetischen Infektion jedoch kontrovers diskutiert werden.

Als operative Maßnahme eines Spätinfektes wird zumeist ein zweizeitiger Wechsel der Prothese durchgeführt. Ein einzeitiger Wechsel wird nur in einigen Zentren bei bekannten und vor allem unkomplizierten Keimen vorgenommen. Nach Sicherung der Diagnose und entsprechender Operationsvorbereitung (siehe Abb. 2) erfolgt als erster Eingriff die Explantation der infizierten Prothese und das Einbringen eines Platzhalters, auch Spacer-Prothese genannt, bestehend aus Antibiotika-haltigem Knochenzement. Dieser kann aus zwei Anteilen bestehen, um eine gewisse Beweglichkeit des Kniegelenks in der Phase bis zur Reimplantation zu ermöglichen (siehe Abb. 3). Die Therapie wird durch eine, wenn möglich testgerechte i.v. Antibiose unterstützt. Zumeist erfolgt die Reimplantation nach 6 Wochen bei normwertigen oder zumindest rückläufigen Infektparametern. Je nach Ausgangssituation wird hierbei auch meist eine modulare Revisionsprothese verwendet (siehe Abb. 4).

Bandinstabilitäten

Laut den Daten des EPRD ist die dritthäufigste Ursache für eine Revision einer Knieprothese die sog. „Bandinstabilität“ mit einem Anteil von 9,4%. Bei nicht-gekoppelten unikondylären Schlittenprothesen und Oberflächenersatzprothesen ist eine ausreichende Stabilität vor allem der Seitenbänder in Streckung und Beugung des Gelenks eine Voraus-

setzung für eine regelrechte Funktion. Ist die Stabilität nicht gegeben, kann dies zum Teil bereits in der Röntgenkontrolle auffallen (siehe Abb. 5). Meist wird die Diagnose aber anhand der klinischen Untersuchung gestellt. Schwierig zu erkennen sind sogenannte mid-flex Instabilitäten, bei welchen nur in leichter Beugstellung des Gelenks die Stabilität nicht ausreicht und die Patienten trotzdem bei Belastung dauerhaft Beschwerden angeben. Als operative Therapie ist ein isolierter Inlaywechsel nur sinnvoll, wenn eine geringere medial und lateral gleich ausgeprägte Instabilität in Streckung und Beugung besteht. In den meisten Fällen ist aber ein kompletter Wechsel auf eine gekoppelte Revisionsprothese erforderlich (siehe Abb. 6).

Seltener Gründe für Revisionen stellen noch der Verschleiß des Inlays (6,8%), Bewegungseinschränkung (3,8 %) und perioprothetische Frakturen (3,6 %) dar.

Fazit

Fast 2/3 aller Revisionen an Knieprothesen werden nicht aufgrund einer Lockerung durchgeführt. Bei Infektionen, Instabilitäten, Bewegungseinschränkungen oder Schmerzen an der Kniescheibe sind auch Revisionen innerhalb der ersten 12 Monate nach Einbringen des Kunstgelenks erforderlich. Dies reflektiert auch die Ergebnisse mehrerer klinischer Studien, in welchen bis zu 20% der Patienten nach der Primärimplantation nicht zufrieden waren. Als einer der Gründe für diese hohe Zahl ist unter anderem die komplexe Kinematik des Kniegelenks zu nennen. Die Dreh-Gleit-Bewegung des Femurs mit zusätzlicher Schlussrotation kann durch heutige Prothesenmodelle nicht immer komplett rekonstruiert werden. Aufgrund der zahlreichen intraoperativen Einflussfaktoren auf das klinische Ergebnis ist die Erfahrung des Operateurs ein entscheidender Faktor.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson

Direktor der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, physikalische Medizin und Rehabilitation; Klinikum der Universität München; Campus Großhadern Marchioninstr. 15, 81377 München

■ PD Dr. med. Arnd Steinbrück

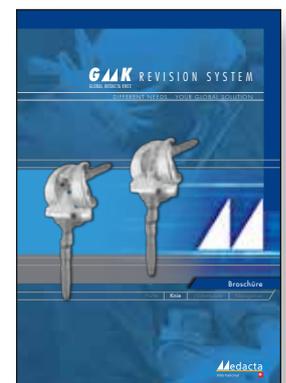
Leiter der Knieendoprothetik; Funktionsoberarzt der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, physikalische Medizin und Rehabilitation; Klinikum der Universität München; Campus Großhadern Marchioninstr. 15, 81377 München
www.klinikum.uni-muenchen.de/Orthopaedische-Klinik-und-Poliklinik

■ EPRD Deutsche Endoprothesenregister gGmbH

Straße des 17. Juni 106-108
 10623 Berlin
 Tel.: +49 - (0)30 - 340 60 36 40
<http://www.eprd.de>

■ Medacare GmbH

Jahnstraße 86
 73037 Göppingen
 Telefon / Phone +49 7161 50443-0
www.medacare.de



■ Medacta International

Strada Regina -
 6874 Castel San Pietro - Switzerland
 Phone +41 91 696 60 60 -
 Fax +41 91 696 60 66
Info@medacta.ch
www.medacta.com



Die Therapie der Aortenklappenstenose – Perspektiven für die tägliche Praxis

Von der klinischen Evaluation zur individuellen Therapie

Dank der positiven Entwicklungen in der modernen Medizin ist seit vielen Jahren der Anteil älterer und auch hochbetagter Menschen in der Bevölkerung stetig gewachsen. Hierdurch werden neue Anforderungen an die betreuenden Ärztinnen und Ärzte sowie ggf. das pflegende Personal gestellt.

Viele Symptome werden von den Patienten als „dem Alter geschuldet“ wahrgenommen und bei einer ärztlichen Vorstellung nicht oder nur unzureichend geschildert, wodurch die korrekte und zeitnahe Diagnose von gerade auch kardialen Erkrankungen verzögert oder gar verhindert wird.

Besonders gefährlich kann dies bei der Entwicklung einer schweren Aortenklappenstenose werden, deren Prävalenz bei Menschen >75 Jahren bei 2,8% liegt¹. Vom Erkrankungsmechanismus her betrachtet, kommt es hierbei aufgrund einer regelrechten Verkalkung der Aortenklappe zu einer zunehmenden Einschränkung der Klappenöffnungsfläche. Der Blutfluss wird hierdurch immer stärker behindert und die linke Herzkammer muss mehr Kraft aufwenden, das benötigte Blutvolumen durch die verengte Klappe zu pumpen². Dies kann klinisch lange Zeit unbemerkt bleiben.

Diagnose der Aortenklappenstenose

Bei einer höhergradigen Aortenklappenstenose kann unter anderem eine vermehrte belastungsassoziierte Kurzatmigkeit mit schleichend zunehmender Einschränkung der körperlichen Aktivität verspürt werden, die gerade von älteren Patienten als altersgegeben interpretiert wird. Daneben wird in diesem Zusammenhang häufig über ein thorakales Druck-/Engegefühl neben Schwindel oder sogar Bewußtlosigkeit (Synkope) berichtet, was für den betreuenden Arzt deutliche Warnsignale sind.

Das Erfragen dieser Beschwerden ist umso wich-

tiger, da nach dem Auftreten von Symptomen bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose 50% der Betroffenen ohne weiterführende Therapie nach zwei Jahren verstorben sind³.

Im Rahmen der routinemäßigen Untersuchung beim Hausarzt wird dieser neben der Frage nach dem klinischen Befinden unter anderem auch das Herz auskultieren und bei Feststellen eines Herzgeräusches (Systolikum) den Patienten zur weiterführenden Abklärung fachkardiologisch vorstellen⁴.

In der anschließenden transthorakalen Echokardiographie kann der Kardiologe die Morphologie und Funktion der einzelnen Herzklappen sowie der Herzkammern näher analysieren⁴. Die echokardiographischen Kriterien einer hochgradigen Aortenklappenstenose werden in den aktuell gültigen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zusammengefasst⁴, wobei bei bestimmten Befundkonstellationen ergänzende Untersuchungen sinnvoll sind.

Hierzu kommt neben dem 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardiogramm (mit der Frage unter anderem nach linksventrikulären Hypertrophiezeichen, Repolarisationsauffälligkeiten oder AV-Blockierungen) der Streßechokardiographie besondere Bedeutung zu. Unter kontinuierlichem EKG- und Blutdruck-Monitoring können hierdurch mögliche Veränderungen der Hämodynamik bzw. der linksventrikulären Funktion unter Medikamentengabe sichtbar gemacht und so prognostisch relevante Informationen bereitgestellt werden.

Sollte die Diagnose einer symptomatischen



Prof. Dr. med. Matthias Paul

¹ Nikomo VT, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-1011.

² Grimard BH, et al. Aortic stenosis: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2008;78:717-724.

³ Ross J Jr, et al. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-67.

⁴ Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-2496

hochgradigen Aortenklappenstenose gestellt werden, so stehen prinzipiell mehrere Behandlungsoptionen zur Verfügung: die „klassische“ mit herzchirurgischem oder die „interventionelle“ mit kathetergestütztem Klappenersatz.

Vorbereitend müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Da mit steigendem Alter das Auftreten von Begleiterkrankungen bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose zunimmt, müssen diese zur Abschätzung des peri-operativen/-interventionellen Komplikations- und Mortalitätsrisiko vor einer definitiven Therapieentscheidung identifiziert werden. Zu den häufigsten Begleiterkrankungen zählen unter anderen die arterielle Hypertonie, eine chronische Niereninsuffizienz sowie eine generalisierte Arteriosklerose unterschiedlichen Ausmaßes⁵.

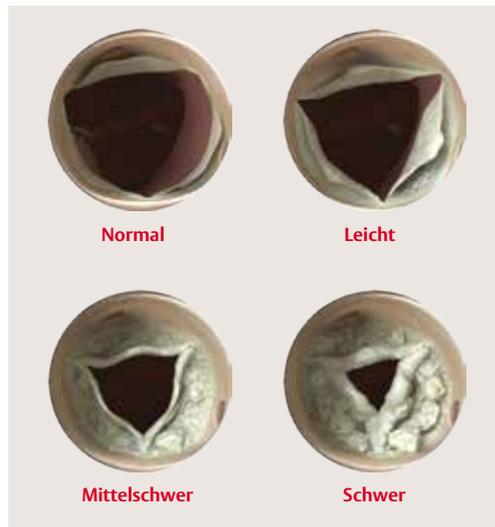
Fragen nach Lebensqualität und Lebenserwartung sollen ebenfalls in den Entscheidungsprozess mit integriert werden. Hierzu steht an spezialisierten Zentren ein interdisziplinäres „Herz-Team“ aus Kardiologen und Herzchirurgen zur Verfügung, das jeden Patienten individuell evaluiert und betreut.

Begleiterkrankungen	Prävalenz bei Patienten mit schwerer symptomatischer AS ⁵
• Periphere arterielle Verschlusskrankheit	10–30%
• Linksventrikuläre Dysfunktion	
• Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	
• Diabetes mellitus	
• Karzinomerkkrankung	
• Stattgehabte operative Myokardrevaskularisierung	30–50%
• Koronare Herzkrankheit	
• Mitralklappeninsuffizienz	
• Vorhofflimmern	
• Zerebrovaskuläre Erkrankung	50–70%
• Pulmonale Hypertonie	
• Chronische Niereninsuffizienz	
• Hypercholesterinämie	
• Arterielle Hypertonie	>70%

Therapiestrategien bei hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose

Die Empfehlungen der derzeit gültigen Leitlinien stammen aus dem Jahre 2012⁴ und können somit aktuelleren wissenschaftlichen Erkenntnissen keine Rechnung tragen. Eine Neubewertung wird zum diesjährigen Kongress der Europäischen Gesell-

⁵ Faggiano P, et al. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process. *Int J Cardiol* 2012;159:95-99.



schaft für Kardiologie im August diesen Jahres in Barcelona erwartet.

Bis zur Publikation der Ergebnisse der PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER)-Studie^{6,7} war der operative Aortenklappenersatz (AKE) die einzige und zuverlässige zur Verfügung stehende Therapieoption, die über die Zeit verfahrenstechnisch zudem weiter optimiert wurde⁸. Mit Hilfe der extrakorporalen Kreislaufunterstützung (Herz-Lungen-Maschine) kann unter Vollnarkose entweder konventionell über eine mediane Sternotomie oder auch minimal-invasiv mit guten Langzeitergebnissen die erkrankte Aortenklappe ersetzt werden⁹.

Bei einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) wird häufig über einen transfemoralen (alternativ transapikalen oder auch transaortalen) Zugang, der eine Vollnarkose nicht zwangsläufig notwendig macht, die neue Aortenklappe kathetergestützt implantiert. Hiervon profitieren vor allem Patienten mit einer Porzellan-Aorta, Spätfolgen nach einer thorakalen Strahlentherapie oder ausgeprägter Gebrechlichkeit (Frailty)⁶, da diese zu den Kontraindikationen für einen chirurgischen Klappenersatz zählen.

In der PARTNER-Studie wurden 2011 erstmals Ergebnisse zum Vergleich eines inter-

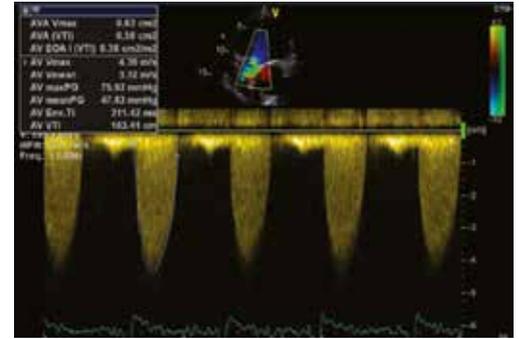


⁶ Leon MB, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.

⁷ Smith CR, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.

⁸ Carrel T, et al. Recent developments for surgical aortic valve replacement: The concept of sutureless valve technology. *Open J Cardiol* 2013;4:1-21.

⁹ Bowdish ME, et al. A comparison of aortic valve replacement via an anterior right minithoracotomy with standard sternotomy: a propensity score analysis of 492 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:456-63.



ventionellen zum konventionellem Aortenklappenersatz bei Hochrisikopatienten mit schwerer Aortenklappenstenose hinsichtlich einer Nicht-Unterlegenheit bezüglich des primären Endpunktes der Gesamtmortalität nach einem Jahr publiziert. Diese wie auch die kürzlich zum 5-Jahres-Verlauf veröffentlichten Daten¹⁰ belegen klinisch vergleichbare Ergebnisse zwischen den beiden Vorgehensweisen, so dass der interventionelle Klappenersatz bei diesem Patientenkollektiv als Alternative zum chirurgischen Vorgehen zur Verfügung steht.

Ähnliches gilt auch für die als inoperabel klassifizierten Patienten, die nach TAVI eine im Langzeitverlauf von 5 Jahren signifikant reduzierte Sterblichkeit hatten¹¹. Diese Ergebnisse ermutigen, diesen Patienten die TAVI als Therapie vorzuschlagen.

niedrige Sterblichkeit als auch Schlaganfallrate dokumentiert werden.

Daneben können weitere prozedurbezogene Vorteile einer TAVI wissenschaftlich belegt werden. Im Vergleich dauert eine TAVI mit bis 100 Minuten und damit deutlich kürzer als ein chirurgischer Aortenklappenersatz (183 Min.¹⁴). Zudem zeigt sich ein insgesamt kürzerer Krankenhausaufenthalt (TAVI 9,8 Tage vs. 12,0 Tage nach AKE)¹⁵. Nach TAVI ist auch die Rekonvaleszenz¹⁶ und die hierdurch gewonnene Lebensqualität¹⁷ im direkten Vergleich besser als nach chirurgischem Klappenersatz.

Perspektiven der individuellen Therapie der Aortenklappenstenose

Entscheidend für die weitere Therapie einer hochgradigen Aortenklappenstenose ist die Wahrnehmung und das Erfragen hiermit verbundener Symptome sowie die Zusammenarbeit betreuender Ärzte, vom Hausarzt über den Kardiologen bis hin zum Herz-Team. Nur in der konstruktiven Zusammenarbeit kann eine möglichst frühzeitige Diagnose gestellt und die optimale Therapie für den Patienten festgelegt werden.

TAVI hat sich in den vergangenen Jahren zur Therapie der Wahl bei inoperablen Patienten und als gleichwertige Alternative bei Patienten mit hohem Operationsrisiko etabliert. Man darf gespannt sein, ob eine Ausweitung der TAVI-Indikation auf Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und einem mittlerem Operationsrisiko im Sommer vorgenommen wird.

Perspektivisch könnte im Verlauf diese Therapieoption auch Patienten mit einem niedrigen operativen Risiko angeboten werden.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Matthias Paul
 Facharzt für Innere Medizin
 Kardiologie und fachgebundene
 genetische Beratung
**Kardiologische Praxis Dr. Keuper &
 Prof. Dr. Paul**
 Prinzipalmarkt 11
 48143 Münster
 Tel.: 0251-40146
 Fax: 0251-54991

■ Universitätsklinikum Münster
 Klinik für Kardiologie
 A.-Schweitzer-Campus 1
 48147 Münster
 www.klinikum.uni-muenster.de

■ Edwards Lifesciences Services
 GmbH
 Edisonstrasse 6
 85716 Unterschleißheim, Germany
 Tel.: +49 89 9547- 0 Zentrale
 www.edwards.com/de



Echokardiographische Kriterien für die Definition einer schweren AS gemäß den ESC/EACTS-Leitlinien:

- Aortenklappenöffnungsfläche: < 1,0 cm²
- Klappenöffnungsflächenindex: < 0,6 cm²/m² (Körperoberfläche)
- Mittlerer Druckgradient über der Klappe: > 40 mmHg
- Maximale Flussgeschwindigkeit: > 4,0 m/s
- Geschwindigkeitsquotient: < 0,25 (Ausflustrakt/Aortenklappe)

Im nächsten Schritt wurden der klinische Verlauf von Patienten mit symptomatischer schwerer Aortenklappenstenose randomisiert nach TAVI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz untersucht, die ein nur mittleres operatives Risiko aufwiesen^{12,13}. In diesem Patientenkollektiv konnten unter Verwendung der neuesten, kathetergestützten Herzklappe, SAPIEN 3, eine signifikant

¹⁰ Mark MJ, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477-2484.

¹¹ Kapadia SR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015;385:2485-2491.

¹² Leon MB, et al. Transcatheter or surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-1620.

¹³ Thourani VH, et al. Transcatheter aortic valve replacement vs. surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387:2218-2225.

¹⁴ Hamm CW, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* 2014;35:1588-1598.

¹⁵ Minutello RM, et al. Costs and in-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in commercial cases using a propensity score matched model. *Am J Cardiol* 2015;115:1443-1447.

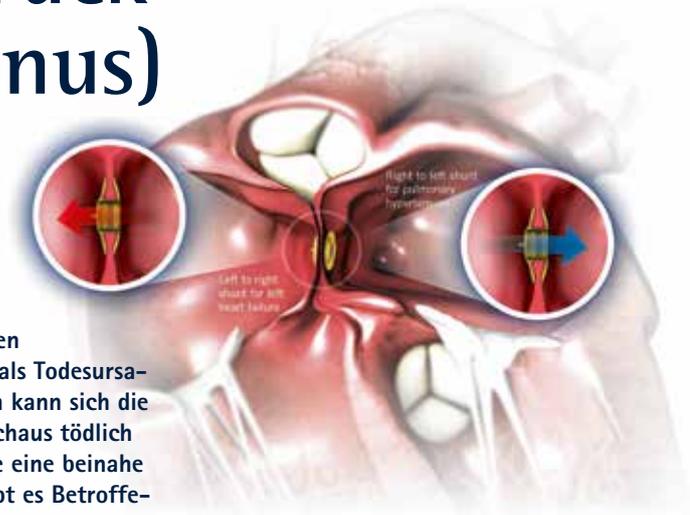
¹⁶ Kleczynski P, et al. Short- and intermediate-term improvement of patient quality of life after transcatheter aortic valve implantation: a single-centre study. *Kardiol Pol* 2014;72:612-616.

¹⁷ Reynolds MR, et al. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscatheterER Valve) Trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:548-558.

Eine neuartige, interventionelle Behandlungsform für Patienten mit einem Lungenhochdruck (pulmonaler Hypertonus)

Das atriale flow regulator Device (AFR-Device)

Der Lungenhochdruck (pulmonaler Hypertonus) ist trotz neuerer spezifischer Medikamente in verschiedensten Darreichungsformen noch immer eine Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität. Die meisten Patienten leiden an den Folgen eines dekompensierten Rechtsherzversagens, welches als Todesursache führend ist. Bei Patienten mit sehr reagiblem pulmonalem Gefäßsystem kann sich die Erkrankung in Form einer Bewusstlosigkeit/Synkope manifestieren, die durchaus tödlich verlaufen kann. Interessanterweise findet man bei diesen Patienten in Ruhe eine beinahe normale Rechtsherzfunktion trotz hohen Blutdrucks in der Lunge, daher gibt es Betroffene, die eine kompensierte Rechtsherzbelastung haben. Sie dekompensieren dann nur intermittierend (im Anfall) und re kompensieren über Wochen. Für diese Patienten gibt es nun ein neuartiges Therapieprinzip – das AFR-Device



Pathophysiologie

Von einem Lungenhochdruck spricht man ab einem Mitteldruck von ≥ 25 mmHg in den Lungenarterien. Der Normalwert beträgt 14 ± 3 mmHg. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland ungefähr 4 von 1 Million Erwachsenen also ca. 350 Patienten in Deutschland. Verlässliche Zahlen für Kinder existieren nicht.

Der Lungengefäßhochdruck beruht auf einem erschweren kapillären Blutfluss durch die Lunge. Er resultiert aus einer Vasokonstriktion (die Gefäße ziehen sich zusammen) und -obstruktion (Verlegung) der Lungenkapillaren. Hierdurch wird eine Rechtsherzbelastung ausgelöst, die anfänglich noch bewältigt werden kann, aber im Verlauf zu einer Dekompensation des rechten Herzens mit venöser Stauung und systemischer Minderperfusion führt.

Die Betroffenen leiden an unspezifischen Symptomen, wie einer progredienten Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und Thoraxschmerzen. Diese Symptome werden zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit und entsprechenden Klassifikation herangezogen. Je höher die funktionellen Einschränkungen des Patienten im Alltag sind, desto höher wird seine Klasse ausfallen (siehe Tabelle 1).

Klinik

Bei der körperlichen Untersuchung können gestaute Halsvenen, eine Lebervergrößerung, Ödeme, Aszites und kühle, livide Extremitäten Hinweise auf eine Rechtsherzdekompensation mit venöser Stauung geben.

Klasse 1

Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 2

Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 3

Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 4

Patienten mit pulmonaler Hypertonie die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

Bei der Auskultation des Herzens fällt ein betonter, lauter II. Herzton (Pulmonaliskomponente) auf. Der Auskultationsbefund der Lungen ist bei Lungenhochdruck üblicherweise normal.

Im Elektrokardiogramm (EKG) können ein P-pulmonale und eine rechtsventrikuläre Hypertrophie vorliegen. Herzrhythmusstörungen gehen ausnahmslos mit einer erheblichen klinischen Verschlechterung, nicht selten mit einer Rechtsherzdekompensation einher. Im Röntgenbild typisch sind erweiterte zentrale Pulmonalarterien und eine verminderte periphere Gefäßzeichnung.

Echokardiographisch kann man mit Hilfe der Regurgitationsgeschwindigkeit über die Trikuspidal-

Tabelle 1: Klassifikation des Schweregrades des pulmonalen Hypertonus nach der klinischen Belastbarkeit.

klappe den Mitteldruck der Lungenarterien bestimmen. Im Rahmen der Rechtsherzdekompensation mit venöser Strauung und systemischer Minderperfusion ist ein großer rechter Ventrikel und Vorhof zu sehen. Das Vorhofseptum zeigt eine Ausbeulung in den linken Vorhof hinein. Typischerweise zeigt sich ein schlanker, bananenförmiger linker Ventrikel.

Therapiemöglichkeiten

In Deutschland sind mittlerweile sieben 7 Substanzen für die medikamentöse Therapie des Lungenhochdruckes eingeführt. Am häufigsten kommen PDE-5 Hemmer (Sildenafil, Tadalafil), Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Macitentan) und sogenannte Prostacyclin-Analoga (Iloprost, Trepostinil) zum Einsatz. Die Letalität der Erkrankung konnte mit diesen neuen Medikamenten um 43% reduziert werden. Nichtsdestotrotz bleibt der Lungenhochdruck eine chronische unheilbare Erkrankung.

Aus den Jahrzehnten vor der medikamentösen Therapie ist bekannt, daß ein Vorhofseptumdefekt (ASD) bei Patienten mit einem Lungenhochdruck ein längeres Überleben ermöglicht. Ein ASD bietet beim Vorliegen eines Rechtsherz-Versagens eine Reihe an Vorteilen.

1. Ein ASD erlaubt einen Rechts-Links-Shunt und entlastet das venöse System von seinem hohen Druck. Das ermöglicht den Organen wie Leber, Darm, Nieren und Bauch, die unter der Stauung leiden, einen Blutabfluss. Die Symptome des Rechtsherzversagens wie Aszites und Ödeme sind durch den ASD rückläufig. Weiterhin wird auch das rechte Herz von seiner hohen Vordehnung befreit. Es resultiert eine bessere Energie-Ökonomie je Herzschlag, was dem Herzmuskel auch eine Erholung erlaubt.

2. Am Wichtigsten sind jedoch die zusätzlichen Wirkungen auf den Systemkreislauf. Durch den Rechts-Links-Shunt wird der linke Ventrikel wieder vermehrt mit Blut gefüllt und es kommt zu einer besseren Durchblutung des Körperkreislaufs und dessen Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Mit einer geringen Entsättigung (SpO₂ 80-85%) infolge des Rechts-Links-Shunts kann so einer systemischen Minderdurchblutung und anhaltenden Kachexie effektiv begegnet werden. Dies gilt insbesondere auch für die Patienten, die an den krisenhaften Anstiegen des Lungenhochdrucks, den sogenannten PHT-Krisen leiden. Klinisch können sich solche Krisen als Synkopen manifestieren. Im Idealfall sind die Größe des atrialen Septumdefektes, die durch ihn verursachte Desaturation und der Gewinn an klinischer Stabilität genau aufeinander abgestimmt.

Ballon-Atrio-Septostomie (BAS)

Auf diesen Erfahrungen basierend, kam in den 80er Jahren beim Vorliegen eines Rechtsherz-Versagens die Ballon-Atrio-Septostomie (BAS) zum Einsatz. Dabei wird mit Hilfe eines Ballonkatheters eine Lü-

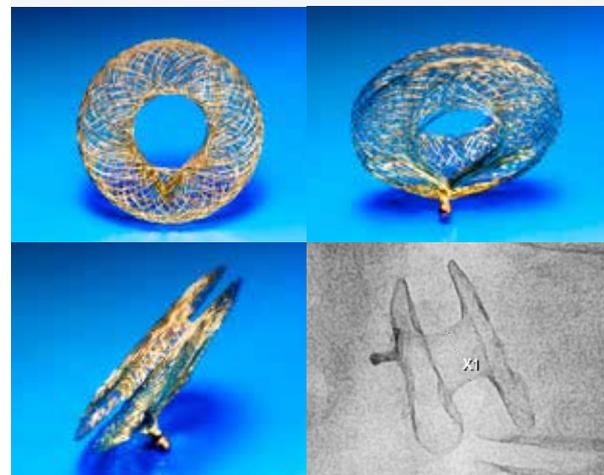


Abbildung 1: Details des AFR-Device.

Abb. 1a, oben links: Blick von vorne auf die linke Seite zeigt die kreisrunde Form mit zentraler Fensterung. Abb. 1b, oben rechts: Blick schräg lateral zeigt den Kontakt-Knopf, mit dem das Device manipuliert und gehalten wird. Abb. 1c, unten links: Blick lateral, welcher das flache Profil des Devices zeigt, hier bei einem 2 mm dicken AFR-Device. Abb. 1d, unten rechts: Durchleuchtung nach Implantation zeigt Aspekt von lateral, hier 5 mm dicker AFR-Device, und einer 6 mm durchmessenden Fensterung, mit "x1" markiert.

cke in das Vorhofseptum gerissen. Die Resultate waren jedoch meist enttäuschend, was der Technik geschuldet ist. Entweder kam es zu einem unkontrolliert großen Einreißen des Vorhofseptums, wobei eine massive Entsättigung bei den Patienten auftritt, oder das Loch war zu klein und es kam zu einem Spontanverschluß des geschaffenen Vorhofseptumdefektes.

Atriale Flow Regulator-Device (AFR-DEVICE)

Seit Herbst 2016 bietet die Firma Occlutech® ein speziell für diese Patientengruppe angefertigtes Produkt an. Es ist wie ein ASD-Occluder konstruiert, enthält jedoch eine zentrale Fensterung verschiedenen Durchmessers (6-10 mm, siehe Abb. 1) Durch diese Konstruktionsweise gelingt es, eine definierte Lücke genau abgestimmter Größe zu schaffen und einen dauerhaften Erfolg zu sichern. Die Studien für die CE-Zulassung laufen zurzeit unter Leitung unserer Abteilung an der LMU, München.

Beispiele

Wir möchten zwei Patienten vorstellen, die auf der Basis eines individuellen Heilversuches mit diesem neuartigen Device versorgt wurden. Bei einem der beiden Patienten lag ein schwerwiegendes, chronisches Rechtsherzversagen vor, bei der anderen Patientin bestand ein nachweislich intermittierendes Rechtsherzversagen sowie wiederholte PHT-Krisen mit Synkopen. Das erreichte Krankheitsstadium bot den Betroffenen gemäß der Leitlinien für Lungen-



Dr. med. Anne Michalk



Prof. Dr. med. Nikolaus Haas



PD Dr. med. I. Schulze-Neick

hochdruck außer einer Lungentransplantation keine weiteren Behandlungsoptionen mehr.

Fall (1)

Bei einem 35-jährigen Mann bestand ein schwerer Lungenhochdruck infolge eines spät verschlossenen Ventrikelseptumdefektes. Er wurde bei einem massiven Rechtsherzversagen zur Lungentransplantation zugewiesen. Zusätzlich bestand eine Dialysepflichtigkeit und ein Leberversagen. Trotz medikamentöser 4-fach Therapie war der junge Mann nicht transplantabel. Im Echo (siehe Abb. 2) zeigte sich der massiv vergrößerte rechte Ventrikel und ein bananenförmiger, nicht gefüllter linker Ventrikel. Nach Implantation des AFR-Device mit 10 mm Durchmesser füllte sich der linke Ventrikel, der rechte wurde entsprechend entlastet.

Infolge der verbesserten Systemperfusion erholten sich die Nieren- und Leberfunktion innerhalb kurzer Zeit, der Aszites nahm ab, die Nierenfunktion erholte sich. Nach sechs Wochen konnte der Patient in deutlich besserem Allgemeinzustand aus der Klinik entlassen werden. Da sich das rechte Herz unter der Volumenentlastung regenerierte, konnte der Patient zwei Monate später erfolgreich Lungentransplantiert werden.

Fall (2)

Bei einem 8 Jahre alten Mädchen traten im Rahmen eines primären Lungenhochdrucks trotz medikamentöser 3-fach Therapie zunehmend häufiger Synkopen auf. Sie beschrieb mehrere Prä-Synkopen und Schwindel, die sie beim Gefühl der drohenden Näherung durch Hyperventilation "wegatmen" konnte. Anamnestisch konnte sie maximal Treppen für ein Stockwerk laufen und war damit in ihrer klinischen Belastbarkeit deutlich eingeschränkt. Im Ultraschall war die Rechtsherzfunktion im Intervall fast vollständig normal.

Nach Implantation des AFR-Device mit 6 mm Durchmesser trat in den folgenden 12 Monaten keine erneute Prä- bzw. Synkope auf. Das Mädchen ist nunmehr in der Lage, 4 Stockwerke an Treppen ohne Pause zu gehen. Dabei bietet sie lediglich eine dezente Lippenzyanose. Insgesamt berichten die Eltern von einer seelischen Erleichterung und einem Aufblühen ihrer Tochter.

Beurteilung

Das hier vorgestellte, neu entwickelte AFR-Device ist in der Lage, einen Defekt definierter Größe auf Vorhofebene zu sichern. Die unterschiedlichen Lochgrößen entsprechen dem Schweregrad der Erkrankung und der Größe des Patienten. Im implantierten Zustand hat er ein flaches Profil. Er bietet damit wenig Strömungswiderstand und sollte wenig thrombogen sein. Die gewünschte Endothelialisierung findet innerhalb von 3 Monate statt. Damit ist eine antikoagulative Therapie mit Acetylsalicylsäure für nur 3-6 Monaten notwendig.



Abbildung 2. Schweres dekompensiertes Rechtsherzversagen bei einem Patienten mit schwerem Lungenhochdruck infolge eines spät verschlossenen Ventrikelseptumdefektes. Links: Echokardiogramm vor BAS und AFR-Implantation, mit riesigem rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel. Bananenförmige, komprimierte linksseitige Herzhöhlen. Rechts: Post-interventionell mit AFR-Device in Position (roter Pfeil), und bereits besserer Füllung des linken Ventrikels. Der linke Vorhof bleibt schlank, da das geschuntete Blut direkt in den linken Ventrikel weiterfließt.

Die geschilderten Fallbeispiele veranschaulichen die vielfältige Einsatzmöglichkeit eines solchen AFR-Device. Die BAS / AFR-Implantations-Prozedur birgt bei diesen Patienten das Potential als "BRIDGE TO TRANSPLANTATION" zu fungieren. Eine weitere Indikation stellt das akute, Sekunden oder Minuten dauernde Rechtsherzversagen dar (Synkope). Dieses ist rasch reversibel und tritt typischerweise am Erkrankungsbeginn des Lungenhochdrucks auf.

Bemerkenswerterweise bewirkt eine Intervention mittels AFR-Devices nicht nur eine Reduktion der systemvenösen Drucke, sondern schützt den rechten Ventrikel auch vor weiterer Dekompensation durch Dilatation. Der Patient profitiert nicht nur vom Ausbleiben der Synkopen bzw. Vor-Synkopen, sondern erfährt durch die rechtsventrikuläre myokardiale Erholung, den zusätzlichen Gewinn einer verbesserten Belastungstoleranz. Dieses zeigt sich bei allen Patienten in der verbesserten funktionellen Klasse nach Intervention.

Insgesamt profitieren die vorgestellten Patienten von den Vorteilen der BAS-Prozedur und ihrer Sicherung durch das AFR-Device. Wir möchten betonen, dass das Device selbst einfach zu implantieren ist. Langzeitstudien müssen jedoch noch zeigen, daß er eine verlässliche Verankerung im Septum hat und die Fensterung offen bleibt. Die Zwischenresultate sind sehr ermutigend.

Zusammenfassung

Die kombinierte Intervention aus einer BAS und der AFR-Device-Implantation ist heute ein sehr wichtiges Element des interventionellen Armamentariums zur Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Das AFR-Device wird nicht nur zum erfolgreichen Management des Rechtsherzversagens, sondern auch der verschiedenen Formen des Linksherzversagens beitragen. Dieses kombinierte Therapieprinzip ist aufgrund der erzielten Sicherheit eine Aufwertung der bekannten und wertvollen Ballon-Atrio-Septostomie (BAS). Entsprechende Studien sind auf dem Weg und werden durch unsere Abteilung koordiniert. Bei Fragen wenden Sie sich bitte gerne jederzeit an unser Team der LMU München.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Nikolaus Haas
Ärztlicher Direktor Kinderkardiologie
Dr. med. Anne Michalk /
PD Dr. med. I. Schulze-Neick
LMU Ludwigs Maximilian Universität
Klinikum der Universität München
Abteilung Kinderkardiologie und
Pädiatrische Intensivmedizin
Leitung: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas
Marchioninistraße 15
81377 München
089/4400-73941 oder -73942

Im Klinikum der Universität München besteht am Campus Großhadern in der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin eine Spezialambulanz für Patienten mit Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie). Dort werden sowohl Kinder als auch Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (EMAH) betreut. Wir bieten die Behandlung mit diesem neuartigen Device für diese Patientengruppe an.
www.kinderkardiologie-muenchen.de

■ Occlutech Germany GmbH
Wildenbruchstraße 15
07745 Jena
Phone +49(0)3641 67 51 20
Fax +49(0)3641 67 51 22
germany@occlutech.com
Occlutech International AB

■ Customer Service
La Cours Gata 2
S-252 31 Helsingborg
Sweden
Phone +46 42 33 65 21
Fax +46 42 311 09 70
order@occlutech.com

Bedeutung und Nutzen von Selbsthilfegruppen am Beispiel der Hämophilie



Karin und Günter Schelle

Eine Selbsthilfegruppe ist eine Interessengemeinschaft von Menschen, die sich aufgrund eines gemeinsamen Problems, meistens einer Krankheit, zusammengeschlossen haben, um sich und anderen Betroffenen bzw. deren Angehörigen aus der eigenen Erfahrung resultierend ehrenamtlich weiterzuhelfen. Es geht hierbei nicht um direkte professionelle Hilfe, die bei Erkrankungen durch das Gesundheitswesen und die behandelnden Fachärzte geleistet wird, sondern um den Austausch und die Vermittlung von Informationen und Erfahrungen, um den Hilfesuchenden zu unterstützen.

Neben dieser Hilfe zur Selbsthilfe betätigen sich viele Selbsthilfegruppen

auch gesundheitspolitisch. Sie versuchen durch engagierten Einsatz und mediale Aktivitäten auf seltene Erkrankungen aufmerksam zu machen, um damit eine weiterführende Erforschung von Behandlungsmöglichkeiten anzustoßen oder um etablierte Therapien auf Dauer im Sinne der Mitbetroffenen finanziell abzusichern.

In der Hämophilie sind in Deutschland zwei große überregionale Selbsthilfegruppen aktiv: Die 1956 gegründete Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) mit Sitz in Hamburg und die 1992 von Patienten des Bonner Hämophiliezentrums gegründete Interessengemeinschaft Hämophiler (IGH) mit derzeitigem Sitz in Rottenburg am Neckar. Beide beschäftigen sich mit der Hämophilie, dem von Willebrand-Jürgens-Syndrom und anderen seltenen Blutgerinnungsstörungen.

Die Angebote der IGH

Für die Betroffenen bietet z. B. die IGH neben Beratungen per Telefon oder in persönlichen Gesprächen auch viele schriftliche Informationsmaterialien oder DVDs an, die häufig in Zusammenarbeit mit Hämophilieärzten, Hämostaseologen oder Fachärzten entwickelt wurden. Diese beziehen sich auf die verschiedenen Lebenssituationen von der Geburt eines hämophilen Kindes, über die Schulzeit, die Berufswahl bis zum älteren Hämophilen, der möglicherweise auch mit den Folgen der früher über die Medikamente übertragenen Erkrankungen Hepatitis C und HIV zu kämpfen hat.

Es werden jährliche Veranstaltungen angeboten, mit dem Ziel, neben der Weitergabe von Informationen über aktuelle Therapiemöglichkeiten auch den Austausch der Betroffenen untereinander zu

fördern. Über diese Veranstaltungen kommt häufig auch der erste Kontakt zu den Selbsthilfegruppen zustande.

Für Familien mit Kindern bietet die IGH seit über 20 Jahren ein Treffen im Eifelort Blankenheim, an dem jedes Jahr zwischen 60 und 100 Personen teilnehmen. Eines der wichtigsten Ziele dieser Veranstaltung ist es, Familien, die erst kurzzeitig mit der Diagnose „Hämophilie“ bei ihrem Kind konfrontiert wurden, Ängste und Verunsicherungen zu nehmen. Dies ist im Umfeld eines medizinischen Behandlungszentrums nur sehr schwer möglich. Sehen betroffene Eltern eines hämophilen Kindes jedoch andere erkrankte Kinder Tischtennis spielen, in einer Turnhalle oder bei gutem Wetter in der Natur herumtoben, stellen sie fest, dass mit einer adäquaten Therapie und einem geschulten Fachmediziner ein normales Leben – auch für diese Kinder – möglich ist. Hier ist der Erfolg einer eingeleiteten Therapie mit den entsprechenden Faktorkonzentrationen geradezu sichtbar.

Sportcamps für Personen mit Hämophilie in Bad Blankenburg, Thüringen vom 5. Oktober – 8. Oktober 2017

Ältere betroffene Kinder können mit der IGH an einer Integrationsfreizeit am Werbellinsee teilnehmen und in diesem Zusammenhang auch das selbstständige intravenöse Spritzen der erforderlichen Medikamente lernen. Dass dieses Konzept sehr gut angenommen wird, erkennt man auch daran, dass die (späteren) Betreuer dieser Freizeitgruppe fast immer frühere Teilnehmer sind.

Da in Deutschland für männliche Kinder und Jugendliche (überwiegend sind nur diese von einer schweren Hämophilie betroffen) die beliebteste Sportart der Fußball ist, sich das Spielen im Verein aber wegen der Verletzungsgefährdung verbietet, entwickelte die IGH spezielle Schiedsrichterkurse



Dr. med. Thomas Becker

für jugendliche Hämophile in Zusammenarbeit mit führenden Fußballverbänden. Diese können sogar schon in einem Alter angeboten werden, in dem es sonst noch keine Schiedsrichterlehrgänge gibt. Dadurch können die Teilnehmer später in ihren Schulen beim Sportunterricht die Fußballveranstaltungen zumindest als Schiedsrichter begleiten; am Spiel teilhaben, ohne ausgeschlossen zu werden. 2017 wird zu diesem Thema erstmals ein einwöchiges Camp für Hämophile angeboten.

Die älteren Hämophilen treffen sich unter dem Dachverband der IGH jedes Jahr an einem anderen Ort in Deutschland, um ihre Erfahrungen auszutauschen und Vorträge zu den sie betreffenden Themen zu hören, aber auch um im Rahmen von Bewegungsübungen im Schwimmbad ihre häufig zerstörten Gelenke unter Aufsicht zu trainieren.

Patienteninformationstag (PIT) in Bad Honnef, 13. Mai 2017

2017 findet außerdem zum 8. Mal der Patienteninformationstag der IGH statt.

Hier werden an einem Tag durch namhafte Referenten alle aktuellen Entwicklungen der Hämophilietherapie in patientengerechter Sprache präsentiert. Eine ideale Möglichkeit für alle Betroffenen und auch deren Hausärzte, sich zu informieren und in den Dialog mit Betroffenen und Behandlern zu kommen.

Politische Aktivitäten der IGH

Neben diesen zielgerichteten Veranstaltungen für Mitglieder sind der Vorstand und Verwaltungsrat der IGH aber auch in vielfältiger Weise politisch aktiv.

Ein wesentlicher Aspekt für die Gründung der IGH war der HIV Skandal, der unter anderem durch das beherzte Auftreten des damaligen Vorsitzenden, Wilfried Breuer, der dafür später sogar das Bundesverdienstkreuz erhielt, und gleichzeitig zur Gründung der „Stiftung humanitäre Hilfe“ führte. Hier sind die IGH und die DHG weiterhin im Stiftungsrat aktiv und bemühen sich intensiv um eine dauerhafte und dynamisierte Sicherung der Rentenzahlungen möglichst an die Betroffenen.

Außerdem haben sowohl die IGH als auch die DHG Sitze und Stimmen im „Arbeitskreis Blut“. Dieser Arbeitskreis berät den Bundestag bezüglich der Vermeidung vielfältiger Gefährdungen durch Blutprodukte. Er wurde 1993 als Reaktion auf den HIV-Skandal gegründet.

Beide Selbsthilfegruppen haben außerdem jeweils zwei Sitze im Ausschuss des 2008 gegründeten Deutschen Hämophileregisters (DHR). Dieses will durch eine möglichst komplette Erfassung aller Hämophiliebehandlungsdaten in Deutschland eine sichere Datengrundlage für Therapieentscheidungen in der Zukunft schaffen. Dies ist aufgrund des hohen Preises der Hämophiliebehandlung zur Sicherung des heutigen Behandlungsstandards sehr wichtig.

Selbsthilfe lebt von den Personen, die sie vertreten

Die Selbsthilfearbeit von Günter Schelle

„Günter Schelle gründete zusammen mit 12 Mitstreitern am 16. Mai 1992 die Interessengemeinschaft Hämophiler e.V. und wurde im Rahmen der Gründungsversammlung zum stellvertretenden Vorstandsvorsitzenden gewählt. In Zusammenarbeit mit dem damaligen Vorsitzenden Wilfried Breuer war Günter Schelle maßgeblich daran beteiligt, dass als Reaktion auf den HIV-Skandal im März 1993 im Bundesgesundheitsministerium der „Arbeitskreis Blut“ eingerichtet wurde und dass am 30. Juli 1995 das HIV-Hilfe-Gesetz verabschiedet wurde, das die Entschädigungsleistungen für Betroffene regelt und sichert. Günter Schelle vertritt die Interessen der IGH in der Stiftung für humanitäre Hilfe für durch Blutprodukte infizierte Personen.

Aufgrund der ehrenamtlich nicht mehr zu bewältigenden Aufgaben der Selbsthilfegruppe IGH wurde Günter Schelle am 1. Juli 1994 als hauptamtlicher Geschäftsführer angestellt.

In den inzwischen 25 Jahren des Bestehens der IGH entwickelte Günter Schelle die bis heute erfolgreichen Patientenveranstaltungen der IGH (Familienwochenende in Blankenheim, Integrationsfreizeit in Zusammenarbeit mit dem Allgemeinen Behindertenverband Land Brandenburg e.V. am Werbellinsee und das Treffen für ältere Hämophile).

Aufgrund seines unermüdlichen Wirkens, seiner besonderen und zielstrebigem Persönlichkeit und seiner sehr guten Kontakte und Vernetzungen, hat sich Günter Schelle bis heute als „feste Institution“ der IGH etabliert.

Aktuell ist Herr Schelle leider aus gesundheitlichen Gründen nicht in der Lage, sein Amt als Geschäftsführer der IGH auszuüben. Dennoch interessierte er sich in jeder Krankheitsphase für die Arbeit und Aufgaben der Gruppe. Mittlerweile ist Günter Schelle auf dem Weg der Genesung, und wir wünschen ihm eine weitere Stabilisierung seines Gesundheitszustandes.“

Dr. med. Thomas Becker, 1. Vorsitzender der IGH



Desweiteren nehmen Vorstands- und Verwaltungsratsmitglieder Jahr für Jahr an den internationalen Kongressen, die sich mit der Krankheit Hämophilie befassen, teil. Neben der alle zwei Jahre von der World Federation of Hemophilia – der weltweiten Selbsthilfeorganisation – initiierten Welthämophilieveranstaltung, ist dies die jährlich stattfindende GTH-Jahrestagung und das jährlich in Hamburg stattfindende Hämophiliesymposium. Dadurch sind die Patientenorganisationen jederzeit auf dem aktuellen Stand und können ihren Mitgliedern aktuelle Informationen zur Verfügung stellen. Außerdem können in diesem Rahmen Wünsche und Bedürfnisse der Patienten zur zukünftigen Therapieoptimierung mit der Pharmaindustrie besprochen und später möglicherweise realisiert werden.

Durch die hier dargestellte Vernetzung stellen die Selbsthilfegruppen ein wichtiges Bindeglied zwischen Fachärzten, der forschenden Pharmaindustrie und den Patienten sowie deren Angehörigen dar.



Prof. Dr. Johannes Oldenburg, Direktor des Bonner Instituts für Exp. Hämatologie und Transfusionsmedizin (rechts), im Gespräch mit Dr. Klaus Horn, Leiter Hämatologie bei der Bayer Vital GmbH.

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.

Remmingsheimer Str. 3
D-72108 Rottenburg am Neckar
Tel.: 07472 22648
mail@igh.info, www.igh.info
Spendenkonto Bankverbindung:
Sparkasse Neuwied
Konto: 993 204, BLZ: 574 501 20
IBAN: DE26 5745 0120 0000 9932 04
BIC: MALADE51NWD

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V., www.dhg.de

■ Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT) im Universitätsklinikum Bonn Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn
Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg;
Telefon: +49-(0)-228-287-15188
Telefax: +49-(0)-228-287-14320
24-Notfalltelefon:
+49-(0)-170-2144888

■ Bayer Vital GmbH Hämatologie/Onkologie Gebäude K 56 51366 Leverkusen
Tel.: 02 14 – 30 51 915

Basiswissen über Hämophilie in vielen Sprachen

Sprachbarrieren erschweren die Kommunikation zwischen Ärzten und Patienten. Eine Mappe mit Informationsblättern in mehreren Sprachen soll Ärzte dabei unterstützen, fremdsprachige Patienten über Hämophilie zu informieren. Informationsblätter stehen in den Sprachen Arabisch, Englisch, Französisch, Russisch, Tschechisch, Türkisch und Deutsch zur Verfügung. Sie werden an die Hämophiliezentren abgegeben oder können unter www.faktorviii.de im passwortgeschützten Fachbereich heruntergeladen und ausgedruckt werden.



www.faktorviii.de
www.philos.bayer.de

Geschichte der Hämophilie

Hämophilie A und B

Unter den klassischen Erbkrankheiten stellt die bereits im Talmud erwähnte Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar.

Sie wird auch als Krankheit der Könige bezeichnet, da über Queen Victoria als Konduktorin der Hämophilie B eine Verbreitung in die europäischen Königshäuser bis in die russische Zarenfamilie erfolgte.

Erstmals systematisch beschrieben wurde sie vom amerikanischen Chirurgen John C. Otto 1803.

Der Begriff Hämophilie wurde erstmals 1828 durch Hopff im Titel seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen“ verwendet.

In den 1950er-Jahren gelang die Unterschei-

Die Hämophile

oder auch Bluterkrankheit genannt, ist eine angeborene, vererbte Blutgerinnungsstörung, bei der lebenslang ein Gerinnungsfaktor, der zur Blutstillung notwendig ist, im Blut fehlt.

Dadurch verläuft beim unbehandelten Hämophilen die Blutstillung verzögert und unvollstän-

dig und es kommt bei Verletzungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, zu ausgedehnten Blutungen. Die Blutungen betreffen vorwiegend Muskeln, Gelenke und Haut, seltener innere Organe.

die den fehlenden Gerinnungsfaktoren ersetzen, erfolgreich zu behandeln.

Mit der Entwicklung moderner, lagerbarer und schnell zu applizierender Gerinnungskonzentrate und der Einführung des sogenannten Home Treatment in den USA bzw. der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung in Deutschland durch Egli und Brackmann in den 1970er-Jahren am Hämophiliezentrum der Uniklinik-Bonn (mittlerweile Leitung Prof. J. Oldenburg) gelang es, die Therapie für die betroffenen Patienten deutlich zu vereinfachen bei gleichzeitiger Steigerung der Effizienz.

Bei der klassischen Hämophilie unterscheidet man zwei Formen:

- die **Hämophilie A**, bei der der (Gerinnungs-) Faktor VIII und
 - die **Hämophilie B**, bei der der Faktor IX fehlt.
- Beide Bluterkrankheiten können in **verschiedenen Schweregraden** auftreten, wobei nur bei der **schweren Hämophilie** mit dem Auftreten von spontanen, also Blutungen ohne äußere Einwirkung, zu rechnen ist.

Sofern eine Hämophilie nicht bereits in der Familie bekannt ist, wird die Diagnose bei den schweren Verlaufsformen oft aufgrund der auffälligen Hämatombildung (Blutergüsse) bereits im Kleinkindesalter gestellt.

Die Hämophilie gehört zu den seltenen, vererbten Erkrankungen. Sie tritt bei einem von **etwa 5000 bis 8000 männlichen Neugeborenen** auf.

Frauen geben als sogenannte Konduktorinnen (Überträgerinnen) das entsprechende Erbmaterial weiter, sind aber meist nicht selbst von der Erkrankung betroffen.

Bei ihnen kann der Faktor VIII bzw. IX normal, aber auch zum Teil leicht bis mäßig vermindert sein, so dass vor einem operativen Eingriff oder bei Vorliegen einer stärkeren Blutungsneigung in Alltagssituationen eine Gerinnungskontrolle mit fachärztlicher Beratung zu empfehlen ist.

Die Hämophilie ist nicht heilbar, aber mit speziellen Medikamenten (Faktorkonzentrat),

die den fehlenden Gerinnungsfaktoren ersetzen, erfolgreich zu behandeln.

Es gibt zwei Arten der Therapie:

- Die **Bedarfstherapie** („On-demand-Therapie“), bei der der fehlende Gerinnungsfaktor erst verabreicht wird, nachdem sich der Patient verletzt hat und eine sichtbare Blutung auftritt oder befürchtet wird.
- Die **prophylaktische Therapie**, bei der der fehlende Gerinnungsfaktor regelmäßig gespritzt wird, um einen ausreichenden Wirkspiegel im Blut aufrecht erhalten zu können. Diese Form der Therapie wird vor allem bei Kindern bzw. schwereren Verlaufsformen der Hämophilie eingesetzt. Hierbei muss derzeit bei der Hämophilie A der Faktor in der Regel mindestens 2-3 mal wöchentlich substituiert werden. Bei der Hämophilie B besteht mittlerweile die Möglichkeit, die Spritzintervalle dank Entwicklung neuer Medikamente auf wöchentliche Intervalle auszudehnen.

Ein Ziel der Forschung zu neuen Medikamenten für Bluter ist es, dieses Zeitintervall insbesondere für Patienten mit Hämophilie A weiter zu verlängern oder wahrscheinlich zukünftig sogar weitgehend ohne intravenöse Injektion auszukommen.

Das 10. Symposium – Lunge in Hattingen

02. September 2017
von 09:00 bis 17:00 Uhr
LWL-Industriemuseum

Westfälisches Landesmuseum für Industriekultur Henrichshütte Hattingen
Werksstrasse 31-33 | 45527 Hattingen

Aktuell leben allein in Deutschland über 6,8 Millionen an COPD erkrankte Menschen. Die Dunkelziffer wird diese Zahl wahrscheinlich noch weit überschreiten. Oftmals wird eine COPD nicht oder fehldiagnostiziert.

Wir wollen dazu beitragen, dass Atemwegserkrankungen in der Öffentlichkeit eine höhere Aufmerksamkeit zuteil wird – und auch Ärzte für dieses Patientenkontext sensibilisiert werden.

Am 02. September 2017 findet in Hattingen an der Ruhr bereits zum 10. Mal das Symposium – Lunge statt, die meistbesuchte Veranstaltung dieser Art in ganz Deutschland, welche mittlerweile zu einer etablierten und selbst in Fachkreisen anerkannten Institution geworden ist.

Veranstalter sind der COPD – Deutschland e.V. und die Patientenorganisation Lungenemphysem-COPD Deutschland.

Am 2. September erwarten Sie in Hattingen informative Vorträge verständlich referiert von national und international anerkannten Pneumologen aus Universitätskliniken, Fach- und Rehabilitationseinrichtungen sowie von Fachverbänden rund um das Thema: „Leben mit Atemwegserkrankungen-Symp-



tome, Ursachen, Diagnostik und Therapieoptionen“ sowie eine umfangreiche Industrieausstellung, interessante Workshops und verschiedene Angebote, wie die Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximeter, Ermittlung des BMI, Ermittlung der Lungenfunktionsparameter FEV1 und FEV6, Messung der Dosieraerosolanwendung, Lungenfunktionsprüfungen, Anprobe der hochfrequenten Vibrations-Weste sowie Messung der individuellen Kohlenmonoxidbelastung.

Die kostenlose Befüllung, der in Deutschland gängigen Flüssigsauerstoffsysteme, ist selbstverständlich ganztägig gewährleistet.

Die Teilnahme am 10. Symposium – Lunge ist wie immer kostenlos.

Da es sich um eine öffentliche Veranstaltung handelt sind Voranmeldungen nicht erforderlich.

Wir würden uns freuen, Sie in diesem Jahr erneut bzw. erstmalig zu unserer Jubiläumsveranstaltung begrüßen zu dürfen und wünschen Ihnen einen informativen Tag und eine unbeschwertere Anreise. Bitte beachten Sie, dass auf dem gesamten Veranstaltungsgelände sowie im Bereich aller Ein- und Ausgänge im Sinne der Betroffenen ein striktes Rauchverbot gilt.

Des Weiteren bieten wir Ihnen gerne die Teilnahme an unserer kostenlosen Mailingliste und den Newsletter an.

Mit freundlicher Unterstützung der Pulmonx GmbH



Gaby Kleer & Mikael Hermann von der Firma PulmonX

Mehr als 12.000 Patienten wurden bereits mit den Zephyr Endobronchialventilen der Firma Pulmonx behandelt. Einer jetzt auch in den internationalen GOLD-Richtlinien empfohlenen Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem. Weitere Informationen unter www.pulmonx.com/info@pulmonx.de/Tel: 0800-188 80 89.



10. Symposium – Lunge in Hattingen Programm

09:00	Einlass
09:00 – 10:30	Die Gäste haben die Möglichkeit die Ausstellung zu besuchen
10:30 – 10:40	Eröffnung und Begrüßung Heike Lingemann, Hattingen
10:40 – 11:10	Symptome und Diagnostik einer COPD mit oder ohne Lungenemphysem Prof. Dr. med. Helmut Teschler, Essen
11:10 – 11:35	Welche Begleiterkrankungen können im Rahmen einer COPD auftreten und deren weiteren Verlauf beeinflussen? Prof. Dr. med. Winfried J. Randerath, Solingen
11:35 – 12:00	Inhalative Verabreichung von Medikamenten – Fehlerquellen und Optimierungsmöglichkeiten Dr. med. Thomas Voshaar, Moers
12:00 – 12:25	Cortison – Notwendigkeit, Nutzen, Nebenwirkungen Dr. med. Urte Sommerwerck, Wuppertal
12:25 – 13:25	Mittagspause
13:25 – 13:50	Atemtherapie und Lungensport: Praktische Übungen zum Mitmachen Dr. rer. medic. Sebastian Teschler, Essen
13:50 – 14:15	Nicht-invasive Beatmung bei COPD und Lungenemphysem Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Köhnlein, Leipzig
14:15 – 14:40	Ventile, Coils, Lungenvolumenreduktion – Maßnahmen zur Verkleinerung des Lungenemphysems Prof. Dr. med. Heinrich Worth, Fürth
14:40 – 15:05	Medizinische Voraussetzungen zur Verordnung der Langzeit-Sauerstofftherapie und korrekte Umsetzung der Therapie durch den Patienten Dr. med. Michael Westhoff, Hemer
15:05 – 15:30	Impfprophylaxe, Pneumokokken, Gripeschutz und weitere Impfungen Prof. Dr. med. Susanne Lang, Gera
15:30 – 15:55	COPD: Auswirkungen auf Alltag, Psyche und Lebensqualität...nicht nur im fortgeschrittenen Stadium Prof. Dr. med. Klaus Kenn, Schöнау
15:55 – 17:00	Beantwortung der eingereichten, schriftlich formulierten Patientenfragen durch Prof. Dr. med. Susanne Lang, Prof. Dr. med. Klaus Kenn, Prof. Dr. med. Helmut Teschler

Informationen

■ Organisationsbüro Symposium – Lunge
Jens Lingemann
Lindstockstrasse 30, 45527 Hattingen
Tel.: 02324 / 999959, Fax: 02324 / 687682
symposium-org@copd-deutschland.de
<https://www.copd-deutschland.de/symposium-2017>

Die DVDs zu den Symposien-Lunge 2008, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 können beim COPD-Deutschland e.V. bestellt werden.

verein@copd-deutschland.de, Fax 02324 - 68 76 82

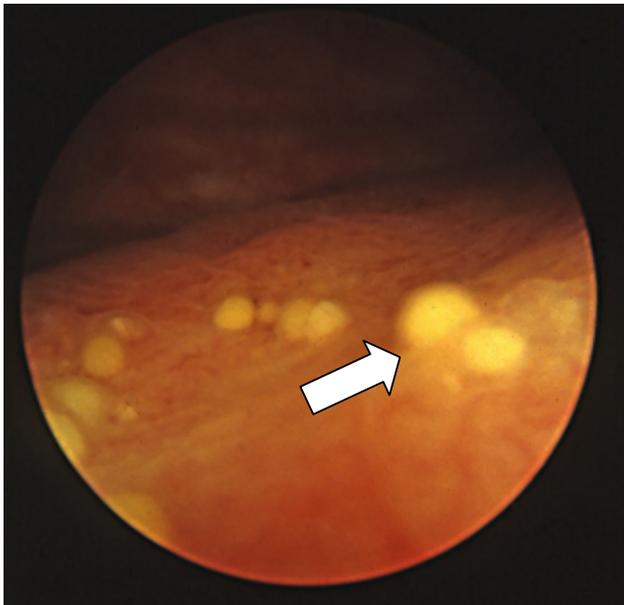


Abb. 1
Chronische Blasenentzündung („Zystitis follicularis“) mit Schleimhautknospen

Die überaktive Blase – eine belastende Erkrankung

Internationale Studien zeigen, dass zumindest in jüngeren Jahren Frauen häufiger unter einer Reizblase oder „überaktiven Blase“ leiden als Männer. Das wirft mehrere Fragen auf: Warum ist das so? Liegt das an anatomischen Unterschieden? Warum holen im Alter die Männer auf und warum ist der Unterschied dann nicht mehr nachweisbar? Welche Rolle spielt die Prostata des Mannes? Sind Reizblasenbeschwerden vielleicht eine Alterserscheinung? Muss man die überaktive Blase behandeln? Welche Beschwerden macht sie genau und wie wirkt sich das im Alltag aus? Wie wird behandelt? Mit welchen Medikamenten? Sind hier alle Medikamente gleich?

Der gewisse Unterschied

Am Harntrakt werden gravierende Unterschiede zwischen Mann und Frau deutlich: Die Harnröhre der Frau ist nur 3 cm lang und mündet in der Nähe der Darmöffnung. Keime können viel leichter in die Blase gelangen – wahrscheinlich (so wird heute angenommen) ist das sogar bei jedem Geschlechtsverkehr jeder Frau der Fall. Ob eine Frau dann eine Blasenentzündung bekommt oder nicht, hängt von den jeweiligen Abwehrkräften der Schleimhaut, der Aktivität der Scheidenflora und von der Art von Bakterien ab, die in die Blase gelangen. So neigen Frauen, die wenig „Antikörper“ vom Typ IgA auf ihrer Blasenschleimhaut tragen und dann mit Bakterien in Kontakt geraten, die sich mit „Haftfüßen“ wie Geckos an der Wand der Harnblasenschleimhaut festhalten können, zu Blasenentzündungen. Eine übertriebene Hygiene bringt dabei keinen Vorteil, im Gegenteil: Wird die körpereigene Schutzflora der Scheide durch häufiges Waschen mit der falschen (weil den Säuregrad des Milieus verändernden) Seife geschädigt, können sich vermehrt Darmbakterien im Scheideneingang aufhalten. Frauen sind zweimal im Leben besonders anfällig für Blasenentzündungen: Mit Aufnahme sexueller Aktivität in der Jugend und nach den Wechseljahren. Unter sinkendem Östrogeneinfluss wird nach den Wechseljahren die „gute“ Vaginalflora schwächer, die Schleimhäute trockener und spröder, so dass hier Bakterien, die zu einer Blasenentzündung führen können, leichtes Spiel haben. Da auch die Schleimhäute von Harnröhre und Blasenaustritt diesen Veränderungen unterliegen, sind Reizblasenbeschwerden nach den Wechseljahren nicht selten. Auch häufige Blasenentzündungen haben etwas mit der überaktiven Blase zu tun: Offenbar können sich manchmal Bakterien in der Blasenwand fest-

setzen und zu einem chronischen Reizzustand führen. Die Entzündung selbst ist dann nicht mehr nachweisbar, nur die Reizblasensymptome. Hier ist es Aufgabe des Arztes, festzustellen, ob (noch) eine Blasenentzündung vorliegt. Manchmal gelingt dies erst mit einer Blasenspiegelung (s. Abb. 1) oder durch eine Gewebeprobe aus der Blase.

Was ist eine „überaktive Blase“?

Mediziner sprechen dann von einer „überaktiven Blase“, wenn alle abklärenden Untersuchungen negativ sind, d. h. kein eigentlicher Auslöser gefunden werden kann. Von der Erkrankung sind rund 15 % der Erwachsenen – Männer wie Frauen – betroffen. Anders als bei der Belastungsinkontinenz, bei der es zu unfreiwilligem Urinverlust bei Husten, Lachen und Niesen oder bei körperlicher Belastung nach Geburten oder bei einer Beckenbodenschwäche kommt, ist die überaktive Blase eindeutig keine „Frauenkrankheit“. Sie kommt mit zunehmendem Alter immer häufiger vor. Das liegt einerseits an Veränderungen der Ultrastruktur der Blasenmuskulatur und ihrer Steuerung durch Nerven und an typischen Alterserkrankungen, die eine überaktive Blase auslösen bzw. verschlimmern können: Zuckerkrankheit, neurologische Erkrankungen und die Einnahme verschiedener blasenaktivierender Medikamente – alle sind häufig mit einer Blasenüberaktivität verbunden. Charakteristische Beschwerden sind quälender, häufiger Harndrang, häufiges Wasserlassen tags und nachts und manchmal auch Urinverlust „auf dem Weg zur Toilette“.

Gibt es eine Reizblase auch bei Männern?

Jeder, der in der Verwandtschaft Ältere hat oder selbst zu den „Silver-Agern“ gehört, kennt das Phä-



Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Wiedemann

nomen: Die Blase will einfach nicht so viel fassen wie früher, der Harndrang kommt häufiger und heftiger als in der Jugend und stört vor allem den Nachtschlaf; der Harnstrahl wird dünner und drucklos trotz eines starken Harndranges. Häufig wird vorschnell eine Prostatavergrößerung „diagnostiziert“. Dabei wissen wir heute, dass nur bei einem Teil der Männer tatsächlich die Prostatavergrößerung der Auslöser der überaktiven Blase ist. Auch beim Mann im „Prostataalter“ können Infektionen vorliegen, eine Zuckerkrankheit, Bandscheibenvorfälle... Dann ist es schwer herauszufiltern, welche Störung vorherrscht. Besonders bei einer kaum vergrößerten Prostata (s. Abb. 2) liegt dieser Verdacht nahe. In der Behandlung wird dann häufig auf eine Kombination von Prostatamedikamenten und blasdämpfenden Substanzen zurückgegriffen.

Stichwort Lebensqualität

Kaum eine Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität so stark wie die überaktive Blase. Der quälende Harndrang, das „Fremdbestimmtsein“ von der Blase, das dauernde „zur-Toilette-Rennen“ ist enorm belastend. Während bei der Belastungskontinenz der Frau ein Spritzer Urin abgeht und es Techniken gibt, dieses zu vermeiden (z. B. Husten zur Seite) und der geschwächte Beckenboden durch Beckenbodenphysiotherapie trainierbar ist, läuft bei der überaktiven Blase, wenn die Toilette nicht rechtzeitig erreicht wird, die Blase unwillkürlich, nicht beeinflussbar, aus.

Ein häufig verschwiegenes Problem: Urinverlust beim Geschlechtsverkehr. Dies hat mechanische Gründe: Blase und Scheidenvorderwand liegen unmittelbar nebeneinander. Reizt „Er“ bestimmte Stellen der Blase bei Berührung durch die Scheide hindurch, wird bei der überaktiven Blase Harndrang ausgelöst, „Ihr“ vergeht die Lust...bisweilen entleert sich die Blase unwillkürlich. Die Situation wird nicht nur als peinlich empfunden, sondern führt häufig auch zur „Funkstille“ in und außerhalb des Bettes. „Sie“ mag nicht, „Er“ zieht sich zurück. Schweigen macht sich breit...

Laut Studienergebnissen sind es deswegen nicht nur Freizeitaktivitäten außerhalb der eigenen Wohnung wie Theater- oder Kinobesuche, die vermieden werden, auch das Familienleben und die Partnerschaft werden belastet. Damit ist die überaktive Blase eindeutig eine ernstzunehmende und zu behandelnde Erkrankung. Eine Betroffene formulierte einmal sehr zutreffend: „Die überaktive Blase tötet Dich zwar nicht, sie nimmt Dir aber das Leben“.

Die überaktive Blase – unausweichlich im Alter?

Gelenke verschleißen, Knochensubstanz wird brüchiger, Muskelkraft lässt nach, Lungenleistung nimmt ab, Sehkraft, Hören – alles wird schlechter ... und auch das Wasserhalten? Tatsächlich kommt es durch eine Vielzahl von altersbedingten Verän-

derungen des Harntraktes und des ganzen Organismus auch dazu, den Urin nicht mehr richtig kontrollieren zu können. So sind an der Kontinenz Muskeln im Beckenboden beteiligt, deren Kraft im Alter nachlässt. Auch die Blase selbst unterliegt „Altersveränderungen“: Sie wird durch im Mikroskop sichtbare Membranveränderungen übererregbar, d. h. der Harndrang nimmt zu und das Fassungsvermögen nimmt ab. Aber auch viele „Alterserkrankungen“ am Herzen, der Lunge, des Magens, der Nieren, der Blutgefäße usw. haben etwas mit der Blase zu tun. Die hier eingesetzten Medikamente wirken sich negativ auf die Blasen- und Schließmuskelfunktion aus. Dieses gilt für Mittel gegen Herzschwäche wie „wassertreibende“ Medikamente, für Demenzmittel, für neurologische Medikamente, solche gegen Depressionen, Schmerzmittel und viele mehr. Hier ist eine Zusammenarbeit zwischen den behandelnden Ärzten wichtig.

Behandlung der überaktiven Blase

Zur Diagnose einer überaktiven Blase genügt meistens schon das Abfragen von Symptomen – oftmals ergänzt durch ein Blasentagebuch (s. Abb. 3). Eine Ultraschalluntersuchung und ein Urintest runden die Untersuchungen ab. In seltenen Fällen wird eine Blasen Spiegelung oder ein Blasenfunktionstest („Urodynamik“) durchgeführt.

Liegt eine „überaktive Blase“ vor, bespricht der Arzt mit dem Patienten zunächst das Blasentagebuch und greift korrigierend ein. Weder ein Zuviel an Trinkmenge noch ein Zuwenig sind förderlich, besonders wassertreibende Getränke wie Kaffee, Tee oder Cola sollten weggelassen werden. Manchmal ist es möglich, die Blase zu trainieren und dem Harndrang



Abb. 2 Prostata (einer quergeteilt Kastanie nicht unähnlich) im Ultraschall vom Darm aus

Abb. 3 „Drama“ überaktive Blase im Blasentagebuch – jedes Kreuz steht für einen Toilettengang – tags, nachts, zuhause, unterwegs...

7-Tage-Miktionsprotokoll																						
von 14.03 bis: _____ Name: _____																						
Uhrzeit	1. Tag			2. Tag			3. Tag			4. Tag			5. Tag			6. Tag			7. Tag			
	Trinkmenge (ml)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Trinkmenge (ml)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Trinkmenge (ml)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Trinkmenge (ml)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Trinkmenge (ml)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Trinkmenge (ml)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Trinkmenge (ml)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	Urinmenge (ml oder Symbol*)	
6.00																						
7.00																						
8.00																						
9.00																						
10.00																						
11.00																						
12.00																						
13.00																						
14.00																						
15.00																						
16.00																						
17.00																						
18.00																						
19.00																						
20.00																						
21.00																						
22.00																						
23.00																						
24.00																						
1.00																						
2.00																						
3.00																						
4.00																						
5.00																						

*Symbole: x = wenig, xx = mittel, xxx = viel

Bitte zum nächsten Arzttermin mitbringen

nicht sofort nachzugeben. Dies kann – je nach Vorliebe – durch Rückwärtszählen (100 rückwärts in 7er-Schritten), Singen, Beten oder das Zitieren eines Gedichts bewerkstelligt werden. Auch durch ein Anspannen des Beckenbodens („den Po zusammenkneifen“) wird die Blase gehemmt. Ergänzend können sog. Anticholinergika eingesetzt werden. Sie dämpfen den überstarken Harndrang, reduzieren die Toilettengänge tags und nachts und machen Vorlagen überflüssig. Als besonders günstig gelten aus der Gruppe der sog. Anticholinergika diejenigen Substanzen, die fein abgestuft dosiert werden können und wenige Nebenwirkungen aufweisen.

Auf den ersten Blick scheinen „Einmalmedikamente“ besonders günstig zu sein, weil eine einzige Einnahme für alle Patienten besonders einfach durchzuhalten ist. Aber schon der gesunde Menschenverstand sagt, dass dies nicht für 30-jährige und 90-jährige, 45 kg leichte und 140 kg schwere Menschen, solche mit leichten Beschwerden wie mit drastischen Symptomen und solchen, die besonders nachts gequält sind und welchen, die morgens ihre Hauptprobleme haben, gelten kann. Für eine sinnvolle Therapie wird eine Substanz gesucht, die gut verträglich ist und verschiedene Dosierungsstufen bis hin zur Hochdosis-Therapie erlaubt. Die Substanz „Tropiumchlorid“ kann bei geringen Beschwerden niedrig dosiert werden, es kann nach Belieben gesteigert und der Beschwerdeintensität und ihrem Auftreten im Tagesverlauf angepasst werden.

- Tropiumchlorid ist ein Wirkstoff zur Entspannung der Blasenmuskulatur. Es wird angewendet zur Behandlung bei unwillkürlichem Harnverlust und/oder zu häufigem Wasserlassen und nicht zu unterdrücktem Harndrang bei Patienten mit einer überaktiven Blase (unwillkürlicher Harndrang und Blasenentleerungsstörungen unklarer Ursache) oder aufgrund von Nervenkrankheiten. Die besondere „SnapTab“-Formulierung der Tablette (lässt sich gut in 3 Teile teilen) ermöglicht jedem Patienten seine individuelle Dosierung.

Während alle Substanzen zur Behandlung der überaktiven Blase auch im Gehirn anfluten, ist Tropiumchlorid nicht im Gehirn nachweisbar und kann daher keine für die Konkurrenzpräparate typischen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen oder Schwindel verursachen. Wirkprinzip aller Medikamente ist die Dämpfung eines Nerven-Botenstoffes, des Acetylcholins. Dieser Stoff ist in der Blase verantwortlich für die Auslösung des Harndranges und das Wasserlassen; im Gehirn wird Acetylcholin für jeden Denk- und Merkprozess benötigt. Problem hier: Verschlechterungen laufen unterschwellig, unbemerkt ab. Tropiumchlorid kommt erst gar nicht im Gehirn an und entfaltet seine Wirkung dort, wo sie benötigt wird. Dies ist besonders wichtig bei älteren, dementen Patienten oder Menschen, die Maschinen führen oder am Verkehr teilnehmen.

Stürze: ein „urologisches Problem“?

Jeder kennt die langen Verordnungszettel, übervolle Tablettendispenser oder die Discounterbüchsen, die einen gefüllten Raum mit Medikamentenschachteln enthalten. Niemand hat mehr den Überblick. Die Rede ist von der sog. „Multimedikation“. Hierunter wird das Nebeneinander von verschiedenen Medikamenten aus verschiedenen Fachrichtungen von verschiedenen Ärzten verstanden. Dabei kann es zu sog. „Interaktionen“ kommen – ein Gichtmittel verträgt sich nicht mit einem Rheumamedikament, das Herzmittel verschlechtert die Nierenfunktion, so dass der Blutverdünner nicht mehr abgebaut wird und die Antibabypille wird durch Johanniskraut, einem frei käuflichen „leichten“ Medikament gegen depressive Stimmung, inaktiv. Sehr häufig addieren sich verschiedene Substanzen aus dem Medikamentenzettel von Älteren zu einem gefährlichen Cocktail. Dies ist nach Erkenntnissen der Altersmedizin besonders im Hinblick auf Stürze problematisch: So gehören ein höheres Alter, ein weibliches Geschlecht, bestimmte Alterserkrankungen wie Zuckerkrankheit, Herzerkrankungen, Bluthochdruck, die Inkontinenz und ihre Behandlung mit den bestimmten, das Sturzrisiko erhöhenden Medikamenten zu den Gefährdungen. Der Hochbetagte, der nachts mehrfach die Toilette aufsuchen muss, durch eine enge Zuckereinstellung nachts unterzuckert ist, ein Blasenmedikament für die überaktive Blase bekommen hat, das Schwindel auslöst, und noch dazu „aus Verzweiflung“ ein Schlafmedikament genommen hat, hat ein hohes Risiko zu stürzen.

Die Dramatik des Geschehens wird an einigen Zahlen deutlich: 30 % der über 65-jährigen stürzen mindestens einmal im Jahr, jeder 10. Sturz führt ins Krankenhaus, bei jedem 10. Krankenhausbesuch wird ein Knochenbruch diagnostiziert, jeder 10. Knochenbruch ist eine Schenkelhalsfraktur... Ein weiteres Problem: Bestimmte Medikamente wie Pilzmittel, Herzmedikamente, Antibiotika und andere können den Abbau anderer Substanzen in der Leber beschleunigen oder hemmen. Die gemeinsame Verordnung von solchen Medikamenten ist damit „russisches Roulette“. Glücklicherweise wird Tropiumchlorid über den Urin ausgeschieden – eine Störung des Abbaus von anderen Medikamenten ist daher nicht zu erwarten.

Damit ist Tropiumchlorid heute nicht nur in der Altersmedizin die bevorzugte Substanz in der Therapie der überaktiven Blase. Ihre Therapie lindert nicht nur effektiv die Beschwerden, sondern hilft auch, die Lebensqualität zu verbessern. Zusätzlich können Stürze und Sturzfolgen vermieden werden.

In Abwandlung der Aussage der betroffenen Patientin: „Die überaktive Blase tötet nicht, sie nimmt Dir aber das Leben.“, könnte es damit heißen „Die überaktive Blase kann durch Stürze töten, ihre Behandlung (mit dem richtigen Medikament) hebt die Lebensqualität und rettet Leben!“

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Wiedemann

Chefarzt Urologische Klinik
Ev. Krankenhaus Witten gGmbH
Pferdebachstraße 27
58455 Witten
Tel.: 02302/175-0
Fax.: 02302/175-2075
<http://www.evk-witten.de>

■ Deutschen Kontinenz Gesellschaft e.V.

Geschäftsstelle
Friedrichstraße 15
60323 Frankfurt
www.kontinenz-gesellschaft.de

■ Dr. R. Pflieger GmbH

D-96045 Bamberg
Tel.:+49 (0) 951 6043-0 Zentrale
www.dr-pflieger.de
www.dieblase.de

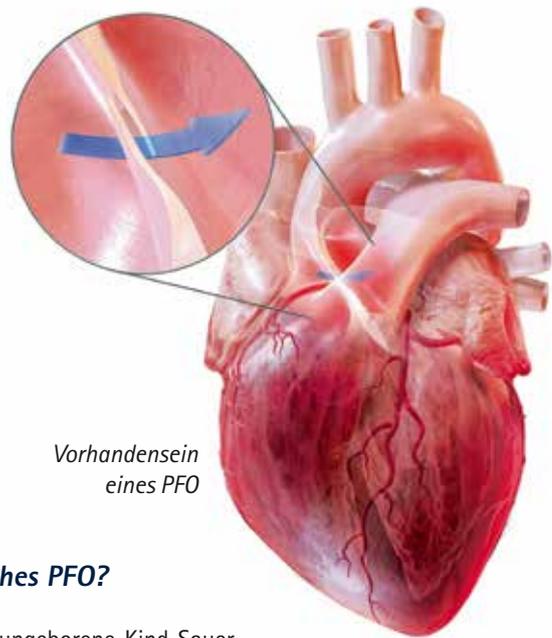
■ Broschüren



Persistierendes Foramen ovale (PFO)

Interventioneller Verschluss als Schlaganfallprophylaxe

Sprachstörungen, Sehstörungen, Lähmung oder Taubheitsgefühl, all dies können Anzeichen für einen Schlaganfall sein. Alleine in Deutschland erleiden jährlich ca. 270.000 Menschen einen Schlaganfall, wovon fast ein Drittel innerhalb des ersten Jahres versterben. Damit ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache in Deutschland.



Vorhandensein eines PFO

Wie kommt es zu einem solchen Ereignis?

Klassische Risikofaktoren sind z.B. Alter (> 60 Jahre) Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Übergewicht, erhöhte Cholesterinwerte und Rauchen.

Etwa 80 % der Schlaganfälle, sogenannte zerebrale Insulte, sind ischämisch verursacht, oft durch einen artherosklerotisch verursachten thrombotischen Gefäßverschluss. Als Ischämie bezeichnen wir Fachärzte eine plötzliche Minderdurchblutung des Gehirns. Die Mangel durchblutung wird meist durch Einengungen oder Verschlüsse der hirnversorgenden Arterien verursacht. Dies führt zum Absterben von Nervenzellen.

Eine andere Ursache sind zerebrale Embolien, die von vaskulären oder kardialen Emboliequellen ausgehen, z.B. Vorhoffthromben bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Um die jeweilige Ursache sicher zu diagnostizieren, werden sorgfältige Untersuchungen mittels Ultraschall der Carotiden, Echokardiographie, transösophageale Echokardiographie und ein Langzeit-EKG (bis zu 72 Stunden) durchgeführt.

Die transösophageale Echokardiographie ist eine besondere Ultraschall-Untersuchung des Herzens, bei der die Ultraschallsonde unter einer milden Sedierung über die Speiseröhre (Ösophagus) eingeführt wird. Verschiedene Herzerkrankungen lassen sich damit besser erkennen als mit einer herkömmlichen Echokardiographie.

Dennoch findet man bei bis zu 40% der Patienten mit ischämischen Insulten trotz ausführlicher Emboliequellensuche keine therapierbare Ursache, hier spricht man von einem sogenannten kryptogenen Schlaganfall. Das Wort „kryptogen“ leitet sich aus dem Griechischen „kryptein“ ab und bedeutet „verborgen“.

Gerade in dieser Patientengruppe ist das offene Foramen ovale (PFO) fast 3 mal häufiger als bei gesunden Patienten in gleichem Alter.

Wie entsteht ein solches PFO?

Im Mutterleib erhält das ungeborene Kind Sauerstoff über die Nabelschnur. Da die Lunge noch nicht arbeitet wird das sauerstoffreiche Blut aus der Nabelschnur durch das PFO von der rechten auf die linke Herzseite geführt und gelangt von dort weiter in den Körperkreislauf. Nach der Geburt verschließt sich diese Verbindung in vielen Fällen spontan, jedoch bei ca. 20% aller Menschen bleibt dieser Verschluss aus.

Dieses stellt normalerweise kein Problem dar, es besteht keine Beeinträchtigung der Gesundheit.

Gefährlich kann es jedoch werden, wenn sich Thromben z.B. in den Beinvenen bilden, die auf dem Blutweg ungehindert ihren Weg in das Gehirn nehmen können.

Unter bestimmten Bedingungen können diese Thromben dann vom rechten Herzen über das PFO in den Körperkreislauf gelangen und so einen Schlaganfall auslösen. Dann spricht man von einer sogenannten paradoxen Embolie.

Der Nachweis eines PFO erfolgt durch eine transösophageale Echokardiographie (TEE), wobei der Defekt direkt nachgewiesen werden kann.

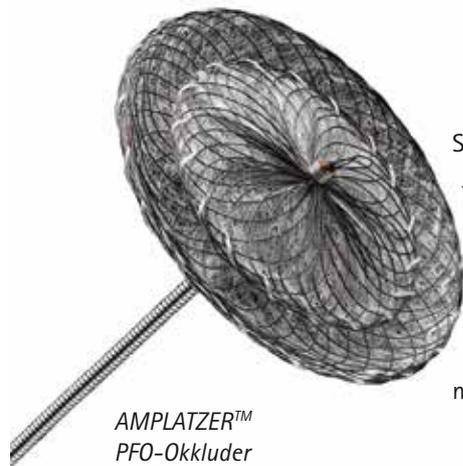


Dr. med. Thomas Schmitz

Fallbeispiel

„Eigentlich sollte nach meiner Knieoperation der Sport wieder im Vordergrund stehen“ berichtete unser Patient.

H.D., 46 Jahre alt, ein sportlicher Nichtraucher und motivierter Mountainbiker, musste aufgrund einer Kreuzbandverletzung am Knie operiert werden. Eigentlich ein unkomplizierter Routineeingriff. „Im Anschluß an die Operation konnte ich meinen rechten Arm und mein rechtes Bein nicht mehr richtig bewegen. Nach ausführlicher Untersuchung stellten die Ärzte einen Schlaganfall fest, was ich mir bei meinen hervorragenden Blutwerten und bei meiner gesunden Lebensweise nicht erklären konnte.“



AMPLATZER™
PFO-Okkluder

Nun stellt sich die Frage der Therapie: Ohne Symptome ist keine Therapie erforderlich. Ist es jedoch zu einem Schlaganfall gekommen gibt es zwei Therapieansätze:

1. Medikamentöse Therapie mit Aggregationshemmer wie z.B. Aspirin oder Antikoagulation mit z.B. Marcumar .
2. Einen interventioneller Verschluss mit einem sogenannten Okkluder.

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) oder der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) wird beim erstem Ereignis eine Therapie mit Aspirin empfohlen. Wenn es hierunter zu einem Rezidiv kommt, sollte eine Antikoagulation eingeleitet werden. Erst bei weiterem Rezidiv bzw. Unverträglichkeit gegenüber der Antikoagulation wird ein Verschluss empfohlen.



Im Herzkatheterlabor

PRESSEINFORMATION

St. Jude Medical begrüßt wegweisende Schlaganfalldaten aus der RESPECT-Studie

Abschließende Analyse der RESPECT-Studie ergab für den AMPLATZER PFO Okkluder ein um 45% verringertes Risiko von Schlaganfallrezidiven im Vergleich zu rein medikamentöser Therapie nach Richtlinienvorgaben

Eschborn, 03. November 2016 - St. Jude Medical, ein weltweit tätiges Medizintechnik-Unternehmen, gab die Langzeitdaten aus der wegweisenden RESPECT-Studie bekannt. Die Präsentation erfolgte im Rahmen einer First Report Session auf dem Transcatheter Cardiovascular Therapeutics-Kongress (TCT) in Washington, D.C.

In der klinischen Studie RESPECT wurden annähernd 1.000 Patienten mit den Diagnosen „persistierendes Foramen ovale“ (PFO, eine kleine Öffnung zwischen den beiden oberen Herzkammern) und „kryptogener Schlaganfall“ (ein Schlaganfall unbekannter Ursache) untersucht. Dabei wurden zwei Therapien miteinander verglichen: PFO-Verschluss und rein medikamentöse Therapie. Nach der Langzeit-Nachkontrolle von durchschnittlich etwa 6 Jahren Dauer zeigten die abschließenden Ergebnisse, dass die Behandlung mit dem AMPLATZER™ PFO Okkluder von St. Jude Medical das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv um 45 % senkte und somit wirksamer war als eine rein medikamentöse Therapie.

„Die abschließende Analyse machte deutlich, dass der PFO-Verschluss eine wirksame Behandlungsoption für Patienten jüngeren und mittleren Alters mit PFO und Schlaganfall unbekannter Ursache ist, die fortan mit dem Risiko eines erneuten Schlaganfalls leben müssen“, sagte der Neurologe und Principal Investigator der RESPECT-Studie Dr. David E. Thaler vom Tufts Medical Center in Boston. „Die RESPECT-Daten zeigen auch, dass der PFO-Verschluss mit dem AMPLATZER PFO Okkluder sicher ist und nur ein sehr geringes Risiko implantat- oder verfahrensbedingter Komplikationen birgt. Das Implantat war bei der Prävention eines erneuten Schlaganfalls wirksamer als eine bloße Medikamentengabe.“

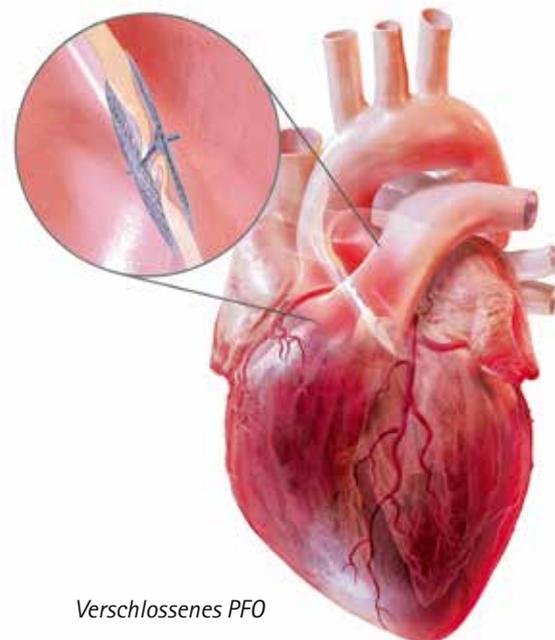
Der AMPLATZER PFO Okkluder reduziert das Schlaganfallrisiko, indem er die als „persistierendes Foramen ovale“ bezeichnete Öffnung zwischen linkem und rechtem Vorhof verschließt. Normalerweise verschließt sich das Foramen ovale kurz nach der Geburt von selbst. Bei etwa 25 % aller Erwachsenen ist es jedoch immer noch offen („persistierend“). Ein unbehandeltes PFO kann dazu führen, dass gefährliche Gerinnsel aus den Venen vom rechten in das linke Herz übertreten und bis hinauf in das Hirn gelangen, wo sie einen Schlaganfall verursachen können.

Dieses ist jedoch nicht unumstritten, da trotz medikamentöser Therapie die jährliche Rezidivrate zwischen 1-10% liegen kann, auch liegt unter der Antikoagulation eine erhöhte Blutungsrate vor.

Daher ist im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidung mit den Neurologen häufig auch ein interventioneller Verschluss indiziert.

In einer ersten randomisierten Studie (CLOSURE I) sollte nachgewiesen werden, dass ein PFO-Verschluss nach 2 Jahren einer medikamentösen Therapie überlegen ist. Es zeigte sich ein Trend zugunsten des Verschlusses.

In der aktuellen RESPECT-Studie erfolgte die Randomisierung von 980 Patienten zum PFO-Verschluss mit einem Amplatzer-Okkluder (siehe Bild)



Verschlossenes PFO



Dr. med Thomas Schmitz
mit dem Team des
Herzkatheterlabors

oder zu einer medikamentösen Therapie. Hierbei konnte die Insultrate durch den Verschluss um 51% reduziert werden. Weiterhin zeigte sich, dass das Verfahren sehr sicher durchgeführt werden kann. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse aller randomisierten Studien konnte in Hinblick auf den Amplatzer Okkluder eine signifikante Reduktion des Schlaganfall-Risikos gegenüber der medikamentösen Therapie gezeigt werden.

Herr D. stellte sich nach einigen Wochen zur Kontrolle in unserer Klinik vor. Es bestanden keinerlei Symptome mehr, bei diesem Patienten war bis auf ein PFO keine andere Ursache gefunden worden. Da der Patient weiterhin sportlichen Aktivitäten nachgehen wollte, hat er sich, nach Rücksprache mit seinem behandelnden Arzt, gegen eine dauerhafte Blutverdünnung und für einen Verschluss entschieden.

Dieser minimal-invasive Eingriff wird in unserer Klinik regelmäßig durchgeführt. Die Prozedur erfolgt unter Sedierung über Punktion der Leistenvene, ein Katheter wird dann unter Ultraschallkontrolle nach Passage des PFO im linken Vorhof positioniert. Hiernach wird das Device im Bereich des PFO nach Stabilitätstest und erneuter Ultraschallkontrolle freigesetzt.

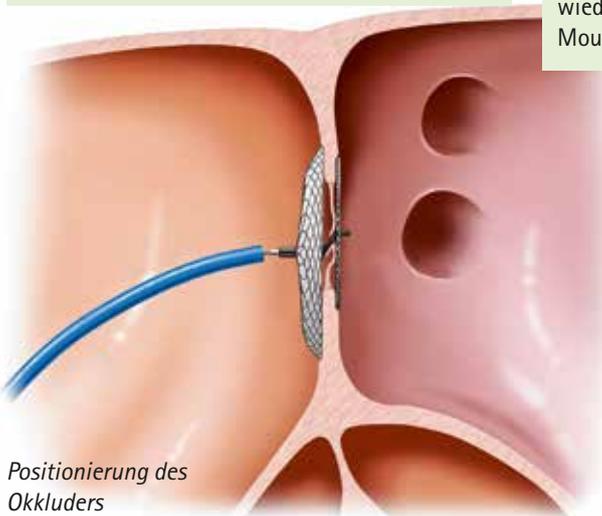
Die Eingriffsdauer beträgt in der Regel nicht mehr als 30 Minuten. In den meisten Fällen kann der Patient schon am Folgetag entlassen werden, nach drei Monaten erfolgt eine Ultraschallkontrolluntersuchung. Bis dahin wird begleitend eine antithrombozytäre Therapie empfohlen.

So auch in unserem Fall, Herr D. konnte die Klinik bereits am Folgetag verlassen, in der Kontrolle zeigte sich ein sehr gutes Ergebnis. Seitdem ist er vollkommen beschwerdefrei und kann wieder mit großer Freude seinem Hobby, dem Mountainbiken, nachgehen.

Fazit:

Aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse und unseren eigenen Erfahrungen ist der PFO-Verschluss eine sinnvolle Alternative bei Patienten mit einem kryptogenem Schlaganfall.

Wichtig hierbei ist, dass man für jeden Patienten eine individualisierte Entscheidung in Absprache mit dem behandelnden Neurologen trifft.



Positionierung des
Okkluders

Informationen

■ **Dr. med. Thomas Schmitz**
Contilia Herz- und Gefäßzentrum
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Ltd. Oberarzt + Leiter Herzkatheterlabor
Klara-Kopp-Weg 1
45138 Essen
Fon +49 201 897 3200
www.herz-gefaesszentrum.contilia.de

■ **Abbott**
Astrid Tinnemans
Manager Public Relations
Helfmann-Park 7
65760 Eschborn
Tel. +49-6196-77 11 -0 Zentrale
www.sjm.de
www.sjm.com



■ **Deutsche Gesellschaft für Neurologie**
Reinhardtstr. 27 C
D-10117 Berlin
Tel.: +49 (0) 30 531 43 79 30
<http://www.dgn.org>

■ **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.**
Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Tel.: + 49 211 600692-0
info@dgk.org

Die Protonentherapie – ein innovatives radioonkologisches Verfahren



Das Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen

Das Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen (WPE) ist das größte Protonentherapiezentrum an einem deutschen Universitätsklinikum. Hier wird ein wichtiger Grundstein gelegt, um diese innovative und patientengerechte Behandlungsform weiter zu etablieren. Davon profitieren sowohl erwachsene Pa-

tienten als auch Kinder mit Krebserkrankungen. Sowohl in medizinischer Hinsicht als auch in der Bekanntmachung der neuen Therapieform wurde bereits vieles erreicht.

Die Protonentherapie und ihre Vorteile

Die Protonentherapie ist ein innovatives radioonkologisches Verfahren. Sie ermöglicht eine besonders präzise Bestrahlung von tiefliegenden Tumoren durch Protonen. Dabei lässt sich das Bestrahlungsfeld mit höchster Genauigkeit auf einen Tumor ausrichten. Daher bietet sich eine Protonentherapie besonders dann an, wenn ein Tumor in der Nähe von sensiblen Strukturen oder besonders tief im Körper liegt. Das gilt etwa für Tumore am Auge, im Gehirn, an der Schädelbasis, der Wirbelsäule bzw. im Becken.

Die Teilchen, wie sie im WPE zum Einsatz kommen, sind Wasserstoffionen. Diese werden in einem Teilchenbeschleuniger, einem sogenannten Zyklotron auf circa 200.000 km/s beschleunigt. Dies entspricht ungefähr 2/3 der Lichtgeschwindigkeit. Nachdem die Protonen das Zyklotron verlassen haben, kann durch Modulation der definierten Geschwindigkeit die Eindringtiefe der Protonen je nach Lage des Tumors variiert werden. Im Gewebe selbst haben sie dann eine millimetergenau steuerbare Reichweite, so dass in der Tiefenausdehnung eine Begrenzung des bestrahlten Bereiches sichergestellt werden kann; mit dem Ziel, dass an dem hinter dem Tumor liegenden Gewebe keine schädigende Strahlung ankommt. Aber auch das davor liegende Gewebe erhält nur eine begrenzte Strahlung. Denn Protonen geben erst am Bestimmungsort, also im Tumor, ihre größte Energie ab. Das erlaubt eine weitestmögliche Schonung des umgebenden gesunden Gewebes.

Durch die minimale Bestrahlung des gesunden Gewebes und der hohen Präzision eignet sich die Therapie besonders für die Behandlung von Tumoren bei Kindern – neben den bereits jahrzehntelang etablierten Indikationen wie den Tumoren des Au-

ges und der Schädelbasis. Daher hat sich die Protonentherapie – auch in der Behandlung von Kindern – bereits weltweit durchgesetzt. Bei der Tumorbehandlung von Erwachsenen setzt sich die Behandlung ebenfalls immer weiter durch, da sie bei bestimmten Indikationen im Vergleich zur herkömmlichen Strahlentherapie klare Vorteile bieten kann. Das gilt insbesondere für die Strahlendosis am gesunden Gewebe. Denn diese folgt in der Strahlentherapie bekanntermaßen dem Prinzip, dass die Strahlung im gesunden Körper so niedrig wie vernünftigerweise erreichbar gehalten werden soll, um das Ziel einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme zu erreichen.

Behandlungen gut vorbereitet

Zu Beginn einer Behandlung wird am Computer ein dreidimensionales Modell des Behandlungsbereiches erstellt. Dieses wird aus CT- und MRT-Aufnahmen des Patienten generiert. Darin wird von den Ärzten zum einen der Tumor bzw. der zu bestrahlende Bereich definiert. Darüber hinaus wird auch das zu schonende Gewebe markiert, das möglichst wenig Strahlung erhalten soll. Aus diesen Vorgaben errechnen Medizinphysiker die optimale Dosis und Strahlrichtung. Zumeist werden Tumore aus zwei bis drei verschiedenen Richtungen bestrahlt. So kann der Tumor optimal erreicht werden. Empfindliches Gewebe wird nur wenig belastet. Diese so erstellten Bestrahlungspläne werden intensiv zwischen den Ärzten und Medizinphysikern besprochen und ggf. angepasst, bis der beste Plan für den jeweiligen Patienten vorliegt. Diese Planungsphase ist neben der eigentlichen Bestrahlung der wichtigste Teil in der gesamten Patientenbehandlung – obwohl der Patient davon kaum etwas mitbekommt.



Prof. Dr. med. Beate Timmermann

Die Vorteile der Protonentherapie lassen sich gut an der Behandlung von Hirntumoren aufzeigen. Die Lage eines Tumors im Gehirn bedingt viel umliegendes sensibles Gewebe, das nach Möglichkeit keine Strahlung erfahren sollte. Durch die sehr gute Steuerung der Protonen kann beispielsweise unter Umständen die Strahlenbelastung des Seh- oder Hörnervs oder der Hypophyse reduziert werden. Wird letztere geschont hat das den Vorteil, dass Patienten sich im Anschluss an die Strahlentherapie nicht mit einer eventuell erforderlichen lebenslangen Hormonersatztherapie auseinandersetzen müssen. Insbesondere die Hypophyse/Hirnanhangsdrüse und die Augenlinse sind extrem strahlenempfindliche Organe.

Das kommt vielen Tumorkranken zugute, die auch nach einer erfolgten Behandlung weiterhin ihrem Beruf nachgehen und möglichst keine Einschränkung ihrer Lebensqualität hinnehmen möchten. Darüber hinaus wird auch das Risiko für strahleninduzierte Zweittumore durch diese Präzisionsstrahlentherapie weiter herabgesetzt.

Ein Protonentherapiezentrum in NRW

Diese deutlichen Vorteile der Protonentherapie vor Augen, fasste der Aufsichtsrat des Universitätsklinikums Essen (UK Essen) bereits 2004 die Entscheidung, im Sinne der betroffenen Patienten, ein Protonentherapiezentrum zu errichten. Zwei Aspekte sprechen für den Standort: Durch die Lage mitten im bevölkerungsreichsten Bundesland kann eine hohe Zahl potenzieller Patienten von dieser innovativen Therapieform in unmittelbarer Nähe profitieren. Zum anderen hat das UK Essen mit einem der ältesten und größten Tumorzentren Deutschlands, dem Westdeutschen Tumorzentrum (WTZ), eine geeignete Struktur für die interdisziplinäre klinische Einbindung in höchster Qualität sowie die wissenschaftliche Nutzung, Weiterentwicklung und Bewertung der Protonentherapie.

Nach Fertigstellung des Gebäudes musste die technische Ausstattung installiert sowie geprüft und eingemessen werden. Dies ist bei einer Präzisionsstrahlentherapie naturgemäß mit höchsten Anforderungen verknüpft, um den späteren Behandlungserfolg sicherzustellen. Im Frühjahr 2013 konnte dann der erste von vier Behandlungsräumen



des WPE in Betrieb genommen und damit die Patientenbehandlung aufgenommen werden. Seitdem treibt das medizinische Team des UK Essen im WPE den Ausbau der medizinischen und technischen Leistungen voran.

Die technische Betreuung und Weiterentwicklung der Protonenanlage selbst wurde von einem der größten Anbieter von Protonentherapieanlagen weltweit, der Firma IBA, übernommen. Die gemeinsame Entwicklung der Anlage erfolgte stetig und setzt sich auch weiterhin fort. Der medizinische Input und die daraus hervorgehenden Anforderungen an die Anlage kommen vom medizinischen und physikalischen Team des WPE und der Klinik für Partikeltherapie des UK Essen, die gemeinsam auch die Abnahme neuer Techniken verantworten. Dadurch ist sichergestellt, dass auch zukünftig für jeden Patienten die jeweils bestmögliche Bestrahlungsoption angeboten werden kann. Innerhalb eines Zeitraums von April 2014 bis Frühjahr 2016 wurden so die weiteren drei Behandlungsräume in Betrieb genommen und das Indikationsspektrum stetig erweitert.

Die technische Ausstattung in Essen

Technisch ist das WPE hervorragend ausgestattet. In drei Behandlungsräumen kann die Strahlführung (in sogenannten Gantries) um 360 Grad um den Patienten gedreht werden. Im vierten Behandlungsraum steht eine horizontale Strahlführung (Fixed-Beam-Line) sowie die Vorrichtung für einen Augentherapieplatz zur Verfügung. In den einzelnen Behandlungsräumen sind zum Teil unterschiedliche Verfahren möglich. So ermöglicht das Pencil-Beam-Scanning (PBS) die Behandlung von größeren, geometrisch komplexen Zielgebieten bei jungen Patienten. Hierbei wird der Tumor von dem Protonenstrahl Schicht für Schicht und dort Millimeter für Millimeter bestrahlt. Hingegen bei der Uniform-Scanning Methode (US) wird durch Kollimatoren und Kompensatoren die Dosisabgabe auf den Tumor in Umfang und Tiefe „angepasst“. Dies hat Vorteile für die Behandlung zum Beispiel von kleineren Zielgebieten in unmittelbarer Nachbarschaft zu kritischen Strukturen. So kann je nach Tumorart und Lokalisation für jeden Patienten das passende Verfahren gewählt werden. Weitere Innovationen erfolgen laufend. In den vergangenen Jahren wurde so beispielsweise auch das Verfahren der Intensitätsmodulation (IMPT) implementiert. Hierdurch können insbesondere schwierige, konkav geformte Zielgebiete noch besser behandelt oder unterschiedliche Dosisintensitäten innerhalb von Therapiefeldern „Simultaneous Integrated Boost - SIB“ ermöglicht werden. Auch kann so im WPE seit Anfang 2015 die gesamte kraniospinale Achse mitbestrahlt werden. Die aufwändige Bestrahlung des zentralen Nervensystems ist damit möglich. Die Entwicklungen im WPE schreiten immer weiter voran: Aktuelle Schwerpunkte der Bemühungen richten sich zurzeit intensiv auf die Entwicklung des Augenplatzes und der zukünftigen Behandlung



Prof. Dr. med. Jochen A. Werner



von atemverschieblichen Tumoren.

Eine weitere Besonderheit ist für die Behandlung von sehr kleinen Kindern wichtig. Diese müssen aufgrund des geringen Alters "schlafend" behandelt werden, damit sie sich während der Bestrahlung nicht bewegen. Auch hierfür ist das WPE technisch ausgestattet und kooperiert mit einem auf die Sedierung von kleinen Kindern spezialisierten Anästhesie-Team. Hierbei wird dafür Sorge getragen, dass auch die kleinsten Pa-

tienten weiterhin ambulant behandelt werden können und keine wesentliche Beeinträchtigung ihres üblichen Alltags erfahren.

Damit die täglichen Therapiesitzungen in höchster Präzision und Sicherheit erfolgen, wird die Protonentherapie „bildgeführt“ kontrolliert und gesteuert. Dafür verfügt das WPE über die Möglichkeiten der modernen Bildführung mittels Röntgen, CT und MRT, Lasersystemen, Oberflächenerkennungssystemen und Atemtriggerung des Behandlungsstrahls.

Kosten der Therapie

Ein weiterer wichtiger Faktor soll hier nicht unerwähnt bleiben: Im Fall des WPE wurde der Erfolg auch durch die Unterstützung seitens der Krankenkassen ermöglicht. Mit einer Reihe großer gesetzlicher Krankenkassen konnten integrierte Versorgungsverträge abgeschlossen werden. Grundlage ist eine Indikationsliste, die auf den Empfehlungen des GBA und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie basiert. Diese Vereinbarung ermöglicht vielen Versicherten nunmehr einen unbürokratischen Zugang zur Protonentherapie. Aber auch viele andere Kassen übernehmen die Kosten. Bei der Beantragung der Kostenübernahme werden die Patienten durch das WPE unterstützt.

Patientendaten im Überblick

Bis Februar 2017 sind im WPE 647 Patienten behandelt worden. Das Durchschnittsalter liegt bei 15,4 Jahren, rund 55 Prozent der Patienten sind Kinder im Alter unter 18 Jahren. 75 Prozent der behandelten Tumore liegen im Bereich des Gehirns beziehungsweise von Kopf und Hals. Ungefähr in der Hälfte der Fälle handelt es sich um Tumore im Bereich des Zentralnervensystems. Sarkome im Bereich der Körperachse und des Beckens bilden mit 32,5 Prozent die zweite große Gruppe. Ausgebaut werden zurzeit die Programme zur Behandlung von Prostatakarzinomen (7,3 Prozent) sowie von Kopfhals-Tumoren (8,7 Prozent). Die Zahl der Behandelten wächst somit stetig und wird stufenweise parallel zur technischen Entwicklung immer weiter ausgebaut.

Schon viel erreicht

Das WPE hat in der bisherigen Zeit schon viel erreicht. Neben dem strukturellen Aufbau des Zentrums – viel Fachpersonal musste und muss weiterhin gefunden und ausgebildet werden – galt es, die Therapie auch im UK Essen selbst zu integrieren. Organisatorisch ist das WPE als „Klinik für Partikeltherapie“ ein Teil des UK Essen. Zudem ist es auch Teil des „Westdeutschen Tumorzentrums Essen“ und arbeitet mit den einzelnen Fach-Kliniken eng zusammen. Die Spezialisten des WPE sind in den interdisziplinären Tumorboards des UK Essen vertreten. In Falldiskussionen geht es dabei um die Elemente der optimalen medizinisch-onkologischen Versorgung jedes Patienten. Diesen fachlichen Austausch und die enge Zusammenarbeit aufzubauen, war gerade in der Anfangsphase eine wichtige Aufgabe für das WPE. Deshalb galt es zunächst auch innerhalb des Universitätsklinikums über die neue Therapie zu informieren und sie als zusätzliche Therapieoption für die Patienten zu etablieren. Auch während der Patientenbehandlungen erfolgt die



Versorgung interdisziplinär. So wird beispielsweise während der Bestrahlungsserie jedes Kind wöchentlich von einem Kinderonkologen der Kinderklinik gesehen und der Behandlungserfolg bewertet. Falls erforderlich erfolgen parallele Chemotherapien im UK Essen; oftmals ist das Heimatkrankenhaus der Patienten zu weit entfernt. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit beinhaltet auch gemeinsame Veranstaltungen und Forschungsprojekte.

Um diese besondere Therapieform bekannter zu machen, wurden und werden für externe Interessenten und Kooperationspartner Vorträge, Fachtagungen und Führungen angeboten. Im Fokus standen und stehen dabei die behandelnden Ärzte und natürlich deren Patienten. Aufklärung und fachkompetente Beratung kommen vor allem den Patienten zu Gute. Dazu gehört es auch, durch Datenerhebungen und Analysen in klinischen Studien die Vorteile der Protonentherapie zu belegen. Es gilt deshalb, die Protonentherapie wissenschaftlich zu begleiten, neue Kooperationen einzugehen und vielen Patienten den Zugang zu dieser innovativen Therapieform zu ermöglichen. Bei Fragen stehen wir sowohl niedergelassenen Kollegen als auch interessierten Patienten gerne jederzeit zur Verfügung.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Beate Timmermann

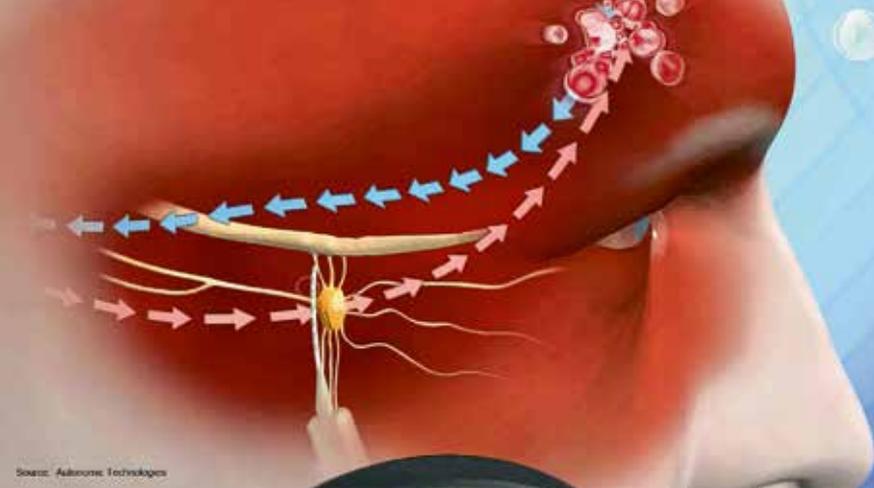
Ärztliche Leitung WPE und Direktorin der Klinik für Partikeltherapie am UK Essen

Prof. Dr. med. Jochen A. Werner

Ärztlicher Direktor
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen
Tel. (00) 49 (0)201 7236600
www.wpe-uk.de
wpe@uk-essen.de

■ Pressekontakt

Burkhard Büscher
Pressesprecher
Tel.: 0201/723-2115
Burkhard.Buescher@uk-essen.de
www.uk-essen.de



Cluster Kopfschmerz

Ein trigeminoautonomes Kopfschmerzsyndrom – Therapieoptionen

Kopfschmerzsyndrome

Der Clusterkopfschmerz zählt zu der Gruppe der sog. trigeminoautonomen Kopfschmerzsyndrome (TAK). Diese sind gekennzeichnet durch streng einseitige Kopfschmerzen, die in aller Regel von trigeminoautonomen Begleiterscheinungen wie beispielsweise einer konjunktivalen Injektion (Rötung der Bindehaut des Auges), Lakrimation (tränenendes Auge), Rhinorrhoe (Laufen der Nase) oder einer Ptosis (hängendes Augenlid) gekennzeichnet sind. Das Besondere ist, dass die autonomen Symptome ipsilateral (seitengleich) zur Schmerzattacke auftreten. Insgesamt sind derzeit vier Typen von TAK beschrieben, die sich im Wesentlichen durch die Dauer der Kopfschmerzen voneinander abgrenzen lassen. Dazu zählen die Hemicrania continua (Dauerkopfschmerzen), der Clusterkopfschmerz (15–180 Minuten pro Attacke), die chronisch paroxysmale Hemikranie (2–30 Minuten) und das SUNCT/SUNA-Syndrom (1–600 Sekunden). Bei all diesen Kopfschmerzsyndromen handelt es sich um seltene Erkrankungen, die jedoch aufgrund der Schwere und der Häufigkeit der Attacken für die Betroffenen einen gravierenden Verlust an Lebensqualität mit sich bringen. Da bei diesen Erkrankungen, insbesondere jedoch beim Clusterkopfschmerz, zusätzlich zu den heftigen Schmerzen nicht selten Angst und eine depressive Verstimmung auftreten, die zur Suizidalität führen können, erfordern diese Kopfschmerzsyndrome eine rasche und exakte diagnostische Zuordnung und effiziente, häufig multimodale Behandlung.

Clusterkopfschmerz – klinisches Bild

Der Clusterkopfschmerz ist charakterisiert durch streng einseitige Kopfschmerzattacken schwerster Intensität, die in der Regel hinter dem Auge lokalisiert sind und eine Dauer von 15–180 Minuten aufweisen. Neben den begleitenden genannten „TAK“ tritt typischerweise ein Gefühl der Unruhe und Rastlosigkeit auf, ganz im Gegensatz zur Migräne, bei der Patienten u.a. aufgrund der begleitenden Licht-, Geräusch- und Geruchsempfindlichkeit sowie der Übelkeit eine Rückzugstendenz aufweisen. Die Attackenfrequenz variiert zwischen einer Attacke alle zwei Tage bis zu acht Attacken am Tag. Üblicherweise treten die Attacken häufiger nachts

auf, so dass die meisten Betroffenen ein erhebliches Schlafdefizit aufweisen.

Der Clusterkopfschmerz tritt in zwei unterschiedlichen Verlaufsformen auf, dem episodischen und dem chronischen Clusterkopfschmerz. Bei ca. 85–90% der Patienten liegt eine episodische Verlaufsform vor, d.h. die Attacken treten in der genannten Frequenz über einen Zeitraum von üblicherweise 4–12 Wochen auf, verschwinden in der übrigen Zeit aber vollständig. In der Regel treten die Episoden ein bis zwei Mal im Jahr auf, insbesondere im Frühjahr und im Herbst. Die Gründe für das saisonale Auftreten sind unbekannt. Wenn innerhalb von 12 Monaten keine Remission (Attackenfreiheit) von mindestens 1 Monat eintritt, spricht man von einem chronischen Clusterkopfschmerz.

Der Clusterkopfschmerz hat eine Prävalenz von ca. 0,1%. Die Erkrankung kann in nahezu jedem Alter beginnen, tritt jedoch üblicherweise erstmalig um das 30. Lebensjahr auf und trifft mit einem Geschlechterverhältnis von ca. 3:1 häufiger Männer als Frauen. In extrem seltenen Fällen scheint der Clusterkopfschmerz vererbbar zu sein wobei die zugrundeliegende genetische Veränderung unbekannt und der Vererbungsmodus nicht abschließend geklärt sind. Die Dauer der Erkrankung ist bislang nicht eingehend untersucht, in den meisten Fällen begleitet das Syndrom die Patienten jedoch über mindestens 15 Jahre.

Medikamentöse Behandlung

Aufgrund der Schwere der Erkrankung sollte bei Diagnosestellung umgehend eine Behandlung eingeleitet werden. Diese besteht in der Regel aus einer Attackenbehandlung mit der die Attacken abgebrochen werden können, sowie einer prophylaktischen Behandlung, mit der die Attackenfrequenz reduziert werden kann.

Attackenbehandlung

Sauerstoff

Eine Besonderheit des Clusterkopfschmerzes ist das Ansprechen auf eine Behandlung mit Sauerstoff. Damit lassen sich bei gut zwei Drittel der Patienten

Der Clusterkopfschmerz ist charakterisiert durch streng einseitige, meist mehrfach in 24 Stunden auftretende Kopfschmerzattacken schwerster Intensität, die eine Dauer von 15–180 Minuten aufweisen und sowohl von trigeminoautonomen Symptomen (Tränen der Augen, verstopfte Nase, hängendes Augenlid) als auch von einem Gefühl der Rastlosigkeit begleitet werden. Die Attacken können sowohl in Episoden von meist 4–12 Wochen (episodischer Clusterkopfschmerz) oder dauerhaft (chronischer Clusterkopfschmerz) auftreten. Die Behandlung besteht aus einer Attackenbehandlung sowie einer medikamentösen Prophylaxe. Zur Behandlung der Attacken werden in der Regel 100% Sauerstoff und Triptane eingesetzt. Zur Prophylaxe eignen sich zahlreiche Medikamente (z.B. Verapamil) die zur Reduktion der Attackenfrequenz eingesetzt werden.

Im Falle therapierefraktärer, chronischer Clusterkopfschmerzen stellt die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum eine effektive, nachhaltige und nebenwirkungsarme Ergänzung des Behandlungsspektrums dar.



Priv.-Doz. Dr. med.
Jan Hoffmann

effizient und nebenwirkungsfrei Attacken abbrechen. Daher sollte nach der Diagnosestellung rasch die Responsivität auf Sauerstoff geprüft werden. Sollte eine Wirkung nachweisbar sein, werden in Deutschland in der Regel die Kosten einer Sauerstoffflasche mit dem notwendigen Zubehör von den Krankenkassen übernommen. Selten durchbricht eine Inhalation von Sauerstoff die Attacken vollständig, d.h. die Schmerzen können nach 10-15 Minuten erneut auftreten. Dann wird fälschlicherweise von einer neuen Attacke ausgegangen und erneut Sauerstoff inhaliert. Nicht selten kommt es so zu 20 Pseudoattacken pro Tag. In diesem Fall sollte Sauerstoff nicht mehr eingesetzt werden. Bei der Behandlung mit Sauerstoff ist jedoch unbedingt zu beachten, dass diese adäquat durchgeführt wird, da ansonsten unter Umständen fälschlicherweise von einer Wirkungslosigkeit ausgegangen wird. Daher sollte die Behandlung mit Sauerstoff (100%) immer über eine Maske mit Rückatembeutel in sitzender Position mit einer Flussrate von 12-15 l/min über 15-20 Minuten erfolgen (siehe www.dmkg.de).

Medikamente

Als zweiter Baustein der Attackenbehandlung sollten Schmerzmittel aus der Gruppe der Triptane zum Einsatz kommen. Aufgrund der kurzen Dauer der Attacken sollten diese jedoch in aller Regel nur als Nasenspray (Zolmitriptan 5 mg oder Sumatriptan 20 mg) oder Subkutanspritze (Sumatriptan 6 mg s.c.) verwendet werden.

Neben den genannten Möglichkeiten kann eine Attackenbehandlung über eine intranasale Applikation von Lidocain (4-10%) kontralateral (auf der Gegenseite) zur Schmerzattacke erfolgen.

Prophylaxe

Verapamil ist Mittel der 1. Wahl zur prophylaktischen Behandlung des Clusterkopfschmerzes. Dabei ist zu beachten, dass eine Wirksamkeit auf den Kopfschmerz nicht selten erst bei relativ hohen Dosierungen eintritt. Aufgrund der

kardiovaskulären Auswirkungen muss Verapamil langsam in wöchentlichen Schritten bis zum Erreichen der Zieldosis eingeschlichen werden.

Dadurch, dass das Erreichen einer wirksamen Verapamildosis einige Zeit in Anspruch nehmen kann, sollte eine zeitgleiche (additive) Kurzzeitprophylaxe mit Prednisolon erwogen werden. Beim episodischen Clusterkopfschmerz sollte nach 4-8 Wochen Schmerzfreiheit das Medikament langsam wieder ausgeschlichen und abgesetzt werden, da

Verapamil innerhalb einer Episode zwar die Attackenfrequenz erheblich reduzieren kann, eine Wirksamkeit in der Vorbeugung kompletter Episoden jedoch nicht nachgewiesen ist.

Dabei sollten für 3-5 Tage 100 mg/Tag eingenommen werden und dann eine Abdosierung über ca. 2 Wochen erfolgen. Aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen kann Prednisolon ausschließlich zur Kurzzeitprophylaxe verwendet werden (z.B. als Überbrückung bis die Wirkung von Verapamil oder Topiramat einsetzt) und sollte zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes keinesfalls langfristig zum Einsatz kommen.

Im Falle, dass Verapamil keine ausreichende Wirkung erzielt, kann eine additive oder Monotherapie mit Topiramat erwogen werden. Aufgrund der aktuellen Datenlage handelt es sich bei Topiramat jedoch um eine Behandlung der 2. Wahl. Bei dem Einsatz von Topiramat ist das Risiko kognitiver Nebenwirkungen, insbesondere auch einer depressiven Verstimmung, zu beachten, da letztere ohnehin häufig beim Clusterkopfschmerz bestehen.

Lithium ist ebenfalls wirksam in der prophylaktischen Behandlung des Clusterkopfschmerzes, ist jedoch aufgrund des geringen therapeutischen Fensters sowie dem im Vergleich zu Verapamil verzögerten Wirkeintritt ebenfalls Mittel der 2. Wahl. Die Behandlung mit Lithium ist im Vergleich zu den anderen Präparaten erheblich aufwändiger, da die Dosierung nach Serumspiegel erfolgt und somit während der Aufdosierung regelmäßige Blutentnahmen erfordert.

Weitere Behandlungsoptionen

Neben den oben aufgeführten Substanzen gibt es beim episodischen und chronischen Clusterkopfschmerz Hinweise auf eine prophylaktische Wirksamkeit von Valproat und Melatonin wobei die Evidenz derzeit auf offenen und unkontrollierten Studien und/oder Einzelfallberichten beruht.

Weiterhin gibt es in der Behandlung des Clusterkopfschmerzes mehrere Möglichkeiten einer Kurzzeitprophylaxe. Diese kann bei langwierigen Aufdosierungen, Medikamentenumstellungen oder auch akuten Exazerbationen sehr wertvoll sein. Zur langfristigen Behandlung sind diese Substanzen jedoch aus unterschiedlichen Gründen ungeeignet. Eine Möglichkeit besteht in der täglichen Gabe der langwirksamen Triptane Frovatriptan oder Naratriptan. Darüber hinaus kann im ambulanten Rahmen eine Blockade des N. occipitalis major (GON-Block) auf der Seite der Schmerzattacken sehr hilfreich sein. In besonderen Fällen kann eine intravenöse Behandlung mit Dihydroergotamin (DHE) erwogen werden. Da DHE jedoch mit Hilfe eines Perfusors kontinuierlich über drei Tage verabreicht werden muss, erfordert diese Behandlung einen stationären Aufenthalt. Hinzu kommt, dass DHE in Deutschland nur über die internationale Apotheke erhältlich ist.



Neurostimulationsverfahren

Stimulation des Ganglion sphenopalatinum (SPG-Stimulation)

Die SPG-Stimulation ist ein relativ neues Verfahren, das jedoch in kurzer Zeit einen festen Platz in der Behandlung von chronischem, therapierefraktärem Clusterkopfschmerz gefunden hat. Bei entsprechender Indikation werden die Kosten für den Eingriff in der Regel von den Krankenkassen übernommen.

Die Implantation der Elektrode erfordert einen kurzen stationären Aufenthalt. Dabei erfolgt in Vollnarkose über einen transoralen Zugang die Platzierung einer Elektrode an das SPG. Da der Eingriff durch den Mund erfolgt, entstehen keine Narben im Gesicht. Als Folge des Eingriffs tritt bei den meisten Patienten eine leichte bis mäßige Taubheit im Gesicht (Bereich des N. maxillaris) auf, die sich jedoch meist innerhalb von 3 Monaten zurückbildet. Nach der Implantation folgt zunächst eine 4-wöchige Erholungsphase in der noch keine elektrische Stimulation erfolgt. Die empfohlene Stimulationsdauer beträgt 15-20 Minuten. Danach erfolgt dann die individuelle Einstellung der Stimulationsparameter.

Anwendung

Bei der Anwendung wird ein Stimulationsgerät, das ein wenig größer als heute gängige Mobiltelefone ist, auf die Wange der betroffenen Kopfhälfte gehalten. Durch Induktion erfolgt dann eine gepulste elektrische Stimulation und somit funktionelle Inaktivierung des SPG. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass die implantierte Elektrode keine Batterie enthält die im Lauf der Zeit ausgetauscht werden müsste. Ein weiterer Vorteil ist, es können keine Kabelbrüche auftreten. Die Stimulation dauert in der Regel 15-20 Minuten.

Wirksamkeit

Die SPG-Stimulation ist sowohl in der Behandlung akuter Attacken als auch in der Prophylaxe wirksam. Sie kann mehrfach am Tag eingesetzt werden, so dass bei Ansprechen auf die Behandlung, und im Gegensatz zu Triptanen, beliebig viele Attacken behandelt werden können. In der Pathway CH-1 Studie zeigten 68 % der behandelten Patienten eine klinische Besserung ihrer Clusterkopfschmerzen. Dabei konnten 25 % der Patienten anhand der SPG-Stimulation ≥ 50 % der Attacken rasch lindern oder abbrechen, weitere 36 % berichteten von einer Abnahme der Attackenfrequenz von ≥ 50 % und 7 % zeigten ein Ansprechen sowohl in der Akut- als auch in der prophylaktischen Behandlung. Bei effektiver Attackenbehandlung trat die Schmerzlinderung bereits innerhalb von 15 Minuten ein. Darüber hinaus zeigte die Studie eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität. Die Ergebnisse der Langzeitbeobachtung über 24 Monate bestätigen auch eine nachhaltige Wirksamkeit

der Behandlung. Häufig ist begleitend weiterhin medikamentöse Prophylaxe erforderlich, jedoch kann die Dosierung bei erfolgreicher Behandlung durch die SPG-Stimulation meist erheblich reduziert, in einigen Fällen im Verlauf sogar abgesetzt werden. Bei der Langzeitbeobachtung konnten auch Fälle beobachtet werden, deren Clusterkopfschmerz sich im Rahmen der Neurostimulation von einer chronischen zu einer episodischen Verlaufsform geändert hat. Nebenwirkungen sind meist auf die Operation zurückzuführen (Schwellung, Hämatom, Hypästhesie [Taubheit] der Wange) und sind üblicherweise von kurzer Dauer und mild bis moderat.

Zusammenfassend bietet die SPG-Stimulation somit für Patienten mit therapierefraktärem, chronischem Clusterkopfschmerz eine effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsoption. Die Indikationsstellung sollte durch einen Kopfschmerzspezialisten gestellt werden. Geeignete Patienten können von einer verbesserten Attackenbehandlung gekoppelt mit einer Zunahme der Lebensqualität sowie ggf. von einer Medikamentenreduktion profitieren.

Transkutane Vagusnervstimulation (nVNS)

Die nVNS stellt ein nicht-invasives Behandlungsverfahren zur additiven Behandlung von Clusterkopfschmerzattacken dar. Bei diesem Verfahren platzieren die Patienten das Stimulationsgerät seitlich im Bereich des Halses und stimulieren jeweils zwei Minuten auf jeder Seite. Die Stimulation erfolgt zwei bis drei Mal am Tag. Zusätzlich kann versucht werden einzelne Attacken zu behandeln in dem das Gerät zu Beginn einer Attacke eingesetzt wird. Es existiert bislang nur eine doppelblinde Studie, das Gerät ist frei erhältlich, die Kosten der Behandlung werden jedoch derzeit in der Regel von den Krankenkassen nicht erstattet.

Tiefenhirnstimulation (DBS) und Stimulation des N. occipitalis major (ONS)

Beide Verfahren sind prinzipiell wirksam in der Behandlung des Clusterkopfschmerzes. Bei der DBS erfolgt eine operative Platzierung einer Elektrode und anschließende kontinuierliche Stimulation im Bereich des Hypothalamus. Die DBS ist jedoch aufgrund von seltenen aber tödlichen Komplikationen während der operativen Platzierung der Stimulationselektrode verlassen worden.

Die bilaterale ONS ist bei therapierefraktären, chronischen Clusterkopfschmerzen in ca. 50 % der Fälle wirksam. Das Verfahren ist jedoch aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate (Infektionen, Kabelbrüche, Austausch der Batterie) derzeit in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen.



Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Jan Hoffmann
Kopfschmerzambulanz
Institut für Systemische Neurowissenschaften
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf (UKE)
Martinistrasse 52
20246 Hamburg
Tel.: 040/7410-0 Zentrale
Fax: 040/7410-59955

■ Autonomic Technologies
Pulsante® Microstimulation System
3698 Haven Avenue, Suite C
Redwood City, California 94063
USA
+1 (650) 216-6106

■ Bestellung von kostenfreien
Patientenbroschüren unter
info@ati-spg.com

■ Autonomic Technologies Europe
GmbH,
Guerickestraße 25,
80805 München,
Germany
Medien: media@ati-spg.com
Klinische Studien:
clinicaltrial@ati-spg.com
Sonstige Anfragen: info@ati-spg.com

■ Deutsche Migräne- und Kopf-
schmerzgesellschaft (DMKG):
www.dmkg.de (Kopfschmerztagebü-
cher, Expertenliste, Therapieleitlinien)

■ Kopfschmerzambulanz am
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf:
Prof. Dr. med. Arne May,
www.uke.de/headache

■ Selbsthilfegruppen:
www.ck-wissen.de;
www.clusterkopf.de



Optimierte Behandlung von Patienten mit einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine zwar seltene aber in den letzten Jahren durchaus in der Öffentlichkeit wahrgenommene sog. neurodegenerative Erkrankung. Die ALS ist durch einen zunehmenden Kraftverlust der Muskulatur, die willentlich gesteuert werden kann, charakterisiert, mit entsprechend fortschreitenden funktionellen Einschränkungen und Behinderungen – und führt schließlich bei allen Patienten zur Schwächung der Atemmuskulatur und einem kritischen Anstieg des Kohlendioxids im Blut. Eine ursächliche Therapie ist bis heute nicht möglich und somit kann den Patienten keine Heilung aber auch kein Aufhalten der Erkrankung in Aussicht gestellt werden. Aktuell leben etwa 8.000 Patienten mit dieser schweren Erkrankung in Deutschland; eine optimierte Behandlung dieser Patienten ist nur in spezialisierten ALS-Zentren möglich. In diesen wenigen Einrichtungen in Deutschland werden jeweils mehrere Hundert Patienten im Jahr behandelt.

Die im Oktober 2016 neu aufgebaute ALS-Ambulanz im Alfried Krupp Krankenhaus in Essen gehört zu den 6 großen ALS-Ambulanzen in Deutschland mit überregionalem Einzugsgebiet und stellt eine Weiterentwicklung einer bereits vor mehr als 15 Jahren begonnenen Arbeit mit ALS Patienten in Bochum dar. Die Ambulanz versteht sich als Anlaufstelle für ALS-Patienten und explizit auch deren Angehörige aus ganz Nordrhein-Westfalen zur Überprüfung einer zuvor gestellten Diagnose, zur Einschätzung von Symptomen aber auch zur Weiterbehandlung und Begleitung im Krankheitsverlauf. Die konzentrierte Behandlung der ALS Patienten in einzelnen Zentren bietet große Vorteile u.a. für die Durchführung von pharmakologischen Studien und Versorgungsforschung, für die Unterstützung der Grundlagenforschung – aber auch für die spezialisierte und individuell angepasste Behandlung des jeweiligen Patienten.

Die Erkrankung

Voraussetzung für die Diagnose ALS ist das Auftreten einer meßbaren und andauernden Schwäche einer Muskelgruppe, die im zeitlichen Verlauf zunimmt und sich auf andere Muskelgruppen ausbreitet. Dabei kommt es in der Regel nicht zu weiteren Beschwerden wie Gefühlsstörungen, Schmerzen, Sehstörungen etc. und in den aller-

meisten Fällen auch nicht zum Auftreten dementieller Symptome. Der Ort der Erstsymptomatik kann auch sehr unterschiedlich sein, ebenso der weitere Verlauf, so dass wir heute nicht mehr von der ALS sondern vielmehr von einem ALS-Syndrom mit unterschiedlichem klinischem Bild sprechen. Mindestens 8 verschiedene Phänotypen werden unterschieden.

Unterscheidungsmerkmale sind dabei nicht nur der initiale Ort der Symptomausbreitung (obere oder untere Extremität, Schluck- und Sprechmotorik, Atemmuskulatur), sondern auch die Kombination einer Schädigung des sog. ersten und zweiten Motoneurons (MN). Diese Nervenzellen und ihre Ausläufer sind erforderlich um einen Muskel willentlich zu bewegen und befinden sich im Gehirn (1 MN) und im Rückenmark (2. MN). Eine Schädigung der Nervenzelle im Rückenmark (2. MN) führt zu den typischen Symptomen Muskelschwund, Muskelschwäche und Muskelzucken (Faszikulationen); eine Schädigung des ersten Motoneurons im Gehirn führt hingegen zu einem erhöhten Muskeltonus, einer „zentralen Bewegungsstörung“ der Muskulatur sowie zu gesteigerten Reflexen. Wir unterscheiden heute daher:

Die klassische ALS, die primäre Lateralsklerose (vorwiegende Schädigung des 1. MN), die progressive Muskelatrophie (vorwiegende Schädigung des 2. MN), das fail-leg und fail-arm-Syndrom, die progressive Bulbär- und/ oder Pseudobulbärparalyse (fortschreitende Sprech- und Schluckstörung) und den ALS-FTD-Komplex (klinische Zeichen einer ALS und einer frontotemporalen Demenz) sowie weitere Varianten, die noch keinen eigenen Namen erhalten haben.

Diese Erweiterung des klinischen Spektrums ist u. a. auf Erkenntnisse aus Untersuchungen von Familien mit einer genetischen Form der ALS zurückzuführen. Heute sind bereits über 20 Gene beschrieben, die direkt oder mittelbar mit der ALS in Verbindung gebracht werden, dennoch gilt die Erkrankung bis dato als sporadische Erkrankung, da in den allermeisten Fällen (etwa 90%) keine familiäre Häufung vorliegt. Über 20 Jahre nach der ersten

Beschreibung eines Gendefektes, der sog. SOD1-Mutation ist lediglich ein Medikament zur Therapie der ALS zugelassen (Riluzol), welches einen mehrfach nachgewiesenen Effekt auf den Verlauf und die Progression der Erkrankung hat. Dutzende von weiteren auch international durchgeführten Medikamentenstudien waren bisher erfolglos.

Therapieoptionen

Ein Schwerpunkt in der Behandlung von Patienten mit ALS liegt daher heute in der symptomatisch-medikamentösen und nicht-pharmakologischen Therapie sowie der individuell angepassten Versorgung mit Heilmitteln und Hilfsmitteln, insbesondere mit Mobilitäts- und Kommunikationshilfen sowie einer Ernährungstherapie und der Versorgung mit Atemhilfen. Die letzte Entscheidung über die „richtige“ Behandlung wird dabei vom Patienten getroffen, die Möglichkeiten und Alternativen (Lebensverlängerung, Symptomkontrolle, Teilhabe) werden zuvor im Dialog mit Ärzten, Therapeuten und Angehörigen besprochen. Von Bedeutung ist dabei der kontinuierliche und unterschiedlich rasch progrediente Verlauf der Erkrankung mit zunehmendem Verlust von motorischen Funktionen und bekanntem tödlichem Ausgang auf Grund des fehlenden heilenden Therapieansatzes; bei jedoch erhaltener Kognition und erhaltener Persönlichkeit der Patienten. Den Entscheidungsprozess beeinflusst jedoch besonders die individuelle Prognose der Patienten (Lebenserwartung von wenigen Monaten bis zu über 10 Jahren), die je nach klinischer Variante erheblich variieren kann.

Der Weg zur richtigen Behandlung ist daher abhängig vom neurologischen Syndrom, aber auch vom Informationsstand der Akteure also sowohl des Patienten als auch des Arztes sowie von dem zu vereinbarenden Behandlungsziel. Das Ziel sollte dabei aber nicht das theoretisch Machbare, sondern vor allem die individuelle Lebensqualität des einzelnen Patienten sein (patientenzentrierte Versorgung), die nicht zwangsläufig geprägt ist von den objektiv negativen Lebensumständen (Zufriedenheitsparadox der Lebensqualitätsforschung).

Eine sinnvolle Behandlung sollte also eine Fehl- und Unterversorgung der Patienten aber eben auch eine Überversorgung der Patienten vermeiden. Hierzu sind spezialisierte Strukturen einer ALS-Ambulanz unerlässlich. Das Therapiekonzept kann sich dabei im Krankheitsverlauf natürlich ändern und muss im Rahmen der regelmäßigen Konsultationen der Ambulanz neu festgelegt werden. Hierbei wird aber nicht nur der Patient vom Arzt über neue oder andere Therapieoptionen aufgeklärt, sondern auch der Patient informiert den Arzt über seine subjektiven und behandlungsrelevanten Bedürfnisse und Präferenzen (Shared Decision Making).

Eine richtige Behandlung bedeutet daher, vorhandene Medikamente, Hilfsmittel sowie Methoden der Ernährungs- und Beatmungsversorgung zum optimalen Zeitpunkt und in einem angemessenen Umfang einzusetzen.

Elektronische Versorgungsakte

Die ALS-Ambulanz am Alfried Krupp Krankenhaus Essen und andere führende ALS-Zentren in Deutschland haben sich über das AmbulanzPartner-Netzwerk verknüpft, um die Versorgungsabläufe (vor allem für die Hilfsmittel- und Medikamentenversorgung) zu koordinieren und mit einem Fallmanagement zu unterstützen. Die Versorgungskoordination wird dabei über das Internetportal AmbulanzPartner „digitalisiert“. Auf der einen Seite werden den Patienten passende Versorgungspartner zugeordnet sowie notwendige Dokumente zur Verfügung gestellt, zum anderen werden sämtliche Versorgungsschritte digital im Sinne einer elektronischen Versorgungsakte erfasst.

Diese digitalen Strukturen ermöglichen auch eine gezielte Versorgungsforschung, also eine systematische Analyse der ALS-Versorgung im Allgemeinen sowie einzelner Hilfsmittel- oder Medikamentenverordnungen im Krankheitsverlauf in den einzelnen ALS-Zentren - aber auch einen Vergleich der Versorgungspraktiken der einzelnen Zentren untereinander.

Hilfsmittel

Hilfsmittel sind erforderlich um eine Muskelschwäche zu kompensieren, verlorene motorische Funktionen auszugleichen, bestehende Funktionen zu unterstützen und allgemein um den „Aktionsradius“ der Patienten trotz motorischer Defizite zu erhalten und private und/oder berufliche Teilhabe zu ermöglichen. Im Mittelpunkt steht die Versorgung mit Mobilitäts-, Transfer-, Kommunikations- und Pflegehilfen (Orthesen, Mobilitätshilfen, therapeutische Bewegungsgeräte (z.B. Bewegungstrainer für die Arme und Beine), unterschiedliche Formen von Kommunikationshilfen (z.B. Tablet-Computer bis hin zu modernen Lösungen zur Unterstützung der Computernutzung, und des Wohnumfeldes), Transferhilfen u.a.). Die gemeinsame Erarbeitung eines individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmten Konzeptes der Hilfsmittelversorgung ist einer der wesentlichen Schwerpunkte der spezialisierten ALS-Versorgung.

Heilmittel

Im Verlauf der Erkrankung werden verschiedene Maßnahmen der Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie notwendig. Die Versorgung in speziali-



Dr. med. Torsten Grehl



sierten Therapiezentren, die über ausreichende Erfahrungen mit der Behandlung von ALS-Patienten verfügen, ist wichtig, um Unsicherheiten auf Seite der Patienten, aber auch bei Therapeuten hinsichtlich einer geeigneten oder nachteiligen Behandlung zu vermeiden.

Die Physiotherapie umfasst z. B. die neurologische Krankengymnastik, Atemtherapie, das forcierte Sekretmanagement, Wärmeanwendung oder Massagebehandlung sowie die Lymphdrainage. Die Ergotherapie dient einer Aufrechterhaltung feinmotorischer Leistungen (z. B. Funktionen der Hände), bzw. einer Kompensation der durch die ALS eingeschränkten Funktionalität.

Unter dem Begriff „Logopädie“ werden sehr unterschiedliche Therapieverfahren für Menschen mit Sprech- und Schluckstörungen sowie mit Sprachstörungen zusammengefasst. Tatsächlich sind bei ALS-Patienten in der Regel ausschließlich die motorischen Funktionen des Sprechens und Schluckens beeinträchtigt, nicht jedoch die Wortfindung und das Sprachverständnis. Eine besondere Herausforderung ist die fortschreitende Schluckstörung, die bei der Mehrzahl der Patienten im Krankheitsverlauf auftritt.

Ernährung

Bei mehr als 30 % der Menschen mit ALS kommt es jedoch bereits im frühen Krankheitsverlauf zu einer relevanten Gewichtsabnahme nicht auf Grund des Verlustes an Muskelmasse, sondern in der Folge einer Schluckstörung oder eines dem Krankheitsprozess immanenten Gewichtsverlustes. In dieser Situation sollte frühzeitig eine spezialisierte Ernährungsberatung im Hinblick auf eine hochkalorische, lipidreiche Ernährung, ggf. die Substitution einer sog. „Trinknahrung“ oder aber die frühzeitige Anlage einer Magensonde (PEG) erfolgen.

Eine relevante Abnahme des Bodymassindex (BMI) hat nachgewiesenermaßen einen negativen Einfluß auf die Prognose und die Lebensqualität der Patienten. Bei der ALS dient die PEG in erster Linie der Verbesserung der Lebensqualität und ermöglicht es den Patienten das „Genuss-essen“ von der reinen Ernährung zu trennen. Die Beratung über die

genannten Therapieoptionen bei Schluckstörungen nimmt eine wichtige Rolle in der Beratungsstruktur der Sprechstunde ein. Patienten der ALS Ambulanz am Alfried Krupp Krankenhaus wird darüberhinaus angeboten die PEG-Anlage im Rahmen der mittlerweile etablierten Kooperation zwischen der Neurologischen Klinik und der Abteilung für Pneumologie durchführen zu lassen. Die entsprechenden Abläufe sind auf Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen abgestimmt und entsprechende räumliche und fachliche Ressourcen, einschließlich einer spezialisierten Atmungstherapeutin sind vorhanden.

Beatmung

Im Rahmen dieser Kooperation erfolgt schließlich auch, sobald erforderlich, eine Versorgung der Patienten mit einer nicht-invasiven Maskenbeatmung bei zunehmender Schwäche der Atemmuskulatur. Durch diese Massnahme kann nachweislich die Lebenszeit und die Lebensqualität der ALS-Patienten gesteigert werden, da die Symptome der Kohlendioxidanreicherung im Blut so reduziert werden können. Auch ein sog. Cough-Assist (Hustenunterstützer) kann die Lebensqualität der Patienten verbessern, da eine verbesserte „Lungensäuberung“ erreicht wird und in der Folge weniger Komplikationen auftreten. Die Aufklärung über Möglichkeiten einer evtl. auch nur vorübergehenden invasiven-maschinellen Beatmung, die Bedeutung für das Überleben und die zu erwartende Lebenssituation der Patienten oder auch über die Beendigung einer bereits eingeleiteten invasiven Beatmung erfolgen ausführlich in einem professionellen Setting und ggf. auch interdisziplinär in der ALS Ambulanz, die Kooperation mit der Klinik für Pneumologie ist hierbei wichtig und hilfreich für eine optimierte Versorgung der Patienten. Die Abstimmung wird durch eine spezialisierte Beatmungstherapeutin organisiert und durch die Nutzung einer gemeinsamen elektronischen Versorgungsakte (AmbulanzPartner) unterstützt. Da eine Schwäche der Atemmuskulatur bei Patienten mit einer ALS im Verlauf immer auftritt und im natürlichen Krankheitsverlauf bei den Patienten zum Tode führt, stellt diese Beratung über die Möglichkeiten einer Behandlung der sog. Hypoventilation einen der wichtigsten Eckpfeiler der Arbeit in einer ALS Ambulanz dar.

Die ALS Ambulanz im Essener Alfried Krupp Krankenhaus ist in alle wichtigen nationalen und internationale Strukturen eingebunden und hat eigens eine Patientendatenbank entwickelt, die auch an das „Deutsche Netzwerk für Motoneuronerkrankungen“ (MND-NET) angeschlossen ist. Enge Kooperationen insbesondere mit den ALS Ambulanzen der Charité in Berlin und den Universitätskliniken in Ulm, Jena und Hannover ermöglichen zusätzlich eine Optimierung von wissenschaftlichen aber auch von Versorgungsstrukturen. Die Verbesserung der Versorgung der betroffenen Patienten stellt dabei die zentrale Rolle der medizinischen Kooperationen dar.

Informationen

■ **Dr. med. Torsten Grehl**
 Leiter der ALS Ambulanz
 Oberarzt der Neurologischen Klinik
 Alfried Krupp Krankenhaus
 Rüttenscheid
 Alfried-Krupp-Str. 21
 45131 Essen
 Telefon +49 201 434.41529 (Study Nurse)
 Mail:
 torsten.grehl@krupp-krankenhaus.de
 http://als-krupp-krankenhaus.de

Neue, zielgerichtete Therapie bei *Staphylococcus aureus*-vermittelten Pyodermien und Sekundärinfektionen



Das Endolysin Staphefekt als erste Alternative zu Antibiotika

Jeder bakteriellen Infektion geht eine Kolonisierung durch das entsprechende Bakterium voraus, die im Falle von *Staphylococcus aureus*, als dem Hauptverursacher von Hautinfektionen, in der Nase und auf der Haut erfolgt. Aus der Besiedlung entwickeln sich Entzündungen, wenn die lokalen Hautbarrieren überwunden werden. Wegen des Resistenzrisikos und der relativ geringen Selektivität von Antibiotika ist deren Einsatz auf spätere Infektionsstadien beschränkt, während Endolysine als gezielte antibakterielle Enzyme eine neue Herangehensweise an die Behandlung von Infektionen eröffnen: Sie lassen sich zu einem früheren Zeitpunkt einsetzen, um bereits die Besiedlung durch *S. aureus* kontinuierlich zu unterdrücken, damit sich keine Infektionen entwickeln können. Das erste verfügbare Endolysin in der Humanmedizin ist Staphefekt, das sich gezielt gegen *S. aureus* – einschließlich MRSA – richtet. Dies scheint besonders vielversprechend für rezidivierende Pyodermien und chronische (Diabetes-) Wunden zu sein, wenn eine dauerhafte Exposition gegenüber *S. aureus* zu lokalen und systemischen Infektionen führt.

Die 3 Antibiotika-Plättchen (rechts) verhindern das Wachstum von MRSA nicht, weil die Bakterien dagegen resistent sind. Das Staphefekt-getränkte Plättchen links dagegen zeigt einen deutlichen Hemmhof, in dem alle MRSA-Bakterien abgetötet wurden, weil die Bakterien gegen das Endolysin nicht resistent werden können.

Staphylococcus aureus, Hautbesiedlung und -infektionen

Staphylococcus aureus ist ein kommensales Bakterium, das die meisten nosokomialen Infektionen und eine Vielzahl von Haut- und Schleimhautinfektionen verursacht. Es besiedelt etwa 50 bis 70 Prozent der Normalbevölkerung zeitweise, wobei das häufigste Reservoir die Nase bzw. die nasale Schleimhaut darstellt. 15 bis 20 Prozent der Bevölkerung sind permanent besiedelt, gesunde Haut dagegen nur vorübergehend. In der Regel bleibt die Kolonisierung unbemerkt, doch sie erhöht das Risiko für *S. aureus* bedingte Hauterkrankungen oder Wundinfektionen (1). *S. aureus* verursacht die meisten klassischen Pyodermien (Follikulitis, Furunkulose etc.), aber auch sehr häufig Sekundärinfektionen bei chronischen Hauterkrankungen mit geschädigter epithelialer Barriere (z. B. bei atopischem Ekzem, Rosazea). Im Falle des atopischen Ekzems (atopische Dermatitis, die sog. Neurodermitis) liegen Studien vor, die eine Häufigkeit von 70 bis 90 Prozent Kolonisierung der Patienten aufzeigen, während es zu anderen chronischen Hauterkrankungen mit gestörter Barrierefunktion kaum entsprechende Belege gibt. Wenn Entzündungssymptome auftreten, sich papulopustuläre Symptome zeigen oder die Entzündung trotz Behandlung rezidiert, sollte bei der Diagnose an *S. aureus*-vermittelte Entzündungen gedacht werden.

Leitliniengerechte Standardtherapie ergänzt durch eine neue, alternative Therapie

Die leitliniengerechte Standardtherapie bei oberflächlichen Infektionen sieht lokale Therapien mit Antibiotika oder Antiseptika vor, wobei Antibiotika unter Berücksichtigung des Risikos für Resistenzentwicklung und Sensibilisierung eingesetzt werden sollten. Sowohl Antiseptika als auch Antibiotika eignen sich nur für kurze Behandlungsintervalle, um einerseits die Resistenzbildung der Bakterien zu minimieren, andererseits die Hautflora nicht weiter zu destabilisieren. Da gerade *S. aureus* in den letzten Jahren Resistenzen entwickelt hat oder bereits als MRSA auftritt, ist hier die Resistenzproblematik allgegenwärtig.

Seit einiger Zeit steht eine alternative Therapie zu Antibiotika gegen *S. aureus* zur Verfügung: ein Endolysin – ein zielgerichtetes antibakterielles Enzym. Natürliche Endolysine stammen aus Bakteriophagen. Dies sind Viren, die ausschließlich „ihre“ ganz spezifischen Wirtsbakterien infizieren und sich darin vermehren. Ein Endolysin des Phagen stellt die Freisetzung der fertiggestellten Nachkommen sicher, indem es die Zellwand aufschneidet, sodass das gekaperte Bakterium platzt. Ein niederländisches Biotechnologieunternehmen hat zusammen mit Forschern der ETH Zürich ein Endolysin entwickelt, Staphefekt, das ausschließlich *S. aureus*-Bak-

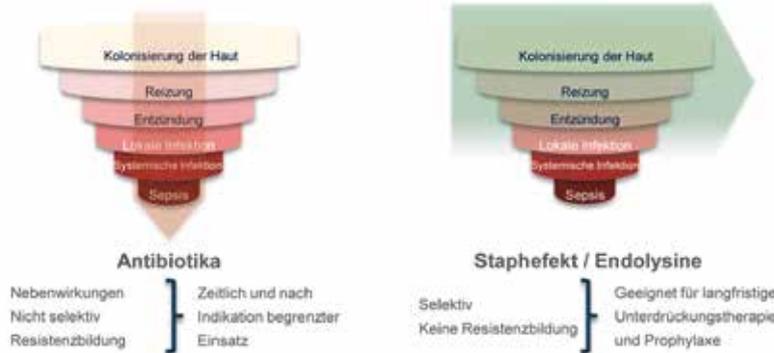


Dr. rer. nat. Bettina Hofer



Dr. Bjorn Herperts, MD, PhD

Abb. 1: CIC-Modell
Modell des „Colonisation-
Infection-Continuum“



Das Modell des „Colonisation-Infection-Continuum“

Jeder lokalen Reizung, Entzündung oder Infektion geht die Besiedlung durch das jeweils ursächlich beteiligte Bakterium voraus. So können auch die verschiedenen Infektionstypen, die von *S. aureus* verursacht werden, über eine Abfolge verschiedener Stufen oder Stadien beschrieben werden: als „Colonisation-Infection-Continuum“ (CIC, Abb. 1). Wenn lokale Barrieren der Haut durch Verletzungen oder chronische Hauterkrankungen geschädigt sind, können sich lokale Infektionen zu schweren systemischen Infektionen und im schlimmsten Fall auch zur Sepsis weiterentwickeln.

Antibiotika werden erst in späteren Infektionsstadien eingesetzt. Aber selbst nach erfolgreicher antibiotischer Behandlung verursacht die hohe Prävalenz von *S. aureus* eine schnelle Wiederbesiedlung bei anfälligen Menschen, was zu wiederkehrenden Infektionen führt.

Das Endolysin Staphefekt induziert keine Resistenzen auf Seiten der Staphylokokken und verschont alle anderen Bakterien der Hautflora. Daher kann dieses Endolysin – anders als Antibiotika – bereits in frühen Stadien des CIC eingesetzt werden, damit die Last der Besiedlung durch *S. aureus* reduzieren und durch kontinuierliche Anwendung eine fortschreitende Entwicklung lokaler Reizungen zu schweren Stadien der Entzündung und Infektion unterbinden. Diese Strategie erwies sich in Fallstudien zum atopischen Ekzem (s. Abb. 2) und zu rezidivierender Furunkulose als erfolgreich.

Dies zeigt, dass uns Endolysine in die Lage versetzen, frühzeitig und nachhaltig in den Prozess des CIC einzugreifen, bevor Infektionen entstehen.

Endolysine können aber nicht nur früh oder gar vorbeugend, sondern auch zur dauerhaften Unterdrückungs- oder Erhaltungstherapie eingesetzt werden, weil Bakterien keine Resistenzen dagegen entwickeln. So könnte sogar Wundinfektionen vorgebeugt werden, weil diese zielgerichteten Enzyme bereits die Besiedlung durch „ihre“ Wirtsbakterien verhindern und damit eine weitere Ausbreitung und das Entstehen von Infektionen unterbinden.

Fallbeispiel: Atopisches Ekzem (Neurodermitis)

Ein 29-jähriger Mann litt unter rezidivierendem atopischen Ekzem, vor allem an den Händen und getriggert durch das Tragen von Handschuhen während der Arbeit (Abb. 2, links). Ein- bis zweimal monatlich wurde eine kurze Therapie mit lokalen Corticosteroiden verordnet. Vor der Therapie mit Staphefekt (in Gladskin Eczema Creme) wurde *S. aureus* in den Hautläsionen der Hand nachgewiesen. Drei Tage nach Beginn der Staphefekt-Behandlung berichtete der Patient über nachlassende Entzündungssymptome wie Rötung und Jucken (Abb. 2, rechtes Foto). Nach sechs Wochen war *S. aureus* nicht mehr nachweisbar, während sich die Anzahl der übrigen Hautbakterien nicht verändert hatte. Während der Anwendung über insgesamt 24 Monate traten zwei Schübe wegen Unterbrechung der Behandlung auf, die Anwendung von Corticosteroiden war fast nicht mehr notwendig.

Fallbeispiel: Furunkulose

Ein 18-jähriger Patient mit Hyper-IgE-Syndrom, einem schweren Immundefekt, litt von Geburt an unter rezidivierenden, schmerzhaften und von *S. aureus* verursachten Furunkeln am ganzen Körper. Aufgehende Furunkel führten zur Entstehung neuer Entzündungsherde in benachbarten Hautregionen. Diese entwickelten sich häufig zu Abszessen und schweren Hautentzündungen, sodass Antibiotikatherapien und Krankenhausaufenthalte er-



Abb. 2: Fallstudie atopisches Ekzem

forderlich waren. Staphefekt (in Gladskin Eczema Creme) wurde zweimal täglich angewendet, um die *S. aureus*-Besiedlung zu unterdrücken und die Bildung neuer Geschwüre zu verhindern. Außerdem wurde unter Aufsicht des Hausarztes auf die offenen Geschwüre Staphefekt (in Gladskin Eczema Gel) „off-label“ aufgetragen. Nach täglicher An-

Referenzen

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k + IDA Leitlinie: Diagnostik und Therapie Staphylococcus bedingter Infektionen der Haut und Schleimhäute. April 2011 (zitiert am 28.03.2017). URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-038i_S2k_Staphylococcus_aureus_2011-06.pdf
2. Hershers BL, Badoux P, Totté JEE, Pietersma F, Eichenseher F, Loessner MJ. Specific lysis of methicillin susceptible and resistant Staphylococcus aureus by the endolysin Staphefekt SA.100. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EC-CMID); Barcelona, 2014.
3. Hershers BL, Badoux P, Pietersma F, Eichenseher F, Loessner MJ. Specific lysis of Staphylococcus aureus by the bacteriophage endolysin Staphefekt SA.100: in vitro studies and human case series. Antibiotic alternatives for the new millenium; London, 2014.
4. Hershers BL, Offerhaus M. Vortrag, präsentiert anlässlich des "Royal Society of Medicine Medical Innovation Spring Summit 2015", London. Link unter: <https://www.staphefekt.com/en/newspublications>.
5. Hautfreund 1/16, S. 19. Ergebnisse aus Produkttest von Gladskin Eczema des Dt. Neurodermitis Bund e.V. „Neuer Behandlungsansatz bei Neurodermitis wegen zentraler Rolle von *S. aureus*-Bakterien“ http://www.hautfreund.de/pdf/HF_1-16.pdf

wendung zeigten entleerte Abszesse keine Anzeichen neuer Infektionen, alte Läsionen waren abgeheilt. Es traten keine neuen Infektionen auf.

Klinische Studie zum atopischen Ekzem am Erasmus Uniklinikum in Rotterdam

Seit Juli 2016 läuft an der Erasmus Uniklinik Rotterdam eine klinische Studie, die untersuchen soll, inwieweit die Behandlung mit Staphefekt bei Neurodermitispatienten eingesetzt werden kann. Die randomisierte Doppelblindstudie unter Leitung von Prof. Dr. Suzanne Pasmans umfasst insgesamt 100 Patienten und Patientinnen. Jedem Patienten werden zu verschiedenen Zeitpunkten Hautabstriche entnommen, die zur Bestimmung der Menge an Staphylokokken auf der Haut dienen. Neben der Staphefekt-haltigen Creme (Gladskin Eczema Creme) bzw. dem Placebo erhalten die Probanden zusätzlich eine Corticosteroid-Creme, die zu jeder Untersuchung gewogen wird. So wollen die Forscher dokumentieren, wieviel Creme der Patient zusätzlich benutzt hat.

Die Studienergebnisse werden für Anfang 2018 erwartet und sollen die Fragen beantworten, ob Gladskin die Bakteriendichte und -zusammensetzung auf der Haut des Patienten verändert, die Symptome mildert und der Bedarf an Corticosteroiden zurückgeht. Da der Wirkstoff nicht als Arzneimittel klassifiziert ist, sondern als Medizinprodukt EU-weit zugelassen ist, kann jedoch schon auf verschiedene Erfahrungen zurückgegriffen werden. So zeigten Kooperationen mit der niederländischen Interessengemeinschaft VMCE und dem Deutschen Neurodermitis Bund e.V. (5) sowie erste medizinische Fallstudien, dass bei atopischem Ekzem eine deutliche Verbesserung des Hautbildes mit Staphefekt erreicht werden kann. Dies hängt im Einzelfall jedoch davon ab, wie entscheidend die Rolle von *S. aureus* im Einzelfall ist.

Potential des Endolysins

Patienten mit atopischem Ekzem sind nur eine Gruppe von Menschen mit Hauterkrankungen, die

von der Endolysin-Behandlung profitieren können. Diese Technologie hat bereits bei anderen Hauterkrankungen mit Sekundärinfektionen (wie Rosazea und Akne) – oder wie in dem Fallbeispiel zur rezidivierenden Furunkulose – sehr gute Resultate erzielt und könnte auch bei anderen *S. aureus* vermittelten Hautinfektionen eingesetzt werden.

Für die Weiterentwicklung der Endolysintherapie ist der nächste logische Schritt, Strategien zur Wundversorgung zu entwickeln. Diabetischer Ulkus, Brandwunden und Dekubitus sind häufig mit *S. aureus* infiziert, oft auch mit MRSA. Das aktuelle Endolysin könnte nicht nur therapeutisch zur Behandlung dieser Infektionen eingesetzt werden, sondern auch präventiv, indem es den weiteren Verlauf vom Stadium der Besiedlung zur lokalen Wundinfektion unterbricht, und so letztlich Osteomyelitis verhindern könnte, die bei Diabetes häufiger zur Amputation führen kann. Vor kurzem ist die Entwicklung eines Staphefekt-Endolysins der zweiten Generation gelungen: dieses neue Endolysin richtet sich auch gegen Koagulase-negative Staphylokokken, – die Mikroorganismen, die hauptsächlich für Protheseninfektionen verantwortlich sind.

Darüber hinaus sind Endolysine generell eine sinnvolle und langfristige Alternative zu Antibiotika: Bakterien können keine Resistenzen gegen Endolysine entwickeln, und Tests mit Staphefekt haben gezeigt, dass MRSA ebenso effektiv abgetötet wird wie sensitive *S. aureus*-Bakterien. Bedingt durch die ausbleibende Resistenzbildung haben Endolysine das Potential dauerhaft als vorbeugendes Mittel eingesetzt zu werden: Sie töten *S. aureus* im Stadium der Kolonisierung ab, bevor diese problematische Infektionen verursachen. Dies wäre ein Paradigmenwandel in dem Herangehen an *S. aureus*-vermittelte Infektionen.



Abb. 3: Fallbeispiel Furunkulose

Informationen

■ **Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland**
Dr. Bjorn Herpers
Boerhaavelaan 26
2035 RC Haarlem
<http://www.streeklabhaarlem.nl>
E-mail: info@streeklabhaarlem.nl
medizinischer Berater für Microcos Human Health B.V.

■ **Microcos Human Health BV**
Microcos entwickelt die weltweit ersten zielgerichteten antibakteriellen Produkte, um Antibiotika zu ersetzen.
A. van Leeuwenhoeklaan 9
Gebouw SR, 3721 MA Bilthoven
+31 (0) 88 800 7100
E-mail: info@gladskin.com
www.gladskin.com

■ **Microcos Food Safety BV**
Nieuwe Kanaal 7P
6709 PA Wageningen
The Netherlands
Tel: +31 (0) 88 800 7151
E-mail: info@microcos.com
www.phageguard.com

Gesundheitsgefahr durch Listerien in Lebensmitteln natürlich gebannt

Das Biotechnologieunternehmen Microcos BV hat erkannt, dass die Natur gewöhnlich die besten Lösungen anbietet, wie zum Beispiel die Fähigkeit von Phagen, pathogene Bakterien zu eliminieren. Auf Basis dieser bahnbrechenden Technologie konnte Microcos sein PhageGuard Lister gegen Listerien auf den Markt bringen.

PhageGuard ist ein Cocktail von Bakteriophagen (kurz: Phagen), die effektiv *Listeria monocytogenes* beseitigen. Phagen sind die natürlich vorkommenden Feinde der Bakterien. Sie haben einen engen Wirtsbereich, beeinträchtigen weder wünschenswerte Bakterien in Lebensmitteln noch im menschlichen Magen-Darm-Trakt und verändern die sensorisch fassbaren Eigenschaften – Geschmack, Konsistenz oder Farbe – des Endprodukts nicht.

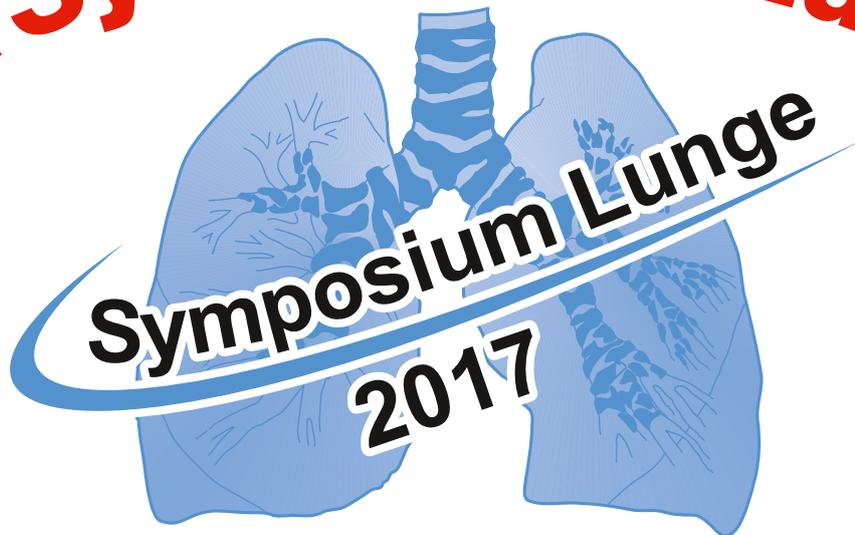
PhageGuard wird durch Aufsprühen oder Eintauchen aufgebracht, sodass es Lebensmittelhersteller leicht in den Produktionsablauf integrieren können. Die Produkte sind beim „Organic Material Review Insti-

tute“ (USA) registriert und können bei Verarbeitung natürlicher und organischer Lebensmittel eingesetzt werden. Erwartungsgemäß gibt es weltweit weitestgehend eine behördliche Zulassung als kennzeichnungsfreie Verarbeitungshilfsstoffe. Phagen sind für Hersteller die kostengünstigste Maßnahme, die am Markt verfügbar ist. Erstmals gibt es keine Notwendigkeit zur Abwägung zwischen der Lebensmittelqualität und ihrer Sicherheit.

Listeria monocytogenes ist die größte Bedrohung für die Lebensmittelsicherheit, wegen der hohen Sterblichkeitsrate (über 20 Prozent) und der besonderen Gefahr für Schwangere und ungeborene Babys. Das tückische Bakterium vermehrt sich noch bei Kühlttemperaturen, sodass Fertiggerichte, Fleischprodukte, Käse, Meeresfrüchte und Salate besonders durch Kontaminationen gefährdet sind.

Mehr Informationen über die Wirkung von Phagen unter: <http://www.phageguard.com/how-phages-work/>

10. Symposium Lunge



COPD und Lungenemphysem

**Leben mit Atemwegserkrankungen
Symptome, Ursachen, Diagnostik und
Therapieoptionen**

Am Samstag, 02. September 2017

9:00 bis 17:00 Uhr

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

Eintritt frei!

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

www.lungenemphysem-copd.de

Veranstalter:



Mitveranstalter:

